

Fekal Transplantasyon Nasıl ve Kime Uygulanmalı?

Prof. Dr. 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 (G S) 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 kullanılmaya başlanıp 17. yüzyılda ise veteriner tıbbında kullanılmaya başlandı. 20. yüzyıla gelindiğinde “Sıcak deve feçesi” Bedouins tarafından tavsiye edilmiş ve 2. Dünya savaşında Afrika’da Alman askerleri tarafından kullanılarak tedavideki yararları doğrulanmıştır. Anadolu’da “Kuru at-e ek, keçi gaitası” yaralı dokuların iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktaydı. Günümüzde modern tıpta ilk kez 1958 yılında Eiseman ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (1).

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

FMT işleminde, alıcının G S’ne ekilen insan GI mikrobiyotasını, bir organ doku olarak düşünmek gerekir. Vücudumuzda yaklaşık 10^{14} mikroorganizma vardır. Bu rakam vücudumuzdaki toplam hücre sayısından 10 kat daha fazladır. Mikroorganizmalar en çok G S, deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde bulunur. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların % 70’ini barındırmaktadır. G S’de 400’den fazla bakteri türü kültüre edilebilir. 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. G S 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’dir.

FMT i leminde donör ve alıcı nasıl hazırlanmalıdır?

Alıcının i lemden önceki gece, yatmadan önce magnezi kalsine vb. gibi hafif bir laksatif alması önerilmektedir. Alıcıya, i lemden 1 saat önce, verilen materyalin en az 4 -6 saat ba ırsakta kalması için 2 tablet antidiyareik, tercihen lopermid, verilmesi gerekir. Sa lıklı donörler genellikle akraba ve yakın arkadaş lar olmalıdır. Fakat ilgisiz ki ilerden toplanan gaita bankalarından da alınabilir. Hastalı ın iyile mesindeki tedavi oranı donör seçimi yakın akrabada (%93), yabancından (%84) biraz daha yüksek orana sahiptir. Fakat bu oranlar arasında ciddi istatistiki olarak fark yoktur (2). Random donör seçimi ile yapılan çalı malarda, sonuçlar akraba donörlerden elde edilen sonuçlara yakın bulunmu tur (3). Donörün cinsiyeti tedavinin ba arısında etkili de ildir (4).

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

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

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

Anamnezde dikkat edilmesi gereken önemli hususlar a a ıda belirtilmi tir;

1. Normal vücut kitle indeksinde (18-25 kg/m²) olmalı
2. Son 3 ay içerisinde antibiyotik ve sürekli proton pompa inhibitörü almı mı?
3. Son 3 ayda dövme, piercing yaptırmı mı ve hapisane hayatı var mı?
4. Son 3 ayda yüksek riskli ki ilerle seks ve V ilaç kullanımı var mı?

5. Irritable barsak sebdromu, inflamatuvar barsak hastalı ı (Crohn's ve ÜK), Tip 1 DM, Hashimoto hipotroidi, Graves Hipertroidi, Romatoid Artrit, Çölyak hastalı ı 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;

Clostridium difficile toxin, Cryptosporidium,

Bakteriler;

Helicobacter pylori antijen, Yersinia, Camplobacter, Shigella, Salmonella,
Enteropathojenic E. 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. CMV ve EBV
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 yada 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 G S endoskopisi ve retansiyon enema ile transplantasyon yapılabilmektedir (7).

Uygulamanın hangi yolla yapıldığına dair karşılaştırmalı bir çalışmada yoktur. Sonuçları birbirini ile çatışan çok sayıda araştırmaya yayımlanmıştır. Aslında sonuçlar arasında büyük farklılıklar görülmemektedir. En iyi ve etkili yol, hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre seçilen yoldur. Örneğin metabolik (insülin rezistansı, Çölyak, ince bağırsak) hastalıklarının tedavisi için en iyi yol, duodenal infüzyon yoludur. Kolonoskopide fekal materyalin çekum ve/veya terminal ileuma kadar infüzyonu en iyi sonucu vermektedir. Hangi yolla verilirse verilsin transplantasyonun efektif olabilmesi için materyalin en az 4 saat lümeninde kalması gerekmektedir. Bunun için işlem sonrasında hastayı sol yana yatırmak ve kolondan hava aspire edilerek ilemin sonlandırılması gerekir (8).

Hangi sulandırıcı madde kullanılmalıdır?

Çeşitli çalımlarda farklı dilüe edici maddeler kullanılmı 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 deşirtmektedir. 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 çalımlarda önemli bir fark bulunmamıştır. Taze gaita 8 saat içinde verilmelidir. Daha önce alınıp dondurulmuş gaita çözünülerek işlem yapıldığı ve karıştırdığı çalımda; 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.

Tablo 1. FMT Sık Endikasyonları

Çocukluk çaında ve geriatric popülasyonda

C. Difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolit.

Erişkinlerde

BH, BH'da C. Difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolit

Tekrarlayan /Ciddi C. Difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolit

irritable barsak sendromu

Kronik diyare/ konstipasyon

Kronik yorgunluk sendromu

Tablo 2. FMT Nadir ve Deneme A amasındaki Endikasyonları

Tip-1 ve Tip-2 Diyabetes Mellitus,

Obezite, insülin rezistansı, TP

Ateroskleroz

Kolelitiyazis

Ailevi Akdeniz Ate i

Autism

Miyoklonik distoni

Multiple skleroz

Parkinson hastalığı

Hepatik ensefalopati

Çölyak hastalığı

Hashimoto tiroiditi

Fekal mikrobiyota transplantasyonu güvenli midir?

Uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili bilgilerimiz yeterli olmayıp uzun periyotlu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle FMT ile enfeksiyon, inflamasyon, G S maligniteleri ile ilgili bilgi birikiminin eksik olduğu düşünülmektedir. Cl. Difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolit nedeniyle, FMT yapılmı 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 alı kanlıklarında bazı de i iklikler tespit edilmiştir. Başlıca gözlenen de i iklikler; Bağırsak hareketlerinin kaybolması, 4-5 gün süren abdominal duyarlılık, konstipasyon ve/veya diyare, i kinlik, ge irme, abdominal kramp, gaz, peritonitis tipi bulgular ve ateştir. Çalışmaya alınan 77

hastadan 4'ünde Romatoid artrit, Sjögren Sendromu, TP ve periferik nöropati vb bazı yan etkiler görülmü ama bunlar tam olarak FMT ile ili kilendirilememi tir. (9)

mmünsüprese olan (Glukokortikoid, 6-merkaptopurin, Azotiopurin tedavisi alan), biyolojik ajan (infliximab, adalimumab) alan, mmunokompromize (Renal TX'lı, Lenfomalı, KLL'li) hastaların dahil edildi i bir çalı mada FMT 20 hastada etkili bulunmu tur. Maalesef uzun dönem ve kontrollü sonuçlar bulunmamaktadır (10).

Sonuç olarak;

FMT bazı G S ve G S dı ı hastalıklarda etkili ve kabul edilebilir bir tedavi giri imidir. ntestinal mikrobiyotayı daha iyi tanıdıkça bugün patogenezini bilmedi imiz bir çok hastalıkta rolü oldu u ortaya çıkacaktır. Bu tedavinin en önemli eksisi, randomize kontrollü çalı maların çok az sayıda olmasıdır.