



MS'de Fekal Mikrobiyota Transplantasyonunda Neredeyiz ?

Prof. Dr. Ahmet UYGUN

S.B.Ü Gülhane Tıp Fakültesi

Gastroenteroloji B.D.

I. Uluslararası Türk Dünyası MS Kongresi

15-Şubat-2019 / Ankara



Beni
TÜRK
Hekimlerine
Emanet
Ediniz



M. Atatürk

Tanım

✓ Fekal mikrobiyota transplantasyonu(FMT),

(= fekal bakteriyoterapi = fekal transfüzyon = gaita nakli) sağlıklı bir

donörden alınan gaitanın, alıcının GIS'ne yerleştirilmesi işlemidir.

Tarihçe

- ✓ 4. yüzyılda ilk kez ağız yoluyla "Sarı Çorba" adıyla Çin'de Ge Hong tarafından gıda zehirlenmesi ve ciddi diyare de oral olarak kullanılmış.
- ✓ 16 .YY'da yüksek ateş, kronik diyare / konstipasyonda kullanılmış,
- ✓ 17. Yüzyılda veteriner tıbbında yaygın olarak kullanılmış ,
- ✓ 20. yüzyılda "Sıcak deve feçesi" Bedouins tarafından tavsiye edilmiş, **2. Dünya savaşında Afrikada Alman askerleri tarafından kullanılmış,**
- ✓ 1958'de insanda, modern tıpta, ilk kez **Eiseman B.** tarafından kullanılmış.
- ✓ Son zamanlarda, **Clostridium Difficile enfeksiyonunun** tekrarlayan ve dirençli durumlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve **2016'da FDA tarafından onaylanmıştır.**

✓ Broody TJ. J Clin Gastroenterol 2004

✓ Burke KE. J of The American Geriatrics Society. 2013

✓ Eiseman B. Surgery. 1958

✓ Drekonja D. Ann Intern Med 2015

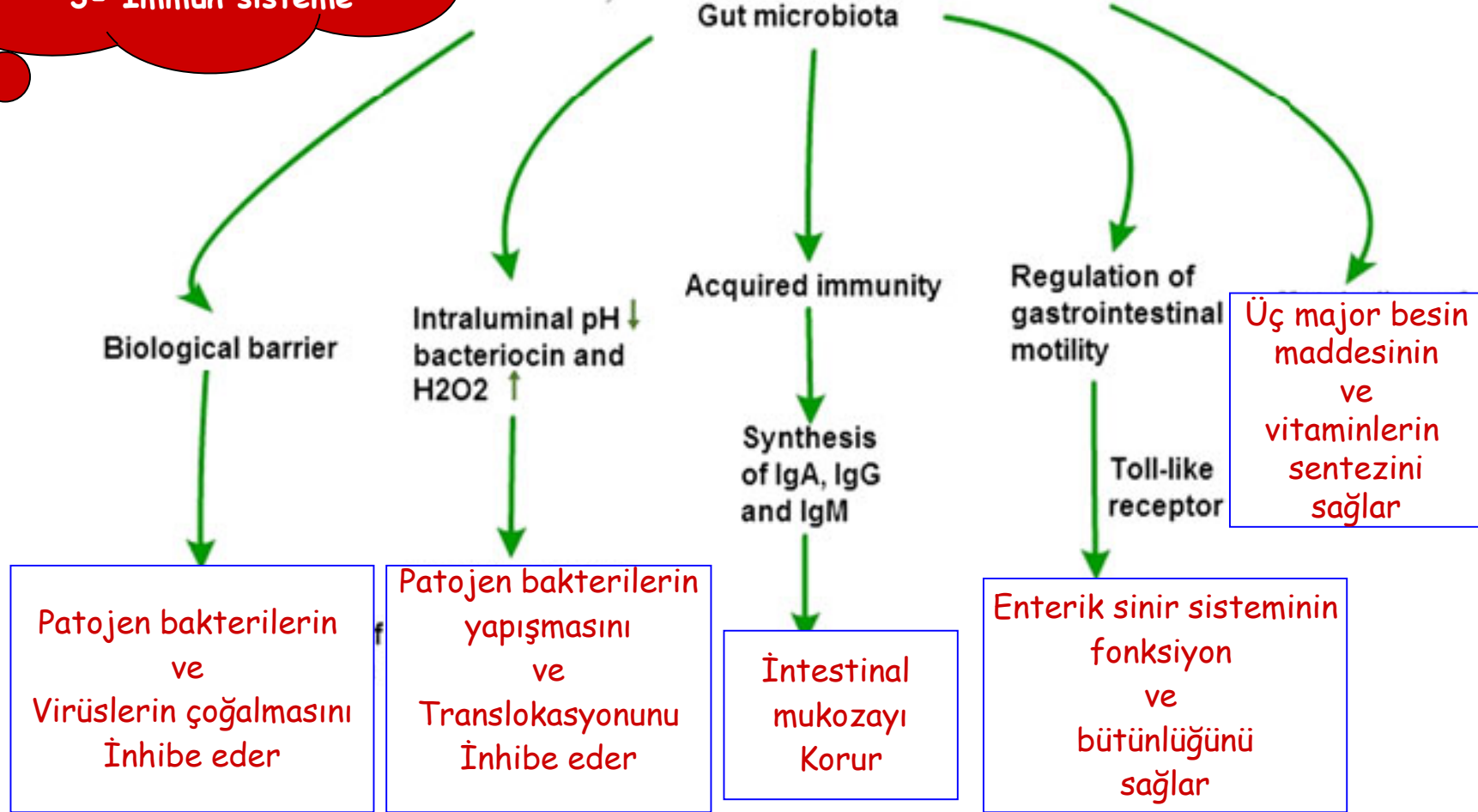
Giriş-1

Yaşam için

- 1- Mukozal bütünlük
- 2- Mikrobiyata
- 3- İmmün sisteme



Gut microbiota



Üç major besin maddesinin ve vitaminlerin sentezini sağlar

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

Giriş-2

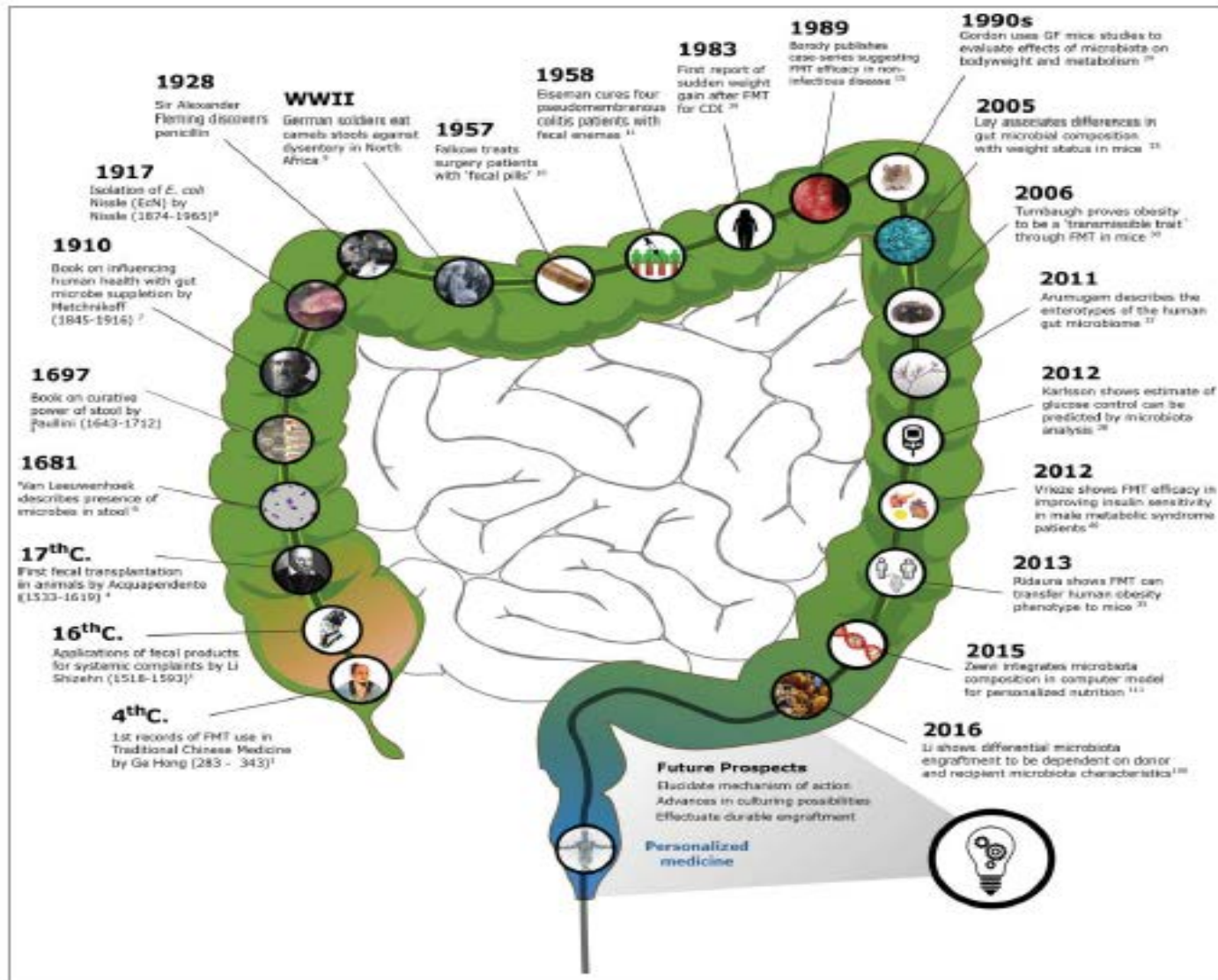


Figure 1. Timeline: Key contributions to FMT development and research.

En Sık Endikasyonları Nelerdir?

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

✓ Bakken JS. Clin Gastroenterol Hepatol 2011

✓ Surawicz CM. AJG 2013

✓ Kelly CR. Gastroenterology 2015

Nadir ve Deneme Endikasyonları Nelerdir?

- ✓ **Multiple skleroz**
- ✓ **Tip-1 ve Tip-2 Diyabetes Mellitus,**
- ✓ **Obezite, İR**
- ✓ **Parkinson hastalığı**
- ✓ **Hepatik ensefalopati**
- ✓ **Autism**
- ✓ **İTP**
- ✓ **Ateroskleroz**
- ✓ **Kolelitiyazis**
- ✓ **Ailevi Akdeniz Ateşi**
- ✓ **Miyoklonik distoni**
- ✓ **Çöliyak hastalığı**
- ✓ **Hashimoto's thyroiditis**

Table 1. Disorders Associated with an Altered Intestinal Microbiota

| Gastrointestinal | Non-gastrointestinal |
|--|--|
| Cholelithiasis | Arthritis |
| Colorectal cancer | Asthma |
| Hepatic encephalopathy | Atopy |
| Idiopathic constipation ^{a)} | Autism ^{a)} |
| Inflammatory bowel disease ^{b)} | Autoimmune disorder |
| Irritable bowel syndrome ^{a)} | Chronic fatigue syndrome ^{a)} |
| Familial Mediterranean fever | Diabetes mellitus and insulin resistance ^{b)} |
| Gastric carcinoma and lymphoma | Eczema |
| Recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection ^{b)} | Fibromyalgia ^{a)} |
| | Hay fever |
| | Hypercholesterolemia |
| | Idiopathic thrombocytopenic purpura ^{a)} |
| | Ischemic heart disease |
| | Metabolic syndrome ^{a)} |
| | Mood disorders |
| | Multiple sclerosis ^{a)} |
| | Myoclonus dystonia ^{a)} |
| | Nonalcoholic fatty liver disease |
| | Obesity |
| | Oxalic acid kidney stones |
| | Parkinson's disease ^{a)} |

Choi HH. Clin Endosc 2016

2 alopesi
3. Ay ve 1.5 yıl sonra
 A C Gastroenteroloji
 2017 Haziran

^{a)} Beneficial effect fecal microbiota transplantation (FMT) in case series ^{b)} Beneficial effect FMT in randomized clinical trials.

Giriş-3

- ✓ Bağırsak mikrobiyotasındaki **çeşitlilik (Diversity)**'nin,
 - ✓ Patojenlere karşı intestinal biyolojik bir bariyer oluşturma,
 - ✓ İmmün sistemin intestinal homeostasis'nin idame ettirilmesi gibi esas role sahiptir.
✓ Hooper LV. Science 2012
- ✓ Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler (**Bozulma = Dysbiosis**),
 - ✓ Sadece **GIS hastalıkları** ile değil,
 - ✓ Aynı zamanda,
 - ✓ Metabolik,
 - ✓ Otoimmün,
 - ✓ Allerjik hastalıklar ve
 - ✓ Nöropsikiyatrik bozukluklar ile ilişkilidir.
✓ Xu MQ. World J Gastroenterol 2015
- ✓ **Dysbiosis'e sebep olan en önemli faktörler**,
 - ✓ **Antibiyotikler**
 - ✓ **Diyettir**
 - ✓ **Çevresel faktörlerdir**

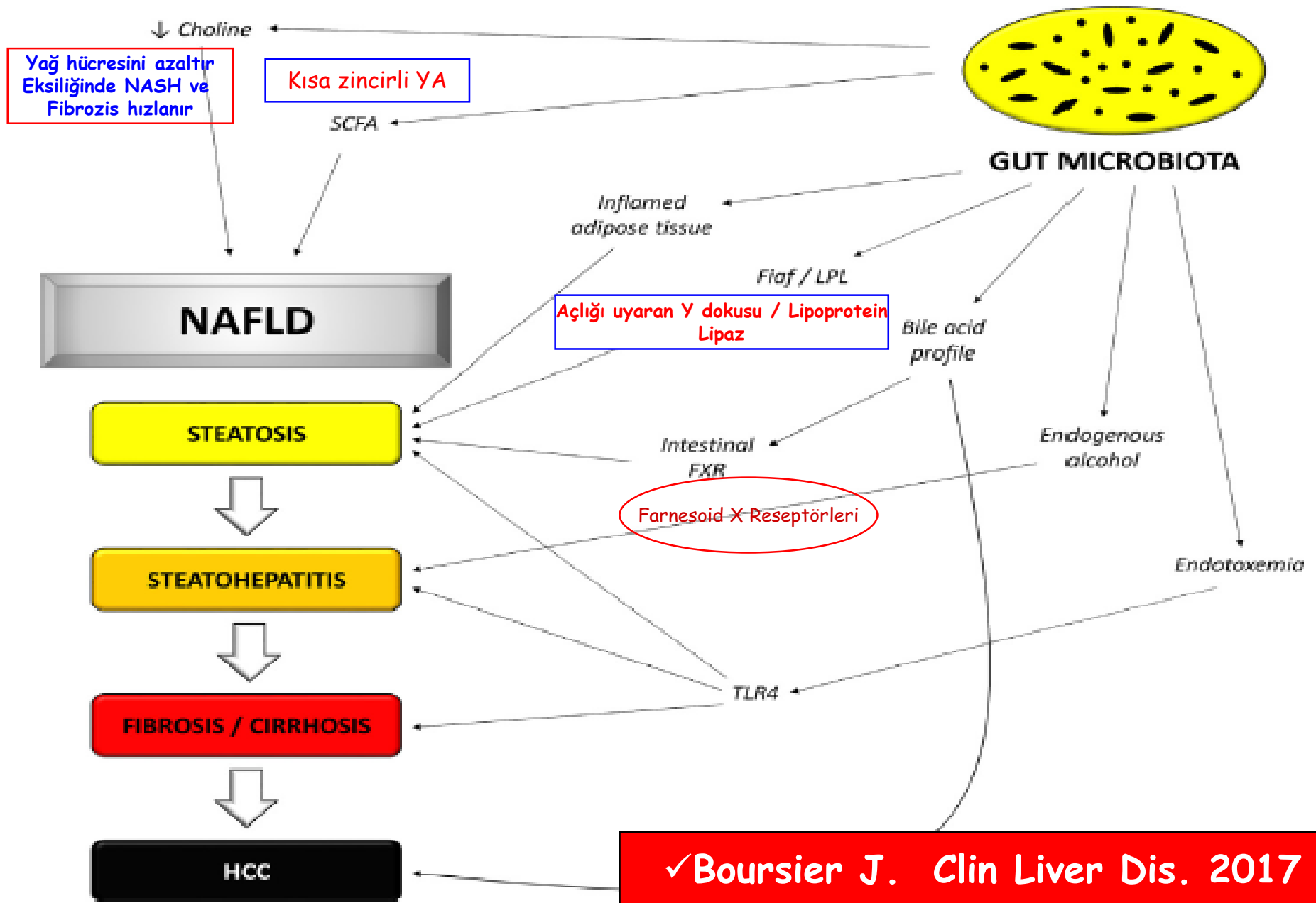


Fig. 1. Mechanisms by which gut microbiota can contribute to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its severity. HCC, hepatocellular carcinoma; LPL, lipoprotein lipase; SCFA, short-chain fatty acids.

- ✓ Hepimiz biliyoruz ki,
 - ✓ Kanser, hücre fizyolojisindeki 6 esas değişkenlikle ortaya çıkıyor.
-

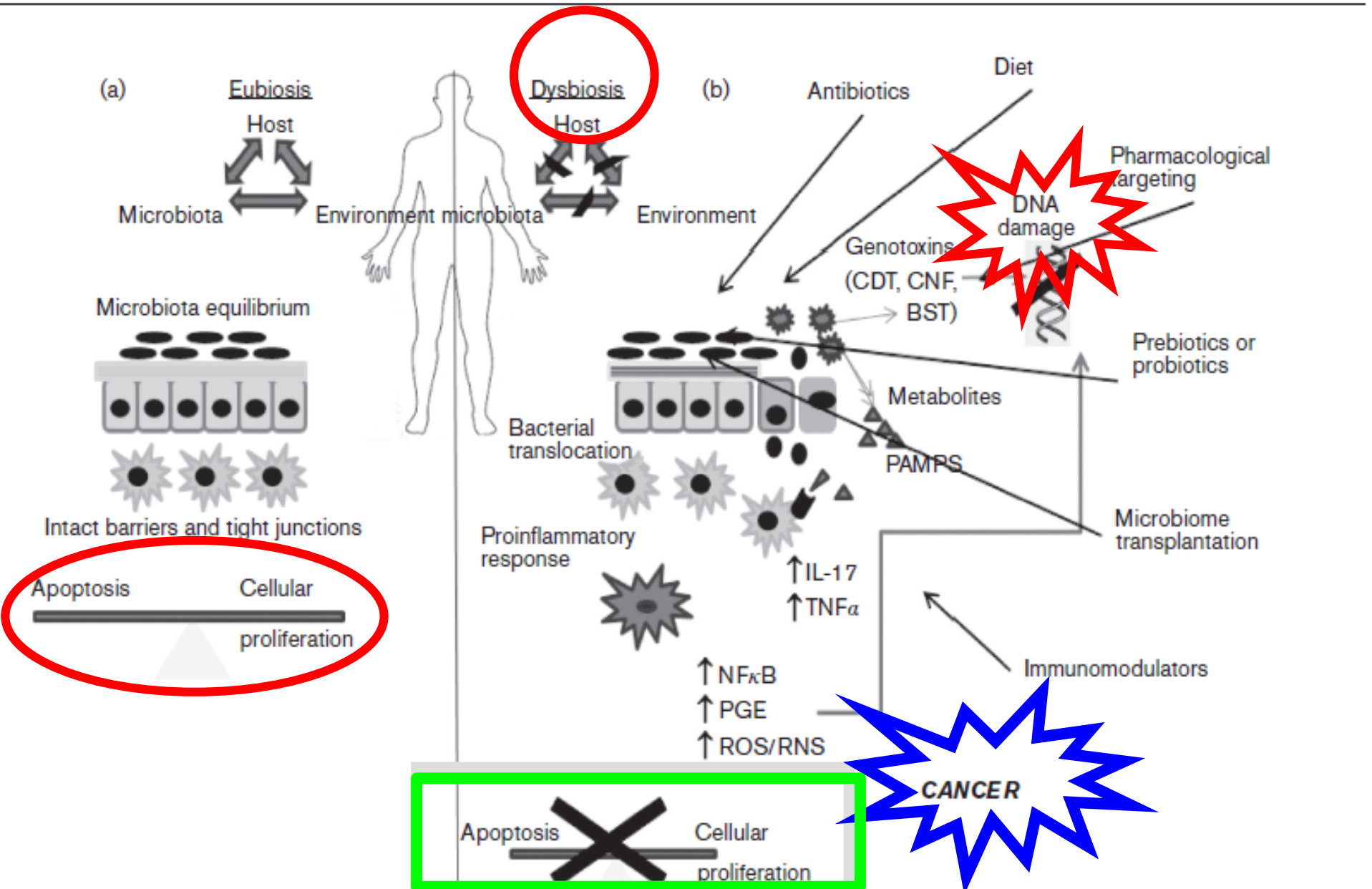
- ✓ 1- Self-sufficiency in growth signals,
- ✓ 2- İnsensitivity to growth inhibitory signals,
- ✓ 3- Evasion of apoptosis,
- ✓ 4- Unlimited proliferative capacity,
- ✓ 5- Angiogenesis and
- ✓ 6- Metastasis

✓ Kanserdeki bu 6 olayın;

- ✓ Sadece %10'u soydan gelen mutasyonlarla gelişir.
- ✓ Gerisi sonradan oluşan somatik, yani çevresel (beslenme, sigara, radyasyon) mutasyonlarla ortaya çıkıyor.

✓ Elinav E., Nat. Rev. Cancer . 2013

✓ Hassan, M. JSM Microbiol. 2013



Neden MS'de Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Yaptık ?-1

- ✓ **2011'de Borody ve ark.ları** MS'li ve ciddi konstipasyonu olan 3 hastaya FMT uygulamalarından sonra,
 - ✓ Konstipasyonun düzeldiđi,
 - ✓ Walker ile yürüyebilir hale geldiđi ve
 - ✓ Nörolojik semptomların azaldığını tespit edip yayınladılar.
- ✓ **Borody T. M. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). The American Journal of Gastroenterology. 2011**
- ✓ **Gülhane gastroenteroloji-nöroloji 2016 Yılında MS'de FMT etik kurul** aldık.
- ✓ **2018 yılı** sonuna kadar;
 - ✓ **44 Multibl Skleroz** hastasına **132 FMT işlemi** gerçekleştirdik.
 - ✓ Her hastaya 1'er ay ara ile 3 kez FMT uygulandı

Neden MS'de Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Yaptık ?-2

- ✓ Bağırsak mikrobiyotası, hastalık ta ve sağlık ta değişik derecelere ve değişik oranlarda SSS'nin fonksiyonlarını etkilemektedir.
- ✓ Biliyoruz ki;
- ✓ Beyin-Bağırsak aksı iki yönlüdür (bidirectional) ve SSS ile GIS arasında sürekli bir etkileşim ve haberleşme var.
- ✓ Bu haberleşme, **nöral,immün, endokrin ve metabolik** yollarla olmaktadır.
- ✓ Anılan bu yollar ile farklı seviyelerde ve farklı zamanlarda, bağırsak lümeninden, SSS'ne etki oluşmaktadır.
- ✓ Mikrobiyotanın, erken beyin gelişmesinde ve erişkin nörogenezindeki rolü, hayvan çalışmalarında gösterildi.

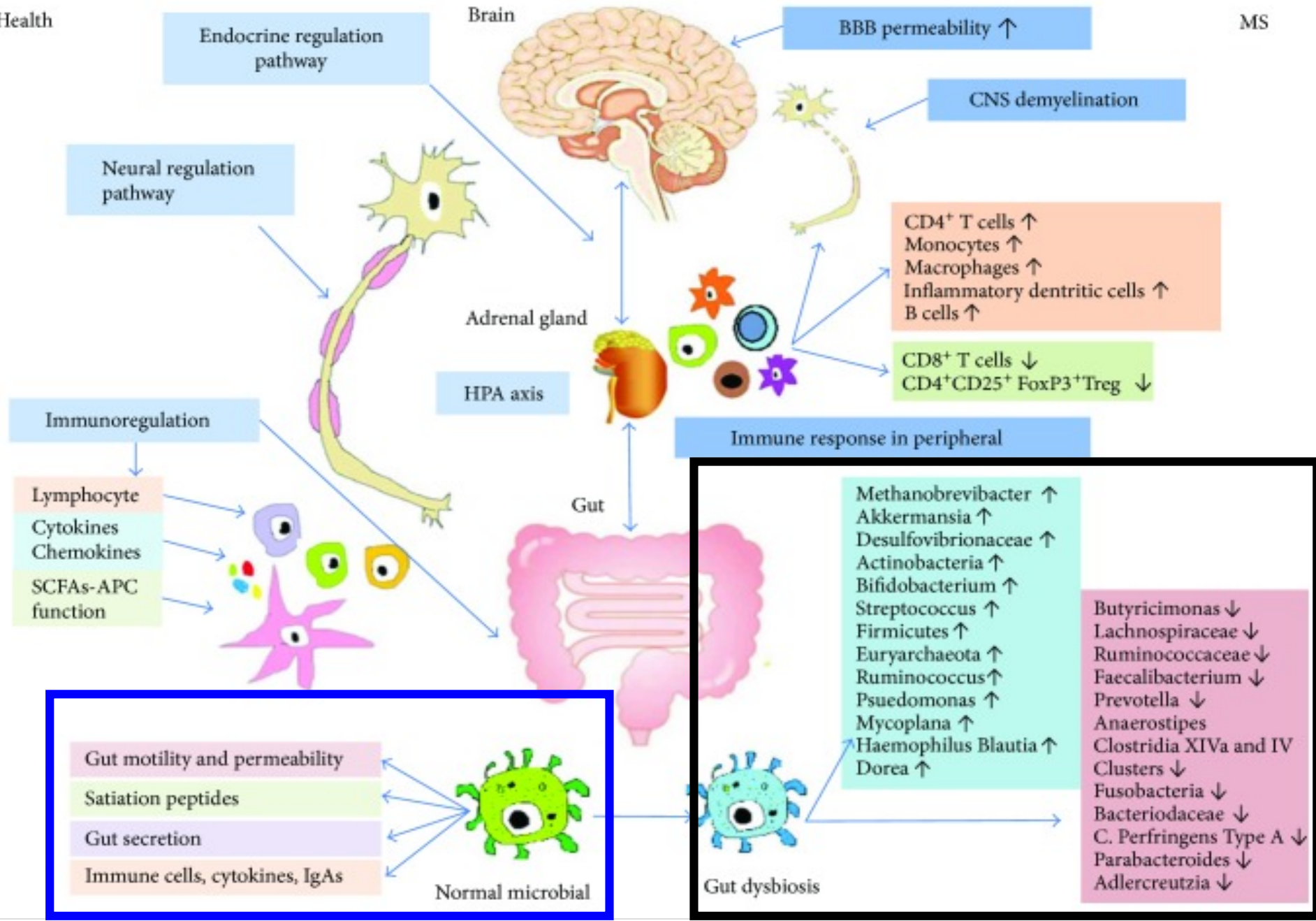
✓ Dinan TG. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. J Physiol. 2017

✓ Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative iseases. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017

✓ Kowalski K, Mulak A. Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. J Neurogastroenterol Motil. 2019

Neden MS'de Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Yaptık ?-3

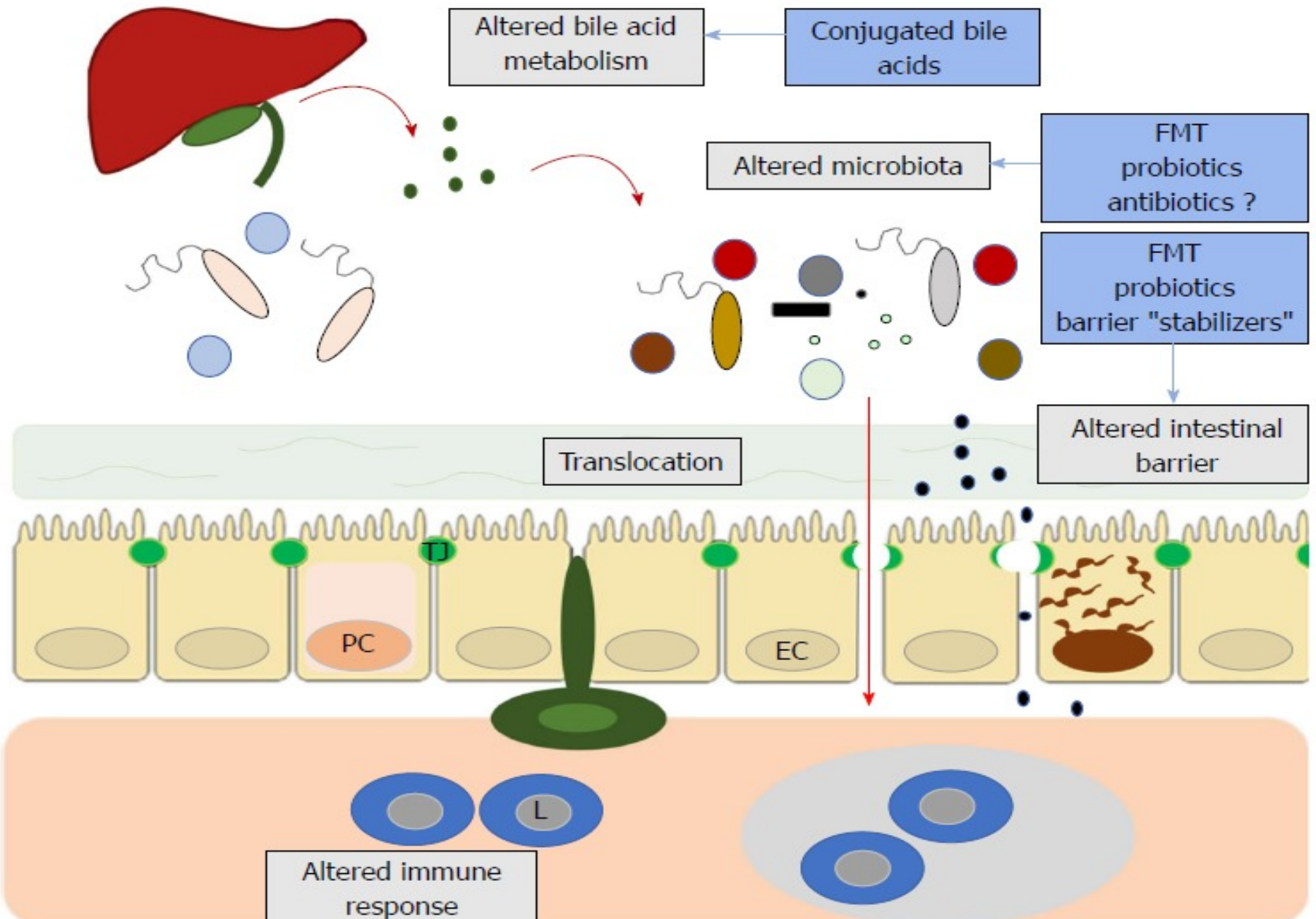
- ✓ Yukarda bahsedilen, **diversity** (çeşitlilik)'nin azalması ve **disbyosis** (bozulma)'in artması ile bağırsak mikrobiyota dengesi ve bağırsak mukozal bariyeri bozulmaktadır.
- ✓ İmmün sistemin sürekli uyarılması, **kronik, düşük dereceli inflamasyona** yol açar.
- ✓ Bunun sonucunda da,
 - ✓ Proinflamatuvar sitokinler artar,
 - ✓ Kan-beyin bariyeri bozulur,
 - ✓ Nöroinflamasyon oluşur,
 - ✓ Nörotransmitter ve nöromodülator etkili **serotonin, dopamin** ve bakteriyel kaynaklı metabolizma ürünü olan **kısa zincirli yağ asitlerinin** artması ile **SSS etkilenmektedir.**
- ✓ **Yano JM. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell 2015**



Neden

MS'de Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu Yaptık ?-4

- ✓ Adamczyk-Sowa M. Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in **multiple sclerosis** pathophysiology?
✓ Journal of Immunology Research. 2017
- ✓ Ochoa-Reparaz J. The gut microbiome and **multiple sclerosis**.
✓ Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018
- ✓ Freedman S. N. The "gut feeling": breaking down the role of gut microbiome in **multiple sclerosis**.
✓ Neurotherapeutics. 2018
- ✓ **Parkinson's disease** from the gut.
✓ Brain Research. 2018
- ✓ Lionnet A. Does **Parkinson's disease** start in the gut?
✓ Acta Neuropathologica. 2018
- ✓ Winter G. Gut microbiome and **depression** : What we know and what we need to know?
✓ Reviews in the Neurosciences. 2018



[Camara-Lemarroy CR](#). Focus on the gut-brain axis: Multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome. [World J Gastroenterol](#). 2018

4 Yıllık tecrübemiz

- ✓ Ocak 2015'de ilk nakli yaptık.
- ✓ 15 Eylül-2018'de 6 ayını tamamlayan çeşitli hastalıklarda, 449 işlem yapılmış
- ✓ 98 ÜK hastasına 216 işlem gerçekleştirildi.
- ✓ 34 Crohn hastasına 47 işlem gerçekleştirildi.
- ✓ 14 Kronik ishal hastasına 16 işlem gerçekleştirildi.
- ✓ 8 Kronik kabızlık hastasına 10 işlem gerçekleştirildi.
- ✓ 7 Clostridium Difficile enfeksiyonunda 9 işlem gerçekleştirildi.
- ✓ 44 Multibl Skleroz hastasına 132 işlem gerçekleştirildi.
- ✓ Obezite-----
- ✓ Diabetes mellitis 4 olgu ??????????????

Gülhane Gastroenteroloji-Nöroloji

MS'da FMT Sonuçlarımız

- ✓ 3 Hasta tekerlekli arabadan duvara tutunarak yardımsız yürüyerek tuvalete gidip geliyor ve tuvalet kontrolü tam sağlandı.
 - ✓ 8 Hasta gaita ve idrar kontrolünü tam olarak sağladı
 - ✓ 2 Hasta %80 oranında idrar kontrolünü sağladı
 - ✓ 4 Hasta iğne batmasını hissediyorum dedi
 - ✓ 4 Hasta kendimi daha iyi hissediyorum fakat hareketlerime hiç faydası olmadı dedi
 - ✓ 25 Hasta hiç bir faydasını görmedim dedi
 - ✓ MR sonuçları ????????
-

4 Yıllık tecrübemiz

- **15 Eylül-2018'de** 3 ayını tamamlayan 98 ÜK hastasının sonuçları;
 - 98 Hastada **tüm medikal tedavi yöntemleri kullanılmış;**
 - Mesalazin tüm formları
 - Prednizolon + bazıları Budesonide uygulanmış
 - Azathioprine
 - TNF- α antikoru (Infliximab, Adalimumab)
 - **Etkisiz Bulunmuş**
 - 7 Hastada **Azathioprine yan etki** nedeniyle tedavi başarısız olmuş
-

Çalışmanın Devam Eden Sonuçları

98 ÜLSERATİF KOLİT HASTASI

- ✓ 38 hasta tam cevaplı : % 38,7'si tam normal
: % 42.2
- ✓ %100 klinik + laboratuvar + endoskopik olarak tam cevaplı
- ✓ 31 hasta %50-70 oranında cevaplı : % 31.6'sı kısmi cevaplı
- ✓ Laboratuvar olarak %70, klinik ve endoskopik olarak % 50-75 oranında düzelmiştir .
- ✓ 21 hasta tam cevapsız : % 21.4
- ✓ Tx işlemi tekrarlı cevapsız.
- ✓ 8 hasta çalışmadan ayrıldı : % 8.1

NEHMAN

1Nolu Hasta

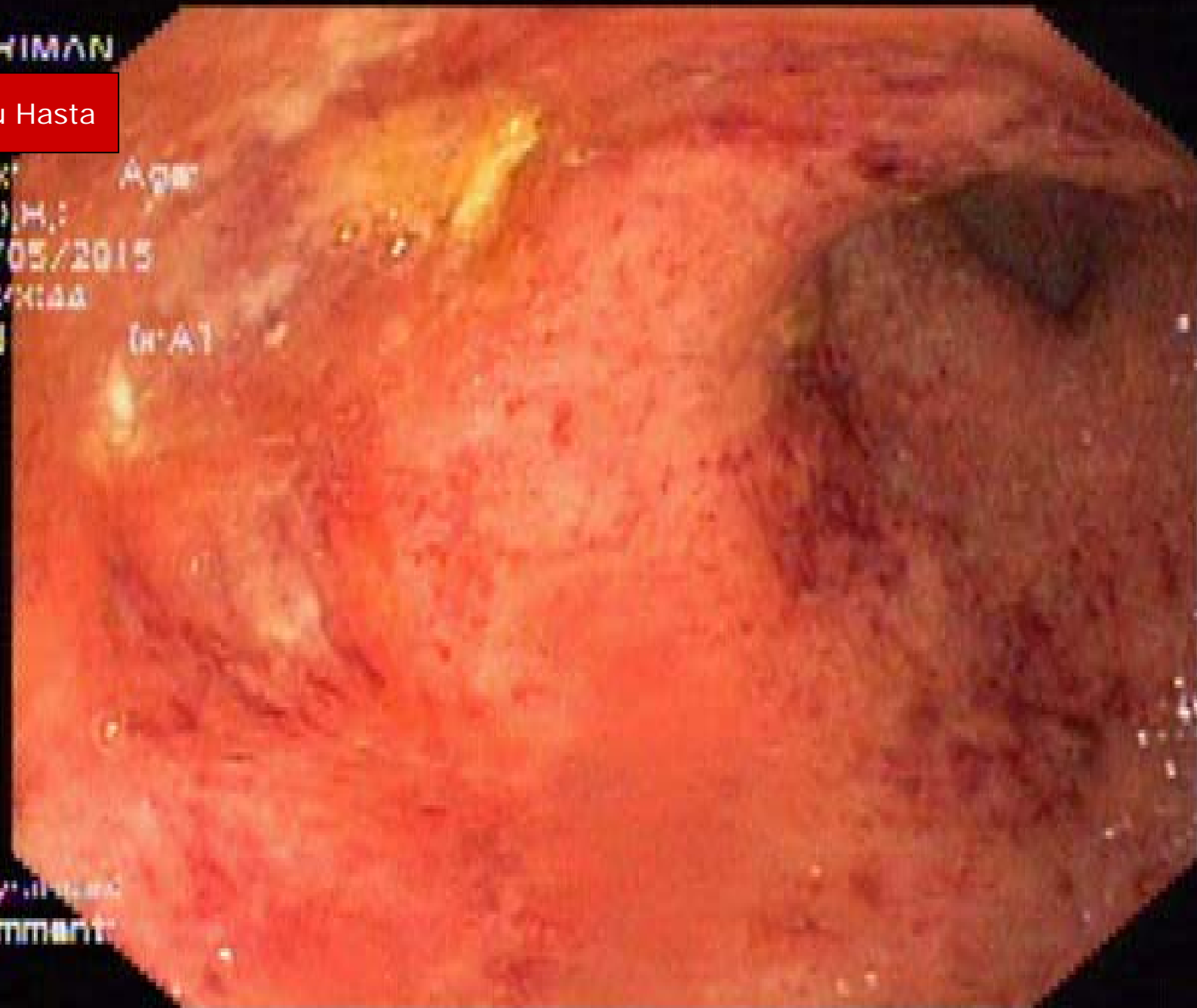
Sex: Age:

DOB: 21/05/2015

TK:KIAA

Gr: N Gr: A1

Physician
Comments



NEHIMAN

21/05/2015

14:41:01

CIN

(H.A.1)

Physician's
Comments



NETIMAN

12/08/2015

14:23:55

Q: N

loc 1



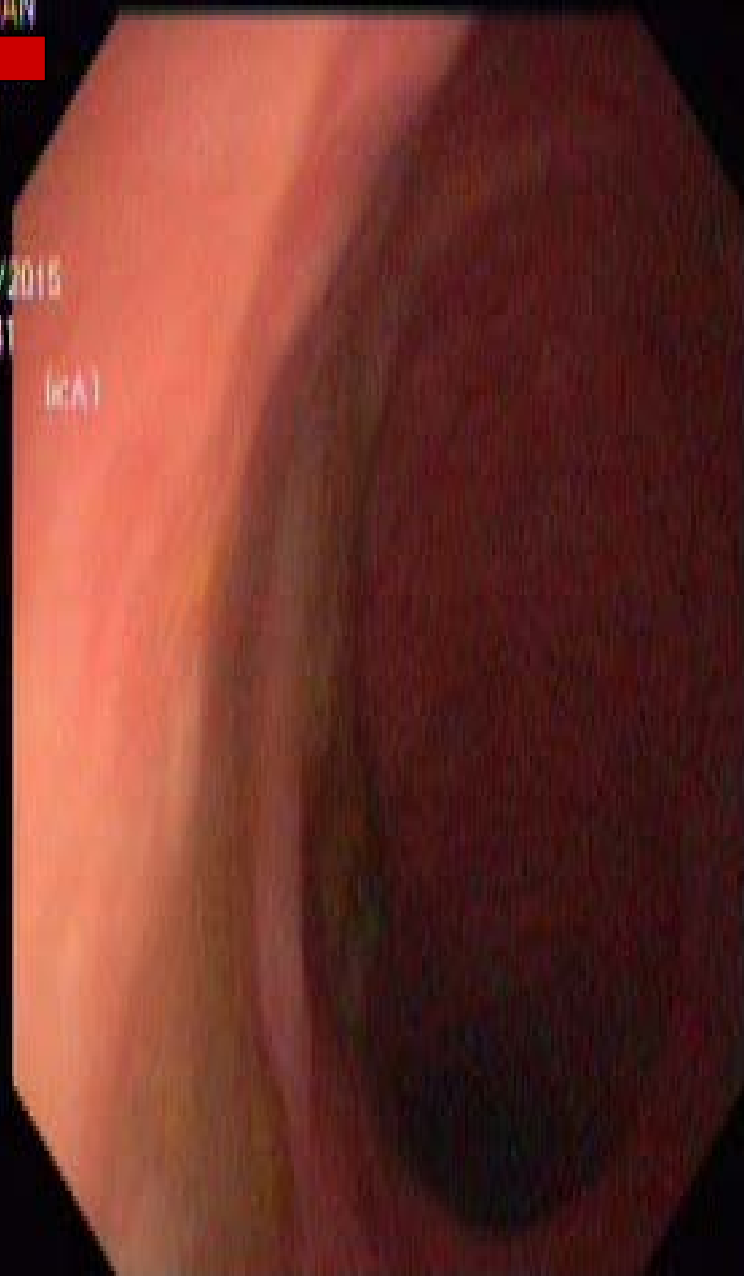
NETIMAN

12/08/2015

14:24:41

Q: N

loc 1



ECE



30/12/2015

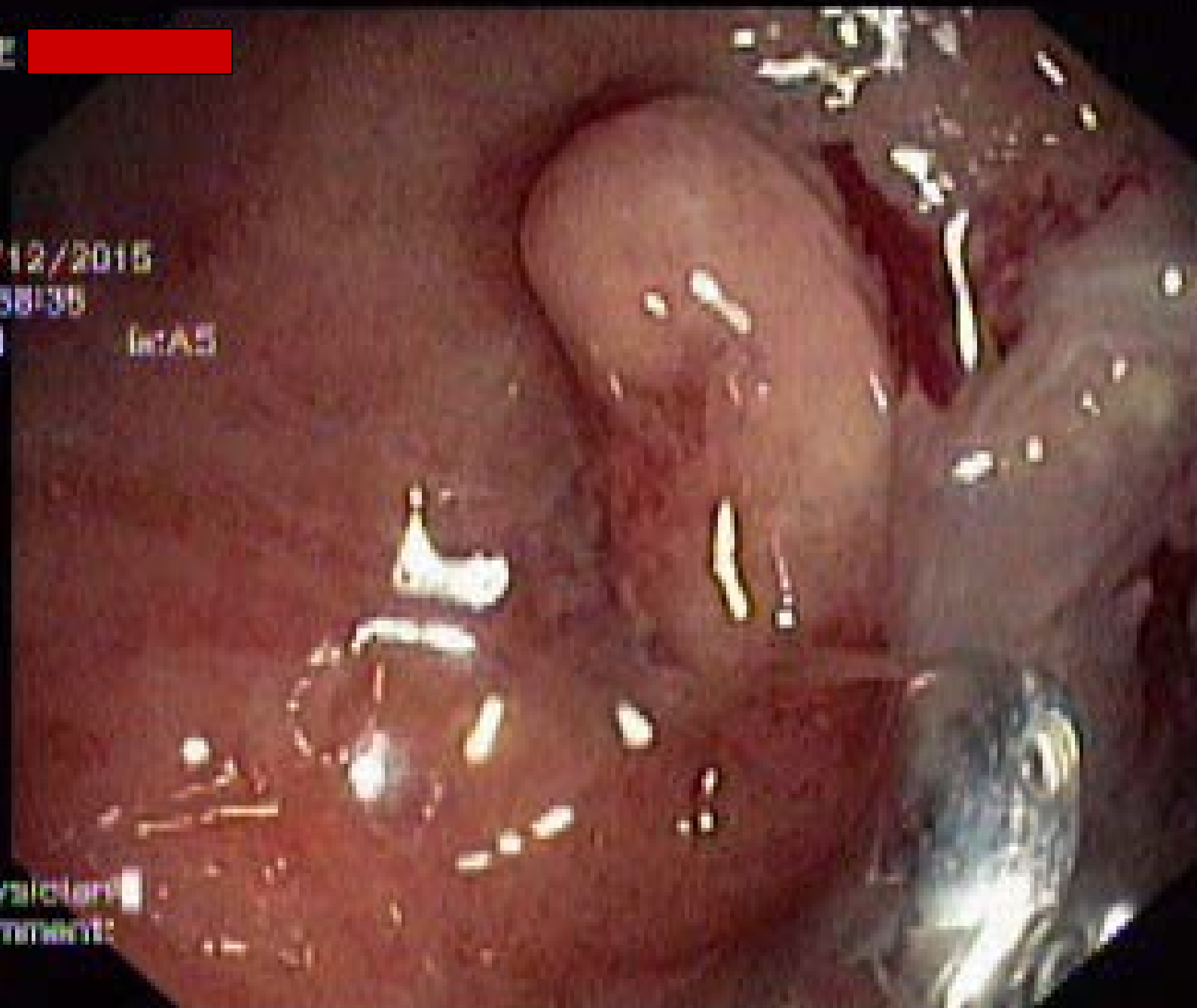
09:58:35

G:N

In:AS

Physician:

Comment:



ECE ██████████

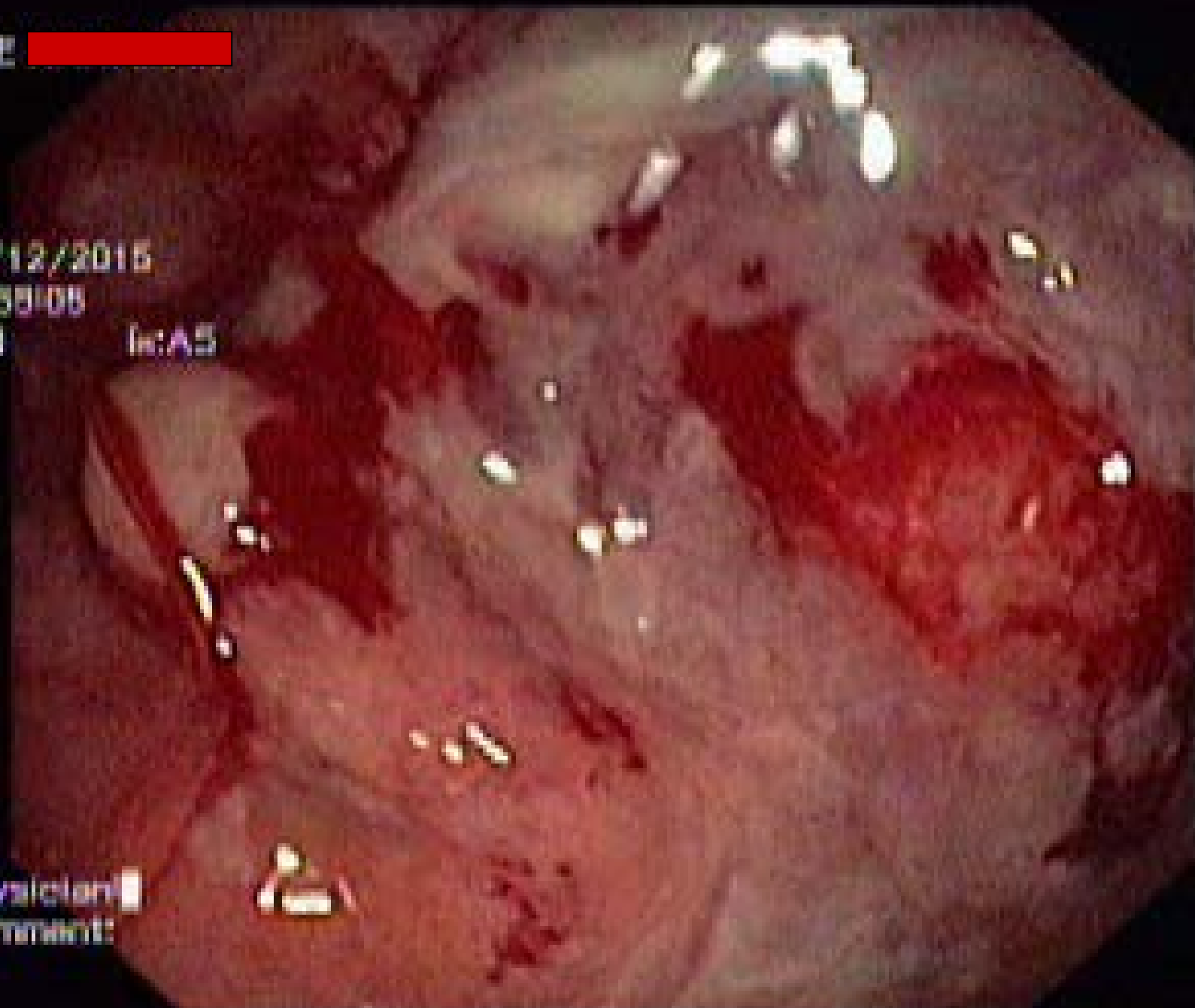
20/12/2015

09:58:05

Q:N

In: A5

Physician:
Comment:



İb
Kam01

Şubat 2018

27702/2010
06:51:25

0719
CAM2 Cam1

İb
Kam01

0719
07.0.1
27702/2010
06:51:22

0719
CAM2 Cam1

Id:
Name:

Sex: Age:
P.O.B.:
27/02/2010
07/14/36

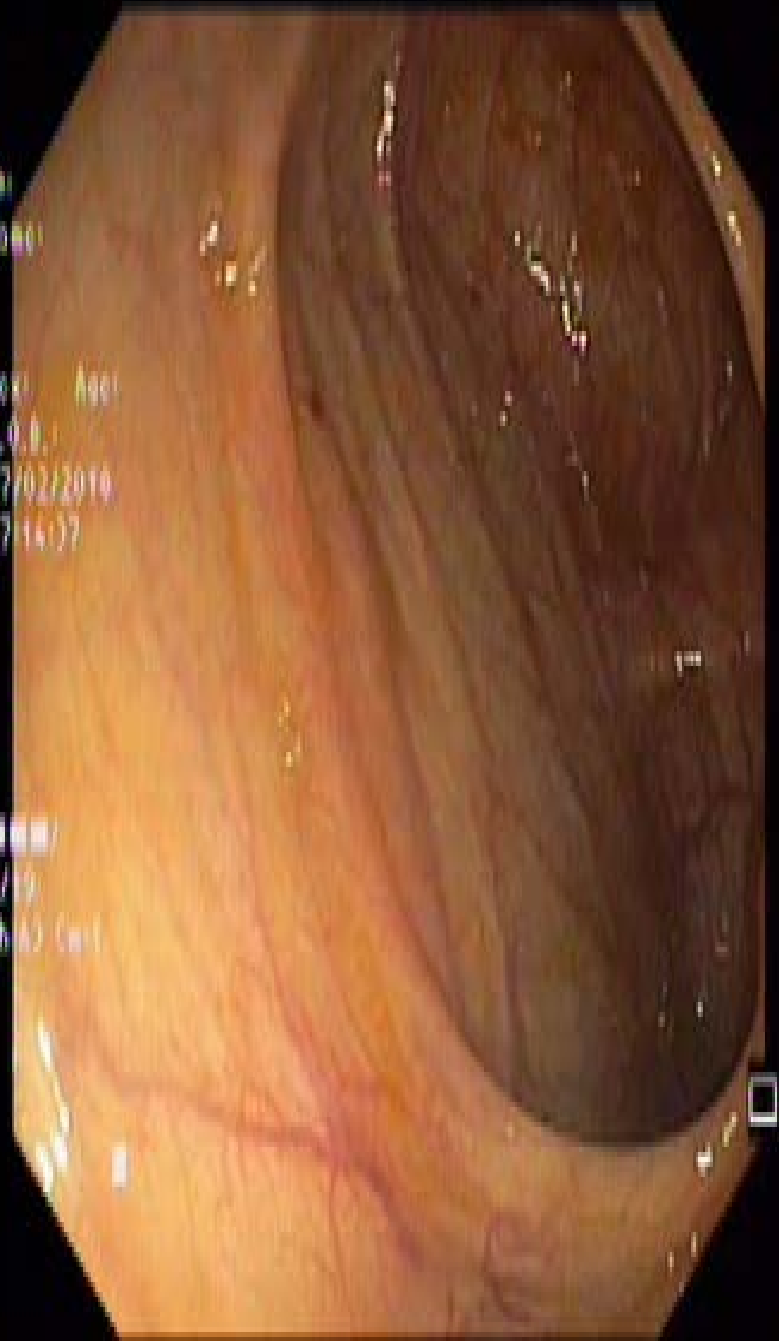
07/12
Ch. A. Cell



Id:
Name:

Sex: Age:
P.O.B.:
27/02/2010
07/14/37

07/12
Ch. A. Cell



ABDULLAH

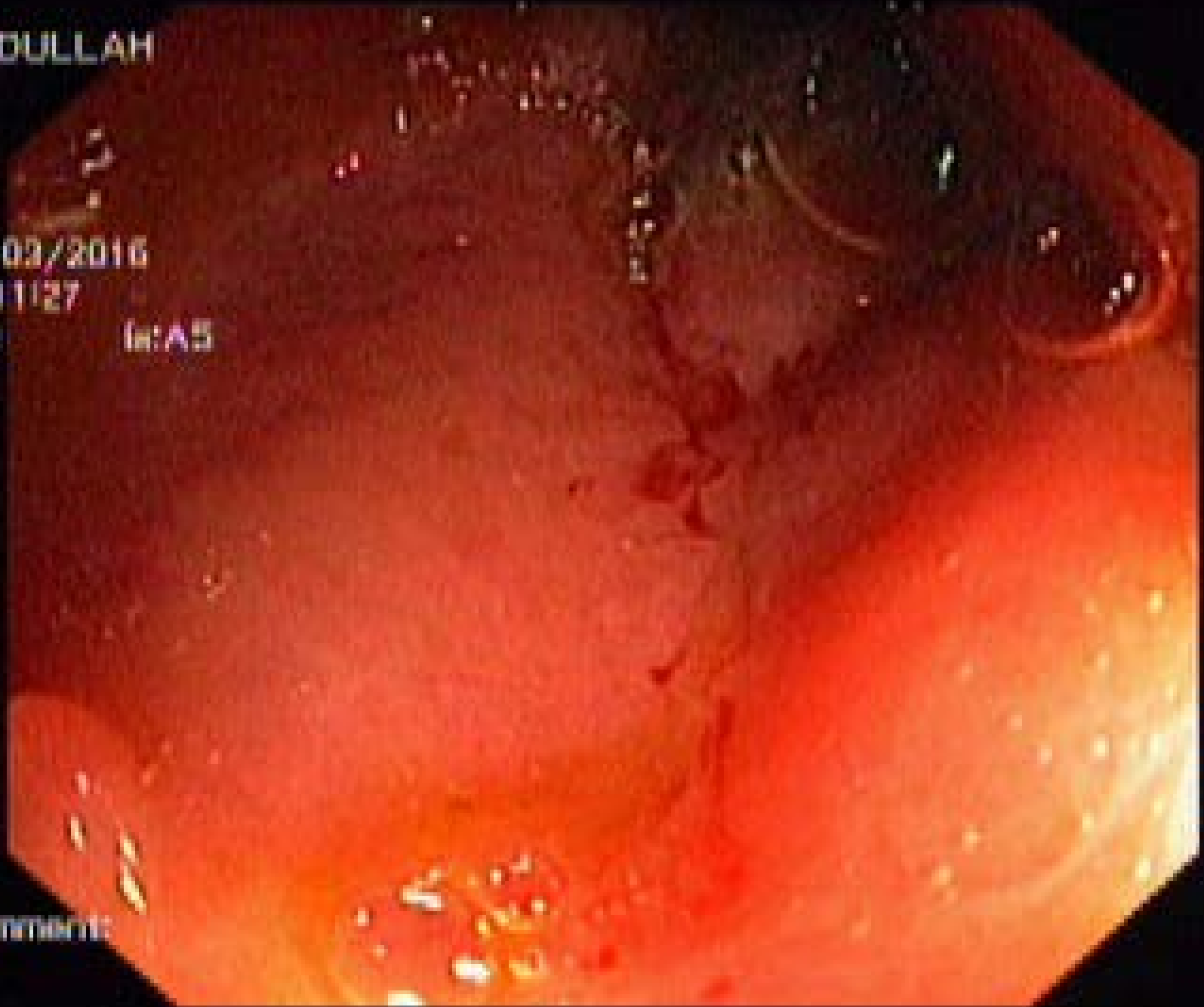
10/03/2016

1011127

G:N

I:A5

Comment:



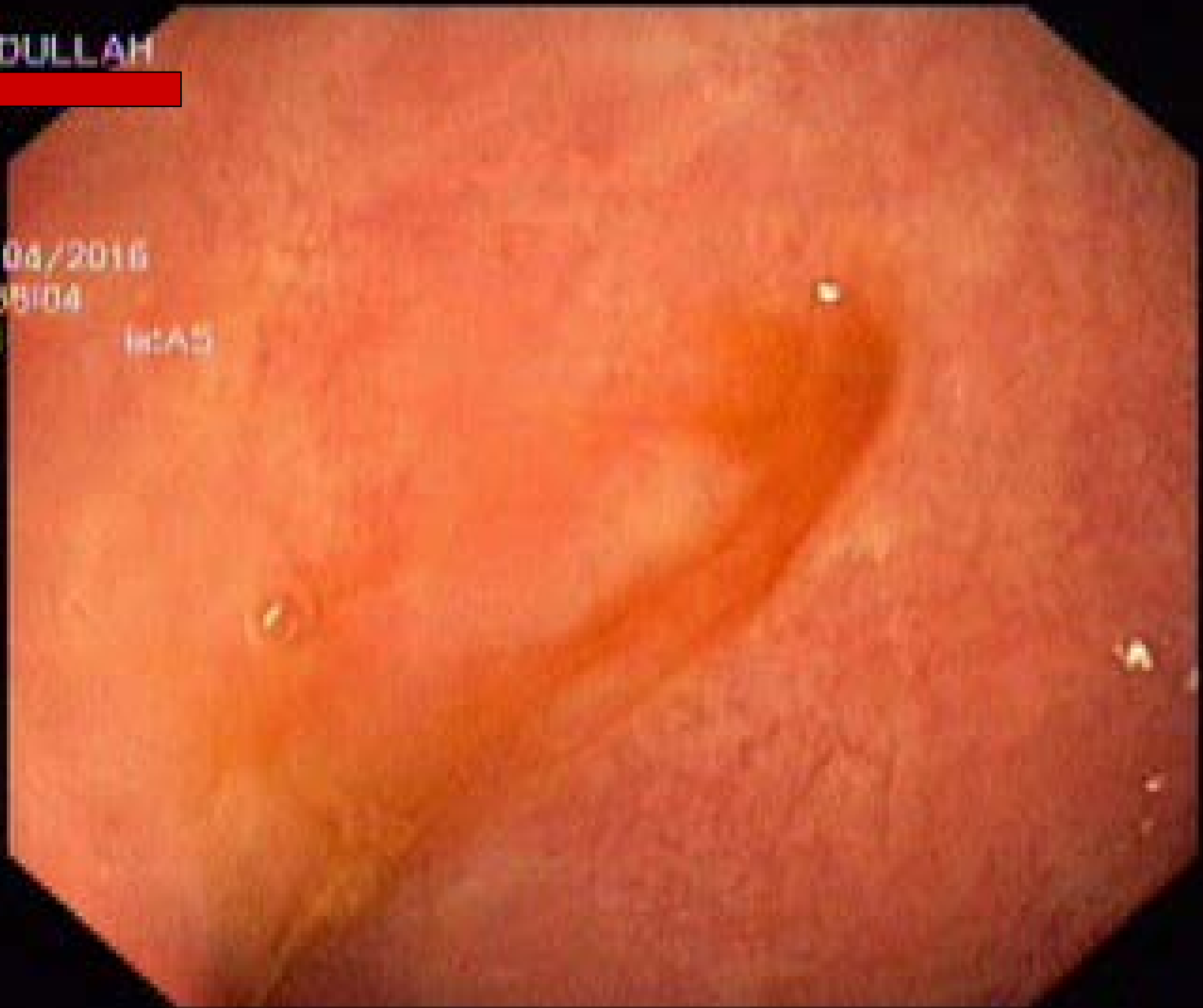
ABDULLAH

12/04/2016

05:55:04

G:H

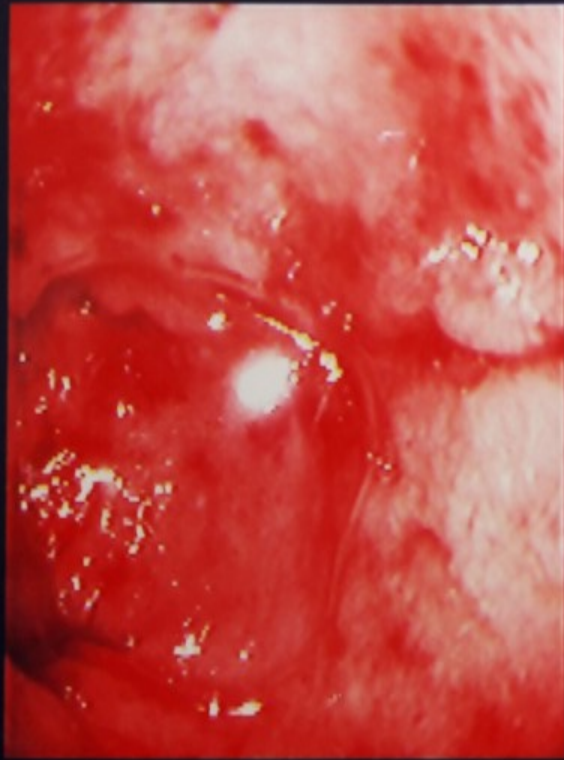
IN:AS



CELAL



ID



Dr. A. UYGUN

EC-3840L
VCR5:OFF
H.COPY : [--]



PENTAX

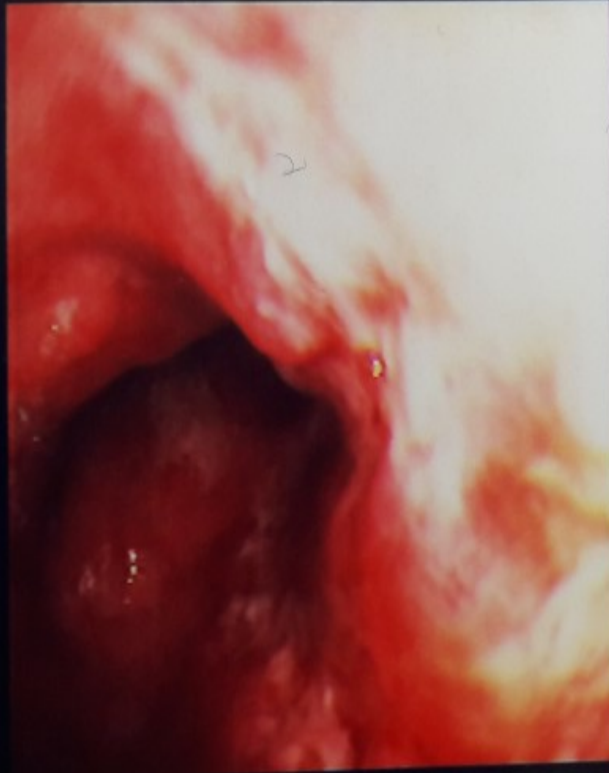
D

13.5.2016

CELAL



ID



Dr. A. UYGUN

EC-3840L
VCR5:OFF
H.COPY : [--]



PENTAX

13.5.2016

30-40cm'deki Teropuz Alanı

CELAL [REDACTED]



Dr. A. UYGUN

EC-3840L
VCR5:OFF
H.COPY : [--]

PENTAX



mani

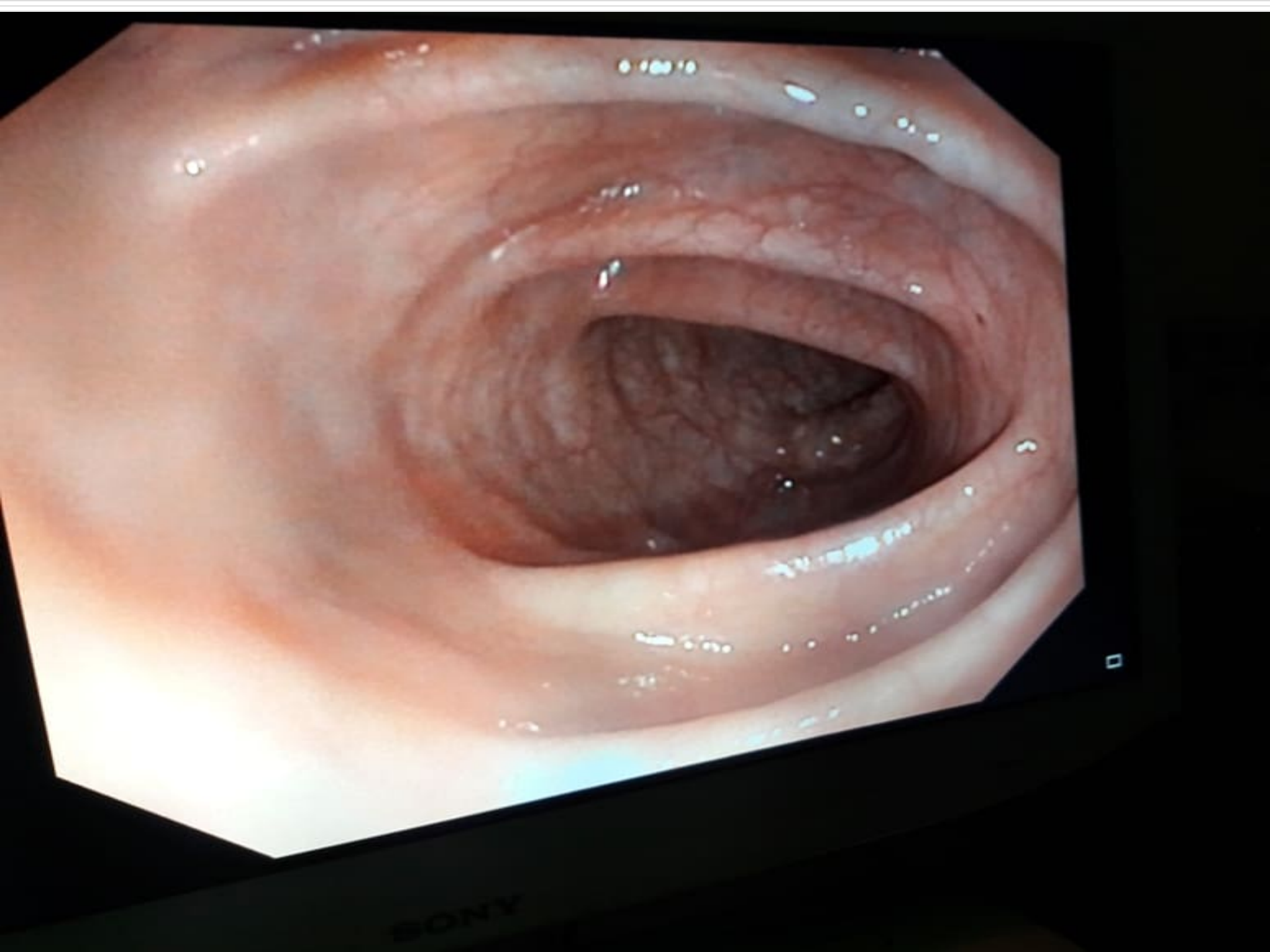
MERKEZİ

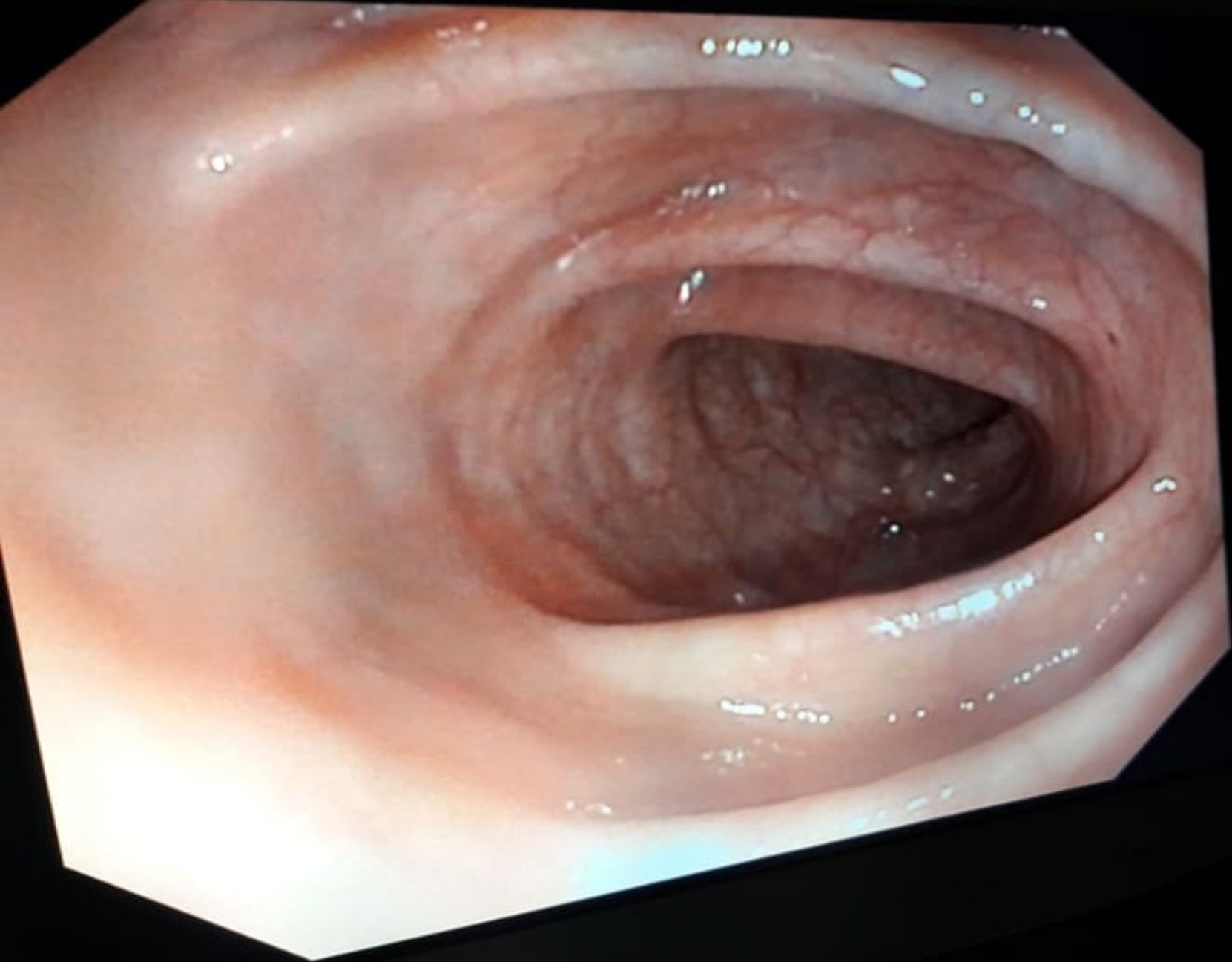
19.01.2017

= Tedavi Sonrası = 19.1.2017

girildi. 30cm kadar
... 56 adet nonspesifik no







□

SONY

TABLE 2. Summary of studies involving fecal microbiota transplantation and inflammatory bowel disease

Heath RD. North Clin Istanb 2018

| Author, year | Method | Mode of FMT Delivery | n | Outcome |
|-------------------------------|--------------|--|----|---|
| Borody et al., 1989 [38] | Case series | Not reported | 2 | Positive |
| Borody et al., 2003 [39] | Case series | Enema | 6 | Clinical & endoscopic remission at 1 year |
| Angelberger et al., 2013 [50] | Cohort study | Nasojejunal infusion & enema | 5 | Positive |
| Kump et al., 2013 [51] | Cohort study | Colonoscopy | 6 | Positive |
| Kunde et al., 2013 [52] | Cohort study | Enema | 10 | 33% clinical response at 1 month |
| Danman et al., 2014 [53] | Cohort study | Colonoscopy | 5 | 20% clinical response |
| Cui et al., 2015 [47] | Cohort study | Nasogastric infusion | 14 | 57% clinical improvement |
| Cui et al., 2015 [49] | Cohort study | Nasogastric infusion | 30 | 86.6% clinical remission at 30 days |
| Moayyedi et al., 2015 [39] | RCT | Enema | 65 | 24% achieved remission |
| Rossen et al., 2015 [78] | RCT | Autologous stool | 48 | No significant effect |
| Suskind et al., 2015 [46] | Cohort study | Nasogastric infusion | 9 | 78% clinical remission |
| Wei et al., 2015 [54] | Cohort study | Colonoscopy (ulcerative colitis), nasojejunal infusion (Crohn's disease) | 14 | Clinical improvement |
| Paramsothy et al., 2016 [43] | RCT | Enema | 81 | 30% remission achieved |
| Uygun et al., 2017 [48] | Cohort study | Colonoscopy | 30 | 70% improved symptoms, 43.3% clinical&endoscopic remission |

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

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

Abstract

Background: Fecal microbial transplantation (FMT) provides to replace beneficial bacteria with more favorable microbiomes in recipient with dysbiosis. The aim of the present study was to prospectively investigate the efficacy of FMT by assessing the clinical and endoscopic response in patients with ulcerative colitis (UC) who had failed anti-inflammatory and immunosuppressive therapy.

Methods: In this prospective and uncontrolled study, 30 patients with UC were included. All medications except mesalazine were stopped 4 weeks before FMT. Colonoscopy was performed both before and after FMT. To assess the efficacy of FMT, Mayo scores were calculated at week 0 and week 12. A total of 500mL extracted fresh fecal suspension was administered into the 30 to 40 cm proximal of terminal ileum of recipients.

Results: After FMT, 21 of the (70%) 30 patients showed clinical response, and 13 of the 30 (43.3%) patients achieved clinical and endoscopic remission at the week 12. Nine patients (30%) were accepted as a nonresponder at the end of the week 12. There was no significant difference among donors concerning both the rate of clinical remission and clinical response. No adverse events were observed in the majority of patients during FMT and 12 weeks follow-up. Seven patients (23.3%) experienced mild adverse events such as nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, and fever after FMT.

Conclusion: FMT could be considered as a promising rescue treatment modality before surgery in patients with refractory UC. Besides, FMT also appears to be definitely safer and more tolerable than the immunosuppressive therapy in patients with UC (NCT02575040).

14 Cohort ÇALIŞMASI +
4 RCT 'nin metaanalizi yapılmış;

FMT Grubunda :

140 hastanın 39'da tam remisyon elde edilmiştir.

Tam remisyon oranı : % 28

Plasebo Grubunda :

137 hastanın 13'de tam remisyon

Tam remisyon oranı % 9

FMT Grubunda :

Klinik cevap

140 hastanın 69'da klinik iyileşme elde edilmiştir.

Klinik iyileşme oranı %49

Plasebo Grubunda :

Klinik cevap

hastanın 38'de klinik iyileşme elde edilmiştir

Klinik iyileşme oranı %28

novel therapy
s complicated
ures, intensity

tion of remis-

searched from
rates follow-
ed in the sys-
sed controlled

edly different
eved in 39 of
of 137 (9%)

P<.01). Clinical
ared to 38 of
02). In cohort

l
tive for induc-
er studies are
and explore its

Sonuç

- ✓ FMT ,
- ✓ ÜK'de etkili ve güvenlidir.
 - ✓ Hastalığın yaşı erken ise sonuç muhteşem
- ✓ MS'da çok çalışmaya ihtiyacı var.
 - ✓ Kaç kez FMT ?
 - ✓ Hangi seviyedeki hastalara ?

