

İntestinal mikrobiyota transplantasyonu; neden, kime, nasıl?

Fecal microbiota transplantation: why, who, how?

Sıdıka Songül Yalçın, Merve Çiçek Kanatlı

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

Özet

Bağırsak mikrobiyotası bağışıklık, sağlık ve hastalığın düzenlenmesinde rol almaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında bozulmanın *Clostridium difficile* enfeksiyonu, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser, diyabet, atopi, otizm, obezite, metabolik sendrom gibi birçok durumda saptanmıştır. Bu nedenle, sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi hastalıkların kontrolünde bir klinik amaçtır. İntestinal mikrobiyota transplantasyonu yeniden gündeme gelen eski bir tedavi yöntemidir ve tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonunda etkinliği gösterilmiştir. Bu derlemede İntestinal mikrobiyota transplantasyonunda güncel durum tartışılacaktır.

Pam Tıp Derg 2015;8(2):148-154

Anahtar sözcükler: İntestinal mikrobiyota transplantasyonu, *Clostridium difficile* enfeksiyonu.

Abstract

Gut microbiota has a role in the regulation of both immunity, health and disease. Imbalances in gut microbiota are detected in numerous disorders, such as *Clostridium difficile* infection, inflammatory bowel disease, colorectal cancer, diabetes, atopy, autism, obesity and the metabolic syndrome. The restoration of a healthy gut microbiota is, therefore, a clinical target in the management of diseases. Fecal microbiota transplantation is an old therapy that has recently been rediscovered, having proved a clear efficacy against recurrent *Clostridium difficile* infection. This review aims to discuss the recent advances in fecal microbiota transplantation.

Pam Med J 2015;8(2):148-154

Key words: Fecal microbiota transplantation, *Clostridium difficile* infection.

Doğduğumuz an itibari ile yalnız değil; çoğunluğu bakteriler olmak üzere mantar, virüs ve protozoaları içeren değişik mikrobiyel topluluklar derimizde, gastrointestinal sistemimizde konaklamaktadır. Bu mikrobiyel topluluk "human mikrobiyota" olarak adlandırılmaktadır. "Mikrobiyota" terimi, spesifik bir çevrede yerleşmiş mikroorganizma topluluğunu ifade eder. İnsan vücudunda insan hücrelerinin en az 10 katı kadar, trilyonlarca bakteri olduğu tahmin edilmektedir. Bu bakterilerin çoğu Firmicute, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria ve Proteobacteria (*Escherichia coli*, gibi) ve Cyanobacteria grubundadır. "Mikrobiyom" ise, mikrobiyotanın genomik içeriğidir. Mikroorganizmalar arası ve mikroorganizma ile konak arasındaki ilişkiler mikrobiyom çalışmaları ile incelenebilmektedir. İnsan vücudundaki bakteri genomu insan

genomundan 150 kat daha fazladır. Bu bakterilerin büyük kısmı bağırsaklarda yerleşmiştir. Bakteri sayısı ağızda 10^9 /ml-tükrük, midede 10^{2-4} /g-içerik iken, kolonda 10^{11} /g-içerik ve dışkıda 10^{12} /g-içeriktir [1-3].

İntestinal mikrobiyota insan sağlığında metabolizma, bağışıklık sisteminin homeostazi ve gelişimini içeren birçok alanda rol oynamaktadır. Vücuttaki bakteri suşu, dağılımı ve miktarı vücut bölümü ile bireyler arasında yaş, diyet ve coğrafi bölge ile değişim göstermektedir [1,3-6]. Bebeklerde doğum şekli, gebelik yaşı, beslenme şekli, sık antibiyotik kullanımı intestinal mikrobiyotayı etkiler [4]. Antibiyotik kullanımı gibi tedavi uygulamaları sonucu bağırsak mikrobiyotası değişebilir. İntestinal mikrobiyota dengesinde bozukluk "dysbiosis" olarak tanımlanmıştır [3,7,8].

Sıdıka Songül Yalçın

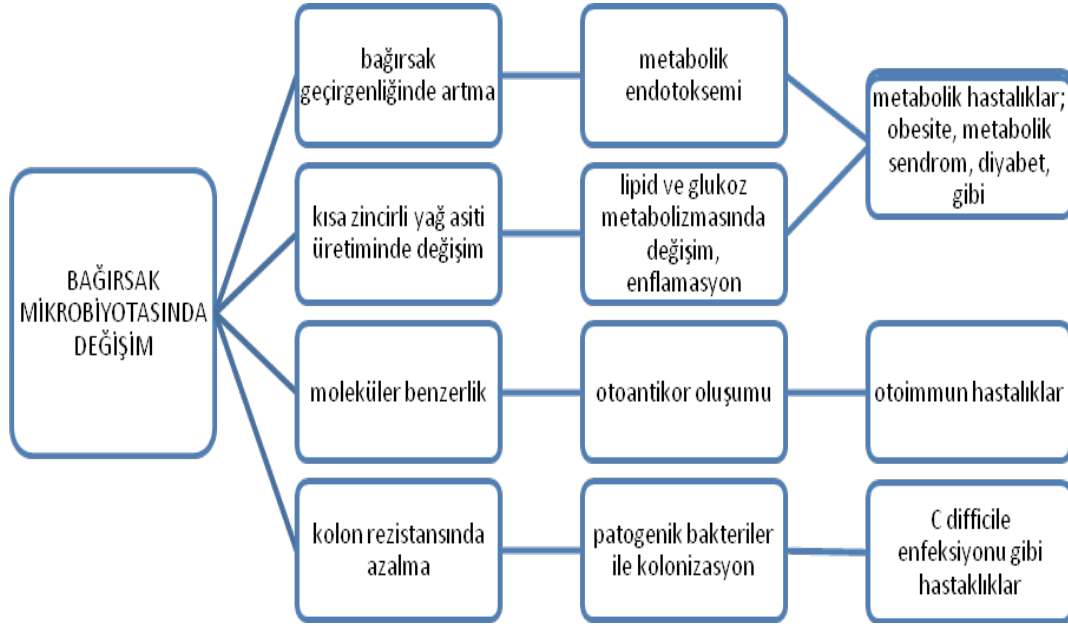
Yazışma Adresi: Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara
e-mail: siyalcin@hacettepe.edu.tr

Gönderilme tarihi: 24.11.2014

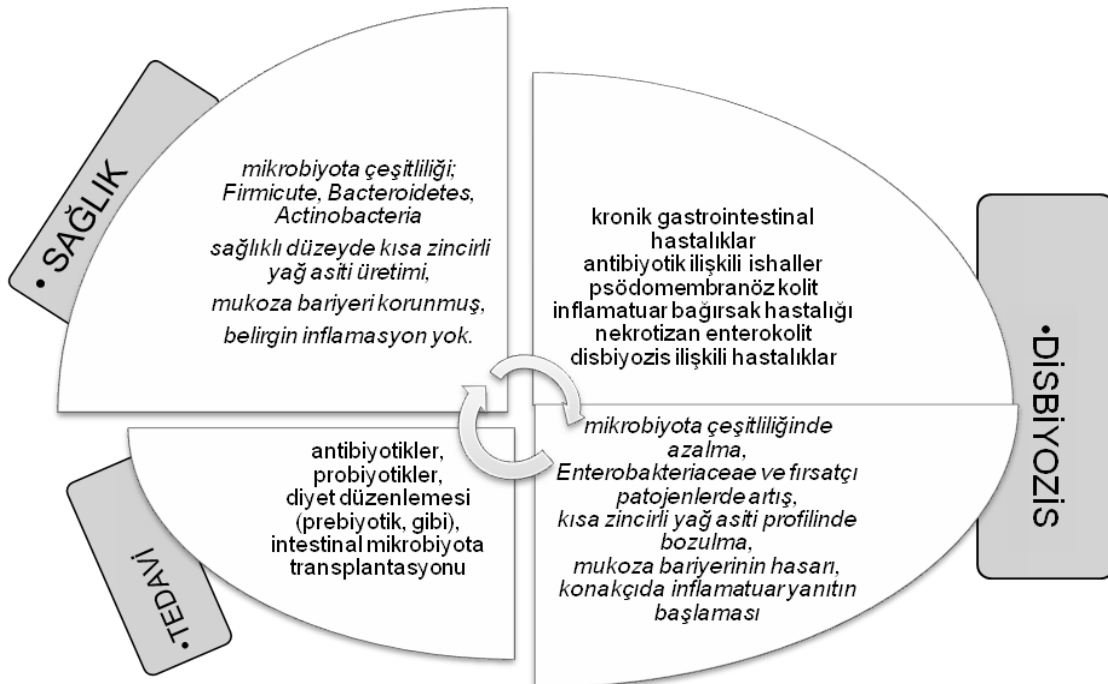
Kabul tarihi: 14.01.2015

Mikrobiyota dengesinde bozulma olduğunda bağırsak geçirgenliğinde artma, kısa zincirli yağ asiti üretiminde değişme, kolon rezistansında azalma olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Bakteriye çeşitlilikte azalma, anaerobik Firmicutes suşlarında azalmanın ve *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Proteus*, and *Escherichia coli* gibi proteobacteria artışının hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı, ateroskleroz, diyabetes mellitus, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, immun yetmezlik, otizm gibi birçok hastalıkta intestinal mikrobiyota içeriğinde

değişiklik bildirilmiştir [3,8]. Obezite vakalarında gram-negatif Proteobacteria daha fazla ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi kısa zincirli yağ asiti üreten bakterilerin daha az olduğu gösterilmiştir [9]. Mikrobiyota değişikliğinin neden mi, sonuç mu olduğu konusunda da tartışmalar devam etmektedir (Şekil 2). Bununla birlikte, insan fekal mikrobiyota transplantasyon vakalarında ve laboratuvar hayvanlarında intestinal mikrobiyota ile bazı hastalıkların kontrol edilebildiğini gösteren çalışmalar vardır [1,3,8] (Şekil 2).



Şekil 1. İntestinal mikrobiyota değişiminin lokal ve sistemik etkileri [8]



Şekil 2. Sağlıklı bireyler ile disbiyozis ilişkili hastalıklarda görülen farklılıklar ve tedavi yöntemleri [3]

Fekal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı vericiden alınarak hazırlanan dışkı süspansiyonunun tedavi amacıyla alıcının gastrointestinal sistemine nakledilmesidir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu "intestinal mikrobiyota transplantasyonu (İMT)" "fekal bakteriyoterapi", "intestinal mikrobiyom tedavisi" olarak adlandırılmaktadır. İMT kökeni geleneksel Çin tıbbına uzanmaktadır. Besin zehirlenmeleri ve şiddetli diyare tedavisinde ilk olarak 4. yüzyılda oral yolla dışkı kullanıldığı bildirilmiştir [8,10]. İMT, 17. yüzyıldan itibaren veteriner tıbbında oral ve rektal yolla kullanılmıştır [11]. Aynı zamanda, taze deve dışkısı Bedevilerde bakteriyel dizanteri tedavisinde kullanılmaktadır ve etkinliği II. Dünya Savaşında Alman askerlerde denenmiştir [12]. İMT kullanımı ile ilgili ilk yayın 1958'de psödomembranöz enterokolitte fekal lavman yoluyla uygulanmasıdır [13].

***Clostridium difficile* enfeksiyonu ve İMT**

Clostridium difficile enfeksiyonu (CDE), antibiyotik ilişkili diyarenin en sık nedenidir. Hastanede yatan hastalarda CDE, hem hastane yatış maliyetini artırmakta hem de mortaliteyi artırmaktadır. Hastaların çoğu başlangıçta antibiyotik tedavisine iyi yanıt verirken rekürens sıktır [14,15]. Bu nedenle, tekrarlayan ya da dirençli CDE'de alternatif tedavilere gereksinim duyulmuştur. Rekürren CDE görülen hastalarda, dışkıdaki filogenetik çeşitlilikte azalma olduğu bilinmektedir [16]. Kolon mikrobiyotasında Firmicutes and Bacteroidetes grupları kaybolurken Proteobacteria türleri artmıştır. İnsan intestinal mikrobiyota özelliklerinin daha iyi anlaşılması ve rekürren CDE'de (RCDE) mikrobiyota dengesinin bozulduğunun gösterilmesiyle İMT, tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Psödomembranöz enterokolit vakasında İMT başarısı ilk olarak 1958'de yayınlanmıştır [13]. Günümüzde, CDE tedavisinde İMT kullanımı ile ilgili 20 vaka sunumu, 443 vaka içeren 24 vaka serisi, 83 vakalık 4 çalışma, 42 vaka içeren bir randomize kontrollü çalışma, 77 vakalık uzun süreli çok merkezli takip çalışmasına ait yayın bulunmaktadır [17]. Aynı zamanda, meta-analiz çalışmaları da yayınlanmıştır [18,19]. Yayınlarda tedavi başarısı %81'den %100'e kadar değişmektedir. Çok merkezli ve uzun dönem izlemin sağlandığı bir çalışmada nihai iyileşme hızı %98 olarak bildirilmiştir [20]. İMT öncesinde ortanca hastalık süresinin 11 ay olduğu çalışmada hastaların çoğunda (%74) ilk 3 gün içerisinde semptomlarda düzelme görülmüştür. van Nood ve ark.'nın [21] RCDE'de oral vankomisin ile İMT'nin (öncesinde kısa süreli vankomisin tedavisi, işlem öncesi bağırsak

lavajı, nazoduodenal tüp ile transplantasyon) karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışması, İMT grubunda yüksek tedavi başarısı nedeniyle erken olarak sonlandırılmıştır. İlk infüzyonun ardından 16 hastanın 13'ünde (%81) düzelme gözlenmiştir. Kalan 3 hastanın 2'sinde farklı bir donörden alınan dışkı ile, iyileşme sağlanmıştır (toplam iyileşme oranı %94). Yalnız vankomisin alan hasta grubunda iyileşme %31, vankomisin alan ve bağırsak lavajı yapılan hastalarda %23 olarak bulunmuştur. İMT'nin, ilk kez geçirilen CDE'de dahi, kolon florasının dengesinin yeniden kurulması, hızlı etkisi, risklerin düşük olması, görece düşük maliyeti nedeniyle ilk tedavi seçeneği olabileceği tartışılmaktadır [22]. Vakaların çok azında geçici karın ağrısı, ishal ya da birkaç hafta süren kabızlık bildirilmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) İMT

İMT uygulanan toplam 41 ülseratif kolit veya Crohn hastasının yer aldığı 17 araştırmanın incelendiği bir sistematik derlemede hastaların, %76'sında semptomlarda azalma veya tamamen düzelme ile İBH ilaçlarının kesilebildiği ve %63'ünde aktif hastalıkta uzamış remisyonun sağlandığı saptanmıştır [23]. Ayrıca İBH ilaç direnci gözlenen hastaların büyük kısmında (%86) İMT sonrası ilaç tedavisine yanıt gözlenmiştir [24]. Damman ve ark. 8'i ülseratif kolit, 1'i Crohn hastası olan 9 hastanın hepsinde İMT ile, 3 ay ile 13 yıl arasında değişen remisyon elde edildiğini bildirmiştir [25]. Hafif-orta ülseratif koliti olan 7-21 yaşları arasındaki 10 çocuğun yedisinde birinci haftada klinik yanıt elde edilmiş ve altısında da klinik yanıt devam etmiştir [26]. Vakaların sadece biri fekal enemayı tolere edememiştir.

Diğer gastrointestinal hastalıklarda İMT

Kolonoskopik ve devamında rektal lavmanlarla İMT uygulanan kronik konstipasyon hastalarında, hemen işlem sonrasında defekasyonda kolaylaşma, karın ağrısında azalma bildirilmiştir [27,28].

Gastrointestinal sistem dışındaki hastalıklarda İMT

İMT'nin terapötik kullanımı gastrointestinal hastalıklarla sınırlı değildir. İntestinal mikrobiyom çalışmalarıyla, intestinal mikrobiyotanın değişime uğradığı hastalık grupları ortaya çıkmakta ve İMT adayı olabilecek hastalık grupları genişlemektedir [8,17,27,28]. Ayrıca, İMT uygulanan hastalarda eşlik eden diğer hastalıklarda iyileşmenin gözlemlenmesi, yeni araştırma alanları yaratmaktadır. Ülseratif

koliti nedeniyle İMT uygulanan bir hastanın immün trombositopenik purpuasında remisyon görülmesi ve kronik konstipasyon nedeniyle İMT yapılan 3 multipl skleroz hastasının motor aktivitelerinde artış gözlenmesi, yürüme fonksiyonunun geri kazanılması bu duruma örnek gösterilebilir. Kronik yorgunluk sendromu olan vakaların çoğunda bağırsak fonksiyonlarında da bozukluk vardır. Kronik yorgunluk sendromu ve gastrointestinal şikayetleri olan 60 vakada yapılan kontrolsüz çalışmada vakaların %50'sinin İMT sonrası uyku bozuklukları ve yorgunluk yakınmalarında düzelme saptanmıştır [27,28].

Klinik uygulamada İMT

İMT'nin yüzyıllardır kullanıldığı bilinmekle birlikte, kanıta dayalı oluşturulmuş standart protokoller bulunmamaktadır [8,29-33].

Donör olarak aile bireyi ya da hasta ile aynı çevrede yaşayan sağlıklı bir kişi seçilir (Tablo 1). İMT'nin bulaşıcı hastalıklar yönünden potansiyel risk taşıdığı düşünülmektedir ve bu riski azaltmak üzere titizlikle tarama testleri uygulanmaktadır. Donörün dışkı, *C. difficile* toksini, enterik bakteriyel patojenler, parazitler, Rotavirus ve *Helicobacter pylori*

Tablo 1. İntestinal mikrobiyota transplantasyonu (İMT) için donör taraması [8, 30,32,33]

Sorulması gerekenler	Laboratuvar incelemeleri
<ul style="list-style-type: none"> • Bilinen bulaşıcı hastalık öyküsü, • Son birkaç gün içinde alıcının alerjisi olan gıda (fıstık, balık gibi) ve ilaç tüketimi, • Son 3 ay içerisinde antibiyotik ya da proton pompa inhibitörü kullanımı, • Son 3 ay içerisindeki yüksek riskli cinsel aktivite, piercing, dövme yaptırma öyküsü, • Malignansi immünyetmezlik durumu, immünyespresif ya da antineoplastik ilaç alma durumu, • Gastrointestinal hastalıklar (kronik konstipasyon ya da diyare), • Son altı ay içinde endemik ishal bölgesine ziyaret, • Dışkı içeriğinde değişiklik bildirilmiş diğer hastalıklar [metabolik sendrom, morbid obezite, kronik yorgunluk sendromu, atopik hastalık öyküsü (egzema, astım, gastrointestinal sistemin eozinofilik bozuklukları)] • Gastrointestinal cerrahi girişim öyküsü, • Ailesinde ve kendisinde otoimmün hastalık (multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal polip/kanser, tip 1 diabetes mellitus, hashimoto hipotiroidizm, Graves hipertiroidizm, romatoid artrit) öyküsü, • Beden kitle indeksi (18–25 kg/m² arasında olmalı) • Sağlık personeli ya da hastanede çalışma durumu 	<p>Dışkı;</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>C. difficile</i> toksini • Enterik patojenler; bakteriler (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i>, <i>Cryptosporidium</i>, <i>Enteropatogenik E. coli</i>, <i>H.pylori</i>), virüsler (Rotavirus, adenovirus, enterovirus, norovirus, astrovirus, gibi), parazitler (<i>Giardia</i>, gibi) <p>Kan;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatit A, B, C virusleri • Cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, • HIV tip1-2 • Sifiliz • Amoebiazis <p>Diğer kan tetkikler,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon zamanı, C-reaktif protein • Metabolik panel • Karaciğer fonksiyon testleri

için incelenmektedir. Donör kan örneğinde, hepatit A IgM, hepatit B yüzey antijeni, anti-hepatit B yüzey antikoru, anti-hepatit B core IgM ve IgG, HCV antikoru, HIV tip 1-2 ve sifiliz araştırılır. Ayrıca alıcı da işlem öncesinde, HIV tip 1-2, hepatit A, B, C ve sifiliz açısından tetkik edilmektedir. Antibiyotiklerin intestinal mikrobiyotayı bozan etkileri nedeniyle, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmış kişiler donör olarak seçilmemektedir. Son 3 aydaki yüksek riskli cinsel aktivite, piercing ya da dövme yaptırmış olmak, yakın zamandaki cezaevi öyküsü de donör adayı olmayı engeller. İBH, irritabl bağırsak sendromu, kronik konstipasyon veya diyare, kolorektal polip ya da kanser,

bağırsaklık sistemi baskılanmış olmak, morbid obezite, metabolik sendrom, atopi, kronik yorgunluk sendromu hastaları da bahsedilen hastalıkların transplantasyon ile geçişi olası bulunduğu için donör olmaya uygun değildir. Sistemik otoimmünite ve dışkıdaki mikrobiyota değişikliğinin bilindiği diğer durumlarda da donör seçilmemesi daha uygundur. Bugüne dek bildirilmiş alerjik reaksiyon olmamasına karşın, önlem olarak alıcının alerjisi olduğu bilinen gıdalar ve ilaçlar dışkı örneğinin alınmasına kadar geçen son birkaç gün içinde donör tarafından alınmamış olmalıdır [8,29-33].

CDE'de yakın donörlerin (aile üyesi, eş, partner) dışkı kullanıldığında daha yüksek

düzelme hızı bildiren çalışmaların yanı sıra donör ve alıcı arasındaki yakınlığın CDE sağaltımını değiştirmedeğini gösteren çalışmalar da vardır [22,29,31,32,34].

Pratikte 8 saatten daha kısa bir süre içerisinde alınmış taze dışkı kullanılmaktadır. Temiz plastik toplayıcı içine konan dışkı, dondurulmadan, buzdolabında saklanabilir. Dondurulmuş dışkının kullanıldığı İMT'lerde de engraftmanın sağlandığı gösterilmiştir [35]. Alıcıya yakınlığı bulunmayan, 'standart donör'den alınan dondurulmuş veya taze dışkı preparatlarıyla benzer sonuçlar alındığı (%90 ve %92) görülmüştür [34]. Dondurulmuş dışkının kullanımı standart donör sağlayarak donör tarama test maliyetini azaltacağı, donör hazırlığı için gereken süreyi kısaltacağı ve uzak mesafelere taşınmayı mümkün kılabileceği için İMT uygulamasını kolaylaştırır.

Standardize edilmemiş olmakla birlikte, genellikle kullanıldığı şekliyle, 50-60 g dışkı kolonik İMT için 250-300 ml, üst Gİ yol için 60-75 ml ile seyreltilir. Serum fizyolojik, süt ve su kullanılabilir. Çalkalama veya blender ile karıştırma yöntemleri kullanılabilir. Kahve filtresi veya gazlı bez kullanılarak karışım süzülür. Üst gastrointestinal (Gİ) yolun iyileşme hızlarının daha düşük olması bu volüm farkıyla açıklanabilir, çünkü yavaş infüzyon hızı sağlanarak üst Gİ yola verilen süspansiyonun volümü artırıldığında 1 veya 2 infüzyonla iyileşme hızının %94 olduğu gösterilmiştir [21]. İyileşme hızının 200 ml'den az süspansiyonlarda %80'in altında, 500 ml'nin üzerindeki volümlerde ise %97.3 olduğu gösterilmiştir [36]. Dışkı ağırlığı sorgulandığında, 50 g'ın altındaki infüzyonlarda iyileşme hızının daha az olduğu (%82.8 ve %86.2) ve rekürrens (%3.8 ve %1) olduğu gösterilmiştir [36].

Etkinliği kanıtlanmış olmakla birlikte, yerleşik olan doğal dengesi yitirmiş mikrobiyota popülasyonunu azaltmak üzere alıcıya işlem öncesinde geniş volümlü lavman uygulanır. RCDE'de işlemden 2-3 gün önce mümkünse antibiyotikler kesilir. Alıcıya işlemden 1 saat önce 2 adet loperamid tablet verilerek dışkının 4-6 saat intestinal sistemde kalması amaçlanır.

İMT için optimal verilme yolu kesinlik kazanmamıştır. Donörün dışkısı nazogastrik veya nazoenterik tüp aracılığıyla, gastroduodenoskopi, lavman, kolonoskopi veya fleksibl sigmoidoskopi yoluyla alıcıya verilebilir. İlik raporlarda İMT, lavman olarak uygulanmışken günümüzde sırası ile kolonoskopi ve lavman (yaklaşık %75), nazogastrik ve nazoenterik

tüpler (%25) hastanın durumu ve hastalığın yerleşimine göre tercih edilebilmektedir.

Üst Gİ sistem tercih edildiğinde, endoskop, nazogastrik veya nazoduodenal tüp kullanılabilir. Nazogastrik/nazoenterik tüp yoluyla İMT, hızlı, görece ucuz ve kolaydır, endoskopik girişime gerek duyulmadan yapılır [37]. Aspirasyon ve bulantı- kusma riskini en aza indirmek için daha küçük volümler daha yavaş infüzyon hızlarıyla (500 ml dışkı süspansiyonu/20-30 dk) verilmelidir [21,36]. Aspirasyon riski duodenoskopi veya nazoenterik tüp kullanımında nazogastrik tüpe göre daha azdır [37]. Üst yol seçildiğinde hemen tüm Gİ yol donör dışkısı ile karşılaşır. İnce bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma, şimdiye kadar bildirilmemiş olsa da beklenen bir risk olabilir, bu nedenle ince bağırsaklardaki intestinal motilite bozuklukları veya anomaliler İMT için üst Gİ yolun seçilmemesini gerektirebilir [29].

Lavman yoluyla yapılan uygulamalar hastanın kendisinin kullanımına uygundur. Uygulaması kolay ve görece ucuzdur, hasta tarafından evde uygulanabilir. Yalnız splenik fleksuraya kadar ulaşacağı dikkate alınmalıdır. Dışkı solüsyonu yukarıda tarif edildiği gibi hazırlanır ve enjektörlere çekilmiş olan dışkı süspansiyonu hasta sol lateral pozisyonda yatarken rektal infüzyon yavaş olarak yapılır. Dışkı süspansiyonunun minimum 4 saat intestinal sistemde kalması hedeflenir [29].

İMT'nin kolonoskopi ile infüzyonu için, enstrüman çekuma veya ileuma yerleştirilir. Girişimin zor veya riskli olduğu hastalarda asendan, transvers kolon hatta desendan kolon tercih edilebilir. İnfüzyon 2-3 dakikada verildikten sonra endoskop, havayı yalnızca distal kolonda aspire ederek hızla çıkarılmalıdır [29].

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesine, biyopsi alınması olarak tanıdığı ve dışkı süspansiyonunun tüm kolona ulaşmasını sağladığı için kolonoskopik İMT, lavmana ve üst Gİ yola tercih edilebilmektedir [29]. Şiddetli koliti veya kolonda ciddi distansiyonu bulunan hastalarda kolonoskopi güçleşebilir ve riskli olabilir. Bu durumda, fleksibl sigmoidoskopi veya lavman ile İMT tercih edilebilir, ayrıca ileus eşlik etmiyorsa, nazogastrik veya nazoenterik yolla İMT de seçilebilir [29].

Goung ve ark [36] yaptıkları sistematik derlemede gastroskopi ve nazoenterik tüple İMT'de iyileşme %76.4, kolonoskopi ve lavman yoluyla İMT'de ise >%85 bulunmuştur. Kolonoskopi sıklıkla yalnız bir kez uygulanırken,

lavman ile İMT tekrarlayan uygulamalar yapılabilir.

Güvenilirlik

İMT sonrası dışkı örneklerinin vericinininkine benzer şekilde Bacteroidetes ve Firmicutes ağırlıklı olduğunu ve İMT öncesi dışkı örneklerine göre daha az Proteobacteria ve Actinobacteria içerdiğini gösterilmiştir. Bu durumun İMT sonrasında 30 güne kadar kalıcı olduğu saptanmıştır [15,16]. Bu durum İMT'nin tedavi edici etkisinin bozulmuş olan intestinal mikrobiyota dengesinin yeniden düzenlenmesine bağlı olduğunu göstermektedir. 5 tıbbi merkezde ve 77 hastada İMT sonrası en az 3 ay gözlem gerçekleştiren çalışmada, %91 birincil ve %98 ikincil sağaltım hızı gösterilmiştir. Bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, artmış bağırsak sesleri, abdominal kramplar gibi geçici GI semptomlar seyrek olmayarak ortaya çıkmıştır. 77 hastanın 4'ünde farklı tip otoimmün hastalıklar gelişmiştir (romatoid artrit, Sjögren sendromu, idiyopatik trombositopenik purpura, perifereal nöropati) ancak bunların İMT ile ilişkisi kesinleşmemiştir [20].

Bağırsak sistemi baskılanmış kişilerde İMT'nin kullanımı ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir. Glukokortikoid, 6-merkaptopürin ve azatiyoprin gibi immünsupresanlar, infliximab, adalimumab gibi biyolojik ajanlar kullanan, primer immün yetmezlik, lenfoma, kronik lenfositik lösemnin dahil olduğu sınırlı sayıda immünkompromize hastada İMT kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır [29]. Bununla birlikte, İMT'nin çeşitli hasta gruplarında güvenilirliğini sınavacak daha çok gözleme gerek duyulmaktadır [29].

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Danışma Komitesi tekrarlayan ve standart tedaviye yanıt vermeyen C difficile vakalarında İMT önermektedir [38]. Dışkı teknik olarak biyolojik bir ajan olarak kabul edildiği için kullanımı Amerika'da Gıda İlaç Dairesi Biyolojik Değerlendirme ve Araştırma Merkezi (FDA CBER) denetimi kapsamına girmektedir [30].

Sonuç

İMT, RCDE'de güvenle ve yüksek sağaltım oranlarıyla kullanılmakta ve diğer GI hastalıklar ve bazı GIS dışı hastalıklarda da araştırılmaktadır. Mikrobiyotanın işlevleri ve mikrobiyota-hastalık ilişkilerin hakkında yeni verilerin elde edilmesi İMT'nin daha yaygın kullanımına, randomize kontrollü çok merkezli çalışmaların düzenlenmesi İMT'nin daha güvenli uygulanmasına olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1981-1992.
2. Kim BS, Jeon YS, Chun J. Current status and future promise of the human microbiome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:71-79.
3. Walker AW, Lawley TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. *Pharmacol Res* 2013;69:75-86.
4. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014;5:427.
5. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1204-1208.
6. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-227.
7. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118:511-521.
8. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
9. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:112-120.
10. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1755.
11. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:475-483.
12. Lewis RA. *Merde: Excursions in Scientific, Cultural, and Socio-Historical Coprology*. Random House: New York, 1999.
13. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-859.
14. Reveles KR, Lee GC, Boyd NK, Frei CR. The rise in Clostridium difficile infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. *Am J Infect Control* 2014;42:1028-1032.
15. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of Clostridium difficile infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 2012;81:1-14.
16. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008; 197:435-438.

17. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? *Intern Emerg Med* 2014;9: 365-373.
18. Kassam Z, Lee C, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:500-508.
19. Sofi AA, Silverman AL, Khuder S, Garborg K, Westerink JM, Nawras A. Relationship of symptom duration and fecal bacteriotherapy in *Clostridium difficile* infection-pooled data analysis and a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:266-273.
20. Brandt LJ, Aroniadis OJ, Mellow M, et al. Long term follow up of colonoscopic fecal microbiota *transplant* for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1079-1087.
21. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Eng J Med* 2013;368:405-415.
22. Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: "first-line" treatment for severe *Clostridium difficile* infection? *J Clin Gastroenterol* 2011;45:655-657.
23. Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:503-516.
24. Harrell L, Wang Y, Antonopoulos D, et al. Standard colonic lavage alters the natural state of mucosal-associated microbiota in the human colon. *PLoS One* 2012;7:e32545.
25. Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107:1452-1459.
26. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:597-601.
27. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:79-84.
28. Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1003-1032.
29. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2013;108:177-185.
30. Davidovics ZH, Hyams JS. Fecal transplantation: re-discovering the value of stool. *Curr Opin Pediatr* 2013 [Baskıda] PMID:23995428.
31. Moore T, Rodriguez A, Bakken JS. Fecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis* 2014;58:541-545.
32. Owens C, Broussard E, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol* 2013;21:443-445.
33. Vrieze A, de Groot PF, Kootte RS, Knaapen M, van Nood E, Nieuwdorp M. Fecal transplant: a safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:127-137.
34. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761-767.
35. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, et al. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment out of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes* 2013;4:125-135.
36. 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.
37. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012;40:643-648.
38. Campbell B. Recent NICE guidance of interest to surgeons. *Ann R Coll Surg Engl* 2014;96:400-403.