



Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

Fecal Microbiota Transplantation

Ahmet UYGUN

SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Ankara

Uygun A. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):132-140.

Özet

Gaita nakli, Clostridium difficile infeksiyonu için önemli bir tedavi seçeneğidir. Gaita naklinin, bağırsak mikroflorasındaki değişiklikler ile ilgili diğer hastalıkların tedavisinde, rol oynayabileceği konusunda ümit verici bulgular tespit edilmiştir. Gaita nakli, bağırsak mikroflorasındaki değişiklikler ile ilgili spesifik hastalıkların tedavi etmek için, sağlıklı bir donörden alınan gaitanın, alıcı hastanın bağırsağına yerleştirilmesidir. Gaita nakli ile ilgili olarak, donör seçimi, donör taraması, yapılması gereken standart protokoller, metodlar ve uzun dönem güvenlik sonuçları dahil, cevaplanmamış bir çok soru hala vardır.

Anahtar Kelimeler Fekal mikrobiyota transplantasyonu, Ülseratif kolitis, Crohn Hastalığı, İrritabl bağırsak sendromu.

Abstract

Fecal microbiota transplantation (FMT) is an important therapeutic option for Clostridium difficile infection. Promising findings suggest that FMT may play a role also in the management of other disorders associated with the alteration of gut microbiota. Fecal microbiota transplantation (FMT) consists of the infusion of feces from a healthy donor to the GI tract of a recipient patient, in order to treat a specific disease associated with alteration of gut microbiota. There are still many unanswered questions regarding FMT, including donor selection and screening, standardized protocols, methodology, long-term safety, and regulatory issues.

Key Words: Fecal microbiota transplantation, Ulcerative colitis, Crohn disease, Irritable bowel syndrome

Geliş Tarihi / Received : 29.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 10.10.2017

*Corresponding Author:

Prof. Dr. Ahmet UYGUN
SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji BD, Ankara

E-mail: ahmetuygun62@hotmail.com

Giriş

İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 1014 mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. Yani insan vücudundaki mikroorganizmanın sayısı, toplam insan hücre sayısından 10 kat fazladır. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte, virüsler, funguslar ve birçok ökar-yotik mikroorganizmalar insan mikrobiyotasında yer almaktadır. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı GIS olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmaktadır.

Gastrointestinal sistem yaklaşık 200 m² yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamdır. Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır¹. İntestinal mikrobiyota; insanlarda beslenme, metabolik, fizyolojik ve immünolojik birçok olayda önemli rol oynamaktadır. İntestinal sistem mikrobiyotası bu özellikleri nedeniyle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiş ve son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur.

Bu çalışmaların artması ile birlikte sanıldığı gibi aksine, GIS mikrolorasının fizyolojik koşullar dışında, günümüzün önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında olan kronik ishal, kabızlık, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi GIS ile ilgili ve obezite, metabolik sendrom ve komponentleri, tip 1 ve 2 diyabet, ateroskleroz, Parkinson hastalığı, multibl skleroz ve autosim gibi nörolojik ve idio-penik trombositopenik purpura gibi GIS dışı çok farklı sistemleri ilgilendiren hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu anlaşılmıştır^{2,3,4,5}. Artık FMT, bütün yukarıdaki hastalıklar için tedavi amaçlı olarak yapılmaktadır.

FMT tanım olarak (= fekal bakteriyoterapi = fekal transfüzyon = gaita transplantasyonu) sağlıklı bir donörden alınan gaitanın filtre ve dilue edilerek, alıcının GIS'ne yerleştirilmesi işlemidir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu, 4. yüzyılda ilk kez ağız yoluyla "San Çorba" adıyla Çin'de Ge Hong tarafından gıda zehirlenmesi ve ciddi diyare de oral olarak kullanılmıştır. 16. yüzyılda yüksek ateş, kronik diyare ve konstipasyonda kullanılmıştır. 17. yüzyılda veteriner tıbbında yaygın olarak kullanılmış, 20.yüzyılda "Sıcak deve feçesi" Bedouins tarafından tavsiye edilmiş, 2. Dünya savaşında Afrikada Alman askerleri tarafından kullanılmış, 1958'de insanda, modern

tıpta, ilk kez Eiseman B. tarafından kullanılmıştır. Son zamanlarda, çeşitli klinik durumlarda, Clostridium Difficile enfeksiyonunun tekrarlayan ve dirençli durumlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır^{6,7,8}.

İntestinal mikrobiyota nedir?

İnsanlarda gastro intestinal yol mikrobiyotası çok sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizma tarafından oluşturulmuş kompleks ve dinamik bir ekosistemdir. Bu ekosistemde bulunan bakteri sayısı ve çeşitliliği konusunda net bilgilere ulaşmak oldukça zordur. Mevcut kültür ve yöntemler ile günümüze kadar yapılan çalışmalarda, gastrointestinal sistemde 400 kadar bakteri izole edilebilmişse de toplamda 35.000'den fazla bakteri türünün olduğu tahmin edilmektedir⁹.

Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında; anaerob, fakültatif anaerob, aerob bakteriler bulunmaktadır. Ancak intestinal mikrobiyotanın en önemli kısmını başta Bacteroides ve Firmicutes'ların yer aldığı anaerob bakteriler oluşturur. Bacteroides ve Firmicutes'ların dışında intestinal florada bulunan diğer önemli anaerob bakteriler arasında Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria, Lentisphaerae, Spirochaet ve Cyanobacteria'lar sayılabilir¹⁰.

Fizyolojik koşullarda sindirim sistemi mikrobiyotasında son derece dinamik bir denge söz konusudur. Günlük diyet ve çevre değişiklikleri ile mikrobiyotada kısa süreli değişiklikler gözlenebildiği gibi, yaşlanmayla birlikte uzun süreli ve kalıcı değişiklikler meydana gelebilir. Özellikle diyet alışkanlığı gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen majör faktörlerden birisidir. Karbonhidratlardan zengin beslenme alışkanlığı, mikrobiyotada belirgin değişikliklere yol açarken; insanlarda özellikle inulin içeren prebiyotik tüketimi F. Prausnitzii ve Bifidobacterium'ların florada daha baskın hale gelmesine yol açmaktadır¹¹.

İntestinal mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi nasıldır?.

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. Doğum esnasında yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak sindirim sistemi mikrobiyotasını oluşturur. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalar, doğum şeklinin direkt olarak bebeğin sindirim sistemi mikrobiyotası

ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde, bebeğin intestinal mikrobiyotasını, annenin genitöüriner sistem mikroorganizmaları oluştururken, sezaryen ile doğum gerçekleştiğinde, bebeğin intestinal sisteminin, deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür¹².

İnfanlarda gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen diğer önemli faktörler; beslenme şekli, gestasyonel yaş, hospitalizasyon ve infantil dönemde sık antibiyotik kullanımıdır. Bu konuya en iyi örneği anne sütü ile beslenen infanlardaki mikrobiyota ile, formül mamalar ile beslenen infanların mikrobiyotası arasındaki fark gözler önüne serer. Anne sütü ile beslenen infanlarda mikrobiyotanın çoğunu bifidobakteri'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infanların gastrointestinal sistem mikrobiyotasında *Escherichia coli*, *Klostridium difficile*, *Bakteroides fragilis* ve *laktobasil*'ler baskın haldedir¹³.

Yenidoğan ve infant döneminde, intestinal mikrobiyota oluşumundaki bu farklılık, immün sistem gelişiminde ve muhtemelen çocukluk çağı allerjik hastalıklarında önemli rol oynamaktadır¹⁴. Doğumdan sonraki süreçte sindirim sistemi mikroorganizmaları dinamik bir denge içerisinde şekillenmeye devam ederler ve bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota genç bir insanın sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir.

Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini Firmicute ve *Bacteroides*'ler oluşturur. Yaşlanma ile birlikte intestinal mikrobiyotada bir takım değişiklikler meydana gelir. Geriatrik popülasyonlarda yaşlanma ile mikrobiyotada, hem bakteri sayısında hem de çeşitliliğinde belirgin azalmalar meydana gelmektedir. Diğer yandan yaşlılıkta, mikrobiyotadaki değişiklikler, diğer sistemik hastalıkları, diyet alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve bireyin yaşadığı çevre (bakım evi, hastane, ev vb.) ile sıkı ilişki göstermektedir^{15,16}.

Sağlıklı insanlardaki intestinal mikrobiyota dengesi nasıl değişmektedir ve bu değişim sonrası hangi hastalıklar oluşabilir?.

Son yıllarda yapılan bu çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın aslında birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal immün sistem fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ" gibi davrandığı

anlaşılmıştır. Normal insan intestinal mikrobiyotası, 100-160 trilyon arasında değişen miktardaki kompleks bir mikroorganizma dengesi ile yaşamı sağlıklı bir şekilde devam ettirmektedir. Bu doğumda başlayan, insanın kendine özel olan, intestinal mikrobiyotası, çeşitli çevresel faktörler, diyet değişiklikleri ve beslenme farklılıkları ve ilaçlar ki özellikle antibiyotikler, intestinal mikrobiyotanın dengesi üzerine olumsuz etki ederek, intestinal dysbiosis denilen, mikroflarının dengesiz hale gelmesi, yani bozulması ile gastrointestinal sistem ile ilgili veya gastrointestinal sistem dışı bir çok hastalığın patogeneğinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Tablo-1'de görüldüğü gibi^{17,18,19,20}.

Tablo-1 : İntestinal Mikrobiyotanın Dengesinin Bozulması ile İlişkili Olan Hastalıklar Nelerdir²¹:

1- Gastrointestinal Kaynaklı Olanlar :

- Kolelitiasis
- Kolorektal kanser
- Hepatik ansefalopati
- İdiyopatik Konstipasyon
- İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
- İrritabl Bağırsak Sendromu
- FMF
- Gastrik karsinoma ve Lenfoma
- Tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonu

2- Gastrointestinal Dışı Olanlar :

- Artritis
- Astma
- Atopi
- Autizm
- Otoimmün bozukluklar
- Kronik Yorgunluk Sendromu
- Diabetes Mellitus ve İnsülin Rezistansı
- Ekzama
- Fibromyaljia
- Saman nezlesi
- Hiperkolesterolemi
- İdiyopatik Trombositopenik Purpura
- Metabolik Sendrom
- Duygu Bozukluğu
- Multibl Skleroz

- Myoclonis Distrofia
- Nonalkolik karaciğer hastalığı
- Obezite
- Okzalik Asite bağlı böbrek taşı
- Parkinson Hastalığı

Bu konu ile ilgili olarak gerek GİS ile ilgili, gerekse GİS dışı hastalıklarla ilgili olarak bizim çalışmamızda ve dünyada yapılan çalışmalarda elde edilen iyileşme oranları, çalışmaların büyük çoğunluğunda birbirine benzer oranlardadır. GİS ile ilgili olarak, İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında, Tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonunda, GİS dışı, Diabetes Mellitus ve İnsülin Rezistansı ile ilgili olarak Randomize klinik çalışmalarda, FMT yararlı bulunmuştur²¹.

İdiopatik kabızlık, İBS, Autizm, Kronik yorgunluk sendromunda, Fibromiyaljide, İTP'de, Metabolik Sendromda, Multibl Sklerozda, Myoklonüs Distoniada ve Parkinson Hastalığında yapılan ve yayınlanan vaka serilerinde FMT yararlı bulunmuştur²¹. FMT'nun dünyadaki en sık yapılan endikasyonu 1978'de tespit edilen psödomembranoz entorokolitisin nedeni olan, Clostridium Difficile enfeksiyonudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda % 90'lara varan oranda başarılı sonuçlar yayınlanmıştır^{22,23,24}. Ayrıca 2017'de yayınlanan " Klinik pratikte FMT konusundaki Avrupa konsensüs toplantısında" Clostridium Difficile enfeksiyonunun tedavisinde, FMT, kuvvetle tavsiye edilmiştir (A-I)²⁵. FMT, Clostridium Difficile enfeksiyonundan sonra, en çok İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında çalışılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. İlk kez Ülseratif kolitte 1989 yılında, aminosalisilatlarla ve kortikosteroidlere dirençli olan vakalarda uygulanmış. 6 hafta sonra semptomlar tamamen iyileşmiş, endoskopik görünüm tamamen düzelmiş ve biyopside aktif inflamasyon tespit edilememiştir²⁶. Daha sonra ÜK ve CH da ciddi oranda olumlu sonuçlar vaka bildirimleri şeklinde yayınlanmaya başladı^{27,28,29}. İlk sistemik araştırma (27 ÜK, 12 CH ve 2 sınıflandırılmamış vaka içeren) 2012 yılında yayınlandı. Bu yayındaki remisyon oranı % 63 olarak bildirilmiştir³⁰. İBH'lı hastalarda yapılan ikinci sistemik araştırma, 2014 yılında yayınlandı ve bu çalışmada başarı oranı % 77.8 olarak bildirildi³¹. Daha sonra yayınlanan 122 hastayı içeren (9 ÜK, 39 CH ve 4 sınıflandırılmamış) 18 çalışmanın meta analizinde, (9 kohort, 8 vaka bildirimleri ve 1 randomize kontrollü çalışma), FMT sonrası klinik iyileşme vakalarının % 45'de

başarılmıştır (54/119). Bu çalışmada sub grup analizlerine bakıldığında dikkat çekiçi nokta, Crohn hastalarında genç yaşta başarı oranı çok yüksek olarak tespit edilmiştir. 7 yaş grubundaki CH'da iyileşme % 60.5, 20 yaş grubundaki CH'da % 64.1 olarak bildirilmiştir³².

Son zamanlarda, ÜK'de FMT'nun etkisini değerlendiren ilk plasebo kontrollü randomize, 2 araştırma yayınlandı. Birincisinde, FMT sonrası ÜK'li hasta grubunda iyileşme oranı % 24 iken, plaseboda %5 olarak tespit edilmiştir³³. İkincisi 50 hastada yapılmış ve klinik iyileşme, FMT yapılmış ÜK'li hasta grubunda % 30.4 iken, kendisinden, otolog olarak yapılan kontrol grubunda %25 iyileşme tespit edilmiş ve istatistiki olarak önemli bir fark bulunamamıştır³⁴. Fakat bu çalışmadaki problem bütün FMT nakli nazoduodenal tüple yapılmıştır. Bu yol çokta tercih edilmemektedir ve başarı oranı, alt GIS de kolonoskopi ile yapılan göre, iyileşme oranının, düşük olduğu 2017'de yayınlanan " Klinik pratikte FMT konusundaki Avrupa konsensüs toplantısı" raporunda bildirilmektedir²⁵.

CH da maalesef çalışma ve vaka bildirimleri oldukça azdır. Çinden rapor edilen 30 CH'nı içeren bir çalışmada, ilk aydaki klinik düzelme ve kilo alma oranı % 86 .7, total klinik iyileşme oranı % 76.7 olarak bildirilmiştir³⁵.

2015 başladığımız ve 2017 de bizim yayınladığımız, tüm medikal tedavilere dirençli 30 ÜK hastalarına uyguladığımız FMT'nun klinik, laboratuvar ve endoskopik değerlendirilmesini içeren bizim çalışmamızda, klinik iyileşme %70 iken, tam iyileşme oranını (klinik, laboratuvar ve endoskopik) % 43.3 olarak tespit ettik³⁶.

2017'de yayınlanan diğer bir araştırma, şu ana kadarki en fazla sayıdaki FMT yapılmış yayını içeren çalışma Çinde yapılmıştır. Konstipasyon (276 vaka) İyileşme oranı % 40.2, Recurrent Clostridium Difficile infection (61 vaka) İyileşme oranı % 85.2, ÜK (44 vaka) İyileşme oranı % 34.1, İrritable bowel syndrome (İBS) (15 vaka) İyileşme oranı % 46.7, CH (10 vaka) İyileşme oranı % 30 olarak bildirilmiştir³⁷.

Ayrıca 2017'de bunlara ilaveten, dünyada ilk kez, multi donörlerden hazırlanan FMT'nun 85 ÜK'li hastadaki, randomize plasebo

kontrollü araştırmanın sonuçları Avustralya'dan yayınlandı. ÜK'li hastalardaki iyileşme % 27, Plaseboda %8 olarak yayınlandı³⁸.

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında, bu konudaki bu günkü hipotez, anormal mikrobiyotanın, yani çeşitliliği bozulmuş mikrobiyotanın, hem epitelyal geçirgenliğini artırarak hemde nociceptive duyu yollarını aktive ederek ve ilaveten enterik sinir sistemini bozarak, mukozanın doğal immün cevabını bozarak etkili olmaktadır.

İBH'nin aksine, İBS'de mikrobiyotanın rolü ile ilgili araştırmalar yeni ortaya çıkmaktadır. Son bir araştırmada İBS'de bazı bakterilerin sayısının azaldığı, bazı bakterilerin ise arttığı tespit edilmiştir. FMT ile normal intestinal denge sağlanarak semptomların düzeldiği görülmüştür^{39,40}.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Fekal transplantasyon (FMT), sağlıklı bireylerden alınan gaitanın çeşitli işlemlerden geçirilerek, suspansiyon haline getirilmesi ile çeşitli yollar ile (enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda, gastroskopi, jejunoskopi ve kolonoskopi) hasta bireyin intestinal lümenine verilmesidir.

Hangi hastalara FMT yapılabilir?

Günümüzde FMT'nin en sık yapıldığı endikasyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

FMT işleminde alıcı nasıl hazırlanmalıdır?

FMT eğer kolonoskopik yöntem ile yapılacak ise, alıcının işlemden önceki gece, yatmadan laksatifler ve/veya purgatifler ile kolonoskopi yapılmış gibi hazırlanmalıdır.

Alıcıya, işlemden 1 saat önce, verilen materyalin en az 4 -6 saat bağırsakta kalması için 2 tablet antidiyareik, tercihen lopermid, verilmesi gerekir. Nazoduodenal veya nazojejunal sonda ile FT yapılacak hastalarda özel bir hazırlık yöntemine gerek yoktur.

FMT işleminde donör nasıl seçilmelidir?

Sağlıklı donörler genellikle akraba ve yakın arkadaşlar tercih edilir fakat ilgisiz kişilerden toplanan gaita ve gaita bankalarından da gaita alınabilir. Hastalığın iyileşmesindeki tedavi oranı donör seçimi

yakın akrabada (%93), yabancından (%84) biraz daha yüksek orana sahiptir. Fakat bu oranlar arasında ciddi istatistiki olarak fark yoktur. Random donör seçimi ile yapılan çalışmalarda, sonuçlar akraba donörlerden elde edilen sonuçlara yakın bulunmuştur. Donörün cinsiyeti tedavinin başarısında etkili değildir.

FMT yoluyla alıcının yeni bir hastalığa maruz kalmaması için donörlerin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir;

- 1-Endemik ishal bölgesine seyahat hikayesi,
- 2-Seks yaşantısı,
- 3-Önceden operasyon hikayesi,
- 3-Kan transfüzyonu,
- 4-Donörün ailesinde otoimmün ve metabolik hastalık varlığı,
- 5- 1.ve 2. derece akrabalarda malignite varlığı olup olmadığı sorgulanmalıdır .

Donör seçildiğinde, tarama Amsterdam protokolüne göre yapılmalıdır^{41,42}.

Anamnezde dikkat edilmesi gereken önemli hususlar aşağıda gibidir;

1. Normal vücut kitle indeksinde (18-25 kg/m²) olmalı
2. Son 3 ay içerisinde antibiyotik ve sürekli proton pompa inhibitörü almış mı?
3. Son 3 ayda dövme, piercing yaptırmış mı ve hapisane hayatı var mı?
4. Son 3 ayda yüksek riskli kişilerle seks ve İV ilaç kullanımı var mı?
5. İBS, İBH (Crohn's ve ÜK), Tıp 1 DM, Hashimoto hipotroidi, Graves Hipertroidi, Romatoid Artrit, Çölyak hastalığı var mı?
6. Kronik diyare /konstipasyon, kolorektal polip ve kanser var mı?
7. İmmünkompromise mi ? (İmmünsüpresif veya Kemoterapi var mı?)
8. Kronik yorgunluk sendromu var mı?
9. Atopi, Gıda alerjisi var mı?
10. Bunların dışında, FMT donörleri için majör gastrointestinal sistem cerrahisi (Gastrik bypass op vb.), metabolik sendrom, bağı dokusu hastalığı gibi sistemik otoimmün hastalıklar, bronşial astma gibi alerjik hastalıklar ve kronik yorgunluk, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromları rölatif dışlama kriterlerini oluşturmaktadır .

Yukarıda belirtilen özellikler ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Ayrıca donörün hem gaitası hem de kanı incelenmelidir.

Donör gaitasında;

Clostridium difficile toxin, Cryptosporidium, Bakteriler; Helicobacter pylori antijen, Yersinia, Camplobacter, Shigella, Salmonella, Enteropathojenic E. Coli Virüsler; Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Parechovirus, Sapoviruslar, Noroviruslar, Parazitler; Astroviruslar ve Giardia araştırılmalıdır.

Donör kanında ise aşağıdaki testlerin yapılması gerekmektedir;

1. Tam kan, Tam idrar
2. Karaciğer fonksiyon testleri
3. HIV-1 ve 2 antikorları
4. Human T-Lenfositik virus
5. Hepatit A,B ve C virüsleri
6. CMV ve EBV
7. Strongyloides
8. Amebiasis
9. Syphilis

Fekal transplant materyali nasıl hazırlanmalıdır ?

Bu konuda bir fikir birliği olmamasına rağmen en çok Amsterdam protokolü ön planda tutulmakta ve ona göre hazırlık yapılmaktadır. Bu protokole göre hazırlanan solüsyon elle yada mutfak mikseri ile karıştırılır ve büyük partikülleri temizlemek için kahve filtresi veya çelik süzgeç kullanılarak süspansiyon haline getirilir. Bu süspansiyonlar 50ml'lik enjektörlere konulur. Donörden alınan feçesin ilk 6 saatte alıcıya nakledilmesi önerilmektedir. Bu ilk 6 saatteki bekleme sırasında materyal buzdolabında tutulmalıdır. Ancak, -80°C dondurularak gaita bankalarında saklanmış feçes örneklerinin transplantasyonu ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Taze verilecek materyaller soğutulabilir fakat dondurulmamalıdır^{43,44}.

Hangi yol daha etkilidir?

Transplantasyon için fekal materyal çeşitli yollardan infüze edilebilir. En tercih edilen yol kolonoskopi ile materyalin ileuma bırakılması olmakla beraber, nazogastrik tüp, nazoduodenal yol, gastroskopi, jejunoskopi ile ve retansiyon enema ile FMT yapılabilir. Uygulamanın hangi yolla yapıldığına dair karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Sonuçları birbiri ile çatışan çok sayıda araştırma yayınlan-

mıştır. Aslında sonuçlar arasında çok büyük farklılıklar görülmektedir. En iyi ve etkili yol, hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre seçilen yoldur. Örneğin metabolik (İnsülin rezistansı, Çölyak, ince bağırsak) hastalıkların tedavisi için en iyi yol, duodenal infüzyon yoludur.

Kolonoskopide fekal materyalin çekum ve/veya terminal ileuma kadar infüzyonu en iyi sonucu vermektedir. Ayrıca kolonoskopik yol daha güvenli, daha kolay ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmektedir. İlaveten kolonoskopi ile kolondaki lezyonun durumunu değerlendirmek imkanı vardır. Fakat bazı hastalar için fekal materyali içinde tutmak zor olabilir ve tekrarlamak gerekebilir. Bu nedenle kolonoskopik yolu bazı hastalar tolere edememektedir. Bu durumda üst GİS'den yapılan FMT ile 150-200ml gibi ufak miktarlar ile 2-3 günlük tekrarlar ile işlem daha mümkün olabilir. Bunu yapmak kolay ve daha az risklidir. Ancak bu yol bazı hastalar için zor olabilir ve rahatsızlık duygusu verebilir. İlaveten kusma ve aspirasyon riski vardır. Ayrıca üstten verilen mikroflora tüm kolona yayılmayabilir ve ince bağırsakta aşırı bakteri artma riskine (overgrowth) neden olabilir.

Üst GİS'den yapılan FMT'dan sonra, bu hastalar işlemin bittiği andan itibaren 4 saat boyunca, 45 derece oturur pozisyonda tutulmalıdır. FMT materyali, enema ile sadece splenik fleksuraya kadar ulaşabilmekte iken, kolonoskopi ile transplantasyon materyali tüm kolona ve ileuma inoküle edilebilmektedir. Konsensus olmamakla birlikte FMT'nin kolonoskopi ile yapılmasını öneren otorite çoğunluktadır. Bu konuda klinik duruma göre en uygun yolun tespiti için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hangi yolla verilirse verilsin transplantasyonun etkili olabilmesi ve kolonizasyonun olabilmesi için materyalin en az 4 saat, mümkünse 6-8 saat lümeninde kalması gerekmektedir. Bunun için işlem sonrasında hastayı sağ yana yatırmak ve kolondan hava aspire edilerek işlemin sonlandırılması gerekir. Ayrıca işlemden en az 2 saat önce antidiyaretik tercihan 2 tablet loperemid vermek gerekir^{4,45,46}.

Hangi sulandırıcı madde kullanılmalıdır?

Çeşitli çalışmalarda farklı dilüe edici maddeler kullanılmış olup önerilen sulandırıcı steril % 0.9'luk serum fizyolojiktir. Bununla birlikte

su, yoğurt, ayran, süt ve yumurta da kullanılmaktadır⁴⁷.

Ne kadar gaitaya ve hazırlanmış mikrobiyotaya ihtiyaç vardır?

Kullanılan feçes miktarı tedavinin başarı ve nüks oranını değiştirmektedir. Eğer 200 ml'den daha az fekal materyal verilirse; tedavi başarı oranı % 80 ve nüks oranı % 6.2 iken, 500 ml'den daha fazla fekal materyal verildiğinde tedavi başarı oranı % 97.3'e çıkmakta ve nüks oranı % 4.7'e gerilemektedir. Gastroskopi için 50-60 gr feçes 250 ml sulandırıcı, kolonoskopi için ise 200-300 gr feçes 500 ml sulandırıcı kullanılmalıdır. Bu miktar konusunda farklı çalışmalarda farklı miktarlar önerilmektedir. Son zamanlarda 30-50 gr fekal materyalin bile başarılı bir FMT için yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Ancak genel kanaatin, gaita miktarı arttıkça, hem mikrobiyotanın çeşitliliği artmakta hem kalitesi, hemde iyileşme oranlarının daha iyi olduğu yönündedir⁴⁸.

Taze mi? Donmuş gaita mı daha iyidir?

Yapılan çalışmalarda önemli bir fark bulunmamıştır. Taze gaita 6 saat içinde verilmelidir. Daha önce alınıp dondurulmuş gaita çözünülerek işlem yapıldığı ve karşılaştırıldığı çalışmada; taze gaitada tedavi başarı oranı % 92 iken, donmuş gaitada tedavi başarı oranı % 90 olarak belirlenmiştir. Donmuş çözünmüş kullanılmamış gaita tekrar dondurulmamalıdır. Dondurma işleminde en uygun derecenin ne olduğu tam bilinmemektedir. -20 yada -80C° de saklanabilir. Bu konuda ileri çalışmaya ihtiyaç vardır⁴⁹.

Fekal mikrobiyotaya transplantasyonu güvenli midir?

Uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili bilgilerimiz yeterli olmayıp uzun pertiyotlu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle FMT ile enfeksiyon, inflamasyon, GIS maligniteleri ile ilgili bilgi birikiminin eksik olduğu düşünülmektedir. İmmünsüprese olan (Glukokortikoid, 6-merkaptopurin, Azotiopurin tedavisi alan), biyolojik ajan (infliximab, adalimumab) alan, İmmunokompromize (Renal TX'lı, Lenfomalı, KLL'li) ve yaşlı ciddi hastalığı olan hastalarda dahi FMT güvenle yapılabilmektedir. Ancak bu hastalarda, enema yada kolonoskopik yol tercih edilmelidir. Bu hastalarda Üst GIS'den yapılan FMT'da, bulantı ve kusmaya bağlı aspirasyon pnömonisi daha ciddi ve sık olarak görülmüştür^{50,51}.

FMT'nin yan etkisi varmıdır?

FMT'n kısa süreli ve minör yan etkileri nelerdir?

İşleme ve verilen materyale bağlı çeşitli yan etkiler görülmektedir. Bunlardan en ciddi olanları, işleme bağlı olan en önemlisi perforasyon ve anesteziye bağlı olan yan etkilerdir. Ayrıca üstten uygulamada aspirasyona bağlı pnömonisi, septik şok ve ölüm görülmüştür. Minör yan etkiler; ateş, sedim yüksekliği, lökositoz, şişkinlik, geğirme, abdominal kramp, gaz, bağırsak hareketlerinin kaybolması, 4-5 gün süren abdominal duyarlılık, konstipasyon ve diyaredir^{51,52}.

FMT'n uzun dönem yan etkileri nelerdir?

Uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili tam bilgimiz yoktur. HCV ve HIV gibi enfeksiyonlar, teorik olarak bazı kronik hastalıklar, obezite, DM, ateroskleroz, kolon kanseri, NASH, obez kişiden yapılan nakil sonrası kilo alma gözlenmiş, ayrıca zayıf bir kişiden yapılan nakil sonrası insülin duyarlılığı artmıştır^{53,54,55,56}.

Sonuç olarak;

FMT bazı GIS ve GIS dışı hastalıklarda etkili ve kabul edilebilir bir tedavi girişimidir.

İntestinal mikrobiyotayı daha iyi tanıdıkça bugün patogenezi bilmediğimiz bir çok hastalıkta rolü olduğu ortaya çıkacaktır. Bu tedavinin en önemli eksikliği, randomize kontrollü çalışmaların çok az sayıda olması ve uzun dönem sonuçlarının olmamasıdır.

- Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 9;95(12):6578-83. Review.
- Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Nov;32(11):1720-4. doi: 10.1038/ijo.2008.155.
- Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, Behre CJ, Knight R, Fagerberg B, Ley RE, Bäckhed F. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4592-8. doi: 10.1073/pnas.1011383107.
- Choi HH, Cho Y-S. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clinical Endoscopy*. 2016;49(3):257-265. doi:10.5946/ce.2015.117.
- Lee HJ, Choi JK, Ryu HS, et al. Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017;23(1):9-19. doi:10.5056/jnm16124.
- Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jul;37(1):42-7.
- Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*. 2012 Nov;107(11):1755; author reply p.1755-6. doi: 10.1038/ajg.2012.251.
- EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958 Nov;44(5):854-9.
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780-5.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8.
- Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 2009 Feb;101(4):541-50. doi: 10.1017/S0007114508019880.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):511-21.
- Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremerk-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2009 Apr;39(4):518-26. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guiraud V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009 Jun 9;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C, van Sinderen D, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, Henry C, O'Mahony D, Fitzgerald AP, Shanahan F, Twomey C, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4586-91. doi: 10.1073/pnas.1000097107.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011 Jun 15;474(7351):327-36. doi: 10.1038/nature10213. Review.
- Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Jan;26(1):5-11. doi: 10.1097/MOG.0b013e328333d751. Review.
- Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, Yu P, Zhao C, Li L, Zhou A, Wang J, Moore JE, Millar BC, Xu J. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol*. 2010 Jul;61(1):69-78. doi: 10.1007/s00284-010-9582-9.
- Choi HH, Cho Y-S. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clinical Endoscopy*. 2016;49(3):257-265. doi:10.5946/ce.2015.117.
- Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2016;14(3):231-237. doi:10.9758/cpn.2016.14.3.231.
- Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2015 May 5;162(9):630-8. doi: 10.7326/M14-2693. Review.
- Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(11):1515-1522. doi:10.1093/cid/ciu135.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(10):994-1002. doi: 10.1093/cid/cir632. Review.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajili -Stojanovi M, Kump P, Satokari R, Sokol H, Arkkila P, Pintus C, Hart A, Segal J, Aloi M, Masucci L, Molinaro A, Scaldaferrri F, Gasbarrini G, Lopez-Sanroman A, Link A, de Groot P, de Vos WM, Högenauer C, Malfertheiner P, Mattila E, Milosavljevi T, Nieuwdorp M, Sanguinetti M, Simren M, Gasbarrini A; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017 Apr;66(4):569-580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet*. 1989 Jan 21;1(8630):164.
- Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jul;37(1):42-7.
- Borody T, Wettstein A, Campbell J, Leis S, Torres T, Finlayson S, Nowak A. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: review of 24 years experience. *Am J Gastroenterol* 2012. Abstract 1644.
- Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;142(5 suppl 1):S360.
- Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Sep;36(6):503-16. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220.x.

Kaynaklar

31. Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1003-32. doi: 10.1111/apt.12699.
32. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014 Dec;8(12):1569-81. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006.
33. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):102-109.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
34. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Matus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):110-118.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
35. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan;30(1):51-8. doi: 10.1111/jgh.12727.
36. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Scalisi. G, ed. Medicine.* 2017;96(16):e6479. doi:10.1097/MD.0000000000006479.
37. Li N, Tian H, Ma C, Ding C, Ge X, Gu L, Zhang X, Yang B, Hua Y, Zhu Y, Zhou Y. Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 406 cases with gastrointestinal disorders. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi;* 2017 Jan 25;20(1):40-46
38. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1218-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
39. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Jan;27(1):19-29. doi: 10.1111/nmo.12479. Epub 2014 Nov 25. Review.
40. Rajili-Stojanovi M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011 Nov;141(5):1792-801. doi: 10.1053/j.gastro.2011.07.043.
41. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012 Dec;41(4):781-803. doi: 10.1016/j.gtc.2012.08.008. Review.
42. roniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Jan;29(1):79-84. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e. Review.
43. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal Microbiota Transplant for Relapsing Clostridium difficile Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2014;58(11):1515-1522. doi:10.1093/cid/ciu135.
44. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PE. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection--an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):46-53. doi: 10.1111/apt.13009.
45. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc.* 2013 Aug;78(2):240-9. doi: 10.1016/j.gie.2013.03.1329.
46. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, Moore T, Wu G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):223-37. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
47. Liao CH, Shollenberger LM. Survivability and long-term preservation of bacteria in water and in phosphate-buffered saline. *Lett Appl Microbiol.* 2003;37(1):45-50.
48. Costello SP, Tucker EC, La Brooy J, Schoeman MN, Andrews JM. Establishing a Fecal Microbiota Transplant Service for the Treatment of Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis.* 2016 Apr 1;62(7):908-14. doi: 10.1093/cid/civ994.
49. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, Weese JS, Collins S, Moayyedi P, Crowther M, Ropeleski MJ, Jayaratne P, Higgins D, Li Y, Rau NV, Kim PT. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jan 12;315(2):142-9. doi: 10.1001/jama.2015.18098.
50. Frank, J; Hogenauer, C; Grochenig, HP; Hoffmann, KM; Reicht, G; Wenzl, HH; Petritsch, W; Kump, PK. Safety of fecal microbiota transplantation in patients with chronic colitis and immunosuppressive treatment. *J CROHNS COLITIS.* 2015; 9: S245-S246.
51. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis.* 2015 Jul 1;61(1):136-7. doi: 10.1093/cid/civ247.
52. Link A, Lachmund T, Schulz C, Weigt J, Malferteiner P. Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation., *Digestive and Liver Disease (2016)*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.110>
53. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, Kelly C, Freeman S, Surawicz C, Broussard E, Stollman N, Giovannelli A, Smith B, Yen E, Trivedi A, Hubble L, Kao D, Borody T, Finlayson S, Ray A, Smith R. The Long-term Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Recurrent, Severe, and Complicated Clostridium difficile Infection in 146 Elderly Individuals. *J Clin Gastroenterol.* 2016 May-Jun;50(5):403-7. doi: 10.1097/MCG.0000000000000410.
54. Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infectious Diseases.* 2015;2(1):ofv004. doi:10.1093/ofid/ofv004.
55. Baxter M, Colville A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect.* 2016 Feb;92(2):117-27. doi: 10.1016/j.jhin.2015.10.024.
56. Satokari R, Fuentes S, Mattila E, Jalanka J, de Vos WM, Arkkila P. Fecal transplantation treatment of antibiotic-induced, noninfectious colitis and long-term microbiota follow-up. *Case Rep Med 2014.* Article ID 913867. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/913867>