

Fekal mikrobiyota transplantasyonu ve hastalıklar üzerine etkileri

Fecal microbiota transplantation and its effects on diseases

Elvan Yılmaz Akyüz¹, Yağmurnur Sürücü²

Yazar Bilgileri/ Author Information:
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
elvan.yilmazakyuz@sbu.edu.tr
0000-0002-1878-9412
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
ygm.surucu@gmail.com
0000-0002-1251-1399

Anahtar Kelimeler:
Fekal Mikrobiyota
Transplantasyonu, Mikrobiyom,
Mikrobiyota, Gastrointestinal
Sistem, Hastalık

Key Words:
Fecal Microbiota Transplantation,
Microbiom, Microbiota,
Gastrointestinal Tract, Disease

**Yazışma Adresi/Address for
correspondence:**
elvan.yilmazakyuz@sbu.edu.tr

**Gönderme Tarihi/Received
Date:**
26.09.2020

Kabul Tarihi/Accepted Date:
25.11.2020

**Yayımlanma Tarihi/Published
Online:**
01.12.2020

ÖZET

İnsan vücudunda mikrobiyota adı verilen çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar çeşitli sistemleri etkilemek ile beraber en çok üzerinde durulan alan gastrointestinal sistemdir. Mikrobiyota üzerine ilk çalışmalar Clostridium difficile enfeksiyonuna karşı tedavi geliştirmek için yapılmıştır. Günümüzde mikrobiyotanın daha iyi tanınması ile gastrointestinal sistem dışında birçok mekanizmayı etkilediği belirlenmiştir. Mikrobiyotadaki olumsuzlukların çeşitli hastalıklara neden olduğu belirlenmiş ve yeni tedavi stratejileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlar arasında son dönemlerde fekal mikrobiyota transplantasyonuna (FMT) dikkat çekmektedir. FMT, çeşitli ülkelerde popüler olarak uygulanmakta ve umut vaat etmektedir. Ancak uygulama sonrası uzun dönem takibin olmaması FMT konusunda eleştirilere yol açmıştır ve uygulamanın güvenilirliği konusunda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

The human body has a large number of microorganisms called microbiota. Along with these microorganisms affecting various systems, the most focused area is the gastrointestinal tract. The first studies on microbiota were conducted to develop treatment against Clostridium difficile infection. Today, it has been determined that it affects many mechanisms outside the gastrointestinal tract with better recognition of the microbiota. It has been determined that the negatives in the microbiota cause various diseases, and new treatment strategies are being developed. These include recent Fecal Microbiota Transplantation (FMT). FMT is popularly implemented and promising in several countries. But the lack of long-term follow-up after implementation has led to criticism of FMT, and more work is needed on the reliability of the application.

GİRİŞ

Mikrobiyota virüs, mantar, protozoa ve bakterileri kapsayan mikroorganizmaların bulunduğu hareketli bir ortamı temsil etmektedir (1). Ağız, farinks, deri, solunum sistemi, gastrointestinal ve üriner sistem gibi vücudun çeşitli bölgelerinde yer alan organizma topluluğu konakçının hemeostazısının sağlanmasında

görevli en önemli canlılardır (2).

Cinsiyet, yaşam alanı, hastalık, sağlık ve yaş gibi faktörler oldukça karmaşık yapıda olan mikrobiyotayı etkilemektedir (3). Örneğin bebeklerde Enterobacteriaceae ve Bifidobacteriaceae türleri yoğun iken yaşlanma ile birlikte Bifidobacterium belirgin olmak üzere çeşitli taksonlarda kayıp yaşanmaktadır (4).

İnsan vücudundaki mikrobiyota miktarı yaklaşık 1,5 kg ağırlığındadır ve mikrobiyal hücre sayısı insan bedenini 10 kat aşmaktadır. Bu hücreler oldukça küçüktür fakat mikrobiyomumuzdaki gen sayısının insan genomunu 150 kat aştığı bilinmektedir (5). Bu nedenle mikrobiyom olarak nitelendirilen mikrobiyotanın genetik materyali, insan sağlığı ve hastalığında kritik rol oynamaktadır (1,3).

Bağırsak mikrobiyotası ise mega organ olarak kabul edilen, insan vücudunda en geniş alana sahip olan ve gastrointestinal kanalda yer edinen binlerce mikroorganizmadan oluşan bir ekosistem olarak nitelendirilmektedir (6). Dolayısıyla vücudumuzda en çok mikroorganizmayı barındıran bağırsak mikrobiyotası ve ilişkili hastalıklar sıkça araştırılmaktadır.

Son yıllarda dünyada görülme sıklığı artan obezite, astım, diyabet, nörolojik, otoimmün ve kalp-damar hastalıkları gibi çeşitli sağlık problemleri ile mikrobiyota ilişkisi araştırılmakta, yeni tedavi planları oluşturulmaya çalışılmaktadır (7).

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) tedavisi bu konuda geliştirilmiş bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT), bir donörden alınan dışkı süspansiyonunun alıcının bağırsağına nakledilmesi olarak tanımlanmaktadır (8).

Bu derlemenin amacı çeşitli hastalıklarda FMT tedavisinin etkisini güncel veriler ışında incelemektir.

FMT'NİN TARİHSEL GELİŞİMİ:

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu ilk olarak 4. yy.da Ge Hang tarafından ağızdan nakil yolu ile besin zehirlenmesi ve ciddi diyare tedavisinde uygulanmıştır. Li Shizhen tarafından ise 16. yy.da yine ağızdan uygulama ile ciddi diyareye ek olarak ateş, ağrı, kusma ve konstipasyon tedavisinde kullanılmıştır. Veterinerlikte ilk kullanım 17. yy.da oral ve rektal yoldan kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk vaka serisi raporu, 1958 yılında Pseudomembranous colitis tedavisinde Micrococcus pyogenese türlerine karşı gelmek için fekal lavman yoluyla gerçekleştirilen çalışmadır. FMT tedavisinin en yaygın kullanıldığı Clostridium difficile enfeksiyonu için ilk uygulama 1983 yılında gerçekleştirilmiştir. Son dönemlerde birçok hastalık için tedavi edici özelliği araştırılmaktadır (9).

HASTALIKLARDA FMT TEDAVİSİ

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu birçok hastalıkta tedavi niteliği taşıyan bir uygulama olarak görülmektedir. Sıklıkla tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu, irritabl bağırsak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı

gibi gastrointestinal sistem hastalıklarında uygulanan FMT tedavisi artrit, astım, otizm, otoimmün hastalıklar, fibromiyalji, diyabet ve insülin direnci, iskemik kalp hastalığı, metabolik sendrom, psikiyatrik hastalıklar, multipl sklerozis, obezite, Parkinson gibi gastrointestinal sistem dışı hastalıklarda da uygulanmaktadır (9).

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ENFEKSİYONU VE FMT

Clostridium difficile enfeksiyonu (CDI), kolonda toksijenik Clostridium difficile suşlarının aşırı çoğalması ile ilişkili, belirgin diyare ile karakterize olan, gelişmiş ülkelerde görülme olasılığı giderek artan bir hastalık olarak bilinmektedir. Amerika'da 1996 yılında CDI vakası 98 bin iken günümüzde 5 bin ve 3 milyon arası seyretmektedir (10). Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği, Amerikan Gastroenteroloji, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi gibi kurumlar tekrarlayan CDI için FMT uygulamasını bir tedavi seçeneği olarak önermektedir. Tekrarlayan CDI tedavisinde başarı oranı %92 olarak tespit edilmiştir (11).

CDI maruziyeti sonrası uygulanan FMT tedavisi ile saptanan başarı oranının %76 olduğu ve cinsiyetler arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Lavman yolu ile FMT %74 olumlu yanıt verir iken nazoenterik tüp yolu ile FMT %80 başarı sağladığı (10). Nazoduodenal yol ile iletilen FMT uygulaması ise, CDI tedavisinde uygulanan standart oral vankomisinden daha üstün olarak değerlendirilmiştir (12).

FMT'nin Clostridium difficile gelişiminde inhibitör rol oynayan ikincil safra asitleri ve kısa zincirli yağ asitlerinin artışına olanak sağladığı ve bu yol ile CDI tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (13).

AĞIRLIK DEĞİŞİMİ VE FMT

Mikrobiyotadaki dengesizlik sonucu gelişen disbiyozisin sindirilmeyen polisakkaritlerin fermantasyonu ile enerji verimliliğini artırarak karaciğerde trigliserid sentezini teşvik ettiği bilinmektedir. Disbiyozisin aynı zamanda lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak adipositlerde yağ depolanmasına yol açtığı ve bu nedenle dolaylı yoldan obeziteye katkı sağladığı düşünülmektedir (14).

FMT'nin ağırlık değişimine etki ettiği belirlenmiştir. Besin tüketimi kısıtlanmış germ-free farelere normal farelerden FMT yapılmış 14 günde %60 oranında adipozite artışı ve belirgin insülin direnci gelişimi gözlenmiştir (14). FMT ile nakledilen obez mikrobiyomun etkisini inceleyen bir çalışmada, diyetten gelen enerji hasat kapasitesininin ve vücut yağ dokusunun arttığı görülmüştür (15). Obez mikrobiyoma sahip olan donör seçimi ile uygulamadan önce obez olmayan bireylerde belirgin ağırlık artışı gözlenmiştir.

Bu nedenle FMT için obez/fazla kilolu donör seçimi önerilmemektedir (16).

Bu uygulama üzerine geliştirilen bir diğer hipotez, belirli organizmaların sindirilemeyen karbonhidratlardan kısa zincirli yağ asitleri üretimi yolu ile tüketilen gıdalardan elde edilen kalorilerin değişen derecelerde artabilmesidir. Bu yolla stabil diyet alımına rağmen artan enerji alımına işaret etmesi ile ağırlık artışına katkı sağlayarak anoreksiya nervoza tedavisinde uygulanabilmektedir (17).

MİYOKARDİT VE FMT

Miyokardit, kalp kasının inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisine bakıldığında ilaçlar, toksik maddeler, virüsler, bakteriler, protozoalar ve solucanlar önemli yer edinmektedir (18).

Disbiyozisin çeşitli hastalıklarda olduğu gibi kalp hastalıklarına da etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca kolin, L-karnitin, fosfaditil kolin tüketimi ile artan, bağırsak kaynaklı endotoksik olan trimetilamin N-oksit ateroskleroz gibi kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir (19).

Son zamanlarda kardiyometabolik hastalıkların tedavisinde FMT uygulaması test edilmektedir. FMT uygulamanın etkinliğini denetleyen bir çalışmada otoimmün miyokardit tanısına sahip farelere uygulanan FMT sonrası 21. gün bağırsak mikrobiyotasında restorasyon sonucu Firmicutes/Bacteroidetes oranının ve nekrotik alanın %10 oranında azaldığı görülmüştür (20). Akut miyokardit ile seyreden ve bulaşıcı viral hastalık olan parvoviral enterisit tanılı köpeklerde FMT işlemi ile 48 saat içinde belirgin iyileşme gözlenmiştir (21). Bu pozitif sonuçlar ışığında kardiyometabolik hastalıkların tedavisinde FMT uygulamasının etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İNSÜLİN DİRENCİ VE FMT

İnsülin direnci, insüline karşı duyarlılığın azalarak normal kabul edilebilir düzeydeki insüline dahi azalmış yanıt olarak tanımlanmaktadır (22). İnsülin direncinde temel mekanizma insülin aktivitesinde meydana gelen bozukluk olarak kabul edilir (23).

Bağırsak mikrobiyotasının insülin direnci ile ilişkisi temelde disbiyozise dayandırılmaktadır (24). Tip-2 diyabetli bireylerin bağırsağında Clostridium coccoides ve Atopobium cluster türlerinde artış ile disbiyozis durumu saptanmıştır (25). Disbiyozise neden olan farmasötiklerin de insülin direnci ve glikoz intolerasyonuna neden olduğu bilinmektedir (24). Kalorisiz yapay tatlandırıcıların mikrobiyotadaki

rolünün disbiyozis geliştirmesi ve kısa zincirli yağ asitlerinde değişiklik yaratarak glikoz intolerasyonuna neden olması gösterilmiştir (26).

Metabolik sendromlu bireylere uygulanan allojenik mikrobiyota infüzyonu sonrası periferik ve hepatik insülin duyarlılığında artış görülmüştür. Bu durum mikrobiyal çeşitliliğin artması ile gelişen bütirat üretimine dayandırılmıştır. Bütirat, bağırsaktaki endotoksik bileşenlerin translokasyonunu azaltarak insülin duyarlılığına katkıda bulunmaktadır (27). Metabolik sendromlu 18 bireye FMT uygulanmış ve 9 bireyde insülin duyarlılığında belirgin artış gözlenmiştir (15). Obez bireylerde oral FMT kapsüllerinin etkisini ve güvenilirliğini denetleyen bir çalışmada da uygulama sonrası insülin duyarlılığında anlamlı olmayan bir artış saptanmıştır. Oral FMT kapsüllerinin kullanımı obez bireylerde güvenli olarak kabul edilmiştir (28).

NÖROLOJİK HASTALIKLAR VE FMT

Gastrointestinal sistemde bulunun tüm mikroorganizmalar bağışıklık sistemi, direkt nöronal iletişim, hormonal kökenli sinyal iletimi gibi yolları etkilemektedir. Bu mikroorganizmaların ürettiği gama-aminobütirik ait ve serotonin gibi metabolitler ile beyin-bağırsak ekseninin temelini oluşturmaktadır. Mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi ile etkileşimi temel olarak enterik sinir sistemi, vagus siniri, immun sistem ve konak mikroorganizmaların ürettiği metabolitlerdir. Disbiyozis ile uyarılan sızıntılı bağırsağın bu eksen yolağı ile nörolojik hastalıklara neden olabildiği vurgulanmıştır (29,30).

Patojen ajanların enfeksiyonu sonucu nörolojik değişikliklerin varlığına dikkat çekilmektedir. Toxoplasma gondii ile enfekte olan farelerde davranış bozuklukları saptanmış ve insanlarda gelişen normal dışı davranışların sebebinin çeşitli enfeksiyonlar olabileceğine dikkat çekilmiştir (31).

Fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve irritabl bağırsak sendromu tanısı alan bir hastada FMT uygulanması ile semptomların kademeli olarak iyileştiği görülmüştür. Fekal Streptokok türlerinde %26 azalma olur iken Bifidobakteri türünde %5 artış saptanmıştır (32).

Alzheimer benzeri semptomlar yaşayan farelere uygulanan FMT sonrası beyinde amiloid ve Tau protein patolojisi azalmıştır. Bu değişiklik ile biliş düzeyinde artış ve sistemik inflamasyonda azalma bildirilmiştir (33).

OTİZM VE FMT

Otizm, bağışıklık mekanizması ve gastrointestinal sistemde çeşitli komplikasyonlar ile karakterize sosyal

iletişimi, davranışları etkileyen ciddi bir nörogelişimsel bozukluk olarak bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, bağırsıklık mekanizması ve gastrointestinal sistem ile ilişkili olduğundan son zamanlarda bağırsakta gelişen disbiyozis ile otizm ilişkisine dikkat çekilmektedir (34).

Otizmlı çocukların bağırsak mikrobiyotasında Clostridial türlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (35). Otizmlı bireylerde bağırsak mikrobiyotasının bileşeni otizm şiddeti ile gelişen gastrointestinal semptomlar ile ilişkilendirilmiştir. Bu kapsamda otizm tanısı alan çocuklara uygulanan FMT sonunda Bifidobacterium, Prevotella, Desulfovibrio türlerinde belirgin olmak üzere bakteriyel çeşitlilik arttığı görülmüştür. Gastrointestinal semptomlarda da %80 oranında azalma gözlenmiş ve bu durum 8 hafta devam etmiştir (36). Otizm tanılı 5 çocuğa uygulanan FMT işlemini değerlendiren bir çalışmada uygulama sonrası yalnızca 2 çocukta semptomların yok olduğu belirtilmiştir (37). Otizmde FMT sonrası semptom şiddetinde, sosyal bozulmada, problemlı davranışlarda ve serebral oksidatif streste azalma görülmektedir (38).

Otizmde birçok faktöre ek olarak bağırsak mikrobiyotasının etkisi, temelde anne karnından itibaren mikrobiyal metabolitlerin olumsuz yönde seyretmesine dayandırılmıştır. Otizmlı bireylerden alınan örneklerde anormal bağırsak mikrobiyomuna yanıt veren kısa zincirli yağ asitlerinin aşırı üretimi, para-kresol ve amonyak gibi metabolitlerin anormallığı gözlemlenmiştir (39).

PARKİNSON HASTALIĞI VE FMT

Parkinson hastalığı, dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterize genelde 60 yaş üzerinde görülen nörodejeneratif bir bozukluk olarak bilinmektedir (40). Kafein ve sigara kullanımı, kafa travması, yaş, cinsiyet, ağır metaller ve pestisit türü bileşenler gibi çeşitli çevresel faktörler parkinson hastalığı için önemli etkenlerdendir (41).

Beyin-bağırsak eksenindeki çift yönlü iletişim de Parkinson semptomlarına neden olabilmektedir. Bu durum bağırsak tutulumunun Parkinson hastalığındaki rolüne dikkat çekmektedir (42). Buradaki temel mekanizma, bağırsak mikrobiyotasından elde edilen metabolitlerin beyin-bağırsak eksenini yolu ile beyne ulaşan bağırsıklık hücrelerini etkilemesidir. Etkilenen bağırsıklık hücreleri ile ilerleyen maruziyet dopaminerjik nöronların disfonksiyonuna neden olmakta ve parkinson hastalığına yol açmaktadır (43).

Parkinson hastalığında beyin-bağırsak eksenine ek olarak temel etkenin Prevotellaceae türlerinde azalma ve Enterobacteriaceae türlerinde belirgin artış olduğu ve bu değişimlere bağlı gelişen sızıntılı bağırsak ile geçirgenlik

artışı olduğu belirtilmiştir (44).

Parkinsonlu farelere uygulanan FMT ile disbiyozis ve fiziksel bozukluklarda azalma, dopamin, serotoninde artış izlenmiştir. Substantia nigradaki mikroglia ve astrositlerin aktivasyonunun, beyinde ve bağırsaktaki TLR4/TNFα ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Bu yol ile nöroinflamasyonun bastırılarak parkinson hastalarının korunabileceğine vurgu yapılmıştır (45). Parkinson tanısında FMT sonrası dopaminerjik nöronlarda artış, motor semptomlarda azalma görülmektedir (38).

EPİLEPSİ VE FMT

Epilepsi, nöbet geçirme, bayılma, morarma ile karakterize beyin hücrelerinin aşırı ve ani şekilde elektriksel deşarjları ile gelişen bir durumdur (46). Bağırsak mikrobiyotası bağırsak bakterileri, kan-beyin bariyeri, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen, beyin-bağırsak eksenini, bağırsıklık sistemi ve intestinal mukoza gibi araçlar ile beyni etkilemektedir. Bilişsel işlev ve davranışlar bu yollar ile etkilenebilmektedir. Epilepsi hastalarının mikrobiyotalarında belirgin farklılıklar saptanmış olup mikrobiyotanın epilepside etki oranı %60 olarak bilinmektedir (47,48).

Epilepsi hastalarının mikrobiyotası incelendiğinde kontrol grubuna göre Proteobacteria phylum türleri daha fazla, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria phylumtürleri ise daha az bulunmuştur (49). Epilepsi tedavisinde uygulanan ketojenik diyet ile Proteobacteria türlerinde belirgin azalma, Bacteroides, Prevotella ve Bifidobacterium türlerinde ise artış saptanmıştır (50).

Epilepside FMT uygulaması sonrası stresin prokonvulsant etkisinde azalma, nöbet eşiğinde artma ve nöbet sıklığında azalma görülmektedir (38). Chron hastalığına sahip epilepsi öyküsü olan bir vaka çalışmasında, FMT uygulaması sonrası davranışsal semptomlarda iyileşme ve epileptik nöbetlerde azalma görülmüştür. Antiepileptik ilaçların kullanımının bırakılması ile epileptik nöbetlerin önlenmesinde FMT tedavisinin etkinliği vurgulanmıştır. Çalışmada beyin-bağırsak eksenine dikkat çekilerek bağırsak mikrobiyotasının yenilenmesi ile epilepsi tedavisine katkıda bulunabileceği ortaya konulmuştur (51).

İSKEMİK İNME VE FMT

İnme, damarsal nedenlerin dışında bir neden olmaksızın beyin fonksiyonlarında aniden gelişen bozukluk olarak tanımlanmıştır (52). Serebral iskemik inmenin, disfonksiyonel bağırsak mikrobiyotası oluşturarak bağırsak geçirgenliğinde artışa karşın kısa zincirli yağ asitlerinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (53).

Deneyisel bir çalışmada tedavi olarak mikrobiyal açıdan zengin bir FMT işlemi uygulaması sonunda artan kısa zincirli yağ asitleri ile bağırsakta geçirgenliğinin azaldığı ve bu azalmanın besin-bağırsak eksenini yolu ile iskemik inmeyi tedavi ettiği görülmüştür. İskemik inmede en yüksek negatif korelasyon bütirik asit ile tespit edilmiştir. Bütirik asidin bağırsak onarma işlevi, Lactobacillus türlerinde artış sağlaması ile ilişkilendirilmiştir (53).

Lactobacillus türlerinde artış serebral enfarktüs volümü, oksidatif stresi ve nöral hücrelerin apoptozunu azaltarak inme riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda bağırsak epitelyal hücrelerini onararak bariyer disfonksiyonunu önlemektedir (54).

İnme sonrası genç farelere yaşlı farelerden elde edilen mikrobiyota FMT ile yerleştirilmiş, Firmicutes / Bacteroidetes oranında artma, fiziksel performansta azalma ve inme sonrası iyileşme saptanmıştır (55). Disbiyotik mikrobiyom ile kolonizasyon sonrası iskemik beyinde ve bağırsak bağışıklık kompartmanında proinflamatuvar T hücrelerinin indüklendiği görülmüştür. FMT'nin beyin lezyonu sonucu gelişen disbiyozisi azaltarak inme tedavisinde kullanılabileceğine dikkat çekilmektedir (56).

ATAKSİ VE FMT

Ataksi, koordinasyon gerektiren yürüme, dengede durma, konuşma faaliyetlerde bozukluk ile karakterize nörodejeneratif bozukluk olarak bilinmektedir (57). Bağırsak florasındaki değişiklikler sinir sistemini modüle ederek beyin-bağırsak eksenini ile beyni etkileyebilmektedir (58).

Bağırsak mikrobiyota ve akut serebellar ataksi ilişkini araştıran bir çalışmada akut serebellar ataksi tanısı alan çocukların bağırsak cerrahisi geçirdiği saptanmıştır. Cerrahi öyküsü olanlarda Paraeggerthella, Rothia, Candidatus saccharibacteria türlerinde azalmaya karşın Acetivibrio, Catenibacterium, and Comamonas türlerinde artma görülmüştür (58).

FMT ile sağlanan mikrobiyal çeşitlilik ile sızıntılı bağırsağın yok olması, disbiyozisin önlenerek öbiyozisin sağlanmasıyla ilişkilendirilmektedir. Atakside FMT etkinliğini araştıran deneysel bir çalışmada, FMT uygulaması ile ataksik bulguların tamamen kaybolduğu, baş eğilmesinin geçtiği, desteksiz yürümenin sağlandığı gözlenmiştir (59).

DEPRESYON VE FMT

Bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis durumu hipotalamik-pütüriter-adrenal ekseninin aktivitesini değiştirebilir, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün dengesini modifiye edebilir, bağırsak geçirgenliğini,

monoamin nörotransmitterlerin salınımını ve sistemik inflamasyonu artırabilir. Bu değişiklikler, depresyon gelişimine katkı sağlayabilmektedir (60).

Gama-amino bütirik asit kaynağı olarak tanımlanan Bacteroides, Parabacteroidetes ve Escherichia türleri ile depresyon arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmektedir (61). Bir vaka raporunda depresyon halinde olan geriatrik hastaya, antidepresan saf dışı tutularak torunundan FMT uygulanmıştır. Uygulama sonrası Bacteroidetes türlerinde azalma olur iken Firmicutes türlerinde önemli bir artış gözlenmiştir. Daha az uyku hali, daha iyi iştah ve konuşkanlık geliştiği görülmüştür (62).

İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda FMT uygulamasının mikrobiyal iyileşme sağladığı ve böylece bireylerin anksiyete ve depresyon skorlarında belirgin azalma olduğu belirlenmiştir (63).

ASTIM VE FMT

Astım nefes darlığı, hırıltı, öksürük, göğüste ağrı hissi varlığı ile gelişen kronik inflamatuvar hastalık olarak bilinmektedir (64). İnsanlarda astım ile ilişkili maruziyetlerin çeşitli çevresel etmenlere ek olarak temeli sezaryen doğum, kentsel yaşam, antibiyotik kullanımı ve anne sütü alamama gibi durumlarla değişen mikrobiyota ile artabileceğine dikkat çekilmektedir (65).

Bağırsak mikrobiyotası erken çocukluk döneminde immün yanıtın oluşması ve denetiminde immün sistemin en önemli postnatal kaynağı olarak rol oynamaktadır. Son zamanlarda astım tedavisinde probiyotik ve prebiyotiklerin oral olarak alımı üzerinde durulmuştur, fakat probiyotikler geçici olarak bağırsak lümenine kolonize olduğu gerekçesiyle FMT tedavisinin daha üstün olduğu belirtilmektedir (66).

Alerjik rahatsızlıkları olan hastalar için M.vaccae ile alternatif bir tedavi yolu önerilmektedir. FMT yolu ile Mycobacterium vaccae alınmasının alerjik hava yolu hastalığı semptomlarının azalmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (67). Lachnospira, Veillonella, Faecalibacterium ve Rothia cinsi bakteriler astım riski olan çocuklarda önemli ölçüde azdır. Bu bakteri taksonlarının deneysel olarak FMT ile uygulanmasının astım gelişimini önlediği saptanmıştır (68).

BESİN ALERJİSİ VE FMT

Besin alerjisi, besinlere karşı savunma mekanizmaları aracılığı ile gösterilen aşırı tepkiler olarak bilinmektedir. Bu tepkiler immünolojik olarak gelişmektedir. Bağırsak mikrobiyotası bazofilleri, bağırsak bariyerinin fonksiyonunu, tip 2 bağışıklığın modülasyonunu etkileyerek besin alerjisine karşı duyarlılık geliştirebilir (69).

Erken dönemde besin alerjisinde mikrobiyal değişikliği inceleyen bir çalışmada süt alerjisine sahip bebeklerde daha yüksek Lactobacilli ve daha düşük Enterobacteria, Bifidobacteria bulunmuştur (70). Escherichia coli ve Lactobacilli türleri ile doyurulan germ-free farelerde ise besin antijenlerine karşı herhangi bir tepki gözlenmemiştir (71). Diğer bir çalışmada besin alerjili fare modelinde Anaerostipes caccae ile doyurulma alerjik semptomları azaltmıştır. Besin alerjilerinde hedef bakteriler ile gerçekleştirilen tedavi yaklaşımlarına dikkat çekilmektedir (72).

FMT bu alanda umut vaat eden bir tedavi olarak görülmüştür. Sağlıklı bir bebekten besin alerjisine sahip fare modeline yapılan bir FMT işlemi ile maruziyet sonrası gelişen anafilaksin önüne geçilebilmiştir. Aynı zamanda Clostridiales türleri ile tedavi, farelerde gelişen besin alerjisini önlemeye katkı sağlamıştır (73).

KANSER VE FMT

Kanser gelişim nedenlerine bakıldığında %20'lik dilimini enfekte ajanların oluşturduğu bilinmektedir (74). Kolorektal kanserlerde Fusobacterium, Porphyromonas, Peptostreptococcus, Parvimonas ve Enterobacter türlerinde artış olduğu belirtilmiştir (75). Güncel bir çalışmada da Fusobacterium Bacteriodes ve Streptococcus türleri kolorektal kanserde yüksek oranda bulunmuştur. Temel olarak kanser türlerinde patojen türlerinde artış olduğu veya yararlı bakterilerde ise azalma olduğu bilgisi tedavi olarak FMT uygulamasının düşünülmesine yol açmaktadır (76).

Antikanser tedavi öncesi FMT uygulamasının onkoterapinin etkinliğini daha da artırabileceği ve tümör direncini azaltabileceği belirtilmektedir (77). Kanser tedavisinde FMT uygulamasının yerinin ilerleyen yıllarda yapılacak kapsamlı çalışmalar ile netlik kazanacağı düşünülmektedir.

FMT UYGULAMASININ YAN ETKİLERİ

Kompleks mikrobiyotaya ilişkisine sahip uygulamanın kısa süreli takibinin mevcut olmasına rağmen uzun dönem güvenilirliği henüz tespit edilememiştir. Öngörülen kısa dönem yan etkileri; abdominal rahatsızlık, ishal, geçici ateş, kusma gibi gastrointestinal semptomlar ile beraber pnömoni, inflamatuvar bağırsak hastalığı atağı, kronik hastalıkların alevlenmesi ve başışıklığın zayıflamasına bağlı ölüm gibi ciddi olaylardır. Uzun dönem etkilerinde enfeksiyona bağlı komplikasyonlar ve kronik hastalıkların oluşması söylenebilir (78).

SONUÇ VE ÖNERİLER

FMT, çeşitli medikal tedavilere cevap vermeyen, kronikleşen hastalıklarda umut vaat eden yeni bir tedavi

uygulamasıdır. Bazı GİS ve GİS dışı hastalıklarda etkili olmasına karşın bazı bilim insanları tarafından kabul edilir iken bazıları tarafından olumsuz etkilerinden dolayı tereddüt yaşanan bir tedavi girişimidir. Çeşitli araştırmalara konu olan bu uygulamanın bugün patogenezi bilinmeyen çeşitli hastalıklardaki rolü ancak gastrointestinal mikrobiyotayı daha iyi tanıdıkça anlaşılacaktır. Diğer tedavi yollarına kıyas ile bireyin gereksinimleri baz alınarak bireye özgü bileşenleri içeren karışımların hazırlanması, iletim yolu ve donör seçilebilmesi uygulamanın olumlu yanlarındandır, ancak bireysel birçok yan etkisi de görülmektedir. Uygulamanın en önemli kısıtlılığı, kabul edilebilir randomize kontrollü çalışmaların az sayıda ve takip süresinin kısa zamanlı olmasıdır. Uzun dönemli takip yapılamaması uygulamanın güvenilirliği konusunda şüphe uyandırabilmektedir. Tedavinin tam olarak güvenilirliğini saptayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Heintz-Buschart, A., & Wilmes, P. (2018). Human Gut Microbiome: Function Matters. Trends in Microbiology, 26(7), 563-574.
2. Dominguez-Bello, M. G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R., & Blaser, M. J. (2019). Role of the microbiome in human development. Gut, 68(6), 1108-1114.
3. Human Microbiome Project, C., 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 486, 207-214.
4. Holmes, A., Finger, C., Morales-Scheihing, D., Lee, J., & McCullough, L. D. (2020). GUT DYSBIOSIS AND AGE-RELATED NEUROLOGICAL DISEASES; AN INNOVATIVE APPROACH FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS. Translational Research.
5. Pflughoeft, K. J., & Versalovic, J. (2012). Human Microbiome in Health and Disease. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 7, 99-122.
6. Neish, A. S. (2009). Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. Gastroenterology, 136(1), 65-80.
7. Durack, J., & Lynch, S. V. (2019). The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. Journal of Experimental Medicine, 216(1), 20-40.
8. Lu, C. C., Ma, K. L., Ruan, X. Z., & Liu, B. C. (2018). Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy. International journal of medical sciences, 15(8), 816.
9. Brandt, L. J., & Aroniadis, O. C. (2013). An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes. Gastrointestinal endoscopy, 78(2), 240-249.
10. Stebel, R., Vojtilova, L., Svacinka, R., & Husa, P. (2020). Faecal microbiota transplantation in the treatment of Clostridioides difficile infection. Human Microbiome Journal, 100070.
11. Kim, K. O., & Gluck, M. (2019). Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. Clinical endoscopy, 52(2), 137.
12. Van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., ... & Speelman, P. (2013). Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. New England Journal of Medicine, 368(5), 407-415.
13. Weingarden, A. R., & Vaughn, B. P. (2017). Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. Gut microbes, 8(3), 238-252.

14. Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., ... & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(44), 15718-15723.
15. Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027.
16. Alang, N., & Kelly, C. R. (2015). Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. In *Open Forum Infectious Diseases* 2(1). Oxford University Press.
17. de Clercq, N. C., Frissen, M. N., Davids, M., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2019). Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation in a Patient with Recurrent Underweight Following Clinical Recovery From Anorexia Nervosa. *Psychotherapy and psychosomatics*, 88(1), 58-60.
18. Feldman, A. M., & McNamara, D. (2000). Myocarditis. *New England Journal of Medicine*, 343(19), 1388-1398.
19. Tang, W. W., & Hazen, S. L. (2017). The Gut Microbiome and Its Role in Cardiovascular Diseases. *Circulation*, 135(11), 1008-1010.
20. Hu, X. F., Zhang, W. Y., Wen, Q., Chen, W. J., Wang, Z. M., Chen, J., ... & Shu, Y. W. (2019). Fecal microbiota transplantation alleviates myocardial damage in myocarditis by restoring the microbiota composition. *Pharmacological research*, 139, 412-421.
21. Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(2), 707-711.
22. Flier, J. S. (1992). Lilly Lecture: Syndromes of Insulin Resistance: From Patient to Gene and Back Again. *Diabetes*, 41(9), 1207-1219.
23. American Diabetes Association. (1998). Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care*, 21(2), 310-314.
24. Velmurugan, G., Ramprasath, T., Gilles, M., Swaminathan, K., & Ramasamy, S. (2017). Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(8), 612-625.
25. Sato, J., Kanazawa, A., Ikeda, F., Yoshihara, T., Goto, H., Abe, H., ... & Tamura, Y. (2014). Gut Dysbiosis and Detection of "Live Gut Bacteria" in Blood of Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care*, 37(8), 2343-2350.
26. Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C. A., Maza, O., ... & Kuperman, Y. (2014). Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 514(7521), 181-186.
27. Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R. S., Bartelsman, J. F., ... & Derrien, M. (2012). Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*, 143(4), 913-916.
28. Elaine, W. Y., Gao, L., Stastka, P., Cheney, M. C., Mahabamunuge, J., Soto, M. T., ... & Hohmann, E. L. (2019). 622-Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial of Weekly Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Capsules in Obese Adults: Evaluating Microbiota Engraftment and Improvements in Insulin Sensitivity. *Gastroenterology*, 156(6), S-129.
29. Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). Bağırsak Beyin Ekseni: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Current Approaches in Psychiatry/Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar*, 7(4).
30. Rodenbach R, et al. (2020) Coaching Palliative Care Conversations: Evaluating the Impact on Resident Preparedness and Goals-of-Care Conversations. *Journal of Palliative Medicine* 23(2):220-225.
31. Flegel, J. (2013). Influence of latent Toxoplasma infection on human personality, physiology and morphology: pros and cons of the Toxoplasma-human model in studying the manipulation hypothesis. *Journal of experimental Biology*, 216(1), 127-133.
32. Thurm, T., Ablin, J. N., Buskila, D., & Maharshak, N. (2017). Fecal Microbiota Transplantation for Fibromyalgia: A Case Report and Review of the Literature. *Open Journal of Gastroenterology*, 7(4), 131-139.
33. Sun, J., Xu, J., Ling, Y., Wang, F., Gong, T., Yang, C., ... & Chen, D. (2019). Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1-13.
34. Vuong, H. E., & Hsiao, E. Y. (2017). Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biological psychiatry*, 81(5), 411-423.
35. Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M. L., Bolte, E., ... & Collins, M. D. (2002). Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clinical Infectious Diseases*, 35(1), 6-16.
36. Kang, D. W., Adams, J. B., Gregory, A. C., Borody, T., Chittick, L., Fasano, A., ... & Pollard, E. L. (2017). Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5(1), 10.
37. Aroniadis O. C., & Brandt L. J. (2013). Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*, 29(1), 79-84.
38. Vendrik, K. E., Ooijevaar, R. E., de Jong, P. R., Laman, J. D., van Oosten, B. W., van Hilten, J. J., ... & Contarino, M. F. (2020). Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 1-33.
39. Yang, Y., Tian, J., & Yang, B. (2018). Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life sciences*, 194, 111-119.
40. Douglas, M. R. (2013). Gene therapy for Parkinson's disease: state-of-the-art treatments for neurodegenerative disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 13(6), 695-705.
41. Kiebertz, K., & Wunderle, K. B. (2013). Parkinson's Disease: Evidence for Environmental Risk Factors. *Movement Disorders*, 28(1), 8-13.
42. Perez-Pardo, P., Dodiya, H. B., Broersen, L. M., Douna, H., van Wijk, N., Lopes da Silva, S., ... & Kraneveld, A. D. (2018). Gut-brain and brain-gut axis in Parkinson's disease models: Effects of a uridine and fish oil diet. *Nutritional Neuroscience*, 21(6), 391-402.
43. Chen, Q., Wang, L., Hong, S., & Chen, Y. (2018). Integrated Design of JSCC Scheme based on Double Protograph LDPC Codes System. *IEEE Communications Letters*, 23(2), 218-221.
44. Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P. A., Koskinen, K., Paulin, P., Pekkonen, E., ... & Auvinen, P. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 30(3), 350-358.
45. Sun, M. F., Zhu, Y. L., Zhou, Z. L., Jia, X. B., Xu, Y. D., Yang, Q., ... & Shen, Y. Q. (2018). Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway. *Brain, Behavior, and Immunity*, 70, 48-60.
46. Bingöl, C. A. (2007). Epilepsi Rehberi. *Türk Nöroloji Epilepsi Çalışma Grubu*.
47. World Health Organization. (2019). Epilepsy. Erişim Tarihi: 15.09.2020, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
48. Wu, J., Zhang, Y., Yang, H., Rao, Y., Miao, J., & Lu, X. (2016). Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2016, 1-6.
49. Şafak, B., Altunhan, B., Topçu, B., & Topkaya, A. E. (2020). The

- gut microbiome in epilepsy. *Microbial pathogenesis*, 139, 103853.
50. Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C. Z., Dai, W. K., Wang, H. P., Li, Y. H., ... & Ma, Z. Y. (2017). Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*, 23(33), 6164-6171.
 51. He, Z., Cui, B. T., Zhang, T., Li, P., Long, C. Y., Ji, G. Z., & Zhang, F. M. (2017). Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. *World Journal of Gastroenterology*, 23(19), 3565-3568.
 52. Sudlow, C. L. M., & Warlow, C. P. (1996). Comparing Stroke Incidence Worldwide: What Makes Studies Comparable?. *Stroke*, 27(3), 550-558.
 53. Chen, R., Xu, Y., Wu, P., Zhou, H., Lasanajak, Y., Fang, Y., ... & Zhao, J. (2019). Transplantation of fecal microbiota rich in short chain fatty acids and butyric acid treat cerebral ischemic stroke by regulating gut microbiota. *Pharmacological Research*, 148, 104403.
 54. Wanchao, S., Chen, M., Zhiguo, S., Futang, X., & Mengmeng, S. (2018). Protective effect and mechanism of *Lactobacillus* on cerebral ischemia reperfusion injury in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51(7).
 55. Spychala, M. S., Venna, V. R., Jandzinski, M., Doran, S. J., Durgan, D. J., Ganesh, B. P., ... & McCullough, L. D. (2018). Age-Related Changes in the Gut Microbiota Influence Systemic Inflammation and Stroke Outcome. *Annals of neurology*, 84(1), 23-36.
 56. Singh, V., Roth, S., Llovera, G., Sadler, R., Garzetti, D., Stecher, B., ... & Liesz, A. (2016). Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response After Stroke. *The Journal of Neuroscience*, 36(28), 7428-7440.
 57. Zesiewicz, T. A., & Sullivan, K. L. (2008). Treatment of Ataxia and Imbalance With Varenicline (Chantix): Report of 2 Patients With Spinocerebellar Ataxia (Types 3 and 14). *Clinical Neuropharmacology*, 31(6), 363-365.
 58. Yu, J., Fan, Y., Wang, L., Wang, Y., Xia, J., Ding, L., ... & Zheng, G. (2019). Intestinal Surgery Contributes to Acute Cerebellar Ataxia Through Gut Brain Axis. *Frontiers in Neurology*, 10, 995.
 59. Ural, K., Erdoğan, H., Adak, H. İ., Ateş, D. S., & Kahraman, D. Ataksik kedilerde fekal mikrobiyota transplantasyonu. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 4(1), 34-36.
 60. Du, Y., Gao, X. R., Peng, L., & Ge, J. F. (2020). Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*, 6(6), e04097.
 61. Strandwitz, P., Kim, K. H., Terekhova, D., Liu, J. K., Sharma, A., Levering, J., ... & Mroue, N. (2019). GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nature microbiology*, 4(3), 396-403.
 62. Cai, T., Shi, X., Yuan, L. Z., Tang, D., & Wang, F. (2019). Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression. *International psychogeriatrics*, 31(10), 1525-1526.
 63. Huang, H. L., Chen, H. T., Luo, Q. L., Xu, H. M., He, J., Li, Y. Q., ... & Zhou, Y. J. (2019). Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *Journal of Digestive Diseases*, 20(8), 401-408.
 64. Umut, S., & Saryal S. (2010). Astım Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Toraks Dergisi*, 11, e1-e15.
 65. Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Amenogbe, N., Brown, E. M., & Finlay, B. (2014). The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*, 5, 427.
 66. Kang, Y., & Cai, Y. (2018). Future prospect of faecal microbiota transplantation as a potential therapy in asthma. *Allergologia et immunopathologia*, 46(3), 307-309.
 67. Hunt, J. R. F., Martinelli, R., Adams, V. C., Rook, G. A. W., & Brunet, L. R. (2005). Intra-gastric administration of *Mycobacterium vaccae* inhibits severe pulmonary allergic inflammation in a mouse model. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(5), 685-690.
 68. Arrieta, M. C., Stiemsma, L. T., Dimitriu, P. A., Thorson, L., Russell, S., Yurist-Doutsch, S., ... & Subbarao, P. (2015). Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science Translational Medicine*, 7(307), 307ra152-307ra152.
 69. Zhao, W., Ho, H. E., & Bunyavanich, S. (2019). The gut microbiome in food allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 122(3), 276-282.
 70. Thompson & Chagoyan, O. C., Vieites, J. M., Maldonado, J., Edwards, C., & Gil, A. (2010). Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy—a Spanish prospective case-control 6-month followup study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(2p2), e394-e400.
 71. Rask, C., Evertsson, S., Telemo, E., & Wold, A. E. (2005). A Full Flora, but not Monocolonization by *Escherichia coli* or *Lactobacilli*, Supports Tolerogenic Processing of a Fed Antigen. *Scandinavian Journal of Immunology*, 61(6), 529-535.
 72. Feehley, T., Plunkett, C. H., Bao, R., Hong, S. M. C., Cullen, E., Belda-Ferre, P., ... & Andrade, J. (2019). Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nature medicine*, 25(3), 448-453.
 73. Abdel-Gadir, A., Stephen-Victor, E., Gerber, G. K., Rivas, M. N., Wang, S., Harb, H., ... & Secor, W. (2019). Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/ROR γ t pathway to suppress food allergy. *Nature medicine*, 25(7), 1164-1174.
 74. Howley, P. M. (2015). Gordon Wilson Lecture: Infectious Disease Causes Of Cancer: Opportunities For Prevention And Treatment. *Transactions Of The American Clinical And Climatological Association*, 126, 117-132.
 75. Duvall, C., Gibbons, S. M., Gurry, T., Irizarry, R. A., & Alm, E. J. (2017). Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nature communications*, 8(1), 1-10.
 76. Xu, K., & Jiang, B. (2017). Analysis of Mucosa-Associated Microbiota in Colorectal Cancer. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 23, 4422-4430.
 77. Wu, X., Zhang, T., Chen, X., Ji, G., & Zhang, F. (2019). Microbiota transplantation: targeting cancer treatment. *Cancer Letters*, 452, 144-151.
 78. Ünal, N. G. (2016). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(4), 437-441.