

Karaciğer Hastalıklarında ve Karaciğer Nakli Alıcılarında Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Tedavisinin Güncel Klinik Önemi

Fecal Microbiota Transplantation for Liver Diseases and Liver Transplant Recipients: A Review of Current Clinical Evidence

Remzi EKİCİ, Ahmet UYGUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Özet • Fekal mikrobiyota transplantasyonu, sağlıklı donörlerden elde edilen dışkı materyalinin işlenerek hastaya uygulanması yoluyla bağırsak mikrobiyal ekosistemini yeniden düzenlemeyi amaçlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Son on yılda özellikle tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonunda etkinliği gösterilmiş; bunun yanında bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili çok sayıda sistemik hastalıkta potansiyel rolü araştırılmıştır. Bağırsak–karaciğer eksen, portal dolaşım ve safra asidi metabolizması aracılığıyla bağırsak bariyeri, mikrobiyal ürünler, inflamasyon ve immün yanıtların karaciğer hastalıklarının gelişimi ve progresyonu üzerindeki etkisini açıklar. Disbiyozis ve artmış bağırsak geçirgenliği; bakteriyel translokasyon, endotoksemi ve proinflamatuvar yolakların aktivasyonu üzerinden kronik viral hepatitler, alkol ilişkili karaciğer hastalığı, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, otoimmün karaciğer hastalıkları, primer sklerozan kolanjit, karaciğer sirozu, ilaçlara bağlı karaciğer hasarı ve hepatosellüler karsinom gibi tablolara ilişkilendirilmiştir. Bu derlemenin amacı, bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak–karaciğer eksen bağlamında fekal mikrobiyota transplantasyonunun kronik karaciğer hastalıklarındaki güncel kanıtlarını, olası mekanizmalarını, klinik sonuçlarını ve güvenilirlik verilerini özetlemek; ayrıca karaciğer nakli alıcılarında enfeksiyon yükü ve immün supresyon koşullarında bu yaklaşımın potansiyel yerini ve araştırma gereksinimlerini tartışmaktır. Mevcut bulgular umut verici olmakla birlikte, standardizasyon, uzun dönem güvenilirlik ve hasta seçimi için çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Fekal mikrobiyota transplantasyonu, bağırsak–karaciğer eksen, kronik karaciğer hastalıkları, karaciğer nakli, bağırsak mikrobiyotası

Abstract • Fecal microbiota transplantation is a therapeutic approach designed to restore intestinal microbial homeostasis by administering processed stool material obtained from carefully screened healthy donors. During the past decade, its efficacy has been established particularly in recurrent *Clostridium difficile* infection, and growing interest has emerged regarding its potential role in a wide range of microbiota-related systemic disorders. The gut–liver axis represents a bidirectional network linking the intestine and the liver through portal circulation and bile acid signaling, thereby integrating intestinal barrier integrity, microbial metabolites, inflammation, and immune responses in the pathogenesis and progression of liver diseases. Dysbiosis and increased intestinal permeability may promote bacterial translocation and endotoxemia, leading to activation of proinflammatory pathways and subsequent hepatic injury. Accumulating evidence associates intestinal microbial alterations with chronic viral hepatitis, alcohol-related liver disease, metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease, autoimmune liver disease, primary sclerosing cholangitis, liver cirrhosis, drug-induced liver injury, and hepatocellular carcinoma. The aim of this review is to summarize current clinical evidence, proposed mechanisms, and safety considerations regarding fecal microbiota transplantation across major liver disease entities, and to discuss its potential relevance in liver transplant recipients, in whom infectious complications and immunosuppression constitute key determinants of morbidity and mortality. Although preliminary findings are promising in selected settings, substantial gaps remain regarding standardization of preparation and delivery, long-term safety, patient selection, and clinically meaningful endpoints. Future multicenter prospective studies are required to define the therapeutic position of fecal microbiota transplantation in chronic liver diseases and in the post-transplant population.

Key words: Fecal microbiota transplantation, gut–liver axis, chronic liver diseases, liver transplantation, gut microbiota

İletişim: Remzi EKİCİ • Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara • E-mail: dr.remzieki@yahoo.com • Ekici R, Uygun A. • *Fecal Microbiota Transplantation for Liver Diseases and Liver Transplant Recipients: A Review of Current Clinical Evidence • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2025;27:99-110.*

GİRİŞ

Bağırsak mikro ekolojik dengesini yeniden yapılandırmak için yeni bir yaklaşım olarak fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), son on yılda çeşitli hastalıkların tedavisinde giderek daha yaygın bir şekilde uygulanmaktadır (1). Bu yöntem, sağlıklı bağışçılardan işlenmiş dışkı materyallerinin hastalara aktarılması yoluyla bağırsak mikrobiyotası dengesinin yeniden kurulmasını amaçlar (2). Normal koşullar altında, çok sayıda bakteri türüyle kolonize olan insan gastrointestinal (GI) sistemi, bireysel olarak farklılık gösterir ve zamanla nispeten stabil kalırken, diyet, virüsler ve ilaç kullanımı gibi çeşitli genetik geçmişler ve çevresel faktörler dengeyi değiştirebilir ve çeşitli hastalıklara neden olabilir (3). Bağırsak mikrobiyotası (BM), bakteriler, protozoonlar, arkeler, mantarlar ve virüslerden oluşan ve hem kendi içinde hem de insan vücuduyla özgün bir simbiyoz içinde var olan çeşitli bir ekosistemdir (4).

Günümüzde, bağırsak mikrobiyotasının, insan sağlığının fizyolojik ve patolojik durumlarında önemli roller oynadığı, sindirim, B vitamini sentezi, immün modülasyon, anjiyogenez ve sinir fonksiyonlarının desteklenmesi gibi süreçlerde görev aldığı iyi bilinmektedir (5). Bununla birlikte, BM'nin gastrointestinal, hepatik, solunum, kardiyovasküler, endokrin ve daha pek çok hastalığın patogeneğinde etkili olduğu artık kaçınılmaz bir gerçektir ve bu yönüyle “yeni bir sanal metabolik organ” olarak tanımlanmaktadır (6).

Bağırsak mikrobiyotası (BM), insan bağırsak sistemini kolonize eder ve 100 trilyondan fazla bakteriyi barındırır; genomu ise insan genomundan 150 kat daha fazla gene sahip olan karmaşık bir yapıdır. Bağırsak mikroorganizmalarının büyük bir kısmı standart kültür teknikleri kullanılarak üretilemez; bu nedenle, filo genetik bir belirteç olan 16S/18S ribozomal RNA'nın dizilenmesine dayalı kültürden bağımsız moleküler yöntemlerin geliştirilmesi, BM'nin yapısının anlaşılmasına önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Bağırsak mikrobiyotası esas olarak beş ana bakteriyel filumdan oluşur: Firmicutes (%79,4) (*Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*), Bacteroidetes (%16,9) (*Porphyromonas*, *Prevotella*), Actinobacteria (%2,5) (*Bifidobacterium*), Proteobacteria (%1) ve Verrucomicrobia (%0,1). Buna ek olarak, bağırsakta az miktarlarda Laktobasil, Streptokoklar ve *Escherichia coli* de bulunur (7,8).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerinde genetik ve çevresel faktörler belirleyici rol oynar. Örneğin, vajinal yolla

dünyaya gelen bebekler annelerinin bağırsak florasının yaklaşık %40'ını devralırken, sezaryenle doğan bebeklerde bu kompozisyon belirgin şekilde farklılık gösterir. Yaşamın ilk iki yılında, diyetel faktörler BM'nin şekillenmesinde en önemli rolü oynar. İlerleyen yıllarda ise BM'nin yapısı yaş, beslenme alışkanlıkları, ilaç kullanımı ve çevresel etkenlere bağlı olarak değişir (9,10).

Son on yılda yayımlanan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının kanser, otizm, depresyon, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, kolorektal karsinom, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan kronik karaciğer hastalıkları, obezite, tip 2 diyabetes mellitus, ateroskleroz ve kronik böbrek hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığını doğrulamıştır. Öte yandan, bazı hastalıklar (örneğin kronik karaciğer hastalıkları) da bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozabilir (11).

2013 yılında Els ve arkadaşları, ilk randomize kontrollü çalışmayı gerçekleştirmiş ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu (CDE) olan hastalara bağışçı dışkısının duodenal infüzyonunun, yalnızca antibiyotik kullanımına kıyasla semptomların çözülmesinde anlamlı derecede daha etkili olduğunu göstermiştir (12).

Bugüne kadar, FMT antibiyotiklere dirençli *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tedavisinde profesyonel toplulukların onayını almıştır. Buna ek olarak FMT, otoimmün hastalıklar, davranışsal hastalıklar, metabolik bozukluklar ve organik hastalıklar gibi diğer hastalıkların tedavisinde de uygulanmıştır (13).

Aslında çok sayıda çalışma, bağırsak mikrobiyotasının karaciğer hastalıkları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 1987 yılında, bağırsak ve karaciğer arasındaki ilişkinin çift yönlü ve döngüsel bir süreç olduğu ilk kez ortaya konmuş ve bu fizyolojik süreç bağırsak–karaciğer aksı olarak tanımlanmıştır (3).

Son yirmi yıldaki çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının; viral hepatit, alkolik yağlı karaciğer hastalığı, metabolik disfonksiyonla ilişkili steatotik karaciğer hastalığı, ilaçlara bağlı hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler karsinom ve diğer hepatik bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli karaciğer hastalıklarının patogeneğinde ve ilerlemesinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisin bağırsak bariyerinin bütünlüğünü bozabileceğini ve bağırsak–karaciğer aksının immün fonksiyonlarını olumsuz

etkileyerek karaciğer hastalıklarının ilerlemesine aracılık edebileceğini göstermektedir. Dışkı örneklerinde mikrobiyal kompozisyon ve metabolitlerin analizi, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve belirli mikrobiyal popülasyonların bolluğunu değerlendirerek karaciğer hastalıkları için yardımcı tanısal bilgiler sağlayabilir. Ayrıca, fekal mikrobiyota transplantasyonu, probiyotikler, prebiyotikler, bakteriyofajlar ve gerekli durumlarda antibiyotik tedavileri gibi müdahaleler, bağırsak mikrobiyotasını düzenlemeye yönelik çoklu yaklaşımlar sunarak karaciğer hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi için umut verici yeni stratejiler ortaya koymaktadır (14-16).

Bağırsak–karaciğer aksı; kronik hepatit B (KHB), kronik hepatit C (KHC), alkolik karaciğer hastalığı (AKH), alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH), karaciğer sirozu gelişimi ve hepatosellüler karsinom (HSK) gibi birçok kronik karaciğer hastalığının patogeneğinde etkilidir. Son yıllarda, fekal mikrobiyota transplantasyonunun (FMT) karaciğer nakli (KN) alıcılarındaki klinik değeri ve yeri tartışılmaya başlanmıştır. Konunun tam olarak anlaşılabilmesi için, bağırsak mikrobiyotası, bağırsak–karaciğer aksı ve FMT'den kısaca bahsetmek gerekmektedir.

BAĞIRSAK MİKROBIYOTASI ve BAĞIRSAK–KARACİĞER AKSI

Bağırsak mikrobiyotası, milyonlarca türden oluşur ve yaklaşık 1-2 kg ağırlığındadır (16). Bağırsak mikrobiyotası vazgeçilmez bir “organ” olarak kabul edilmektedir. Son yirmi yılda, genetik araçların ve metagenomik tekniklerin gelişimi, araştırmacıların bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini daha iyi anlamasına ve çeşitli potansiyel hastalıklarla olan ilişkilerini ortaya koymasına yardımcı olmuştur. Bağırsak mikrobiyotası; hormonal yanıtlar, inflamatuvar yollar, immün reaksiyonlar ve metabolitler üzerinde önemli işlevlere sahiptir (17).

Genel olarak, bağırsak–karaciğer aksı; gastrointestinal sistem ile karaciğer arasındaki safra yolu, portal ven ve sistemik dolaşım aracılığıyla gerçekleşen çift yönlü iletişimi ifade eder. Karaciğer, kan ve besin desteğinin yaklaşık üçte ikisini bağırsaktan portal ven yoluyla alır; bununla birlikte bağırsaktan köken alan metabolitler, hasar/patojen ile ilişkili moleküler kalıplar ve zararlı mikrobiyota gibi toksik faktörler de karaciğere ulaşır (18). Bir yandan, probiyotikler ve bağırsaktan gelen yararlı bileşenler bağırsak–karaciğer aksı üzerinden karaciğeri koru-

yabilir (19). Öte yandan, karaciğer safra asitlerinin dolaşımı yoluyla bağırsak fonksiyonunu ve bağırsak mikrobiyotasının dengesini düzenler. Dolayısıyla, bağırsak ile karaciğer arasındaki bu yakın etkileşim, karaciğer hastalıklarının patogeneğinde oldukça önemli bir faktör olabilir.

FEKAL MİKROBIYOTA TRANSPLANTASYONU

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), dışkı nakli olarak da bilinir. FMT; tüm laboratuvar testleri sonucunda sağlıklı olduğu belirlenmiş bir bireyden elde edilen dışkının çeşitli işlemlerden geçirilerek hazırlanması ve ardından bu materyalin endoskopik yöntemlerle hastanın gastrointestinal sistemine yerleştirilmesi işlemidir. Dışkı naklinin bileşenleri yaklaşık olarak %55 oranında mikrobiyota ve %24 oranında mukus, yağ, proteinler, küçük moleküller, kısa zincirli yağ asitleri gibi çözünür bileşenlerinden oluşur (20).

Bugüne kadar, FMT tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonunun (CDE) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna ek olarak, yüksek verimli dizileme teknolojilerinin hızla gelişmesiyle birlikte, diyabet, çeşitli kanser türleri ve organ hastalıkları gibi pek çok hastalığın da bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21).

KARACİĞER HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE FMT

Daha önce de belirtildiği gibi, bağırsak–karaciğer aksının karaciğer hastalıklarının ilerlemesinde önemli ve kritik bir rol oynadığı doğrulanmıştır. Bağırsak bariyerindeki bozulmalar, bakterilerin ve bunların ürünlerinin karaciğere portal yolla girişini artırarak çeşitli hepatik hastalıkların daha da kötüleşmesine yol açabilir. Son dönemde artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotası işlev bozukluğunun alkolik karaciğer hastalığı (AKH) ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) patogeneğinde kilit bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, diğer karaciğerle ilişkili enfeksiyonlar, otoimmün hepatit (AIH) ve HSK'nın da bağırsak mikrobiyotası işlev bozukluğundan kaynaklanabileceği gösterilmiştir (22).

Kronik Hepatit B Virüs Enfeksiyonunda Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, dünyadaki en yaygın halk sağlığı sorunlarından biridir ve HBV ile enfekte hasta-

ların yaklaşık %15-40'ı sonunda siroz, karaciğer yetmezliği ve hatta HSK dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıkları geliştirebilir. HBV ile enfekte hastalarda ideal tedavi hedefi, hepatit B yüzey antijeninin (HBsAg) kaybıdır. HBV-e antijen (HBsAg) pozitif kronik hepatit B (KHB) hastalarında ise tedavide öncelikli hedef HBeAg serokonversiyonudur. HBV enfeksiyonunun tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmış olup; günümüzde, entekavir (ETV), tenofovir disoproksil fumarat (TDF)/tenofovir alafenamid (TAF) ve pegile interferon gibi onaylanmış tedaviler kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tedavilere rağmen, uzun yıllar süren antiviral tedavi sonrasında bile yalnızca az sayıda hasta HBeAg temizliği veya serokonversiyonu elde edebilmektedir. Bu durumun spesifik nedeni ise henüz tam olarak açıklanamamıştır (23). Son yıllarda bazı çalışmalar, mevcut tedavilerin bağırsak mikrobiyotasının rolünü göz ardı ettiğini ve bağırsak mikrobiyotasının HBV'nin immün klirensinde kilit bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Kronik hepatit B hastalarında FMT'nin terapötik etkilerini araştırmak amacıyla, küçük örneklemli birkaç pilot çalışma mevcuttur (24).

2017 yılında, Ren ve ark., FMT'nin KHB tedavisindeki uygulanabilirliğini araştırmak amacıyla vaka-kontrollü, açık etiketli, ETV veya TDF temelli antiviral tedaviye ≥ 3 yıl boyunca devam etmesine rağmen HBeAg-pozitif kalan 18 KHB hastasını içeren bir pilot çalışma yapmışlardır. Çalışma kapsamındaki hastalardan 5'i FMT grubuna alınmış ve 1-7 döngü FMT uygulanmıştır. FMT grubundaki hastaların %40'ında (2/5) 1-2 FMT döngüsü sonrasında HBeAg klirensi sağlandığı bildirilmiştir (25).

2021 yılında, Chauhan ve ark. benzer bir başka pilot çalışma gerçekleştirmiş ve sonuçlarında FMT grubundaki hastaların %16,7'sinin (2/12) HBeAg klirensi sağladığı görülmüştür. Buna karşılık, antiviral tedavi (AVT) grubunda hiçbir hasta HBeAg klirensi elde edilememiştir. Bu klinik çalışmalar, FMT'nin dirençli KHB hastalarında anlamlı etkiler gösterdiğini doğrulamaktadır. Bununla birlikte, daha güçlü kanıtlar için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (24).

Kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun HBV'ye özgü immün yanıtların işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur; bu durum, enfekte hepatositlerin tedavisinde başarısızlığa yol açmaktadır. Ayrıca, HBV enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceği de bildirilmektedir. Örne-

ğin, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında KHB hastalarında *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* düzeyleri daha yüksek, *Enterococcus* ve *Enterobacteriaceae* düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Buna ek olarak, asemptomatik HBV taşıyıcılarında, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, *Enterobacteriaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Enterococcus faecalis* belirgin bir artış göstermiş ve bu artışın boyutu HBV hastalarında çok daha yüksek olmuştur. Bu değişiklikler, bakteriyel translokasyonun ve endotoksin yükünün artmasına neden olmuş ve bu süreçte Toll-benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonu, immün aracılı karaciğer hasarını kolaylaştırmıştır. En endişe verici bulgu ise, HBV ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda, fırsatçı patojenlerin (*Proteus*, *Klebsiella* gibi) artışı ve bütirat üreten bakterilerin (*Ruminococcus* gibi) azalması ile karakterize edilen proinflatuvar bir mikrobiyom imzasının bulunmasıdır (26).

Hepatit B virüs (HBV) üzerine yapılan son çalışmalar, HBV enfeksiyonu olan bireylerde bağırsak mikrobiyotasında anlamlı değişiklikler olduğunu göstermiştir. Lin ve arkadaşları tarafından KHB hastalarında yürütülen bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişiklikler saptanmıştır. Artış gösteren gruplar: *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Streptococcus*, *Blautia*, *Veillonella*, *Fusobacteria*, *Akkermansia* iken, azalma gösteren gruplar: *Bacteroidetes*, *Bacteroides*, *Megamonas*, *Bacteroides*, *Sutterella*, *Lachnoclostridium*'dur (27). Başka bir çalışmada ise, *Bacteroides*'in baskın suşlarının tedaviye etki ettiği bulunmuştur (28).

Bağırsak Mikrobiyotası Viral Hepatiti Nasıl Etkiler?

Bağırsak mikrobiyotası metabolik süreçlerde kritik bir rol oynar; yalnızca besinlerin sindirilip emilimini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda konak metabolik işlevlerini etkileyen çeşitli metabolitler üretir. HBV enfeksiyonu sırasında, *Leptospiraceae* ailesine ait bakterilerin, bakteriyel translokasyonu azaltarak ve lipopolisakkarit (LPS) düzeylerini düşürerek HBV enfeksiyonunun yönetiminde olumlu bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Multi-omik analizler, elektro akupunkturun tenofovir disoproksil fumarat ile kombinasyonunun, peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) sinyal yolunu modüle ederek bağırsak mikrobiyotası içindeki *Bacteroides* ve *Blautia* bolluğunu artırabildiğini, ayrıca sıkı bağlantı proteinlerinin (ZO-1, Occludin, Claudin-4) ekspresyonunu güçlendirerek bağırsak bariyer bütünlüğünü iyileştirdiğini göster-

miştir. Bunun yanında, kronik HBV hastalarından izole edilen *Enterocloster bolteae* etanol üretebilir ve bu durum karaciğer hastalığının ilerlemesine neden olabilir. *Ruminococcus gnavus*, safra tuzu hidrolazı salgılayarak kolik asit üretimini artırır; bu, farnesoid X reseptör alfa (FXR α) sinyal yolunu aktive eder. Bu süreç, HBV çekirdek antijeninin (HBcAg) transkripsiyonunu artırarak HBV'nin immün tolerans fazının uzamasına neden olur. Buna karşılık, Akkermansia muciniphila, metabolit salgısı yoluyla Ruminococcus gnavus'un büyümesini ve safra asidi dönüştürücü işlevini baskılar; kolik asit düzeylerini düşürür, FXR α –HBcAg aksını bloke eder ve HBV klirensini kolaylaştırır. Viral hepatitte safra asitlerindeki azalma, bağırsak geçirgenliğinin artmasıyla ilişkilidir; bu durum LPS ve diğer endotoksin düzeylerinin yükselmesine yol açar ve karaciğer hastalığının ilerlemesine destekler (29).

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, bağırsak safra asidi profili ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozu indükleyerek hastalık progresyonunu destekler; bu durum kolik asit biyosentezinde kilit bir enzim olan CYP8B1 ekspresyonunun baskılanmasına yol açar ve patogenezi bağırsak–mikrobiyom–karaciğer aksı üzerinden sürdürür. Kronik hepatit C (KHC) hastalarında dolaşımdaki LPS düzeylerinin artmış olması, mikrobiyal translokasyonun hepatik inflamasyon ve hasarla yakından ilişkili olduğunu ve bu yolla hastalık ilerlemesini tetiklediğini göstermektedir. Ayrıca, HCV hastalarında bağırsak bariyer işlevinin bozulduğunu gösteren zonulin-1, LPS ve kalprotektin düzeylerinin yükselmesi; bağırsak inflamasyonu, mikrobiyal dengesizlik ve artmış bariyer geçirgenliğinin HCV enfeksiyonunun patofizyolojisinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir. Bu çalışmalar, viral hepatitlerin patogenezinin bağırsak bariyer işlevi, mikrobiyotadan türeyen metabolitler ve safra asidi metabolizması ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Viral enfeksiyonlar bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini ve bileşimini değiştirebilir, bu da bağırsak–karaciğer aksının düzensizliğine ve hepatik inflamasyon ile hasarın kötüleşmesine yol açar. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasını düzenlemek, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirmek ve karaciğer hastalığı progresyonunu azaltmak için yeni bir strateji olarak öne çıkabilir. Metabolitler ve mikrobiyota imzaları, hastalık tanısı için potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilir; ancak klinik uygulamaları için daha fazla doğrulama gereklidir. Gelecekteki araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının karaciğer hastalıklarındaki rolünü gösteren

özgül mekanizmaları aydınlatmaya odaklanmalı ve böylece klinik tanı ve tedavi etkinliğini artırmalıdır (30).

Kronik Hepatit C Virüs Enfeksiyonunda Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu olan 86 hastada, *Desulfovibrio*, *Eubacterium eligens* ve *Prevotella* dâhil olmak üzere 10 taksonun bolluğu sağlıklı kontrol (HC) grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunurken; *Barnesiella*, *Colidextribacter* ve *Dorea* gibi 11 cinsin bolluğu anlamlı derecede azalmıştır (31). Ayrıca, daha önce tedavi edilmemiş HCV hastalarında bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin arttığı; *Prevotella*, *Megasphaera* ve *Ruminococcaceae*'nin bolluğunun yükseldiği, buna karşılık *Bacteroides*, *Streptococcus* ve *Enterobacteriaceae*'nin bolluğunun azaldığı saptanmıştır (32). Japonya'dan bir çalışmada 166 KHC hastasında 16S RNA dizileme analizinde, bakteriyel çeşitliliğin düştüğü, bunun *Clostridiales* takımında azalma ve *Streptococcus* ile *Lactobacillus*'ta artış ile karakterize olduğu görülmüş ve HC grubuyla karşılaştırıldığında, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda toplam *Lactobacillus* ve *Lactobacillus acidophilus* bolluğu anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (33).

Hepatit E Virüs, Hepatit A Virüs ve Hepatit Delta Virüs Enfeksiyonlarında Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Akut hepatit E (AHE) tanılı 33 hastada, bağırsaktaki *Proteobacteria*, *Gammaproteobacteria* ve *Enterobacteriaceae* bolluğu, sağlıklı kontrol (HC) grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak, AHE grubuna kıyasla hepatit E virüs (HEV) ile ilişkili akut karaciğer yetmezliği (ALF) grubunda *Gammaproteobacteria*, *Proteobacteria*, *Xanthomonadaceae* ve *Stenotrophomonas* bolluğu artmış; *Firmicutes*, *Streptococcus*, *Subdoligranulum* ve *Lactobacillus* bolluğu ise azalmıştır (23). Akut ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık olan hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu sırasında bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere ilişkin çalışmalar sınırlıdır. 16S rRNA analizi, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile eş zamanlı enfekte olan HAV hastalarında bağırsak mikrobiyotasında disbiyozis olduğunu göstermiştir; bu durum *Proteobacteria* bolluğunun azalması, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides*'in zenginleşmesi ile karakterize edilmiştir ve disbiyozisin klinik iyileşmeden uzun süre sonra da devam ettiği bildirilmiştir (34).

Hepatit Delta virüs (HDV) enfeksiyonuna gelince, bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır; muhtemelen HDV'nin replikasyonu için HBV gerektiren eksik bir virüs olması ve ilgili veri elde etmeyi zorlaştırmasıdır. Bu bulgular, viral hepatit ilişkili karaciğer hastalıklarında bağırsak mikrobiyotası ifadesindeki değişkenlikte bölgesel, diyetle ilgili ve etnik farklılıkların katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, bağırsak mikrobiyotası ile viral hepatit arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için uzun süreli, çok merkezli çalışmalara hâlâ ihtiyaç vardır (31,35).

Viral Hepatitlerde Bağırsak Mikrobiyotası Nasıl Tedavi Edilebilir?

Günümüzde, bağırsak mikrobiyotasını hedef almak, viral hepatit enfeksiyonları ve bunların komplikasyonları için yeni bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır. Bağırsak mikro ekolojisinin dengesini ve çeşitliliğini yeniden kurmak ve onarmak için bir yöntem olarak FMT, umut verici sonuçlar göstermiştir. KHB progresyonuna bağlı karaciğer hastalığı olan 20 hastayı içeren bir çalışmada, FMT tedavisi bağırsak mikrobiyotasının Shannon ve Simpson indekslerini anlamlı derecede iyileştirmiş, bozulmuş bağırsak mikrobiyota bolluğunu onarmış ve ardından amino asit metabolizmasının düzelmesine katkıda bulunmuştur (36). Çin'de yapılan bir ön çalışmada, uzun süreli antiviral tedavi almış 18 HBeAg-pozitif hastada FMT uygulaması HBeAg klirensini indüklemiştir (25). Benzer şekilde, Hindistan'da 14 KHB hastası ile yürütülen randomize olmayan bir pilot klinik çalışmada, FMT'nin HBeAg-pozitif KHB hastalarında viral baskılanma ve HBeAg klirensini sağlamadaki potansiyel güvenliği ve etkinliği gözlenmiştir (36).

Alkolik Karaciğer Hastalığında Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Kronik aşırı alkol alımına bağlı olarak gelişen alkolik karaciğer hastalığı (AKH), bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis yoluyla hepatik steatozdan fibrozis ve siroza kadar ilerler. AKH, asemptomatik karaciğer yağlanmasından fibrozis, siroz ve alkolik hepatit gelişimine kadar uzanan bir hastalık spektrumudur. Son birkaç yılda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının AKH'nin ilerlemesinde kilit bir rol oynadığını göstermiştir (37).

2017 yılında, Philips ve ark., ağır alkolik hepatitli ve steroidlere yanıt vermeyen bir hastada FMT uygulamasını ilk kez

bildirmişlerdir. Bu olguda, FMT sonrasında hastanın klinik, biyokimyasal parametreleri ve karaciğer hastalığı şiddet skorları anlamlı düzeyde iyileşmiş, ayrıca FMT öncesi ve sonrası bağırsak bakteriyel popülasyonunun belirgin şekilde değiştiği gösterilmiştir (38). Bunu takiben, ağır alkolik hepatitli hastalarda farklı tedavi yöntemlerinin karşılaştırıldığı, 3 aylık takipli açık etiketli bir çalışma daha yapılmıştır (39). Çalışmada beslenme tedavisi (n = 17), kortikosteroid tedavisi (n = 8), pentoksifilin tedavisi (n = 10) ve sağlıklı bağışçılardan elde edilen FMT (n = 16) grupları karşılaştırılmıştır. Bu klinik çalışma, ağır alkolik hepatit tedavisinde FMT'nin, diğer tedavilere kıyasla sağkalımı daha iyi iyileştirebileceğini göstermiştir. FMT uygulanan hastalarda, 1–2 yıl sonrasında *Porphyromonas*'ın relatif bolluğu anlamlı derecede daha düşük, *Bifidobacterium*'un bolluğu ise daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, FMT'nin, karaciğer nakline (KN) köprü oluşturmaya maliyet-etkin bir seçenek olarak veya nakilsiz sağkalımı artırmak için kullanılabileceği belirtilmiştir. FMT'nin, AKH insidansını azaltmada güvenli bir tedavi yaklaşımı olduğu da gösterilmiştir. Klinik kanıtlara dayanarak, FMT özellikle kortikosteroidlere yanıt vermeyen ve karaciğer nakli öyküsü olmayan AKH hastalarında güvenli ve etkili bir tedavi olarak önerilmektedir (39).

Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığında Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Daha önceleri alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olarak bilinen yeni adı Metabolik Disfonksiyonla İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı (MASLD) olan, dünya genelinde nüfusun yaklaşık %30'unu etkileyen kronik bir karaciğer hastalığıdır. Hepatositlerde anormal lipid birikimi ile karakterize olan MASLD, basit steatozdan metabolik disfonksiyonla ilişkili steatohepatit (MASH) evresine ilerleyebilir ve nihayetinde hepatik fibrozis, siroz ve hatta HSK gelişimine yol açabilir (40).

Yapılan çalışmalar, MASLD hastalarında bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğinin ve bolluğunun sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığını göstermiştir (41). Bununla birlikte, bulgular bölgelere ve etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin, Endonezya'da 37 MASLD hastasını kapsayan bir çalışmada, *Firmicutes* baskınlığı ve *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranında artış bildirilmiştir (42). Buna karşılık, Tayvan'da biyopsi ile doğrulanmış 50 MASLD has-

tasında yapılan bir çalışmada, sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek *Bacteroidetes* bolluğu, daha düşük *Firmicutes* bolluğu, azalmış F/B oranı ve *Ruminococcaceae*, *Clostridiales* ve *Clostridium* düzeylerinde düşüş gösterilmiştir (43). Kore'de, karaciğer enzimleri yüksek olan 23 MASLD hastasını içeren bir çalışmada ise *Firmicutes* zenginleşmesi, artmış F/B oranı ve *Veillonella*, *Dialister*, *Collinsella*, *Latilactobacillus* ve *Bifidobacterium* bolluğunda anlamlı bir artış saptanmıştır. MASLD hastalarında, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Bifidobacterium* gibi yararlı bakterilerin bolluğu anlamlı derecede azalmıştır (44). 100 ergen MASLD hastasını kapsayan bir çalışmada ise *Lactobacillus* ve *Escherichia coli* bolluğunda belirgin azalma, *Prevotella*'da ise anlamlı artış saptanmıştır (45).

Bu bulgular, MASLD hastalarının bağırsak mikrobiyotasının etnik köken, beslenme alışkanlıkları ve coğrafi çevre gibi faktörlerle yakından ilişkili olabilecek önemli bir çeşitlilik gösterdiğini göstermektedir.

Otoimmün Hepatit Hastalarında Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Otoimmün hepatit (AIH), dolaşımda oto antikorların varlığı ve serum immün globulin G (IgG) düzeylerinin yüksekliği ile karakterize, hepatosit hasarıyla seyreden kronik ve immün aracı bir hepatit tablosudur. Günümüzde, AIH'nin temel patogeneze mekanizmasının, genetik ve çevresel risk faktörleri (ksenobiyotikler ve patojenler gibi) tarafından tetiklenebilen, hastanın kendi karaciğer antijenlerine karşı tolerans kaybı olduğu düşünülmektedir. AIH karaciğer sirozu ve HSK gelişimine yol açabilir ve hatta fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir (46).

Aslında, AIH'nin tetikleyicileri oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Tedavide, AIH hastaları kortikosteroidlere genellikle iyi yanıt verirken, standart tedaviye yanıt vermeyen bazı hastalarda hızla fibrozis ve siroz gelişebilir. Bu nedenle, kortikosteroidlere yanıtız olan hastalar için etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda, fare modellerinden elde edilen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının AIH'nin patogeneze katılan önemli bir çevresel risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Wei ve ark., 91 AIH hastası ve 98 sağlıklı kontrol üzerinde 16S rRNA gen dizilimi kullanarak kesitsel bir çalışma gerçekleştirmiş ve sonuçlarda, steroid tedavisi öncesi AIH hastalarının bağırsak mikrobiyomunun sağlıklı kontrollere kıyasla daha

düşük alfa-çeşitliliğe ve belirgin şekilde farklı bir mikrobiyal kompozisyona sahip olduğunu göstermiştir (47,48). Bununla birlikte, mevcut bilgilerimize göre, FMT'nin AIH tedavisindeki terapötik değerini değerlendiren herhangi bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır.

Primer Sklerozan Kolanjitte Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Primer sklerozan kolanjit (PSK), kolestaza, safra yolu darlıklarına ve hepatik fibrozise yol açabilen, kronik ve immün ilişkili bir kolestatik karaciğer hastalığıdır. Daha önce yapılan çalışmalar, PSK'nin inflamatuvar bağırsak hastalığı ile güçlü bir epidemiyolojik ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu yakın birliktelik, PSK patogenezinde bağırsak–karaciğer eksen ve bağırsak mikrobiyotasının olası rolüne dikkat çekmektedir (49,50). Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ve PSK birlikteliği olan hastaların bağırsak mikrobiyal profilleri anlamlı derecede farklılık göstermekte ve *Prevotella copri* ekspresyonu azalmaktadır (51). Çeşitli çalışmalar, *Prevotella copri*'nin safra asidi metabolizması ve sinyalizasyonunu artırarak gastrointestinal rezeksiyon sonrası glukoz homeostazını iyileştirebildiğini ve immün toleransı desteklediğini göstermiştir (52).

Primer sklerozan kolanjitin (PSK) tedavisinde etkin bir yöntem bulunmamaktadır. Karaciğer nakli (KN), tek terapötik seçenek olarak görünmektedir. Ancak, KN sonrasında PSK'nin yinleme riski hâlâ mevcuttur. Bağırsak mikrobiyotasının PSK'deki koruyucu rolü göz önüne alındığında, son yıllardaki çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının PSK üzerindeki terapötik etkilerine odaklanmıştır. Allegretti ve ark tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, 10 PSK-İBH'li hastaya FMT uygulanmış ve hastaların %30'unda alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde %50'den fazla azalma sağlanmıştır. Ayrıca, anlamlı bir yan etki bildirilmemiştir (53). FMT sonrasında hastaların karaciğer biyokimyası, safra asitleri ve bakteriyel kompozisyonları anlamlı düzeyde iyileşmiş, bu da FMT'nin PSK tedavisinde uygulanabilirliğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, yukarıda belirtilen bulguların doğrulanması için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Bağırsak mikrobiyotası disbiyozisi, otoimmün ve genetik karaciğer hastalıklarının (örneğin Wilson hastalığı) gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu hastalıklar, bağırsak mikrobiyotası disbiyozisi ile yakından ilişkilidir. Ba-

ğırsak mikrobiyotasının modülasyonu, bu hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni bakış açıları sunabilir. Gelecekteki araştırmalar, bu karaciğer hastalıklarında ğırsak mikrobiyotasının özgül mekanizmalarını daha ayrıntılı olarak incelemeli ve ğırsak mikrobiyotası temelli erken tanı ve tedavi yaklaşımları geliştirmelidir; böylece hastalar için daha kesin ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri sunulabilir.

Karaciğer Sirozunda ğırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Karaciğer sirozu (KS), yaygın hepatosit dejenerasyonu, fibrozis ve nodüler rejenerasyon ile karakterize, ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan kronik karaciğer hastalığının ileri bir evresini temsil eder.

Hepatit B'ye bağlı siroz, KS'nin yaygın bir alt tipi olup, ilerleyici karaciğer hasarı ğırsak mikrobiyotası disbiyozisi ve ilişkili metabolik disfonksiyon tarafından daha da ağırlaştırılmaktadır. Çalışmalar tutarlı bir şekilde, KS hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla ğırsak mikrobiyal çeşitliliğinin belirgin biçimde azaldığını ve *Agathobacter* ile *Prevotella* gibi yararlı bakterilerin kayda değer ölçüde azaldığını göstermektedir (26). Çin'den yapılan bir çalışmada, KS hastalarında, *Bacteroidota/Firmicutes* oranlarının artışı ve *Proteobacteria* bölüğünün inflamatuvar yanıtlarla korelasyonu bildirilirken; Kuzey Amerika kohortlarında *Enterobacteriaceae/Streptococcaceae* baskınlığının, ekstra hepatik organ yetmezliği gibi klinik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54,55). Bu mikrobiyal değişikliklerin klinik önemi, hastalık komplikasyonlarıyla olan korelasyonlarıyla vurgulanmaktadır; örneğin, *Akkermansia muciniphila*'nın azalması ile sarkopeni gelişimi arasındaki ilişki ve patojenik bakteri aşırı büyümesi ile tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interleükin (IL) -6 gibi sistemik inflamatuvar belirteçler arasındaki yakın ilişki dikkat çekmektedir (56,57). Bu bulgular, ğırsak mikrobiyotası disbiyozisinin, birbiriyle bağlantılı çok sayıda yolak üzerinden KS progresyonuna önemli bir katkı sağladığını ortaya koymaktadır.

Bağırsak mikrobiyotası, KS'nin patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. KS hastalarında, ğırsak mikrobiyotası disbiyozisi, bakteriyel aşırı çoğalma ve artmış ğırsak geçirgenliği ğırsak bariyerinin koruyucu mekanizmalarını bozar; bu durum patolojik bakteriyel translokasyona ve endotoksin alımında artışa yol açar. Bu endotoksinler daha sonra karaciğer

ve mezenterik lenf düğümlerine ulaşarak immün hücreleri aktive eder ve TNF- α , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler.

Meta-analiz sonuçları, endotoksin üreten *Enterobacteriaceae* ve *Enterococcus*'un KS hastalarında anlamlı derecede arttığını göstermektedir (57). Bu durum, KS'nin neden olduğu ğırsak mukozal bariyer işlev bozukluğu ile ilişkili olabilir.

Bozulmuş ğırsak bariyeri ve ğırsak mikrobiyotası disbiyozisi, yalnızca bakteriyel translokasyon ve endotoksemiye yol açmakla kalmaz, aynı zamanda anormal ilişkili metabolitler aracılığıyla karaciğer hasarını ve fibrozisini de ağırlaştırır. KS hastalarında, özellikle kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakterilerin azalmasıyla seyreden çıkan kolon mukozasına bağlı mikrobiyotadaki disbiyozis, ğırsak bariyeri bütünlüğünü ve safra asidi metabolizmasını bozar; böylece ğırsak-karaciğer aksı üzerinden karaciğer fibrozisinin ilerlemesini şiddetlendirir (58-60).

Bağırsak mikrobiyotası, sirozun gelişiminde temel bir rol oynamaktadır; disbiyozisi yalnızca karaciğer inflamasyonu ve fibrozisini doğrudan etkilemekle kalmaz, aynı zamanda ğırsak-karaciğer aksı aracılığıyla sistemik metabolizma ve immün yanıtları da şekillendirir.

İlaçlara Bağlı Karaciğer Hasarında ğırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

İlaçlara bağlı karaciğer hasarı (DILI), dünya genelinde akut karaciğer yetmezliği (ALF) ve akut hepatitin önde gelen nedenlerinden biridir (1) ve antibiyotikler, bitkisel ürünler ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID) gibi ilaçlarla ilişkili ciddi bir advers reaksiyondur. Ortaya çıkan kanıtlar, ğırsak mikrobiyotasının DILI patogenezindeki kritik rolünü vurgulamaktadır. DILI hastalarında, zenginlik ve çeşitlilikte azalma ile karakterize belirgin bir ğırsak mikrobiyota disbiyozisi gözlenmektedir ve bu disbiyozis ilaç türlerine göre farklılık gösteren özgün paternler sergilemektedir (61).

Asetaminofen (APAP)-indüklenmiş modellerde, APAP maruziyeti filum düzeyinde *Cyanobacteria* ve *Deferribacteres*'i artırırken *Firmicutes*'i azaltmakta; cins düzeyinde ise *Bacteroides/Enterococcus*'u artırıp *Bifidobacterium/Lactobacillus*'u azaltmaktadır. Bu bulgular, ğırsak mikrobiyotasının DILI progresyonunda önemli bir aracılık rolü oynadığını kolektif olarak ortaya koymaktadır (62).

Hepatosellüler Karsinomda Bağırsak Mikrobiyotasındaki Değişiklikler

Hepatosellüler karsinom (HSK), dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık nedenidir ve insidansı başlıca hepatit B (%40), hepatit C (%40), alkol (%11) ve MASH ile ilişkilidir. Son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin HSK'nin ortaya çıkışı ve ilerlemesi ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (63). 2025 itibarıyla yıllık yeni HSK olgu sayısının 1 milyonu aşacağı öngörülmektedir (64,65).

Erken evre HSK hastaları için karaciğer nakli (KN) pek çok ülkede standart tedavi haline gelmiştir. Bununla birlikte, tümör sayısı ve boyutu Milan kriterlerini aşan ileri evre HSK hastalarında KN sonrası 5 yıllık sağkalım oranı düşük kalmaktadır. HSK vakalarının %80'inden fazlası, inflamasyon ve hepatosellüler proliferasyon ile karakterize karaciğer sirozu ile ilişkilidir. Çalışmalar, bağırsaktan kaynaklanan bakterilerin siroz ve HSK'nin nüksünde rol oynayabileceğini göstermektedir (66,67).

Erken evre HSK hastalarında, dışkı mikrobiyotasının tür zenginliği karaciğer sirozu (KS) grubuna kıyasla artmıştır. Çin'in dört farklı bölgesinden yayımlanmış dışkı veri setlerinin analizi, HSK hastalarında sağlıklı kontrollere (HC) kıyasla *Firmicutes*'in relatif bolluğunun anlamlı derecede düşük olduğunu ve hastalık ilerledikçe daha da azaldığını, buna karşılık *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria*'nın relatif bolluğunun anlamlı derecede arttığını ortaya koymuştur (68). Bununla birlikte, Yan ve ark. tarafından Pekin'de yürütülen bir çalışmada tutarsız bulgular raporlanmıştır; çalışmada, HSK hastalarında hem *Bacteroidetes* hem de *Firmicutes* bolluğunun giderek azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, HSK grubunda *Proteobacteria*, *Streptococcus* ve *Ruminococcus*'un bolluğu kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek, Subdoligranulum'un bolluğu ise anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (69).

Erken evre HSK hastalarında, *Actinobacteria*'nın bolluğu artmış ve *Gemmiger* ile *Parabacteroides* dâhil olmak üzere 13 cins erken evre HSK'de zenginleşmiştir. HSK hastalarında *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteroides* gibi potansiyel olarak yararlı bakterilerin relatif bolluğu anlamlı derecede azalmışken, *Escherichia-Shigella* ve *Enterococcus* gibi potansiyel olarak patojen bakterilerin relatif bolluğu anlamlı derecede artmıştır. Ayrıca, *Akkermansia* en fazla KS hastalarında

artmış olup, sağlıklı kontrol (HC) grubu, KHB hastaları ve HSK hastalarında relatif olarak daha düşük düzeyde bulunmuştur (70).

Literatür incelendiğinde, HSK'de bağırsak mikrobiyotası ile ilgili bazı klinik çalışmaların yapıldığı veya hâlen devam ettiği görülmektedir (ClinicalTrials.gov). Bununla birlikte, mevcut bilgilerimize göre, HSK'de FMT'nin uygulanabilirliğini değerlendiren herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Sadece Baruch ve arkadaşları, FMT tedavisinin tümör mikro çevresinde gen ekspresyon profilleri ve immün hücre infiltratlarında olumlu değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterdikleri ilk insan klinik çalışmasını bildirmiştir. Bu veriler, HSK tedavisinde FMT'nin potansiyel faydalarını ortaya koymaktadır (71).

KARACİĞER NAKLİ ALICILARINDA DIŞKI MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONUNUN KLİNİK DEĞERİ

Son dönem karaciğer hastalığı, akut karaciğer yetmezliği ve HSK hastaları için hâlen tek tedavi seçeneğinin karaciğer nakli (KN) olduğu genel kabul görmektedir. Bununla birlikte, KN olan hastalar *Clostridium difficile* enfeksiyonu (CDE), sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, mantar enfeksiyonları, rekürren HBV enfeksiyonu gibi enfeksiyonlar açısından özellikle daha yüksek risk altındadır. Önceki bir kohort çalışması, KN sonrası beş yıl içinde gerçekleşen ölümlerin yaklaşık %19'unun çeşitli kaynaklı enfeksiyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (72).

Bu durumun başlıca nedeni, KN sonrası verilen immünosupresif ajanların immün gözetimi zayıflatması ve patojenlerin doğal bağışıklık mekanizmalarından kaçarak enfeksiyona yol açabilmesidir. Ayrıca, transplantasyon öncesi enfeksiyon varlığı ve bazı diğer risk faktörleri de KN sonrası enfeksiyonla ilişkilidir. Buna ek olarak, çeşitli çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının türlerinin KN sonrası anlamlı derecede değişebileceğini göstermiştir (55,73-75).

Dolayısıyla, bağırsak mikrobiyotasının dengesinin FMT ile yeniden sağlanması, KN alıcıları için özellikle kritik olabilir. Örneğin, Schneider ve ark., akut böbrek hasarı ile komplike olmuş ağır CDE'si olan bir KN alıcısında başarılı bir FMT vakasını bildirmiştir (76). Ayrıca, immün yetmezliği olan hastalar

da FMT'nin güvenliği, 44 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ortaya konmuştur (77). Bu nedenle, FMT KN sonrası CDE için potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir. Bununla birlikte, mevcut bilgilerimize göre, FMT'nin enfeksiyon hastalıkları için uygulanabilirliğini değerlendiren herhangi bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır.

Bağırsak–karaciğer aksı, bağırsak ve karaciğer arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, bağırsak ve karaciğer arasındaki bu yakın etkileşim, karaciğer hastalıklarının patogeneğinde çok önemli bir faktör olabilir. Ayrıca, giderek artan sayıda kanıt, FMT'nin bağırsak mikro ekolojik dengesini yeniden inşa etmek için yeni bir yaklaşım olduğunu göstermiştir; bu nedenle, FMT son yıllarda çeşitli karaciğer hastalıklarının tedavisinde kademeli olarak ve yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Üstelik, bağırsak mikrobiyotası dengesinin FMT ile yeniden sağlanması, KN alıcıları için özellikle kritik olabilir (78).

KAYNAKLAR

- Gupta S, Allen-Vercos E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):229-39. doi: 10.1177/1756283X15607414.
- Cammarota G, Ianiro G, Tilg H; European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66(4):569-80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- Gu X, Lu Q, Zhang C, Tang Z, Chu L. Clinical Application and Progress of Fecal Microbiota Transplantation in Liver Diseases: A Review. *Semin Liver Dis*. 2021;41(4):495-506. doi: 10.1055/s-0041-1732319.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Qin J, Li R, Raes J, et al; MetaHIT Consortium; Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804-10. doi: 10.1038/nature06244.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053.
- Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79. doi: 10.1056/NEJMr1600266.
- Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407-15. doi: 10.1056/NEJMoa1205037.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98; quiz 499. doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- Liu G, Zhao Q, Wei H. Characteristics of intestinal bacteria with fatty liver diseases and cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2019;18(6):796-803. doi: 10.1016/j.aohp.2019.06.020.
- Jia W, Rajani C, Kaddurah-Daouk R, Li H. Expert insights: the potential role of the gut microbiome–bile acid–brain axis in the development and progression of Alzheimer's disease and hepatic encephalopathy. *Med Res Rev*. 2020;40(4):1496-507. doi: 10.1002/med.21653.
- Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018;67(9):1716-25. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
- Suk KT, Koh H. New perspective on fecal microbiota transplantation in liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(1):24-33. doi: 10.1111/jgh.15729.
- Han H, Jiang Y, Wang M, et al. Intestinal dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): focusing on the gut–liver axis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(12):1689-706. doi: 10.1080/10408398.2021.1966738.
- Song Q, Zhang X. The Role of Gut–Liver Axis in Gut Microbiome Dysbiosis Associated NAFLD and NAFLD–HCC. *Biomedicines*. 2022;10(3):524. doi: 10.3390/biomedicines10030524.
- Gupta A, Khanna S. Fecal microbiota transplantation. *JAMA*. 2017;318(1):102. doi: 10.1001/jama.2017.6466.

SONUÇ

Bağırsak–karaciğer aksı üzerinden gelişen disbiyozis, karaciğer hastalıklarının patogenezi ve progresyonunda önemli bir belirleyicidir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu, mikrobiyotada dengesini yeniden kurmaya yönelik güçlü biyolojik temeli olan bir yaklaşımdır ve en sağlam klinik kanıtı tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonunda bulunmaktadır. Kronik hepatit B, primer sklerozan kolanjit ve ağır alkolik hepatitte pilot çalışmalardan elde edilen veriler umut verici olsa da çalışmalar küçük örneklemli ve heterojendir. Karaciğer nakli alıcılarında seçilmiş olgularda değerli olabilir; ancak rutin kullanım için prospektif, standardize ve uzun dönem güvenlik/etkinlik çalışmaları gereklidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

21. Biazzo M, Deidda G. Fecal microbiota transplantation as new therapeutic avenue for human diseases. *J Clin Med*. 2022;11(14):4119. doi: 10.3390/jcm11144119.
22. Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020;72(3):558-77. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
23. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol*. 2019;71(6):1216-28. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.005.
24. Chauhan A, Kumar R, Sharma S, et al. Fecal microbiota transplantation in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients: a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):873-80. doi: 10.1007/s10620-020-06246-x.
25. Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, et al. Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology*. 2017;65(5):1765-8. doi: 10.1002/hep.29008.
26. Yan F, Zhang J, Shi K, et al. Gut microbiota dysbiosis with hepatitis B virus liver disease and association with immune response. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1152987. doi: 10.3389/fcimb.2023.1152987.
27. Lin MJ, Su TH, Chen CC, et al. Diversity and composition of gut microbiota in healthy individuals and patients at different stages of hepatitis B virus-related liver disease. *Gut Pathog*. 2023;15(1):24. doi: 10.1186/s13099-023-00549-w.
28. Zhang S, Chau HT, Tun HM, et al. Virological response to nucleos(t)ide analogues treatment in chronic hepatitis B patients is associated with Bacteroides-dominant gut microbiome. *EBioMedicine*. 2024;103:105101. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105101.
29. Shen Y, Wu SD, Chen Y, et al. Alterations in gut microbiome and metabolomics in chronic hepatitis B infection-associated liver disease and their impact on peripheral immune response. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2155018. doi: 10.1080/19490976.2022.2155018.
30. Zhao HW, Zhang JL, Liu FQ, et al. Alterations in the gut microbiome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with hepatitis B virus-related portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2024;30(31):3668-79. doi: 10.3748/wjg.v30.i31.3668.
31. Yang X, Mai H, Zhou J, et al. Alterations of the gut microbiota associated with the occurrence and progression of viral hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1119875. doi: 10.3389/fcimb.2023.1119875.
32. Sultan S, El-Mowafy M, Elgaml A, et al. Alterations of the treatment-naïve gut microbiome in newly diagnosed hepatitis C virus infection. *ACS Infect Dis*. 2021;7(5):1059-68. doi: 10.1021/acsinfectdis.0c00432.
33. Ashour Z, Shahin R, Ali-Eldin Z, et al. Potential impact of gut Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum on hepatic histopathological changes in non-cirrhotic hepatitis C virus patients. *Gut Pathog*. 2022;14(1):25. doi: 10.1186/s13099-022-00501-4.
34. Ishizaka A, Koga M, Mizutani T, et al. Prolonged gut dysbiosis and fecal excretion of hepatitis A virus in patients infected with human immunodeficiency virus. *Viruses*. 2021;13(10):2101. doi: 10.3390/v13102101.
35. Wu J, Bortolanza M, Zhai G, et al. Gut microbiota dysbiosis associated with plasma levels of interferon- γ and viral load in patients with acute hepatitis E infection. *J Med Virol*. 2022;94(2):692-702. doi: 10.1002/jmv.27356.
36. Deng L, Guo X, Chen J, et al. Effect of intestinal microbiota transplantation on chronic hepatitis B virus infection associated liver disease. *Front Microbiol*. 2024;15:1458754. doi: 10.3389/fmicb.2024.1458754.
37. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 2015;148(1):30-6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.042.
38. Philips CA, Phadke N, Ganesan K, et al. Healthy donor faecal transplant for corticosteroid non-responsive severe alcoholic hepatitis. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017222310. doi: 10.1136/bcr-2017-222310.
39. Bajaj JS, Gavis EA, Fagan A, et al. A randomized clinical trial of fecal microbiota transplant for alcohol use disorder. *Hepatology*. 2021;73(5):1688-700. doi: 10.1002/hep.31496.
40. Rinella ME, Sookoian S. From NAFLD to MASLD: updated naming and diagnosis criteria for fatty liver disease. *J Lipid Res*. 2024;65(1):100485. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100485.
41. Cai W, Qiu T, Hu W, Fang T. Changes in the intestinal microbiota of individuals with non-alcoholic fatty liver disease based on sequencing: An updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(3):e0299946. doi: 10.1371/journal.pone.0299946.
42. Jasirwan COM, Muradi A, Hasan I, Simadibrata M, Rinaldi I. Correlation of gut Firmicutes/Bacteroidetes ratio with fibrosis and steatosis stratified by body mass index in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Microbiota Food Health*. 2021;40(1):50-8. doi: 10.12938/bmfh.2020-046.
43. Tsai MC, Liu YY, Lin CC, et al. Gut microbiota dysbiosis in biopsy-proven NAFLD: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2020;12(3):820. doi: 10.3390/nu12030820.
44. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279-97. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
45. Amrousy DE, Ashry HE, Maher S, Elsayed Y, Hasan S. Non-alcoholic fatty liver disease and the gut microbiota in adolescents: is there a relationship? *BMC Pediatr*. 2024;24(1):779. doi: 10.1186/s12887-024-05268-y.
46. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17.
47. Wei Y, Li Y, Yan L, et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2020;69(3):569-77. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317836.
48. Cheng Z, Yang L, Chu H. The gut microbiota: a novel player in autoimmune hepatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:947382. doi: 10.3389/fcimb.2022.947382.
49. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(2):123-31. doi: 10.1097/MEG.0000000000000532.
50. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1042-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x.
51. Lo Presti A, Del Chierico F, Altomare A, et al. Phylogenetic analysis of Prevotella copri from fecal and mucosal microbiota of IBS and IBD patients. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848221136328. doi: 10.1177/17562848221136328.
52. Péan N, Le Lay A, Brial F, et al. Dominant gut Prevotella copri improves glucose homeostasis in diabetic rats. *Diabetologia*. 2020;63(6):1223-35. doi: 10.1007/s00125-020-05122-7.
53. Allegretti JR, Kassam Z. Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: The Next Steps in This Promising Story. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1354-5. doi: 10.14309/ajg.0000000000000317.

54. Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):562-72. doi: 10.1002/hep.24423
55. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, et al. Altered gut microbiome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(5):940-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019.
56. Ponziani FR, Picca A, Marzetti E, et al; GuLiver study group. Characterization of the gut-liver-muscle axis in cirrhotic patients with sarcopenia. *Liver Int*. 2021;41(6):1320-1334. doi: 10.1111/liv.14876.
57. Trebicka J, Macnaughtan J, Schnabl B, Shawcross DL, Bajaj JS. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1(Suppl 1):S67-S81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
58. Efremova I, Maslennikov R, Medvedev O, et al. Gut microbiota and intestinal barrier damage in cirrhosis. *Microorganisms*. 2024;12(3):463. doi: 10.3390/microorganisms12030463.
59. Efremova I, Alieva A, Maslennikov R, et al. Akkermansia muciniphila and sarcopenia in cirrhosis. *Front Nutr*. 2024;11:1438897. doi: 10.3389/fnut.2024.1438897.
60. Yu JX, Wu J, Chen X, et al. Gut microbiota in liver diseases: initiation, development and therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1615839. doi: 10.3389/fmed.2025.1615839.
61. Chu HK, Ai Y, Cheng ZL, Yang L, Hou XH. Contribution of gut microbiota to drug-induced liver injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023;22(5):458-65. doi: 10.1016/j.hbpd.2023.06.008.
62. Li G, Hou Y, Zhang C, et al. Interplay between drug-induced liver injury and gut microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2024;18(3):101355. doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.05.003.
63. Schwabe RF, Greten TF. Gut microbiome in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;72(2):230-238. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.016.
64. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
65. Albarrak J, Al-Shamsi H. Management of hepatocellular carcinoma in the Gulf region. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7):2001. doi: 10.3390/cancers15072001.
66. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell*. 2012;21(4):504-16. doi: 10.1016/j.ccr.2012.02.007.
67. Zheng C, Lu F, Chen B, Yang J, Yu H, Wang D, Xie H, Chen K, Xie Y, Li J, Bo Z, Wang Y, Chen G, Deng T. Gut microbiome as a biomarker for predicting early recurrence of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 2023;114(12):4717-31. doi: 10.1111/cas.15983.
68. Ren Z, Li A, Jiang J, et al. Gut microbiome analysis as a tool for early HCC biomarkers. *Gut*. 2019;68(6):1014-1023. doi: 10.1136/gut-jnl-2017-315084.
69. Yang J, He Q, Lu F, et al. A distinct microbiota signature precedes the clinical diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2201159. doi: 10.1080/19490976.2023.2201159.
70. Zeng Y, Chen S, Fu Y, et al. Gut microbiota dysbiosis in HBV-induced chronic liver disease. *J Viral Hepat*. 2020;27(2):143-155. doi: 10.1111/jvh.13216.
71. Spanu D, Pretta A, Lai E, et al. Hepatocellular carcinoma and microbiota. *World J Hepatol*. 2022;14(7):1319-1332. doi: 10.4254/wjh.v14.i7.1319.
72. Ancona G, Alagna L, Lombardi A, et al. Gut microbiota and immune system in liver transplant recipients. *Infect Immun*. 2021;89(11):e0037621. doi: 10.1128/IAI.00376-21.
73. Kato K, Nagao M, Miyamoto K, et al. Longitudinal analysis of intestinal microbiota in liver transplantation. *Transplant Direct*. 2017;3(4):e144. doi: 10.1097/TXD.0000000000000661.
74. Green M. Introduction: Infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):3-8. doi: 10.1111/ajt.12093.
75. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-879. doi: 10.1111/ajt.14208.
76. Schneider KM, Wirtz TH, Kroy D, et al. Successful fecal microbiota transplantation after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2018;12(1):76-84. doi: 10.1159/000481937.
77. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplant in immunocompromised patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1394379. doi: 10.1155/2018/1394379.
78. Yuanyuan Z, Chen G, Jing X, et al. Research progress of fecal microbiota transplantation in liver diseases. *J Clin Med*. 2023;12(4):1683. doi: 10.3390/jcm12041683.