

Diagnostyka kandydozy i przepuszczalności jelitowej u pacjentów Warszawskiego Hospicjum dla Dzieci

Diagnostics of candidiasis and intestinal permeability in patients of the Warsaw Hospice for Children

Tomasz Dangel¹, Artur Januszaniec¹, Teresa Joanna Stradomska², Małgorzata Murawska¹, Magdalena Karkowska¹, Katarzyna Kozera³

¹Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci w Warszawie

²Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³Zakład Anatomii Prawidłowej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Streszczenie

Dotychczas stosowane badania mikrobiologiczne w diagnostyce zakażeń *Candida* u pacjentów hospicjum domowego dla dzieci – w świetle nowej wiedzy na temat nieszczelności jelit – uznano za niewystarczające. Dokonano oceny nowych metod diagnostycznych: wskaźnika D-arabinitolu do L-arabinitolu w moczu oraz testu absorpcji cukrów. Za pomocą tych badań rozpoznano inwazyjną kandydozę u 43%, natomiast nieszczelność jelit u 46% badanych. Wykazano istotnie statystycznie zależności między nieszczelnością jelit a wiekiem, antybiotykoterapią i stosowaniem mikstury oczyszczającej. Stwierdzono pozytywną zależność między dietą wysokowęglowodanową i kandydozą. Wykazano, że obydwie badania są przydatne i mogą być wykonywane w warunkach domowych przez pielęgniarki hospicjum.

Słowa kluczowe: opieka paliatywna, dzieci, *Candida*, przepuszczalność jelitowa, zespół nieszczelnego jelita, arabinitol, laktuloza, mannitol.

Abstract

Microbiological tests to diagnose *Candida* infections in patients of hospice home care program – in the light of new research on intestinal permeability – were considered insufficient. Two new tests were evaluated: urinary D-/L-arabinitol ratio and sugar absorption test. Invasive candidiasis was diagnosed in 43% and intestinal hyperpermeability in 46% of cases. Relationships among intestinal hyperpermeability versus age, antibiotics and the cleansing mixture were proved statistically significant. Positive relationship was found between candidiasis and hypercarbohydrate diet. Both tests are useful and may be performed at home environment by hospice nurses.

Key words: palliative care, children, *Candida*, intestinal permeability, leaky gut syndrome, arabinitol, lactulose, mannitol.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dangel, Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci, ul. Agatowa 10, 03-680 Warszawa, tel. +48 22 678 16 11, e-mail: dangel@hospicjum.waw.pl

WSTĘP

Kandydoza (drożdżycyca) jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym grzybami z rodzaju *Candida*, najczęściej z gatunku *Candida albicans* (*C. albicans*).

Badania mikrobiologiczne, prowadzone regularnie u wszystkich pacjentów Warszawskiego Hospicjum dla Dzieci (WHD), pozwalają na stwierdzenie obecności grzybów *Candida* (kolonizacja) u niektórych

z nich. Nie pozwalają natomiast rozpoznać zakażenia inwazyjnego. W latach 2004–2006 częstość izolacji tych grzybów wyniosła 41% w materiałach pobieranych z dróg oddechowych. Wśród nich *C. albicans* stanowiła 56%. Wyizolowano ponadto: *Candida krusei* (21%), *Candida tropicalis* (9%), *Candida parapsilosis* (6%) i inne [1].

Istnieje zatem potrzeba wprowadzenia dodatkowych badań umożliwiających rozpoznawanie inwazyjnej kandydozy, u pacjentów leczonych w warun-

kach domowych, często znajdujących się w odległości 100 km od laboratorium. Metodą, która pomimo dostępności nie była dotychczas w tych warunkach stosowana, jest badanie stosunku D-arabinitolu do L-arabinitolu w moczu (DLA). Wykazano, że D-arabinitol jest metabolitem *C. albicans*, a także *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* i *Candida lusitanae*. *Candida krusei* wytwarza śladowe ilości D-arabinitolu, natomiast *Candida glabrata* i *Candida neoformans* nie produkują D-arabinitolu [2, 3]. Brak danych na temat *Candida rugosa*. D-arabinitol można mierzyć w surowicy i w moczu. Przydatność DLA potwierdzono w badaniach klinicznych [3–6]. Ponadto opracowano normy DLA na podstawie badania zdrowych polskich dzieci [7].

Candida albicans (*C. albicans*) w organizmie człowieka jest saprofitem, który wchodzi w skład mikroflory fizjologicznej i nie przekracza naturalnych barier skóry i błon śluzowych. W stanach patologicznych może jednak dochodzić do penetracji tych barier. O ile uszkodzenia ciągłości skóry są łatwe do zauważenia, to rozpoznanie nieszczelności błon śluzowych wymaga specjalnej diagnostyki. Do oceny przepuszczalności bariery jelitowej u dzieci i dorosłych używa się testu absorpcji cukrów (TAC), który polega na wprowadzeniu do przewodu pokarmowego mannitolu i laktulozy, następnie oznaczeniu ich stężeń w porcji moczu zebranej w ciągu 5 godz. i obliczeniu wskaźnika przepuszczalności jelitowej (stosunek stężeń laktuloza/mannitol) [8]. Dotychczas nie opublikowano pracy porównującej wyniki badań DLA i TAC. Przeprowadzenie obydwu badań w populacji chorych o wysokim ryzyku zapadalności na kandydozę i nieszczelność jelit pozwoliłoby zweryfikować w warunkach klinicznych hipotezę o współistnieniu obydwu schorzeń.

Niemiecki lekarz Wolfgang von Krause przeprowadził na sobie eksperyment, spożywając 10^{12} komórek *C. albicans*, które z przewodu pokarmowego przeniknęły do krwi i moczu [9]. Udowodnił w ten sposób, że *C. albicans* może penetrować barierę jelitową. Zjawisko to zostało następnie potwierdzone w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach [10]. Udowodniono, że *C. albicans*, powodując nieszczelność jelit, umożliwia przechodzenie obcego białka pokarmowego do układu krążenia [11]. W badaniu *in vitro* wykazano, w jaki sposób *C. albicans* pokonuje kolejną barierę – śródbłonek naczyń krwionośnych [12]; dotyczy to również bariery krew – mózg [13].

Zjawisko przenikania drobnoustrojów przez barierę jelitową znane było od dawna. Początkowo używano określenia „migracja przezścienna” (*transmural migration*) [14]. Następnie wprowadzono termin „translokacja” (*translocation*) [15]. Oznacza ono przedostawanie się mikroorganizmów z przewodu pokarmowego do krezkowych węzłów chłonnych i następnie do innych narządów. *Candida albicans* nie jest

jedynym drobnoustrojem, który potrafi przenikać barierę jelitową. Do bakterii mających dużą zdolność translokacji należą *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis*. Według Berga translokacja spowodowana jest trzema czynnikami: przerostem bakterii jelitowych, immunosupresją i zwiększeniem przepuszczalności lub uszkodzeniem błony śluzowej [16].

Antybiotyki powodują zakłócenie stosunków ilościowych i jakościowych fizjologicznej mikroflory oraz selekcję szczepów opornych, co prowadzi do nadmiernego rozplemu niektórych gatunków (przerost bakterii jelitowych) [17]. Zjawisko to dotyczy szczególnie *Candida* [18]. Podawanie antybiotyków szerokowachlarzowych zwiększa populację drożdżaków w przewodzie pokarmowym od 10 do 100 razy. Zmienia się także gatunek drożdżaków kolonizujących przewód pokarmowy po terapii antybiotykowej z *C. albicans* na inne. Można zauważyć różnice dotyczące zarówno częstości kolonizacji, jak i gęstości komórek drożdżaków w przewodzie pokarmowym w zależności od stosowanej terapii. Antybiotyki o aktywności wobec bakterii beztlenowych zwiększają częstość kolonizacji, jak również wielkość populacji drożdżaków w porównaniu z lekami niemającymi takiej aktywności [17].

Autorzy pracy przeglądowej na temat nieszczelności jelitowej i związanych z nią chorób występujących u dzieci wymieniają szereg czynników prowadzących do tego zaburzenia, m.in. inhibitory syntezy prostaglandyn (niesteroidowe leki przeciwzapalne), gliadynę (składnik glutenu), estry sacharozy i kwasów tłuszczowych (E473 – emulgator i stabilizator produktów spożywczych, obecny w diecie przemysłowej dla dzieci), kaprynian sodu, enteropatogenną *Escherichia coli*, rotawirusy i zonulinę; pomijają jednak *C. albicans*. Autorzy wymieniają następujące choroby, które przebiegają z nieszczelnością jelit u dzieci: celiakia, cukrzyca typu 1, nieswoiste zapalenia jelit oraz choroby atopowe (np. astma oskrzelowa) [19].

Pomijanie roli *C. albicans* w patogenezie nieszczelności jelit i chorób powstających wskutek reakcji alergicznych na antygeny pokarmowe można zauważyć także w innych publikacjach [20]. Skutkiem tego jest pominięcie innych, pierwotnych czynników, które powodując dysbakteriozę, immunosupresję i patogenność (wirulencję) *C. albicans*, przyczyniają się do nieszczelności jelit. Należy wśród nich wymienić: antybiotyki, steroidy, cytostatyki, żywienie dożylnie, hiperglikemię, niedożywienie, utrzymywanie cewnika w żyłę centralnej, długi pobyt na oddziale intensywnej terapii [21].

Do nieszczelności jelit może dochodzić wskutek różnych mechanizmów. Wykazano, że toksyna cholery ZOT (*zonulin occludens toxin*) [22] oraz ludzka zonulina, określana jako modulator ścisłych połączeń międzykomórkowych (*tight junctions*) [23], zwiększają

w sposób odwracalny przepuszczalność jelitową. Fasano właśnie mechanizmowi związanemu z zonuliną i przechodzeniem makromolekuł przez ścisłe połączenia międzykomórkowe, które stają się nieszczelne pod wpływem zonuliny, przypisuje zasadniczą rolę w powstawaniu chorób autoimmunologicznych i nowotworowych [24].

Natomiast *C. albicans* penetruje barierę jelitową na kilka sposobów [25]; jednym z nich jest niszczenie nabłonkowej kadheryny [26]. Nie opisano interakcji między *C. albicans* i zonuliną.

Fasano zaczął od niedawna używać określenia „nieszczelne jelito” (*leaky gut*) – uważanego za „nienaukowe” i opatrywanego cudzysłowem lub określeniami „tak zwany” lub „rzekomy” – jako synonimu „nadmiernej przepuszczalności jelitowej” (*intestinal hyperpermeability* lub *increased intestinal permeability*) [20]. Można zatem przypuszczać, że określenie „zespół nieszczelnego jelita” (ZNJ) (*leaky gut syndrome*), używane dotychczas głównie w medycynie naturalnej (alternatywnej) [27], zostanie zaakceptowane także w medycynie akademickiej (konwencjonalnej). Koncepcja ZNJ zapewne pozwoli zrozumieć patogenezę wielu schorzeń uważanych dotychczas za nieuleczalne, cywilizacyjne, o nieznanym etiologii, idiopatyczne itd. Przyjęcie tej koncepcji nie będzie jednak łatwe, ponieważ znaczna część przyczyn ZNJ ma charakter jatrogenny, a toksyczne metody terapii są mocno zakorzenione w obecnym systemie farmaceutyczno-medycznym. Oczywiście nie ma żadnych racjonalnych argumentów, aby te szkodliwe metody miały być stosowane u pacjentów, wobec których definitywnie zakończono leczenie w szpitalu i których wypisano do hospicjum domowego. Ochrona pacjentów hospicyjnych przed tymi metodami będzie jednak wymagała krytycznej oceny terapii dotychczas zalecanych i powszechnie stosowanych w medycynie paliatywnej (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, steroidy, antybiotyki, inhibitory pompy protonowej, dieta przemysłowa, cytostatyki i inne).

U pacjentów hospicjum domowego dla dzieci może występować immunosupresja spowodowana

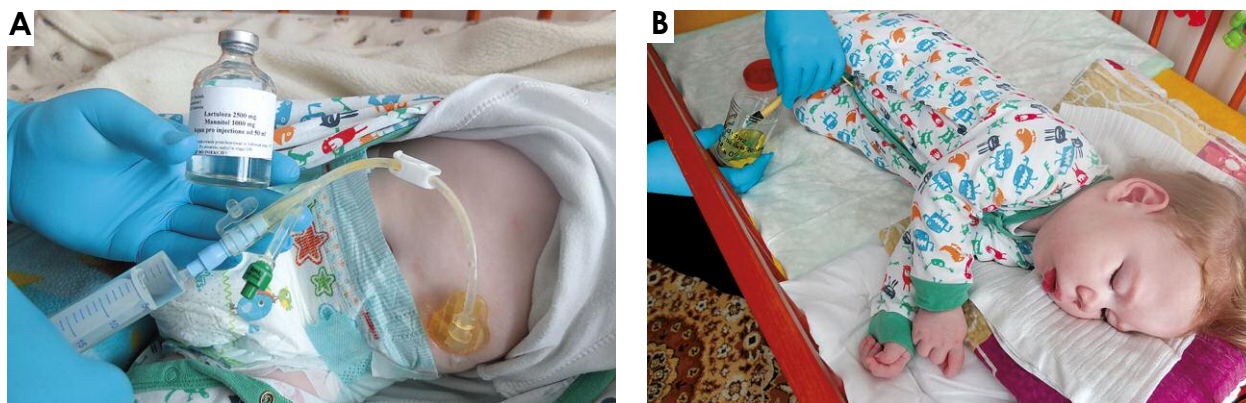
różnymi czynnikami, np. wyniszczeniem z powodu dysfagii, steroidoterapią lub chemioterapią. Stwierdzono, że pozytywny wpływ na układ immunologiczny wywiera witamina D, nasilając reakcję obronną w kandydozie [28]. Wykazano także związek między działaniem witaminy D a zachowaniem szczelności bariery jelitowej [29]. Opisano model patogenezы alergii pokarmowych u dzieci, w którym przyczyną pierwotną jest deficyt witaminy D, a ogniwami pośrednimi miejscowe zaburzenia immunologiczne, dysbakterioza i nieszczelność bariery jelitowej [30]. Te powody, a także inne (np. profilaktyka złamań patologicznych) spowodowały, że pacjenci WHD otrzymują od 2009 r. kontrolowane dawki witaminy D.

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena przydatności dwóch metod diagnostycznych – DLA i TAC – w warunkach hospicjum domowego dla dzieci. Wprowadzenie obydwu metod ma na celu umożliwienie rozpoznawania inwazyjnej kandydozy i nieszczelności jelit u pacjentów WHD, identyfikację i ograniczenie czynników chorobotwórczych (szczególnie jatrogennych) oraz ocenę metod profilaktycznych i leczniczych stosowanych w WHD.

MATERIAŁ I METODY

Dla personelu medycznego WHD zorganizowano konferencję naukowo-szkoleniową, na której przedstawiono aktualną wiedzę o kandydozie i nieszczelności jelit oraz metodologię badań DLA i TAC. Następnie opracowano procedury obydwu badań (załączniki 1. i 2.) oraz informację dla rodziców na temat TAC w celu uzyskania świadomej zgody na badanie (załączniki 3. i 4.). Uzyskano zgodę rodziców na badanie TAC u 24 pacjentów. Dla tych pacjentów zamówiono roztwór laktulozy i mannitolu w Farmaceutycznym Zakładzie Naukowo-Produkcyjnym „Biocheffa” w Sosnowcu.



Ryc. 1. Test absorpcji cukrów (TAC). A. Podanie roztworu laktulozy i mannitolu do żołądka przez gastrostomię. B. Pobranie moczu wydzielonego przez 5 godz. przez cewnik wprowadzony do pęcherza moczowego

Wszystkie badania z udziałem pacjentów zostały przeprowadzone w ich domach przez zespół pielęgniarski WHD (ryc. 1.).

Badania chromatograficzne DLA i TAC (a także badanie stężenia 25(OH)D w surowicy) wykonywano w Pracowni Badań Radioimmunologicznych i Biochemii – Zakładu Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Stężenia D-/L-arabinitolu oznaczano w jednorazowych porcjach moczu. Próbkę przechowywano w temperaturze $< -20^{\circ}\text{C}$. Stężenia DLA w moczu (próbka 10–20 μl) oznaczano jako pochodne trójfluorooctowe metodą chromatografii gazowej zgodnie z procedurą opisaną wcześniej [7].

Oznaczenia stężeń mannitolu i laktulozy przeprowadzano w moczu zbieranym zgodnie z opisaną procedurą (załącznik 1.). Próbkę przechowywano w temperaturze $< -20^{\circ}\text{C}$. Do analizy pobierano 100 μl moczu. Mannitol i laktulozę przeprowadzano w pochodne trójmetylosililowe i jako takie separowano i oznaczano metodą chromatografii gazowej, stosując zmodyfikowaną procedurę [31].

Przyjęto następujące normy dla badania DLA w 6 grupach wiekowych: ≤ 1 . roku życia – 3,5, $> 1 \leq 3$ lat – 3,3, $> 3 \leq 7$ lat – 3,0, $> 7 \leq 10$ lat – 2,7, $> 10 \leq 18$ lat – 2,4 [7], > 18 lat – 2,6 [4].

Wobec braku norm testu TAC dla dzieci, na podstawie wyników badań innych autorów [8, 32, 33], przyjęto jako wartości graniczne 0,029/0,03, służące do interpretacji wyników u badanych dzieci (≥ 1 . roku życia). Z powodu braku w piśmiennictwie norm TAC u niemowląt z badania wyłączono dzieci poniżej 1. roku życia.

Do koordynacji badań, w tym utrzymywania stałego kontaktu z pracownią chromatografii, oddelegowano dwie pielęgniarki WHD. Wyniki badań, po omówieniu na odprawie zespołu WHD, wprowadzano do odpowiednio przygotowanych arkuszy, które pozwalają na analizę z uwzględnieniem badań mikrobiologicznych oraz obserwacji klinicznych.

Badania DLA i TAC przeprowadzono w okresie grudzień 2012 r. – kwiecień 2013 r.

Koszt jednego badania DLA wynosił 90 zł, koszt badania TAC 320 zł (w tym koszt roztworu laktulozy i mannitolu – 60 zł), a koszt badania 25(OH)D – 60 zł. Badania zostały sfinansowane przez Fundację WHD.

Badania mikrobiologiczne w kierunku *Candida* (BMC) wykonywano w Pracowni Diagnostyki Mikrobiologicznej – Zakładu Mikrobiologii i Immunologii Klinicznej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”.

Witaminę D (Devikap) podawano w stałej codziennej dawce (z wyjątkiem okresów ekspozycji na słońce), starając się uzyskać stężenie 25(OH)D w surowicy w granicach 50–80 ng/ml. Zakres ten przyjęto na podstawie własnych badań osteoporozy i ryzyka zła-

mań u pacjentów WHD, przeprowadzonych wcześniej.

Pacjenci otrzymywali albo diety wysokowęglowodanowe – dietę własną rodziców lub dietę przemysłową (pod kontrolą lekarza WHD lub Poradni Żywnościowej Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”), albo zbilansowaną dietę niskowęglowodanową (u dzieci z padaczką była to dieta ketogenna) zaprojektowaną przez lekarza WHD (tab. 1. i 2.). Tylko jedno niemowlę otrzymywało pokarm matki.

Badano zależności statystyczne między wynikami testów DLA i TAC oraz antybiotykoterapią, dietą, mieszturą oczyszczającą [34] (skład: olej lniany, ekstrakt z aloesu [35], sok z cytryny), 25(OH)D, olejem kokosowym [36, 37].

W analizie liczebności wykorzystano funkcję χ^2 w postaci logarytmicznej (tzw. funkcja G). Poziom $p \leq 0,05$ przyjęto we wszystkich analizach za istotny.

WYNIKI

Wyniki uzyskane u 24 pacjentów, u których wykonano obydwa badania (TAC i DLA) przedstawiono w tabeli 1. Ponadto u 16 innych pacjentów wykonano badanie DLA (bez testu TAC) (tab. 2.).

Pozytywny wynik testu TAC (nieszczelność jelit) uzyskano u 11 pacjentów, a negatywny u 13 ($n = 24$). Pozytywny wynik badania DLA (kandydoza) uzyskano u 19 pacjentów, a wynik negatywny u 21 ($n = 40$).

U 9 pacjentów ($n = 24$), za pomocą testów TAC i DLA wykluczono obydwa schorzenia; jednak u 3 spośród nich wyhodowano *Candida glabrata*, która nie produkuje D-arabinitolu (tzn. inwazyjnej kandydozy wywołanej tym gatunkiem nie można rozpoznać badaniem DLA) (tab. 1., grupa 3.). Ta sama wątpliwość dotyczy pacjenta nr 23 (tab. 1.) zakażonego *Candida rugosa*.

U 5 pacjentów w badaniu chromatograficznym rozpoznano zakażenie *Aspergillus* (produkuje mannitol), co następnie potwierdzono wizją lokalną, stwierdzając zagrzybienie mieszkań (tab. 1.).

Pozytywne wyniki BMC uzyskano u 20 pacjentów (51%, $n = 39$), wyodrębniając następujące gatunki drożdżaków: *Candida albicans* ($n = 10$), *Candida parapsilosis* ($n = 4$), *Candida glabrata* ($n = 3$), *Candida lusitanae* ($n = 1$), *Candida rugosa* ($n = 1$) i *Candida tropicalis* ($n = 1$).

W grupie 19 pacjentów, u których podwyższony wynik DLA wskazywał na kandydozę inwazyjną, tylko u 10 wyhodowano *Candida* produkujące D-arabinitol. Natomiast w grupie 19 pacjentów, u których wykluczono inwazyjną kandydozę badaniem DLA i przeprowadzono BMC, u 6 wyhodowano *Candida* produkujące D-arabinitol. Z kolei w grupie 11 pacjentów, u których rozpoznano nieszczelność jelit badaniem TAC, *Candida* wyhodowano u 8. U pacjenta nr 23 (tab. 1.), u którego wyhodowano *Candida rugosa*, wynik bada-

Tabela 1. Zestawienie wyników testu absorpcji cukrów (TAC), wskaźnika arabinitolu (DLA), badań mikrobiologicznych (BMC), witaminy D (25(OH)D) oraz danych klinicznych – grupy 1, 2, 3 i 4

Lp. Pacjent	Rozpoznanie ICD-10	Wiek lata	TAC		DLA			BMC	Dieta	25(OH)D ng/ml	Uwagi	
Grupa 1 – nieszczelne jelito i kandydoza												
1	BD	G80	13	0,03	3,94	0,9	0,96	0,8	<i>C. tropicalis</i> ¹	RDZ	62,8	<i>Aspergillus</i>
2	NN	E78.72	1	0,064	0,06	4,2	1,32		–	PRZ	49,4	zgon
3	SM	Q92	3	0,08		3,67	4,81	3,43	<i>C. parapsilosis</i> ¹	PRZ	36,9	
Grupa 2 – szczelne jelito i kandydoza												
4	GH	P27.1	1	0,02		3,44			–	PRZ	35,7	alergia
5	ŚB	Q93.5	7	0,005	0,01	2,56	3,41	2,89	<i>C. albicans</i> ¹	NW	27,1	alergia, <i>Aspergillus</i>
6	NŁ	G12.0	15	0,01		2,9	2,09		<i>C. albicans</i> ^{1,2}	RDZ	44,5	
7	TJ	Q03.1	11	0,02		2,35	3,3		–	NW	70,6	<i>Aspergillus</i>
Grupa 3 – szczelne jelito i bez kandydozy												
8	BW	P91.63	1	0,012	0,01	1,13	1,09		–	PRZ	65,4	alergia
9	JA	G80.9	4	0,01	0,02	0,56	0,65		–	NW	39,0	zgon
10	JB	Q98.8	7	0,02		1,94	2,27		–	RDZ	99,6	
11	KA	P91.63	4	0,01		1,34	0,43	0,5	<i>C. glabrata</i> ¹	NW	60,2	
12	MJ	E75.4	13	0,014	0,01	0,48	0,5		<i>C. glabrata</i> ¹	NW	76,3	
13	PF	G09	3	0,008	0,01	1,78	1,84		–	PRZ	49,0	alergia
14	SK	G80	18	0,009	0,02	2,2	1,53		<i>C. glabrata</i> ¹	NW	70,9	<i>Aspergillus</i>
15	ZM	G23.0	20	0,025		2,11	1,47		–	NW	85,7	
16	WA	P91.63	3	0,02		1,96			–	PRZ	22,0	
Grupa 4 – nieszczelne jelito i bez kandydozy												
17	BH	Q91.3	2	0,082		1,55	1,55		–	RDZ	35,6	
18	J-ZJ	Q92.7	2	0,03		0,76	1,01		<i>C. albicans</i> ^{1,2}	PRZ	31,1	
19	KA	Q92.8	1	0,03		0,91	2,78		<i>C. albicans</i> ¹	PRZ		brak danych
20	KP	I60.8	1	0,029	0,03	0,49	0,27		<i>C. lusitaniae</i> ²	PRZ	97,9	
21	KM	G80	17	0,044		0,47	0,53		–	NW	48,7	
22	SI	P91.63	1	0,09		0,73	1,94		<i>C. albicans</i> ^{1,2}	PRZ	84,0	
23	ŚM	P35.1	2	0,095	0,08	2,7	1,53		<i>C. rugosa</i> ¹	PRZ	29,0	
24	TM	G80	11	0,03		1,57	2,3		<i>C. albicans</i> ¹	NW	55,5	<i>Aspergillus</i>

Rodzaje diety: PRZ – przemysłowa, RDZ – rodziców, NW – niskowęglowodanowa
 BMC: 1 – materiał pobrany z odbytu; 2 – materiał pobrany z gardła

nia DLA był ujemny, a wynik TAC dodatni. U 28 pacjentów, u których określono stężenie 25(OH)D w surowicy, wynosiło ono średnio 56,4 ng/ml (SD 21,856; zakres 22–99,6 ng/ml).

Wyniki badań DLA i TAC w grupach wiekowych przedstawiono w tabelach 3. i 4. Rozkład wartości badań DLA i TAC w zależności od wieku przedstawiono na rycinach 2. i 3. Stwierdzono znamienne wyższe wartości TAC u młodszych dzieci (≤ 3 lat) (tab. 5.).

Średnie wartości wskaźników DLA i TAC były wyższe w grupie żywionej dietą wysokowęglowodanową w porównaniu z grupą w diecie niskowęglowodanowej (tab. 6.). Tylko w przypadku wyników DLA różnica była statystycznie istotna. Wykazano istotny statystycznie związek między antybiotykoterapią stosowaną w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie TAC

a nieszczelnością jelit (tab. 7.). Nie wykazano takiej zależności w odniesieniu do badania DLA. Nie wykazano korelacji wyników obydwu testów – DLA i TAC (tab. 8.). Potwierdzono pozytywny związek między stosowaniem mikstury oczyszczającej a szczelnością jelit (tab. 9.). Związek między stosowaniem oleju kokosowego a wynikami badań DLA i TAC przedstawiono w tabeli 10. (różnice statystycznie niezamienne).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Potwierdzenie występowania inwazyjnej kandydozy u 43% pacjentów WHD ($n = 40$), a nieszczelności jelit u 46% badanych ($n = 24$) wskazuje na wysoką chorobowość w tej populacji. Można z dużym

Tabela 2. Zestawienie wyników wskaźnika arabinitolu (DLA), badań mikrobiologicznych (BMC), witaminy D (25(OH)D) oraz danych klinicznych – grupy 5 i 6

Lp.	Pacjent	Rozpoznanie ICD-10	Wiek [lata]	DLA		BMC	Dieta	25(OH)D [ng/ml]	Uwagi
Grupa 5 – kandydoza									
25	GF	E83.0	2	4,3	4,03 3,39	<i>C. albicans</i> ¹	PRZ	50,3	alergia
26	GA	G12.0	3/12	3,84		–	PRZ	brak danych	zgon
27	AO	E75.2	1	4,3		–	PRZ	brak danych	
28	PO	Q89.8	6/12	3,6		<i>C. albicans</i> ¹	PRZ	brak danych	
29	TR	Q25.2	6/12	4,2		–	PRZ	brak danych	
30	KM	Q20.6	9/12	4,64	4,59	–	PRZ	brak danych	
31	KJ	Q05.4	11/12	3,88		<i>C. parapsilosis</i> ¹	PRZ	brak danych	alergia
32	OR	Q21	3	4,42		–	PRZ	brak danych	zgon
33	PM	Q89.8	3/12	3,77		–	PM/PRZ	brak danych	
34	RS	G12.0	1,5	3,37	3,05	<i>C. albicans</i> ^{1,2}	RDZ	62,9	
35	BK	Q91.3	15	2,2	3,25	<i>C. parapsilosis</i> ¹	PRZ	76,1	
36	ŁG	G71.0	37	2,29	3,18	<i>C. albicans</i> ^{1,2}	RDZ	39,5	
Grupa 6 – bez kandydozy									
37	KS	N18.0	2/12	1,09		brak danych	PRZ	brak danych	
38	OM	Q05.2	2,5	0,93	1,53	–	NW	83,8	
39	SE	G23.0	14	1,72	1,64	<i>C. parapsilosis</i> ^{1,2}	RDZ	71,1	
40	WA	Q89.7	16	0,44		–	NW	30,0	zgon

Rodzaje diety: PRZ – przemysłowa, RDZ – rodziców, NW – niskowęglowodanowa, PM – pokarm matki
 BMC: ¹ – materiał pobrany z odbytu; ² – materiał pobrany z gardła

Tabela 3. Wyniki DLA w grupach wiekowych

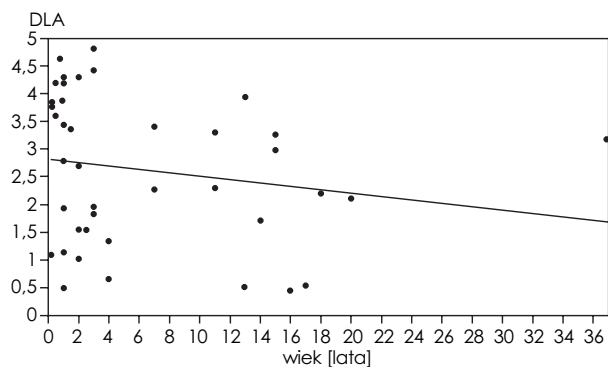
	≤ 1. roku życia			> 1 ≤ 3 lat			> 3 ≤ 7 lat			> 10 ≤ 18 lat			> 18 lat		
	< 3.5	> 3.5	średnia (SD)	< 3.3	> 3.3	średnia (SD)	< 3.0	> 3.0	średnia (SD)	< 2.4	> 2.4	średnia (SD)	< 2.6	> 2.6	średnia (SD)
DLA	5	9	3,09 (1,370)	6	3	2,75 (1,384)	3	1	1,92 (1,196)	6	4	2,12 (1,286)	1	1	2,65 (0,757)

W grupie > 7 ≤ 10 lat nie było pacjentów.

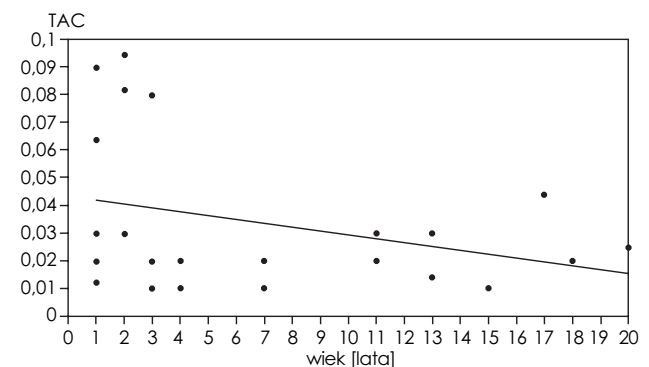
Tabela 4. Wyniki TAC w grupach wiekowych

	> 1 ≤ 3 lat			> 3 ≤ 7 lat			> 10 ≤ 18 lat			> 18 lat		
	< 0.03	≥ 0.03	średnia (SD)	< 0.03	≥ 0.03	średnia (SD)	< 0.03	≥ 0.03	średnia (SD)	< 0.03	≥ 0.03	średnia (SD)
TAC	4	8	0,05 (0,033)	4	0	0,01 (0,006)	4	3	0,02 (0,012)	1	0	0,03

W grupach ≤ 1. roku życia i > 7 ≤ 10 lat nie było pacjentów.



Ryc. 2. Rozkład wyników badania DLA w zależności od wieku



Ryc. 3. Rozkład wyników badania TAC w zależności od wieku

Tabela 5. Zależność między wynikami badania TAC a wiekiem

	≤ 3 lat		> 3 lat		G
	n	średnia (SD)	n	średnia (SD)	
TAC	12	0,05 (0,033)	12	0,02 (0,010)	4,33*

* Różnica istotna statystycznie $p \leq 0,05$.**Tabela 6.** Zależność między rodzajem diety a wynikami badań DLA i TAC

	Dieta wysokowęglowodanowa		Dieta niskowęglowodanowa		G
	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	
DLA	12/17	2,99 (1,244)	9/2	1,66 (0,975)	5,58*
TAC	6/9	0,04 (0,031)	7/2	0,02 (0,011)	3,38

*Różnica istotna statystycznie $p \leq 0,05$.**Tabela 7.** Zależność między antybiotykoterapią a wynikami badań DLA i TAC

	Antybiotyk		Bez antybiotyku		G
	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	
DLA	5/6	3,12 (1,194)	16/13	2,43 (1,351)	0,3
TAC	1/5	0,05 (0,036)	12/6	0,03 (0,023)	4,78*

*Różnica istotna statystycznie $p \leq 0,05$.**Tabela 8.** Zależność między szczelnością jelit (TAC) a wynikami badania DLA

	Nieszczelne jelita (TAC+)		Szczelne jelita (TAC-)		G
	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	
DLA	8/3	2,39 (1,472)	9/4	2,09 (1,001)	0,04

Tabela 9. Zależność między podawaniem mikstury oczyszczającej [34] a wynikami badań DLA i TAC

	Mikstura oczyszczająca		Bez mikstury oczyszczającej		G
	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	
DLA	10/5	2,07 (1,305)	11/14	2,95 (1,259)	1,96
TAC	8/1	0,02 (0,01)	5/10	0,04 (0,03)	7,73*

*Różnica istotna statystycznie $p \leq 0,05$.**Tabela 10.** Zależność między podawaniem oleju kokosowego a wynikami badań DLA i TAC

	Olej kokosowy		Bez oleju kokosowego		G
	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	wynik prawidłowy/nieprawidłowy	średnia (SD)	
DLA	9/4	2,19 (1,276)	12/15	2,83 (1,329)	2,21
TAC	5/2	0,03 (0,024)	8/9	0,04 (0,036)	1,22

prawdopodobieństwem przyjąć, że obydwa schorzenia mają wpływ także na umieralność. W czasie prowadzenia badań zmarło 5 pacjentów, u 3 z nich rozpoznano inwazyjną kandydozę.

Współistnienie obydwu schorzeń udało się wykazać tylko u 3 pacjentów w grupie 24 badanych obydwu metodami (tab. 1., grupa 1). Brak istotnego statystycznie związku między wynikami DLA i TAC (tab. 8.) oznacza, że do inwazyjnej kandydozy dochodzi także w inny sposób, np. przez penetrację błony śluzowej dróg oddechowych. Nie można też wykluczyć, że pierwotna penetracja bariery jelitowej przez *Candida* nie

zawsze musi prowadzić do inwazyjnej kandydozy. Z drugiej strony wiadomo, że nieszczelność jelit może być spowodowana czynnikami innymi niż *Candida* produkujące arabinitol, np. patogennymi bakteriami, rotawirusami, gliadyną, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub E473. Zdiagnozowanie kandydiazy i nieszczelności jelit u 3 pacjentów w badanej grupie ($n = 24$) potwierdza wstępną hipotezę o związku obydwu schorzeń.

Kolejny pacjent (nr 23, tab. 1.) był zakażony *Candida rugosa* (nie wiadomo, czy ten gatunek produkuje arabinitol); odnotowano u niego najwyższy wynik TAC

(0,095). Ponadto w grupie 4 (tab. 1.) – 8 pacjentów z nieprawidłowym wynikiem TAC i prawidłowym DAL – uzyskano dodatnie wyniki BMC w 6 przypadkach. Połączenie badań DAL i BMC pozwala rozpoznać kandydozę (co najmniej w fazie kolonizacji) u 9 spośród 11 osób z nieprawidłowym wynikiem TAC – stanowi to 82%.

Gatunek *Candida glabrata*, który nie produkuje D-arabinitolu, wyhodowano u 3 pacjentów (tab. 1., pacjenci 11, 12 i 14). U wszystkich trzech badania TAC i DLA dały wyniki negatywne.

Objawy alergii obserwowano u 6 pacjentów; wyniki DLA u 4 z nich wskazywały na inwazyjną kandydozę.

Pomimo małej liczebności badanej grupy wykazano negatywny związek między nieszczelnością jelit a wiekiem (co jest zgodne z obserwacjami innych autorów) (tab. 5.) oraz pozytywny między nieszczelnością jelit a stosowaniem antybiotyku w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie (tab. 7.). Ponadto potwierdzono pozytywny wpływ mikstury oczyszczającej na szczelność jelit (tab. 9.). Stwierdzono też pozytywną zależność między dietą wysokowęglowodanową i kandydozą (tab. 6.).

Reasumując – uzyskane wyniki wskazują, że 63–75% dzieci po zakończonym leczeniu szpitalnym i przekazaniu do dalszego leczenia w domu przez hospicjum ma zakażenia *Candida* lub ZNJ. Badania TAC, DLA i BMC pozwalają na ustalenie rozpoznania oraz wprowadzanie i monitorowanie metod mających na celu uszczelnienie bariery jelitowej. Podejmowanie leczenia przeciwgrzybicznego bez spełnienia tego warunku może przynieść tylko doraźny efekt.

WNIOSKI

1. Dzieci kierowane do hospicjów domowych po zakończeniu leczenia szpitalnego stanowią populację charakteryzującą się wysokim ryzykiem kandydozy i nieszczelności jelit.
2. Rozpoznanie nieszczelności jelit powinno spowodować określone decyzje kliniczne (np. włączenie mikstury oczyszczającej, ochrona dziecka przed antybiotykami).
3. Dieta niskowęglowodanowa powinna być stosowana w leczeniu i zapobieganiu inwazyjnej kandydozie.
4. Badania DLA i TAC wnoszą bardzo wartościowe informacje, modyfikujące postępowanie lekarza hospicjum i chroniące pacjenta przed niebezpiecznymi terapiami.
5. Badania DLA i TAC mogą być wykonywane w warunkach domowych przez odpowiednio wyszkolone pielęgniarki hospicjum domowego.
6. Badania BMC nadal zachowują swoją wartość, ponieważ nie wszystkie gatunki *Candida* produkują arabinitol; ponadto pozwalają rozpoznać fazę kolonizacji i określić wrażliwość na leki.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują p. Józefowi Słoneckiemu [34] za inspirację, a Fundacji Warszawskie Hospicjum dla Dzieci za sfinansowanie badań.

PIŚMIENNICTWO

1. Dzierżanowska D., Semczuk K., Garczeńska D. i wsp. Zakażenia u pacjentów Warszawskiego Hospicjum dla Dzieci – zasady antybiotykoterapii. Opieka paliatywna nad dziećmi. Dangel T. (red.). Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci, Warszawa 2006; 199-206. http://www.hospicjum.waw.pl/phocadownload/Zagadnienia_Kliniczne/ZakazeniaUPacjentowWHD-ZasadyAntybiotykoterapii_2006.pdf
2. Bernard E.M., Christiansen K.J., Tsang S.F. i wsp. Rate of arabinitol production by pathogenic yeast species. *J Clin Microbiol* 1981; 14: 189-194.
3. Larsson L., Pehrson C., Wiebe T. i wsp. Gas chromatographic determination of d-arabinitol/l-arabinitol ratios in urine: a potential method for diagnosis of disseminated candidiasis. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1855-1859.
4. Lehtonen L., Anttila V.J., Ruutu T. i wsp. Diagnosis of disseminated candidiasis by measurement of urine d-arabinitol/l-arabinitol ratio. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2175-2179.
5. Stradomska T.J., Bobula-Milewska B., Bauer A. i wsp. Urinary d-arabinitol/l-arabinitol levels in infants undergoing long-term antibiotic therapy. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5351-5354.
6. Stradomska T.J., Sobielska D., Mielniczuk Z. i wsp. Determination of urinary D-/L-arabinitol ratios as a biomarker for invasive candidiasis in children with cardiac diseases. *J Med Microbiol* 2010; 59: 1490-1496.
7. Stradomska T.J., Mielniczuk Z. Gas chromatographic determination of D-/L-arabinitol ratio in healthy Polish children. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 773: 175-181.
8. Celli M., D'Eufemia P., Dommarco R. i wsp. Rapid gas-chromatographic assay of lactulose and mannitol for estimating intestinal permeability. *Clin Chem* 1995; 41: 752-756.
9. Krause W., Matheis H., Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* 1969; 293: 598-599.
10. Andrutis K.A., Riggle P.J., Kumamoto C.A. i wsp. Intestinal lesions associated with disseminated candidiasis: an experimental animal model. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2317-2323.
11. Yamaguchi N., Sugita R., Miki A. i wsp. Gastrointestinal *Candida* colonization promotes sensitization against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice. *Gut* 2006; 55: 954-960.
12. Filler S.G., Swerdloff J.N., Hobbs C. i wsp. Penetration and damage of endothelial cells by *Candida albicans*. *Infect Immun* 1995; 63: 976-983.
13. Jong A.Y., Stins M.F., Huang S.H. i wsp. Traversal of *Candida albicans* across human blood-brain barrier in vitro. *Infect Immun* 2001; 69: 4536-4544.
14. Schweinburg F.B., Seligman A.M., Fine J. Transmural migration of intestinal bacteria; a study based on the use of radioactive *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1950; 242: 747-751.
15. Wolochow H., Hildebrand G.J., Limanna C. Translocation of microorganisms across the intestinal wall of the rat: effect of microbial size and concentration. *J Infect Dis* 1966; 116: 523-528.
16. Berg R.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995; 3: 149-154.
17. Dzierżanowska D. Mikroflora fizjologiczna człowieka. Opieka paliatywna nad dziećmi. Dangel T. (red.). Fundacja Warszawskie Hospicjum dla Dzieci, Warszawa 2009; 157-161. http://www.hospicjum.waw.pl/phocadownload/Zagadnienia_Kliniczne/MikrofloraFizjologicznaCzlowieka_2009.pdf

18. Huang M.Y., Wang J.H. Impact of antibiotic use on fungus colonization in patients hospitalized due to fever. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 123-128.
19. Liu Z., Li N., Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paed* 2005; 94: 386-393.
20. Fasano A. Leaky gut and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 71-78.
21. Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-163.
22. Fasano A., Baudry B., Pumphlin D.W. i wsp. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5242-5246.
23. Wang W., Uzzau S., Goldblum S.E. i wsp. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113: 4435-4440.
24. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev* 2011; 91: 151-175.
25. Yan L., Yang C., Tang J. Disruption of the intestinal mucosal barrier in *Candida albicans* infections. *Microbiol Res* 2013; 168: 389-395.
26. Villar C.C., Kashleva H., Nobile C.J. i wsp. Mucosal tissue invasion by *Candida albicans* is associated with E-cadherin degradation, mediated by transcription factor Rim101p and protease Sap5p. *Infect Immun* 2007; 75: 2126-2135.
27. Kiefer D., Ali-Akbarian L. A brief evidence-based review of two gastrointestinal illnesses: irritable bowel and leaky gut syndromes. *Altern Ther Health Med* 2004; 10: 22-30.
28. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J. i wsp. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates cytokine production induced by *Candida albicans*: impact of seasonal variation of immune responses. *J Infect Dis* 2011; 203: 122-130.
29. Kong J., Zhang Z., Musch M.W. i wsp. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G208-G216.
30. Vassallo M.F., Camargo C.A. Potential mechanisms for the hypothesized link between sunshine, vitamin D, and food allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 217-222.
31. van Elburg R.M., Uil J.J., Kokke T.M. i wsp. Repeatability of the sugar-absorption test, using lactulose and mannitol, for measuring intestinal permeability for sugars. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 184-188.
32. Kalach N., Rocchiccioli F., de Boissieu D. i wsp. Intestinal permeability in children: variation with age and reliability in the diagnosis of cow's milk allergy. *Acta Paediatr* 2001; 90: 499-504.
33. Quadro L., Gamble M.V., Vogel S. i wsp. Retinol and retinobinding protein: gut integrity and circulating immunoglobulins. *J Infect Dis* 2000; 182 suppl 1: S97-S102.
34. Słonecki J. *Zdrowie na własne życzenie. Tom I. Wydawnictwo BIOSŁONE* 2010. <http://portal.bioslone.pl/oczyszczanie/mikstura>
35. Bernardes I., Felipe Rodrigues M.P., Bacelli G.K. i wsp. Aloe vera extract reduces both growth and germ tube formation by *Candida albicans*. *Mycoses* 2012; 55: 257-261.
36. Huang C.B., Altimova Y., Myers T.M. i wsp. Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 650-654.
37. Ogbolu D.O., Oni A.A., Oloko A.P. In vitro antimicrobial properties of coco nut OIL on *Candida* species In Ibadan, Nigeria. *J Med Food* 2007; 10: 384-387.

Załącznik 1.

PROCEDURA NR 116 TEST LACTULOZA/MANNITOL – PRZEPUSZCZALNOŚĆ JELITOWA

1. Test absorpcji cukrów – metody oceny przepuszczalności jelitowej wykonuje pielęgniarka Hospicjum w domu pacjenta.
2. Badanie przeprowadzamy po 8-godzinnej głodzie nocnym (niemowlęta zależnie od długości przerwy nocnej). W dniu badania pacjent nie otrzymuje leków, płynów, pokarmów do żołądka, jest na czczo.
3. Potrzebne rzeczy do przeprowadzenia testu:
 - uprzednio wyliczony wg wagi pacjenta roztwór laktulozy/mannitolu (2 ml/kg m.c.),
 - torba termiczna z schłodzonymi wkładami (trzy wkłady),
 - odczynnik 0,2 ml *chlorhexidine gluconate* o stężeniu 0,12% (pielęgniarka pobiera w strzykawkę insulinówkę),
 - strzykawka insulinówka + igła (do podania 0,2 ml 0,12-procentowego *chlorhexidine gluconate*),
 - cewnik Foleya (rodzaj i rozmiar cewnika należy dostosować do płci i wieku dziecka),
 - worek do zbiórki moczu,
 - dwa pojemniki na mocz,
 - czerwony worek.
4. Roztwór laktulozy/mannitolu należy transportować w torbie termicznej ze schłodzonymi wkładami.
5. Odczynnik 0,2 ml 0,12-procentowego *chlorhexidine gluconate* należy transportować w torbie termicznej z schłodzonymi wkładami.
6. W domu pacjenta pielęgniarka wykonuje cewnikowanie cewnikiem Foleya wg procedury 65.
7. Pobiera próbkę moczu (10 ml) bezpośrednio po zacewnikowaniu pacjenta do opisanego pojemnika; opis powinien zawierać:
 - imię i nazwisko pacjenta (drukowanymi literami),
 - datę i godzinę pobrania,
 - oznaczenie: próbka „0”.

- 8. Pojemnik z próbką „0” moczu pielęgniarka wkłada do lodówki w domu pacjenta.**
9. Roztwór 0,2 ml 0,12-procentowego *chlorhexidine gluconate* wpuszcza strzykawką insulinówką do worka przed podłączeniem cewnika do worka (należy sprawdzić czy worek jest zamknięty od dołu).
 10. Pielęgniarka łączy worek z cewnikiem.
 11. Pielęgniarka podaje pacjentowi wyliczoną dawkę laktulozy/mannitolu (2 ml/kg m.c.).
 12. Worek na mocz należy przechowywać w torbie termicznej z zamieszczonym zmrożonym wkładem.
 13. Drugi wkład należy przechowywać w lodówce celem zachowania stałej chłodnej temperatury moczu.
 14. Przez 5 godz. od czasu podania roztworu zbieramy mocz do worka.
 15. Po 2 godz. od podania roztworu można podać dziecku płyny, a nakarmić i podać leki po 3 godz.
 16. Po 5 godz. zakończenia zbiórki moczu:
 - zapisujemy objętość zebranego moczu,
 - zapisujemy objętość podanych płynów,
 - zapisujemy ilość podanego roztworu laktulozy/mannitolu,
 - **mocz należy dokładnie wymieszać w worku,**
 - należy pobrać 10 ml moczu do drugiego opisanego pojemnika na mocz – próbka „1”; opis powinien zawierać: imię i nazwisko (drukowanymi literami), datę i godzinę pobrania, objętość całkowitą moczu, oznaczenie: próbka „1”,
 - poinformować laboratorium o podaniu premedykacji lub leków neurologicznych przed rozpoczęciem lub w trakcie badania.
 17. Pojemnik z próbką „1” moczu pielęgniarka wkłada do lodówki w domu pacjenta.
 18. Pielęgniarka usuwa cewnik Foleya, wyrzuca do czerwonego worka (procedura nr 56). Pacjent otrzymuje na zlecenie lekarza Furagin w należytym dawce w dniu cewnikowania i dzień po.
 19. Pielęgniarka próbki moczu „0” i „1” z lodówki wkłada do torby termicznej ze schłodzonym wkładem i zawozi do laboratorium CZD (wejście dla poradni konsultacyjnych/blok „B”/Zakład Medycyny Metabolicznej/ domofon „34”).
 20. Pielęgniarka pobierająca badanie jest odpowiedzialna za odbiór wyniku badania.
 21. Osoby odpowiedzialne za procedurę: Małgorzata Murawska, Magdalena Karkowska.

Załącznik 2.

PROCEDURA NR 117 POBIERANIE MOCZU NA POZIOM ARABINITOLU

Mocz na poziom arabinitolu pobieramy poprzez zacewnikowanie wg procedury nr 65 lub poprzez uzyskanie moczu bezpośrednio z cewki moczowej.

Minimalna ilość moczu to 5 ml.

Bezpośrednio po uzyskaniu moczu próbkę z moczem należy włożyć do lodówki, a transportować w torbie termicznej ze schłodzonym wkładem.

Próbkę moczu należy opisać imieniem i nazwiskiem pacjenta, podać datę urodzenia, datę i godzinę pobrania.

Próbkę moczu należy dostarczyć tego samego dnia, do godz. 15.00 – CZD/ parter blok B/ Pracownia Zaburzeń Metabolizmu/ domofon 34.

1. Rutynowe cewnikowanie wykonuje lekarz/pielęgniarka oraz opiekunowie/rodzice pacjenta.
2. W domu pacjenta lekarz/pielęgniarka wykonuje cewnikowanie pęcherza w jałowych rękawiczkach, rodzice metodą „czystych rąk”.
3. Osoba wykonująca cewnikowanie powinna przestrzegać zasad higieny i aseptyki.
4. W warunkach domowych dokładne umycie rąk i kroczka pacjenta przed cewnikowaniem jednorazowymi jałowymi cewnikami zabezpiecza przed wystąpieniem zakażenia układu moczowego u chorego dziecka.
UWAGA: przeciwwskazaniem do cewnikowania jest:
 - podejrzenie urazowego uszkodzenia cewki moczowej – krwawienie z cewki moczowej,
 - krwaki w okolicy kroczka.

UWAGA: W przypadku pojawienia się trudności w cewnikowaniu należy zaprzestać kolejnych prób i powiadomić pielęgniarkę dyżurną.

5. Zestaw do cewnikowania pęcherza moczowego:

Cewnik (rodzaj i rozmiar cewnika należy dostosować do płci i wieku dziecka), środek odkażający – Octenisept, żel znieczulający z 2% lidokainą, pojemnik na mocz, jałowe gaziki w przypadku gdy cewnikowanie wykonuje lekarz/pielęgniarka), jałowe rękawiczki (w przypadku gdy cewnikowanie wykonuje lekarz/pielęgniarka).

6. Cewniki pod względem rozmiaru oraz rodzaju:

Wiek	Rodzaj cewnika	
	chłopcy	dziewczynki
noworodki	4 F – Nelatona, cewniki do karmienia noworodków	4–6 F – Nelatona, cewniki do karmienia noworodków
1–2 lata	6 F – Tiemana, Foley	6–8 F – Nelatona, Foley
3–5 lat	8 F – Tiemana, Foley	8–10 F – Nelatona, Foley
6–10 lat	8–10 F – Tiemana, Foley	10–12 F – Nelatona, Foley
> 10 lat	12 F – Tiemana, Foley	12–14 F – Nelatona, Foley

7. Przed zabiegiem dokładnie wyjaśnić dziecku i/lub rodzicom dziecka cel cewnikowania oraz sposób wykonania zabiegu.

8. Cewnikowanie pęcherza moczowego wykonuje się u pacjenta ułożonego na plecach.

9. Wykonanie zabiegu z wykorzystaniem przygotowanego wcześniej zestawu (patrz pkt 5).

Chłopcy	Dziewczynki
Umyj ręce wodą z mydłem, opłucz i osusz, następnie zastosuj Octenisept (w przypadku cewnikowania przez lekarza/pielęgniarkę założyć jałowe rękawiczki)	
Umyj okolice krocza wodą z mydłem	
Zsuń napletek z żółdździ i uchwycić prącie, przytrzymując je w pozycji pionowej	Rozchyl wargi sromowe większe i mniejsze, uwidaczniając ujście cewki moczowej
Przy odprowadzonym napletku dokładnie umyj wodą okolice ujścia cewki moczowej (wykonaj do tyłu tę czynność czterokrotnie, zmieniając gazikami). Przemyj ujście cewki moczowej Octeniseptem	Dokładnie umyj wodą z mydłem okolice ujścia cewki moczowej i przedsionek pochwy zawsze od przodu (wykonaj tę czynność czterokrotnie, zmieniając gazikami). Opłucz wodą. Przemyj ujście cewki moczowej Octeniseptem
Uchwycić cewnik odpowiedniego rozmiaru, na jego koniec nałóż żel ze środkiem znieczulającym (2% lidokaina)	
Wprowadź cewnik do ujścia cewki moczowej i wsuwaj go w osi prącia. Jeżeli nie ma zwężenia, a cewnik swobodnie dochodzi do zwieracza zewnętrznego, gdzie napotyka na niewielki opór (w tym miejscu cewka moczowa zagina się dogłównowo)	Wprowadź cewnik do ujścia cewki moczowej prostopadle do powierzchni skóry i powoli wsuwaj do pęcherza moczowego
Zmień położenie całego trzonu prącia na poziome (ujściem cewki moczowej w kierunku stóp). Dzięki temu zmniejszy się kąt zagięcia cewki, a cewnik zmieni swój kierunek i wsunie się do pęcherza	
Cewnik wprowadzamy do momentu wyptywu moczu	
Po całkowitym opróżnieniu pęcherza moczowego i usunięciu cewnika ponownie zastosuj na ujście cewki moczowej Octenisept	
Po zakończeniu cewnikowania umyj ręce wodą z mydłem, opłucz i osusz, zastosuj środek dezynfekcyjny do rąk (Skinman)	
UWAGA: Przechodzenie cewnika przez okolice zwieracza zewnętrznego (przepony moczowo-płciowej) może być dla dziecka nieprzyjemne, dlatego wprowadzaj cewnik bardzo delikatnie i powoli. W chwili wyczuwalnego oporu należy wykonać kilka ruchów w bok trzonem prącia skierowanym ku dołowi	UWAGA: Rzadko wyczuwalny jest niewielki opór przy dojściu cewnika do pęcherza moczowego
Nie używaj siły przy wsuwaniu cewnika	

Załącznik 3.**INFORMACJA DLA RODZICÓW NA TEMAT TESTU ABSORPCJI CUKRÓW – METODY OCENY PRZEPUSZCZALNOŚCI JELITOWEJ**

Szanowni Państwo,

przewód pokarmowy stanowi największą powierzchnię, jaką organizm człowieka kontaktuje się ze światem zewnętrznym. Wynosi ona kilkaset metrów kwadratowych. Stanowi barierę, która umożliwia wchłanianie składników odżywczych, a nie pozwala na przechodzenie substancji szkodliwych i drobnoustrojów.

Przyczyną wielu chorób jest zaburzenie działania bariery jelitowej. Zaburzenie polegające na przepuszczaniu substancji szkodliwych i drobnoustrojów nazywane jest „zespołem nieszczelnego jelita”.

Do zespołu nieszczelnego jelita może doprowadzić np. grzybica, będąca powikłaniem stosowania niektórych leków (np. antybiotyków) albo zaburzeń odporności.

Dzięki współpracy z Zakładem Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej w Instytucie „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” uzyskaliśmy możliwość oceny przepuszczalności jelitowej u naszych pacjentów. Metoda ta, nazywana testem absorpcji cukrów, polega na:

1. Podaniu do przewodu pokarmowego (u naszych pacjentów najczęściej do żołądka) roztworu wodnego zawierającego dwie substancje (mannitol i laktuloza). Pierwsza z nich ulega w jelitach łatwemu wchłanianiu, nie jest metabolizowana i w postaci niezmienionej zostaje wydalona z moczem. Druga substancja nie wchłania się ze szczelnego przewodu pokarmowego. Jej pojawienie się w moczu świadczy o nieszczelności jelit. Ona również nie jest metabolizowana.
2. Pobranie moczu przez cewnik z pęcherza moczowego po upływie 5 godzin od podania roztworu. U starszych, przytomnych pacjentów, którzy sami potrafią oddać mocz, cewnikowanie nie jest potrzebne.
3. Określeniu w laboratorium stężeń obydwu substancji w moczu.

Podanie roztworu przez pielęgniarkę WHD następuje rano, gdy dziecko jest na czczo. Napój dziecko można po 2 godzinach, a nakarmić i podać leki po 3 godzinach.

Test jest bezpieczny, ponieważ obydwie substancje (mannitol i laktuloza) nie są szkodliwe i w postaci niezmienionej zostają usunięte z moczem. Jedyną niedogodność dla dziecka stanowi cewnikowanie pęcherza moczowego.

Przewidujemy, że test absorpcji cukrów pozwoli na wczesne wykrywanie zaburzeń przepuszczalności jelitowej i umożliwi właściwą ocenę stosownych przez nas metod zapobiegania i leczenia.

Zwracam się z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie testu absorpcji cukrów u Państwa dziecka.

Z wyrazami szacunku
dr hab. n. med. Tomasz Dangel

Załącznik 4.**ZGODA RODZICÓW NA TEST ABSORPCJI CUKRÓW
U PACJENTA WARSZAWSKIEGO HOSPICJUM DLA DZIECI**

Ja, (imię i nazwisko drukowanymi literami)
przeczytałem(-am) i zrozumiałem(-am) załączoną informację na temat testu absorpcji cukrów.
Wyrażam zgodę na przeprowadzenie testu absorpcji cukrów u mojego dziecka

.....
(imię i nazwisko dziecka)

Podpis
(podpis rodzica/opiekuna prawnego)

Data

Podpis
(podpis lekarza)

Data