

Fekalna transplantacija

Antončić, Borna

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:381440>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Borna Antončić

Fekalna transplantacija

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Tajane Filipec Kanižaj i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

GI sustav – gastrointestinalni sustav

IBD – upalna bolest crijeva (prema eng. *Inflammatory Bowel Disease*)

FMT – transplantacija fekalne mikrobiote (prema eng. *Fecal Microbiota Transplantation*)

rCDI – rekurentna infekcija bakterijom *C. difficile* (prema eng. *Recurrent C. difficile Infection*)

UC – ulcerativni kolitis (prema eng. *Ulcerative Colitis*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (prema eng. *Human Immunodeficiency Virus*)

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

IBS –C/D/M – sindrom iritabilnog kolona – konstipacija/proljev/miješani oblik (prema eng. *Irritable Bowel Syndrome – Constipation/Diarrhoea/Mixed*)

BMI – indeks tjelesne mase (prema eng. *Body Mass Index*)

VRE – na vankomicin rezistentni enterokoki (prema eng. *Vancomycin-Resistant Enterococci*)

MRSA – na meticilin rezistentni *S. aureus* (prema eng. *Methicillin-Resistant S. aureus*)

ND/NJ sonda – nazoduodenalna/nazojejunalna sonda

PPI – inhibitori protonske pumpe (prema eng. *Proton Pump Inhibitors*)

EGDS - ezofagogastroduodenoskopija

ELISA – prema eng. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

CD – Crohnova bolest (prema eng. *Crohn's Disease*)

TNF- α – tumor nekrotizirajući faktor α

IL – interleukin

5-HT – 5-hidroksitriptamin

SIBO – bakterijsko prerastanje tankog crijeva (prema eng. *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*)

FODMAP – fermentabilni oligo-, di- i monosaharidi i polioli

5-ASA – 5-aminosalicilna kiselina (prema eng. *5-AminoSalycilic Acid*)

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	7
SUMMARY.....	8
UVOD.....	9
MIKROBIOTA.....	10
MIKROBIOTA DEBELOG CRIJEVA.....	10
OBITELJ <i>BACTEROIDACEAE</i>	11
<i>CLOSTRIDIUM SPP.</i>	11
<i>PEPTOSTREPTOCOCCUS SPP.</i>	11
NORMALNA ULOGA CRIJEVNE MIKROBIOTE.....	11
DISBIOZA.....	12
FEKALNA TRANSPLANTACIJA.....	13
POVIJEST FEKALNE TRANSPLANTACIJE.....	13
POSTUPAK.....	14
SELEKCIJA DONORA.....	14
EVALUACIJA PACIJENATA.....	15
PRIPREMA FEKALNOG MATERIJALA.....	15
NAČINI PRIMJENE FEKALNE TRANSPLANTACIJE.....	16
KRATKOROČNO PRAĆENJE PACIJENATA RADI NUSPOJAVA.....	18
DUGOROČNO PRAĆENJE PACIJENATA RADI NUSPOJAVA.....	19
SPECIFIČNI BAKTERIJSKI FMT.....	19
FMT KOD IMUNOKOMPROMITIRANIH PACIJENATA.....	19
REKURENTNA INFEKCIJA BAKTERIJOM <i>C. DIFFICILE</i>	20
<i>C. DIFFICILE</i>	20
LIJEČENJE CDI.....	21

FEKALNA TRANSPLANTACIJA	21
KANDIDATI.....	21
PRIPREMA PACIJENATA	21
POSTUPAK.....	22
PONAVLJANJE TERAPIJE.....	22
PRAĆENJE PACIJENATA	23
USPJEŠNOST TERAPIJE	23
FMT KOD PRVE EPIZODE CDI.....	23
UPALNA BOLEST CRIJEVA.....	25
PATOLOGIJA.....	25
ULOGA MIKROBIOTE U NASTANKU IBD-A.....	25
KLINIČKA SLIKA I STANDARDNO LIJEČENJE	26
FEKALNA TRANSPLANTACIJA	26
SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA	28
PATOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA, LIJEČENJE	28
FEKALNA TRANSPLANTACIJA	29
ZAKLJUČAK.....	31
SLIKE I TABLICE	32
ZAHVALE	39
LITERATURA	40
ŽIVOTOPIS.....	55

SAŽETAK

Fekalna transplantacija

Borna Antončić

Mikrobiota je naziv za sve mikroorganizme koji žive u simbiozi u i na ljudskom tijelu. Njihov broj premašuje broj ljudskih stanice odraslog čovjeka. Najviše ih ima i najraznolikije su u probavnom sustavu, točnije u debelom crijevu. Nova istraživanja pokazuju sve veću povezanost mikrobiote i njihovih poremećaja s raznim bolestima, prvenstveno bolestima gastrointestinalnog sustava. Fekalna transplantacija novija je terapijska tehnika kojom se mikrobiota dobivena obradom fekalnog materijala zdravog donora presađuje u bolesnog pojedinca s ciljem vraćanja njegove mikrobiote u normalu. Postoje razne tehnike fekalne transplantacije – preko oralnih kapsula, nazoduodenalne (ND) ili nazojejunalne (NJ) sonde, gastroskopski, kolonoskopski ili putem retencijske klizme. Danas se fekalna transplantacija najviše koristi za liječenje rekurentnih infekcija bakterijom *C. difficile* (rCDI) nastalih poremećajem zdrave mikrobiote zbog korištenja antibiotika, u prvom redu klindamicina. U liječenju ove bolesti fekalna je transplantacija ušla u svakodnevnicu te su razvijeni protokoli liječenja. Od ostalih gastrointestinalnih bolesti najviše se istraživanja provodi na području liječenja upalne bolesti crijeva te sindroma iritabilnog crijeva. Rezultati istraživanja su obećavajući i iako je potrebno provesti još većih istraživanja koja bi potvrdila korist ove terapija, definirala nuspojave i komplikacije i utvrdila najbolji algoritam provedbe terapije, čini se kako će se fekalna transplantacija u budućnosti sve više koristiti kao izvrsna metoda liječenja.

Ključne riječi: mikrobiota, fekalna transplantacija, rCDI, IBD, IBS

SUMMARY

Fecal transplantation

Borna Antončić

Microbiota is defining all the microorganisms living inside and on top the human body. Looking at their numbers alone, there are more microorganisms constituting the microbiota than there are human cells in one adult human. Most of them live in the digestive tract, more precisely in the colon, where they are also the most diverse. New studies show an important connection between the microbiota and the disturbances in normal microbiota with various diseases, primarily diseases of the digestive tract. Fecal transplantation is a new therapeutic technique which transfers the healthy microbiota from the processed fecal material of a healthy donor inside a patient with dysbiosis with the aim of achieving a normal microbiota once again in the patient. There are many different techniques for fecal transplantation – oral capsules, ND/NJ tubes, gastroscopy, colonoscopy and retention enema. Today, fecal transplantation is mostly used in treating recurrent *C. difficile* infections (rCDI), which occurs because of a dysbiosis as a consequence of antibiotic use, primarily the use of clindamycin. Fecal transplantation became standard therapy in treatment of this disease with many treatment protocols being developed. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome are the other gastrointestinal diseases for which research about using fecal transplantation in treatment is mostly being performed. The results of these studies are promising, and although many more bigger studies concerning the success of this therapy, defining side effects and complications and the best algorithm for it's use, need to be performed, it looks as though in the future fecal transplantation is going to be used even more as an excellent treatment option.

Key words: microbiota, fecal transplantation, rCDI, IBD, IBS

UVOD

Kao i svako drugo živo biće, čovjek se sastoji od stanica. Ljudsko tijelo ima otprilike 37 bilijuna ($3,7 * 10^{13}$) stanica, sve redom potekle od 1 zigote nastale prilikom oplodnje [1]. Međutim ako gledamo ukupan broj stanica u ljudskom tijelu vidjet ćemo da se osim ljudskih stanica ono sastoji i od mnoštva stanica drugih organizama – mikroorganizama, prvenstveno bakterija. Kolektivno te mikroorganizme nazivamo ljudskom mikrobiotom. Ukoliko gledamo pojedinačni broj stanica, mikrobiota daleko nadmašuje naše vlastite stanice. Prosječno mikrobiota broji 10^{14} stanica. Možemo ju naći u raznim dijelovima tijela, no najbrojnija i najraznolikija je u probavnom sustavu. Mikrobiota nije patološka, ovi organizmi žive u simbiozi s ljudima i pomažu održavanju metabolizma i fizioloških funkcija. U posljednje se vrijeme sve više pažnje pridaje upravo crijevnoj mikrobioti te proučavanju kako njezina odstupanja od normale utječu na nastanak raznih bolesti. Fekalna transplatacija novija je tehnika u medicini kojom se nastoji izliječiti bolest, uzrokovana upravo poremećajem sastava mikrobiote, transplantacijom mikrobiote zdravog donora u pacijenta.

MIKROBIOTA

Ljudska se mikrobiota sastoji od 10^{14} stanica što je otprilike 10 puta više od broja ljudskih stanica u organizmu. Mikrobiom, kolektivni naziv za sve genome neke mikrobiote, 100 je puta veći od ljudskog genoma [2]. Očito je dakle da mikroorganizmi prekrivaju i ispunjavaju naša tijela gotovo u potpunosti. Mnogo ih živi u respiratornom i genitourinarnom sustavu te na koži, ali organski sustav koji definitivno broji najviše pripadnika je gastrointestinalni sustav. Koliko je ona brojna i važna govori i činjenica da mikrobiota GI sustava ima metabolički kapacitet ljudske jetre. Međutim i ovdje postoje značajne razlike u raznim njegovim dijelovima. U želucu nema mnogo bakterija jer ga štiti izrazito niski pH želučane kiseline. Ovdje uglavnom žive malobrojne gram-pozitivne bakterije iz usta dospjele gutanjem sline [3]. Tanko crijevo također nema brojnu mikrobiotu zbog svojeg velikog motiliteta. Bakterije uglavnom samo prolaze kroz tanko crijevo, zaostajajući i trajno se naseljavajući jedino kod opstrukcija normalnog prolaska sadržaja kao što su strikture ili divertikulumi. Mikrobiota je daleko najbrojnija i u najvećoj koncentraciji u debelom crijevu.

MIKROBIOTA DEBELOG CRIJEVA

Ljudska mikrobiota u debelome crijevu razvija se pod utjecajem nasljednih i okolišnih čimbenika do druge godine života. 99,9 % bakterija koje žive u debelom crijevu čine anaerobi. Za anaerobne je bakterije prisutnost kisika toksična zbog manjka katalaze i superoksid-dismutaze. Zbog njihovog manjka ili nedostatka u bakterijama se nakuplja previše kisikovih radikala koji uzrokuju njihovu smrt. Anaerobne se bakterije mogu dodatno podijeliti na striktne anaerobe koje mogu podnijeti koncentracije kisika od 0,5-1% te na aerotolerantne anaerobe koji mogu podnijeti 2-8% kisika [4]. Većina crijevne mikrobiote spada u aerotolerantne anaerobe. Najvažniji i najčešći anaerobi koji se nalaze u debelom crijevu su obitelj *Bacteroidaceae*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp [5].

OBITELJ BACTEROIDACEAE

Bakterije pripadnici obitelji *Bacteroidaceae* ubrajaju se u gram-negativne anaerobne nesporogene štapiće. U tu obitelj spadaju rodovi *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* i *Fusobacterium*. Od njih u čovjeka su najzastupljeniji rod *Bacteroides*, točnije njegov najvažniji pripadnik *B. fragilis* te rod *Prevotella* koji je ranije pripadao skupini *Bacteroides melaninogenicus*. Osim probavnog trakta ove bakterije također čine i trajnu normalnu bakterijsku floru usne šupljine i rodnice. Sprječavaju kolonizaciju sluznica patogenim bakterijama te pomažu u procesu probave hrane. Međutim, ukoliko se nađu u fiziološki sterilnim tkivima ili tjelesnim tekućinama mogu uzrokovati endogene infekcije.

CLOSTRIDIUM SPP.

U rod *Clostridium* spadaju anaerobni gram-pozitivni sporogeni štapići. Osim kao normalna flora gastrointestinalnog (GI) sustava čovjeka i životinja, mogu se naći i u tlu, vodi ili otpadnim vodama. Do sada je u ovom rodu opisano oko 190 različitih vrsta, a značajan je jer neke od njih uzrokuju bolesti u čovjeka, kao što su na primjer *C. tetani* i *C. botulinum* koje luče toksine ili *C. perfringes* i *C. difficile* koje su invazivne vrste i stvaraju toksične produkte. Upravo je *C. difficile* od velike važnosti jer je ta infekcija danas jedna od glavnih indikacija za primjenu fekalne transplantacije, o čemu će više riječi biti kasnije.

PEPTOSTREPTOCOCCUS SPP.

Pripadnici roda *Peptostreptococcus* su gram-pozitivni anaerobni koki. Žive u svim sluznicama čovjeka i na koži. Normalno žive u simbiozi s ljudima, međutim mogu sudjelovati i u polimikrobnim infekcijama svih dijelova tijela, osobito često u parodontalnim infekcijama [4].

NORMALNA ULOGA CRIJEVNE MIKROBIOTE

Simbioza je životna zajednica dvaju organizama različitih vrsta od koje obje vrste imaju korist. Možemo stoga reći da čovjek živi u simbiozi sa svojom mikrobiotom. Čovjek mikrobioti pruža povoljno mjesto za život i izvor hrane. Mikrobiota čovjeku zauzvrat pruža razne metaboličke i prehrambene usluge. Djelovanjem crijevnih bakterija stvaraju se razni vitamini. Tako se stvaraju

vitamini B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B12 (kobalamin) te vitamin K koji je od iznimne važnosti za sposobnost koagulacije. Dnevna prehrana obično nije dostatna za održavanje normalnih količina vitamina K i samim time normalno zgrušavanje krvi, tako da čovjek u ovome pogledu uvelike ovisi o svojoj fiziološkoj mikroflori. Osim vitamina, crijevna je mikroflora i važan izvor kratkolančanih masnih kiselina važnih za održavanje homeostaze crijevne sluznice, a svojom sposobnošću probavljanja male količine celuloze mogu u čovjeka stvarati i zanemarive količine dodatne energije. Bakterije također sudjeluju u metabolizmu žuči i hormona svojeg domaćina. Još jedna izuzetno važna funkcija mikrobiote je tzv. rezistencija na kolonizaciju. Naime, samim svojim postojanjem normalna flora je u kompeticiji s patogenim bakterijama koje bi se naselile na sluznicu GI sustava kada ne bi bilo fiziološke mikroflore te izazvale infekciju (kao što je i slučaj kod infekcija s *C. difficile* uzrokovanih korištenjem antibiotika) [23]. Interakcijama s epitelom GI sustava, fiziološka mikrobiota također ima i važnu ulogu u sazrijevanju i razvijanju imunološkog sustava [24, 25]. Flatus, plinovi koji nastaju u debelom crijevu probavom (posebno ugljikov dioksid, plinoviti vodik i metan) također su proizvod djelovanja bakterija [6].

DISBIOZA

Pojam disbioza označava gubitak normalnih komponenti, odnosno raznolikosti bakterijskih vrsta crijevne mikroflore nastalih djelovanjem okolišnih čimbenika. Najčešće kao posljedica promjena u prehrani [17], djelovanja probiotika, prebiotika, virusa [16] i lijekova, prvenstveno antibiotika [18]. Novim istraživanjima nalazi se sve više povezanosti disbioze i raznih patoloških stanja [2]. Ponajprije se radi o gastroenterološkim bolestima kao što su upalne bolesti crijeva (IBD), kolorektalni karcinom [7] ili hepatocelularni karcinom. Međutim sve se više istražuje i nalazi povezanost disbioze i s bolestima izvan GI sustava kao što su šećerna bolest [8], pretilost i metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti [9], cerebrovaskularne bolesti, astma te čak i neurološke i psihijatrijske bolesti kao što je depresija [10-12]. Prema nekim istraživanjima čak bi i odgovori organizma na lijekove i cjepiva mogli biti pod utjecajem mikrobiote crijeva [13-15]. Iz svega navedenog očito je dakle kako je mikrobiota od iznimne važnosti za normalno funkcioniranje ljudskog organizma te kako je disbioza, odnosno poremećaj mikrobiote značajan etiopatogenetski faktor u nastanku mnogih bolesti. Logično je dakle kako je potrebno naći učinkovite metode liječenja disbioze, odnosno oporavka normalne mikroflore crijeva. Fekalna

transplantacija u tome se pogledu pokazala kao jedna od najvažnijih obećavajućih terapijskih tehnika.

FEKALNA TRANSPLANTACIJA

Fekalna transplantacija (FMT) terapijska je metoda kojom se nastoji promijeniti mikrobiota pacijenta na način da se ona normalizira i vrati u fiziološko stanje iz stanja disbioze, a radi ostvarenja povoljnog terapijskog učinka. To se postiže transferom-transplantacijom fekalnog sadržaja zdravog donora koji sadrži zdravu mikrobiotu u probavni sustav pacijenta s disbiozom.

POVIJEST FEKALNE TRANSPLANTACIJE

Prvi zapisi liječenja koji bi se mogli nazvati fekalnom transplantacijom sežu u staru Kinu, točnije u 4.st. Pacijenti koji su imali teške proljeve bili su liječeni tzv. žutom juhom, preparatom pripremljenim od ljudskih fekalija zdravih pojedinaca. Kina je nastavila koristiti različite otopine svježih ili fermentiranih fekalija u liječenju gastrointestinalnih bolesti kao što su abdominalni bolovi, proljev ili konstipacija sve do perioda dinastije Ming u 16.st. Talijanski kirurg Acquapendente iz 16.st. prvi je skovao termin transfaunacija kojim je želio definirati postupak premještanja gastrointestinalnog sadržaja zdrave u bolesnu životinju, što je u ono vrijeme bio čest postupak u veterinarskoj medicini [19]. Prvi opisani slučaj liječenja FMT-om u modernoj medicini dolazi iz 1958. godine kada su Eiseman i suradnici uspješno liječili pacijente s pseudomembranoznim kolitisom ovom tehnikom [20]. Međutim prvo randomizirano kontrolirano kliničko ispitivanje FMT-a proveli su tek 2013. godine Els i suradnici. Ispitali su FMT u vidu duodenalne infuzije fecesa zdravog donora kod pacijenata sa rekurentnom i refraktornom infekcijom bakterijom *C. difficile* (rCDI). Rezultati istraživanja pokazali su značajno poboljšanje simptoma u usporedbi s isključivom upotrebom antibiotika [21]. Od tada su provedena brojna istraživanja koja su nastavila dokazivati učinkovitost FMT-a kod infektivnih bolesti GI sustava. Prvi opisani slučaj liječenja neke neinfektivne bolesti FMT-om seže iz 1989. godine. Borody et al. liječili su pacijenta s ulcerativnim kolitisom (UC) te postigli potpuni i dugotrajni klinički oporavak [22]. Od tada su provedena brojna dodatna istraživanja o raznim indikacijama i načinima liječenja FMT-om, te su brojna nova istraživanja u tijeku ili u pripremi.

POSTUPAK

Fekalna je transplantacija još uvijek relativno nova tehnika, a za širu primjenu morala bi se provesti mnoga dodatna istraživanja. Još se uvijek utvrđuje kod kojih se sve patoloških stanja uopće može očekivati povoljan učinak na liječenje i preporučiti njeno korištenje, tako da ne postoji jedan konačni algoritam njezine univerzalne upotrebe. Međutim bolest kod koje se najviše uvriježilo i standardiziralo korištenje FMT-a u terapiji je rCDI. Napominjemo stoga kako je opis provedbe cijelog postupka FMT-a uglavnom preuzet iz postupnika za liječenje rCDI-a, međutim ista ili slična pravila bi trebala vrijediti i za druga stanja kod kojih se koristi. Ukoliko postoje dokazane razlike u postupku za pojedine druge bolesti, to će biti napomenuto na odgovarajućem mjestu.

SELEKCIJA DONORA

Kao i kod bilo koje druge transplantacije tako i kod fekalne transplantacije od iznimne je važnosti prije samog postupka napraviti strogu i odgovarajuću selekciju donora, u ovome slučaju donora fekalnog materijala. Time se maksimalno smanjuje vjerojatnost nastanka neželjenih nuspojava ili pogoršanja stanja pacijenata, kao što su infekcije.. Donori bi trebali biti zdravi pojedinci s redovitim i svakodnevnim formiranim stolicama. Prilikom njihovog biranja, potencijalni bi donori trebali ispuniti pisani upitnik o njihovoj medicinskoj povijesti i životnim navikama kako bi se odmah u početku mogli isključiti kandidati koji su u rizičnim skupinama za prijenos bolesti, a čija bi se stanja mogla previdjeti samo laboratorijskom analizom krvi i stolice. Kriteriji su bazirani na kriterijima Europske Komisije za selekciju alogenih živih donora transplantata ljudskih tkiva te dodatnih ekskluzijskih kriterija fokusiranih uglavnom na gastrointestinalne bolesti i lijekove koji mogu oštetiti normalnu mikrobiotu. Kriteriji su navedeni u Tablici 1. Preporuča se i da su donori mlađi od 60 godina kako bi se smanjila vjerojatnost postojanja komorbiditeta, međutim to nije apsolutni isključujući kriterij. Držeći se ovih ili sličnih kriterija brojna su istraživanja pokazala pozitivne rezultate s potpunom odsutnošću ili minimalnim brojem nuspojava povezanih s infuzijom donorovih materijala [21, 26-33]. Ukoliko ovaj upitnik nije ispunjen na sam dan donacije, potrebno je prije donacije ispuniti još jedan kraći upitnik kako

bi se osiguralo da se u međuvremenu nisu promijenili povijest bolesti i rizični faktori (Tablica 2.). Osim upitnika donor mora dati uzorke krvi i stolice za laboratorijske analize najviše 4 tjedna prije donacije fekalnog materijala. Ovi testovi prvenstveno služe za isključenje infektivnih bolesti koje bi se mogle prenijeti na primatelja FMT-a. Tablica 3. pokazuje što se sve može testirati u laboratoriju uz napomenu da nisu sve točke obavezne za svakoga donora, već se moraju prilagoditi svakome donoru pojedinačno, imajući u vidu rizična obilježja donora (kliničko stanje i povijest bolesti) i geografsku lokaciju/epidemiološku situaciju u kojoj se izvodi FMT. Prema dosadašnjim saznanjima i podacima nema razlike između donora koji su u obiteljskom srodstvu i onih koji to nisu, odnosno između donora odabranih od strane pacijenata i anonimnih zdravih donora, međutim, zbog njihovog manjka, trebalo bi provesti ciljana istraživanja usmjerena upravo na tu temu u budućnosti [34].

EVALUACIJA PACIJENATA

Prije samog postupka pacijenti se trebaju evaluirati kako bi se procijenio najbolji način primjene FMT-a. Važno je utvrditi da li u povijesti bolesti postoji disfagija ili neko drugo stanje koje bi moglo ometati oralnu primjenu FMT-a putem kapsula, kao što su strikture jednjaka, Zenkerov divertikul, gastropareza ili opstrukcija tankog crijeva. Također su važni podaci o subtotalnoj kolektomiji ili kolostomi zbog smanjene površine sluznice debelog crijeva koja bi ometala primjenu FMT-a putem kolonoskopije. Standardna priprema za anesteziju i endoskopske zahvate je također potrebna.

PRIPREMA FEKALNOG MATERIJALA

Materijal za FMT se može pripremiti bilo iz uzorka svježih stolice bilo iz uzorka smrznute ranije prikupljene stolice. Pokazalo se da uzorci smrznute stolice nisu inferiorni svježoj, što omogućuje postojanje fekalnih banaka koje mogu duže vremena čuvati smrznuti fekalni materijal spreman za upotrebu [27, 35]. Tablica 4. prikazuje minimalne korake koje bi svaka ustanova koja priprema fekalne materijale trebala provesti.

NAČINI PRIMJENE FEKALNE TRANSPLANTACIJE

Prema načinu primjene, FMT se može podijeliti na 2 načina: na postupke kroz gornji ili donji dio GI sustava. Postupci koji idu kroz gornji dio GI sustava podrazumijevaju oralne kapsule te administraciju FMT-a putem nazoduodenalne (ND) ili nazojejunalne (NJ) sonde ili putem ezofagogastroduodenoskopije (EGDS). Postupci koji idu kroz donji dio GI sustava obuhvaćaju kolonoskopiju ili retencijski klistir. Izbor tehnike temelji se na mogućnostima pacijenata, dostupnosti pojedinih tehnika te preferencijama pacijenata. Do sada je napravljeno nekoliko studija koje su uspoređivale učinkovitost različitih načina primjene FMT-a. Zaključak je da je primjena FMT-a kroz donji dio GI sustava nešto učinkovitija nego kroz gornji dio, što i potvrđuje jedna metaanaliza na 51 000 pacijenata u 37 studija. U njoj se uspoređivala učinkovitost različitih modaliteta pri liječenju rCDI-a koja je na kraju bila 92-97% naspram 82-94% u korist FMT-a kroz donji dio GI sustava [36].

POSTUPCI KROZ GORNJI DIO PROBAVNOG SUSTAVA

Općenito, kod ovih postupaka manje količine otopine fekalnog materijala dospiju do debelog crijeva (25-50 mL) u usporedbi sa postupcima kroz donji dio GI sustava. U nekim su se slučajevima periintervencijski davali prokinetici i inhibitori protonske pumpe (PPI), međutim nema dokaza da je to potrebno ili da uopće pridonosi pozitivnom rezultatu liječenja [37-39]. Dapače, neka istraživanja upozoravaju da bi trebalo biti izrazito oprezan s njihovom upotrebom zbog njihovih nuspojava te činjenice da ih mikrobiota može metabolički mijenjati [40, 41].

ORALNE KAPSULE

Ovo je jedna neinvazivna i pacijentima lako prihvatljiva metoda koja uvelike povećava dostupnost FMT-a. Nakon obrade, fekalni se materijal pripremi na način da se pretvori u kapsule koje pacijent onda lagano oralno konzumira. Može biti potreban veliki broj kapsula (u jednoj studiji i do 40) za pojedinog pacijenta. Za sada su, malobrojne studije koje su napravljene, pokazale da je učinkovitost ovog modula primjene jednaka, a s manje nuspojava nego drugim načinima primjene FMT-a [42, 43]. Međutim potrebno je napraviti još većih studija na ovu temu prije definitivnih zaključaka. Oralne se kapsule obično dobivaju iz fekalnih biobanaka, posebnih

ustanova za čuvanje i pohranu fekalnih materijala dobivenih od donora. Potrebno se pridržavati protokola liječenja kojeg je napisao proizvođač kapsula.

NAZODUODENALNA / NAZOJEJUNALNA SONDA / EGDS

Ovim se načinom primjene pomoću nazoduodenalne ili nazojejunalne sonde ili pomoću EGDS-a fekalni materijal direktno dovede u tanko crijevo iz kojeg onda pomoću crijevne peristaltike dospije do debelog crijeva. Potrebno je uvijek radiološki provjeriti jesu li sonde pravilno postavljene, a sam proces stavljanja sonde je dosta neugodan i invazivan za pacijenta. Ovakav način primjene uvijek nosi i rizik od povraćanja te aspiracije povraćenog sadržaja što može dovesti do infekcija. Kako bi se to spriječilo pacijenti moraju biti uspravni pod 45° 4 sata nakon FMT-a. Kada se koriste ND/NJ sonde aplicira se do 500 mL otopine fekalnog materijala kroz duži vremenski period, točnije brzinom od 50 mL/2-3 min [21]. Učinkovitost ove tehnike je nešto niža nego tehnikama kroz donji dio GI sustava [26, 44] te je veća ukoliko se ponovi više puta [21, 27, 45, 46].

KOLONOSKOPIJA

Kolonoskopija je endoskopska metoda kojom se pomoću kolonoskopa FMT može aplicirati sve do cekuma i distalnog kraja tankog crijeva. Kada je to moguće, preporuka je aplicirati FMT u desni kolon, a u lijevi se može staviti u slučaju teškog kolitisa radi sigurnosti pacijenta. Nije niti potrebno dostaviti otopinu fekalnog materijala u više manjih porcija već se cijela doza može aplicirati odjednom. Crijevna peristaltika će ionako rasporediti fekalni materijal po cijelom crijevu. Koristi se 200-500 mL fekalne otopine dobivene iz 20-100 g fecesa [47]. Osim što je ova metoda pokazala veću uspješnost liječenja od ostalih, posebice od metoda koje idu kroz gornji dio GI sustava, pacijenti su se i brže oporavili nakon nje [26, 44]. Još jedna prednost kolonoskopije naspram drugih metoda je ta što kolonoskopija istovremeno s terapijom pruža i mogućnost pregleda, odnosno inspekcije debelog crijeva za kolitis, pseudomembrane, polipe ili rak. Naravno, ova metoda dolazi i s određenim rizikom budući da se ipak radi o endoskopskom zahvatu, a i zbog korištenja skuplje opreme, cijena je ovog postupka viša nego kod drugih.

RETENCIJSKI KLITIR

Još jedan način primjene FMT-a u donji dio GI sustava je retencijski klistir. Ovom metodom možemo unijeti FMT sve do lijenalne fleksure debelog crijeva. Pacijenti bi nakon FMT-a materijal trebali zadržati u sebi barem 30 minuta i ne biti uspravni kako bi smanjili potrebu za defekacijom, međutim nekim pacijentima to je previše teško pa je potrebno ponoviti postupak više puta. Ova metoda ima brojne prednosti. Prvenstveno to što je dostupna, jeftina jer se ne koristi skupim spravama ili postupcima, manje je invazivna od većine drugih metoda te nosi i manji rizik od nuspojava. Postoje čak i retencijske klizme FMT-a za kućnu upotrebu i one su već uspješno korištene [48]. Ipak stopa izliječenja niža je ovom metodom naspram kolonoskopije [48-52]. Do sada se ova metoda koristila za liječenje pacijenata s rCDI, pedijatrijskih pacijenata te teško bolesnih pacijenata kod kojih je kolonoskopija bila kontraindicirana [27, 28, 34].

KRATKOROČNO PRAĆENJE PACIJENATA RADI NUSPOJAVA

Sve metode primjene FMT-a, osim kolonoskopije i gastroskopije, mogu se izvoditi izvan bolnice u ambulantama. Hospitalizacija pacijenata nakon zahvata nije potrebna, pa čak ni nakon kolonoskopije, no to nije generalno pravilo već je individualno i odluka o hospitalizaciji bi se trebala donijeti za svakog pacijenta pojedinačno ovisno o njegovom stanju. Neugoda u trbuhu i proljev koji se obično razvijaju nakon FMT-a prosječno nestaju sami od sebe 36-48 h sati nakon zahvata [53]. Najčešće akutne komplikacije FMT-a koje se razvijaju kod pacijenata s CDI liječenim na ovaj način su proljev, abdominalni grčevi, povraćanje, konstipacija, vrućica, gram-negativna bakterijemija te perforacija [21, 54, 55]. Kod pacijenata s IBD-om zabilježene su slične nuspojave: proljev, napuhnutost, grčevi u trbuhu, vrućica i pogoršanje bolesti [38, 56-58]. Zabilježeno je čak i nekoliko smrtnih ishoda. Razlozi smrti su bili aspiracija zbog sedacije tokom FMT-a putem kolonoskopije [59], nakon regurgitacije fekalnog materijala stavljenog u duodenum u općoj anesteziji [60], zbog septičkog šoka i toksičnog megakolona koji su se razvil nakon FMT-a kroz od prije postavljenu nazogastričnu sondu [61] te zbog teškog septičkog šoka nastalog nakon fekalne aspiracije tokom endoskopskog jejunalnog FMT-a [62].

DUGOROČNO PRAĆENJE PACIJENATA RADI NUSPOJAVA

Kako niti za kratkoročno, tako još uvijek nije niti za dugoročno praćenje pacijenata točno definirano koliko često i dugo bi se pacijenti trebali pratiti. U svakome bi se slučaju trebalo nastaviti skupljati što više kliničkih i analitičkih podataka jer nema dovoljno studija koje bi toliko dugoročno pratile potencijalne bolesti povezane s FMT-om. Od bolesti do sada prijavljenih i povezanih s FMT-om valja istaknuti jedan slučaj dobivanja na težini te perifernu neuropatiju, Sjögrenovu bolest, idiopatsku trombocitopeničnu purpuru te reumatoidni artritis [63, 64]. U nekim se studijama raspravljalo i o transmisiji malignih, autoimunih, metaboličkih i neuropsihijatrijskih bolesti FMT-om, a životinjski modeli su ih i djelomično dokazali [65].

SPECIFIČNI BAKTERIJSKI FMT

Specifični bakterijski FMT je novija metoda FMT-a u kojem se umjesto klasične otopine fekalnih materijala u FMT-u koriste specifične, točno određene bakterije. Trenutačno je ovakva terapija sa živim purificiranim sporama *Firmicutes* bakterija (pod nazivom SER-109) kod liječenja pacijenata s rCDI, točnije u svrhu spriječavanja ponovnih epizoda upale, u trećoj fazi kliničkih ispitivanja te pokazuje značajno smanjenje stope ponovnog javljanja bolesti u usporedbi s placeboom i do 8 tjedana nakon FMT-a [66, 67].

FEKALNA TRANSPLANTACIJA KOD IMUNOKOMPROMITIRANIH PACIJENATA

Fekalna se transplantacija do sada izvodila i kod starijih [55], imunokompromitiranih [68] i kod teško bolesnih pacijenata i kroz gornji i kroz donji GI sustav. Iako su se kod nekih pacijenata razvile nuspojave kao što su aspiracijska pneumonija nastala zbog mučnine i povraćanja prilikom FMT-a kroz nazogastričnu ili NJ sondu [69, 70] ili vrućica [71, 72], zaključak je da je kod ovih pacijenata još uvijek sigurno izvoditi FMT. Preporuka je da se kod teško bolesnih pacijenata FMT izvodi metodom retencijske klizme. Teže nuspojave su obično nastale nakon FMT-a kroz gornji GI sustav.

REKURENTNA INFEKCIJA BAKTERIJOM *C. DIFFICILE*

C. DIFFICILE

C. difficile je veliki anaerobni sporogeni gram-pozitivni štapić. Kada je očuvana normalna mikrobiota, teško opstaje u čovjekovu crijevu. Nalazi se u stolici 3-5% zdravih ljudi te u oko ili više od 30% zdrave novorođenčadi, u koje malokad uzrokuje bolest. Zbog lakog prenošenja u bolničkim uvjetima, može se naći u čak 20-30% hospitaliziranih bolesnika od kojih se 1/3 razboli. Patogeni sojevi proizvode 2 toksina: *C. difficile* toksin A i B. Kako bi nastala bolest, potrebno je da bakterija proizvodi barem toksin B. Oba toksina ulaze u stanice te dovode do raspada citoskeleta te posljedično apoptoze stanice. Ukoliko postoji mutacija regulatornog gena *tcdC* nastane hipervirulentni soj *C. difficile* koji se zove ribotip 027. Upravo je taj soj u posljednjem desetljeću uzrokovao velike epidemije bolničkih proljeva s visokom smrtnošću, i to i u mlađih osoba koje nisu primale antibiotike niti su bile hospitalizirane. Infekcija koju uzrokuje *C. difficile* može se prezentirati različitim kliničkim slikama: od blagog proljeva kojeg nije potrebno liječiti i koji prestane za nekoliko dana do teškog pseudomembranoznog kolitisa (Slika 1.) koji može dovesti i do smrti. Kako bi bolest nastala potrebni su i neki čimbenici rizika uz samo postojanje toksigenog soja *C. difficile* u GI sustavu. Ti čimbenici rizika su starija dob, terapija antibioticima – prvenstveno klindamicinom, β -laktamskim antibioticima proširenog spektra ili ciprofloksacinom, opsežna abdominalna operacija te terapija inhibitorima protonske pumpe (PPI). Svi ovi čimbenici rizika imaju isti učinak – smanjenje rezistencije na kolonizaciju crijeva te proliferacija *C. difficile*. Od svih ovih čimbenika rizika, uporaba antibiotika je najvažnija i najčešće se povezuje s CDI (*C. difficile* infekcijom). Dijagnostika bolesti se provodi dokazom toksina B ili A i B pomoću monoklonskih protutijela ELISA testom ili molekularnim metodama, npr. dokazom gena *tcdA/tcdB* u uzorku stolice ili na izoliranom soju [4]. Rekurentna infekcija s *C. difficile* (rCDI) definirana je kao ponovno pojavljivanje simptoma infekcije 2-8 tjedana nakon odgovarajuće terapije i nakon što su simptomi infekcije u potpunosti nestali [73]. rCDI se javlja u 10-25% pacijenata liječenih antimikrobnom terapijom. rCDI je jedna od glavnih indikacija za korištenje FMT-a kao terapije.

LIJEČENJE CDI

Kada osoba razvije infekciju uzrokovanu *C. difficile*, najprije je potrebno ukloniti antibiotik koji je uzrokovao nastanak infekcije i izolirati pacijenta. Zatim je potrebno kao suportivnu terapiju pacijentu dati intravensku nadoknadu tekućine i parenteralnu prehranu. U prvoj liniji antimikrobne terapije daju se metronidazol (500 mg 3x dnevno p.o. 10 dana) ili vankomicin (125 mg 4x dnevno p.o. 7-10 dana). Ostale terapijske opcije uključuju fidaksomicin te intravenske imunoglobuline i/ili glukokortikoide za teže ili refraktorne slučajeve. U izrazito teškim slučajevima potrebno je kirurško liječenje [2].

FEKALNA TRANSPLANTACIJA

KANDIDATI

Od pacijenata s rCDI, kandidati za FMT su oni koji su dobili odgovarajuću antibiotsku terapiju za barem 3 epizode CDI (prva epizoda + 2 rekurentne epizode) i sada imaju četvrtu epizodu (treća rekurentna epizoda) [73, 74]. Budući da još nema strogo definiranih smjernica, neke institucije i studije preferiraju korištenje FMT-a već prilikom treće epizode CDI (druga rekurentna epizoda) [75].

PRIPREMA PACIJENATA

ANTIBIOTICI

Pacijenti s rCDI koji će primiti FMT terapiju trebaju biti pripremljeni na način da dobivaju metronidazol, vankomicin ili fidaksomicin barem 3 dana prije postupka. Na taj se način smanji broj *C. difficile* bakterija u crijevima i poboljšaju ishodi samog FMT-a. Međutim s primjenom antibiotika bi trebalo prestati 12-48 h prije FMT-a. Ukoliko se radi o hitnom slučaju gdje je odmah dostupan fekalni materijal donora koji se mora i odmah iskoristiti, predterapija antibioticima se može preskočiti [76, 77].

ČIŠĆENJE CRIJEVA

Čišćenje crijeva dan prije FMT-a u vidu lavaže crijeva polietilen glikolom također pridonosi smanjenju broja *C. difficile* bakterija što bi trebalo poboljšati ishode FMT-a. Čišćenje se crijeva rutinski radi prije kolonoskopskih zahvata, pa neke studije predlažu da se ovaj postupak napravi i prije FMT-a koji ide kroz gornji dio GI sustava [76, 77]. Međutim neke druge studije još uvijek pokazuju visoku uspješnost liječenja FMT-om kroz gornji dio GI sustava [62] te retencijskom klizmom čak i kad nije bilo čišćenja crijeva u sklopu pripreme pacijenata [27].

POSTUPAK

Na temelju dosadašnjih istraživanja o postotku uspješnosti različitih modula terapije FMT-om, preporuka je da se provodi FMT kroz donji dio probavnog sustava, u prvom redu kolonoskopijom. Ukoliko to nije moguće ili je iz bilo kojeg drugog razloga kontraindicirano i preporučljivo napraviti FMT drugim pristupom, FMT se izvodi na neki drugi način u dogovoru s pacijentom [26, 44].

PONAVLJANJE TERAPIJE

U slučaju teške *C. difficile* infekcije, posebice kada je prisutan pseudomembranozni kolitis, postupak ponekad ne dovodi do kliničkih poboljšanja ili nakon nekog vremena dođe do povratka bolesti. U tim slučajevima bilo bi potrebno ponoviti postupak kako bi došlo do remisije bolesti [45, 81, 82]. Osim izrazito teškog kolitisa, faktori koji također doprinose slabijem izlječenju i povratku bolesti su premali primijenjeni volumen fekalnog materijala donora, nastavak antibiotske terapije te česte hospitalizacije zbog CDI [78-80]. Ukoliko se bolest ponavlja ili ne prolazi nakon FMT-a može se pokušati i drugom metodom FMT-a, pogotovo ako prvi izbor nije bila kolonoskopija. U ponavljanim pokušajima FMT-a može se povećati volumen fekalnog materijala koji se koristi [27]. Ukoliko niti nakon višestrukih pokušaja FMT-a ne dolazi do oporavka može se pokušati koristiti fekalni materijal dobiven od nekog drugog donora.

PRAĆENJE PACIJENATA

Pacijenti s rCDI liječeni FMT-om trebali bi se pratiti barem 8 tjedana od postupka. Uspješnom terapijom smatra se kliničko poboljšanje u vidu smanjenja frekvencije stolica i bolje konzistencije stolica te gubitka drugih parametara bolesti u vidu laboratorijskih, radioloških i endoskopskih nalaza. Nije potrebno ponovno testirati prisutnost *C. difficile* iz uzorka stolice jer se toksini u stolici mogu naći još tjednima nakon izliječenja [47].

USPJEŠNOST TERAPIJE

U jednom je istraživanju [27] na 232 pacijenta ustanovljeno da je nakon jedne primjene FMT-a uspješnost terapije bila 50%. Ukoliko se pacijentima stanje nije poboljšalo do četvrtog dana nakon terapije, između 5. i 9. dana učinjen je novi FMT. Sada se uspješnost terapije podignula na 75%. Ukoliko im se niti onda stanje nije poboljšalo, pacijentima je ponuđen ponovni pokušaj FMT-a ili prelazak na antibiotsko liječenje. Kada su uračunati i oni koji su išli na 3 ili više FMT-a uspješnost terapije se popela na čak 90% [27]. Druga studija proučavala je dugoročnost promjene mikrobiote nakon liječenja rCDI FMT-om kod 374 pacijenata. Nakon godinu dana od zahvata 78% pacijenata još je uvijek imalo mikrobiotu promijenjenu pod utjecajem FMT-a [85]. Još je jedna studija na 137 pacijenata gledala da li će doći do ponovnog pojavljivanja bolesti u periodu od 22 mjeseca od terapije FMT-om. U 82% ljudi nije došlo do ponavljanih epizoda, a u onih kod kojih jeste svi su bili izloženi antibioticima u međuvremenu [86]. CDI je također povezan s infekcijama u krvotoku. Jedna je studija na 290 pacijenata utvrdila da su unutar 90 dana od FMT-a, pacijenti pod manjim rizikom od infekcija u krvotoku, a i rjeđe su hospitalizirani te im je preživljenje veće u usporedbi s onima liječenim samo antibioticima [87].

FMT KOD PRVE EPIZODE CDI

Za sada još uvijek nema dovoljno istraživanja koja bi upućivala da je preporučeno koristiti FMT kao terapiju prve linije kod prve epizode CDI kod pacijenata. Istraživanja na ovu temu su izrazito malobrojna [83], međutim upućuju na to kako bi FMT kao terapija pri prvoj epizodi CDI uzrokovanog hipervirulentnim sojem 027 mogla dodatno smanjiti smrtnost u usporedbi s FMT-om koji se koristi tek pri ponovnoj epizodi nakon antibiotske terapije [84]. Na ovu je temu potrebno

provesti još istraživanja kako bi se utvrdilo je li FMT kao terapija prvog izbora uistinu bolja od antibiotika.

UPALNA BOLEST CRIJEVA

Upalna bolest crijeva (IBD) je pojam koji obuhvaća dvije slične bolesti – ulcerativni kolitis (UC) te Crohnovu bolest (CD). Radi se o kroničnim upalnim bolestima crijeva dugog trajanja, obično godinama, s periodima povlačenja bolesti i recidivima. Bolesti su u mnogo pogleda slične, pa ih je ponekad teško razlikovati. Glavna je razlika da UC zahvaća samo debelo crijevo dok CD može zahvatiti bilo koji dio GI sustava, od usta do anusa. Ostale sličnosti i razlike u prezentaciji bolesti i liječenju su prikazane u Tablici 5. Bolest pogađa otprilike 1 od 250 osoba. Iako bolest često zahtijeva hospitalizacije i kirurške zahvate, većina bolesnika ima normalan životni vijek i može voditi normalan život.

PATOFIZIOLOGIJA

IBD nastaje pod utjecajem genetskih i okolišnih čimbenika. Pretpostavlja se da se bolest razvije kada ljudi koji su joj genetski podložni budu izloženi izvanjskim učincima te reagiraju abnormalnim upalnim odgovorom. Jedan od tih utjecaja mogu biti i intestinalne bakterije, odnosno mikrobiotna disbioza. Nastane upala u kojoj sudjeluju i urođena i stečena komponenta imunskog sustava, oslobađa se mnogo medijatora upale, kao što su TNF- α , IL-12 i IL-23 te dolazi do oštećenja tkiva [2]. Pacijenti koji imaju IBD također su i podložniji infekcijama bakterijom *C. difficile*. Dok je prisutnost CDI u općoj populaciji 0,5%, ona raste na 3,7% kod pacijenata s UC te na 1,1% kod onih s CD [92, 23].

ULOGA MIKROBIOTE U NASTANKU IBD-A

Kao što je već spomenuto, disbioza može biti jedan od vanjskih faktora koji kod genetski podložnih osoba mogu potaknuti nastanak IBD-a. Iako nema dokaza da postoji točno određeni patogen koji bi uzrokovao nastanak bolesti, istraživanja upućuju da je smanjena raznolikost mikrobiote uzrok, posebice manjak *Firmicutes* bakterija kao što su bifidobakterije, laktobacili te *Faecalibacterium prausnitzii* [88, 89]. Bakterije roda *Firmicutes* su važne u stvaranju kratkolančanih masnih kiselina, kao što je butirat (maslačna kiselina). Butirat se koristi kao supstrat za tvari s imunoregulatornim svojstvima, točnije protuupalnim svojstvima. To bi mogao biti jedan od glavnih razloga nastanka IBD-a i glavna poveznica između disbioze i IBD-a, na što

upućuju i istraživanja koja su pokazala da klizme s butiratom kao dopuna standardnoj terapiji lijekovima kod UC-a imaju pozitivan učinak [90, 91].

KLINIČKA SLIKA I STANDARDNO LIJEČENJE

Klinička slika i standardno liječenje ulcerativnog kolitisa i Crohnove bolesti prikazani su u Tablici 5.

FEKALNA TRANSPLANTACIJA

Još uvijek nema mnogo podataka o FMT-u i IBD-u jer je broj studija i kontroliranih kliničkih ispitivanja koji su se bavili ovom temom malen. Međutim i u tim malobrojnim studijama, pokazalo se da je FMT učinkovita i sigurna alternativa standardnom liječenju, tako da bi zaista trebalo provesti veća klinička ispitivanja. U većini ovakvih studija FMT se napravila kroz donji dio GI sustava, bilo kolonoskopijom bilo retencijskom klizmom, praćeno dodatnim retencijskim klizmama. Pretpostavka je da su potrebne višestruke FMT kod jednog pacijenta kako bi remisija bolesti bila što dulja, posebice kod teško bolesnih i kompliciranih pacijenata [94, 95]. U većini slučajeva, nakon ovakve terapije nije dolazilo do relapsa bolesti niti je bilo neželjenih posljedica FMT-a. Iako ovi rezultati izgledaju obećavajuće FMT još uvijek nije standardna terapija za IBD te je potrebno provesti dodatna veća istraživanja na tu temu. Glavni razlozi otežanog prihvaćanja FMT-a kao terapijske opcije su nedostatak visokokvalitetnih dokaza za njegovu učinkovitost, ne prihvaćanje od strane pacijenata i liječnika te potencijalni rizici terapije. Nedavna anketna istraživanja liječnika i pacijenata pokazala su kako su liječnici više protiv korištenja FMT-a od pacijenata. U jednoj anketi provedenoj na 73 liječnika, 34% njih je reklo kako ne bi izvodili FMT, a kao glavne razloge su naveli odbojnost i netoleranciju na terapiju od strane pacijenata, nesigurnost i neučinkovitost postupka [96, 97]. S druge su strane istraživanja pokazala da upravo većina pacijenata želi da je FMT dostupan kao terapijska opcija te ga smatraju sigurnijim od standardne terapije, prvenstveno steroida i biološke terapije [98]. Isto je tako većina pacijenata s dobro reguliranim UC-om lijekovima rekla da bi svejedno htjeli probati terapiju FMT-om [99]. Brige pacijenata uglavnom se tiču izbora donora te njihovog screeninga, odnosno straha od prijenosa zaraznih bolesti. Takva razmišljanja objašnjavaju zašto pacijenti za donore uglavnom biraju dobro poznate članove obitelji, iako to nije preporučljivo jer studije pokazuju da srodnic

pacijenata s IBD-om također imaju promijenjene mikrobiote koje odstupaju od normale [100, 101].

SINDROM IRITABILNOG CRIJEVA

Sindrom iritabilnog crijeva je kronična gastrointestinalna bolest koja pogađa čak 12,1% svjetske populacije. Karakteriziraju ga ponavljane epizode abdominalne boli povezane s abnormalnom defekacijom, a bez strukturnih abnormalnosti crijeva. Bolest se najčešće prezentira kao rekurentna abdominalna neugoda, točnije kao kolike ili grčevi u donjem dijelu trbuha koje prolaze defekacijom. Kroz dan se napuhnutost pogoršava. U većine pacijenata se izmjenjuju epizode proljeva i konstipacije. Korisno je podijeliti pacijente upravo po tome kriteriju u ovisnosti koji simptom je predominantan na IBS-D, gdje je dominantan proljev, IBS-C gdje je dominantna konstipacija te IBS-M, miješani oblik. Kada je dominantna konstipacija, ljudi imaju rijetko oskudne stolice s abdominalnom boli i proktalgijom. Kada je dominantan proljev, stolice su česte, ali malog volumena i simptomi nisu prisutni noću. Također su česte sluzave, ali nikada krvave stolice. Pacijenti ne gube na težini i konstitucijski su dobro. Moguća je bolnost abdomena na palpaciju. Nema biokemijskih ili radioloških testova za dokaz bolesti, već se dijagnoza donosi na temelju kliničke slike, obično Rimskim kriterijima [2, 102-104].

PATOFIZIOLOGIJA, KLINIČKA SLIKA, LIJEČENJE

Točan se uzrok IBS-a još uvijek ne zna, no pretpostavlja se da je kombinacija biopsihosocijalnih faktora u kombinaciji s luminalnim faktora. Oko 50% pacijenata koji završe u bolnici zbog IBS-a imaju neku psihijatrijsku bolest, kao što je anksioznost, depresija, somatizacija ili neuroza. Također pacijenti često imaju i napade panike. Stoga je uvijek preporučeno kao prvu liniju terapije umiriti pacijente i objasniti im da nemaju neku smrtonosnu ili težu bolest u pozadini simptoma. Ukoliko to ne uspije ide se na simptomatsko liječenje. Također postoje dokazi da je u etiologiji bolesti možda posrijedi serotoninergički (5-HT) poremećaj. Tako pacijenti koji imaju IBS-D imaju relativno povećano otpuštanje serotonina, kod njih je učinkovita terapija 5-HT₃ receptorskim antagonistima, dok pacijenti s IBS-C imaju relativni manjak serotonina i kod njih je učinkovita terapija 5-HT₄ agonistima. Neke studije pokazuju da je IBS stanje upale crijeva niskog intenziteta ili aktivacije imunskog sustava, ne detektabilno testovima, s povišenim brojem mukoznih mastocita koji otpuštanjem histamina i triptaza senzitiviraju enteričke neurone. Dokaz za to bi bila činjenica da neki pacijenti dobro odgovaraju na terapiju stabilizatorima mastocita, kao što je ketotifen. Što se tiče luminalnih faktora, dokazano je da je u pacijenata s IBS-om i

kvantitativno i kvalitativno promijenjena normalna crijevna mikrobiota. Kod nekih je pacijenata prisutan i SIBO (bakterijsko prerastanje tankog crijeva). Neki pacijenti imaju i kemijsku netoleranciju na hranu na FODMAP-e (fermentabilni oligo-, di- i monosaharidi i polioli). Takvim pacijentima u terapiji odgovara tzv. “low-FODMAP” dijeta, dijeta s niskim udjelom FODMAP-a [2]. Dakle, kao što se iz navedenog i vidi, mnoštvo je faktora koji potencijalno mogu utjecati na nastanak i razvoj sindroma iritabilnog crijeva. Upravo se zbog činjenice da je disbioza, odnosno da se crijevni mikrobiom pacijenata s IBS-om razlikuje od onog kod zdravih pojedinaca, jedan od mogućih, iako još nepotvrđen, faktora nastanka IBS-a, FMT se razmatra i istražuje kao potencijalna terapija [105-107].

FEKALNA TRANSPLANTACIJA

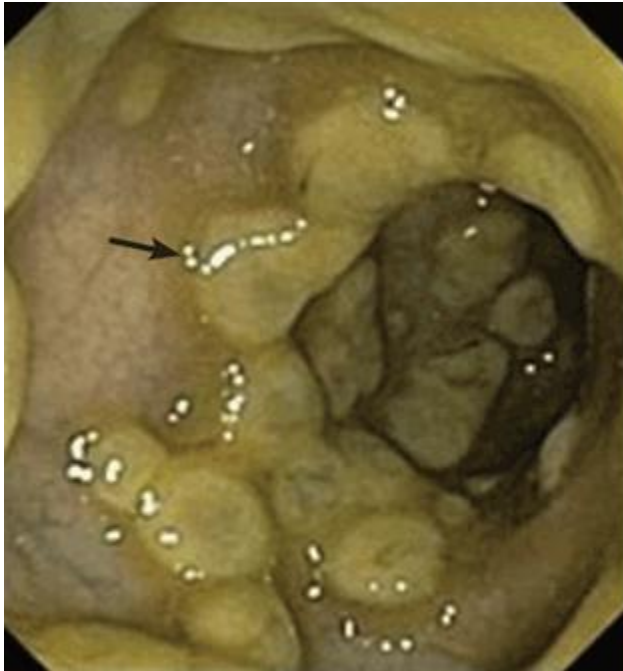
Rađeno je više kliničkih studija koje su testirale liječenje IBS-a FMT-om. Iako su rezultati tih studija kontradiktorni, neke studije govore u korist FMT-a [108-110], a neke protiv jer se placebo pokazao kao bolji izbor u tim istraživanjima [111, 112]. Ipak, analizirajući sve dostupne studije može se doći do zaključka kako je FMT ipak korisna metoda i u liječenju ove bolesti. U prosjeku FMT uspješno umanjuje simptome, poboljšava kvalitetu života i umanjuje umor kod pacijenata s IBS-om [113]. Istraživanja su utvrdila da bi se za FMT u IBS-u trebao koristiti tzv. superdonor – zdravi normobiotični pojedinac koji kao dio svoje mikrobiote ima određene poželjne bakterijske vrste. Tako je utvrđeno da bi superdonor trebao imati obilje *Streptococcus*, *Dorea* i *Lactobacillus spp.* bakterija te bakterija koje pripadaju obitelji *Ruminococcaceae* [114]. Kao i za ostala stanja, i u IBS-u FMT može biti primijenjen na različite načine kroz gornji ili donji GI sustav, međutim ovdje su istraživanja utvrdila da je bolje provoditi FMT kroz gornji GI sustav, točnije ND sondom direktno u duodenum umjesto kolonoskopski kao što je to preporučeno za većinu drugih bolesti. Razlog je prvenstveno taj da se zahvat može odraditi u klinici, pošto je vremenski gastroskopija kraća od kolonoskopije i nije potrebno pripremati crijeva za nju kao što je za kolonoskopiju, dok se ishodi nisu pokazali značajno boljima kada se radila kolonoskopija [109, 113]. Također, studija koja je uspoređivala FMT doze od 30 i 60 g je utvrdila da je primjenom 60 g postotak učinka viši, brži i intenzivniji, odnosno da povećanjem doze i/ili brojem ponavljanja FMT-a dolazi do poboljšanja abdominalnih simptoma (u 57% ispitanika) [115], umora i kvalitete života (u 80%) [116] i disbioze (u 67%) [117]. Međutim kao i kod drugih bolesti i terapija FMT-

om i ovdje je potrebno provesti još opsežnih istraživanja kako bi se moglo doći do točnijih podataka i spoznaja i uvesti FMT kao standard u liječenju [118].

ZAKLJUČAK

Fekalna se transplantacija sve više pokazuje kao odlična, učinkovita i sigurna metoda u liječenju mnogih gastrointestinalnih bolesti. Danas se najviše uvriježila i najviše se koristi kod rCDI (rekurentnih infekcija s *C. difficile*), za koju su razvijeni razni protokoli. Od ostalih GI bolesti, sve se više koristi i kod upalnih bolesti crijeva i sindroma iritabilnog crijeva. U budućnosti treba provesti još većih istraživanja o načinima primjene i nuspojavama ove terapije kako bi ona postala standard u cijelome svijetu.

SLIKE I TABLICE



Slika 1. Pseudomembrane u pacijenta s CDI snimljene fleksibilnog sigmoidoskopijom Prema: Tang, D. M., Urrunaga, N. H., & von Rosenvinge, E. C. (2016). Pseudomembranous colitis: Not always *Clostridium difficile*. In *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (Vol. 83, Issue 5, pp. 361–366). Cleveland Clinic Educational Foundation. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14183>

Tablica 1. Isključujući preliminarni kriteriji potencijalnih donora fekalnih materijala. Prema: 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>

INFEKTIVNE BOLESTI
Povijest ili izloženost HIV-u, HBV-u, HCV-u, sifilisu, humanom T-limfotropnom virusu I i II, malariji, tripanosomijazi ili tuberkulozi
Poznate nekontrolirane sustavne infekcije u vrijeme donacije
Korištenje droga
Rizično seksualno ponašanje (anonimni spolni odnosi; spolni odnosi s prostitutkama, ovisnicima o drogama, osobama s HIV-om, virusnim hepatitisom, sifilisom; rad u prostituciji; povijest spolno prenosivih bolesti)
Prijašnje dobivanje transplantata tkiva/organa
Prijašnje (<12 mjeseci) dobivanje krvnih proizvoda
Nedavne (<6 mjeseci) ubodne ozlijede iglom
Nedavne (<6 mjeseci) tetovaže, pirsinzi, naušnice, akupunktura
Nedavni medicinski tretmani u uvjetima loše higijene
Rizik prijenosa bolesti uzrokovanih prionima
Nedavne parazitoze ili bolesti uzrokovane rotavirusom, <i>Giardiom lamblia</i> i drugim mikrobima povezanima s gastrointestinalnim sustavom
Nedavna (<6 mjeseci) putovanja u tropske zemlje, zemlje s visokim rizikom dobivanja zaraznih bolesti ili putničkog proljeva
Nedavna (<6 mjeseci) cijepljenja živim atenuiranim virusom, ako postoji rizik od transmisije
Zdravstveni radnici (zbog rizika transmisije višestruko rezistentnih mikroorganizama)
Ljudi koji rade sa životinjama (zbog rizika transmisije zoonoza)
GASTROINTESTINALNI, METABOLIČKI I NEUROLOŠKI POREMEĆAJI
Povijest IBS-a, IBD-a, funkcionalne kronične konstipacije, celijakije, drugih kroničnih gastrointestinalnih bolesti
Povijest kroničnih sustavnih autoimunih poremećaja sa gastrointestinalnom uključenošću
Povijest ili visoki rizik za gastrointestinalni rak ili polipozu
Nedavni proljev, hematohezija
Povijest neuroloških/neurodegenerativnih poremećaja
Povijest psihijatrijskih bolesti

Prekomjerna tjelesna težina ili pretilost (BMI > 25)
LIJEKOVI KOJI UZROKUJU DISBIOZU
Nedavna (<3 mjeseca) izloženost antibioticima, imunosupresivima, kemoterapiji
Kronična terapija inhibitorima protonske pumpe

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), HBV (*Hepatitis B Virus*), HCV (*Hepatitis C Virus*), IBS (*Irritable Bowel Syndrome*), IBD (*Inflammatory Bowel Disease*), BMI (*Body Mass Index*)

Tablica 2. Isključujući kriteriji na dan donacije. Prema: 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>

Novi gastrointestinalni znakovi i simptomi, npr. proljev, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, žutica
Nova bolest ili općeniti znakovi kao što su vrućica, grlobolja, natečeni limfni čvorovi
Korištenje antibiotika ili drugih lijekova koji uzrokuju disbiozu, novi seksualni partneri ili putovanja u inozemstvo
Nedavna konzumacija tvari koje mogu biti štetne za primaoca transplantata
Putovanje u tropske krajeve – kontakt s ljudskom krvlju (ubod, rana, pirsing, tetovaža) – rizično spolno ponašanje
Proljev (>3 mekane ili tekuće stolice dnevno) u domaćinstvu (uključujući djecu) unutar 4 tjedna od donacije

Tablica 3. Pretrage krvi i stolice potencijalnog donora radi infektivnih bolesti. Prema: 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>

PRETRAGE KRVI
Citomegalovirus
Epstein-Barr virus
Hepatitis A
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis E
Sifilis
HIV-1 i HIV-2
<i>Entamoeba histolytica</i>
Kompletna krvna slika i diferencijalna krva slika
C-reaktivni protein i sedimentacija eritrocita
Albumin
Kreatinin i elektroliti
Aminotransferaze, bilirubin, gama-glutamil transferaza, alkalna fosfataza
PRETRAGE KRVI U SPECIFIČNIM SITUACIJAMA
Antitijela na humani T-limfotropni virus tip I i tip II
<i>Strongyloides stercoralis</i>
PRETRAGE STOLICE
<i>Clostridium difficile</i>
Enterički patogeni, uključujući <i>Salmonella</i> i <i>Shigella</i>
<i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli O157 H7</i> , <i>Yersinia</i> , VRE, MRSA, gram-negativne višestruko rezistentne bakterije
Norovirus
Antigeni i/ili bojanje za dokaz <i>Giardia lamblia</i> i <i>Cryptosporidium parvum</i>
Protozoe (uključujući <i>Blastocystis hominis</i>) i helminti

Test na okultno krvarenje u stolici
PRETRAGE STOLICE U SPECIFIČNIM SITUACIJAMA
<i>Vibrio Cholerae</i> i <i>Listeria monocytogenes</i>
Antigeni i/ili bojenje za <i>Isospora</i> i <i>Microsporidia</i>
Kalprotektin
<i>Helicobacter pylori</i> fekalni antigen
Rotavirus

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), VRE (*Vancomycin-Resistant Enterococci*), MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*)

Tablica 4. Minimalni potrebni koraci u pripremi svježeg i smrznutog fekalnog materijala.

Prema: Cammarota, G., Ianaro, 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., Scaldaferrì, 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>

SVJEŽI FEKALNI MATERIJAL
Svježā se stolica mora iskoristiti unutar 6 sati od defekacije
Kako bi se zaštitile anaerobne bakterije, pohrana i priprema moraju biti što brže moguće
Do daljnje obrade, uzorak stolice se može pohraniti na sobnoj temperaturi (20-30 °C)
Ako je moguće, trebaju se koristiti anaerobna obrada i pohrana
Treba se koristiti najmanje 30g stolice
Fekalni se materijal treba otopiti u fiziološkoj otopini pomoću miksera ili ručnim miješanjem i profiltrirati kako ne bi došlo do začepjenja šprica ili cijevi
Treba se koristiti poseban prostor, dezinficiran mjerama protiv spirogenih bakterija
Tijekom pripreme trebaju se koristiti zaštitne rukavice i maske za lice
SMRZNUTI FEKALNI MATERIJAL
Treba se koristiti barem 30g fecesa i 150 mL fiziološke otopine

Prije smrzavanja treba se dodati glicerol o koncentracije od 10%
Konačna se otopina treba jasno označiti i pohraniti na -80 °C
Na dan fekalne transplantacije, fekalna se otopina treba odmrznuti u toploj (37 °C) vodenoj kupki i iskoristiti unutar 6 sati od odmrzavanja
Nakon odmrzavanja, može se dodati fiziološka otopina do željenog volumena otopine
Treba se izbjegavati ponavljano odmrzavanja i zamrzavanje

Tablica 5. Usporedba ulcerativnog kolitisa i Crohnove bolesti Prema: Ralston SH, Penman ID, Strachman MWJ, Hobson RP, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23. izd. Elsevier; 2018

	Ulcerativni kolitis	Crohnova bolest
Godine	Sve	Sve
Spol	M=Ž	Lagana predominacija žena
Incidencija	Stabilna	Raste
Etničke grupe	Sve	Sve; češće kod Aškenazi židova
Genetski faktori	HLA-DR*103; funkcija epitelne barijere kolona (HNF4 α , LAMB1, CDH1)	Defekt u prirođenoj imunosti i autofagiji (NOD2, ATG16L1, IRGM)
Rizični čimbenici	Češće u nepušača/bivših pušača Apendektomija štiti	Češće u pušača
Anatomska distribucija	Samo debelo crijevo; počinje na anorektalnoj granici s varijabilnom proksimalnom ekstenzijom	Bilo koji dio GI sustava; česta perianalna bolest; mrljasta distribucija; preskačuće lezije
Ekstraintestinalne manifestacije	Česte	Česte

Prezentacija	Krvavi proljev	Varijabilne; bol, proljev, gubitak težine sve često
Histologija	Upala limitirana na mukozu; distorzija kripta, kriptitis, apscesi kripta, gubitak vrčastih stanica	Često submukozna ili transmuralna upala; duboki fisurni ulkusi, fistule; mrljaste promjene; granulomi
Liječenje	5-ASA; glukokortikoidi; azatioprin; biološka terapija (anti-TNF, anti- α 4 β 7 integrin); kolektomija je kurativna	Glukokortikoidi; azatioprin; metotreksat; biološka terapija (anti-TNF, anti- α 4 β 7 integrin); nutritivna terapija; prestanak pušenja; kirurgija zbog komplikacija nije kurativna; 5-ASA nije učinkovita

5-ASA (*5-Aminosalicylic Acid*), TNF (*Tumor Necrosis Factor*)

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Tajani Filipec Kanižaj na njezinoj stručnoj pomoći i savjetima prilikom izrade ovog rada. Također zahvaljujem svojoj obitelji, posebice roditeljima Mirjani i Zoranu, sestrama Almi i Zvezdani, djevojci Mariji, svim prijateljima i svakome tko je na bilo kakav način doprinio mojem obrazovanju te na velikoj podršci koju su mi svi pružili.

LITERATURA

1. Roy, A. L., & Conroy, R. S. (2018). Toward mapping the human body at a cellular resolution. In *Molecular Biology of the Cell* (Vol. 29, Issue 15, pp. 1779–1785). American Society for Cell Biology. <https://doi.org/10.1091/mbc.E18-04-0260>
2. Ralston SH, Penman ID, Strachman MWJ, Hobson RP, ur. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izd. Elsevier; 2018.
3. Broido PW, Gorbach SL, Condon RE, Nyhus LM. Upper intestinal microfloral control. Effects of gastric acid and vagal denervation on bacterial concentrations. *Arch Surg* 1973; 106:90.
4. Kalenić S i sur. *Medicinska mikrobiologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2013.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635.
6. Hall JE. *Guyton i Hall: Medicinska fiziologija – udžbenik*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
7. Chen J, Pitmon E, Wang K. Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Semin Immunol* 2017; 32:43.
8. Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2018; 9:5.
9. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun* 2017; 8:845.

10. Friedrich MJ. Unraveling the influence of gut microbes on the mind. *JAMA* 2015; 313:1699.
11. Stower H. Depression linked to the microbiome. *Nat Med* 2019; 25:358.
12. Skolnick SD, Greig NH. Microbes and Monoamines: Potential Neuropsychiatric Consequences of Dysbiosis. *Trends Neurosci* 2019; 42:151.
13. McKenzie C, Tan J, Macia L, Mackay CR. The nutrition-gut microbiome-physiology axis and allergic diseases. *Immunol Rev* 2017; 278:277.
14. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 2017; 279:70.
15. Cram JA, Hager KW, Kublin JG. Utilizing gnotobiotic models to inform the role of the microbiome in vaccine response heterogeneity. *Curr Opin HIV AIDS* 2018; 13:1.
16. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K. An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature* 2014; 516:94e8.
17. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505:559e63.
18. 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. In *Journal of the Formosan Medical Association* (Vol. 118, pp. S23–S31). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>
19. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gas-troenterol* 2012; 107:1755. author reply p -6.

20. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-9.
21. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
22. Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989;150:604.
23. Robinson CJ, Bohannan BJ, Young VB. From structure to function: the ecology of host-associated microbial communities. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010; 74:453.
24. Lee YK, Mazmanian SK. Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system? *Science* 2010; 330:1768.
25. Sharma R, Young C, Neu J. Molecular modulation of intestinal epithelial barrier: contribution of microbiota. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010:305879.
26. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:835-43.
27. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:142-9.
28. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:693-702.

29. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490–6.
30. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110–18.
31. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015;149:102–9.
32. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913–16.
33. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1515–22.
34. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:500–8.
35. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:761.
36. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46:479.

37. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044–9.
38. Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1620–30.
39. Suskind DL, Singh N, Nielson H, et al. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:27–9.
40. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740–8.
41. Freedberg DE, Toussaint NC, Chen SP, et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial. *Gastroenterology* 2015;149:883–5.
42. Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1985.
43. Du C, Luo Y, Walsh S, Grinspan A. Oral Fecal Microbiota Transplant Capsules Are Safe and Effective for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55:300.
44. Cohen NA, Livovsky DM, Yaakovovitch S, et al. A Retrospective Comparison of Fecal Microbial Transplantation Methods for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Isr Med Assoc J* 2016; 18:594.

45. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:470.
46. Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, et al. Safety and Durability of RBX2660 (Microbiota Suspension) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Results of the PUNCH CD Study. *Clin Infect Dis* 2016; 62:596.
47. 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., Scaldaferrì, 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>
48. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:471.
49. Rupawala AH, Gachette D, Bakhit M, et al. Management of Severe and Severe/Complicated *Clostridoides difficile* Infection Using Sequential Fecal Microbiota Transplant by Retention Enema. *Clin Infect Dis* 2021; 73:716.
50. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with fecal bacteriotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148:632.
51. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2012; 172:191.
52. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low Cure Rates in Controlled Trials of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1351.

53. Konturek PC, Koziel J, Dieterich W, et al. Successful therapy of *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67:859.
54. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994–1002.
55. Agrawal M, Aroniadis OC, Brandt LJ, et al. The long-term efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent, severe, and complicated *clostridium difficile* infection in 146 elderly individuals. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:403–7.
56. Kump PK, Gröchenig HP, Spindelbock W, et al. Preliminary clinical results of repeatedly fecal microbiota transplantation (FMT) in chronic active ulcerative colitis [abstract]. *United European Gastroenterol J* 2013;1S:A57.
57. Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:51–8.
58. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1433–8.
59. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1065–71.
60. Fank J, Högenauer C, Gröchenig HP, et al. Safety of fecal microbiota transplantation in patients with chronic colitis and immunosuppressive treatment [abstract]. *J Crohns Colitis* 2015;9:S245.

61. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, et al. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis* 2014;59:319.
62. Link A, Lachmund T, Schulz C, et al. Endoscopic peroral jejunal fecal microbiota transplantation. *Dig Liv Dis* 2016;48:1336–9.
63. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1079–87.
64. Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv004.
65. Moschen AR, Gerner RR, Wang J, et al. Lipocalin 2 protects from inflammation and tumorigenesis associated with gut microbiota alterations. *Cell Host Microbe* 2016;19:455–69.
66. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med* 2022; 386:220.
67. Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1:3.
68. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016;65:426–36.

69. Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis* 2015;61:136–7.
70. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580–5.
71. Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection— an observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:46–53.
72. Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2155–65.
73. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66:e1.
74. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e1029.
75. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1124.
76. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2016;46:479–93.

77. Kump PK, Krause R, Steininger C, et al. Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation “stool transplantation”: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Z Gastroenterol* 2014;52:1485–92.
78. Fischer M, Kao D, Mehta SR, et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1024–31.
79. Furuya-Kanamori L, Doi SA, Paterson DL, et al. Upper versus lower gastrointestinal delivery for transplantation of fecal microbiota in recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a collaborative analysis of individual patient data from 14 studies. *J Clin Gastroenterol*. Online Published First: 11 March 2016.
80. Meighani A, Hart BR, Mittal C, et al. Predictors of fecal transplant failure. *Eur J Gastro Hep* 2016;28:826–30.
81. Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, et al. Decrease in surgery for *Clostridium difficile* infection after starting a program to transplant fecal microbiota. *Ann Intern Med* 2015;163:487–8.
82. Weingarden AR, Hamilton MJ, Sadowsky MJ, et al. Resolution of severe *Clostridium difficile* infection following sequential fecal microbiota transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:735–7.
83. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2015;162:630–8.

84. Lagier JC, Delord M, Million M, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1597–601.
85. Saha S, Mara K, Pardi DS, Khanna S. Durability of Response to Fecal Microbiota Transplantation After Exposure to Risk Factors for Recurrence in Patients With *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e1706.
86. Mamo Y, Woodworth MH, Wang T, et al. Durability and Long-term Clinical Outcomes of Fecal Microbiota Transplant Treatment in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1705.
87. Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of Bloodstream Infections, Length of Hospital Stay, and Survival in Patients With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection Treated With Fecal Microbiota Transplantation or Antibiotics: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019; 171:695.
88. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:968–84.
89. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008;134: 577–94.
90. Vernia P. Butyrate in the treatment of ulcerative colitis. *Digest Liver Dis* 2007;1(Suppl. 1): 27–30.
91. Hamer HM, Jonkers DM, Vanhoutvin SA, et al. Effect of butyrate enemas on inflammation and antioxidant status in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis in remission. *Clin Nutr* 2010;29: 738–44.
92. Sinh P, Barrett TA, Yun L. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011: 136064.

93. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443–50.
94. Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;9:88–96.
95. Borody T, Torres M, Campbell J, et al. Reversal of inflammatory bowel disease (IBD) with recurrent faecal microbiota transplants (FMT). *Am J Gastroenterol* 2011;106: S366.
96. Glauser W. Risk and rewards of fecal transplants. *Can Med Assoc J* 2011;183:541–2.
97. Kelly C, de Leon L, Kerstetter D, et al. Barriers to greater utilization of fecal bacteriotherapy for chronic *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2010;105: S135–6.
98. Kahn SA, Gorawara-Bhat R, Rubin DT. Fecal bacteriotherapy for ulcerative colitis: patients are ready, are we? *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:676–84.
99. Kahn SA, Vachon AI, Marks JA, et al. Patient perceptions of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142: S357.
100. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60:631–7.
101. Hedin CR, Stagg AJ, Whelan K, et al. Family studies in Crohn's disease: new horizons in understanding disease pathogenesis, risk and prevention. *Gut* 2012;61: 311–8.

102. El-Salhy, M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21, 7621–7636
103. Canavan, C.; West, J.; Card, T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2014, 6, 71–80.
104. El-Salhy, M. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2012, 18, 5151–5163
105. Kassinen, A.; Krogius-Kurikka, L.; Makivuokko, H.; Rinttila, T.; Paulin, L.; Corander, J.; Malinen, E.; Apajalahti, J.; Palva, A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology* 2007, 133, 24–33
106. Malinen, E.; Rinttila, T.; Kajander, K.; Matto, J.; Kassinen, A.; Krogius, L.; Saarela, M.; Korpela, R.; Palva, A. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Amer. J. Gastroenterol.* 2005, 100, 373–382
107. Matto, J.; Maunuksela, L.; Kajander, K.; Palva, A.; Korpela, R.; Kassinen, A.; Saarela, M. Composition and temporal stability of gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome—a longitudinal study in IBS and control subjects. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2005, 43, 213–222
108. Malikowski, T.; Khanna, S.; Pardi, D.S. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal disorders. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017, 33, 8–13

109. Mazzawi, T.; Lied, G.A.; Sangnes, D.A.; El-Salhy, M.; Hov, J.R.; Gilja, O.H.; Hatlebakk, J.G.; Hausken, T. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation. *PLoS ONE* 2018, 13, e0194904
110. Pinn, D.M.; Aroniadis, O.C.; Brandt, L.J. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience. *Am. J. Gastroenterol.* 2014, 109, 1831–1832
111. Johnsen, P.H.; Hilpusch, F.; Cavanagh, J.P.; Leikanger, I.S.; Kolstad, C.; Valle, P.C.; Goll, R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2018, 3, 17–24
112. Halkjaer, S.I.; Christensen, A.H.; Lo, B.Z.S.; Browne, P.D.; Gunther, S.; Hansen, L.H.; Petersen, A.M. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: Results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018, 67, 2107–2115
113. El-Salhy, M.; Hatlebakk, J.G.; Gilja, O.H.; Kristoffersen, A.B.; Hausken, T. Effects of Faecal Microbiota Transplantation in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS): A randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2019. submitted for publication.
114. Wilson, B.C.; Vatanen, T.; Cutfield, W.S.; O’Sullivan, J.M. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019, 9, 2

115. Francis, C.Y.; Morris, J.; Whorwell, P.J. The irritable bowel severity scoring system: A simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11, 395–402
116. Wong, R.K.; Drossman, D.A. Quality of life measures in irritable bowel syndrome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 4, 277–284
117. Drent, M.; Lower, E.E.; De Vries, J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur. Resp. J.* 2012, 40, 255–263
118. El-Salhy, M., Hausken, T., & Hatlebakk, J. G. (2019). Increasing the dose and/or repeating faecal microbiota transplantation (FMT) increases the response in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Nutrients*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/nu11061415>

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 25.2.1998. u Varaždinu. Pohađao sam I. osnovnu školu Varaždin od 2004. do 2012. godine te ju završio s odličnim uspjehom. Tokom osnovne škole sudjelovao sam u raznim natjecanjima, a od rezultata valja izdvojiti 3. mjesto na županijskom natjecanju iz geografije u 7. razredu (školska godina 2010./2011.) te prvo mjesto na županijskom natjecanju iz biologije u 8. razredu (2011./2012.) i 6. mjesto na državnom natjecanju iz biologije iste godine.

Prvu gimnaziju Varaždin pohađao sam od 2012. do 2016. godine i također ju završio s odličnim uspjehom. I tokom srednje škole sam sudjelovao na natjecanjima iz raznih predmeta, a od uspjeha valja izdvojiti prva mjesta na županijskim natjecanjima iz biologije u 1. (2012./2013.), 3. (2014./2015.) i 4. razredu (2015./2016.) te 7. mjesto na državnom natjecanju iz biologije u 3. razredu (2014./2015.).

Na medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu studirao sam od 2016. do 2022. godine. Za uspjeh na 4. godini (akademska godina 2019./2020.) dobio sam dekanovu nagradu za najboljeg studenta. Također sam tokom 2017./2018. radio kao demonstrator na kolegiju anatomije, 2019./2020. na kolegiju patofiziologije, a 2021./2022. na kolegiju kliničke propedeutike. Fakultet sam završio s odličnim uspjehom.

Od stranih jezika položio sam za razinu B2 iz engleskog jezika te A1 iz francuskog jezika, a mogu koristiti i njemački jezik na naprednoj razgovornoj razini te talijanski jezik na osnovnoj komunikacijskoj razini.