

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu: Derleme

Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: Review

-  Ahmet Sait DİLBİRLİĞİ¹,
 Muhammed İbrahim ERBAY²,
 Zehra BAŞOL³,
 Abdülkadir İLYAS²,
 Gülce KEŞLİ⁴,
 Elif Beyza KARA⁵,
 Veysel Onur TAŞAR¹

¹ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dönem 5, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dönem 3,
İstanbul, Türkiye

³ Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dönem 2, İstanbul, Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dönem 3, İstanbul, Türkiye

⁵ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dönem 4, İstanbul, Türkiye

Corresponding author:

Muhammed İbrahim ERBAY, İstanbul
Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa
Tıp Fakültesi Dönem 3, İstanbul,
Türkiye

E-mail:

m.ibrahimerbay@gmail.com

Received/Accepted: Jan 2022

Conflict of interest: There is not a
conflict of interest.

How to Cite:

Dilbirligi, A. S., Erbay, M. İ., Başol, Z.,
İlyas, A., Keşli, G., Kara, E. B., Taşar,
V. O. (2022). İnflamatuvar Bağırsak
Hastalığında Fekal Mikrobiyota
Transplantasyonu. *Health Sciences
Student Journal*, 2(1), 19-31.
[https://www.healthssj.com/inflamatuvar-
bagirsak-hastaliginda-fekal-
mikrobiyota-transplantasyonu-derleme/](https://www.healthssj.com/inflamatuvar-bagirsak-hastaliginda-fekal-mikrobiyota-transplantasyonu-derleme/)

ÖZET

Otoimmün hastalıkların etiolojisi henüz tam olarak tespit edilememiş olsa da genetik yatkınlık, beslenme ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında birer etken olduğu bilinmektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda çeşitli otoimmün hastalıklara sahip bireylerin bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı bireylere göre bazı anlamlı değişimler gözlemlenmiştir. Böylece hastalığın etyopatogenezi ve mikrobiyota arasında da ilişki kurulmaya başlanmış, sonucunda da bir tedavi yöntemi olarak fekal mikrobiyota transplantasyonu ortaya çıkmıştır. Bu derleme makalemizde mikrobiyotanın insan vücudundaki rolü, dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkan disbiyozis ve otoimmün hastalıklar tanımlandıktan sonra bir tedavi yöntemi olarak fekal mikrobiyota transplantasyonu her yönüyle ele alındı. Crohn ve Ülseratif kolit hastaları üzerinde gözlemlenmiş etkilerinden bahsedildi, bu bulgular yorumlandı ve son olarak da yöntemin kısıtlılıkları, olumlu ve olumsuz yönleri tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Crohn Hastalığı, disbiyozis, feçes, Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu, İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları, mikrobiyota, Ülseratif kolit.

ABSTRACT

Even though the etiology of autoimmune disorders is not clear, it is assumed that genetic predisposition, dietary and environmental factors play a significant role. In recent studies, significant differences have been observed in the intestinal microbiota of individuals with various autoimmune diseases compared to healthy individuals. Therefore, a relationship has begun to be established between the etiopathogenesis of the disease and the microbiota, and as a result, fecal microbiota transplantation has emerged as a treatment method. In this review article, after defining the role of microbiota in the human body, dysbiosis and autoimmune diseases arising from the deterioration of its balance, we discussed fecal microbiota transplantation as a treatment method in all aspects. The observed effects of treatment on Crohn's disease and Ulcerative colitis patients were mentioned, these findings were interpreted, and finally the limitations, positive and negative aspects of the method were discussed.

Keywords: Crohn's disease, dysbiosis, faeces, fecal microbiota transplantation, Inflammatory Bowel Disease, microbiota, ulcerative colitis.

1. GİRİŞ

Otoimmün hastalık, kişinin immün sisteminin öz toleransını kaybederek kendi dokularına saldırması sonucu oluşur ve dünyada sıklığı yaklaşık %3-5'dir¹. Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da otoimmün hastalıkların genetik olarak yatkın kişilerde, çeşitli çevresel etkenler (diyet, antibiyotik kullanımı, doğum şekli, yaşam tarzı vb.) sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir². Bağırsak mikrobiyotasındaki yararlı mikrobiyal türlerin azalmasıyla oluşan yararlı ve zararlı türler arası dengesizlik olarak ifade edilen disbiyozisin de birçok otoimmün hastalığın gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir¹⁻³.

Disbiyotik olmayan bir bağırsak mikrobiyotası büyük çoğunluğunu bakteriler oluşturmak üzere konakla mutualist ilişki içinde olan mantar, parazit, virüs ve arkelerden oluşur³. Mikrobiyom ise mikrobiyotadaki mikroorganizmaların genetik materyalinin tamamını kapsar². İnsan bağırsak mikrobiyotasında rRNA dizilerine dayalı sınıflamada 15 000-36 000 farklı mikroorganizma türü ve Meta HIT konsorsiyumunda (İnsan Bağırsak Yolu Konsorsiyumunun Metagenomiği) 3 milyonu aşkın gen bulunmuştur³. Bu çok sayıda mikroorganizma ve genin kendi aralarında ve konakla etkileşiminin çeşitli fizyolojik mekanizmalarda önemli rolleri bulunur³. Örnek olarak, epitel hücre apoptozu, farklılaşması ve çoğalması, doğal ve kazanılmış bağışık yanıt oluşumu ve besinlerin sindirimindeki düzenleyici özelliklerinden bahsedebiliriz³.

Mikrobiyotadaki fonksiyon bozukluklarını düzeltme potansiyeline sahip tedavi yaklaşımlarından birisi olan fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) son

yıllarda önem kazanmaktadır. FMT sağlıklı ve belirli kriterlere sahip kişilerden çeşitli işlemlerden geçirilerek hazırlanan fekal süspansiyonların hastanın gastrointestinal (Gİ) kanalının çeşitli bölgelerine transfer edilmesine dayanır⁴. Bu işlemin esas amacı, alıcının bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozisi düzelterek homeostazisi sağlamaktır³. FMT'nin tekrarlayan *Clostridium difficile* enfeksiyonlarında yüksek etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir; bunun üzerine İnflamatuar Bağırsak Hastalığı (İBH), Romatoid Artrit, Multipl Skleroz ve Tip 1 Diyabet gibi otoimmün hastalıklarda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır ve günümüzde de bu hastalıkların FMT ile tedavisinde klinik ve prelinik çalışmalar devam etmektedir².

FMT'nin önemli kullanım alanlarından biri olan ve çalışmamızda incelediğimiz inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere 2 ayrı hastalık tipini içerir. Etiyolojisi tam olarak anlaşılmasa da İBH'nin genetik olarak yatkın kişilerde bağırsaktaki mikroorganizmalara karşı uygun olmayan immün yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir². Bu iki hastalığın lokalizasyon, histolojik ve immünolojik özellikleri bakımından bazı farklılıkları vardır; Ülseratif kolit, tüm kolonu tutabilmekle beraber çoğunlukla distal kolonun mukoza ve submukoza tabakalarında tutulum gösterir, Crohn hastalığında ise tüm Gİ kanal tutulabilirken genellikle tutulum ileoçekal bileşke çevresinde olur ve histolojik olarak tüm tabakalarda inflamasyon görülür³. Bu iki hastalık birçok farklı özelliklere sahip olmalarının yanında relaps ve remisyon dönemleriyle seyretmeleri ve semptomları yönünden ortak özellik göstermektedirler⁵. Genel anlamda semptomlar diyare, ateş,

abdominal ağrı, feçeste kan görülmesi ve kilo kaybıdır ancak bunlara ekstraintestinal semptomlar da eşlik edebilir⁵. Derlememizde, inflamatuvar bağırsak hastalığında umut vaat eden bir yöntem olan FMT'yi, literatürdeki bulgular üzerinden değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2. METOT

Bu derleme yazılırken 20 Mayıs 2021 ve öncesinde PubMed ve Science Direct veritabanında erişime açılan makalelerden yararlanılmıştır. Literatür taramasında kullanılan anahtar kelimeler şu şekildedir: “bağırsak mikrobiyotası”, “fekal mikrobiyota transplantasyonu”, “fekal mikrobiyota transplantasyonu prosedürü”, “antibiyotik ön tedavi”, “donör seçimi”, “Crohn hastalığı”, “Crohn hastaları için fekal mikrobiyota transplantasyonu”, “ülseratif kolit”, “ülseratif kolit hastaları için fekal mikrobiyota transplantasyonu”. Crohn hastalığıyla ilgili 7 makale, ülseratif kolit ile ilgili 4 makale çalışmaya alınmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı konusunu kapsamayan, “Clostridium *difficile*” veya “indetermine kolit” gibi, FMT'nin farklı hastalıklar üzerinde etkisi incelenen çalışmalar bu makaleye dahil edilmemiştir.

2.1 Donör Seçimi

Donörün dengeli bir yaşam tarzına sahip, kronik hastalıkları olmayan veya ailesinde metabolik hastalık veya kanser öyküsü olmayan sağlıklı bir gönüllü olması önerilmektedir. Farklı laboratuvar incelemeleri ile donörün sağlıklı olduğu belgelenmelidir. Ancak henüz feçesin mikrobiyolojik tiplendirilmesi yoluyla ideal bir vericinin belirlenmesi yapılamamaktadır⁶.

FMT donörünün yaş, fizyoloji, patoloji, psikoloji, bütünlük, zaman, yaşadığı çevre ve alıcı durumu olmak üzere sekiz kritere uyması beklenmektedir. Klinik kanıtlar

donör ve hastalar arasındaki genetik ilişki, donörün yaşının ve bakteri dozunun FMT'nin etkililiği ile ilişkili olmadığını gösterdi⁷. Akralılık durumu tedavi sürecinde ciddi bir fark yaratmadığı için donör-alıcı akrabalığı gerekli görülmemiştir. Seçilecek donörün anamnezi alınırken belirli maddelere dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bunlar ameliyat öyküsü veya salgın hastalık barındıran alanlara maruz kalma, bulaşıcı hastalık, obezite, diyabet, hassas bağırsak sendromu, kronik ishal, kolon polipleri, bağışıklık ve alerjik hastalıklar, kronik yorgunluk, tümör, bağırsak mikrobiyota bozuklukları ile ilişkili hastalıklar, bağırsak semptomları ve enfeksiyon belirtileri, son üç ay içinde bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirebilecek ilaçların kullanımı şeklinde sıralanabilir⁴.

Ayrıca FMT için donörlerin bağıştan en fazla 4 hafta önce kan ve feçes testine tabi tutulması önerilmiştir⁸. Bu testler hastalar için risk oluşturabilecek olası enfeksiyonu engellemek için önemlidir.

Donörlerde bulaşıcı hastalık potansiyeli kontrolü için aşağıda belirtilen kan ve dışkı testleri kullanılmaktadır⁸.

Genel Kan Testleri

- ✓ Sitomegalovirüs
- ✓ Epstein-Barr Virüs
- ✓ Hepatit A Virüsü
- ✓ Hepatit B Virüsü (HBV)
- ✓ Hepatit C Virüsü (HCV)
- ✓ Hepatit E virüsü
- ✓ Sifiliz
- ✓ İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)-1 ve HIV-2
- ✓ *Entamoeba histolytica*
- ✓ Diferansiyel total kan sayımı
- ✓ C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı

- ✓ Albümin
- ✓ Kreatinin ve elektrolitler
- ✓ Aminotransferazlar, bilirubin, Gama-glutamil transferaz, alkalın fosfataz

Özel Durumlar için Kullanılan Kan Testleri

- ✓ İnsan T-lenfotropik virüsler (Tip 1 ve 2 antikorları)
- ✓ Strongyloides stercoralis

Genel Dışkı Testleri

- ✓ Clostridium difficile tetkiki
- ✓ Enterik patojen tetkiki (Salmonella, Shigella)
- ✓ *Kampilobakter*, *Escherichia coli* O157 H7, *Yersinia*, vancomisin dirençli enterokoklar, metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus*, Gram-negatif multi ilaç-dirençli bakteri
- ✓ Norovirus
- ✓ *Giardia lamblia* ve *Cryptosporidium parvum* için hızlı asit veya antijen boyama
- ✓ Protozoa (*Blastocystis hominis*) ve helmintler
- ✓ Gizli fekal kan testi

2.2 Hastanın Hazırlanması

Hastaların, tedavi süreci ve tedavinin muhtemel riskleri hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Avrupa Konsensüs Konferansında alınan karara göre hastaların detaylı öyküsünün alınması için gerekli kriterler belirlenmiştir (Tablo 1). Transplantasyonun hemen öncesinde anamnez için önem teşkil eden seyahat, antibiyotik kullanımı, nörolojik semptomlar vb. üzerinde durulmuştur⁸. FMT öncesinde antibiyotik tedavisi başlatılması ya da kullanımının kesilmesi üzerine de çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ülseratif kolit hastalarında yapılan bir araştırmada, FMT

öncesi antibiyotik tedavisinin remisyon oranını arttırabileceği gözlemlenmiştir⁹. Farklı araştırmalarda ise antibiyotiklerin FMT'den 12-48 saat önce durdurulması tavsiye edilmiştir. Yapılan bir araştırma sonrası geniş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten *Escherichia coli* bakteriyemisi iki hastada ortaya çıkmıştır. Bu sebeple Epstein-Barr virüsü ve Sitomegalovirüs ile ilişkili hastalık riski taşıyan bağışıklığı baskılanmış alıcıların FMT öncesinde viral test yaptırmaları tavsiye edilmiştir. Ek olarak bulaşıcı enfeksiyonların tespiti açısından hastanın kan testine girmesi gerekmektedir⁴.

Tablo 1. Ön hazırlıkla potansiyel donörlerin seçilmesinde anahtar özellikler.⁸

Enfeksiyon Hastalıkları	
✓	HIV, HBV, HCV, sifiliz, insan T-lenfotropik virüs 1 ve 2, sıtma, tripanosomiyazis veya tüberküloza maruz kalma hikayesi
✓	Bağış esnasında kontrol edilmeyen sistemik enfeksiyon
✓	İllegal madde kullanımı
✓	Riskli cinsel davranışlar (HIV'li ile temas, viral hepatit vs.)
✓	Önceden yapılan doku/organ transplantasyonu
✓	Son 12 ay içinde kan almak
✓	Son 6 ay içinde iğne batması kazası
✓	Son 6 ay içinde dövme yaptırmak, piercing takmak, akupunktur yapmak
✓	Hijyenik olmayan ortamda medikal tedavi görmüş olmak
✓	Prionlar vasıtasıyla geçebilecek bulaşıcı hastalık riski
✓	Parasitöz, rotavirus enfeksiyonu, <i>Giardia lamblia</i> ve GI kanal içindeki diğer mikrop riski
✓	Son 6 ay içinde tropikal ülke seyahati, gezgin diyaresi riski olan ülke seyahati
✓	Son 6 ay içinde zayıflatılmış virüs aşısı olmak - bulaşıcı bir virüs ise
✓	Sağlık bakım çalışanları (multi ilaç-dirençli organizma bulaş riski)
✓	Hayvanlarla çalışan kişiler (zoonotik enfeksiyon riski)

GI, Metabolik ve Nörolojik Bozukluklar
✓ IBS, IBD, fonksiyonel kronik kabızlık, çölyak hastalığı veya diğer kronik GI bozukluklar geçmişi
✓ GI kanalında kronik, sistemik otoimmün bozukluk geçmişi
✓ GI kanser veya GI polipozis geçmişi/yüksek riski
✓ En son diyare veya hematokezya bulgusu
✓ Nörolojik/nörodejeneratif bozukluk geçmişi
✓ Aşırı kilo ve obezite (vücut kitle indeksi >25)
Mikrobiyota İçeriğini Bozan İlaçlar
✓ Son 3 ay içinde antibiyotik, bağışıklık-baskılayıcı veya kemoterapi maruziyeti
✓ Kronik proton pompa inhibitör terapisi

2.3 Laboratuvar Hazırlıkları

Mikrobiyota nakli sırasında kullanılacak olan feçes taze ve dondurulmuş olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. Dondurma tekniğinin avantajı feçes bankalarının kullanılmasıyla kısa sürede uygulama imkanının mümkün olmasıdır. Dondurulmuş mikrobiyota, modern kriyoprezervasyon ile hazırlanır. Taze ve dondurulmuş feçes maddelerinin tedaviye etkisi üzerine önemli bir fark görülmemiřtir¹⁰. Güncel bir araştırmada ise tekrarlayan *Clostridium difficile* hastalarında taze feçes filtratının, dondurulmuş feçes preparatına göre daha iyi klinik etki gösterdiği saptanmıřtır¹¹.

Taze kullanılacak formu dışkılamadan sonraki 6 saat içinde kullanılmaktadır. Anaerobik bakterileri korumak adına saklama ve hazırlama sürecinin hızlı olması gerekmektedir. İşlem için beklerken feçes örneği ortam sıcaklığında (20 °C – 30 °C) saklanmalıdır. Mümkünse anaerobik depolama ve işleme uygulanmalıdır. En az 30 gram feçes kullanımı tavsiye edilmiştir. Feçes maddesi salin içinde karıştırıcı yardımıyla veya manuel olarak süspanse edilmelidir. Ayrıca şiringalarının ve tüplerinin tıkanmasını önlemek için elenmelidir. Sporla üreyen bakterilere karşı

dezenfekte edilmiş alanlar kullanılmalıdır. Hazırlıklar sırasında koruyucu eldiven ve yüz maskesi takılmalıdır⁸.

Dondurulmuş örnek hazırlanırken ise en az 30 g donör feçesi ve 150 mililitre salin solüsyonu kullanılmalıdır. Dondurulmadan önce, %10 konsantrasyona kadar gliserol eklenmelidir. Hazırlanan süspanسیون etiketlenmeli ve izlenebilir olmalıdır. Saklamak için -80°C tercih edilmelidir. Uygulamanın yapılacağı zaman süspanسیونu ılık (37 °C) su banyosunda çözmeli ve en geç 6 saat içinde infüze edilmelidir. Çözöldükten sonra, istenen süspanسیون hacmini elde etmek için salin solüsyonu eklenebilir. Tekrarlayan çözdürme ve dondurma işlemlerinden kaçınılmalıdır⁸.



Şekil 1. Fekal Mikrobiyota transplantasyonu hazırlanma süreci.¹²

2.4 Mikrobiyata Ekim Yolları

FMT'nin güvenliği için veriliş yoluna da dikkat edilmelidir. Feçesin uygulanma yolları üst gastrointestinal yol, alt gastrointestinal yol ve oral kapsül olmak üzere üç şekildedir. Üst gastrointestinal yol uygulaması özofagogastroduodenoskopi, nazogastrik, nazojejunal veya nazoduodenal tüp aracılığıyla gerçekleştirilirken alt gastrointestinal yolda kolonoskopi veya retansiyon lavmanı kullanılır¹³.

3. BULGULAR

3.1 Ülseratif kolit (ÜK)

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu, 2013'ten beri yürütölen *Clostridium*

difficile enfeksiyonu tedavisi çalışmalarında oldukça etkili bulundu¹⁴. Bu sonuçlar da FMT'nin, mikrobiyomu etkileyen diğer hastalıklar üzerine de potansiyel bir terapi olabileceğini düşündürdü. Buradan yola çıkarak Ülseratif kolit hastalarına FMT çeşitli klinik çalışmalarda uygulandı. Bunlardan ilki Avustralya'da 3 farklı merkezde yürütülen çift-kör randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışma hastalığı hafif-orta arasında değişen, yaş ortalamaları 39 olan, 73 Ülseratif kolit hastası üzerinde uygulandı. Hastaların 38'ine anaerobik olarak hazırlanmış donör feçesi, 35'ine ise aerobik olarak hazırlanmış otolog feçes transplantasyonu yapıldı. Hastalar 8 hafta ve 12 ay süreyle takibe alındı. Primer sonuç ölçütü steroid kullanılmadan, 8 haftalık takipte total Mayo skorunun ≤ 2 ve endoskopik Mayo skorunun da 1 ve altında olması olarak belirlendi¹⁵. Sekiz haftalık takipte steroid kullanılmadan remisyona, donör feçesi alan hastaların %32'sinde saptanırken otolog feçes alanlarınsa %9'unda saptandı. Aradaki fark %23 bulundu. Remisyon gösteren hastalardan %42'si (5/12) 12 aylık takipte de remisyon sürecindeydi. Total Mayo skorunda iki grupta da azalma oldu (Total Mayo Skoru 0-12 arasında değişir, 0=hastalık yok 12=en ciddi hastalık). Sekonder sonuçlara baktığımızda donör feçesi nakledilen hastaların %47'si klinik remisyon gösterirken otolog feçes nakledilenlerin %17'si klinik remisyon gösterdi ve aralarındaki fark %30 bulundu. Donör feçesi nakledilen hastaların %11'i endoskopik remisyon gösterirken otolog feçes nakledilen hastalarda endoskopik remisyon görülmedi. Donör feçesi nakledilen hastalarda 3, otolog feçes nakledilen hastalarda 2 ciddi yan etki

görüldü. 12 aylık takipte hastaların %95'ine ulaşılabildi ve hastaların %51'i bir yan etki bildirdi¹⁵.

Türkiye'de yapılan başka bir çalışma ise anti inflamatuvar ve immünsüpresif tedaviye yanıt vermeyen, yaş ortalamaları 34.6 olan 30 Ülseratif kolit hastasında yürütüldü. Prospektif ve kontrolsüz olan bu çalışmada hastalara 500 ml taze feçes süspansiyonu nakledildi. Mayo skoru tedavi öncesi ve 12. haftada ölçüldü. Tedaviye yanıt ölçütü, Mayo skorunda %30'dan fazla düşüş ve başlangıç skorundan ≥ 3 puan düşüş olarak belirlendi. Klinik remisyon ölçütü de Mayo skorunun ≤ 2 olması ve endoskopik Mayo skorunun da ≤ 1 olması olarak belirlendi. Total Mayo Skoru 0-12 arasında değişir, (0=hastalık yok, 12=en ciddi hastalık)¹⁶. FMT sonrası hastaların %70'inin tedaviye yanıt verdiği görüldü. 12 haftalık takipte %43,3'ü endoskopik ve klinik remisyon gösterdi. hs-CRP, ESR, hemoglobin seviyelerinin FMT öncesine göre iyileştiği görüldü. Hastaların %30'u tedaviye yanıtız kabul edildi. Hastaların %23,3'ünde hafif derece yan etki saptandı (Bulantı, kusma, abdominal ağrı, diyare, ateş). FMT sonrası ateş yan etkisi yaşıyan hastaların dördünde de klinik ve endoskopik remisyon gözlendi. Tedaviye yanıt vermeyen 3 hastaya farklı bir donörden tekrar FMT yapıldı, buna rağmen bu hastalarda yine tedaviye yanıt alınamadı. Diğer çalışmalarda farklı başarı yüzdeleri görülmesinin sebebinin donör mikrobiyotasından kaynaklanabileceği belirtildi¹⁶.

FMT'nin Ülseratif kolit hastaları üzerine etkisi ve güvenliği üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmasında da Haziran 2020'ye kadar yayınlanmış 7 randomize kontrollü kohort, 5 kontrollü kohort, 25 de kontrolsüz kohort olmak üzere 959 hastayı içeren 37

klirik çalışma incelendi. Çalışmalardaki takip sũresinin 2 hafta-18 ay arası değişmekte olduğu gũrũldũ. Kontrollũ çalışmalarda donũr feçesi nakledilen hastalarda tedaviye yanıt %55,2 oranında gũrũlũrken endoskopik remisyon oranı ise %42,2 olarak gũrũldũ. Kullanılan feçes miktarı 275 gramdan fazla olduğu zaman klinik iyileşme miktarının 275 gramdan az kullanılan çalışmalara gũre daha fazla olduğu saptandı. FMT ncesi antibiyotik tedavisi kullanılması, tek veya birden çok donũr tercihi, taze veya dondurulmuş feçes kullanılmasının FMT zerine anlamlı etkisi saptanmadı¹⁷.

İlk olarak bahsettiğimiz klinik çalışma hakkında yayımlanan bir makalede de FMT'nin diğer tedavi seçeneklerine entegre edilmesi gereken bir kronik tedavi şekli olduğuna değinildi. Bağırsak mikro-biyomunun manipũlasyonu, ülseratif kolit hastalarında remisyon sağlamak için umut verici bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmesi gerektiğini sũyleyip bu hasta grubunda yapılan 4 farklı randomize çift kör kontrollũ çalışmaya yer verildi⁸ (Tablo 2).

Tablo 2. Fekal Mikrobiyota Transplan-tasyonunun lseratif Kolit tedavisi kullanımında klinik çalışmaların kıyaslanması.⁸

Çalışma (yıl)	Hasta (n)	Karşılaştırıcı	FMT uygulananı ve yolu	Fekal İnfuzat	Primer Bulgu	Sonuçlar (primer)
Moayyedi et al. (2015)	70	Su	Enema yolu ile 6 hafta boyunca haftada 1 aşılama	Taze ve donmuş feçes bir donũrden aerobik şartlarda alındı	7. haftada remisyon (Mayo skoru <3 artı endoskopik skor=0)	%24 FMT grubuna karşı %5 plasebo grubu (P=0.03)
Rossen et al.(2015)	37	Otolog dışkı	Nasodueodenal tũp yolu ile 3 haftada 2 aşılama	Tek donũrden aerobik şartlarda alınan taze feçes	Remisyon (SCCAI≤2) artı 12.haftada endoskopik Mayo skorunda 1 puanlık azalış	%30,4 FMT grubuna karşı %20 plasebo grubu(P=0.51)
Paramsothy et al. (2017)	85	Su	8 hafta boyunca her hafta 5 kere enema yolu ile kolonoskopi sonrası aşılama	çoklu donũrden (3-7) aerobik şartlarda hazırlanan donmuş feçes	8. haftada endoskopik remisyon veya yanıtla birlikte steroid içermeyen klinik remisyon	%27 donũr FMT grubuna karşı %8 otolog FMT grubu (P=0.021)
Costello et al. (2019)	73	Otolog Dışkı	1 hafta boyunca 2 kere enema yolu ile kolonoskopi sonrası aşılama	çoklu donũrden (3-4) anaerobik şartlarda hazırlanan donmuş feçes	8.haftada steroid içermeyen klinik remisyon	%32 donũr FMT grubuna karşı %9 otolog FMT grubu (P=0.03)

*Tũm alışmalar, hafif ila orta derecede aktif ülseratif kolitli yetişkinlerde yũrũtũlen çift-kör randomize çalışmalardır. Çalışmalarda alıcılarda bağlantısı olmayan donũrler kullanıldı. FMT, faecal microbiota transplantation; SCCAI, simple clinical colitis activity index.

3.2 Crohn Hastalığı (CH)

FMT'nin Crohn hastalarında uzun dönem etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, 139 hastaya FMT materyali orta bağırsağa iletilerek yapılmıştır. FMT'nin etkisi post-FMT 1.ayda değerlendirilmiştir. İstenmeyen etkilerin %84'ü kendini sınırlamış, kalan kısmı ise steroid tedavisi ile kontrol altına alınmış ve hastalarda ciddi bir yan etki görülmemiştir. Klinik yanıt ve remisyon istenmeyen etki görülen hastalarda daha düşük bulunmuştur. Ayrıca makine yardımıyla otomatik saflaştırmanın manuel saflaştırmaya göre daha az istenmeyen etki görülmesine sebep olduğu fark edilmiştir. Bunun dışında FMT, Crohn hastalarında istenmeyen etkileri azalttığı ancak klinik etkisi olmadığı gzlenmiřtir¹³.

FMT işleminin etkisini uzatmak amacıyla ikinci FMT için en uygun zamanı değerlendiren, 165 kişinin alındığı ve 56 kişinin çalışmayı tamamladığı bir araştırmada ilk FMT için medyan klinik yanıt 125 gün devam etmiştir. İkinci FMT sonrası klinik cevabın medyan devam süresi ilkinden uzun olmasına rağmen p değeri anlamlı bulunmamıştır. Tekrarlayan FMT işlemlerinin hastada klinik cevabı uzatabilmesiyle birlikte ikinci FMT için uygun zaman ilk FMT'den sonraki 3. ay olarak gnerilmiřtir¹⁸.

Crohn hastalığında FMT'nin güvenilirliğini ve etkisini araştıran prospektif, açık etiketli, tek merkezli bir çalışmada, 10 Crohn hastasına FMT işlemi uygulanmış ve klinik yanıtı göre deđerlendirilmiřtir¹⁹. Sonuç olarak, 3/10 hasta birincil sonlanım noktasına (post-FMT HBI skorunda düzelme ≥ 3 / Harvey-Bradshaw İndeks) ulaşmış ancak laboratuvar inflamasyon belirteçlerinde (fekal kalprotektin ve SES CD skoru- Basit Endoskopik Skor Crohn

hastalığı) anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bunun yanı sıra mikrobiyom analizleri sonucu FMT'ye cevap veren hastalarda düşük çeşitlilikte mikrobiyal profil gözlenmiş ve bu da FMT'nin Crohn hastalığında semptomatik iyileştirme sağlayabileceğini dşndrmştir. Aynı zamanda FMT'nin hastalarda Crohn ilişkili mikrobiyomu azaltıp donrdeki mikrobiyoma benzer biyolojik çeşitliliği arttırdığı gzlenmiřtir¹⁹.

Crohn hastalığında FMT'nin uygulama yolunun etkisinin ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, hastalar gastroskopi ve kolonoskopi grubu olarak randomize edildi. İkinci FMT, ilk FMT'den bir hafta sonra olmak üzere FMT işlemleri uygulandı. Post-FMT 8. haftada endoskopik değerlendirme yapıldı. Ardından 31 hasta randomize edildi ve 27 hasta çalışmayı tamamladı²⁰. Post-FMT 2. haftada %77,8 hastada klinik yanıt ve %66,7 hastada klinik remisyon gözlendi. Kolonoskopi ve gastroskopi grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. 8 haftalık takipte klinik remisyon oranı 2. haftada zirvedeydi ancak 6. haftaya kadar dalgalanma gösterdi. Her iki grupta da FMT sonrası hafif istenmeyen etkiler gözlendi. Diyare gözlenen en sık istenmeyen etki oldu. Tüm istenmeyen etkiler 24 saat içine spontan olarak sonlandı ve iki grup arasında istenmeyen etkiler açısından herhangi anlamlı bir fark gözlenmedi. Sonuç olarak bu veriler mesalazine, steroide yanıtız hastalarda veya birden fazla relaps görülen Crohn Hastalarında FMT'nin olumlu sonuçlar verebileceğini gstermiřtir²⁰.

Pediyatrik popülasyonda Crohn hastalarında FMT'nin etkisinin araştırıldığı açık etiketli, prospektif bu çalışmada yaşları 12-19 arasında olan 9 hasta çalışmaya alınmıştır. FMT nazogastrik yolla uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların 6'sında mide/duodenumda, 7'sinde kolonda ve 6'sında terminal ileumda makroskopik hastalık vardı. İstenmeyen etkilerin post-FMT orta derece karın ağrısı görülen 1 hasta haricinde diğer hastalarda ılımlı olduğu gözlendi. Bunun dışında hafif karın ağrısı, diyare, şişkinlik diğer görülen yan etkilerdi. Ancak tüm istenmeyen etkiler 48 saat içinde kendini sınırladı²¹. Pre-FMT mikrobiyom profili donöre en az benzeyen alıcılarda, FMT'ye cevap oranı diğer hastalara kıyasla daha fazla görüldü. Bu da hasta mikrobiyom profilinin değişme derecesiyle FMT arasında pozitif bir ilişki olduğunu düşündürdü. Bunun dışında 2 hastada tedavi sonrası klinik olarak bozulma gözlendi. Yapılan mikrobiyom analizinde E.coli seviyesinde belirgin bir artış saptandı ve bu da E.coli bakterisinin inflamasyonu kötüleştirmesi sonucu Crohn hastalığını alevlendirdiğini düşündürdü²¹.

FMT'nin Crohn hastalarının semptomlarında etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada; karın ağrısı, diyare, hematokezya, ateş, steroid bağımlılığı, enterokutanöz fistül ve aktif perianal fistül şikayetlerinin terapötik olarak iyileştirilmesi hedeflenmiştir. 174 kişinin alındığı çalışma, 1. aydaki klinik cevaba göre tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler olarak 2 gruba ayrılmıştır. 109 hastaya iki veya daha fazla FMT süreci uygulanmış ve toplam 64 hastada klinik cevap, 23 hastada ise remisyon sürdürülmüştür. Çalışmada FMT'nin ve FMT+ steroid/immüno-modülatör kullanan hastalar, şikayetlerin gerilemesi açısından kıyaslanmış ve FMT+immüno-modülatör kullanan grupta daha fazla olmak üzere iki grubun şikayetlerinde de gerileme gözlenmiştir. Ayrıca %72,7 hastanın post-FMT 1. ayda karın ağrısı şikayetlerinde gerileme

gözlenmiş ve %52,5 hastada bu durum 3 yıl boyunca devam etmiştir²².

Crohn hastalarında FMT'nin terapötik etkisini araştıran randomize çalışma olmaması nedeniyle bu çalışma yetişkin kolonik veya ileokolonik Crohn hastaları üzerinde düzenlenen; randomize, tek-kör, plasebo kontrollü olarak dizayn edilmiştir. Hastalık alevlendiği esnada steroid alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Klinik remisyon sağlandığında randomizasyon yapılarak kolonoskopi yoluyla FMT veya plasebo uygulanmıştır. Randomize edilen 21 hastadan 9'una plasebo, 8'ine FMT işlemi uygulanmıştır. 13 tane ciddi yan etki gözlenmiştir ancak hiçbir yan etkinin FMT ile ilişkili olduğu düşünülmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da FMT uygulanan hastalarda Crohn hastalığının alevlenmesi azalmış, endoskopik aktivite ve CRP seviyeleri düşük bulunmuştur. İki grup arasında donör ve alıcı mikrobiyotası arasındaki benzerlikte de anlamlı fark görülmemiştir. Bunun dışında transplantasyonun başarılı olduğu hastalar arasında post-FMT donör mikrobiyotası yönünde belirgin bir değişim gözlendi. İki grup arasında 10. haftada steroid kullanılmadan klinik remisyonu sürdürme oranı FMT grubunda plasebo grubuna göre anlamlı bulundu. FMT'nin başarısızlığında Gammaproteobacteria sınıfındaki birçok türün alıcıda yüksek oranda bulunması etkili olmuştur²³.

4. TARTIŞMA

İnflamatuvar barsak hastalığında immün cevap etkisi ile submukozal veya muskularis propria yıkımını gözlemleyebilmekteyiz. Vücut henüz tam olarak açıklanamayan bir sebeple gastrointestinal kanal tabakalarında yıkıcı bir immün tepki vermektedir. Bu hasara karşılık ise sağlıklı hastalardan yapılacak mikrobiyota

transferinin inflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) yararlı olabileceği düşünülüyor²⁴. 2000'li yılların ortasından itibaren artan FMT çalıřmaları²⁵ başta İBH olmak üzere bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi ile sonuçlanan diğer hastalıklar için de güvenilir sayılabilecek bir terapi olarak görülmektedir²⁶.

Sağlıklı donörün feçesini kişiye özel bir yol kullanarak⁴ düzeltmeyi amaçlayan FMT,

bağırsaktaki bozulmuş immün mekanizmanın takviye bakteriler aracılığı ile tekrar kurulmasına yardım eder²⁵. Ancak FMT'nin henüz uzun dönem etkilerini inceleyen derinlemesine bir çalışma olmaması ve kısa dönemde tam kestirilemeyen yan etkilerin oluşabilmesi²⁶ sebebiyle bu tedavi yöntemine yönelik ciddi çekinceler bulunmaktadır²⁷.

Tablo 3. FMT terapisi sonrası olası minör yan etkiler.²⁶

Minör yan etkiler (yaygın)	
Abdominal rahatsızlık	Değişen bağırsak alışkanlıkları
Şişkinlik	Borborismus
Geçici düşük dereceli ateş	Şişkinlik
Gaz sıkışması	Mide bulantısı ve kusma
Ciddi yan etkiler (nadir)	
Yüksek ateş	Kötüleşen İBH aktivitesi
Enfeksiyon ve sepsis	Enterik patojen bulaşımı
Perforasyon, kanama, sedasyon ilaçları sebebiyle oluşan aspirasyon (endoskopi kullandıysa)	SMV (sitomegalovirus) reaktivasyonu
Pnömoni	Ölüm
Olası yan etkiler	
Kronik hastalık riski (metabolik sendrom, diyabet, otoimmün, kanser vs.)	Enfeksiyöz ajan bulaşımı (virüs, bakteri vs.)

Bunun yanında FMT, donör ve alıcı arasında eşleşme gerektirmese de zayıf immüniteye sahip hastalar üzerinde ölümcül etkisi olabilmektedir. Örnek vermek gerekirse, 2018 yılında 303 CDI hastası (*Clostridium difficile*) üzerinde yapılan sistematik derleme sonucunda 28 hastada kısa dönem minör yan etki görülmüş, 3'ü ölümlü sonuçlanan 34 hastada ise ciddi yan etkiler oluşmuştur²⁸. Bir başka sistematik derlemede 514 inflamatuvar bağırsak hastası üzerinde yürütölen 29 çalışma neticesinde hastaların %14,9'unda hastalık kötöleşmiş, mikro-

biyota takviyesini alt gastrointestinal yoldan alan hastaların (%16,5) hastalık seyrinde de kötöleşme gözlemlenmiştir²⁶. Ancak gastrointestinal veriliş yolunun kişiye özel olduğunu ve verilmesi önerilen tek bir yol olduğunu söyleyemeyiz. FMT için henüz en iyi yol belirlenmemiş olup hasta uyumu, maliyet etkinliği, uygulama rahatlığı, invazivlik düzeyi, hastanın hastaneye yatışı, aspirasyon ve enfeksiyon riski, gerekli uygulama çeşitliliği, nüks oranı, doktorların uygulama yolu seçimini etkileyen ana faktörlerdir²⁹. Her veriliş yolunun kendi içinde artı ve eksi yönleri

olmakla birlikte tedavi yolu her hasta için kişiselleştirilmesi gerekmektedir. Her ne kadar FMT etkin olarak çoğu hastada kullanılmaya başlansa da literatür hala bu alanda yeterince yol kat edememiştir.

Aynı zamanda hastaya infüze edilecek feçesin dondurulmuş veya taze olmasına yönelik literatürde şu an kesin bir ayırım yapmak da mümkün değildir. Özellikle inflamatuvar bağırsak hastalarına yönelik FMT sonrası tetkikler yapılarak feçesin dondurularak mı taze halde mi verilmesi konusunda fikir birliğine ulaşılması gerekmektedir.

5. SONUÇ

Biz bu çalışmamızda, spesifik olarak İBH'da FMT kullanımını ve müdahale sonrası bulguları inceleyerek literatürde yeni yeni yerini bulan bu terapinin güvenilirliğini sorguladık. Derlememizin, İBH'da FMT olgusunu bir derleme olarak inceleyen sayılı çalışmalardan biri olduğunu düşünüyor ve bu konudaki boşluğu dolduracağını umuyoruz. FMT çeşitli hastalıklar için umut vaat etse de gerek hastaların tedaviyi psikik olarak benimseyememeleri gerek de güvenlik endişeleri sebebiyle uygulama sırasında temkinli olmayı gerektirmektedir.

Biz yaptığımız çalışmalar sonucu literatürde klinik makalelerdeki hasta örneklem sayısının genelleme için çok az olduğunu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı olan Crohn ve Ülseratif kolitin bağımsız araştırıldığı

çalışmaların yetersizliğini fark ettik. Bunun yanında optimal bir mikrobiyotada olması gereken bakteriler ve diğer içeriklerin saptanması, en güvenli mikrobiyota verilış yolunun belirlenmesi ve uzun dönem etkilerinin hasta takibiyle incelenmesi FMT bağlamında çalışılması gereken diğer konulardır. Bahsettiğimiz optimal mikrobiyotanın oluşması için gerekli mikrobiyom analizlerinin finansal sebeplerle çoğu makalede incelenememesi de FMT literatüründe büyük bir eksiklik oluşturmaktadır. Hastalığın genetik bir yön barındırması Türkiye'ye spesifik çalışmaların gerekliliğini de açıkça göstermektedir. Ülkemizde yapılacak klinik araştırmalar ve meta-analiz çalışmalarıyla literatür genişletilmelidir.

Semptomların gerilemesindeki başarısı nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalıklarında etkili olduğu kanıtlanan FMT tedavisi henüz yeni bir tedavi metodudur. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında tedavinin etkinliğinin donör mikrobiyotasının mikrobiyal zenginliğine bağlı olduğu gösterilmiştir. FMT kişiye uygun GI yoldan verildiğinde hastalıkta klinik remisyon (gerileme) gözlenir. Ancak FMT özellikle hastaya spesifik optimal mikrobiyota analizi yapma kısıtlılığı sebebiyle geliştirmeye oldukça açık bir alandır. Bu terapinin güvenilirliği randomize kontrollü çalışmalar ve uzun vadeli hasta-takip analizleri ile geliştirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. De Luca, F., & Shoenfeld, Y. (2018). The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 195(1), 74–85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>
2. Vangoitsenhoven, R., & Cresci, G. A. M. (2020). Role of Microbiome and Antibiotics in Autoimmune Diseases. *Nutrition in Clinical Practice*, 35(3), 406–416. <https://doi.org/10.1002/ncp.10489>
3. Aggeletopoulou, I., Konstantakis, C., Assimakopoulos, S. F., & Triantos, C. (2019). The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microbial Pathogenesis*, 137(September), 103774. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103774>
4. Ding, X., Yang, X., & Wang, H. (2020). Methodology, efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in treating inflammatory bowel disease. *Medicine in Microecology*, 6(1).

- <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100028>
5. Özgürsoy Uran, B. N. (2020). Güncel Kılavuz Önerileriyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Semptom Yönetimi. *46(1)*, 101–111. <https://doi.org/10.32708/uutfd.657842>
 6. Bibbò, S., Settanni, C. R., Porcari, S., Bocchino, E., Ianiro, G., Cammarota, G., & Gasbarrini, A. (2020). Fecal Microbiota Transplantation: Screening and Selection to Choose the Optimal Donor. *Journal of Clinical Medicine*, *9(6)*, 1757. <https://doi.org/10.3390/jcm9061757>
 7. Cui, B., Feng, Q., Wang, H., Wang, M., Peng, Z., Li, P., Huang, G., Liu, Z., Wu, P., Fan, Z., Ji, G., Wang, X., Wu, K., Fan, D., & Zhang, F. (2015). Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *30(1)*, 51–58. <https://doi.org/10.1111/jgh.12727>
 8. Cammarota, G., Ianiro, G., Tilg, H., Rajilić-Stojanović, M., Kump, P., Satokari, R., Sokol, H., Arkkila, P., Pintus, C., Hart, A., Segal, J., Aloï, M., Masucci, L., Molinaro, A., Scaldaferri, F., Gasbarrini, G., Lopez-Sanroman, A., Link, A., De Groot, P., ... Gasbarrini, A. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, *66(4)*, 569–580. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313017>
 9. Keshтели, A. H., Millan, B., & Madsen, K. L. (2017). Pretreatment with antibiotics may enhance the efficacy of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: A meta-Analysis. *Mucosal Immunology*, *10(2)*, 565–566. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.123>
 10. Zhang, F., Cui, B., He, X., Nie, Y., Wu, K., Fan, D., Feng, B., Chen, D., Ren, J., Deng, M., Li, N., Zheng, P., Cao, Q., Yang, S., Liu, Y., Zhou, Y., Nie, Y., Ji, G., Li, P., & Zhang, F. (2018). Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein and Cell*, *9(5)*, 462–473. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0541-8>
 11. Agarwal, A., Maheshwari, A., Verma, S., Arrup, D., Phillips, L., Vinayek, R., Nair, P., Hagan, M., & Dutta, S. (2020). Superiority of Higher-Volume Fresh Feces Compared to Lower-Volume Frozen Feces in Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridioides Difficile Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, *0123456789*, 0–4. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06459-0>
 12. Wang, J. W., Kuo, C. H., Kuo, F. C., Wang, Y. K., Hsu, W. H., Yu, F. J., Hu, H. M., Hsu, P. I., Wang, J. Y., & Wu, D. C. (2019). Fecal microbiota transplantation: Review and update. *Journal of the Formosan Medical Association*, *118*, S23–S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
 13. Wang, H., Cui, B., Li, Q., Ding, X., Li, P., Zhang, T., Yang, X., Ji, G., & Zhang, F. (2018). The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. *Advances in Therapy*, *35(11)*, 1935–1944. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0800-3>
 14. Li, Y. T., Cai, H. F., Wang, Z. H., Xu, J., & Fang, J. Y. (2016). Systematic review with meta-analysis: Long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, *43(4)*, 445–457. <https://doi.org/10.1111/apt.13492>
 15. Costello, S. P., Hughes, P. A., Waters, O., Bryant, R. V., Vincent, A. D., Blatchford, P., Katsikeros, R., Makanyanga, J., Campaniello, M. A., Mavrangelos, C., Rosewarne, C. P., Bickley, C., Peters, C., Schoeman, M. N., Conlon, M. A., Roberts-Thomson, I. C., & Andrews, J. M. (2019). Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *321(2)*, 156–164. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20046>
 16. Uygun, A., Ozturk, K., Demirci, H., Oger, C., Avci, I. Y., Turker, T., & Gulsen, M. (2017). Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (United States)*, *96(16)*, 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006479>
 17. Zhao, H. L., Chen, S. Z., Xu, H. M., Zhou, Y. L., He, J., Huang, H. L., Xu, J., & Nie, Y. Q. (2020). Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for treating patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*, *21(10)*, 534–548. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12933>
 18. Li, P., Zhang, T., Xiao, Y., Tian, L., Cui, B., Ji, G., Liu, Y. Y., & Zhang, F. (2019). Timing for the second fecal microbiota transplantation to maintain the long-term benefit from the first treatment for Crohn's disease. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *103(1)*, 349–360. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9447-x>
 19. Gutin, L., Piceno, Y., Fadrosh, D., Lynch, K., Zydek, M., Kassam, Z., LaMere, B., Terdiman, J., Ma, A., Somsouk, M., Lynch, S., & El-Nachef, N. (2019). Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile. *United European Gastroenterology Journal*, *7(6)*, 807–814. <https://doi.org/10.1177/2050640619845986>
 20. Yang, Z., Bu, C., Yuan, W., Shen, Z., Quan, Y., Wu, S., Zhu, C., & Wang, X. (2020). Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn's Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, *65(1)*, 150–157. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05751-y>

21. Suskind, D. L., Brittnacher, M. J., Wahbeh, G., Shaffer, M. L., Hayden, H. S., Qin, X., Singh, N., Damman, C. J., Hager, K. R., Nielson, H., & Miller, S. I. (2015). Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(3), 556–563. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000307>
22. Xiang, L., Ding, X., Li, Q., Wu, X., Dai, M., Long, C., He, Z., Cui, B., & Zhang, F. (2020). Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? *Microbial Biotechnology*, 13(3), 760–769. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.13536>
23. Sokol, H., Landman, C., Seksik, P., Berard, L., Montil, M., Nion-Larmurier, I., Bourrier, A., Le Gall, G., Lalande, V., De Rougemont, A., Kirchgessner, J., Daguanel, A., Cachanado, M., Rousseau, A., Drouet, É., Rosenzweig, M., Hagege, H., Dray, X., Klatzman, D., ... Simon, T. (2020). Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: A pilot randomized controlled study. *Microbiome*, 8(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-0792-5>
24. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2019). Robbins Temel Patoloji (S. Tuzlalı, M. Güllüoğlu, & U. Çevikbaş (ed.); 10. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri.
25. Frisbee, A. L., & Petri, W. A. (2020). Considering the Immune System during Fecal Microbiota Transplantation for Clostridioides difficile Infection. *Trends in Molecular Medicine*, 26(5), 496–507. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.01.009>
26. Dailey, F. E., Turse, E. P., Daglilar, E., & Tahan, V. (2019). The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Current Opinion in Pharmacology*, 49, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.04.008>
27. Uygun, A. (2017). Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT) Fecal Microbiota Transplantation. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 132–140.
28. Shogbesan, O., Poudel, D. R., Victor, S., Jehangir, A., Fadahunsi, O., Shogbesan, G., & Donato, A. (2018). A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Fecal Microbiota Transplant for Clostridium difficile Infection in Immunocompromised Patients. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1394379>
29. Gulati, M., Singh, S. K., Corrie, L., Kaur, I. P., & Chandwani, L. (2020). Delivery routes for faecal microbiota transplants: Available, anticipated and aspired. *Pharmacological Research*, 159(March), 104954. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104954>