

# Fekal Transplantasyon

Esin KORKUT<sup>1</sup>, Ali ÖZDEN<sup>2</sup>

Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, Düzce,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bölümü, (Emekli Öğretim Üyesi) Ankara

İnsan dışkı florası mikroorganizmaların (Bakteri, virüs, maya, parazit gibi) kompleks bir karışımı olup, muhtemelen vücudun en büyük organıdır. İnsan barsağında ~300-500 tür mikroorganizma mevcut olup, dışkı gramına düşen bakteri miktarı yaklaşık  $10^{12}$ 'dir (1). Bu mikroorganizmalar karmaşık karbonhidratların sindirimi dâhil, enerji depolama, immün fonksiyonlar ve patojen bakterilerin invazyonuna karşı korunmada rol alırlar. Mevcut deliller ile bazı antimikrobiallerin intestinal mikrobiota üzerinde ciddi etkilerinin olduğunu bugün bilmekteyiz. Örneğin *Clostridium difficile* için kabul gören görüş geniş spektrumlu antibiotiklerin kullanımı ile intestinal mikrobiota dengesinin bozulması ve patojen *C. difficile* suşlarının barsaklarda enfeksiyon oluşturmaya izin verilmesidir (1). Bu mekanizma göz önüne alınarak fekal transplant çalışmaları gündeme gelmiştir. Fekal transplantasyon standart tedaviye potansiyel alternatif olarak, sağlıklı donörden alınan barsak florasının hasta bireyin intestinal mikrobiotasını düzenlemek için verilmesidir. İlk defa 1958 yılında insanlar üzerinde uygulanmış olan bu yöntem, fekal bakteriyoterapi, intestinal mikrobiota transplantasyonu olarak da adlandırılmaktadır (2).

Eiseman ve ark.'nın psödomembranöz enterokolit tedavisinde fekal enema kullanımını bildirdikleri ilk vakayı takiben 2. bildiri 1981'de Bowden ve ark. tarafından yayınlanmıştır (2,3). Literatür incelendiğinde diğer çalışmaların bu yayınları takip ettiği gözlenmektedir. Bu tedavinin başarısı bugün artık kabul edilmeye ve çeşitli ülkelerde uzmanlar tarafından kullanılmaya başlanmıştır.

Fekal transplantasyon mantık olarak "kan transfüzyonu" ile benzer bir uygulama olmasına rağmen, "tatsız" bir prosedür olması sebebiyle uzun yıllar kullanım alanı bulamamıştır. Ancak standart tedaviye yanıtız olmuş *C. difficile*'li semptomatik vakalarda gözlenen dramatik iyileştirici etkisi, güvenli, hızlı ve yüksek etkinliği "Fekal Bakteriyoterapi" ya da bugün ki ismi ile "Fekal transplantasyon" kullanımını tekrar gündeme getirmiştir.

## Donör Seçimi

Fekal transplantasyonda dışkı vericileri tercihen eş ya da yakın akrabalarından seçilir. Böylece alıcıya yeni patojen transferinin engellenmesi hedeflenir. Barsak florasını belirleyen, kişinin yaşadığı çevre olduğu göz önüne alındığında hastanın günlük temas ettiği bireylerin dışkısını alması yeni patojen riskini minimize edecektir (4). Bağışçılar fekal transplantasyon öncesi kan yolu ile bulaşan virüsler (HIV, hepatit A, B, C, CMV, EBV), sifiliz ve enteropatojenler (parazit, bakteriyel patojenler) açısından taranır (4). Dışkı alıcısına fekal transplantan 12 saat önce oral vankomisin (125 mg, günde 4 defa) uygulanır. Yine transplant öncesi uygun gastrik pH'ya ulaşmak amacı ile alıcıya proton pompa inhibitörleri (omeprazol 20 mg) verilir. Takiben dışkı nakli uygulanır.

## Fekal Transplantasyon Prosedürü

Fekal transplantasyon prosedürü çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte dışkı materyali sıklıkla yakın akrabasından enema ile, gastroskop veya nazojenüal tüp vasıta ile uygulanmıştır (5,6). Tedavilerde sıklıkla tek bir infüzyon uygulanmış, ve infüzyonda kullanılan ortalama dışkı miktarı  $\geq 200$

mL (25-1500 mL)'dir. Dışkı süspansiyonu hazırlanmasında su, tuzlu su veya süt kullanılmıştır (5,7). Standart ev tipi el blenderi kullanılarak dışkı likid hale getirilir. Takiben partiküllerden arındırılmak amacı ile kahve filtresi ya da gazlı bezden geçirilir ve en kısa zamanda, dışkı bekletilmeden, hastaya kullanılır (8,9). Tüm hastalar tedavi protokolü denenmeden önce vankomisin, metranidazol tedavilerine yanıt vermeyen ya da relaps olan hasta grupları şeklindedir (10).

Tedavi prosedürleri incelendiğinde gastroskop veya nazojenual tüp aracılığı ile yapılan infüzyonlarda etkinlik daha düşük iken, yakın bir donörden yapılan dışkı lavmanı transplantasyonlarında etkinlik daha yüksek bildirilmektedir. Dışkının su ile hazırlanan süspansiyonları ile yapılan infüzyonlarında serum fizyolojik ile hazırlanan süspansiyonlarına oranla düzelme sık, ancak relaps daha yüksek izlenmiştir. Benzer şekilde yüksek volümlü süspansiyon infüzyonlarında da relaps daha yüksek gözlenmiştir. İnfüzyon sayısı karşılaştırıldığında bir çalışmada başarı %73 iken, farklı bir çalışmada bu oran %91 olup başarı oranı infüzyon sayısı ile ilişkili değildir (11).

### **Fekal Transplantasyon Etki Mekanizması ve Kullanım Alanları**

Fekal transplantasyonda etki mekanizması net olmamakla birlikte içerik ve fonksiyonel yönden bozulmuş intestinal mikrobiotanın tekrar düzeltilmesi ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (12). Nitekim alıcı intestinal mikrobiotanın, dışkı transplantasyonunu takiben, donör ile benzer özellikleri taşıdığını gösteren farklı çalışmalar ile de bu görüş desteklenmektedir (13, 14).

Fekal transplantasyonun etkinliğini gösteren çalışmalar sıklıkla tedaviye dirençli ya da tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu tedavisine odaklı çalışmalardır (15).

2003 yılındaki 18 vakayı içeren retrospektif çalışmada hastalar fekal transplantasyon ile tedavi edilmiş, tedavi yanıtı dramatik şekilde olumlu bildirilmiştir (4). Bu çalışmada tüm hastalar prosedürden 4 gün önce başlayan oral vankomisin tedavisine alınmış. Hastalara aynı zamanda transplanttan bir gece önce ve transplant sabahı omeprazol verilmiş. Her bir hastaya nazogastrik tüp aracılığı ile 30 gram tek bir fekal infüzyon uygulanmış. Hastaların 12- 24 saat sonunda semptomlarında belirgin düzelme sağlanmış, tedavi başarısı %94 olarak bildirilmiştir.

2009 yılında van Nood ve ark. 1958- 2008 yılları arasında fekal bakteriyoterapi bildirilen yayınların literatür derlemesinde

16 çalışma incelemiştir. Bu çalışmada da tekrarlayan *C. difficile*'li fekal transplantasyon uygulanan 159 vakada tedavi başarısı %91 olarak bildirilmiştir (8).

Rohlke ve ark. 2010 yılında yayınladıkları çalışmada; rekürren *C. difficile* enfeksiyonu olan 19 hastaya kolonoskop aracılığı ile donör dışkısı infuze ettiklerini ve 6 ay - 5 yıl arasındaki takiplerinde tüm hastalarında kür sağladıklarını bildirmişlerdir (16).

Fekal transplantasyonun gastroenteritlerin dışında farklı hastalıkların tedavisinde de etkin olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Literatür incelendiğinde inflamatuvar barsak hastalıklarında ve irritabl barsak sendromu tedavisinde de prosedürün kullanıldığı görülmektedir. Çalışmalar relaps ya da ölüm görülmeksizin %100 rezolüsyon bildirmektedir (17,18).

Borody ve ark. 2003 yılında, fekal transplantasyonu ülseratif kolit hastaları üzerinde denemişlerdir. Kolonoskop ve histoloji ile tanısı doğrulanan şiddetli, rekürren semptomlu 6 ülseratif kolitli hastaya 5 gün süre ile tekrarlayan retansiyon enema uygulanmış ve tüm hastalarda ülseratif kolit tedavisi kesilmesine rağmen semptomlarda tamamen düzelme sağlanmıştır. Medikal tedavi almamalarına rağmen 1-13 yıllık takipte hiçbir vakada klinik, kolonoskopik ya da histolojik ülseratif kolit belirtisi izlenmemiştir (17).

Borody aynı zamanda fekal transplantasyonun parkinson tedavisinde kullanımı için de çalışmalarda bulunmaktadır.

2010 yılında Anne Vrieze ve ark. fekal transplantasyonun metabolik sendromlu hastalarındaki sonuçlarını bildirmişlerdir. 18 yeni tanı almış metabolik sendromlu erkek hastaya fekal transplantasyon uygulanmıştır. Çalışma çift- kör, randomize kontrollü düzenlenmiş olup vakaların yarısına kendi dışkıları transplante edilirken diğer yarısına zayıf donörlerden alınan dışkılar transplante edilmiştir. Donör dışkısı transplante edilen vakaların açlık trigliserid seviyelerinin belirgin oranda düştüğü bildirilmiştir. Yine bu grupta transplantasyon takibi 6. hafta sonunda periferik ve hepatik insülin duyarlılığının da belirgin şekilde düzeldiği bildirilmiştir (19).

Fekal transplantasyon veterinerlikte de kullanım alanı bulmuştur. Anoreksiyal ineklere sağlıklı ineklerin dışkıları ile ve ishali olan genç taylara sağlıklı atların dışkılarının transplantasyonu ile başarılı tedaviler bildirilmektedir (9, 20).

## Avantaj ve Yan Etkiler

Fekal transplantasyonun belki de en önemli avantajı donör sıkıntısının olmamasıdır. Güvenli, ucuz ve düşük teknoloji gerektiren bir işlemdir. Rejeksiyon riski yoktur, enfeksiyon riski oldukça düşüktür ve immünsüpresif tedavi gerektirmemektedir.

Fekal transplantasyon, tekrarlanan antibiyotik kullanımı döngüsünü kırmakta, böylece intestinal floranın devamlılığını ya da yenilenmesini sağlamaktadır. Bunun yanısıra tekrarlayan antibiyotik kullanımının beraberinde getirdiği riskleri de azaltmaktadır; antimikrobiyal dirençli enterik bakteri suşları, alerjik reaksiyonlar, maliyet gibi.

Fekal transplantasyonun diğer bir avantajı da dışkının geniş spektrumlu aktivitesi nedeni ile patojen tanımlamasına gerek olmaksızın enterik enfeksiyonların tedavisine başlanabilmesidir. Nitekim Eiseman ve ark. 1958'de bildirdikleri ilk vakada psödomembranoz enterokolit etkenini bilmeksizin tedavi etmişlerdir (2).

Bildirilen çalışmalarda genel olarak yan etkilerden bahsedilmemiştir. Bir çalışmada nazogastrik tüp yerleşimine bağlı geçici tahriş, kolonoskopiye sekonder rektal rahatsızlık hissi, gaz, bulantı ve şişkinlik bildirilmiştir (8,21).

Nazogastrik tüp uygulanması yine bazı riskleri beraberinde

getirebilmektedir. Aas ve ark. yaptıkları çalışmada nakil esnasında ileri derecede hasta olan bir vakalarını gelişen peritonit nedeniyle kaybetmişlerdir. Nazogastrik uygulanmasına bağlı olası peritonitis dışlanamamıştır (4).

Temel potansiyel risklerden biri donör dışkısındaki enfeksiyon ajanların da alıcıya taşınmasıdır (22). Bu risk seçilen donörlerin alıcı ile fiziksel teması olan yakın çevresinden seçilmesi ile azaltılmaktadır.

Bildirilen diğer yan etkiler üst gastrointestinal kanama, irritabl barsak hastalığı belirtileri, enfeksiyöz irritabl barsak hastalığı belirtileri, kabızlık olup direk dışkı nakline bağlanamamıştır (21, 23-26).

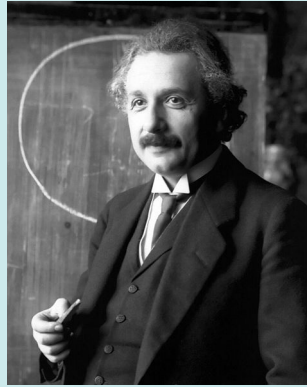
Fekal transplantasyon; yapılan çalışmalarda uygulamada belirli bir standardizasyon olmamasına rağmen tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu ve psödomembranoz enterokolit tedavisinde oldukça etkin ve güvenilir olarak görülmektedir. Diğer tedavi rejimlerine oranla oldukça düşük maliyetlidir.

Vaka bildirileri şeklinde olan fekal transplantasyon belki de gelecekte seçilmiş bakteri türlerini içeren kapsül formu şeklinde *C. difficile* enfeksiyonunda, hatta belki de bugün idiyopatik olarak bilinen gastrointestinal sistem bozukluklarında tedavi edici ajan olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1:101-14.
2. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-9.
3. Bowden TA, Mansberger AR, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism of restoring floral homeostasis. *Am Surg* 1981;47:178-83.
4. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580-5.
5. Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Scand J Infect Dis* 1984;16:211-5.
6. Lund-Tønnesen S, Berstad A, Schreiner A, Midtvedt T. *Clostridium difficile*-associated diarrhea treated with homologous feces. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:1027-30.
7. Gustafsson A, Lund-Tønnesen S, Berstad A, et al. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:721-7.
8. van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill* 2009;14: pii:19316.
9. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2009;15:285-9.
10. 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.
11. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, et al. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:857-61.
12. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol* 2011;9:27-38.
13. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:551-61.
14. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:354-60.

15. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989;1:1156-60.
16. Rohlke F, Surawicz, CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:567-70.
17. Borody TJ, Warren EF, Leis S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:42-7.
18. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, et al. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:551-61.
19. Vrieze A, et al. Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donors to subjects with metabolic syndrome. *European Association for the Study of Diabetes. EASD 2010; Abstract 90.*
20. Radostis OGC, Blood D, Hinchliff K, editors, *Reconstitution of ruminal microflora*. (9th ed) W.B. Saunders Company, Ltd, 2000;283.
21. Wettstein A, Borody TJ, Leis S, et al. Fecal bacteriotherapy: an effective treatment for relapsing symptomatic *Clostridium difficile* infection [abstract G-67]. In: 15th United European Gastroenterology Week 2007 (France). Vienna, Austria: United European Gastroenterology Federation, 2007.
22. Waldum HL. Treatment with homologous feces [in Norwegian]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998;118:1604-5.
23. Jorup-Ronstrom C, Hakanson A, Persson AK, et al. Feces culture successful therapy in *Clostridium difficile* diarrhea [in Swedish]. *Lakartidningen* 2006;103:3603-5.
24. Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3283-5.
25. Hellemans R, Naegels S, Holvoet J. Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* colitis, an underused treatment modality. *Acta Gastroenterol Belg* 2009;72:269-70.
26. Louie TJ, Louie MR, Krulicki W, et al. Home-based fecal flora infusion to arrest multiply-recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). In: *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy* (Washington DC). Arlington, Virginia: Infectious Disease Society of America, 2008.



**Albert Einstein**  
**1879-1955**

“İnsan aklın sınırlarını zorlamadıkça hiçbir şeye erişemez.”