

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Hakan DEMİRCİ

Öz

Bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığı ve birçok hastalık açısından kilit rol oynamaktadır. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT-Gaita nakli) disbiyozisli hastalarda faydalı bakterilerin daha uygun bir mikrobiyom ile değiştirilmesini sağlamaktadır. FMT, hastanın bağırsak mikrobiyotasını onarmak amacıyla sağlıklı donörden alınan gaitanın çeşitli işlemlerden geçirilerek mikrobiyota kısmının hasta kişinin bağırsaklarına verilmesi işlemidir. Klinik kılavuzlar FMT'yi, refrakter veya tedaviye yanıtızsız *Clostridium difficile* enfeksiyonu tedavisinde önermektedirler. FMT'nin, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı), irritable bağırsak sendromu, konstipasyon ve otizm gibi disbiyozisle ilgili diğer birçok hastalıkta da potansiyel klinik faydaları olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fekal mikrobiyota transplantasyonu, Disbiyozis, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Fecal Microbiota Transplantation

Abstract

The gut microbiota plays a significant role in human health and many diseases. Fecal microbial transplantation (FMT) provides to replace beneficial bacteria with more favorable microbiomes in recipient with dysbiosis. FMT refers to the administration of fecal material containing gut microbiota from a healthy donor to a recipient to repair the gut microbiota of the patient. Clinical guidelines have recommended FMT for the treatment of relapsed or refractory *Clostridium difficile* infection. FMT has also been shown potential clinical benefits in many other diseases related to dysbiosis, including inflammatory bowel disease (Ulcerative Colitis, Crohn's Disease), irritable bowel syndrome, constipation and autism.

Keywords: Fecal microbial transplantation, Dysbiosis, *Clostridium difficile* infection, Inflammatory bowel disease

VM Medical Park Pendik Hastanesi, Gastroenteroloji BD, Pendik, İstanbul, Türkiye
Yazışma Adresi: Doç. Dr. Hakan Demirci, VM Medical Park Pendik Hastanesi, Fevzi Çakmak, Eski Karakol Sk.
No:9, 34899 Pendik/İstanbul.
Tel: 444 4 484 hakandemircigata@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-6152-1411
Geliş Tarihi: 1 Ağustos 2019 Kabul Tarihi: 7 Ekim 2019

Giriş

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), tıbbi literatürdeki diğer isimleriyle fekal bakteriyoterapi, gaita transplantasyonu veya fekal transfüzyon, sağlıklı donörden alınan gaitanın, alıcının gastrointestinal sistemine (GİS) yerleştirilmesi işlemidir. Modern tıpta ilk olarak 1958 yılında, Eiseman ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (1).

Vücudumuzda yaklaşık olarak 10^{14} kadar mikroorganizma bulunmaktadır ve bu sayı, vücudumuzdaki toplam hücre miktarından 10 kat daha fazladır. Mikroorganizmalar en çok GİS, deri, genitouriner sistem ve solunum sisteminde yer almaktadır. Kolon, vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'ini bünyesinde barındırmaktadır. Gastrointestinal sistemde 400'ün üzerinde bakteri türü kültüre edilmiştir. GİS mikrobiyotası yenidoğanda çeşitli türler içermesine rağmen, 1-2 yıl sonrasında ve yaşamın sonuna dek çoğunlukla sabit kalmakta olup dört major tür içerir. Bunlar; Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria ve Proteobacteria'dır. FMT'de temel amaç, hastanın bozulmuş mikrobiyotasını sağlıklı bir flora ile tamir etmek ve bunun devamını sağlamaktır. FMT işleminde, alıcının GİS'ine yerleştirilen insan gastrointestinal mikrobiyotasını, bir doku olarak düşünmek gerekmektedir (2).

FMT işleminde alıcı ve donör nasıl hazırlanmalıdır?

FMT yoluyla alıcının yeni bir hastalığa maruz bırakılmaması için donörlerin ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Donörlerin,

1. Endemik ishal bölgesine seyahat hikayesi,
2. Cinsel yaşantısı,
3. Daha önce geçirilmiş operasyon hikayesi,
4. Kan transfüzyonu,
5. Donörün ailesinde otoimmün ve metabolik hastalık varlığı,
6. Birinci ve 2. derece akrabalarda malignite varlığı olup olmadığı sorgulanmalıdır (3).

Donör seçimi tamamlandıktan sonra, taramada Amsterdam protokolü uygulanmalıdır (4,5). Anamnezde ayrıntılı şekilde sorgulanması gereken en önemli konular aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır.

1. Vücut kitle indeksi normal ($18-25 \text{ kg/m}^2$) değerde mi?
2. Son 3 ay içerisinde antibiyotik ve düzenli olarak proton pompa inhibitörü kullanmış mı?
3. Son 3 ayda dövme, piercing yaptırmış mı?
4. Son 3 ayda cezaevi yaşamı olmuş mu?
5. Son 3 ayda yüksek riskli kişilerle seks ve intravenöz ilaç kullanımı olmuş mu?
6. İrritabl bağırsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), tip 1 Diabetes Mellitus, Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı, romatoid artrit, çölyak hastalığı var mı?
7. Kronik diyare /konstipasyon, kolorektal polip ve kanser var mı?
8. İmmünkompromise mi? (İmmünsüpresif veya kemoterapi var mı?)
9. Kronik yorgunluk sendromu var mı?
10. Atopi, gıda alerjisi var mı?

Ayrıca donörün hem gaitası hem de kanı detaylı bir şekilde incelenmelidir. Donörgaitasında; *Clostridium difficile* toksin, *Cryptosporidium*, *Helicobacter pylori* antijen, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, Enteropatojenik *Escherichia coli*, Rotavirus, Adenovirüs, Enterovirüs, Parechovirüs, Sapovirüsler, Norovirüsler, Astrovirüsler ve *Giardia* araştırılmalıdır. Donör kanında ise karaciğer fonksiyon testleri, HIV-1 ve HIV-2 antikorları, Human T-Lenfositik virüs, Hepatit A, B ve C virüsleri, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, Strongyloides, Amebiasis, Syphillis ve tam kan testleri yapılması gerekmektedir.

Fekal transplant materyali nasıl hazırlanmalıdır?

Bu konuda dünya üzerinde farklı görüşler olmasına rağmen çoğunlukla Amsterdam protokolü kullanılmaktadır. Bu protokole göre

serum fizyolojik ile hazırlanan solüsyon, elle ya da mutfak mikseri yardımıyla karıştırılır ve büyük partikülleri (gaitanın posa kısmı) ayırmak için süzgeç kullanılarak süspansiyon haline getirilir. Böylece gaitanın posa kısmı ayıklanmış ve tedavide kullanılacak olan mikrobiyota kısmı elde edilmiş olur. Mikrobiyota içeren süspansiyonlar 50 mL'lik enjektörlere konulur. Transplantasyon için fekal materyal çeşitli yollardan vücuda infüze edilebilir. En çok tercih edilen yol kolonoskopi olmakla beraber nazogastrik tüp, nazoduodenal yol, üst GİS endoskopisi ve retansiyon enema ile transplantasyon yapılabilmektedir (6). Ancak, hastalığın anatomik lokalizasyonu saptanarak, uygulanacak transplantasyon yöntemi seçilirse en etkili sonuç alınmaktadır.

Endikasyonları nelerdir?

Günümüzde çok sayıda amaçla kullanılabilen FMT'nin sık endikasyonları, *C. difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, kronik diyare/konstipasyon ve kronik yorgunluk sendromudur. Nadir endikasyonları ise, diyabet, obezite, insülin rezistansı, idiyopatik trombositopenik purpura, ateroskleroz, kolelitiazis, ailevi akdeniz ateşi, otizm, miyoklonik distoni, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, hepatik ensefalopati, çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroididir.

Fekal mikrobiyota transplantasyonu güvenli midir? Etkinliği Nedir?

FMT güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış endikasyon olan *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit nedeniyle, FMT yapılmış 77 hasta, 3 ay takip edilmiş ve primer kür oranı %91 olarak saptanmıştı, ikinci ve üçüncü FMT ile başarı elde edilememiştir. Antibiyotik tedavisi ilave edilmiş olanlarda ise kür oranı %98 olarak

değerlendirilmiştir. Ülseratif kolitli hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların %43.3'ünde tam remisyon, %26.7'sinde klinik cevap sağlanmıştır, %30 hastada ise FMT yanıtı olarak saptanmıştır (7). FMT'nin uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili veriler henüz yeterli düzeyde değildir, daha çok plasebo kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle, FMT ile enfeksiyon, inflamasyon ve malignite konularında bilgi birikiminin yetersiz olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44:854-9.
2. Demirci H, Uygun A. Fekal Transplantasyon Nasıl ve Kime Uygulanmalı? *Güncel Gastroenteroloji*. 2014; 18(4): 444-7.
3. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:994-1002.
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174-80.
6. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, et al. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern Emerg Med*. 2014; 9:365-73.
7. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(16):e6479. doi: 10.1097/MD.0000000000006479.