

Fekal Transplantasyon Nasıl ve Kime Uygulanmalı?

Hakan DEMİRCİ, Ahmet UYGUN

GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), terminolojideki diğer isimleriyle fekal bakteriyoterapi, fekal transfüzyon ve gaita transplantasyonu, sağlıklı bir donörden alınan gaitanın, alıcının gastrointestinal sistemine (GİS) yerleştirilmesi işlemidir.

Gaita materyali ilk kez, gıda zehirlenmesi ve ciddi diyareli hastalarda, ağız yoluyla 4. yüzyılda “Sarı Çorba” adıyla Çin’de verilmiştir. 16. yüzyılda yüksek ateş, ağrı, kusma ve kronik diyare/konstipasyonda kullanılmış olup 17. yüzyılda ise veteriner tıbbında kullanılmıştır. 20. yüzyıla geldiğinde “Sıcak deve feçesi” Bedouins tarafından tavsiye edilmiş ve 2. Dünya Savaşı’nda Afrika’da Alman askerleri tarafından kullanılarak tedavideki yararı doğrulanmıştır. Anadolu’da “Kuru at-eşek, keçi gaitası” yaralı dokuların iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktaydı. İnsanda modern tıpta ilk kez 1958 yılında Eiseman ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (1).

Konu günden güne ilgi çekmekte ve yapılan çalışmalarda yıldan yıla ciddi bir artış görülmektedir. Örneğin; 1990 yılında konuyla ilgili çalışma sayısı 100 iken, 2010 yılına geldiğinde 500’ün üstünde makale yayınlandığı dikkati çekmektedir.

FMT işleminde, alıcının GİS’ne ekilen insan gastrointestinal mikrobiyotasını, bir organ değil doku olarak düşünmek gerekir. Vücudumuzda yaklaşık 10^{14} mikroorganizma vardır. Bu rakam vücudumuzdaki toplam hücre sayısından 10 kat daha fazladır. Mikroorganizmalar en çok GİS, deri, genitoüriner

sistem ve solunum sisteminde bulunur. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70’ini barındırmaktadır. GİS’de 400’den fazla bakteri türü kültüre edilebilmiştir. Bu sayı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Flüoresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile 36.000’e kadar çıkmaktadır. Bu bakterilerin çoğunu fakültatif anaerob’lar, az bir kısmını da aeroblar oluşturmaktadır. GİS mikrobiyotası doğumda çeşitli olmasına rağmen 2. yıl sonrasında ve yaşamın sonuna kadar nispeten sabit kalmakta olup dört major tür vardır, bunlar; *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria*’dır.

FMT işleminde donör ve alıcı nasıl hazırlanmalıdır?

Alıcının işlemden önceki gece, yatmadan önce magnezi kalsine vb. gibi hafif bir laksatif alması önerilmektedir. Alıcıya, işlemden 1 saat önce, verilen materyalin en az 4-6 saat bağırsakta kalması için 2 tablet antidiyareik, tercihen lopermid, verilmesi gerekir. Sağlıklı donörler genellikle akraba ve yakın arkadaşlar olmalıdır. Fakat ilgisiz kişilerden toplanan gaita bankalarından da alınabilir. Hastalığın iyileşmesindeki tedavi oranı donör seçimi yakın akrabada (%93), yabancıdan (%84) biraz daha yüksek orana sahiptir. Fakat bu oranlar arasında ciddi istatistiki olarak fark yoktur (2). Random donör seçimi ile yapılan çalışmalarda, sonuçlar akraba donörlerden elde edilen sonuçlara yakın bulunmuştur (3). Donörün cinsiyeti tedavinin başarısında etkili değildir (4).

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

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

Donör seçildiğinde, tarama Amsterdam protokolüne göre yapılmalıdır (4,6).

Anamnezde dikkat edilmesi gereken önemli hususlar aşağıda belirtilmiştir;

1. Normal vücut kitle indeksinde (18-25 kg/m²) olmalı
2. Son 3 ay içerisinde antibiyotik ve sürekli proton pompa inhibitörü almış mı?
3. Son 3 ayda dövme, piercing yaptırmış mı ve hapisane hayatı var mı?
4. Son 3 ayda yüksek riskli kişilerle seks ve IV ilaç kullanımı var mı?
5. İritabl barsak sebdromu, inflamatuvar barsak hastalığı (Crohn's ve ÜK), Tip 1 diabetes mellitus, Hashimoto hipotroidi, Graves hipertroidi, romatoid artrit, çölyak hastalığı var mı?
6. Kronik diyare /konstipasyon, kolorektal polip ve kanser var mı?
7. İmmünkompromise mi? (İmmünsüpresif veya kemoterapi var mı?)
8. Kronik yorgunluk sendromu var mı?
9. Atopi, gıda alerjisi var mı?

Yukarıda belirtilen özellikler ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Ayrıca donörün hem gaitası hem de kanı incelenmelidir.

Donör gaitasında;

Donör gaitasında; *Clostridium difficile toxin*, *Cryptosporidi-*

um, bakteriler; *Helicobacter pylori* antijen, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, Enteropathojenik *Escherichia coli* virüsler; Rotavirus, Adenovirus, Enterovirus, Parechovirus, Sapoviruslar, Noroviruslar, parazitler; Astroviruslar ve *Giardia* araştırılmalıdır.

Donör kanında ise aşağıdaki testlerin yapılması gerekmektedir;

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

Fekal transplant materyali nasıl hazırlanmalıdır ?

Bu konuda bir fikir birliği olmamasına rağmen en çok Amsterdam protokolü ön planda tutulmakta ve ona göre hazırlık yapılmaktadır. Bu protokole göre hazırlanan solüsyon elle ya da mutfak mikseri ile karıştırılır ve büyük partikülleri temizlemek için kahve filtresi veya çelik süzgeç kullanılarak süspansiyon haline getirilir. Bu süspansiyonlar 60 ml'lik enjektörlere konulur. Taze verilecek materyaller soğutulabilir, fakat dondurulmamalıdır.

Transplantasyon için fekal materyal çeşitli yollardan infüze edilebilir. En tercih edilen yol kolonoskopi olmakla beraber nazogastrik tüp, nazoduodenal yol, Üst GIS endoskopisi ve retansiyon enema ile transplantasyon yapılabilmektedir (7).

Uygulamanın hangi yolla yapıldığına dair karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Sonuçları birbiri ile çatışan çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Aslında sonuçlar arasında büyük farklılıklar görülmemektedir. En iyi ve etkili yol, hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre seçilen yoldur. Örneğin metabolik (İnsülin rezistansı, çölyak, ince bağırsak) hastalıkların tedavisi için en iyi yol, duodenal infüzyon yoludur. Kolonoskopide fekal materyalin çekum ve/veya terminal ileuma kadar infüzyo-

nu en iyi sonucu vermektedir. Hangi yolla verilirse verilsin transplantasyonun efektif olabilmesi için materyalin en az 4 saat lümende kalması gerekmektedir. Bunun için işlem sonrasında hastayı sol yana yatırmak ve kolondan hava aspire edilerek işlemin sonlandırılması gerekir (8).

Hangi sulandırıcı madde kullanılmalıdır?

Çeşitli çalışmalarda farklı dilüe edici maddeler kullanılmış olup önerilen sulandırıcı non-bakteriostatik %0.9'luk serum fizyolojiktir. Bununla birlikte yoğurt, ayran, süt, su ve yumurta da kullanılmaktadır.

Ne kadar gaitaya ihtiyaç vardır?

Kullanılan feçes miktarı tedavinin başarı ve nüks oranını değiştirmektedir. Eğer 200 ml'den daha az fekal materyal verilirse; tedavi başarı oranı %80 ve nüks oranı %6.2 iken, 500 ml'den daha fazla fekal materyal verildiğinde tedavi başarı oranı %97.3'e çıkmakta ve nüks oranı %4.7'e gerilemektedir. Gastroskopi için 50-60 gr feçes 250 ml sulandırıcı, kolonoskopi için ise 200-300 gr feçes 500 ml sulandırıcı kullanılmalıdır.

Taze mi? Donmuş gaita mı daha iyidir?

Yapılan çalışmalarda önemli bir fark bulunmamıştır. Taze gaita 8 saat içinde verilmelidir. Daha önce alınıp dondurulmuş gaita çözünülerek işlem yapıldığı ve karşılaştırıldığı çalışmada; taze gaitada tedavi başarı oranı %92 iken, donmuş gaitada tedavi başarı oranı %90 olarak belirlenmiştir.

Endikasyonları nelerdir?

Günümüzde birçok farklı amaçla kullanılabilen FMT'nin sık ve nadir endikasyonları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Fekal mikrobiyota transplantasyonu güvenli midir?

Uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili bilgilerimiz yeterli olma-

Tablo 2. FMT nadir ve deneme aşamasındaki endikasyonları

| |
|---|
| Tıp-1 ve Tıp-2 Diyabetes Mellitus |
| Obezite, insülin rezistansı, idiyopatik trombositopenik purpura |
| Ateroskleroz |
| Kolelitiyazis |
| Ailevi Akdeniz Ateşi |
| Autizm |
| Miyoklonik distoni |
| Multipl skleroz |
| Parkinson hastalığı |
| Hepatik ensefalopati |
| Çölyak hastalığı |
| Hashimoto tiroiditi |

yıp uzun periyotlu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle FMT ile enfeksiyon, inflamasyon, GİS maligniteleri ile ilgili bilgi birikiminin eksik olduğu düşünülmektedir. *Clostridium difficile*'ye bağlı psödomembranöz enterokolit nedeniyle, FMT yapılmış 77 hasta 3 ay takip edilmiş ve primer kür oranı %91 olarak saptanmıştır. 2'ci ve 3'cü FMT ile başarı elde edilememiş ve antibiyotik tedavisi ilave edilmiş olanlarda ise kür oranı %98 olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca FMT'den sonra bu hastalarda 1 hafta içerisinde bağırsak alışkanlıklarında bazı değişiklikler tespit edilmiştir. Başlıca gözlenen değişiklikler; bağırsak hareketlerinin kaybolması, 4-5 gün süren abdominal duyarlılık, konstipasyon ve/veya diyare, şişkinlik, geçirme, abdominal kramp, gaz, peritonitis tipi bulgular ve ateştir. Çalışmaya alınan 77 hastadan 4'ünde romatoid artrit, Sjögren Sendromu, idiyopatik trombositopenik purpura ve periferik nöropati vb. bazı yan etkiler görülmüş ama bunlar tam olarak FMT ile ilişkilendirilememiştir (9).

İmmünsüprese olan (Glukokortikoid, 6-merkaptopürin, azotiopürin tedavisi alan), biyolojik ajan (infliksımab, adalimumab) alan, immunokompromize (Renal transplantasyonlu, lenfomalı, kronik lenfositer lösemili) hastaların dahil edildiği bir çalışmada FMT 20 hastada etkili bulunmuştur. Maalesef uzun dönem ve kontrollü sonuçlar bulunmamaktadır (10).

Sonuç olarak

FMT bazı GİS ve GİS dışı hastalıklarda etkili ve kabul edilebilir bir tedavi girişimidir. İntestinal mikrobiyotayı daha iyi

Tablo 1. FMT sık endikasyonları

| |
|--|
| Çocukluk çağında ve geriatric popülasyonda <i>C. difficile</i> 'ye bağlı psödomembranöz enterokolittir. |
| Erişkinlerde İnflamatuvar bağırsak hastalığında <i>C. difficile</i> 'ye bağlı psödomembranöz enterokolit Tekrarlayan/Ciddi <i>C. difficile</i> 'ye bağlı psödomembranöz enterokolit İrritabl barsak sendromu Kronik diyare/ konstipasyon Kronik yorgunluk sendromu |

tanıdıkça bugün patogenezi bilmediğimiz bir çok hastalıkta rolü olduğu ortaya çıkacaktır. Bu tedavinin en önemli

eksigi, randomize kontrollü çalışmaların çok az sayıda olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958;44:854-9.
2. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. Gastroenterology 2013;145:946-53.
3. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013;368:407-15.
4. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:1044-9.
5. 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.
6. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011;473:174-80.
7. Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation? Intern Emerg Med 2014;9:365-73.
8. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. Curr Opin Gastroenterol 2013;29:79-84.
9. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. Gastrointest Endosc 2013;78:240-9.
10. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol 2012;107:1079-87.



**FRANÇOIS DE LA ROCHEFOUCAULD
(1613-1680)**

*Yapılan iş ne kadar parlak olursa olsun, yüksek bir amacın sonucu değilse,
büyük sayılmamalıdır.*