

# Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Nalan Gülşen ÜNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Namık Kemal Mentesh Gastroenteroloji Kliniđi, İzmir

**G**astrointestinal (Gİ) sistem, lokalizasyon, yaş, cinsiyet, etnik köken ve diyet gibi faktörlere bağlı olarak fonksiyonu ve kompozisyonu değişen mikrobiyal topluluklara sahiptir. İnsanlarda mikrobiyal kompozisyon oluşumu doğum esnasında başlamaktadır. İnsan Gİ sisteminde, 500-1.000 tür barındıran 100 trilyon ( $10^{14}$ ) bakteri, virüs, mantar ve parazit mevcuttur ve bu sayı insan hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadardır (1). “Mikrobiyota” terimi, vücudumuzu paylaştığımız komensal, simbiyotik ve patolojik mikroorganizmalar topluluğunu ve yaşadığı çevreyle olan etkileşimini ifade eder (2). “Mikrobiom” terimi ise bu mikroorganizmaların toplu genomlarını ifade eder ancak bu mikroorganizmaları izole etmek üzere yapılan metagenomik çalışmalarda 16SrRNA ortak markerına sahip oldukları için sıklıkla mikrobiyom terimi mikrobiyota yerine kullanılmaktadır. Mikrobiyota terimi 1958 yılında Nobel Tıp Ödülünü kazanan Amerikalı Joshua Lederberg'e aittir ve Lederberg'e göre insan vücudunda yaşayan mikroorganizmalar insan fizyolojisine olan etkileri nedeniyle insan genomunun bir parçası olarak kabul edilmelidir. Her bireyin nasıl ayrı bir genomu varsa ayrı bir mikrobiyotası vardır. Bu mikroorganizmal genetik haritayı çıkarmak üzere 2009 yılında Amerika'da “insan mikrobiyom projesi” başlatılmıştır (3). Barsak mikrobiyotası, barsaktaki invaziv patojenlere karşı biyolojik bir bariyer oluştururken, aynı zamanda bir organ gibi çalışarak konağın metabolizmasını, nütrisyonunu ve immün sistemini etkilemektedir (4). Bu spesifik mikrobiyal kompo-

zisyonların Gİ traktta farklı lokalizasyonlarda farklı metabolik etkilerinin olduğu, dolayısıyla insan sağlığı ve hastalıkları üzerine etkileri olduğu artık bilinmektedir. Bireyin sahip olduğu barsak mikrobiyotası ile dengeli ilişkisine “simbiyozis” denilmektedir (5). Simbiyoziste oluşabilecek bozukluklar “disbiyozis” olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozis, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), irritabl barsak sendromu (İBS), otoimmün hastalıklar, allerji, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik hastalıkları içeren hem Gİ sistemle ilgili hem de Gİ dışı çeşitli hastalıklara sebep olabilir (6). Bu fikirden yola çıkarak insan barsak mikrobiyomunun manüplasyonu ile gerçekleştirilebilecek tedavilere yönelik ilgi ve çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır. “Fekal mikrobiyota transplantasyonu” (FMT), diğer bir deyimle “fekal bakteriyoterapi”, bozulmuş simbiyozisi, normal mikrobiyal dengeye tekrar getirmek için sağlıklı donörden alınan fekal materyalin, hastalıklı bireyin intestinal sistemine verilmesi işlemidir. FMT ilk kez 1958 yılında pseudomembranöz enterokolit için yapılmıştır (7). *Clostridium difficile* ürettiği sitotoksinler (A ve B) aracılığı ile Gİ sistemde epitelyal ve mukozal hasara yol açan gram pozitif bakteridir, ilk kez 1978 yılında pseudomembranöz enterokolit etkeni olarak saptanmıştır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hospitalize edilmiş hastalarda en önemli tedavi ilişkili ishale sebep olan nazokomiyal etkindir. Bu enfeksiyonun sıklığını ve ciddiyetini artıran şey tedaviye %90 oranında yanıt alınmasına karşın tedaviden birkaç hafta sonra %20-60'lara varan

nüks oranına sahip olmasıdır. Klasik tedavi yaklaşımı hafif orta şiddetli enfeksiyonda 10-14 gün süreyle 3 x 500 mg/gün oral metronidazol veya oral vankomisin (4 x 125 mg/gün), şiddetli hastalıkta (toksik megakolon gibi) İV metronidazol ve yüksek doz (250-500 mg dört kez/gün) oral vankomisin önerilmektedir. Nitazoksanid, rifaksimün ve fidaksomisin tedavide kullanılan yeni ajanlardır. Ancak son yıllarda %90'lara ulaşan yüksek kür oranı nedeniyle FMT tedavisi dikkati çekmektedir. FMT tedavisiyle ilgili yayınlar 2013 yılına dek vaka raporları şeklinde iken ilk randomize kontrollü çalışma 2013 yılında yayınlanmış ve son yıllarda gerek gastrointestinal sistem hastalıkları gerekse diğer sistemik hastalıkların tedavisinde FMT tedavisine ilgi çığ gibi büyümektedir (8). FMT'nin faydalı etkilerinin vaka serilerinde veya randomize kontrollü çalışmalar ile saptandığı bazı hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir (6,9).

## FMT UYGULAMASI

### 1. Donör Hazırlığı

FMT'de donör taranmasında standardize edilmiş bir uygu-

lama şekli yoktur (10). Donörler eş, akraba, arkadaş ya da sağlıklı gönüllülerden olabilir. FMT ile enfeksiyöz ajanların da aktarımına sebep olunabileceği için donörün bu amaçla taranması olası riski minimize etmek için önerilmektedir (Tablo 2) (11). Verici güncel ve geçmiş olduğu hastalıklar, seyahat öyküsü, seksüel davranışlar ve dışkılama alışkanlığı açısından sorgulanır;

- Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı,
- Son 3 ay içinde dövme veya piercing yaptırma öyküsü,
- İnkanserasyon öyküsü,
- Herhangi bir alerji varlığı,
- İmmünesupresif ilaç kullanımı, kemoterapi öyküsü,
- Kronik ishal, kabızlık, inflamatuvar barsak hastalıkları, irritabl barsak sendromu, kolorektal polip ya da kanser, immünkompromize hastalık, morbid obezite, metabolik sendrom, atopi veya kronik yorgunluk sendromu olup olmadığı sorgulanır ve dışlanır (12-14).

**Tablo 1.** Bozulmuş mikrobiyota ile ilişkili hastalıklar

Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal dışı
Kolelitiazis	Artrit
Koleraktal kanser	Astım
Hepatik ensefalopati	Atopi
İdiopatik konstipasyon <sup>a)</sup>	Otizm <sup>a)</sup>
İnflamatuvar barsak hastalığı <sup>b)</sup>	Otoimmün hastalıklar
İrritabl barsak sendromu <sup>a)</sup>	Kronik yorgunluk sendromu <sup>a)</sup>
Ailevi Akdeniz ateşi (FMF)	Diabetes mellitus ve insülin rezistansı <sup>b)</sup>
Gastrik karsinoma ve lenfoma	Egzema
Rekürren <i>Clostridium difficile</i> enfeksiyonu <sup>b)</sup>	Fibromiyalji <sup>a)</sup>
	Saman nezlesi
	Hiperkolestrolemi
	İdiopatik trombositopenik purpura <sup>a)</sup>
	İskemik kalp hastalığı
	Metabolik sendrom <sup>a)</sup>
	Psikiyatrik hastalıklar
	Multipl sklerozis <sup>a)</sup>
	Miyoklonus distoni <sup>a)</sup>
	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
	Obezite
	Oksalik asit böbrek taşları
	Parkinson hastalığı <sup>a)</sup>

a) Vaka serilerinde FMT'nin faydalı etkileri, b) Randomize kontrollü çalışmalarda FMT'nin faydalı etkileri.

**Tablo 2.** Donör serolojik testleri ve dışkı testleri

Donör serolojik testleri	Donör dışkı testleri
HAV IgM	<i>Clostridium difficile</i> toksin
HBsAg, Anti HBs	Dışkıda parazit
HCV	Dışkı kültürü
HIV tip 1-2	Giardia dışkı antijeni
Sifilis	<i>Helicobacter pylori</i> dışkı antijeni
	Criptosporidium antijen testi
	Isospora
	Rotavirüs

HAV IgM: Hepatit A virus immünglobulin M. HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni. Anti HBs: Hepatit B yüzey antikoru. HCV: Hepatit C virüs. HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü.

Arkadaş, akraba veya eş gibi alıcının yakınlarından donör seçimi ortam maruziyetlerinin benzer olması sebebiyle enfeksiyöz ajan aktarımı açısından daha güvenli olsa da, sağlıklı donörlerden FMT yapmak, verici ve alıcı arasında ortak çevre veya genetik olmaması nedeniyle mikrobiyotada daha anlamlı değişikliğe sebep olur. Ayrıca sağlıklı donör daha esnek ve geniş seçim imkanı sağlamaktadır (15).

## 2. Fekal Materyalin Hazırlanması

Fekal materyalin hazırlanmasıyla ilgili standart protokol yoktur. Fekal materyal genellikle transplantasyon yapılacağı gün donörden alınır. Alınan fekal materyal (50-300 gr) salin ya da su ile 1'e 3 oranında karıştırılarak çözündürülür. Homojenize edilerek likit bir karışım elde etmek ve büyük partikülleri uzaklaştırmak üzere filtreden (gazlı bez, kahve filtresi veya metal süzgeç) geçirilir. 50 ml şırıngalarda kolonoskop, gastroskop, nazogastrik veya nazoduodenal tüpten verilmek üzere hazırlanır (11). Taze fekal materyal ile dondurulmuş fekal materyal arasında etkinlik açısından fark olmadığı saptanmıştır (16).

## 3. Fekal Materyalin Uygulanması

Fekal materyal kolonoskopi, fleksible sigmoidoskopi, rektal tüp veya enema şeklinde alt gastrointestinal yolla uygulanabileceği gibi, nazogastrik veya nazojejunal tüp veya gastroskopi aracılığıyla üst gastrointestinal sistemden uygulanabilir. Bir uygulama yolunun diğerine üstün olduğunu gösteren kesin kanıt yoktur. Kolonoskopi aracılığıyla yapılan FMT genellikle güvenlidir, iyi tolere edilir, uygulaması kolaydır, tüm kolonu değerlendirme olanağı sağlar ancak ciddi kolit veya distansiyon olması durumunda yüksek perforasyon riski nedeniyle

le hastalar iyi seçilmelidir (9). Böyle vakalarda enema veya fleksible sigmoidoskopi ile uygulama alternatif olabilir ancak bazı hastalar için transplante edilen materyali tutmak güç olabilir ve 2-3 gün ara ile işlem tekrarı gerektirebilir. Üst GI yol aracılığıyla uygulama kolay ve riski azdır ancak konforsuz olabileceği gibi kusma ve aspirasyon riski barındırmaktadır (9). Optimal uygulamanın hangi durumda nasıl olması gerektiğiyle ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 4. Alıcı Hazırlığı

Fekal materyal kolonoskopi ile uygulanacaksa, alıcının sahip olduğu bakterilerden arınması için barsak temizliği yapılır, böylelikle donör mikrobiyotası alıcı barsağında daha etkin kolonize olabilir. Loperamid fekal solüsyonu barsak içinde tutmak için kullanılabilir. FMT nazogastrik sonda aracılığıyla uygulanacaksa transplante edilen bakterilerin sağ kalımını artırmak için proton pompa inhibitörleri eşliğinde uygulama yapılabilir. Bazı protokollerde alıcının barsak florasını temizlemek için birkaç gün öncesinden antibiyotik kullanılmıştır. Ancak optimal alıcı hazırlığı için gereken uygulamalar için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (17).

## 5. FMT'ye Bağlı Yan Etkiler

### 5.1. Erken dönemde oluşabilecek yan etkiler

Normal immün fonksiyonlara sahip hastada FMT'ye bağlı ciddi yan etki nadirdir (Tablo 3). İrritabl barsak sendromu benzeri semptomlar (konstipasyon, diyare, kramplar ve şişkinlik gibi), FMT sonrası erken dönemde görülebilir ancak genellikle 48 saatten az sürede geriler (18). Son zamanlarda *Clostridium difficile* tedavisi için FMT yapılan immün-kompromise hasta vaka serisinde (inflamatuvar barsak hastalığı dışlanarak) fazla yan etki görülmemesine rağmen İBH'da değişik bir risk profili olabilir; aynı vaka serisinde İBH'lı hastalarda hospitalize edilmeyi gerektirecek düzeyde atak gelişimi de dahil olmak üzere %14 oranında yan etki bildirilmiştir (19). Ateş, inflamasyon markerlarında artış ve atak, başka çalışmalarda da gözlenmiştir ancak son yapılan randomize kontrollü çalışmada İBH'lı hastalarda da anlamlı yan etki izlenmemiştir (17,20). FMT'ye bağlı yan etkiler uygulamaya ve uygulamayla ilgili komplikasyonla ilişkili olarak değişkenlik gösterebilir. FMT'ye bağlı ölüm çok nadirdir, bildirilen bir ölüm kolonoskopi esnasında sedasyona bağlı aspirasyon pnömonisidir (19) diğeri ise *Clostridium difficile* enfeksiyonu nedeniyle yapılan FMT sonrası gelişen toksik megakolon, şok ve ölümdür (21).

**Tablo 3.** FMT'nin kısa dönem ve potansiyel uzun dönem komplikasyonları (23, 24)

Kısa dönem yan etkiler		Potansiyel uzun dönem yan etkileri
Minör olaylar	Ciddi olaylar	
- Abdominal rahatsızlık	- Endoskopi komplikasyonları (kanama, perforasyon)	- Yıllar sonra enfeksiyon yapabilecek tanınmamış enfeksiyonlar (HCV, HIV)
- Şişkinlik	- Sedasyona bağlı yan etkiler	
- Gaz	- Enterik patojen bulaşı	- Barsak mikrobiyotasının değişimine bağlı kronik hastalıkların oluşması (obezite, DM, ateroskleroz, İBH, kolon kanseri, NAYKH, İBS, astım, otizm)
- İshal	- Periton diyalizine giren hastalarda peritonit	
- Guruldama	- Pnömoni	
- Kusma	- İnflamatuvar barsak hastalığı atağı	
- Geçici ateş		

HCV: Hepatit C virüsü. HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü. DM: Diabetes mellitus. İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı. NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı. İBS: İrritabl barsak sendromu.

## 5.2. Uzun dönem yan etkiler

FMT'nin uzun dönem güvenilirliği bilinmemektedir. Mikrobiyom ile konak arasındaki ilişki oldukça kompleks ve henüz net anlaşılmamıştır. Barsak mikrobiyotasının kolon kanseri, diyabet, obezite ve atopik hastalıklarla ilişkili olabilir. FMT'nin bu durumlara katkısı ve hedeflenmiş veya seçilmiş fekal infüzyonların bu riskleri azaltıp azaltmayacağı henüz bilinmemektedir (22). FMT'nin kısa dönem ve potansiyel uzun dönem komplikasyonları Tablo 3'te özetlenmiştir (23,24).

### Gelecekte...

FMT tedavisi gelecekte farklı tedavilerde kullanılabilme potansiyeli nedeniyle dünya çapında merak uyandırmıştır ve

gelecekteki kullanımlar için sağlıklı donörlerden feçes saklama bankaları kurulmuştur. Şu an mevcut 5 fekal materyal saklama bankası mevcuttur; 2012'de OpenBiome (Medford, Massachusetts), 2014'de Paris Üniversite Hastanesi, 2015'de AdvancingBio (Mather, Kaliforniya), 2015'de İngiltere Halk Sağlığı Birmingham Laboratuvarı ve 2016'da Hollanda Donör Feçes Bankası (Leiden, Hollanda) kurulmuştur. FMT tedavisinin "doğal ve ucuz" olması önemli avantajlarıdır. Ancak mikrobiyal ajan transferi riskini elimine etmek amacıyla bakteriyel popülasyon içeren "sentetik dışkı" ürünleriyle ilgili çalışmalar vardır (25). Gelecekte farklı alanlarda kullanılacak bir tedavi modalitesi olarak karşımıza çıkacak gibi görülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R, Wang J: The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 213–217.
- Hollister, E., Gao, C. and Versalovic, J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014; 146: 1449–1458.
- Nih Hmp Working, Group; Peterson, J et al. "The NIH Human Microbiome Project". *Genome Res.* 2009; 19 (12): 2317–2323.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268-1273.
- Round JL, Mazmanian SK: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9: 313–323.
- Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015;21:102-111.
- Eiseman, B., Silen, W., Bascom, G. and Kauvar, A. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44: 854–859.
- van Nood E. et al. Duodenal infusion of donorfeces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–415
- Choi HH et al. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives *Clin Endosc* 2016;49:257-265
- Di Bella S, Drapeau C, García-Almodóvar E, Petrosillo N: Fecal microbiota transplantation: the state of the art. *Infect Dis Rep* 2013; 5: e13.
- Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013;78:240-249.
- Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen S, Dieleman LA. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 865–75.
- Rohike F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5: 403–19.
- Landy J, AL-Hassi HO, McLaughlin SD et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409–15.
- Matsuoka K, et al: Fecal Transplantation for Gastrointestinal Diseases. *Keio J Med* 2014; 63 (4): 69–74.

16. 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.
17. Angelberger S et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1620–1630.
18. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011 Nov 15; 53(10):994–1002. 2011.
19. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal Microbiota Transplant for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2014 Jul; 109(7):1065–1071.
20. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient Flare of Ulcerative Colitis After Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11(8):1036–1038.
21. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, Wallace MR. Tempered Enthusiasm for Fecal Transplant. *Clin. Infect. Dis.* 2014 Apr 23;59(2):319. 2014.
22. Krishna Rao et al. Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Hosp Med.* 2016 January ; 11(1): 56–61.
23. Wang ZK, Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:14805-14820.
24. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1569-1581.
25. Petrof, E., et al. (2013) Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'repopulating' the gut. *Microbiome* 1: 3.



**CONFUCIUS**  
**(MÖ 551-MÖ 479)**

İnsanlar sahip olduklarını küçümser, sahip olmadıklarını önemser.