Fekal Transplantasyon

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FT), sağlıklı bir donörden alınan gaitanın, alıcının gastrointestinal sistemine (GİS) yerleştirilmesi işlemidir. FT işleminde, alıcının GİS'e ekilen insan gastrointestinal mikrobiyotasını, bir organ değil doku olarak düşünmek gerekir. Vücudumuzda yaklaşık 10^{14} mikroorganizma vardır. Bu rakam vücudumuzdaki toplam hücre sayısından 10 kat daha fazladır. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'ini barındırmaktadır. GİS'de 400'den fazla bakteri türü kültüre edilebilmiştir. Bu sayı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve Flüoresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri ile 36.000'e kadar çıkmaktadır. Bu bakterilerin çoğunu fakültatif anaeroblar, az bir kısmını da aeroblar oluşturmaktadır. GİS mikrobiyotası doğumda çeşitli olmasına rağmen 2. yıl sonrasında ve yaşamın sonuna kadar nispeten sabit kalmakta olup dört major tür vardır, bunlar; *Bacteroidetes*, *Firmicutes, Actinobacteria* ve *Proteobacteria'*dır. Günümüzde birçok farklı amaçla kullanılabilen FT'nin sık ve nadir endikasyonları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. FMT en sık endikasyonları.

Çocukluk çağında ve ileri yaştaki hastalarda:
• *C. difficile'ye* bağlı psödomembranöz enterokolit
Erişkinlerde:
• İnflamatuvar bağırsak hastalığında
• C. difficile'ye bağlı psödomembranöz enterokolit
• Tekrarlayan / Ciddi *C.difficileye* bağlı psödomembranöz enterokolit
• İrritable barsak sendromu
• Kronik diyare / konstipasyon
• Kronik yorgunluk sendromu

Tablo 2. FMT nadir ve deneme aşamasındaki endikasyonları.

• Tip-1 ve Tip-2 diyabet
• Obezite, insülin rezistansı, idiyopatik trombositopenik purpura
• Ateroskleroz
• Kolelitiyazis
• Ailevi akdeniz ateşi
• Otizm
• Miyoklonik distoni
• Multipl skleroz
• Parkinson hastalığı
• Hepatik ensefalopati
• Çölyak hastalığı
• Hashimato tiroiditi

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), genetik predispozisyonu olan bireylerde, immün sistemin temel rol oynadığı relaps ve remisyonlar ile seyreden, kronik intestinal inflamasyon ve mukozal hasar ile karakterize bir hastalık grubudur.

İBH'nın ortaya çıkmasında bugüne kadar genetik faktörler ve immün sistem üzerinde ağırlıklı olarak durulmuş olup, son yıllarda bu hastalarda intestinal bakteri sayısının miktarının ve kompozisyonunun (intestinal mikrobiyota) farklı olduğu gösterilmiştir. Ancak mikrobiyotadaki bu değişikliklerin hastalığın nedenimi, yoksa sonucu ortaya çıktığı hala gizemini korumaktadır.

Clostridium ve *Bacteroidesler* kolonda kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde, karbonhidrat fermantasyonunda ve bütirat üretiminde esas rolü oynamaktadırlar. İBH olgularında bu iki bakteri türündeki azalma, kolon epitel hücreleri için enerji kaynağı olan bütirat miktarının azalmasına ve dolayısıyla da epitel hücrelerinin maturasyonun inhibe olmasına neden olur. Bunların dışında bütiratın bağırsak mukozası üzerine diğer bir önemli etkisi de müsin sekresyonunu ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini indükleyerek mukozal bariyeri güçlendirmesidir. İBH olgularında bütirat seviyesindeki azalma, bu mekanizmalar nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalığının karakteristik özelliği olan kronik inflamasyon ve mukozal hasarlanmayı beraberinde getirir. Bu verilerin ortaya çıkması ile birlikte *Clostridium IX a* ve *VI* gruplarını içeren probiyotik ürünlerin kullanımı inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde gündeme gelmiştir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı patogenezinde rol oynayan bir diğer yol ise sülfat üzerinden etkili olan *Desulfovibrionales* ve *Desulfobacterales* bakteri gruplarında artışın olmasıdır. Sülfatı indirgeyen bu bakterilerin İBH hastalarında aşırı çoğalması sülfatın indirgenerek intestinal lümende aşırı miktarda hidrojen sülfit oluşmasına yol açar. Hidrojen sülfit ise bir yandan bağırsak epitel hücreleri üzerine direkt toksik etki, öte yandan bakteriyel fagositozda azalmaya neden olarak ciddi olumsuz tablo oluşturur.

Özet olarak; faydalı bakterilerin ve bunların mukoza koruyucu etkileri olan metabolik ürünlerinin miktarındaki azalma, yanı sıra zararlı bakterilerin ve bunların toksik metobolitlerindeki artış, bağırsak lümenindeki mikro çevreyi bozarak inflamatuvar bağırsak hastalığının oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Fekal transplantasyonda amaç içerik ve fonksiyonel yönden bozulmuş intestinal mikrobiotanın tekrar düzeltilmesini sağlamaktır. Bu durum alıcı intestinal mikrobiotasının,

dışkı transplantasyonunu takiben, verici (donör) ile benzer özellikleri taşıdığının gösterilmesiyle de ortaya konmuştur.

Günümüzde FT, *Clostridium difficileye* bağlı psödomembranöz enterokolit olgularında antibiyotik tedavisi kadar etkili bulunmuştur. Bu endikasyon FT'nun halen en etkin olduğu alanı oluşturmakta olup, bunun dışında da başta inflamatuvar barsak hastalığı olmak üzere diğer sindirim sistemi hastalıklarında da ümit vaat etmektedir.

Gastrointestinal sistem dışı bazı hastalıklarda da intestinal mikro çevreyi düzeltmenin hastalığın kontrol altına alınabileceğine ait düşünceler söz konusu durumlarda FT'nun yapılabileceği fikrini akla getirmekte olup, halen bu hususta çalışmalar devam etmektedir.

İşlemin Yapılması

Tercihen taze olarak alınan (sağlıklı olduğu bilinen ve yapılan testlerle ortaya konulmuş olan bireyden) gaita %0.9'luk serum fizyolojik (veya yoğurt, ayran, süt, su vb ile de olabilir) ile bir karıştırıcı vasıtasıyla karıştırılıp süzgeçten geçirilerek süspansiyon haline getirilir.

Kolonoskopi ile FT yapılacak hastalara işlemden önce kolonoskopi hazırlığı (tercihen polietilen glikol ile) yaptırılır. Nazoduodenal veya nazojejunal sonda ile FT yapılacak hastalarda ise özel bir hazırlığa gerek yoktur. Özellikle ishali olan olgularda işlemden sonra barsak motilitesini azaltmak amacıyla loperamid kullanılabilir.

Transplantasyon için fekal materyal çeşitli yollardan infüze edilebilir. En çok tercih edilen yol kolonoskopi olmakla beraber, nazogastrik tüp, nazoduodenal yol, üst GİS endoskopisi ve retansiyon enema ile transplantasyon yapılabilmektedir. Aslında verilme yolunu hastalığın anatomik lokalizasyonuna göre belirlemek gerekir. Örneğin metabolik (insülin rezistansı, çölyak, ince bağırsak) hastalıklarının tedavisi için en iyi yol, duodenal infüzyon yoludur. Kolonoskopide fekal materyalin çekum ve/veya terminal ileuma kadar infüzyonu en iyi sonucu vermektedir. Hangi yolla verilirse verilsin transplantasyonun etkili olabilmesi için materyalin en az 4 saat lümende kalması gerekmektedir. Bunun için işlem sonrasında hastayı sol yana yatırmak ve kolondan hava aspire edilerek işlemin sonlandırılması gerekir. Kullanılan feçes miktarı tedavinin başarı ve nüks oranını değiştirmektedir. Verilen miktarlar verilme yerine göre değişiklik gösterebilir. Gastroskopi için 50-60 gr feçes 250 ml sulandırıcı ile kolonoskopi için ise 200-300 gr feçes 500 ml sulandırıcı ile sulandırılarak kullanılır.