



DERLEME/REVIEW

**Bağırsak Mikrobiyotası ve Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu:
Klinik Uygulamalar ve Gelecek Perspektifleri**

**Gut Microbiota and Fecal Microbiota Transplantation: Clinical Applications and
Future Perspectives**

Eda Keskin¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

The intestinal microbiota is the most heavily colonized area of the human body and represents a complex ecosystem. It has been strongly suggested that the microbiota plays an crucial role in human health through various mechanisms. Evidence indicates that the microbiota is effective in the host's defense against pathogens and contributes to the maturation of the innate immune system. Today, the microbiota has been associated with a wide variety of health problems, ranging from metabolic diseases such as obesity, metabolic syndrome, and insulin resistance to neurological and intestinal disorders. As a result of studies proving this relationship between the microbiota and numerous diseases, fecal microbiota transplantation (FMT) has become a focus of research in biomedical and clinical medicine. This procedure involves transferring feces from a healthy donor, which is processed and then transplanted into the recipient's intestine. It has been approved as a standard treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection in guidelines. In recent years, interest in the therapeutic potential of FMT for metabolic, autoimmune, and other diseases not previously thought to be associated with the microbiota has increased. Promising results have also been obtained in the treatment of inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome, and metabolic diseases. The safety of FMT during pregnancy is based on limited case reports. According to systematic reviews and meta-analyses, this novel treatment, which has minimal side effects (such as abdominal pain, cramps, fever, nausea, vomiting, bloating, and infection), has not yet been standardised. Therefore, it is important to establish a rigorous screening process and selection criteria for donors to ensure safe and effective transplantation. The transplantation protocol should be optimized and standardized for each specific indication. However, further clinical studies are needed to more clearly define this treatment strategy, the transplantation process, and its many potential future indications.

Keywords: *Clostridium difficile* infection, fecal microbiota transplantation, gut microbiota, intestinal diseases, metabolic diseases.

ÖZET

Bağırsak mikrobiyotası insan vücudunun en ağır kolonize bölgesi olup karmaşık bir ekosisteme sahiptir. Mikrobiyotanın insan sağlığında çeşitli mekanizmalarla önemli bir rol oynadığı şiddetle öne sürülmüştür. Kanıtlar, mikrobiyotanın konakçının patojenlere karşı savunmasında etkili olduğunu, doğal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına ve işlevine katılabildiğini göstermektedir. Günümüzde bağırsak mikrobiyotası başta bağırsak hastalıkları olmak üzere obezite, metabolik sendrom, insülin direnci gibi metabolik hastalıklardan nörolojik hastalıklara kadar çok çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir. Pek çok hastalık ile mikrobiyota arasındaki bu ilişkiyi kanıtlayan çalışmalar sonucunda, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) biyomedikal ve klinik tıpta araştırma odağı haline gelmiştir. FMT, sağlıklı bir donörden alınan dışkınn, çeşitli süreçlerden geçirilerek hazırlandıktan sonra bir alıcı bağırsağına farklı yollarla aktarılmasından oluşan bir prosedürdür. Resmi kılavuzlarda tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonu için standart bir tedavi olarak onaylanmıştır. Son yıllarda metabolik, otoimmün ve daha önce mikrobiyota ile ilişkili olduğu düşünülmeyen diğer hastalıklar için FMT'nin terapötik potansiyeline ilgi artmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritable bağırsak sendromu ve metabolik hastalıkların tedavisinde de umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Gebelikte FMT'nin güvenliği ise sınırlı bir vaka raporuna dayanmaktadır. Yapılan sistematik çalışmalar ile meta-analizlere dayanarak minimal yan etkileri (karın ağrısı, kramplar, ateş, bulantı, kusma, şişkinlik, enfeksiyon gibi) olan bu yeni tedavi yönteminin uygulama süreçleri henüz standartlaştırılmamıştır. Bu nedenle, transplantasyonun güvenli ve etkili bir şekilde uygulanabilmesi için donör seçiminde titiz bir tarama sürecinin ve standartların oluşturulması önemlidir. Transplantasyon protokolü her ayrı endikasyon için optimize edilmeli ve standartlaştırılmalıdır. Bununla birlikte transplantasyon süreci ve gelecekteki birçok potansiyel endikasyon için bu tedavi stratejisinin daha net belirlenmesi adına daha çok klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bağırsak hastalıkları, bağırsak mikrobiyotası, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, fekal mikrobiyota transplantasyonu, metabolik hastalıklar



Giriş

Son on yılda bağırsaktaki mikrobiyal toplulukların karakterizasyonunda insan sağlığı için çok önemli gelişmeler kaydedilmiş ve bu alan araştırmaların odağı haline gelmiştir. Mikrobiyotanın konak fizyolojisindeki baskın etkisi nedeniyle, normal mikrobiyota kompozisyonundaki bozulmalar bireyler için önemli sonuçlar doğurabilmektedir¹. Bugüne kadar mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler ile yirmi beşten fazla hastalık ve sendrom ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, tip II diyabet, metabolik sendrom ve kolorektal kanser başı çekmektedir. Ayrıca son çalışmalar mikrobiyotanın nörolojik ve davranışsal sağlık üzerinde de önemli bir rol oynadığını göstermiştir². Bu ilişkileri kanıtlayan çalışmalar sonucunda, biyomedikal ve klinik tıpta fekal mikrobiyota transplantasyonu öne çıkmıştır. Fekal mikrobiyota transplantasyonu, resmi kılavuzlarda tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonu için standart tedavi olarak onaylanmış olup ülseratif kolit, Crohn hastalığı, irritabl bağırsak sendromu gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, metabolik hastalıklar ve bazı nörolojik hastalıklar (Parkinson, otizm vb.) ile mücadelede potansiyel bir tedavi olarak incelenmektedir³.

Bu derlemede, fekal mikrobiyota transplantasyonu süreçlerinin ele alınması ve klinik kullanımının literatürdeki çalışmalarla değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bağırsak Mikrobiyotası Nedir?

Cilt, ağız, vajina gibi insan vücudunun birçok yerinde çok sayıda mikroorganizma bulunmaktadır. Ancak bu mikroorganizmaların çoğunu barındırması ve tüm insan genomundan yaklaşık 150 kat daha fazla gen taşıması nedeniyle insan bağırsağı “mikrobiyal organ” olarak kabul edilmektedir^{4,6}. Bağırsak mikrobiyotası, yaklaşık 10^{14} bakteri hücresinden (vücuttaki toplam insan hücre sayısından 10 kat daha fazla) oluştuğu tahmin edilen karmaşık bir ekosistem ve insan vücudunun en ağır kolonize bölgesidir^{2,4}.

Mikrobiyota homojen bir mikroorganizma popülasyonundan oluşmamaktadır. Konakçı ile birlikte gelişen ve trilyonlarca mikroorganizma tarafından kolonileşen bağırsakta, üç milyondan fazla gen içeren en az 1000 türden oluşan benzersiz bir bakteriyel alan bulunmaktadır^{5,7}. Bağırsak mikrobiyotası, sadece bakterilere değil aynı zamanda mantarlar, virüsler, *Archaea* ve protozoanlar gibi diğer türlere de ev sahipliği yapmaktadır^{8,9}. Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ağırlıklı olarak (toplam bakterilerin yaklaşık %90’ı) *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bakterilerinden oluşmakta ve kalan %10’luk kısmı ise *Fusobacteria*, *Cyanobacteria*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* ve *Verrucomicrobia* takip etmektedir. Bu bakterilerin yanı sıra birincil patojenler de (örneğin, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholera* ve *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*) düşük bir miktarda (tüm bağırsak mikrobiyotasının $\leq 0,1\%$) bulunmaktadır^{4,7,10}. Bu genel profil bir kişinin yaşamı boyunca nispeten sabit kalsa da mikrobiyota dağılımı ve durumu diyet, ırk, yaş, annenin sağlığı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı, egzersiz, stres ve çevresel faktörler nedeniyle farklılıklar gösterebilmektedir^{5,6,8}.

Son yıllarda mikrobiyotanın insan sağlığında çeşitli mekanizmalarla önemli bir rol oynadığı şiddetle öne sürülmüştür. Kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının doğal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasına ve işlevine katılabildiğini, konakçının patojene karşı savunmasında rol oynadığını ve bağırsak mukozal bariyer hasarını onarmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir¹¹. Mikrobiyota aynı zamanda konakçı hücrelerin bağırsak dışı dokulardaki metabolizmasını da etkilemekte, enerji homeostazı ve sistemik inflamasyonu modüle etmektedir¹².

Günümüzde mikrobiyota bağırsak hastalıkları, metabolik hastalıklar, gastrointestinal (GI) malignite, alerjik ve nörolojik hastalıklar dahil olmak üzere çok çeşitli sağlık sorunları ile ilişkilendirilmiştir^{2,6,12}. Bu ilişki, patolojik özelliklerle birlikte bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonundaki ve/veya aktivitesindeki değişiklikler olarak tanımlanan disbiyozis ile açıklanmaktadır⁶. Disbiyozis genel olarak bakteri çeşitliliğindeki azalmanın yanı sıra patojen bakteri varlığında istenmeyen bir artış ve faydalı bakteri varlığında nispi bir azalmayı içerir. Çoğu zaman aynı anda görülen bu değişimlerin sağlık üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur^{4,6,7}.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Dışkı nakli olarak da bilinen fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), sağlıklı bir donörden alınan dışkının, çeşitli süreçlerden geçirilerek hazırlandıktan sonra bir alıcı bağırsağına farklı yollarla aktarılmasından oluşan

bir prosedürdür. FMT'nin amacı, bağırsak mikrobiyotasının değişmesi ile bağlantılı hastalıkları tedavi etmek ve bağırsak mikrobiyotasının homeostazını sağlıklı hale getirmektir¹³.

FMT'nin en eski ifadesi, 4. yüzyılda Ge Hong adında Çinli bir doktor tarafından şiddetli ishalin tedavisi için kullanılmasıyla kaydedilmiştir¹⁴. Ming hanedanlığı döneminde (16.yy), hastalara diyare, kusma, kabızlık gibi çeşitli rahatsızlıklar için taze veya fermente dışkı süspansiyonları verildiği konusunda açıklamalar da mevcuttur. Ayrıca bazı raporlar bebek dışkısının terapi olarak kullanıldığını göstermektedir¹⁵. Modern tıp literatüründeki ilk rapor ise Dr. Eiseman tarafından 1958 yılında yayımlanmış ve bu raporda dört şiddetli psödomembranöz kolit hastasının tedavisinde FMT'nin başarılı bir şekilde kullanıldığı bildirilmiştir¹³⁻¹⁶. Schwan ve arkadaşları 1983 yılında *Clostridium difficile* enfeksiyonu (CDI) tedavisi için ilk kez FMT uygulaması ve CDI'da FMT yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır¹⁷.

FMT Endikasyonları

Günümüzde FMT, tekrarlayan CDI için kullanılan yüksek oranda etkili ve onaylanmış bir tedavi prosedürüdür. *Clostridium difficile* (*C. difficile*), insan ve hayvanların bağırsaklarında dağılmış olan Gram pozitif, spor oluşturan, anaerobik ve toksin üreten bir basıldır. Bu patojenin bulaşması fekal-oral yoldan meydana gelir ve çevrede yaygın olarak bulunur. *C. difficile* ilk olarak 1935 yılında sağlıklı bir yenidoğan dışkısından Hall ve O'Toole tarafından izole edilmiştir. Günümüzde CDI, tüm hastane servislerini etkileyen en önemli hastane enfeksiyonlarından biri haline gelmiştir. Klinik tablo, asemptomatik taşıyıcı durumundan çeşitli ishal derecelerine ve hatta ölümle sonuçlanan en ağır ve hayatı tehdit eden kolite kadar değişmektedir. Tedavide standart olarak antibiyotikler (vankomisin, fidaksomisin ve metronidazol) kullanılırken, son yıllarda tercih edilen tedavi seçeneği FMT'dir¹⁸. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2016 yılında FMT kullanımıyla ilgili bir düzenleme bildirisi yayımlamış ve doktorların standart tedaviye cevap vermeyen dirençli ve tekrarlayan CDI tedavisi için FMT kullanmalarına izin vermiştir. Bu durum, hastalar ve doktorlar arasında FMT'nin yaygın olarak kabul edilmesine yol açmıştır^{17,19}.

FMT endikasyonları, gastroenterologlar ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir çalışma grubu tarafından tanımlanmıştır²⁰;

1. Tekrarlayan CDI:
 - a. Üç veya daha fazla hafif-orta şiddette CDI atak dönemi ve 6-8 hafta boyunca alternatif bir antibiyotik tedavisi (örn; rifaksimin, nitazoksanid veya fidaksomisin) veya sadece vankomisin tedavisinde başarısızlık
 - b. Önemli morbidite ile ilişkili hastanede yatış gerektiren en az 2 atak dönemi
2. En az 1 hafta boyunca standart tedaviye yanıt vermeyen, ılımlı seyreden CDI
3. 48 saat boyunca standart tedaviye cevap vermeyen ciddi CDI

Çoğu CDI vakasında antibiyotik tedavisi uygulanmasına rağmen, enfeksiyonun tekrarlama oranı %20-60 arasındadır¹⁴. Çok sayıda çalışma, tekrarlayan CDI formlarında FMT'nin geleneksel antibiyotik tedavisine kıyasla etkinliğini doğrulamış ve güvenli bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, tekrarlayan ve refrakter CDI için FMT'nin vankomisin tedavisinden daha etkili olduğu bulunmuştur¹⁶. Benzer şekilde, FMT'nin CDI ile ilişkili diyare tedavisindeki etkinliğini değerlendiren on randomize kontrollü çalışmanın bir meta-analizi, FMT'nin bu hastalarda antibiyotik tedavisine göre daha etkili olduğunu göstermiştir²¹. Ulusal bir İsrail kohortunda da FMT'nin CDI tedavisi için güvenli ve etkili bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır²².

FMT, CDI'da %90'ın üzerinde bir tedavi oranına sahiptir¹³. Bu nedenle, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yayımlanan kılavuzlarda CDI tedavisi için önerilmektedir¹⁴. Amerikan Gastroenteroloji Derneği kılavuzları, üçüncü kez tekrarlayan CDI tedavisinde FMT'yi tavsiye ederken, FMT üzerine gerçekleştirilen Avrupa Konsensüs Konferansında da benzer öneride bulunulmuştur. Son zamanlarda yayımlanan Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzları, tekrarlayan CDI tedavisinde FMT'nin dikkate alınması gerektiğini bildirmektedir²³.

Disbiyozis bağırsak hastalıkları, obezite, metabolik sendrom, antibiyotiğe dirençli bakteriyel enfeksiyonlar ve nöropsikiyatrik durumlar gibi diğer sağlık sorunlarında da görülebildiğinden, FMT bu hastalıklar için

terapötik bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar bu alana yoğunlaşmaktadır^{24,25}.

FMT Uygulama Prosedürleri

Donör seçimi ve taraması

FMT uygulamasıyla ilişkili olumsuz etkileri azaltmayı veya önlemeyi amaçlayan, çok önemli bir adım olan donör seçimi standardize edilmemiştir, ancak genel bir fikir birliği vardır²⁶.

Donörler bir aile üyesi, arkadaş/tanındık ya da bir gönüllü olabilir. Seçim için, hasta odaklı veya evrensel donör olmak üzere iki yaklaşım vardır. Bir hasta bir donör seçtiğinde, bu kişi genellikle bir aile üyesi olmakta ve bu donör tek bir alıcıya bağış yapmaktadır. Aile bireyleri benzer çevresel risk faktörlerini paylaşmaktadır^{20,27}. Bu nedenle birinci derece akrabaların, intestinal mikrobiyotadaki en fazla sayıda mikrobiyal türün alıcı ile paylaşılmasında potansiyel fayda sağlayabileceği bazı araştırmacılar tarafından belirtilmekte ve FMT için aileden bir kişinin donör olarak tercih edilmesi önerilmektedir^{20,28}. Evrensel donör yaklaşımında ise tipik olarak donör hasta tarafından bilinmemekte ve birden fazla kişiye bağışta bulunabilmektedir. Bu yaklaşımın, FMT prosedürleri için daha az bekleme süresi ve hastaların yanı sıra uygulayacak olan klinisyenler için de kolaylık sağlaması gibi avantajları bulunmaktadır. Ancak enfeksiyon bulaşmasının veya başka bir güvenlik olayının birden fazla kişiyi etkileyebilmesi önemli bir dezavantajdır. Genel olarak evrensel bir donör yaklaşımı, klinisyenlerin FMT'yi benimseme konusunda en zorlayıcı olduğunu düşündüğü tarama sürecine ve lojistik engellerin ele alınmasına yardımcı olmaktadır^{23,29}. FMT için önerilen donör dışlama kriterleri ise Tablo 1'de sunulmuştur³⁰.

Tablo 1. FMT için önerilen donör dışlama kriterleri

<u>Bulaşıcı Hastalıklar</u> • İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), hepatik B ve/veya hepatit C, sifiliz, insan T-lenfotropik virüs I ve II, sıtma, tripanozomiyazis, tüberküloz öyküsü veya bilinen teşhisi • Bilinen sistemik enfeksiyon • Uyuşturucu kullanımı • Riskli cinsel davranış (anonim ve uyuşturucu bağımlıları, HIV'li bireyler, viral hepatit, sifilizli bireyler ile cinsel temas; cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü) • Daha önce doku / organ nakli alanlar • Kan ürünlerinin alımı (<12 ay) • Son enjektör kazası (<6 ay) • Son vücut dövmesi, piercing, küpe, akupunktur (<6 ay) • Kötü hijyenik koşullarda son tıbbi tedavi • Prionların neden olduğu hastalıkların bulaşma riski • Son parazitozis veya rotavirüs, Giardia lamblia enfeksiyonu ve gastrointestinal tutulumlu diğer mikroplardan kaynaklanan enfeksiyonlar • Tropikal ülkelere ve bulaşıcı hastalık riski yüksek olan ülkelere seyahat veya turist ishali geçirme durumu (<6 ay) • Olası bir bulaşma riski varsa, son zamanlarda (<6 ay) canlı zayıflatılmış virüs ile aşılama öyküsü • Sağlık çalışanları (çok ilaca dirençli organizmaların bulaşma riskini dışlamak için) • Hayvanlarla bireysel çalışma (zoonotik enfeksiyonların bulaşma riskini dışlamak için)
<u>Gastrointestinal, Metabolik ve Nörolojik Bozukluklar</u> • İBS, İBH, fonksiyonel kronik kabızlık, çölyak hastalığı, diğer kronik gastrointestinal bozukluklarının öyküsü • Gastrointestinal tutulumlu sistemik otoimmün hastalıkların kronik öyküsü • Gastrointestinal kanseri veya polipoz öyküsü veya yüksek riski • Son dönemde ishal, hematokezi görünümü • Nörolojik / nörodejeneratif hastalık öyküsü • Psikiyatrik durum öyküsü • Aşırı kilo ve obezite (BKİ > 25 kg/m²)
<u>Bağırsak Mikrobiyota Bileşimini Bozan İlaçlar</u> • Antibiyotiklere, immünosupresanlara, kemoterapiye maruz kalma (<3 ay) • Proton pompası inhibitörleri ile kronik tedavi

Donörlerin sorgulanması ve taramanın yapılması donörün sağlıklı olmasını, bağış sürecinin donör için güvenli olmasını ve muhtemel dışkı ile bulaşan enfeksiyonlar açısından bilinen risk faktörlerinin tanımlanmasını sağlamak için önemlidir. Her iki donör yaklaşımında, donörün bilgilendirilmiş rızasını içeren yoğun ve kapsamlı bir tarama süreci kullanılmalıdır²³, ‘Ayrıntılı Donör Anamnez Anketi (Full-Length Donor History Questionnaire, DHQ)’ FDA tarafından klinik tarama için bir çerçeve olarak önerilmektedir²⁸. Taramada ilk olarak, potansiyel donörlerden enfeksiyöz ajanların bulaşma riskini belirlemek için tıbbi geçmişleri ve yaşam tarzları hakkında ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır¹⁴. Bu anamnezde inflamatuvar bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, GI malignite gibi mide-bağırsak hastalıkları, obezite, metabolik sendrom gibi diğer tıbbi durumlar, enterik enfeksiyonlar için yüksek risk altındaki bölgelere yapılan uluslararası seyahatler, son antibiyotik kullanımı, çok sayıda ilaca dirençli bakteri tedavisi gibi bağırsak mikrobiyal topluluğunu etkileyebilecek durumların varlığı sorgulanmalıdır. İkinci olarak, yayımlanan kılavuzlara göre çeşitlilik gösteren serolojik ve dışkı testlerini içeren bir tarama yapılmalıdır (Tablo 2)^{26,30}.

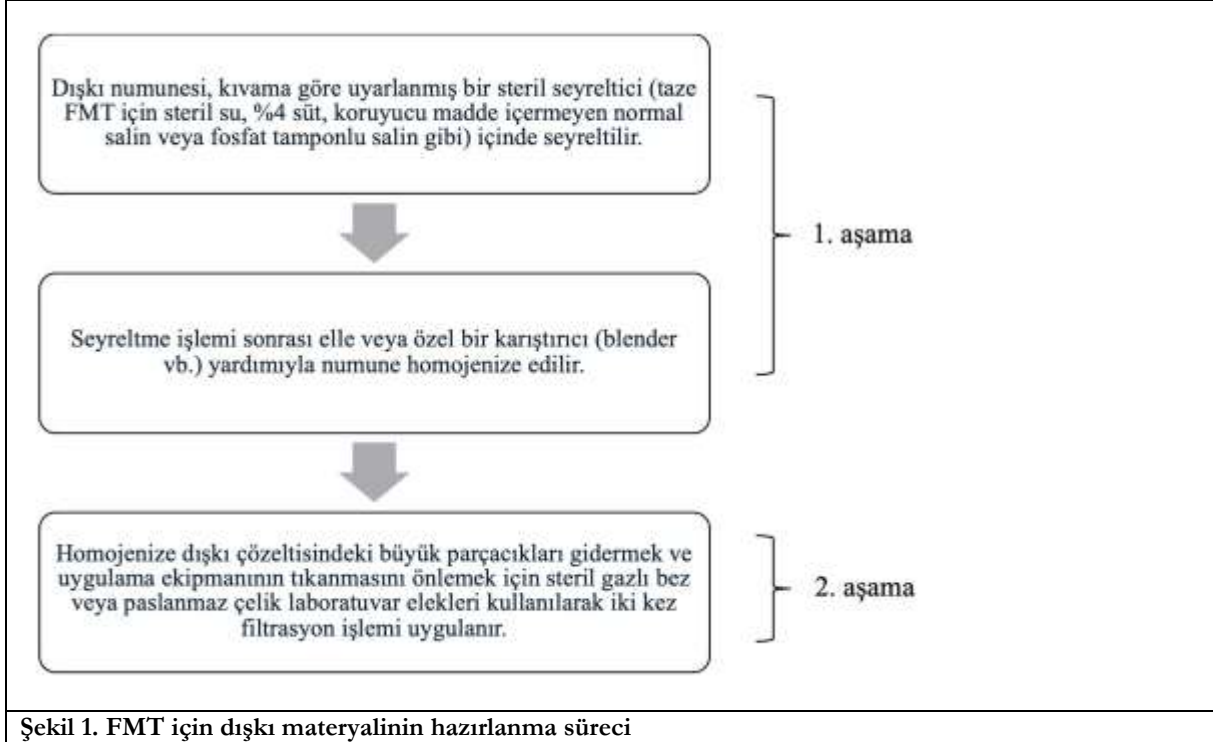
Tablo 2. FMT donörleri için kan ve dışkı tarama testleri

Genel kan testi	• Sitomegalovirüs • Epstein-Barr virüs • Hepatit A • Hepatit B • Hepatit C • Hepatit E virüs • HIV-1 ve HIV-2 • Sifiliz (Frengi) • <i>Entamoeba histolytica</i> • Diferansiyel ile komple kan hücresi sayımı • C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı • Albümin • Kreatinin ve elektrolitler • Aminotransferazlar, bilirubin, gama-glutamilttransferaz, alkalın fosfataz
Spesifik koşullarda kan testi	• İnsan T-lenfotropik virüs tip 1 ve 2 antikorları • <i>Strongyloides stercoralis</i>
Genel dışkı testi	• <i>Clostridium difficile</i> tespiti • <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i> dahil enterik patojenlerin tespiti • <i>Campylobacter</i>, <i>Escherichia coli</i> O157 H7, <i>Yersinia</i>, vankomisine dirençli enterokoklar, metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>, • Gram negatif çok ilaca dirençli bakteri • Nörovirüs • <i>Giardia lamblia</i> ve <i>Cryptosporidium parvum</i> için antijenler ve / veya asitle hızlı boyama • Protozoa (<i>Blastocystis hominis</i> dahil) ve helmintler • Fekal gizli kan testi
Spesifik koşullarda dışkı testi	• <i>Vibrio cholera</i> ve <i>Listeria monocytogenes</i>’in tespiti • <i>Isospora</i> ve <i>Microsporidia</i> için antijenler ve/veya asitle hızlı boyama • Kalprotektin • <i>Helicobacter pylori</i> fekal antijeni • Rotavirüs

Dışkı materyalinin hazırlanması

Dışkı hazırlığı için henüz standart bir metodoloji yoktur. Bağışlanan dışkının hazırlanma süreci genel olarak iki aşamadan oluşmaktadır: [1] dışkıların seyreltilmesi ve homojenleştirilmesi, [2] büyük parçacıkların uzaklaştırılması için filtrasyon yapılması (Şekil 1)^{14,20,26,31}. Dışkı materyali olarak taze ve dondurulmuş olmak üzere iki çeşit dışkı formu bulunmaktadır. Taze ve dondurulmuş fekal materyalin hazırlanmasında izlenmesi gereken minimum genel adımlar Tablo 3’de listelenmiştir³⁰.

FMT'nin ilk randomize klinik çalışmalarında taze dışkı kullanılmıştır. Ancak sonraki çalışmalardan elde edilen sonuçlar dondurulmuş dışkının eşdeğer etkinliğe sahip olduğunu desteklemiştir^{23,28}. Hamilton ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, taze dışkı ve dondurulmuş dışkı verilen hasta gruplarında başarı oranları sırasıyla %92 ve %90 olarak belirlenmiştir³². Taze ve dondurulmuş dışkı ile uygulanan FMT'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, tekrarlayan CDI tanılı 108 hastaya dondurulmuş, 111 hastaya ise taze dışkı lavman ile uygulanmıştır. FMT'nin klinik etkinliği dondurulmuş ve taze dışkı kullanılan hastalarda benzer bulunmuştur (sırasıyla %83,5 ve %85,1)³³. Dondurulmuş dışkı, potansiyel lojistik avantajları göz önüne alındığında dışkı bankalarının gelişmesine ve tedavinin daha hızlı yönetilmesine olanak sağladığından şu anda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır¹⁴.



Şekil 1. FMT için dışkı materyalinin hazırlanma süreci

Tablo 3. Taze ve dondurulmuş dışkı materyalinin hazırlanmasında izlenmesi gereken adımlar

Taze dışkı	Dondurulmuş dışkı
- Taze dışkı, defekasyondan sonraki 6 saat içinde kullanılmalıdır. - Minimum 30 g dışkı kullanılmalıdır. - Dışkı maddesi, bir blender veya manuel efor (el ile) kullanılarak salin içinde süspansiyon edilmeli ve infüzyon enjektörlerinin ve tüplerinin tıkanmasını önlemek için elenmelidir. - Dışkı hazırlığında tüm işlemler oda sıcaklığında yapılır. Daha fazla işlem yapıncaya kadar dışkı örneği, oda sıcaklığında (20-30 °C) saklanabilir. - Anaerobik bakterileri korumak için, depolama ve hazırlama süreci mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır. - Hazırlık sırasında koruyucu eldivenler ve yüz maskeleri kullanılmalıdır. - Dışkı 2. seviye biyolojik tehlike olarak kabul edildiği için dışkı süspansiyonu bir ocağın altında hazırlanmalıdır.	- En az 30 g dışkı ve 150 mL salin çözeltisi kullanılmalıdır. - Donmadan önce, %10'luk bir nihai konsantrasyona kadar gliserol eklenmelidir. - Son süspansiyon açıkça etiketlenmiş ve izlenebilir olmalı ve -80 °C'de saklanmalıdır (6 aya kadar). - Transplantasyon gününde, fekal süspansiyon ılık (37 °C) su banyosunda çözölmeli ve 6 saat içinde uygulanmalıdır. - Çözöldükten sonra istenen süspansiyon hacmini elde etmek için salin çözeltisi eklenebilir. - Tekrarlayan çözöldürme ve dondurma işlemlerinden kaçınılmalıdır. Bu nedenle dışkı preparatları tek kullanımlık alikotlar olarak depolanmalıdır.

Oral dışkı kapsülleri hastalar tarafından tercih edilen umut verici yeni bir tekniktir. Özel şirketler hali hazırda FMT'yi oral kapsüller yoluyla sunmaktadır²⁶. Bu kapsüllerin üretiminde, işlenen dışkı numunesi ekstra olarak santrifüjlenir ve jelatin kapsüllere yerleştirilir²⁰. Kapsüllerin kararlı kalması için bir lipit emülsiyonunun eklenmesi gerekebilir²⁸.

Donör taramasının ve dışkı hazırlığının karmaşık ve zaman alan yapısı, süreç için potansiyel bir engel oluşturur^{23,29}. Bu nedenle, son araştırmalar gönüllü donörleri kullanmanın ve dışkı bankaları oluşturmanın pratik avantajlarını vurgulamaktadır²⁶. Dışkı bankası modelinde, evrensel donörlerin taranması ve dışkının işlenmesi merkezileştirilir ve dışkı ileride kullanılmak üzere saklanır. FDA, doktorların dışkı bankalarından dışkı numunesi temin etmelerine izin vermektedir²³. Somerville-Massachusetts merkezli bir dışkı bankası olan 'OpenBiome', alt GI sistem, üst GI sistem ve oral kapsüller ile uygulama için formülasyonlar sunmaktadır. Ranchero-Kaliforniya merkezli, bir başka dışkı bankası 'Advancing Bio' ise sadece alt GI sisteme nakil için preparatlar üretmektedir. Bu dışkı bankalarına ek olarak, ülke çapında birçok akademik kurum ve yerel kullanım için kurum içi dışkı bankaları kurulmuştur²⁹.

Uygulama yöntemleri

Transplantasyon için taze dışkı tercih edildiğinde, ortaya çıkabilecek potansiyel zararlı durumların önlenmesi için transplantasyon gününde; dondurulmuş dışkı materyali kullanılacağına ise dışkının alınacağı gün donörlerle ikinci bir görüşme yapılması gerekmektedir³⁰. Tüm koşullar sağlandıktan sonra FMT'nin alıcıya uygulanma süreci genellikle bağırsak hazırlığı ve dışkı süspansiyonunun verilmesi olmak üzere 2 aşamadan oluşur.

1.aşama - Bağırsak hazırlığı:

FMT'den önce alıcının en iyi nasıl hazırlanacağı konusunda genel bir görüş birliği yoktur. Lavman uygulamasının lümen bakteriyel yükünü önemli ölçüde azalttığı bilindiğinden, FMT'den önce lavman yapılması gerekip gerekmediği kesin değildir. CDI hastalarına FMT işleminden 24-48 saat önce anti-CDI antibiyotiklerinin kullanımı durdurulmalıdır; ancak bu zamanlamanın FMT başarısı üzerindeki etkisi dikkatli bir şekilde değerlendirilmemiştir ve FMT'den önce hangi dozda hangi anti-CDI antibiyotüğünün kullanılması gerektiğini destekleyen kanıtlar yoktur¹⁴.

2.aşama - Uygulama yolu:

Hazırlanan dışkı süspansiyonunun transferi ve transfer edilecek optimal hacim konusunda genel bir anlaşma bulunmamaktadır²⁷. FMT, üst veya alt GI sistem yoluyla uygulanabilir. Üst GI uygulama yöntemleri nazogastrik, nazoduodenal, nazojejunal tüpleri ve oral kapsülleri içerirken, alt GI uygulama yöntemleri arasında esas olarak kolonoskopi, sigmoidoskopi ve retansiyon lavmanı yer almaktadır^{31,34,35}.

Üst endoskopik uygulamalar teknik olarak kolonoskopiden daha kolay ve daha az hasta hazırlığı gerektirmesine rağmen; verdiği rahatsızlık, zaman ve maliyet riski nedeniyle bu uygulama yolunun avantajı engellenebilir. Bu yöntemde, üst GI sistemin delinmesi (perforasyon), kusma ve aspirasyon riskleri mevcuttur^{23,35}. Aspirasyon riskini önlemek için 50 mL/2-3 dakikalık akış hızında kademeli bir uygulama yapılmalıdır³⁰. Oral kapsül yoluyla uygulanan FMT ise düşük maliyet, uygulama kolaylığı ve prosedürel risklerin bulunmaması gibi yararları göz önüne alındığında büyük ilgi uyandırmıştır. Bu yöntem, umut verici olmakla birlikte halen araştırma aşamasındadır. İlk çalışmalar, ilk tedavi dozundan sonra %70 etkinlik oranlarını göstermiş, ikinci bir tedaviden sonra bu oran %90'a yükselmiştir^{23,26}.

Alt GI sistem uygulaması bazı doğal riskler taşıırken, etkinliğini destekleyen veri zenginliği nedeniyle en yaygın transfer yöntemi olmaya devam etmektedir. Tüm kolon boyunca büyük miktarda dışkı süspansiyonunun (100-1000 mL) verilmesine izin veren kolonoskopi en yaygın kullanılan yöntemdir³⁶. Kolonoskopinin diğer yöntemlere göre sunduğu en büyük avantaj, tüm kolonu görselleştirme yeteneğidir³⁵. Mukozanın doğrudan görselleştirilmesi, kolona dışkı verilmesini engelleyebilecek anatomik yapılarla ilgili teşhis verileri sağlayabilir²³. Aynı zamanda dışkının, bağırsağın etkilenen bölümlerine güvenilir bir şekilde ulaştırılmasını ve dışkının daha iyi tutulmasını mümkün kılar. Diğer bir uygulama yöntemi olan retansiyon lavmanı ise basitliği, düşük riski ve düşük maliyeti nedeniyle popüler olmaya devam etmektedir. Daha iyi bir etkinlik için, hastanın çeşitli pozisyonlarda tutulması ve en az 2 saatlik bir retansiyon süresi gereklidir³⁵.

Uygulamada semptom iyileşmesine bağlı olarak 50-500 g dışkı süspansiyonları (30-1500 mL salin veya steril su içerisinde) kullanılmaktadır³⁶. Bu tekniğin ana dezavantajı genellikle birden fazla uygulama gerektirmesidir¹⁴.

Doğrudan uygulama yöntemlerini karşılaştıran çalışmalar azdır. Genel olarak, alt GI sistem yoluyla uygulanan FMT'nin başarı oranları %84-93 arasında iken, üst GI sistem uygulamasında oranlar %81-86 olarak bildirilmiştir²³. Kanamori ve ark. tarafından yapılan on dört çalışmanın sistematik incelemesinde, FMT'nin alt ve üst GI uygulama yolları karşılaştırılmıştır. Klinik başarısızlık riski, 30. ve 90. günlerde üst GI grubunda sırasıyla %5,6 ve %17,9 iken, alt GI grubunda sırasıyla %4,9 ve %8,5 idi. Sonuçlar, 30 günden sonraki dönemde üst GI yol için klinik başarısızlık riskinde 3 kat artış olduğunu göstermiş ve alt GI uygulama yöntemlerinin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır³⁷. FMT ile tedavi edilen tekrarlayan CDI hastalarının prospektif olarak kaydedilmiş bir vaka serisinin analizinde ise oral kapsül kullanımının güvenli, iyi tolere edildiği ve tekrarlayan CDI için oldukça etkili olduğu bulunmuştur³⁸. Bununla birlikte kapsüllerin diğer uygulama yöntemleri kadar etkili olup olmadığı yeterli çalışma olmaması nedeniyle halen net değildir²⁶.

FMT Sonrası Takip ve Olası Yan Etkiler

Hastalar FMT sonrası 2-4 hafta içinde telefon temaları ve/veya hastane ziyaretleri ile yakından takip edilmeli ve bu takip en az 8 hafta boyunca devam etmelidir. Anti-CDI tedavisi, FMT sonrası kesilmelidir; ancak, şiddetli CDI vakalarında anti-CDI tedavisine devam etmenin ve birkaç gün sonra FMT'yi tekrarlanmanın bu bireyler için daha yararlı olacağı bildirilmiştir. Hastalar işlem sonrası kısıtlama olmadan düzenli bir diyetle devam etmeli ve yeterli diyet lifi tüketimi konusunda cesaretlendirilmelidir²³.

FMT başarısızlığı genellikle işlem sonrası 8 hafta içinde oluşan diyare ve pozitif *C. difficile* dışkı testi olarak tanımlanmaktadır. Başarısızlıkların çoğu FMT'nin 4. haftasında meydana gelmekte ve eğer tekrarlayan diyare görülürse tekrar FMT yapılması gerekmektedir. Genel olarak, tek bir FMT işleminin başarısızlık oranı %10-30; birden fazla yapılan FMT işlemi için bu oran %5'dir³⁹.

Genel olarak, güncel literatür FMT'nin oldukça az yan etkiye sahip bir tedavi prosedürü olduğunu bildirmektedir. Ancak, herhangi bir ilaç tedavisinde olduğu gibi, bu uygulamadan da kaynaklanabilecek yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. FMT sonrası en sık görülen kısa süreli yan etkiler tipik olarak karın ağrısı, kramplar, ateş, bulantı, kusma, şişkinlik gibi hafif ve geçicidir. Bu semptomların altında yatan nedenin işlem öncesi verilen sedatif ilaçlar, uygulama yolu (kolonoskopi sırasında hava/CO₂ kullanımı gibi), FMT ihtiyacını tetikleyen hastalık veya infüze edilen donör dışkısı ile ilişkili olup olmadığını bilmek genellikle zordur. Kısa süreli ve hafif yan etkilere kıyasla, ciddi komplikasyonlar (enfeksiyon, ölüm vb.) nadirdir ve sıklıkla endoskopi-kolonoskopi ve/veya sedasyonun bilinen riskleri ile ilişkilidir. Donör tarama testi protokolleri oldukça geniş olsa da tüm organizmaları kontrol etmek imkansızdır ve her zaman test edilmemiş bir enfeksiyöz ajanın alıcıya aktarılması riski vardır. Bu risk, uzun süreli ciddi komplikasyonların başında gelir. Büyük prospektif çalışmaların eksikliği nedeniyle, uzun süreli komplikasyonlar hakkında sınırlı bilgi mevcut olup bugüne kadar bu yan etkiler için takip süresi belirlenmemiştir^{15,40,41}. Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve Çin'de FMT araştırmaları yürüten bir kurum (FMTBank), uygulama sonrası olası yan etkileri netleştirmek amacıyla on yıllık klinik verileri toplamaktadır³.

FMT'nin yan etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan sistematik bir derlemede, yan etkilerin toplam insidans oranı %28,5 olup en yaygın yan etkiler abdominal rahatsızlık, akut diyare, kusma, bulantı ve konstipasyon olarak belirlenmiştir. Üst GI yollar ile uygulanan FMT sonucu görülen yan etki insidansı %43,6 iken, alt GI yollar için insidans %17,7'ye düşmüştür. Buna karşılık, ciddi yan etkilerin görülme sıklıkları, üst ve alt GI yollar için sırasıyla %2,0 ve %6,1 olarak bildirilmiştir. Ölüm (%3,5), enfeksiyon (%2,5), inflamatuvar bağırsak hastalıklarının nüksetmesi (%0,6) ve CDI (%0,9) dahil olmak üzere hastaların %9,2'sinde toplam 44 çeşit ciddi yan etki meydana gelmiştir¹⁷. Başka bir çalışmada, nazoduodenal yolla uygulanan FMT sonrası regürjitasyon ve aspirasyon sonucu gelişen pnömoni nedeniyle bir ölüm yaşanmıştır²³. Ciddi yan etkilerin çoğu enfeksiyon kaynaklı olup enfeksiyon kaynağı genellikle donör bağırsak bakterileriyle ilgilidir. Literatürde, FMT sonrası çoklu ilaca dirençli *Escherichia coli* organizmasının bulaşmasından kaynaklanan bir ölüm rapor edilmiştir⁴².

FMT'nin immün sistemi baskılanmış hastalarda (organ nakil alıcıları, dekompanse siroz hastaları, son evre böbrek hastaları gibi) güvenli olduğu bildirilmiştir^{43,44}. Yakın zamanda yapılan bir retrospektif çalışmada, altı organ nakli hastasında tekrarlayan CDI tedavisi için uygulanan FMT'nin güvenli olduğu belirlenmiştir⁴⁵. Bununla birlikte şiddetli nötropenili hastalarda güvenlik konusunda veri eksikliği vardır. Bu nedenle bu popülasyonda dikkatli olunmalıdır²³. FMT'nin gebelikteki etkisi ve güvenilirliği sadece bir vaka raporunda sunulmuştur. Vankomisin ve fidaksomisin ile tedavi edilmesine rağmen tekrarlayan CDI şikayeti olan 28 yaşındaki gebeye 18. gebelik haftasında kolonoskopi ile başarılı bir FMT uygulanmıştır. Hamile hasta, FMT'ye tolerans göstermiş ve tedaviye yanıt vermiştir. Ayrıca, FMT uygulaması gebelik sürecini etkilememiş ve hasta 39. gebelik haftasında vajinal doğum yapmıştır⁴⁶.

FMT'nin Uygulandığı Hastalıklar

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), GI sistemin kronik bir inflamatuvar durumudur. Geleneksel olarak iki ana fenotip ile karakterize edilir: Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK). CH, sindirim sisteminin herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve bağırsak darlığı, apse gelişimi gibi ciddi komplikasyonlara neden olur. ÜK'de ise sadece kolonun yüzeyel mukozasında inflamatuvar durum söz konusudur⁴⁷.

Son gelişmelere rağmen İBH etiyolojisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Genetik faktörler, mikrobiyota ve bağışıklık tepkilerinin hastalığın patogeneğinde yer aldığı ileri sürülmektedir. Diyet değişiklikleri ve antibiyotik kullanımı gibi bazı tetikleyici faktörler ile birlikte çevresel faktörler de her iki hastalığın klinik tablosunda rol oynar⁴⁸. İBH'nin kesin bir tedavisi yoktur. Tedavi hedefleri semptomları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek, hastalığın ilerlemesini ve komplikasyonları en aza indirmektir. Çoğu ÜK tedavisinde ilaçlar kullanılmasına rağmen, hastaların yaklaşık %20-%30'u için ameliyat gerekmektedir. CH ise remisyon tedavisine rağmen sıklıkla ilerleyicidir. CH'li hastalar, genel popülasyondan yaklaşık 1,3 ila 1,5 kat daha yüksek bir ölüm oranına sahiptir^{47,48}.

Metagenomik analiz kullanılarak yapılan birçok çalışma, İBH olan hastalarda biyoçeşitliliğin azaldığını göstermiş ve *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Fusobacteriaceae*'de artış; *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*'ta azalma olduğunu bildirmiştir. Bu bakterilerin bazılarının (özellikle *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides* ve *Clostridium*) *in vitro* ve *in vivo* olarak anti-inflamatuvar ve mukoz koruyucu özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. İBH'deki bağırsak mikrobiyotasını etkileyen kanıtlara dayanarak, FMT disbiyotik mikrobiyotayı "sıfırlamanın" bir yöntemi olarak dikkat çekmiştir⁴⁹. İBH hastalarında FMT rolünü inceleyen birçok çalışma iyi sonuçlar göstermiştir. Altmış yedi İBH hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada, hastalara kolonoskopi ile FMT uygulanmış ve en az üç ay takip edilmiştir. Çalışma sonucunda birinci ile ikinci FMT uygulaması için başarı oranları sırasıyla %79 ve %88 bulunmuştur. Sadece bir hastaya üçüncü FMT uygulanmış ve başarı oranı %90 olarak belirtilmiştir⁵⁰. Sadece kohort ve randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta-analizde, FMT'nin ÜK ve CH'ye sahip bireylerde klinik remisyon oranları sırasıyla %52 ve %36 olarak bildirilmiştir. FMT'nin ÜK'de CH'ye göre daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak uzun süreli devamlılığı ve güvenliği belirsizliğini korumaktadır. İBH'de iyi tasarlanmış kontrollü FMT çalışmalarına (özellikle CH'da) ihtiyaç vardır⁵¹.

İrritabl bağırsak sendromu

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) karın ağrısı, şişkinlik, dolgunluk ve bağırsak alışkanlığının değişimi ile karakterize olan, en sık tanı konulan kronik fonksiyonel bir GI hastalığıdır⁵². Dünyada İBS prevalansı %10-15'tir. Gastroenterologlara yapılan tüm yönlendirmelerin %25 ila %50'sini kapsar. En yüksek prevalans erken erişkinlik döneminde (18-34 yaş) görülmekte ve kadınlar erkeklerden iki kat daha fazla etkilenmektedir. Hastalığın altında yatan neden hala tanımlanamamakta ve çok faktörlü olduğu düşünülmektedir. İBS bir gastroenterit atağı sonrasında gelişebilir ve bu durum enfeksiyon sonrası İBS olarak adlandırılır. Enfeksiyon sonrası İBS, özellikle *Campylobacter*, *Shigella*, *Escherichia coli* ve *Salmonella* kaynaklı gelişen enfeksiyonlardan sonra yaygındır⁵³. Semptomlara bağlı olarak İBS tedavisi için birçok farklı yöntem (diyet, ilaç vb.) önerilmektedir⁵⁴.

Mikrobiyota son zamanlarda İBS’de yoğun bir araştırma alanı olmuştur. Bazı istisnalar dışında, İBS’li hastaların ve sağlıklı kontrollerin mukozal ve/veya fekal mikrobiyotalarını karşılaştıran çalışmalar İBS’de bağırsak mikrobiyotasının azaldığını ve kontrollerden daha düşük çeşitliliğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca mikrobiyota kompozisyonunda potansiyel olarak tehlikeli bakterilerin daha yoğun olduğuna dair kanıtlar mevcuttur⁵⁵. Örneğin, ön çalışmalar *Bacteroides* ile ilişkili taksonlarda bir azalma ve *Firmicutes* ile ilişkili taksonlarda bir artış ile İBS’nin mikrobiyotadaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir⁵³.

İBS’li hastalarda FMT’yi değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar yeterli değildir. FMT’nin İBS üzerindeki etkilerini değerlendiren ilk çalışma Johnsen ve ark. tarafından yapılmıştır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bu çalışmada, plasebo grubundaki İBS hastalarına (n=30) kendi dışkıları, ishalin baskın olduğu İBS hastalarına ise (n=60) tek bir FMT infüzyonu kolonoskopi ile (50-80 g taze dışkı) uygulanmış ve 3 ay boyunca değerlendirilmiştir. Plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, İBS’li hastaların semptomlarında belirgin bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Sonuçlar aynı zamanda İBS patofizyolojisinin bağırsak mikrobiyotası ile yakından ilişkili olduğunu desteklemiştir⁵⁶.

Çok ilaca dirençli organizmaların dekolonizasyonu

Antibiyotik direnci, insan sağlığı için en önemli tehditlerden biri olarak tanımlanmakta ve bu nedenle çok ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri giderek azalmaktadır⁵⁷. Araştırmacılar tarafından, FMT ile çok ilaca dirençli organizma kolonizasyonuna karşı vücut direncinin artırılabilceği ve böylece bulaşıcı komplikasyonların önlenebileceği varsayılmıştır. Bu sonuç ilk olarak tekrarlayan CDI için FMT ile tedavi edilen hastaların dışkısında gözlemlenmiştir; buradaki antimikrobiyal direnç genlerinin sayısı ve çeşitliliği azalmıştır. Bu sonuca öncelikle *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*’ın miktarında bir artış ve antibiyotik direnç genlerinin baskın olduğu Proteobakterilerin sayısındaki azalma ile ulaşılmıştır. Vankomisine dirençli gram pozitif enterokokların FMT ile yok edilmesi, gram negatif çok ilaca dirençli organizmalarla karşılaştırıldığında daha başarılı görünmektedir⁵⁸.

Bir randomize klinik çalışma, yedi kontrolsüz klinik çalışma, iki retrospektif kohort çalışması, iki olgu serisi ve dokuz olgu sunumu olmak üzere toplam 21 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde, çok ilaca dirençli organizmaların dekolonize edilmesi ve tekrarlayan çok ilaca dirençli enfeksiyonların önlenmesinde FMT’nin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda FMT’nin hem çok ilaca dirençli enfeksiyonları önlemek hem de çok ilaca dirençli kolonizasyonu ortadan kaldırmak için etkili bir tedavi seçeneği olabileceği tespit edilmiştir⁵⁹. Tavoukjian ve ark. tarafından yapılan başka bir meta-analizde beş çalışma değerlendirilmiş ve FMT’den bir ay sonra *Pseudomonas aeruginosa*’da daha yüksek yanıt ve *Klebsiella pneumoniae*’da daha düşük yanıt ile vakaların yarısında dekolonizasyonun sağlandığı gösterilmiştir. Başarılı dekolonizasyon vakalarının çoğu (%70) FMT’den sonraki ilk hafta içinde ortaya çıkmıştır⁶⁰. Sonuç olarak, FMT çok ilaca dirençli bakteriyel dekolonizasyonu için ümit verici bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır⁵⁷. Bu tedaviyi daha fazla araştırmak için daha iyi tasarlanmış, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır⁵⁹.

Metabolik hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotası obezite, insülin direnci, dislipidemi, hepatik steatoz ve hipertansiyon dahil tüm metabolik hastalıkların spektrumunda rol oynamaktadır⁶¹. Oluşan disbiyozis metabolik hastalıklar ile ilişkilendirilmiş ve son çalışmalarda mikrobiyotanın bu hastalıkların şekillendirilmesindeki potansiyeline değinilmiştir³¹. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, otolog (hastanın kendi dışkısının kullanılması) FMT’nin metabolik sendromlu erkek hastalar üzerinde etkisi incelenmiş ve FMT’den 6 hafta sonra insülin duyarlılığının önemli ölçüde iyileştiği bildirilmiştir⁶². Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, kontrol grubundaki sağlıklı sıçanlardan alınan dışkıların yüksek fruktoz diyeti ile beslenen sıçanlara transplantasyonu sonucu, fruktozdan zengin diyet ile indüklenen metabolik sendrom, inflamasyon ve oksidatif stres belirteçlerinin önemli ölçüde azaldığı belirlenmiştir⁶³. Obez sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, iki hafta boyunca uygulanan FMT sonrası obez sıçanların vücut ağırlığında, tedavi edilmeyen obez sıçanlara kıyasla azalma gözlemlenmiştir⁶⁴. FMT’nin yüksek yağlı diyet kaynaklı alkolik olmayan steatohepatit’in azaltılmasında etkili olup olmadığını araştıran prelinik başka bir çalışmada ise toplam 36 fare kontrol, yüksek yağlı diyet ve yüksek yağlı diyet+FMT gruplarına (12 fare/grup) randomize edilmiştir. Sekiz hafta boyunca gerçekleştirilen yüksek yağlı diyet tedavisinden sonra FMT (8 hafta) uygulanmıştır. Çalışma sonunda,

FMT'nin sağlıklı bir mikrobiyota modifikasyonunu indükleyerek proinflatuar sitokinlerde (IFN- γ , IL-17 gibi) azalma ve anti-inflatuar sitokinlerde (IL-4, IL-22 gibi) artış ile farelerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu karaciğer yağlanması hafifletebileceği bildirilmiştir⁶⁵.

Ele alınan tüm bu hastalıkların yanı sıra, son vaka raporları multipl skleroz, Parkinson hastalığı, epilepsi, otizm ve idiyopatik trombositopenik purpura gibi hastalıklarda da FMT sonrası remisyon bulgularını içermektedir⁶⁶.

Sonuç

FMT, endikasyonu tekrarlayan CDI'nın çok ötesine ulaşan, hızla gelişen, minimal yan etkileri olan ve genel olarak güvenli kabul edilen yeni bir tedavi yöntemidir. Klinik kanıtlar, FMT'nin çeşitli hastalıklar için etkili bir tedavi stratejisi olabileceğini desteklemektedir. Ancak bu prosedür henüz standart hale getirilmemiştir. Bu nedenle, FMT protokolü her endikasyon için optimize edilmeli ve standartlaştırılmalıdır. Bununla birlikte, FMT'nin kısa ve uzun vadeli yan etkileri ile bu yan etkilerin görülme sıklıklarını netleştirebilmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Bozulmuş mikrobiyota dengesinin, başta gastrointestinal hastalıklar olmak üzere kanser, metabolik hastalıklar gibi birçok sağlık sorunu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. FMT'nin söz konusu hastalıklar üzerindeki olumlu etkileri kanıtlanmış olsa da bu etkilerin uzun süreli ve daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi önemli bir araştırma alanıdır. Ayrıca bu umut verici tedavi stratejisi alerjiler, nörolojik hastalıklar, otoimmün ve inflammatuar hastalıklar gibi çeşitli potansiyel endikasyon için gelecekteki araştırmalarda detaylı olarak incelenmelidir.

Kaynaklar

1. Murphy AB, Dinan TG, Cryan JF, Stanton C, Ross RP. Probiotics as curators of a healthy gut microbiota: Delivering the solution. In: The Gut-Brain Axis: Dietary, Probiotic, and Prebiotic Interventions on the Microbiota. 1st ed. (Eds Hyland N, Stanton C):65-88. UK, Academic Press. 2016.
2. Marques TM, Holster S, Wall R, König J, Brummer RJ, de Vos WM. Correlating the gut microbiome to health and disease. In: The Gut-Brain Axis: Dietary, Probiotic, and Prebiotic Interventions on the Microbiota. 1st ed. (Eds Hyland N, Stanton C):261-291. UK, Academic Press. 2016.
3. Zhang F, Cui B, He X, Nie Y, Wu K, Fan D; FMT-standardization Study Group. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. Protein Cell. 2018;9:462-73.
4. Meckel KR, Kiraly DD. A potential role for the gut microbiome in substance use disorders. Psychopharmacology (Berl). 2019;236:1513-30.
5. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut microbial changes, interactions, and their implications on human lifecycle: An ageing perspective. Biomed Res Int. 2018;2018:4178607.
6. Kim YS, Unno T, Kim BY, Park MS. Sex differences in gut microbiota. World J Mens Health. 2020;38:48-60.
7. Klement RJ, Pазienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. Mediana. 2019;55:84.
8. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Picu A, Petcu L, et al. Gut microbiota, host organism and diet dialogue in diabetes and obesity. Front Nutr. 2019;6:21.
9. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Nunez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses and inflammatory disease. Immunol Rev. 2017;279:70-89.
10. Ishiguro E, Haskey N, Campbell K. Gut Microbiota: Interactive effects on nutrition and health, p.17-39, Academic Press.UK. 2018.
11. Cheng HY, Ning MX, Chen DK, Ma WT. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens. Front Immunol. 2019;10:607-18.
12. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. Engineering. 2017;3:71-82.
13. König J, Brummer RJ. Modulation of the gut ecosystem irritable bowel syndrome. In: Pharmato-Nutrition: An Overview. 1st ed. (Eds Folkerts G, Garssen J): London, Aapspress-Springer. 2014;55-73.
14. Reygner J, Kapel N. Current status of fecal microbiota transplantation. In: Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and Other Strategic Applications. 1st ed. (Eds Faintuch J, Faintuch S):155-165. UK, Academic Press. 2019.
15. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46:171-85.
16. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, Iqbal TH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46:479-93.
17. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M et al. Systematic review: Advers events of fecal microbiota transplantation. PLoS One. 2016;11:e0161174.
18. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:1211-21.

19. U.S. Food and Drug Administration. FDA Guidance Document: Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-regarding-investigational-new-drug-requirements-use-fecal-microbiota>.
20. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A et al. Update on FMT 2015: Indications, methodologies, mechanisms and outlook. *Gastroenterology*. 2015;149:223-37.
21. Moayyedi P, Yuan Y, Baharath H, Ford AC. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review of randomised controlled trials. *Med J Aust*. 2017;207:166-172.
22. Greenberg SA, Youngster I, Cohen NA, Livovsky DM, Strahilevitz J, Israeli E. Five years of fecal microbiota transplantation – an update of the Israeli experience. *World J Gastroenterol*. 2018;24:5403-14.
23. Krajicek E, Fischer M, Allegretti JR, Kelly CR. Nuts and bolts of fecal microbiota transplantation. 2019;17:345-52.
24. Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, Finlayson S, Walsh AJ, Samuel D et al. Donor recruitment for fecal microbiota transplantation. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1600-06.
25. Turse EP, Dailey FE, Ghouri YA, Tahan V. Fecal microbiota transplantation donation: the gift that keeps on giving. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;49:24.
26. Marotz CA, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. *Yale J Biol Med*. 2016;89:383-88.
27. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2018;118:23-31.
28. Kelly BJ, Tebas P. Clinical practice and infrastructure review of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Chest*. 2018;153:266-77.
29. Allegretti JR, Kassam Z, Osman M, Budree S, Fischer M, Kelly CR. The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:18-29.
30. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66:569-80.
31. Fine S, Kelly CR. FMT in *Clostridium difficile* and other potential uses. In: *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis*. 1st ed. (Eds Folch MH, Ringel Y, Walker WA): UK, Academic Press, 2017;315-26.
32. 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;107:761-67.
33. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nemataallah A. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2016;315:142-49.
34. Barnes D, Park KT. Donor considerations in fecal microbiota transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19:10-14.
35. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol*. 2019;32:30-8.
36. Bhutiani N, Schucht JE, Miller KR, McClave SA. Technical aspects of fecal microbial transplantation (FMT). *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20:30-6.
37. Furuya-Kanamori L, Doi SA, Paterson DL, Helms SK, Yakob L, McKenzie SJ et al. Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: A collaborative analysis of individual patient data from 14 studies. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:145-50.
38. Reigadas E, Olmedo M, Valerio M, Vázquez-Cuesta S, Alcalá L et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol, and results. *Res Esp Quimioter*. 2018;31:411-18.
39. Allegretti JR, Allegretti AS, Phelps E, Xu H, Fischer M, Kassam Z. Classifying fecal microbiota transplantation failure: an observational study examining timing and characteristics of fecal microbiota transplantation failures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1832-33.
40. Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clin Endosc*. 2016;49:257-65.
41. Dailey FE, Turse EP, Daglilar E, Tahan V. The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;49:29-33.
42. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med*. 2019;381:2043–50.
43. Vaughn BP, Rank KM, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation: Current status in treatment of GI and liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:353-61.
44. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang Y. Clinical review on the utility of fecal microbiota transplantation in immunocompromised patients. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:8.
45. Alrabaa S, Jariwala R, Zeitler K, Montero J. Fecal microbiota transplantation outcomes in immunocompetent and immunocompromised patients: A single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:10.1111/tid.12726.
46. Saeedi BJ, Morison DG, Kraft CS, Dhere T. Fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in a pregnant patient. *Obstet Gynecol*. 2017;129:507–9.
47. Crowley E, Muise A. Inflammatory bowel disease: What very early onset disease teaches us. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:755-72.
48. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An Update on inflammatory bowel disease. *Prim Care*. 2017;44:673-92.
49. Syal G, Kashani A, Shih DQ. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease-a primer for the internists. *Am J Med*. 2018;131:1017-24.

50. Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M et al. Fecal microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:2402-09.
51. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1180-99.
52. Alammam N, Stein E. Irritable bowel syndrome what treatments really work. *Med Clin North Am*. 2019;103:137-52.
53. Farmer AD, Ruffle JK. Irritable bowel syndrome. *Medicine*. 2015;8:265-78.
54. Defrees DN, Bailey J. Irritable bowel syndrome epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Prim Care*. 2017;44:655-71.
55. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferrro A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: the potential role of probiotics. *J Infect*. 2018;76:111-20.
56. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:17-24.
57. Manges AR, Steiner TS, Wright AJ. Fecal microbiota transplantation for the intestinal decolonization of extensively antimicrobial-resistant opportunistic pathogens: a review. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48:587-92.
58. Ooijsvear RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Annu Rev Med*. 2019;70:335-51.
59. Saha S, Tariq R, Tosh PK, Khanna S. Faecal Microbiota transplantation for eradicating carriage of multidrug-resistant organisms: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:958-63.
60. Tavoukjian V. Faecal microbiota transplantation for the decolonisation of antibiotic-resistant bacteria in the gut: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect*. 2019;102:174-88.
61. Khanna S. Microbiota replacement therapies: Innovation in gastrointestinal care. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103:102-11.
62. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. *Cell Metab*. 2017;26:611-19.
63. Di Luccia B, Crescenzo R, Mazzoli A, Cigliano L, Venditti P, Walser JC, et al. Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity. *PLoS One*. 2015;10:e0134893.
64. Sun W, Guo Y, Zhang S, Chen Z, Wu K, Liu Q, et al. Fecal microbiota transplantation can alleviate gastrointestinal transit in rats with high-fat diet-induced obesity via regulation of serotonin biosynthesis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8308671.
65. Zhou D, Pan Q, Shen F, Cao HX, Ding WJ, Chen YW, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep*. 2017;7:1529.
66. Groot PF, Frissen MN, de Clercq, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut Microbes*. 2017;8:253-67.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Eda Keskin
İstanbul Medipol Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Beslenme ve Diyetetik Bölümü
İstanbul, Türkiye
e-mail: dyt.edakeskin@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 22.11.2024

Kabul tarihi/Accepted: 07.03.2025