

İNTESTİNAL MİKROBİYOTA

ve

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU (FMT)

(Dışkı Nakli & Gaita Nakli)

Prof.Dr. Ahmet UYGUN

Ekim-2020 / İletişim : 0539 549 04 08 / ahmetuygun62@hotmail.com

Tanım, Tarihçe ve Giriş :

FMT tanım olarak (= fekal bakteriyoterapi = fekal transfüzyon = gaita nakli= dışkı nakli) sağlıklı bir donörden alınan gaitanın, çeşitli işlemlerden geçirilerek, alıcının GİS'ne yerleştirilmesi işlemidir.

Tarihte ilk kez, Dışkı Nakli, ilk kez 4. yüzyılda, ağız yoluyla “Sarı Çorba” adıyla Çin’de **Ge Hong** tarafından gıda zehirlenmesi ve ciddi diyare de oral olarak kullanılmıştır.

16. yüzyılda yüksek ateş, kronik diyare ve konstipasyonda kullanılmıştır.

17. yüzyılda veteriner tıbbında yaygın olarak kullanılmış,

20.yüzyılda “Sıcak deve feçesi” **Bedouins** tarafından tavsiye edilmiş, 2. Dünya savaşında, Afrikada Alman askerleri tarafından kullanılmıştır.

1958’de insanda, modern tıpta, ilk kez **Eiseman B.** tarafından kullanılmıştır.

Son zamanlarda, çeşitli klinik durumlarda ve antibiyotiklere bağlı ishalin nedeni olan, Clostridium difficile enfeksiyonunun tekrarlayan ve dirençli ishal durumlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve **2013’de FDA tarafından**, Clostridium difficile enfeksiyonunun tekrarlayan ve dirençli ishal durumlarının tedavisi için onaylanmıştır.

Bu onay gaita naklinin başka hastalıklarda da onaylanmasını gündeme getirmiştir.

İnsan oğlu nasıl sağlıklı bir şekilde ayakta kalıyor?.

İnsan oğlunun sağlıklı bir şekilde yaşaması için mutlaka;

1-GİS’in mukozal bütünlüğü tam olmalı,

2-İmmün sistem fonksiyonları yeterli olmalı ve

3-Sağlıklı bir mikrobiyotasının olması şarttır.

Çünkü bunlardan birisi eksik yada yetersiz olursa, mutlaka çeşitli derecelerde ve çok çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaya başlarlar.

Örneğin mikrobiyotamız; patojen bakterilerin ve virüslerin çoğalmasını inhibe ederek, biyolojik bir bariyer oluşturur, ayrıca patojen bakterilerin yapışmasını ve translokasyonunu inhibe eder.

Daha da önemlisi, Ig G, Ig A, Ig M'yi sentezleyerek kazanılmış immüniteye katkı sağlayarak, intestinal mukozayı korur.

Mikrobiyotamız, bunlara ilave olarak, çeşitli reseptörler vasıtası ile, gastrointestinal motiliteyi düzenleyerek, enterik sinir sisteminin fonksiyon ve bütünlüğünü sağlarlar, tüm bunlara ilaveten, Üç major besin maddesinin ve vitaminlerin sentezini sağlayarak yaşamımıza katkı sağlarlar. Yani sağlıklı bir intestinal mikrobiyotamız yok ise sağlıklı bir şekilde yaşamamız mümkün değildir.

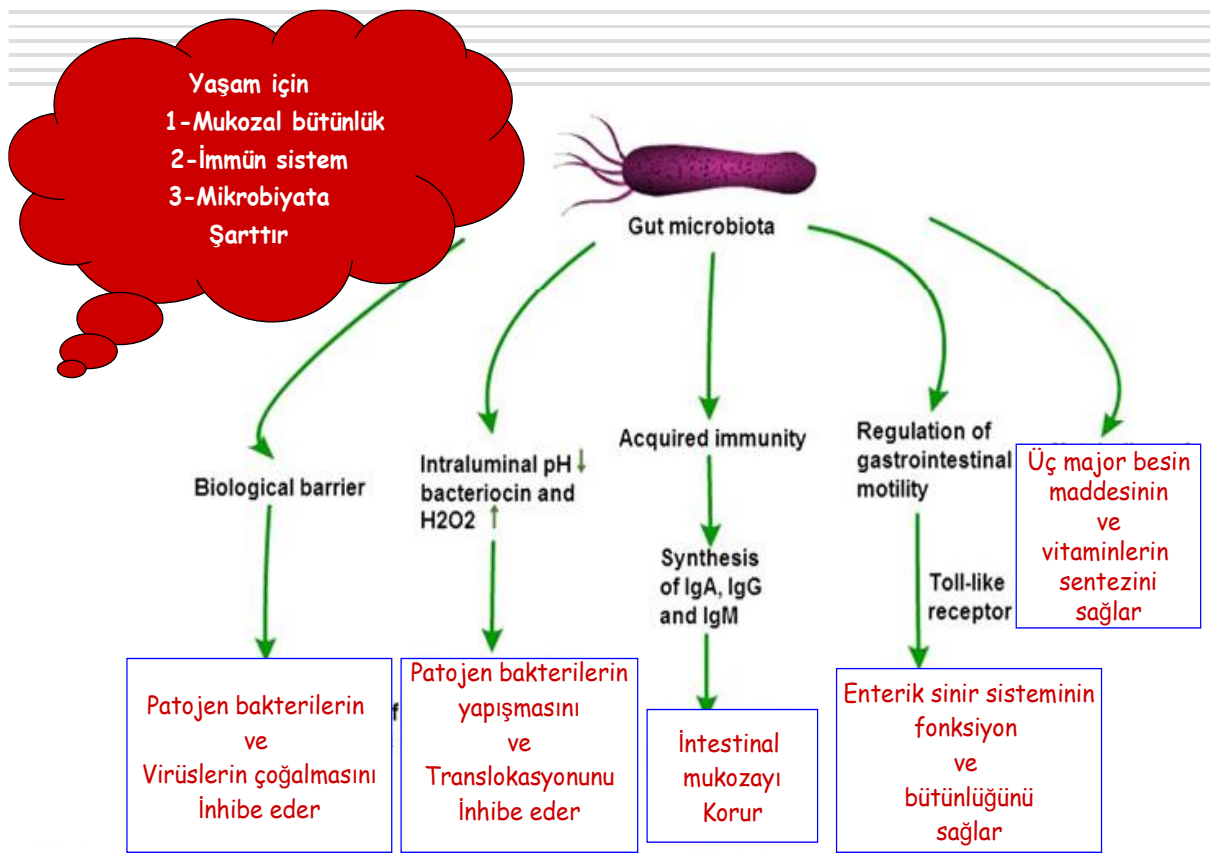
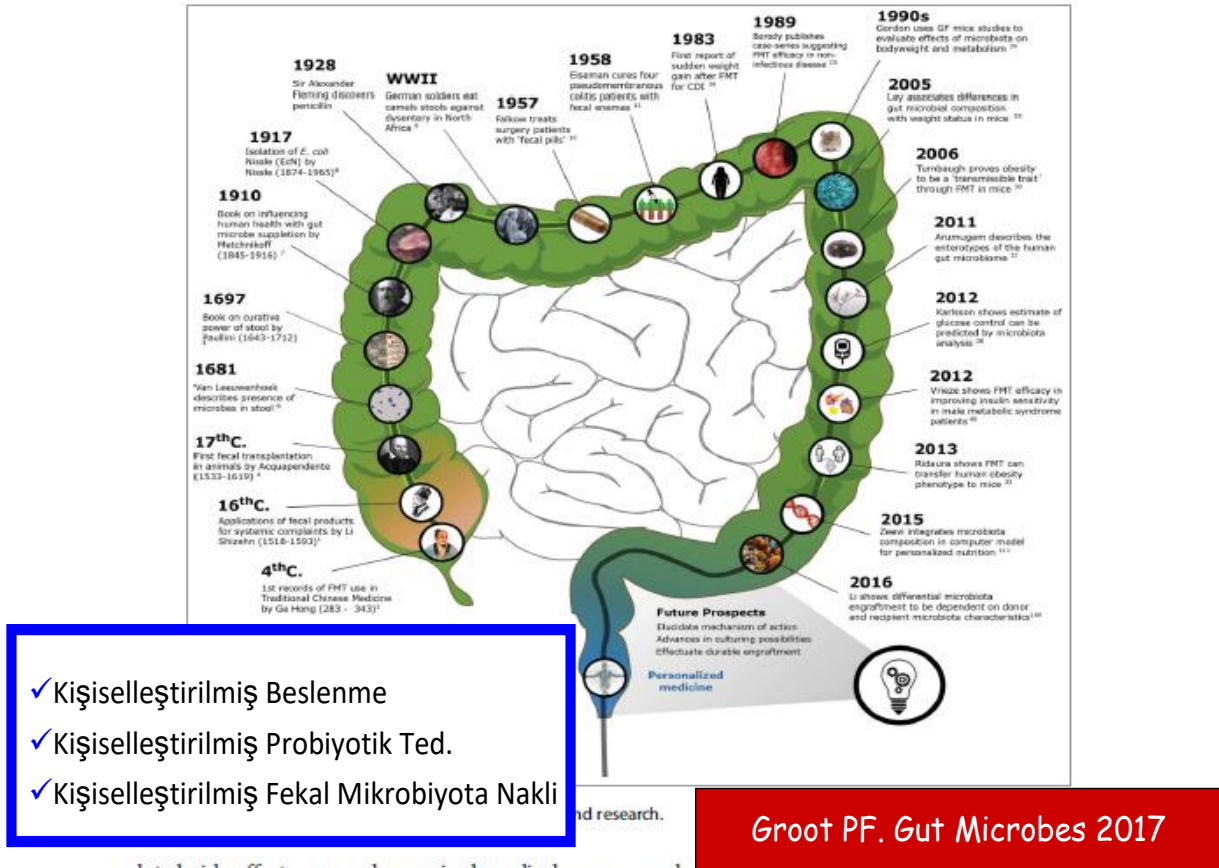


Figure 1 The role of gut microbiota in the regulation of host physiology. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

✓ Journal of Gastroenterology and Hepatology (32) 2017

2017' ye gelindiğinde, bu konu ile ilgilenen bilim adamlarının edindiği tecrübelerle göre, insanlara için artık mutlaka,
Kişiselleştirilmiş beslenme,
Kişiselleştirilmiş probiyotik tedavisi,
Kişiselleştirilmiş fekal mikrobiyotaya naklinin uygulanması gerektiği ortaya konulmuş ve dünyadaki çalışmalar bu yöne kaymıştır.



İnsan vücudunda yaklaşık 100 TRİLYON mikroorganizma (bakteri, virus, mantar, parazit ve archaea) vardır. Kalın barsak tek başına vücudumuzdaki tüm mikroorganizmaların %70'i barındırmaktadır. Bu muhteşem dünyanın elamanları birbirine saygılı bir şekilde yaşadığı sürece hayat gayet mutlu ve sağlıklı bir şekilde devam eder.

İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 10^{14} mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. Yani insan vücudundaki mikroorganizmanın sayısı, toplam insan hücre sayısından 10 kat fazladır.

Bağırak mikrobiyotası, immün sistemin gelişmesinde ve çeşitli metabolik olayların düzenlenmesinde dahil, insan sağlığının idamesinde anahtar rolü olduğuna yukarıda değinmiştik.

Gastrointestinal sistem yaklaşık 200 m² yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyonu (çoğalması) için en uygun ortamdır.

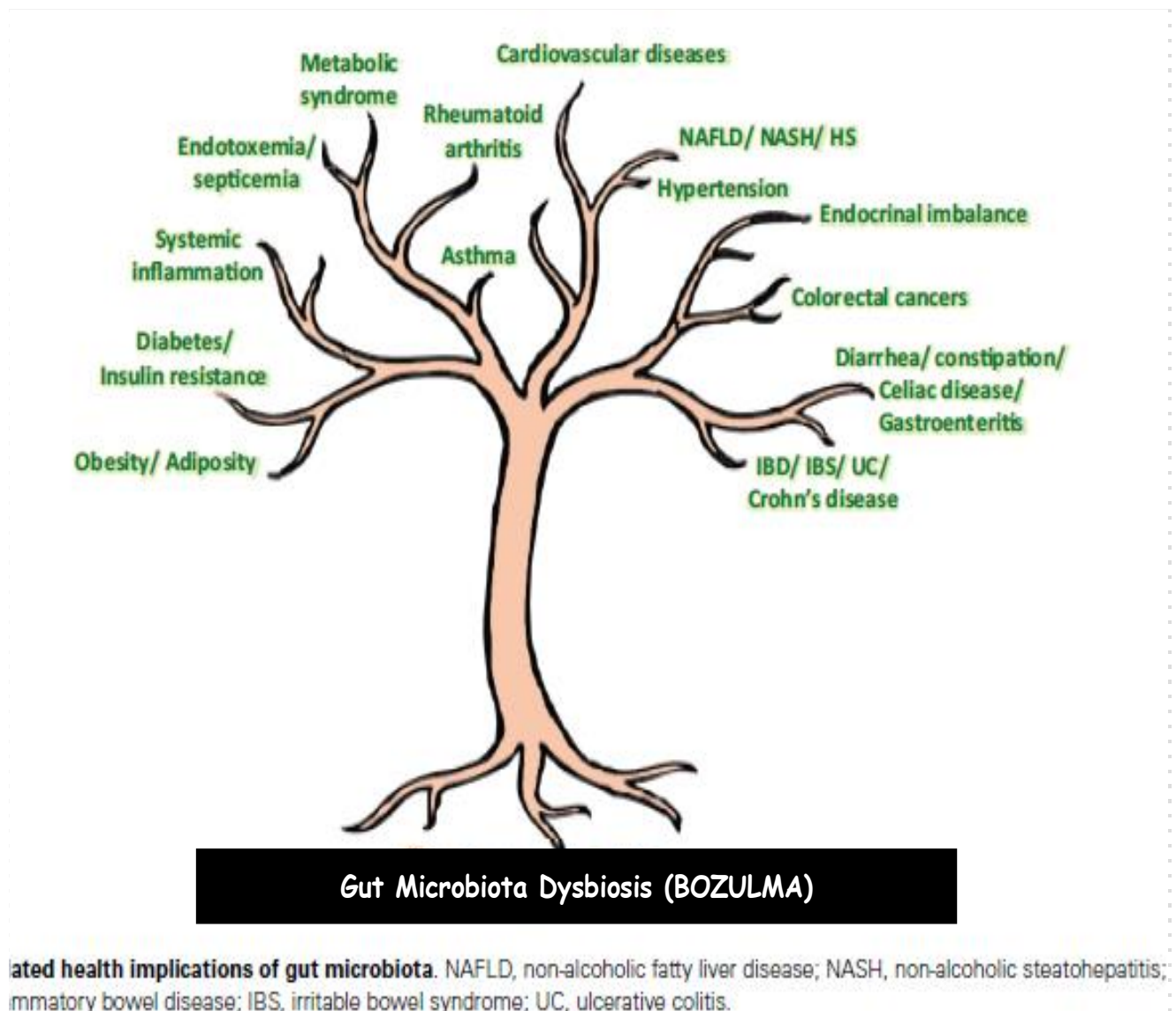
Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır.

İnsan mikrobiyotasındaki çeşitlilik dengeli bir şekilde ve birbirine saygılı bir şekilde yaşayarak devam ederse, ki buna **“diversity” (çeşitlilik)** diyoruz, sorun

olmadan sağlıklı bir şekilde yaşarız. Bu çeşitlilik, patojen mikroorganizmalara karşı intestinal biyolojik bir bariyer oluşturma ve İmmün sistemin intestinal homeostasis'nin yani dengesinin idame ettirilmesi gibi esas role sahiptir.

Ancak, bağırsak mikrobiyotasında, sayısında ya da kalitesinde değişiklik olursa, yani bir yada birkaç türün hakim hale gelmesi ile, birbirine eşit ve saygılı yaşam bozulup, bir yada birkaç türün hakimiyeti ile sağlıklı yaşam bozularak, bir çok hastalık ortaya çıkabilir, ki bu bozulmaya biz **“disbiyozis” (bozulma = dengenin kaybolması)** diyoruz. Dysbiosis'e sebep olan en önemli faktörler, antibiyotikler, diyet ve çevresel faktörlerdir.

Barsaktaki dengenin bozulması ile aşağıdaki tüm hastalıklar ortaya çıkmaktadırlar.



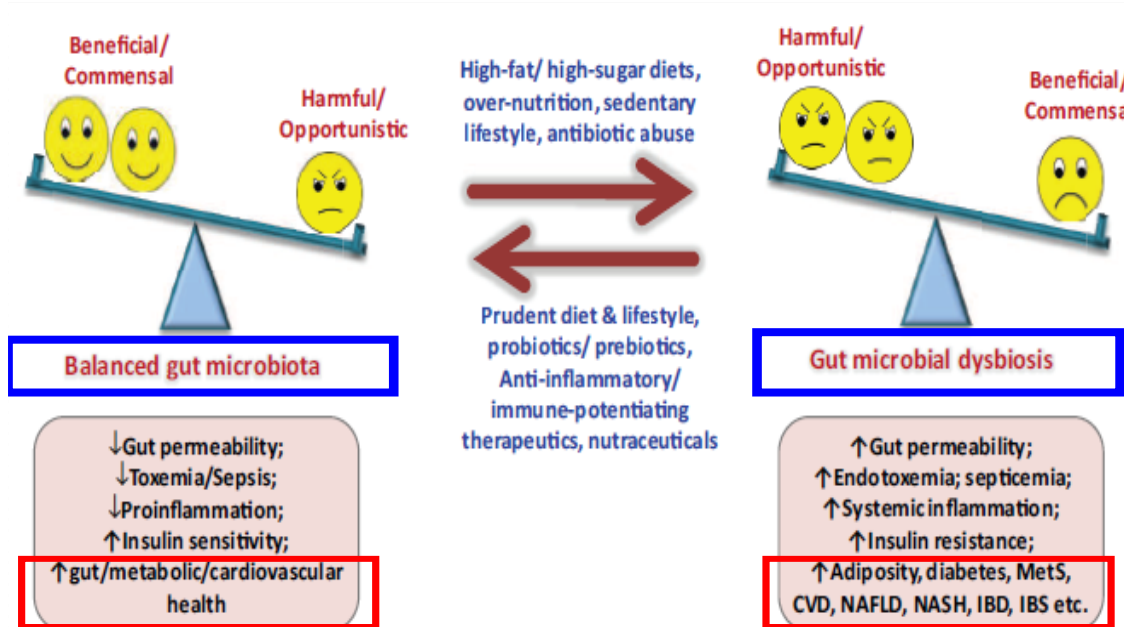
Bağırsak mikrobiyotasındaki bozulma (=Dysbiosis)'nın ortaya çıkması ile GİS'de çok önemli hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Özellikle çocukluk çağında ve ileri yaşta, antibiyotik kullanımına bağlı ishalin önemli nedeni olan, C.

Difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolit, Ülseratif Kolit, Chron Hastalığı, İrritable Barsak Sendromu(Sinirli barsak sendromu), Kronik ishal , kronik konstipasyon, kronik yorgunluk sendromu ve intestinal yaygın mantar enfeksiyonları en yaygını Candida gibi hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Aynı zamanda GİS dışında, Tip-1 ve Tip-2 diyabetes mellitus, obezite, karaciğer yağlanması, insülin direnci, ateroskleroz, hipertansiyon gibi **metabolik**, multiple skleroz, myastenis graves, miyoklonik distoni, Çöliyak hastalığı, Sedef hastalığı, Hashimoto's thyroiditi gibi **otoimmün**, ekzama gibi çeşitli deri ve çeşitli **allerjik** hastalıklar ve Autism, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve demans, depresyon, hepatik ansefalopati ve siroz gibi **nöropsikiyatrik bozukluklar** ile ilişkilidir.

Ayrıca son yıllarda, kemik iliği nakli yapılan hastalarda bağırsak graft-versus-host hastalığı, idiopathic thrombocytopenic purpura, çoklu antibiyotik kullanımına bağlı direçli enfeksiyonlarda (Multidrug-resistant organisms infections) ve ölüme yakın kritik hastalarda çoklu organ disfonksiyonu (Multiple organ dysfunction in critical patients) geliştiği zaman intestinal mikrobiyotanın bozulduğu ve bozulma ile yakın ilişkili olduğu vurgulanmış ve bu hastalarda fekal nakil yapıldığı zaman çok iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Yani aşağıdaki tabloda'da görüldüğü gibi, zararlı bakteriler hakim hale gelip, yararlı bakterilerin sayısını geçer ise tabloda görülen hastalıklar ortaya çıkmaktadır.



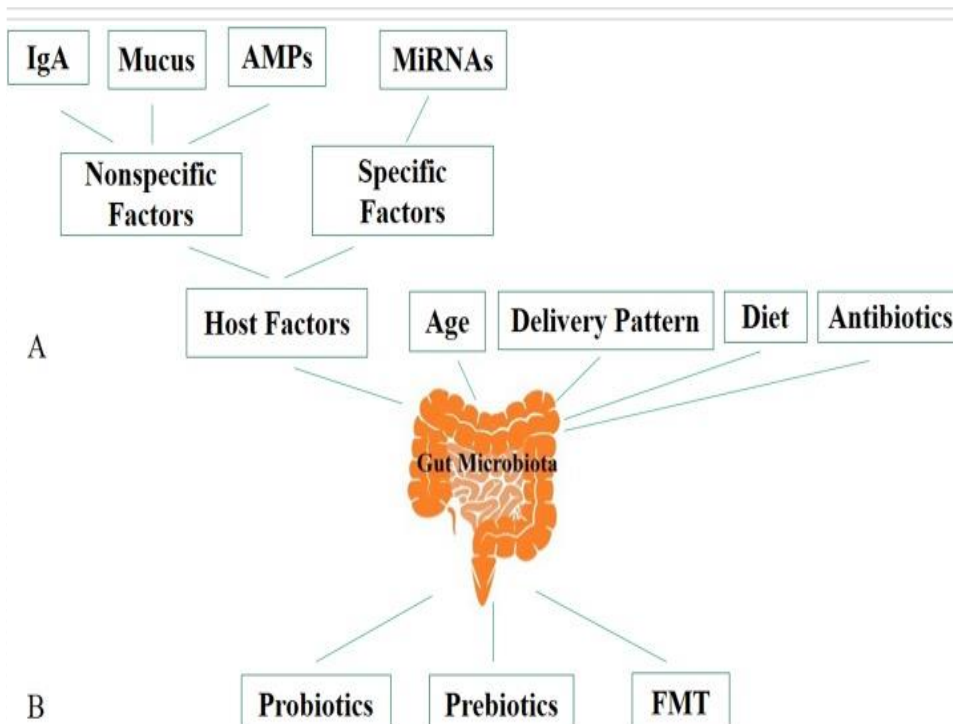
Nagbal R. Frontier in Medicine 2014

İntestinal mikrobiyota; insanlarda beslenme, metabolik, fizyolojik ve immünolojik birçok olayda önemli rol oynamaktadır. İntestinal sistem

mikrobiyotası bu özellikleri nedeniyle son yıllarda ilgi odağı haline gelmiş ve son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmanın konusu olmuştur.

Bu çalışmaların artması ile birlikte sanıldığı aksine, GİS mikroflorasının fizyolojik koşullar dışında mikrobiyotanın bozulması ile yukarıda sayılan bir çok hastalıkta önemi ortaya çıkmış ve bunların tedavisi için gaita nakli günümüzün önemli tedavi metodlarından birisi haline gelmiştir.

Aşağıdaki tabloda görüldüğü gibi bağırsak mikrobiyotası başta antibiyotikler olmak üzere bir çok faktörden etkilenmektedir. İntestinal mikrobiyotanın bozulması ile ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde, prebiyotikler, probiyotikler ve fekal mikrobiyota nakli son zamanlarda (gaita nakli) kullanılabilecek son tedavilerdir.



Bu giriş bilgilerinden sonra, İntestinal mikrobiyota ve gaita nakline daha detaylı bakmak gerekirse;

İntestinal mikrobiyota nedir?

İnsanlarda gastro intestinal sistem mikrobiyotası çok sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizma tarafından oluşturulmuş kompleks ve dinamik bir ekosistemdir. Bu ekosistemde bulunan bakteri sayısı ve çeşitliliği konusunda net bilgilere ulaşmak oldukça zordur. Mevcut kültür ve yöntemler ile günümüze kadar yapılan çalışmalarda, gastrointestinal sistemde 400 kadar bakteri izole edilebilmişse de toplamda 35.000'den fazla bakteri türünün olduğu tahmin edilmektedir.

İnsan gastrointestinal sisteminde, 100 - 160 trilyon arasında mikroorganizma ortak bir şekilde yaşamaktadır. Bu sayıdaki mikroorganizma, tüm vücüddaki hücre sayısından 10 kat daha fazladır. Yaklaşık 800-1000 farklı bakteri türü ve 7000'den fazla farklı suş bağırsakta yaşamaktadır.

Bağırsagımızda bir denge içinde yaşayan bu muhteşem dünyanın üyeleri esas itibarı ile 2 gruptan oluşmaktadır.

Bunlardan en dominant olanları, gram negatif, Bacterioidetes ve Proteobacteria, gram pozitif olanları ise, Firmicutes ve Actinobacteria grubudur. Bacteroides ve Firmicutes'ların dışında intestinal florada bulunan diğer önemli anareob bakteriler arasında Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria, Lentisphaerae, Spirochaet ve Cyanobacteria'lar sayılabilir.

Bağırsak mikrobiyotası, sağlığımızın idame ettirilmesine esas katkıyı sağlayan önemli bir özel doku grubudur. İlaveten immün sistemi, beslenme durumunu ve metabolik durum dahil, bireyin vital fonksiyonlarının bir denge içinde yaşamasına yardım eder.

Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte, virüsler, mantarlar ve birçok ökaryotik mikroorganizmalar insan mikrobiyotasında yer almaktadır. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı GIS'de olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmaktadır.

Fizyolojik koşullarda sindirim sistemi mikrobiyotasında son derece dinamik bir denge söz konusudur. Günlük diyet ve çevre değişiklikleri ile mikrobiyotada kısa süreli değişiklikler gözlenebildiği gibi, yaşlanmayla birlikte uzun süreli ve kalıcı değişiklikler meydana gelebilir.

Özellikle diyet alışkanlığı gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen majör faktörlerden birisidir. Karbonhidratlardan zengin beslenme alışkanlığı, mikrobiyotada belirgin değişikliklere yol açarken; insanlarda özellikle inulin içeren prebiyotik tüketimi F. Prausnitzii ve Bifidobacterium'ların florada daha baskın hale gelmesine yol açmaktadır.

İntestinal mikrobiyotanın oluşumu ve gelişimi nasıldır?

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. Doğum esnasında yenidoğan, vajinal kanaldaki birçok mikroorganizma ile karşılaşarak sindirim sistemi mikrobiyotasını oluşturur. Yenidoğanlarda yapılan çalışmalar, doğum şeklinin direkt olarak bebeğin sindirim sistemi mikrobiyotası ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Vajinal doğum ile dünyaya gelen bebeklerde, bebeğin intestinal mikrobiyotasını, annenin genitoüriner sistem mikroorganizmaları oluştururken, sezaryen ile doğum gerçekleştiğinde, bebeğin intestinal sisteminin, deri mikroorganizmalarına benzer şekilde oluştuğu görülmüştür.

İnfanlarda gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen diğer önemli faktörler; beslenme şekli, gestasyonel yaş, hospitalizasyon ve infantil dönemde sık antibiyotik kullanımıdır. Bu konuya en iyi örneği anne sütü ile beslenen infanlardaki mikrobiyota ile, formül mamalar ile beslenen infanların mikrobiyotası arasındaki fark gözler önüne serer. Anne sütü ile beslenen infanlarda mikrobiyotanın çoğunu bifidobakteri'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infanların gastrointestinal sistem mikrobiyotasında Escherichia coli, Clostridium difficile, Bakteroides fragilis ve Laktobasil'ler baskın haldedir.

Yenidoğan ve infant döneminde, intestinal mikrobiyota oluşumundaki bu farklılık, immün sistem gelişiminde ve muhtemelen çocukluk çağı allerjik hastalıklarında önemli rol oynamaktadır.

Doğumdan sonraki süreçte sindirim sistemi mikroorganizmaları dinamik bir denge içerisinde şekillenmeye devam ederler ve bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota genç bir insanın sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelmeye başlar, 3 yaşında büyük oranda erişkine benzer, 6 yaşında ise tamamen erişkin gibi olur ve çeşitli nedenler ile bozulmaz ise ileri yaşlara kadar aynı kalır.

Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini almıştır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini Firmicute ve Bacteroides'ler oluşturur. Yaşlanma ile birlikte intestinal mikrobiyotada bir takım değişiklikler meydana gelir. Geriatrik popülasyonlarda yaşlanma ile mikrobiyotada, hem bakteri sayısında hem de çeşitliliğinde belirgin azalmalar meydana gelmektedir. Diğer yandan yaşlılıkta, mikrobiyotadaki değişiklikler, diğer sistemik hastalıkları, diyet alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar ve bireyin yaşadığı çevre (bakım evi, hastane, ev vb.) ile sıkı ilişki göstermektedir.

Sağlıklı insanlardaki intestinal mikrobiyota dengesi nasıl değişmektedir ve bu değişim sonrası hangi hastalıklar oluşabilir ?

Son yıllarda yapılan bu çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın aslında birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal immün sistem fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ" gibi davrandığı anlaşılmıştır.

Normal insan intestinal mikrobiyotası, 100-160 trilyon arasında değişen miktardaki kompleks bir mikroorganizma dengesi ile yaşamı sağlıklı bir şekilde devam ettirmektedir.

Bu doğumda başlayan, insanın kendine özel olan, intestinal mikrobiyotası, çeşitli çevresel faktörler, diyet değişiklikleri ve beslenme farklılıkları ve ilaçlar ki özellikle antibiyotikler, intestinal mikrobiyotanın dengesi üzerine olumsuz etki ederek, intestinal dysbiosis denilen, mikroflarının dengesiz hale gelmesi, yani bozulması ile gastrointestinal sistem ile ilgili veya gastrointestinal sistem dışı bir

çok hastalığın patogeneğinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Tablo-1’de görüldüğü gibi.

Tablo-1 : İntestinal Mikrobiyotanın Dengesinin Bozulması İle İlişkili Olan Hastalıklar Nelerdir :

1- Gastrointestinal Kaynaklı Olanlar :

- İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (ÜLSERATİF KOLİT, CHRON HAST.)
- Tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu
- İrritabl Bağırsak Sendromu
- Kronik ishal
- Kronik Kabızlık
- Kolelitiasis
- Kolorektal kanser
- Hepatik ansefalopati
- FMF
- Gastrik karsinoma ve Lenfoma

2- Gastrointestinal Dışı Olanlar :

- Diabetes Mellitus ve İnsülin Rezistansı
- Non-alkolik karaciğer yağlanması,
- Obezite
- Atopi, Ekzama, Allerji, Saman nezlesi, Astma
- Autizm
- Demans
- Depresyon
- Parkinson hastalığı
- Alzimer hastalığı
- Duygu Bozukluğu
- Multibl Skleroz
- Myoclonis Distrofia
- Artritis
- Fibromyaljia
- Otoimmün bozukluklar
- Kronik Yorgunluk Sendromu
- Hiperkolesterolemi
- İdiopatik Trombositopenik Purpura
- Okzalik Asite bağı böbrek taşı

Bu konuda, gerek GİS ile ilgili, gerekse GİS dışı hastalıklarla ilgili olarak bizim çalışmamızda ve dünyada yapılan çalışmalarda elde edilen iyileşme oranları, çalışmaların büyük çoğunluğunda birbirine benzer oranlardadır.

GIS ile ilgili olarak, inflamatuvar bağırsak hastalığında, tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonunda, GIS dışı, diabetes mellitus ve insülin rezistansı ile ilgili olarak, randomize klinik çalışmalarda, FMT yararlı bulunmuştur.

İdiopatik kabızlık, İBS, autism, Kronik yorgunluk sendromunda, fibromiyaljide, İTP’de, metabolik sendroda, multibl sklerozda, myoklonüs distoniada ve parkinson hastalığında yapılan ve yayınlanan vaka serilerinde FMT yararlı bulunmuştur.

FMT’nun dünyadaki en sık yapılan endikasyonu, 1978’de tespit edilen antibiyotik kullanımına bağlı, psödomembranoz enterokolit’in nedeni olan, Clostridium Difficile enfeksiyonudur. Bu konuda yapılan çalışmalarda % 90’lara varan oranda başarılı sonuçlar yayınlanmıştır.

Ayrıca 2017’de yayınlanan “ Klinik pratikte FMT konusundaki Avrupa konsensüs toplantısında” Clostridium Difficile enfeksiyonunun tedavisinde, FMT, kuvvetle tavsiye edilmiştir.

FMT, Clostridium Difficile enfeksiyonundan sonra, en çok İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında çalışılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir.

İlk kez Ülseratif kolitte 1989 yılında, aminosalisilatlarla ve kortikosteroidlere dirençli olan vakalarda uygulanmış. 6 hafta sonra semptomlar tamamen iyileşmiş, endoskopik görünüm tamamen düzelmiş ve biyopside aktif inflamasyon tespit edilememiştir.

Daha sonra ÜK ve CH da ciddi oranda olumlu sonuçlar vaka bildirimi şeklinde yayınlanmaya başladı.

İlk sistemik araştırma (27 ÜK, 12 CH ve 2 sınıflandırılmamış vaka içeren) 2012 yılında yayınlandı. Bu yayındaki remisyon oranı % 63 olarak bildirilmiştir.

İBH’lı hastalarda yapılan ikinci sistemik araştırma, 2014 yılında yayınlandı ve bu araştırmada başarı oranı % 77.8 olarak bildirildi.

Daha sonra yayınlanan 122 hastayı içeren (79 ÜK, 39 CH ve 4 sınıflandırılmamış) 18 çalışmanın meta analizinde, (9 kohort, 8 vaka bildirimi ve 1 randomize kontrollü çalışma), FMT sonrası klinik iyileşme vakaların % 45’de başarılmıştır (54/119).

Bu araştırmada sub grup analizlerine bakıldığında dikkat çekiçi nokta, Crohn hastalarında genç yaşta başarı oranı çok yüksek olarak tespit edilmiştir. 7 yaş grubundaki CH’da iyileşme % 60.5, 20 yaş grubundaki CH’da % 64.1 olarak bildirilmiştir.

Son zamanlarda, ÜK’de FMT’nun etkisini değerlendiren 4 adet plasebo kontrollü randomize, 9 adet kohort ve 2 adet vaka serisin içeren meta analiz şeklinde araştırma yayınlandı.

Bu araştırmalardan ülseratif kolitte ortalama tam yani klinik, laboratuvar ve endoskopik olarak başarı oranı % 33’dür.

Bu araştırmalar içinde sadece 1 araştırma ki bu araştırma, 50 hastada yapılmış ve klinik iyileşme, FMT yapılmış ÜK'li hasta grubunda % 30.4 iken, kendisinden, otolog olarak yapılan kontrol grubunda %25 iyileşme tespit edilmiş ve istatistiki olarak önemli bir fark bulunamamıştır. Fakat bu araştırmadaki problem bütün FMT nakli nazoduodenal (burundan) tüple yapılmıştır.

Bu yol çokta tercih edilmemektedir ve başarı oranı, alt GiS de kolonoskopi ile yapılanı göre, iyileşme oranının, düşük olduğu 2017'de yayınlanan " Klinik pratikte FMT konusundaki Avrupa konsensüs toplantısı" raporunda bildirilmektedir.

CH da maalesef çalışma ve vaka bildirimleri oldukça azdır. Çinden rapor edilen 30 CH'nı içeren bir araştırmada, ilk aydaki klinik düzelme ve kilo alma oranı % 86 .7, total klinik iyileşme oranı % 76.7 olarak bildirilmiştir.

2015 başladığımız ve 2017 de bizim yayınladığımız, tüm medikal tedavilere dirençli 2 yıllık takiplerini bitiren, 30 ÜK hastalarına uyguladığımız FMT'nun klinik, laboratuvar ve endoskopik değerlendirilmesini içeren bizim çalışmamızda, klinik iyileşme %70 iken, tam iyileşme oranını (klinik, laboratuvar ve endoskopik) % 43.3 olarak tespit ettik .

Clinical Trial/Experimental Study

Medicine®

OPEN

Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis

Ahmet Uygun, MD^a, Kadir Ozturk, MD^{a,*}, Hakan Demirci, MD^a, Cem Oger, MD^a, Ismail Yasar Avcı, MD^b, Turker Turker, MD, PhD^c, Mustafa Gulsen, MD^a

Abstract
Background: Fecal microbial transplantation (FMT) provides to replace beneficial bacteria with more favorable microbiomes in recipient with dysbiosis. The aim of the present study was to prospectively investigate the efficacy of FMT by assessing the clinical and endoscopic response in patients with ulcerative colitis (UC) who had failed anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.
Methods: In this prospective and uncontrolled study, 30 patients with UC were included. All medications except mesalazine were stopped 4 weeks before FMT. Colonoscopy was performed both before and after FMT. To assess the efficacy of FMT, Mayo scores were calculated at week 0 and week 12. A total of 500mL extracted fresh fecal suspension was administered into the 30 to 40 cm proximal of terminal ileum of recipients.
Results: After FMT, 21 of the (70%) 30 patients showed clinical response, and 13 of the 30 (43.3%) patients achieved clinical and endoscopic remission at the week 12. Nine patients (30%) were accepted as a nonresponder at the end of the week 12. There was no significant difference among donors concerning both the rate of clinical remission and clinical response. No adverse events were observed in the majority of patients during FMT and 12 weeks follow-up. Seven patients (23.3%) experienced mild adverse events such as nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and fever after FMT.
Conclusion: FMT could be considered as a promising rescue treatment modality before surgery in patients with refractory UC. Besides, FMT also appears to be definitely safer and more tolerable than the immunosuppressive therapy in patients with UC (NCT02575040).

Mart 2017

2017'de yayınlanan diğer bir araştırma, şu ana kadarki en fazla sayıdaki FMT yapılmış yayını içeren çalışma Çinde yapılmıştır. Konstipasyon (276 vaka) iyileşme oranı % 40.2, Recurrent Clostridium Difficile infection (61 vaka) iyileşme oranı % 85.2, ÜK (44 vaka) iyileşme oranı % 34.1, irritable bowel

syndrome (İBS) (15 vaka) iyileşme oranı % 46.7, CH (10 vaka) iyileşme oranı % 30 olarak bildirilmiştir.

Ayrıca 2017’de bunlara ilaveten, dünyada ilk kez, mülti donörlerden hazırlanan FMT’nun 85 ÜK’li hastadaki, randomize plasebo kontrollü araştırmanın sonuçları Avustralya’dan yayınlandı. ÜK’li hastalardaki iyileşme % 27, Plaseboda %8 olarak yayınlandı.

Yapılmış olan tüm araştırmalardaki en büyük eksiklik, hemen hemen tamamında, ya inen kolona yada en fazla splenik fleksüraya (sol kolon başı) kadar gidilmiş ve buraya bırakılmıştır. Çünkü bu hastalarda barsakta çok değişik şekilde yara ve ülser lezyonlar vardır. Bu lezyonlar kanamalı olduğu için perforasyona (delinmeye) çok meyillidir. Bu nedenle araştırmacılar bu riski dikkate alarak ileriye, yani yukarıya gitmemişlerdir. Bu da mikrobiyota materyalinin barsakta kolonize olması, yani üremesi için gerekli olan en az 4-6 saat kalmasını güçleştirmektedir. Bu durum başarı oranını doğal olarak azaltmaktadır.

Biz bütün vakalarda çok dikkatle ve yavaş olarak, aspire ederek, loop yapmadan, yukarıya yani kalın bağırsağın başı, ince bağırsağın sonu dediğimiz çekum ve ileuma kadar geçerek, mikrobiyotayı buraya bırakıyoruz ve sağ yana yatırarak mikrobiyota materyalinin en az 5-6 saat bağırsakta kalmasını sağlıyoruz.

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında, bu konudaki bu günkü hipotez, anormal mikrobiyotanın, yani çeşitliliği bozulmuş mikrobiyotanın, hem epitelyal geçirgenliğini artırarak hemde nocicptive duyu yollarını aktive ederek ve ilaveten enterik sinir sistemini bozarak, mukozanın doğal immün cevabını bozarak etkili olmaktadır.

İBH’nın aksine, İBS’de mikrobiyotanın rolü ile ilgili araştırmalar yeni ortaya çıkmaktadır. Son bir araştırmada İBS’de bazı bakterilerin sayısının azaldığı, bazı bakterilerin ise arttığı tespit edilmiştir. FMT ile normal intestinal denge sağlanarak semptomların düzeldiği görülmüştür.

Bu gün itibarı ile Gülhane Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji kliniğinde, Ülsertaif kolit, Chron hastalığı, kronik kabızlık, kronik ishal, Clostridium Difficile ye bağlı ishal, diyabet, obezite ve multibl sklerozda toplam 1000’nin üstünde hastaya gaita nakil işlemi yapılmıştır. Şu ana kadar malasef 1 hastada delinme ortaya çıkmış ve cerrahiye verilerek gerekli tedavi uygulanmıştır.

Bunlardan 35-40 tanesinde üstten jejunoskopi ile jejenuma uygulama yapılmıştır. Diğerlerine kolonoskopi ile ileuma uygulama yapılmıştır.

Ancak sadece ülsertaif kolit ile ilgili araştıma sonuçlarımız yayınlanmıştır.

Bu gün itibarı ile dünyada, hastalarını 5 yıl takip etmiş ve 5 yıllık sonuçlarını dünya tıp literatürüne sunabilen tek klinik, Gülhane Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji EAH kliniğidir. Bu sonuçlar **16 Şubat 2020’de**, Avrupa

ÜLSERATİF KOLİT, CROHN HASTALIĞI toplantısında (ECCO), **Avusturya'nın başkenti Viyana'da** tarafımdan tüm Dünya sözlü olarak sunulmuştur.



**Long-term Results of 5 Years
of Fecal Microbiota Transplantation
for Treatment of Refractory Ulcerative Colitis**

Prof. Dr. Ahmet UYGUN
Health Sciences University Gülhane Medical Faculty
Department of Gastroenterology Ankara / TURKEY
15 th Congress of ECCO – Inflammatory Bowel Diseases 2020
February 2020 in Vienna / AUSTRIA

**ECCO
2020**

5 yıllık sonuçlarımız aşağıdaki şekildedir.

Bu sonuçlar Dünya tıbbına çok önemli katkı sağlamıştır.

Tabloda görüldüğü gibi;

Tam cevaplı hasta oranı : % 37.1

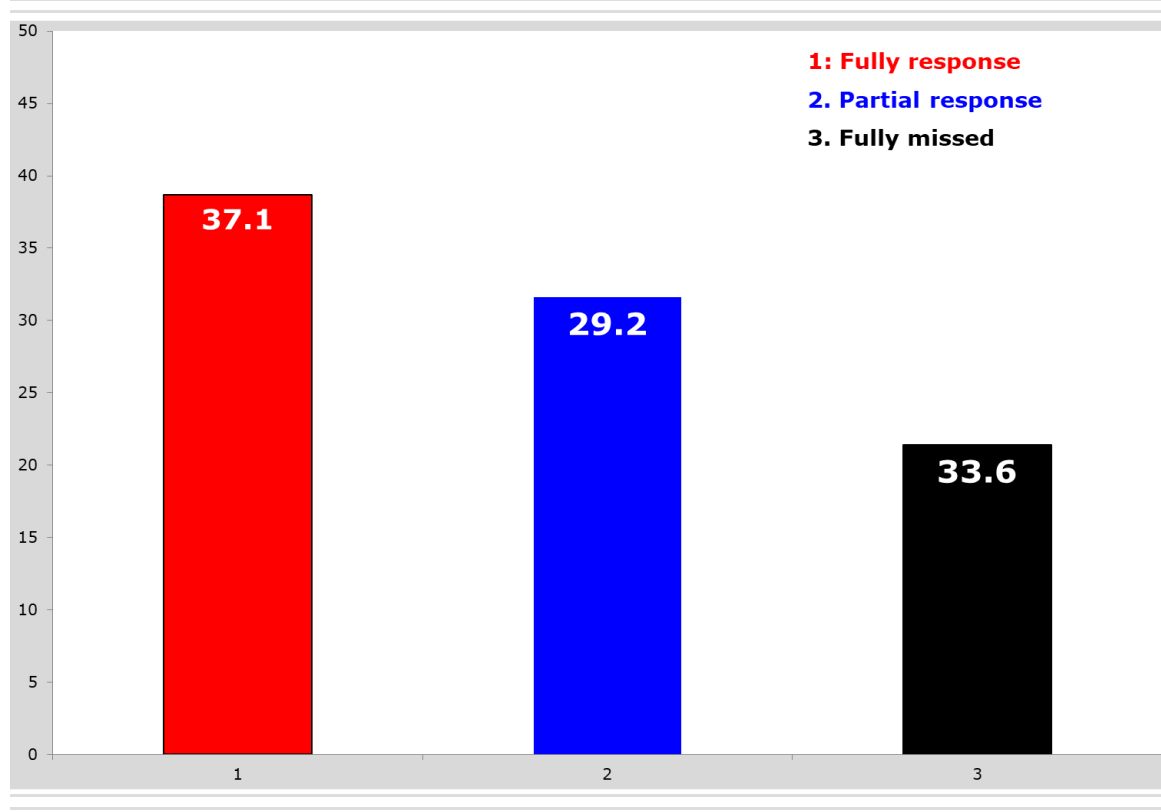
(%100 klinik + laboratuvar + endoskopik olarak düzelmiş hasta oranı).

Kısmi cevaplı hasta oranı : %29.2

(Laboratuvar olarak %70, klinik ve endoskopik olarak % 50-75 oranında düzelmiştir)

Cevapsız : % 33.6

(Tekrarlı FMT yapıldı, değişik nedenler ile cevap alınamadı)



Fekal mikrobiyota nakli ile ilgili dünya literatürüne baktığınızda, sadece 2019 yılında 370 araştırma yapıldığı görülmektedir. Bu sayı fekal mikrobiyotanın ne kadar güncel ve önemli olduğunun bir göstergesidir.

Search results
Items: 1 to 20 of 370

1. [Neohesperidin Prevents Colorectal Tumorigenesis by Altering the Gut Microbiota](#).
Gong Y, Dong R, Gao X, Li J, Jiang L, Zheng J, Cui S, Ying M, Yang B, Cao J, He Q. *Pharmacol Res*. 2019 Sep 24;104460. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104460. [Epub ahead of print]
PMID: 31560944
[Similar articles](#)
2. [Microbiota of MR1 deficient mice confer resistance against Clostridium difficile infection](#).
Smith AD, Foss ED, Zhang I, Hastie JL, Giordano NP, Gasparyan L, VinhNguyen LP, Schubert AM, Prasad D, McMichael HL, Sun J, Beger RD, Simonyan V, Cowley SC, Carlson PE Jr. *PLoS One*. 2019 Sep 27;14(9):e0223025. doi: 10.1371/journal.pone.0223025. eCollection 2019.
PMID: 31560732
[Similar articles](#)
3. [Management Considerations for Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis Based on Management of Inflammatory Bowel Disease](#).
Abu-Sbeih H, Wang Y. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Sep 27. pii: izz212. doi: 10.1093/ibd/izz212. [Epub ahead of print]
PMID: 31560045
[Similar articles](#)

[Fecal microbiota transplantation as an effective initial therapy for pancreatitis complicated with](#)

Bu konudaki sadece 2019 literatürüne bakılınca, en ilgi çekici araştırma sonuçlarını paylaşmak gerekirse,

Alzheimer's hastalığında Fekal mikrobiyota Naklinin potansiyel bir tedavi olabileceği bulunmuş ve vurgulanmıştır.

- ✓ **Sun et al. Translational Psychiatry (2019) 9:189**
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0525-3> Translational Psychiatry ARTICLE Open Access
- ✓ **Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice**
- ✓ Jing Sun1, Jingxuan Xu2, Yi Ling1, Fangyan Wang3, Tianyu Gong4, Changwei Yang4, Shiqing Ye4, Keyue Ye4, Dianhui Wei4, Ziqing Song4, Danna Chen4 and Jiaming Liu1,4
- ✓ Abstract Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia in the elderly. Treatment for AD is still a difficult task in clinic.
- ✓ AD is associated with abnormal gut microbiota. However, little is known about the role of fecal microbiota transplantation (FMT) in AD. Here, we evaluated the efficacy of FMT for the treatment of AD. We used an APPsw/PS1dE9 transgenic (Tg) mouse model. Cognitive deficits, brain deposits of amyloid- β (A β) and phosphorylation of tau, synaptic plasticity as well as neuroinflammation were assessed. Gut microbiota and its metabolites short-chain fatty acids (SCFAs) were analyzed by 16S rRNA sequencing and 1H nuclear magnetic resonance (NMR). Our results showed that FMT treatment could improve cognitive deficits and reduce the brain deposition of amyloid- β (A β) in APPsw/PS1dE9 transgenic (Tg) mice. These improvements were accompanied by decreased phosphorylation of tau protein and the levels of A β 40 and A β 42. We observed an increases in synaptic plasticity in the Tg mice, showing that postsynaptic density protein 95 (PSD-95) and synapsin I expression were increased after FMT. We also observed the decrease of COX-2 and CD11b levels in Tg mice after FMT. We also found that FMT treatment reversed the changes of gut microbiota and SCFAs. Thus,
- ✓ **FMT may be a potential therapeutic strategy for AD.** 19

Bir diğer yayında, Ülseratif kolit tedavisinde, Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT)'nin, güvenli ve ümit verici bir tedavi olduğu tespit edilmiş ve yayınlanmıştır.

- **Drug Saf. 2019 Jul;42(7):869-880**
- **Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis.**
- Ding X1,2, Li Q1, Li P1,3, Zhang T1, Cui B1,3, Ji G1,3, Lu X4, Zhang F5,6.
- **Author information**
- Medical Center for Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, 121 Jiang Jia Yuan, Nanjing, 210011, China.
- Department of Geriatrics, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, 109 Longmian Ave, Nanjing, 211166, China.
- Key Laboratory of Holistic Integrative Enterology, Nanjing Medical University, Nanjing, 210011, China.
- Department of Geriatrics, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, 109 Longmian Ave, Nanjing, 211166, China. luxiang66@njmu.edu.cn.
- Medical Center for Digestive Diseases, The Second Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, 121 Jiang Jia Yuan, Nanjing, 210011, China. fzhang@njmu.edu.cn.
- Key Laboratory of Holistic Integrative Enterology, Nanjing Medical University, Nanjing, 210011, China. fzhang@njmu.edu.cn.
- **Abstract**
- **INTRODUCTION AND OBJECTIVE:**
- The therapeutic role of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis varies across different reports. This study aims to evaluate the long-term safety and efficacy of a strategy called step-up fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis.
- **METHODS:**
- Two clinical trials (NCT01790061, NCT02560727) for moderate-to-severe ulcerative colitis (Mayo score range 6-12) were performed from November 2012 to July 2017. Both studies were pooled for analysis on the safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis over a 1-year follow-up. The step-up fecal microbiota transplantation strategy included step 1: single fecal microbiota transplantation; step 2: two or more fecal microbiota transplantations; and step 3: fecal microbiota transplantations followed by immunosuppressants. Long-term clinical efficacy and adverse events were assessed, and multiple factors related to fecal microbiota transplantation were evaluated.
- **RESULTS:**
- Of 134 eligible patients in this real-world study, 81.3% (109/134) were included for analysis. The follow-up ranged from 1 to 5 years. Fecal microbiota transplantation-related adverse events were observed in 17.4% (43/247) of fecal microbiota transplantation procedures including one serious adverse event (myasthenia gravis) and 56 non-serious adverse events. Multivariable logistic regression analysis showed that both the method of preparation of microbiota from stool using the automatic system and the delivery method of colonic transendoscopic enteral tubing were associated with a lower rate of fecal microbiota transplantation-related adverse events ($p=0.023$, $p=0.017$, respectively). In total, 74.3% (81/109) and 51.4% (56/109) of patients achieved clinical response at 1 month and 3 months after step-up fecal microbiota transplantation, respectively.
- **CONCLUSIONS:**
- **Fecal microbiota transplantation should be a safe and promising therapy for ulcerative colitis.** The improved fecal microbiota preparation and colonic transendoscopic enteral tubing might reduce the rate of adverse events in ulcerative colitis. 20

Yine ülseratif kolit hastalarında, tedavi olarak, gaita nakli yapılan 536 hastanın meta-analizinde, FMT, güvenli ve etkili bir tedavi olduğu yayınlanmıştır.

- Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2019 Mar 1;58(3):202-208.
- **[Fecal microbiota transplantation for the treatment of ulcerative colitis: a Meta-analysis].**
- Mo R1, Ren RR2, Zhang XW1, Yang YS1.
 - School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China; Digestive Disease Center, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Medical College, Beijing 100853, China.
 - Digestive Disease Center, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Medical College, Beijing 100853, China.
- **Abstract**
- **Objective:** We aimed to evaluate the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of ulcerative colitis (UC) in this Meta-analysis.
- **Methods:** Literature related to FMT for the treatment of UC from PubMed, Embase, Cochrane databases, CNKI, VIP and Wanfang Data were searched and screened with update study in May 2018. Two independent investigators extracted information according to inclusion and exclusion criteria. The Meta-analysis was conducted by Stata 12.0 software.
- **Results: A total of 4 randomized controlled trials (RCTs) and 19 non-randomized controlled trials (non-RCTs) including 536 participants met the inclusion criteria.**
- Meta-analysis of RCTs showed that FMT significantly increased the clinical remission rate ($OR=2.47$, $95\%CI$ 1.40-4.33, $P=0.02$) and clinical response rate ($OR=1.86$, $95\%CI$ 1.15-3.02, $P=0.01$) in UC patients without increasing the incidence of severe adverse effects ($OR=1.40$, $95\%CI$ 0.51-3.79, $P=0.51$).
- The results from 19 non-RCTs showed that clinical remission rate in UC patients with FMT treatment **was 20%** ($95\%CI$ 13%-28%) and the clinical response rate was **50%** ($95\%CI$ 36%-65%).
- All adverse events were graded as mild and self-resolving.
- **No FMT-related severe adverse effects were reported.**
- **Conclusions: Our analysis suggests that FMT is a safe and effective method for the treatment of UC.**
- Considering several limitations of this Meta-analysis and previous clinical trials, further large-scale multicenter RCTs are still required to further verify the conclusion

En tartışmalı ve merak edilen konulardan biriside, GiS mantarlarında (Candida) Fekal mikrobiyota transplantasyonun etkisinin olup olmadığı ile ilgili idi. FMT yapılan, GiS'deki commensal, yani bir birine zarar vermeden yaşayan mikrobiyotanın elemalarının, patojen candidaları önlediği gösterilmiş ve yayınlanmıştır.

- **Microbiol Immunol. 2019 May;63(5):155-163. doi: 10.1111/1348-0421.12680. Epub 2019 May 15.**
- **Fecal microbiota transplantation prevents *Candida albicans* from colonizing the gastrointestinal tract.**
- Matsuo K1, Haku A1,2, Bi B1, Takahashi H3, Kamada N4, Yaguchi T3, Saijo S1, Yoneyama M1, Goto Y1,5.
- **Author information**
 - Division of Molecular Immunology, Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba, Japan.
 - Division of Innate Immunity, Department of Microbiology and Immunology, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.
 - Division of Bio-resources, Medical Mycology Research Center, Chiba University, Chiba, Japan.
 - Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA.
 - Division of Mucosal Symbiosis, International Research and Development Center for Mucosal Vaccines, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.
- **Abstract**
- Gut microbes symbiotically colonize the gastrointestinal (GI) tract, interacting with each other and their host to maintain GI tract homeostasis. Recent reports have shown that gut microbes help protect the gut from colonization by pathogenic microbes. Here, we report that commensal microbes prevent colonization of the GI tract by the pathogenic fungus, *Candida albicans*. Wild-type specific pathogen-free (SPF) mice are resistant to *C. albicans* colonization of the GI tract. However, administering certain antibiotics to SPF mice enables *C. albicans* colonization. Quantitative kinetics of commensal bacteria are inversely correlated with the number of *C. albicans* in the gut. Here, we provide further evidence that transplantation of fecal microbiota is effective in preventing *Candida* colonization of the GI tract. These data demonstrate the importance of commensal bacteria as a barrier for the GI tract surface and highlight the potential clinical applications of commensal bacteria in preventing pathogenic fungal infections.

Literatürde yayınlanan en ilginç sonuçlardan biriside, 79 yaşındaki mental deprese olan yaşlı bir hastanın, 7 yaşındaki torunundan yapılan Gaita nakli ile hayati fonksiyonlarının önemli oranda düzeldiği, 6 ay sonra normal kilosuna döndüğü ve marketten ihtiyaçlarını giderebilir hale geldiği yayınlanmıştır.

❑ **Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression**

❑ **Ting Cai, Xiao Shi, Ling-zhi Yuan, Dan Tang 20 February 2019**

Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression Fecal microbiota transplantation (FMT), in which intestinal microflora from a healthy person is transplanted into a patient's intestinal tract, has been used to reconstruct the intestinal microbial ecology and treat gastrointestinal disease. Here it was applied in a patient with a 6-month history of mental depression after a stressful event. Good results were achieved in this elderly woman, and she remains in remission after almost 12 months of follow-up.

■ **Our experience suggests that FMT could be a feasible treatment for mental depression.**

■ **Our patient was a 79-year-old woman.**

After her personal property was stolen, she experienced loss of appetite, constipation, introversion, and drowsiness and stayed in bed all day. During a 6-month period, she lost nearly 25 kg. She was admitted to a psychiatric department, diagnosed with mental depression, the Patient Health Questionnaire score (PHQ-9) was 21, and prescribed escitalopram, Flupentixol and Melitracen Tablets, gastrointestinal dynamics regulators, probiotics, and supplemental digestive enzymes for 6 months.

However, no obvious improvement occurred.

Seven months after disease onset, we transferred 200 mL of a bacterial solution to the descending duodenum via a gastroscope.

■ **The antidepressants were stopped thereafter.**

■ **The donor was her 6-year-old great-grandson,**

who had a good appetite, an outgoing personality, and a disciplinary stool.

Four days after the FMT, the patient felt less sleepy, her appetite had changed for the better, and she became more talkative.

Two weeks after the therapy, she became euphoric.

She was able to live independently, and her weight had increased by 1.5 kg.

■ **Six months later, her weight had returned to normal and the constipation symptoms had improved,**

PHQ-9 score descended to 4, meant a normal level. The result of 16S ribosomal RNA sequencing showed that after the FMT, there was a significant increase in Firmicutes counts, while those of Bacteroidetes were significantly reduced.

Much research (Ley et al., 2006; Makarova and Koonin, 2007; Samuel and Gordon, 2006; Tumbaugh et al., 2006) has indicated that Bacteroides and Firmicutes jointly promote host absorption or energy storage and that an increase or decrease of either may contribute to weight gain. The number of Lachnospiraceae species was quite low before the FMT but much higher thereafter. Lachnospiraceae species break down carbohydrates into short-chain fatty acids (SCFAs). The reduction of Lachnospiraceae would thereby result in the loss of SCFAs (Duncan et al., 2007) and retard the colonic transmission speed. Thus, we speculated that Lachnospiraceae species may be less abundant in patients with gastrointestinal dysfunction. In addition, the reduction of SCFAs can reduce the intestinal production of 5-HT, an important neurotransmitter in the fight against depression.

■ **Our findings indicated that FMT can optimize the intestinal microflora of patients with depression and relieve depression-related symptoms by restoring or reconstructing the constitution of the intestinal microflora.**

Studies on the treatment and mechanism of FMT in depression are presently lacking, so further explorations in large-sample randomized clinical trials are required to verify our findings.

FEKAL MİKROBİYOTA TRANSPLANTASYONU (Gaita Nakli)

Fekal mikrobiyota transplantasyon (FMT), sağlıklı bireylerden alınan gaitanın çeşitli işlemlerden geçirilerek, suspansiyon haline getirilmesi ile çeşitli yollar ile (enema, nazoduodenal/nazojejunal sonda, gastroskopi, jejunoskopi ve kolonoskopi) hasta kişinin gastrointestinal lümenine verilmesidir.

Hangi hastalara FMT yapılabilir?

Günümüzde FMT'nin en sık yapıldığı endikasyonlar şunlardır.

En Sık Endikasyonları Nelerdir?

- ✓ Çocukluk çağında ve geriatric popülasyonda en sık endikasyon;
 - ✓ C. Difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolittir.
- ✓ Erişkinlerde en çok ;
 - ✓ İBH (Ülseratif Kolit, Chron Hastalığı)
 - ✓ Tekrarlayan /Ciddi Cİ D 'ye bağlı p.membranöz enterokolit
 - ✓ İrritable Barsak Sendromu
 - ✓ Kronik diyare/ konstipasyon
 - ✓ Kronik yorgunluk sendromu

✓ Bakken JS. Clin Gastroenterol Hepatol 2011

✓ Surawicz CM. AJG 2013

✓ Kelly CR. Gastroenterology 2015

Nadir ve Deneme Endikasyonları Nelerdir?

- ✓ Multiple skleroz
- ✓ Tip-1 ve Tip-2 Diyabetes Mellitus,
- ✓ Obezite, İR
- ✓ Bağırsak graft-versus-host hastalığı
- ✓ Autism
- ✓ Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Depresyon
- ✓ Hepatik ansefalopati
- ✓ İTP
- ✓ Ateroskleroz
- ✓ Kolelitiyazis
- ✓ Ailevi Akdeniz Ateşi
- ✓ Miyoklonik distoni
- ✓ Çöliyak hastalığı
- ✓ Hashimoto's thyroiditis

18

FMT işleminde alıcı nasıl hazırlanmalıdır?

FMT eğer kolonoskopik yöntem ile yapılacak ise, alıcının işlemden önceki gece, yatmadan laksatifler ve/veya purgatifler ile kolonoskopi yapılmış gibi hazırlanmalıdır. Alıcıya, işlemden 1 saat önce, verilen materyalin en az 4 -6 saat bağırsakta kalması için 2 tablet antidiyareik, tercihen lopermid, verilmesi gerekir.

Nazoduodenal veya nazojejunal sonda ile FT yapılacak hastalarda da kolon temizliğinin yapılması uygundur.

FMT işleminde donör nasıl seçilmelidir?

Sağlıklı donörler genellikle akraba ve yakın arkadaşlar tercih edilir fakat ilgisiz kişilerden toplanan gaita ve gaita bankalarından da gaita alınabilir. Hastalığın iyileşmesindeki tedavi oranı donör seçimi yakın akrabada (%93), yabancından (%84) biraz daha yüksek orana sahiptir. Fakat bu oranlar arasında ciddi istatistiki olarak fark yoktur.

Random donör seçimi ile yapılan çalışmalarda, sonuçlar akraba donörlerden elde edilen sonuçlara yakın bulunmuştur. Donörün cinsiyeti tedavinin başarısında etkili değildir.

FMT yoluyla alıcının yeni bir hastalığa maruz kalmaması için donörlerin ayrıntılı bir şekilde 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 .
- Donör seçildiğinde, tarama Amsterdam protokolüne göre yapılmalıdır.

Anamnezde dikkat edilmesi gereken önemli hususlar aşağıda gibidir;

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 İV ilaç kullanımı var mı?
 5. İBS, İBH (Crohn's ve ÜK), Tip 1 DM, 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?
 10. Bunların dışında, FMT donörleri için majör gastrointestinal sistem cerrahisi (Gastrik bypass op vb.), metabolik sendrom, bağ dokusu hastalığı gibi sistemik otoimmün hastalıklar, bronşial astma gibi alerjik hastalıklar ve kronik yorgunluk, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromları rölatif dışlama kriterlerini oluşturmaktadır
- 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, Tam idrar
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. Syphillis
10. Covid-19 testi

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 50ml'lik enjektörlere konulur. Donörden alınan feçesin ilk 6 saatte alıcıya nakledilmesi önerilmektedir. Bu ilk 6 saatteki bekleme sırasında materyal buzdolabında tutulmalıdır. Ancak, -80°C dondurularak gaita bankalarında saklanmış feçes örneklerinin transplantasyonu ile de benzer sonuçlar alınmıştır. Taze verilecek materyaller soğutulabilir fakat dondurulmamalıdır.

Hangi yol daha etkilidir?

Transplantasyon için fekal materyal çeşitli yollardan infüze edilebilir. En tercih edilen yol kolonoskopi ile materyalin ileuma bırakılması olmakla beraber, nazogastrik tüp, nazoduodenal yol, gastroskopi, jejunoskopi ile ve retansiyon enema ile FMT yapılabilir.

Uygulamanın hangi yolla yapıldığına dair karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Sonuçları birbiri ile çatışan çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. Aslında sonuçlar arasında çok büyük farklılıklar görülmektedir. 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 infüzyonu en iyi sonucu vermektedir. Ayrıca kolonoskopik yol daha güvenli, daha kolay ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilmektedir. İlaveten kolonoskopi ile kolondaki lezyonun durumunu değerlendirmek imkanı vardır. Fakat bazı hastalar için fekal materyali içinde tutmak zor olabilir ve tekrarlamak gerekebilir. Bu nedenle kolonoskopik yolu bazı hastalar tolere edememektedir. Bu durumda üst GİS'den yapılan FMT ile 150-200ml gibi ufak miktarlar ile 2-3 günlük tekrarlar ile işlem daha mümkün olabilir. Bunu yapmak kolay ve daha az risklidir. Ancak bu yol bazı hastalar için zor olabilir ve rahatsızlık duygusu verebilir. İlaveten kusma ve aspirasyon riski vardır. Ayrıca üstten verilen mikroflora tüm kolona yayılmayabilir ve ince bağırsakta aşırı bakteri artma riskine (overgrowth) neden olabilir.

Üst GİS'den yapılan FMT'dan sonra, bu hastalar işlemin bittiği andan itibaren 4 saat boyunca, 45 derece oturur pozisyonda tutulmalıdır.

FMT materyali, enema ile sadece splenik fleksuraya kadar ulaşabilmekte iken, kolonoskopi ile transplantasyon materyali tüm kolona ve ileuma inoküle edilebilmektedir. Konsensus olmamakla birlikte FMT'nin kolonoskopi ile yapılmasını öneren otörler çoğunluktadır. Bu konuda klinik duruma göre en uygun yolun tespiti için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hangi yolla verilirse verilsin transplantasyonun etkili olabilmesi ve kolonizasyonun olabilmesi için materyalin en az 4 saat, mümkünse 6-8 saat lümende kalması gerekmektedir. Bunun için işlem sonrasında hastayı sağ yana yatırmak ve kolondan hava aspire edilerek işlemin sonlandırılması gerekir. Ayrıca işlemde en az 2 saat önce antidiyaretik tercihan 2 tablet loperemid vermek gerekir.

Hangi sulandırıcı madde kullanılmalıdır?

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

Ne kadar gaitaya ve hazırlanmış mikrobiyotaya 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.

Bu miktar konusunda farklı çalışmalarda farklı miktarlar önerilmektedir. Son zamanlarda 30-50 gr fekal materyalin bile başarılı bir FMT için yeterli olduğu ileri sürülmektedir. Ancak genel kanaatin, gaita miktarı arttıkça, hem mikrobiyotanın çeşitliliği artmakta hem kalitesi, hemde iyileşme oranlarının daha iyi olduğu yönündedir.

Taze mi? Donmuş gaita mı daha iyidir?

Yapılan çalışmalarda önemli bir fark bulunmamıştır. Taze gaita 6 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. Donmuş çözünmüş kullanılmamış gaita tekrar dondurulmamalıdır. Dondurma işleminde en uygun derecenin ne olduğu tam bilinmemektedir. -20 yada -80C° de saklanabilir. Bu konuda ileri çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fekal mikrobiyota transplantasyonu güvenli midir?

Uzun dönemdeki FMT ile sonuçlar ile ilgili olarak sürekli olarak şüphe duyulmasına rağmen, Dünyada FMT uygulaması başlayalı 12 sene oldu. Şu ana kadar, kanser ve enfeksiyon konusunda her hangi bir yayın yapılmadı. Hiçbir önemli komplikasyon çıkmadı. Şayet 12 yıldır uygulanan bu yöntemde bir kötü sonuç çıkmış olsa idi yayınlanması gerekirdi.

Ancak 2019'da ABD'de 2 kanser tedavisi gören hastaya, aynı donörden nakil yapılmış, fakat bu donörde antibiyotiğe dirençli bakteriler mevcut olduğu için, her iki kanser tedavisi nedeni tedavi gören bu hastalarda, immün sistemi zayıf olduğu için bu iki hasta ölmüş. Bu da bize göstermiştir ki, donörün doğru ve titiz bir şekilde tetkik edilmesi ve taranması çok önemlidir.

Donör iyi taranmak şartıyla, İmmünsüprese olan (Glukokortikoid, 6-merkaptopurin, Azotiopurin tedavisi alan), biyolojik ajan (infliximab, adalimumab) alan, İmmunokompromize (Renal TX'lı, Lenfomalı, KLL'li) ve yaşlı ciddi hastalığı olan hastalarda dahi FMT güvenle yapılabilmektedir.

Ancak bu hastalarda, enema yada kolonoskopik yol tercih edilmelidir. Bu hastalarda Üst GİS'den yapılan FMT'da, bulantı ve kusmaya bağlı aspirasyon pnömonisi daha ciddi ve sık olarak görülmüştür.

FMT'nin yan etkisi var mıdır?

FMT'n kısa süreli ve minör yan etkileri nelerdir?

İşleme ve verilen materyale bağlı çeşitli yan etkiler görülmektedir. Bunlardan en ciddi olanları, işleme bağlı olan en önemlisi perforasyon ve anesteziye bağlı olan yan etkilerdir. Ayrıca üstten uygulamada aspirasyona bağlı pnömonisi, septik şok ve ölüm dünyada avusturalya ve ABD'de görülmüştür.

Minör yan etkiler; ateş, sedim yüksekliği, lökositoz, şişkinlik, geğirme, abdominal kramp, gaz, bağırsak hareketlerinin kaybolması, 4-5 gün süren abdominal duyarlılık, konstipasyon ve diyaredir.

FMT'n uzun dönem yan etkileri nelerdir?

Uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili 12 yıl geçmesine rağmen ciddi bir yan etki yoktur. Teorik olarak bazı kronik hastalıklar, obezite, DM, ateroskleroz, kolon kanseri, NASH, obez kişiden yapılan nakil sonrası kilo alma gözlenmiş, ayrıca zayıf bir kişiden yapılan nakil sonrası insülin duyarlılığı artmıştır.

Sonuç olarak;

FMT bazı GİS ve GİS dışı hastalıklarda etkili ve ümit verici bir tedavi girişimidir. İntestinal mikrobiyotayı daha iyi tanıdıkça bugün patogenezi bilmediğimiz bir çok hastalıkta rolü olduğu ortaya çıkacaktır.

Bu tedavinin en önemli eksiği, randomize, kontrollü çalışmaların az sayıda olması ve bizim kliniğimiz haricimizde dünyada uzun dönem sonuçlarının yayınlanmamış olmasıdır.

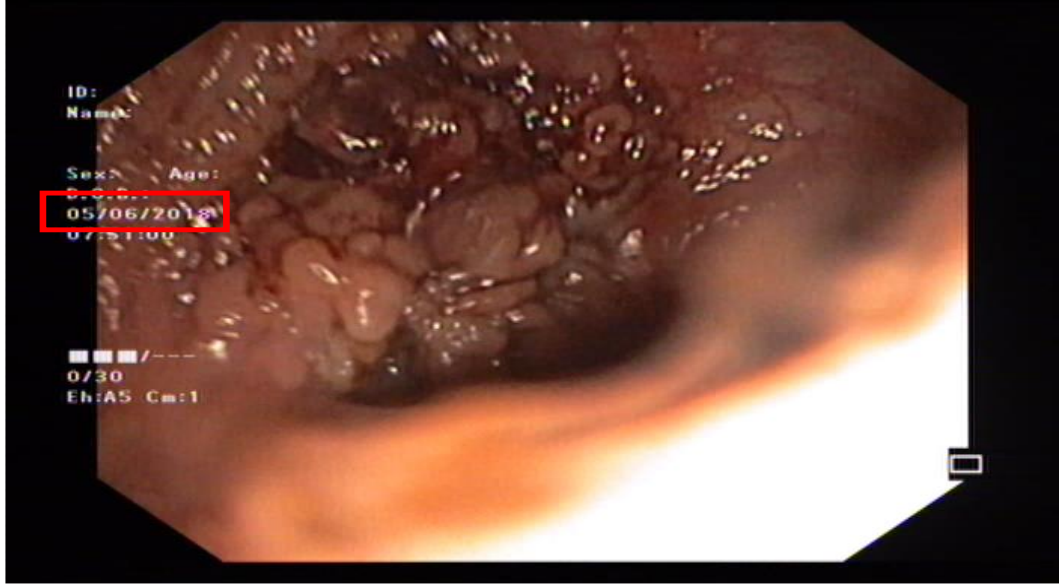
Dünyada ilk kez hamile bir ülseratif kolit hastasına, ilaç yan etkisi nedeni ile ilaç kullanamaması nedeni ile, kliniğimizde arafımdan, çok büyük bir itina ile yapıldı, sağlıklı doğum yaptı ve şu anda anne remisyonda çocuk 1.5 yaşında sağlıklı devam ediyor.

Sonuç

- ✓ Akdeniz tipi ve doğal diyet (yoğurt + sarımsak) çok önemlidir.
- ✓ FMT ,ÜK'de etkili ve güvenlidir.
- ✓ Özellikle yeni başlayan ÜK'lilere başlanması gerekir.
- ✓ Bu tedavinin uzun dönem sonuçlarında kesinlikle (10 yılı geçti) proplem yoktur ve güvenlidir.

Kendi hastalarımızdan, tüm medikal tedavilere yanıt alınamamış olan, FMT uyguladığımız sadece 2 hastanın nakil öncesi ve nakil sonrası resimlerini sunarak konuyu bitiriyorum.

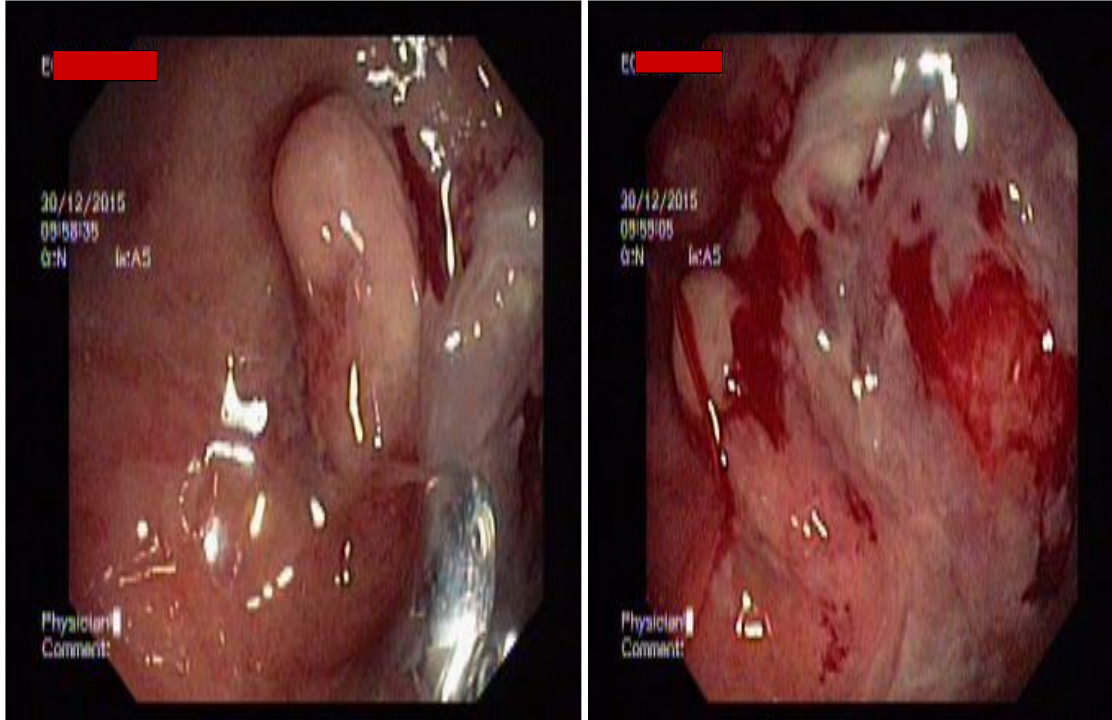
Tüm kolonu tutan multipl psödopolipleri olan ülseratif kolitli, 19 yaşındaki erkek hastanın FMT öncesi kolon resmi;



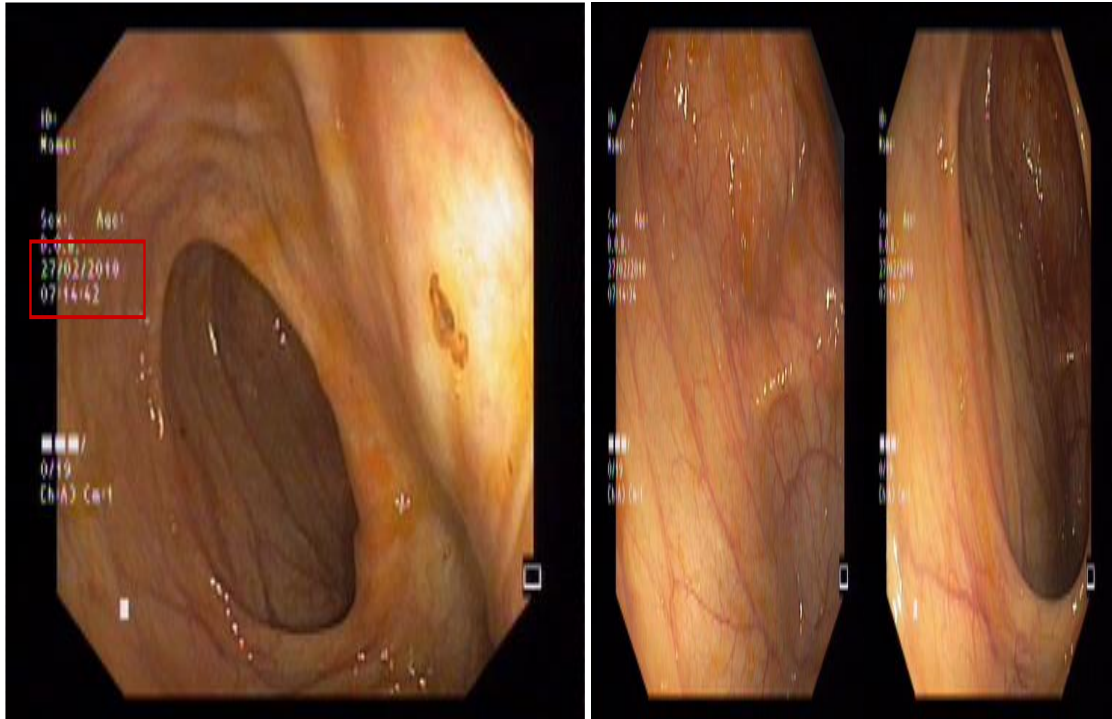
Aynı hastanın nakilden 8 ay sonraki kolon resmi;



Tüm kolonu tutan şiddetli pan ülseratif kolitli, 18 yaşındaki bayan hastanın FMT öncesi kolon resmi;



Aynı hastanın nakilden 1 yıl sonraki kontrol kolonoskopisi;



Prof. Dr. Ahmet UYGUN