

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Išmatų mikrobiotos transplantacija

Fecal Microbiota Transplantation

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Ramutė Stonytė** VI kursas, 16 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos
instituto Vaikų ligų klinika**

Darbo vadovas

Prof. dr. Vaidotas Urbonas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Augustina Jankauskienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas **ramute.stonyte@mf.stud.vu.lt**

TURINYS

<i>SANTRAUKA</i>	3
<i>SUMMARY</i>	3
<i>DARBO ATLIKIMO METODIKA</i>	4
<i>ĮVADAS</i>	4
<i>REZULTATAI</i>	5
1. IT ATLIKIMO BŪDAI, JŲ PRIVALUMAI, TRŪKUMAI IR EFEKTYVUMAS.....	5
2. IŠMATŲ PARUOŠIMAS IT.....	6
3. IT INDIKACIJOS.....	11
4. IT KOMPLIKACIJOS.....	14
<i>IŠVADOS</i>	16
<i>LITERATŪROS SĄRAŠAS</i>	16

SANTRAUKA

Darbo tikslas. Aprašyti išmatų mikrobiotos transplantacijos atlikimo būdus, indikacijas, komplikacijas.

Darbo metodika. Į *PubMed* duomenų bazę buvo įvesti raktažodžiai *fecal microbiota transplantation* ir analizuojami pateikti tyrimai anglų kalba, į darbą įtraukti kaip galima aukštesnės kokybės tyrimai.

Rezultatai. Įvairūs darbai pateikia įvairius duomenis apie išmatų mikrobiotos transplantacijos metodų efektyvumą. Išmatų mikrobiotos transplantacija per viršutinį virškinimo traktą yra taip pat efektyvi kaip ir per apatinį virškinimo traktą. Išmatų parinkimas išmatų mikrobiotos transplantacijai nėra iki galo aiškus, dėl jo diskutuojama. Išmatų mikrobiotos transplantacijos efektyvumas pasikartojančios ir refrakterinės *Clostridioides difficile* infekcijos gydyme yra 85-90% suaugusiems bei 81-92% vaikams. Kitų ligų gydymui išmatų transplantacija atliekama tik eksperimentiniais tikslais. Vaikams ir suaugusiems klinikiniuose tyrimuose buvo aprašyti lengvi šalutiniai reiškiniai.

Išvados. Vienintelė oficiali IMT indikacija suaugusiems ir vaikams yra pasikartojančios ir refrakterinės *Clostridioides difficile* infekcijos gydymas. Kitos išmatų mikrobiotos transplantacijos taikymo sritys yra mažiau ištirtos ir yra eksperimentinio gydymo sritis. Išmatų mikrobiotos transplantacija yra saugi procedūra.

Raktažodžiai: išmatų mikrobiotos transplantacija, vaikai, bakterioterapija.

SUMMARY

Study aim: to describe fecal microbiota transplantation methods, indications, fecal preparation and complications of this procedure.

Study methodology: in *Pubmed* data base was entered key words fecal microbiota transplantation and analyzed studies in English.

Study results: various studies present different data about fecal microbiota transplantation method effectiveness. Fecal microbiota transplantation through the upper digestive tract is equally effective as through the lower digestive tract. Fecal preparation for fecal microbiota transplantation is not clear, so this topic is discussed. Fecal microbiota transplantation effectiveness for recurrent and refractory *Clostridioides difficile* infection is 85%, and other studies shows 90% for adults, and 81% for children. For other indications there is not enough

high quality and value studies. Mild side effects of fecal microbiota transplantation was described in studies for children and adults.

Conclusions: fecal microbiota transplantation methods are equally effective. The main indication of fecal microbiota transplantation is recurrent and refractory *Clostridioides difficile* infection for both adults and children. Other fecal microbiota transplantation applying areas are less investigated and are experimental treatment. Fecal microbiota transplantation is safe procedure.

Key words: fecal microbiota transplantation, children, bacteriotherapy

DARBO ATLIKIMO METODIKA

Darbas buvo atliktas analizuojant mokslinę literatūrą (straipsniai, atvejų aprašymai, tezės), kuri buvo surasta *PubMed* svetainėje paieškos laukelyje suvedus raktažodžius *Fecal microbiota transplantation, fecal microbiota transplantation children*. Paieškoje buvo įtraukti tik tyrimai parašyti anglų kalba, nes tyrėja tokią užsienio kalbą moka. Darbas buvo atliktas tiriant vienai tyrėjai. Darbe buvo panaudoti Vilniaus universiteto prenumeruojamose duomenų bazėse publikuojami tyrimai ir internete rasti darbai iš nemokamų šaltinių. Buvo stengtasi į tyrimą įtraukti kuo geresnės kokybės ir aukštesnės vertės tyrimus. Darbe yra panaudota ir nedidelės vertės tyrimai tokie kaip atvejų aprašymai.

ĮVADAS

Darbo temos aktualumas. Išmatų mikrobiotos transplantacija (IMT) – tai išmatų perkėlimas iš sveiko donoro į recipiento žarnyną, tam, kad būtų išgydyta su mikrobiotos pažeidimu susijusi liga (1). Virškinamojo trakto mikrobiota yra susijusi su žmogaus šeimininko sveikata visapusiškai. Bėgant laikui tarp žmogaus ir žarnyno mikrobiotos išsivystė mutualistiniai santykiai. Žmogaus žarnyne dominuojantis bakterijų tipai yra *Bacteroidetes* (kuriam priklauso *Bacteroides* ir kitos gentys) ir *Firmicutes* (kuriam priklauso *Clostridium*, *Eubacterium* ir kitos gentys) kiekvienas iš šių tipų sudaro apie 30% žmogaus žarnyną kolonizuojančių bakterijų (2). Šių simbiotinių santykių sutrikdymas gali sukelti oportunistinių bakterijų pagausėjimą žarnyno mikrobiotoje, ir tai yra dar vadinama disbioze.

Disbiozė yra bendrinis terminas apibūdinantis žarnyno mikrobiotą, kuri skiriasi nuo normalios būsenos mikrobiotos, dažniausiai sumažėjusia bakterijų įvairove ir gausa (3). Suaugusieji nėra linkę sirgti *Clostridioides difficile* infekcija (CDI) ar kolonizuoti *C. difficile*

bakterijomis, tol kol neišsivysto disbiozė (3). Išmatų transplantacija (IT) atliekama norint atkurti pažeistą žarnyno mikrobiotą ir išgydyti su šiuo pažeidimu susijusius sutrikimus. Vienas iš pavyzdžių yra pasikartojanti CDI.

Žarnyno mikrobiota ne tik tiesiogiai įtakoja visą organizmą, bet visą organizmą per savo metabolitus. Tai yra mažos molekulės, kurios yra pagaminamos kaip tarpiniai arba galutiniai žarnyno mikrobu metabolizmo produktai (4). Šie metabolitai gaunami metabolizuojant maisto substratus, modifikuojant šeimininko molekules, tokias kaip tulžies rūgštys arba tiesiogiai iš bakterijų (5). Signalai kuriuos sukuria mikrobu metabolitai veikia imuniteto brendimą (6), imuniteto homeostazę (7), šeimininko energijos metabolizmą (8) ir palaiko gleivinių vientisumą (9). Pavyzdžiui, sergant uždegimine žarnų liga yra pastebimas ne tik žarnyno mikrobiotos pakitimai, bet žarnyno metabolitų tokių kaip tulžies rūgštys, trumpos grandinės riebalų ir triptofano pasikeitimai(10).

Objektas – Mokslinės literatūros apžvalga apie išmatų mikrobiotos transplantaciją.

Rašto darbo tikslas – aprašyti išmatų mikrobiotos transplantacijos atlikimo metodus, indikacijas, komplikacijas.

Uždaviniai:

1. Aprašyti IT privalumus, trūkumus, atlikimo būdus ir palyginti efektyvumą.
2. Aprašyti išmatų parinkimą, paruošimą IT procedūrai.
3. Aprašyti IT indikacijas vaikams, suaugusiems, išanalizuoti gydymo rezultatus.
4. Aprašyti IT komplikacijas vaikams ir suaugusiems.

REZULTATAI

1. IT ATLIKIMO BŪDAI, JŲ PRIVALUMAI, TRŪKUMAI IR EFEKTYVUMAS

IT atliekama įvairiais būdais, stambiai klasifikuojama į IT per apatinį ir per viršutinį virškinimo traktą (VT). IT per viršutinį VT atliekama ezofagogastroduodenoskopijos metu, per enterinius zondus (nazogastrinį, nazoduodenalinį ir nazojejunalinį zondą) ar kapsulėmis vartojamomis per burną. IT per apatinį VT atliekama kolonoskopijos metu ir klizmomis.

Didžiausias kolonoskopijos privalumas yra tai, kad galima vizualizuoti visą gaubtinę žarną ir taip atmesti kitas viduriavimo priežastis, bei diagnozuoti kitas ligas (11). Naudojant šį metodą galima tikslingai į pažeistus gaubtinės žarnos segmentus transplantuoti išmatas ir taikant šį metodą pasiekama geresnė išmatų retenciją gaubtinėje žarnoje (12). Kolonoskopijos

metu galima transplantuoti pakankamą kiekį išmatų (13). Taip pat šios procedūros metu atliekama IT pasiekia geriausias pasikartojančios CDI gydymo rezultatus (8). Nepaisant išvardytų procedūros privalumų, procedūra gali būti sudėtinga ir pavojinga, jei atliekama, esant kolitui. Pacientams su sunkiu kolitu yra rekomenduojama atlikti IT per nazogastrinį vamzdelį, gastrokopijos metu arba nedidelės apimties klizmos pagalba (13).

Klizmos yra mažiau invazyvios, lengviau atliekamos ir palyginus pigesnės. Be to, ši procedūra nesukelia žarnyno perforavimo rizikos (15). Klizmą yra lengva ir paprasta atlikti dėl to jas galima atlikti ligoninėje, ambulatorinėse įstaigose ir net namuose (16). Vis dėl to nepaisant plusų abejojama išmatų retencijos trukme, bei tuo ar transplantuotos išmatos pasieks pažeistas gaubtinės žarnos dalis esančias toliau nei blužnies linkis, tam, kad IT būtų efektyvi gali prireikti kelių procedūrų (17). Be to, turintys silpnus sfinkterius arba išmatų nelaikymo problemą gali turėti išmatų retencijos problemų (15).

IT per viršutinį VT yra greitesnė, pigesnė ir geriau toleruojama nei kolonoskopija, bet dažnai pacientams estetiškai nepriimtina (18,19). Atliekant IT per viršutinį VT suleidžiama mažiau išmatų, procedūra trunka trumpiau, nereikalingas gaubtinės žarnos išvalymas, ilgesnė donorinių išmatų retencija gaubtinėje žarnoje (20), tačiau dažniau pasitaiko šalutinių reiškinių tokių kaip bakterijų suirimas skrandžio aplinkoje, išmatų aspiracija, viršutinio VT hemoragijos ir perforacija (21,22). Šalutiniai reiškiniai dažniau pasireiškia IT atliekant per viršutinį VT nei per apatinį VT (23).

Naujausias sukurtas išmatų pernešimo į VT traktą būdas geriamos kapsulės (24,25). Kapsulės sudarytos iš išmatų sumaišytų su krioprotektoriumi dažniausiai gliceroliu ir jos yra padengtos dvigubu ar trigubu sluoksniu, kuris apsaugo nuo skrandžio rūgšties. Kapsulės yra minimaliai invazyvios, patogios ir nesukelia žarnyno perforavimo rizikos. Be to kapsulės yra estetiškai priimtinas daugeliui pacientų IT būdas (26,27).

Įvairūs tyrimai pateikia įvairius duomenis apie IT būdų efektyvumą, tai daugiausia priklauso nuo imties dydžio ir tyrimo modelio. IT atliekama kolonoskopijos būdu yra efektyvesnė nei atliekant per viršutinį VT ir klizmų pagalba (28). Geriamosios kapsulės efektyvumu nenusileidžia IT atliktai kolonoskopijos metu (28).

2. IŠMATŲ PARUOŠIMAS IT

Tam, kad sumažinti šalutinių su mikrobiotos transplantacija susijusių poveikių riziką potencialūs donorai, turi atsakyti į klausimyno klausimus (jame pateikiami klausimai susiję

donoro medicinine istorija, gyvenimo būdu, genetiniu polinkiu), taip yra identifikuojami rizikos faktoriai (1). Šio klausimyno klausimai donorams užduodami prieš atliekant kraujo ir išmatų tyrimus. Šiuo būdu galima sužinoti apie ligas, kurios gali likti nepastebėtos atliekant kraujo ir išmatų tyrimus. Rekomenduojama rinktis <60 metų amžiaus donorus, dėl mažesnio ligotumo. Į šio klausimyno klausimus donorai ataskinėja 21 dieną prieš donaciją (29)

Pagrindiniai klausimai užduodami klausimyne:

- Infekcinės ligos
 - Ar buvo užsikrėtęs/sirgo ŽIV, HBV, HCV, sifiliu, žmogaus T-limfotropiniu virusu I ir II, maliarija, tripanosomoze, TBC.
 - Žinoma nekontroliuojama sisteminė infekcija donacijos laiku
 - Narkotikų vartojimas
 - Pavojingas seksualinis elgesys (anoniminiai seksualiniai kontaktai; seksualinis kontaktas su prostitutėmis, narkomanais, sergančiais ŽIV, virusiniu hepatitu, sifiliu; dirbimas prostitute; lytiškai plintančių infekcijų istorija)
 - Audinių ar organų transplantato recipientas
 - (prieš mažiau nei 12 mėnesių) kraujo produktų recipientas
 - Neseniai (prieš mažiau nei 6 mėnesius) atsitiktinis įsidūrimas adata
 - Neseniai (prieš mažiau nei 6 mėnesius) kūno tatuiravimas, auskarų vėrimas, akupunktūra
 - Neseniai gydytas nehigieniškose sąlygose
 - Rizika perduoti prionų sukeltas ligas
 - Nesena (prieš mažiau nei 6 mėnesius) žarnyno infekcijų sukelta liga
 - Nesena (prieš mažiau nei 6 mėnesius) kelionė į tropines šalis, į šalis, kuriose didelė infekcinių ligų arba keliautojų diarėjos rizika
 - Nesena (prieš mažiau nei 6 mėnesius) vakcinacijos istorija su gyvais susilpnintais virusais, jei yra rizika perduoti virusą
 - Sveikatos apsaugos darbuotojai (atmesti riziką perduoti multirezistentiškus organizmus)
 - Asmenys dirbantys su gyvūnais (atmesti riziką perduoti zoonozinę infekciją)
- VT, metaboliniai ir neurologiniai susirgimai
 - Persirgtos ligos: UŽS, UŽL, funkcinė, lėtinė obstipacija, celiakija, kitos lėtinės VT ligos
 - Persirgo lėtinėmis, sisteminėmis autoimuninėmis VT ligomis

- Persirgo arba didelė rizika VT vėžio ir polipozės
- Nesenas viduriavimas, hematochezija
- Persirgo neurologinėmis/neurodegeneracinėmis ligomis
- Persirgo psichiatrinėmis ligomis
- Antsvoris ir nutukimas (KMI >25)
- Vaistai galintys pakeisti mikrobiotos kompoziciją
 - Nesenas (<3 mėnesiai) antibiotikų, imunosupresantų, chemoterapijos vartojimas
 - Ilgalaikis gydymas protonų pompos inhibitoriais

Šie klausimyno reikalavimai pateikti Europos konsensuse išmatų mikrobiotos transplantacijai klinikinėje praktikoje (1), šiame dokumente remtasi Europos komisijos alogeninių gyvų žmogaus audinių donorų reikalavimais (30). Taip pat keliuose RKT buvo naudojamas panašus klausimynas (31–33).

Atrinkti donoriai donacijos dieną turi atlikti kitą interviu, tam, kad būtų pastebėti neseniai atsiradusių galimų ligų požymiai. Tai atliekama norint užtikrinti IT saugumą. Ši rekomendacija nurodoma Europos išmatų mikrobiotos transplantacijos klinikinėje praktikoje konsensuse (1), ja remiasi keli RKT (31,32). Klausimyne pateikiami šie klausimai:

- naujai atsiradę VT požymiai ir simptomai, pavyzdžiui, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, gelta
- naujai atsiradę bendri uždegimo požymiai tokie kaip karščiavimas, gerklės skausmas, padidėję limfmazgiai
- antibiotikų ar kitų vaistų, kurie gali paveikti žarnyno mikrobiotą vartojimas, nauji seksualiniai partneriai arba naujos kelionės į užsienį
- nesenas medžiagų galinčių pakenkti recipientui vartojimas
- kelionės į tropines vietas, kontaktas su žmogaus krauju (įgėlimas, žaizda, auskarų vėrimas, tatuiravimas), pavojingas seksualinis elgesys
- viduriavimas (daugiau nei trys kartus minkštos arba skystos išmatos pasituštinus per dieną)

Tinkamiems donorams yra atliekama atliekamas kraujo ir išmatų tyrimai. Pirminis šio tikrinimo tikslas padidinti IMT saugumą, apsaugoti recipientus nuo donorų perduodamų ligų. Kai kurie tyrimai yra privalomi, kai kurie yra pasirenkami, priklausomai nuo geografinės vietos, recipiento būklės ar donoro ligos istorijos. Literatūroje teigiama, kad dažniausiai IT

komplikacijos yra susijusios su išmatų infuzijos keliu, o ne su IT metu perduodamomis infekcinėmis ligomis (1).

Kraujo tyrimai atliekami donorui:

- citomegalovirusas
- Epstein-Barr virusas
- Hepatito A virusas
- HBV
- HBC
- Hepatito E virusas
- Sifilis
- ŽIV-1 ir ŽIV-2
- *Entamoeba histolytica*
- Bendras kraujo tyrimas
- CRB ir ENG
- Albuminas
- Kreatininas ir elektrolitai
- Aminotransferazės, bilirubinas, gama-glutamilttransferazės, šarminė fosfatazė

Kraujo tyrimai specifinėse situacijose

- Žmogaus T-limfotropinis virusas I ir II tipų antigenai
- *Strongyloides stercoralis*

Išmatų atliekami donorui tyrimai:

- *Clostridioides difficile*
- Kiti žarnyno patogenai *Salmonella*, *Shigella*
- *Campylobacter*, *Escherichia coli* 0157 H7, *Yersinia*, vankomicinui rezistentiškas enterokokas, meticilinui rezistentiškas *Staphylococcus aureus*, Gram neigiamos multirezistentiškos bakterijos
- Norovirusas
- *Giardia lamblia* ir *Cryptosporidium parvum* antigenai
- Pirmuonys ir helmintai
- Išmatų slapto kraujo tyrimas

Išmatų testavimas specifinėse situacijose:

- *Vibrio cholerae* ir *Listeria monocytogenes*
- *Isospora* ir *Microsporidia* antigenai

- Kalprotektinai
- *Helicobacter pylori* išmatų antigenai
- Rotavirusas

IT gydant VT lėtines ligas yra pastebėtas vadinamas super-donoro fenomenas, kai tam tikrų donorų išmatos gydo tokias ligas kaip uždegiminė žarnų ligas efektyviau. Vis dėl to šio fenomeno nepalaiko empiriniai įrodymai, tačiau vis daugėja mažos apimties tyrimų, deja juos sunku palyginti ir sistemizuoti, tačiau juose teigiama, kad donoro mikrobiotos sudėtis turi didelę įtaką lėtinių ligų gydymo rezultatui. IT efektyvumas gydant lėtines ligas priklauso nuo to ar donoro išmatose yra tie bakterijų taksonai, kurių trūksta recipientui ir procedūros metu bus atstatytas metabolinis deficitas (34).

Išmatų paruošimas IT nėra iki galo aiškus, dėl jo diskutuojama. Dabartiniais duomenimis šaldytų ir šviežių IT yra vienodai efektyvi (33,35). Šviežios išmatos turėtų būti apdorojamos per 6 valandas nuo donoro donacijos. Apytiksliai 50g išmatų yra sumaišoma su apytiksliai 150 ml fiziologinio tirpalo, kai kuriuose straipsniuose teigiama, kad maišoma su pienu, mišinys sumaišomas elektriniu trintuvu. Mišinys yra perfiltruojamas per filtrą arba sterilią marlę tam, kad jame neliktų stambių gabalų galinčių užkimšti endoskopo kanalą. Galiausiai filtratas naudojamas IT atlikimui per nazoduadelinį zondą arba kolonoskopijos būdu yra sutraukiamas į 60 ml švirkštus ir suleidžiamas į paciento VT (1,29,36,37). Išmatos naudojamos sulaikymo klizmai yra supakuojamos į vienkartinę klizmos maišą (500 ml) su jame esančiu zonu (29). Neseniai susikūrė išmatų bankai, kuriuose yra surenkamos donuotos išmatos iš patikrintų donorų, ši medžiaga bankuose yra paruošiama ir paskirstoma, kad ją būtų galima ilgiau išlaikyti, medžiaga užšaldoma -80°C temperatūroje. Transplantacijos dieną paruoštos išmatos yra atšildomos šilto vandens vonelėje, po to jos sumaišomos su 0,9% druskos tirpalu, nerekomenduojama išmatų pakartotinai užšaldyti. IT turėtų būti atlikta per 6 valandas nuo išmatų paruošimo (1,36,37). Sunku nusakyti tinkamą išmatų kiekį IT, didesnis transplantuotų išmatų kiekis lemia geresnius gydymo rezultatus, o mažesnis nei 50g suleidžiamos medžiagos kiekis, lemia kad keturis kartus dažniau IT nepavyksta, palyginus su didelio tūrio IT(38).

Sulaikymo klizmos maišo kaniulė yra įstatomas kuo giliau, tiek kiek pacientas gali toleruoti. Tuomet slaugytoja atlieka įprastą klizmos procedūrą. Pacientas turi sulaikyti šią klizmą taip ilgai kaip gali (mažiausiai 2 valandas), kad pacientui būtų patogiau jam rekomenduojama gulėti (29).

Kolonoskopijos metu paruoštos išmatos (apie 300 ml) yra sutrauktos į 50 ir 60 ml švirškštus. Kolonoskopija turėtų būti atliekama nedideliu spaudimu. Išmatos turėtų būti suleidžiamos prieš peristaltiką už blužnies linkio (29).

IT per nazoduodenalinį zondą turi būti atliekama ryte tuščiu skrandžiu pacientui, kuris buvo gydytas protonų pompos inhibitoriais (esomeprazoliu 20 mg arba omeprazoliu 40 mg). Prieš IT zondas turi būti įstatytas dvylikapirštėje žarnoje ir jeigu įmanoma proksimalinėje tuščiojoje žarnoje. Tinkama zondo padėtis turėtų būti patikrinama rentgeno spinduliais. Paruoštos išmatos (250 – 500 ml) būna sutrauktos 50 – 60 ml švirškštus. Paruoštas preparatas turėtų būti sušvirškščiamas 50 ml per 2 min greičiu. Po procedūros zondas yra plaunamas vandeniu ir paliekamas toje pačioje vietoje 30 minučių prieš pašalinimą. Pacientai yra stebimi 2 valandos (29).

Taip pat yra gaminamos šaldytos kapsulės, kurios yra nuryjamos ir yra atsparios skrandžio rūgščiai, tol kol pasiekia plonąją žarnyną. Kiekviena kapsulė (00 dydžio) sudaryta iš apytiksliai 275 mg išmatų. Išmatos yra sumaišomos su riebalų ir glicerolio buferiais, jos yra patalpinama pirmiausia į vidinę želatinos, o tuomet į išorinę rūgščiai atsparią kapsulę. Vieną kapsulių dozę sudaro 30 kapsulių (apytiksliai 8,25 g išmatų), kapsulės yra saugomos -80°C temperatūroje (39). Viena arba dvi valandos prieš vartojimą jos yra perkeliamos -20°C temperatūrą ir tuomet pergabenamos į kliniką ant sauso ledo (40). Pacientas turi suvartoti kapsules per 90 minučių nuo kapsulių išėmimo iš šaldiklio (36).

3. IT INDIKACIJOS

IT atliekamos gydyti lengvai ir sunkiai pasikartojančiai *Clostridioides difficile* infekcijai (CDI). IT atstato pažeistą gaubtinės žarnos mikrobiotą, dėl to išnyksta ligos simptomai (1). IT efektyvumas šiai indikacijai yra įspūdingas, daugybės studijų rezultatai rodo, jog efektyvumas yra didesnis nei 85%, o kai kurių didesnis nei 90%. Pirmasis randomizuotas klinikinis tyrimas (RKT) buvo atliktas van Nood ir kolegų, IT buvo atliekama nazoduodenaliniu būdu pasikartojančiai CDI gydymui (32). Šio tyrimo rezultatai rodo, jog pasikartojančia CDI sirgusiesiems taikius IT išgijo 81% pacientas, o taikius antibakterinį gydymą vankomicinu išgijo 31% pacientas. Buvo atlikti du RKT, kurių metu IT buvo atlikta kolonoskopijos būdu, šių tyrimų rezultatai buvo panašūs į pastarojo tyrimo rezultatus (31,41). Amerikos infekcinių ligų ir Amerikos epidemiologijos draugijos klinikinėse gairėse CDI gydymui IT rekomenduojama gydyti daug kartų besikartojančią CDI (42). Europos klinikinės

mikrobiologijos ir infekcinių ligų draugija rekomenduoja antrą kartą ir dažniau besikartojančią CDI gydyti IT (43).

Uždegiminei žarnų ligai yra priskiriama Krono liga ir opinis kolitas. Panašiai kaip ir CDI tyrimai nustatė, sergant šiomis ligomis žarnyne taip pat atsiranda disbiozė, kurios metu sumažėja bakterijų įvairovė (sumažėja Bacteroidetes ir Firmicutes, padaugėja Proteobacteria ir Actinobacteria) (44,45). Taip pat sumažėja *Feacalibacterium prausnitzii*, kuri manoma sumažina uždegimą ir taip pasiekama klinikinė remisija (46,47). Kolmano ir Rubino sisteminė apžvalga apima 18 studijų (112 pacientai), kuriose IT buvo gydoma UŽL remisiją pasiekė 36,2% kohortinių studijų dalyvių (48). Kai buvo analizuojami opinio kolitu sirgę pacientai, remisiją pasiekė 22% ir 60,5% pacientų sirgusių Krono liga. Paramsothis su savo kolegomis sisteminėje apžvalgoje IT gydant uždegiminę žarnų ligą gavo tokius rezultatus: po gydymo klinikinę remisija pasiekė 36% opinio kolitu sirgusiųjų, 50,5% Krono liga (49). Dingas ir kolegos atliktoje studijoje, nagrinėjančioje ilgalaikį IT poveikį opinio kolitu sergantiesiems, nustatė, kad po IT sumažėjo viduriavimas ir hematochezija, klinikinis atsakas gautas 74,3% ir 51,4% pacientų po 1 mėnesio ir po 3 mėnesių atitinkamai po IT (50).

Domimasi IT taikymu funkcinį sutrikimų gydyme, tokių kaip dirgliosios žarnos sindromas (DŽS). Neaišku, kas sukelia DŽS, tačiau kai kurios studijos rodo, jog yra skirtumas tarp sergančiųjų šia liga žarnyno mikrobiotos ir normalios populiacijos (51,52). Studijos rodo, kad po IT pacientai turėjo trumpalaikį simptomų palengvėjimas ir mažiau nei pusė turėjo ilgalaikį pagerėjimą (53). Nors kelios studijos rodo, kad IT gali turėti teigiamą poveikį DŽS sergantiems žmonėms, vis dėl to trūksta RKT.

Infekavimasis multirezistentiškais organizmais yra susijęs su didesne sepsio, gydymo nesėkmės, ilgesniu gulėjimu ligoninėje ir mirtingumo rizika. Asmenys kolonizuoti multirezistentiškais mikroorganizmais turi didesnę riziką susirgti multirezišteniškų mikroorganizmų infekcija taip pat ir bakteriemija (54). Žarnyno mikrobiota yra susijusi patogeniškų mikroorganizmų kolonizacija ir IT yra sėkmingai naudojama dekolonizuoti asmenis su multirezistentiškais mikroorganizmais (55,56).

Žarnyno mikrobiotos įvairovė yra prarandama po kaulų čiulpų transplantacijos ir yra susijusi sus didesne CDI, bakteriemijos ir transplantato prieš šeimininką ligos rizika (TPŠL) (57,58). IT yra siūloma taikyti atkurti žarnyno mikrobu įvairovę ir sumažinti po kaulų čiulpų transplantacijos atsirandančių ligų, tokių kaip TPŠL riziką (59). Taigi IT teikia daug vilčių gydant TPŠL, tačiau šiuo metu nėra duomenų apie šios ligos gydymą IT vaikų populiacijoje.

Viena iš sričių kurioje pradėtas IT taikymas yra nutukimo ir metabolinio sindromo gydymas. Studijose teigiama, kad nutukimo išsivystyme didelę rolę vaidina normalios žarnyno

mikrobiotos pažeidimas (60,61). Studijos buvo atliktos su žmonėmis, tyrime dalyvavusiems po IT padidėjo jautrumas insulinui, padidėjo žarnyno mikrobiotos įvairovė (62). Moku su kolegomis atliktame RKT nustatė, kad IT vartojama su mažai fermentuojamomis skaidulomis padidina jautrumą insulinui (63). Tačiau Ju ir kolegų atliktame tyrime po IT nepaisant to, kad transplantatas prigijo žarnyne, nebuvo stebimas joks kliniškai reikšmingas atsakas (64).

Kitos potencialios IT taikymo sritys yra mažiau ištirtos, bet yra atvejų aprašymai, kuriuose pacientai po IT stebimas kliniškinis pagerėjimas: lėtinio nuovargio sindromas, fibromialgija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, išsėtinė sklerozė, miokloninę distonija ir Parkinsono liga (65–67).

Vaikams pagrindinė IT indikacija yra pasikartojanti arba refrakterinė CDI. Šiaurės Amerikos pediatrų gastroenterologų, hepatologų ir dietologų organizacija bei Europos pediatrų gastroenterologų, hepatologų ir dietologų organizacija išleido pirmąjį darbą kuriame aprašė IT naudojimą vaikų populiacijoje (68). IT rekomenduojama gydyti, kai CDI pasikartoja daugiau nei du kartus, refrakterinę CDI be atsako į gydymą antibiotikais per 48 h arba vidutinio sunkumo CDI be atsako į gydymą per 5 dienas (68). Kviraiši ir kolegų atliktoje sisteminėje apžvalgoje IT efektyvumas gydant pasikartojančią ir refrakterinę CDI buvo 92% (69). Nicholson ir kolegų atliktame RKT teigiama, kad gydant CDI IT efektyvumas po pirmos procedūros buvo 81% (pasveiko 272 iš 336 pacientų)(70).

UŽL patogenezėje žarnyno mikrobiotos disbiozė gali vaidinti pagrindinę rolę. Todėl IT yra tiriamas kaip šios ligos gydymo pasirinkimas. Duomenų apie IT naudojimą vaikų populiacijoje yra nedaug, keletas atvejų aprašymų ir atvejų serijos tyrimų. Gojalis ir kolegų savo prospektyvinėje studijoje aprašo 57 ir 28% klinikinį atsaką po 1 ir 6 mėnesių po IT procedūros 21 UŽL sergantiems pacientams (71). Nors praėjus 1 mėnesiui po IT procedūros atsakiusiems į gydymą padidėjo žarnų mikrobiotos įvairovė, po 6 mėnesių šie pokyčiai išnyko (71). Kituose darbuose aprašomas panašus efektyvumas ir praeinantis atsakas (72,73).

Autizmo spektro sutrikimai yra neuropsichiatrinis sutrikimas, kuris paveikia kasdienį elgesį ir sutrikdo komunikaciją. Vaikai turintys šiuos sutrikimus dažnai turi virškinimo sutrikimus tokius kaip viduriavimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, kurie gali būti susiję su žarnyno mikrobiota (74). Kangas su kolegomis atliktoje studijoje aprašo 80% sumažėjusių virškinimo trakto sutrikimų ir lėtą, bet pastovų autizmo spektro simptomų pagerėjimą (75). Praėjus dviem metams po gydymo pacientai pranešė, kad virškinimo trakto sutrikimai pagerėjo palyginus su tuo, kas buvo prieš tai (75). Kitame tyrime Kangas su kolegomis praneša apie žarnyno mikrobiotos įvairovės padidėjimą po IT ir šie pokyčiai išliko po gydymo (76).

Žemiau pateiktoje lentelėje surašytos visos IT taikymo sritys ir jų taikymas klinikinėje praktikoje.

Lentelė nr. 1

IT gydoma liga	Taikymas klinikinėje praktikoje
Pasikartojanti CDI suaugusiems	Indikacija gydymui
UŽL suaugusiems (Krono liga, opinis kolitas)	Klinikinių tyrimų stadija
Dirgliosios žarnos sindromas suaugusiems	Klinikinių tyrimų stadija
Infekavimasis multirezistentiškais mikroorganizmais	Klinikinių tyrimų stadija
Transplantato prieš šeimininką liga suaugusiems	Klinikinių tyrimų stadija
Nutukimas ir metabolinis sindromas suaugusiems	Klinikinių tyrimų stadija
Lėtinio nuovargio sindromas suaugusiems	Pavieniai atvejai
Fibromialgija suaugusiems	Pavieniai atvejai
Idiopatinė trombocitopeninė purpura suaugusiems	Pavieniai atvejai
Išsėtinė sklerozė suaugusiems	Pavieniai atvejai
Miokloninė ditrofija suaugusiems	Pavieniai atvejai
Parkinsono liga suaugusiems	Pavieniai atvejai
Pasikartojanti CDI vaikams	Indikacija gydymui
UŽL vaikams	Klinikinių tyrimų stadija
Autizmo spektro sutrikimai vaikams	Klinikinių tyrimų stadija

4. IT KOMPLIKACIJOS

Iki dabar ilgalaikiame laikotarpyje nėra aiškus IT poveikis. Dabartiniiais duomenimis IT laikoma saugiu gydymo metodu su galimais keliais šalutiniais reiškiniais. Netgi tokiu atveju pacientas privalo būti informuotas apie galimus IT komplikacijas ir šalutinius reiškinius prieš procedūrą. Dažniausiai klinikiniuose tyrimuose buvo aprašomi lengvi šalutiniai reiškiniai tokie kaip nemalonus jausmas pilve, viduriavimas, obstipacija, nedidelis karščiavimas. Nedažni sunkūs šalutiniai reiškiniai buvo susiję su endoskopijos komplikacijomis ir sedacija (11,32,77). Studijose aprašomi du atvejai kai IT metu buvo perduota plataus spektro beta-laktamazes gaminanti *Escherichia coli*, vienas pacientas mirė (78).

Lengvi šalutiniai reiškiniai:

- Nepatogumo jausmas pilve
- Pilvo pūtimas

- Viduriavimas arba konstipacija
- Gurgėjimas pilve
- Pykinimas arba vėmimas
- Praeinantis karščiavimas

Sunkūs šalutiniai reiškiniai:

- Endoskopijos komplikacijos (perforacija, kraujavimas)
- Šalutiniai reiškiniai susiję su sedacija (aspiracija)
- Žarnyno patogenų perdavimas
- Peritonitas peritonines dializes atliekantiems pacientams
- Pneumonija
- UŽL paūmėjimas
- Infekcija ir/arba sepsis
- Poinfekcinis dirgliosios žarnos sindromas

Galimi šalutiniai reiškiniai:

- Neatpažintų patogenų perdavimas, kurie gali sukelti ligą vėliau (pavyzdžiui, hepatitas C, ŽIV)
- Lėtinių ligų sukėlimas pažeidus žarnų mikrobiotą (pavyzdžiui nutukimas, diabetas aterosklerozė, UŽL, storosios žarnos vėžys, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga, dirgliosios žarnos sindromas, astma, autizmas)

Kai kuriose studijose po IT pastebimas UŽL paūmėjimas (79,80). Imunosupresuotiems pacientams IT nesukelia su procedūra susijusių infekcinių, CDI gydymo rezultatai taip pat yra geri 78% pacientų pasiekė remisiją po vienos procedūros (81). Tarp skirtingų procedūros atlikimo metodikų ir pasireiškiančių šalutinių reiškinų dažnio koreliacijos nestebima (26,33,35). Šiuo metu yra padidėjusi rizika perduoti COVID-19 infekciją, nes net kai kvėpavimo takų testai buvo neigiami, viruso RNR dar buvo randama išmatose (82).

Vaikams dažniausi šalutiniai reiškiniai po IT yra pilvo pūtimas, viduriavimas, pilvo skausmas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas ir praeinantis karščiavimas. Nicholson ir kolegų atliktame tyrime 5,7% vaikų pasireiškė nedideli šalutiniai reiškiniai tokie kaip vidurių pūtimas, viduriavimas, skausmas ir net karščiavimas. Sunkiausios komplikacijos buvo aspiracinė pneumonija ir UŽL paūmėjimas. Yra pranešimų, jog po IT gali pasireikšti virusinė arba bakterinė infekcija, tačiau sunku įrodyti, jog IT yra to priežastis (83). Ilgalaikiai šio gydymo metodo šalutiniai reiškiniai yra neaiškūs (70). Pavyzdžiui, Alangas ir Kelli aprašo atvejį kurio metu labai padidėjo KMI trisdešimt dvejų metų moteriai po IT, kai jos šešiolikos metų dukra

su padidėjusiu KMI buvo donorė (84). Nebuvo pranešta apie pediatriinių pacientų mirtis dėl IT procedūros.

IŠVADOS

1. Visi išmatų transplantacijos atlikimo būdai yra panašiai efektyvūs, kiekvienas metodas turi savo privalumų ir trūkumų ir gydytojui tenka pasirinkti, kuris metodas labiausiai tinka tam tikram pacientui.
2. Pagrindinė išmatų transplantacijos indikacijai vaikams ir suaugusiems yra pasikartojančios ir refrakterinės *Clostridioides difficile* infekcijos gydymas. Tai patvirtina didelės apimties randomizuoti klinikiniai tyrimai. Kitos išmatų transplantacijos taikymo sritys yra mažiau ištirtos, trūksta išmatų transplantacijos efektyvumą patvirtinančių duomenų ir didelės apimties klinikinių tyrimų, jos yra taikomos kaip eksperimentinis gydymo būdas.
3. Išmatų transplantacija yra saugi procedūra su retai pasitaikančiais sunkiais šalutiniais reiškiniais, tačiau ilgalaikis išmatų transplantacijos poveikis ypač svarbus taikant šį gydymo metodą vaikams lieka neaiškus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017 Apr;66(4):569–80.
2. Manson JM, Rauch M, Gilmore MS. The commensal microbiology of the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol*. 2008;635:15–28.
3. Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv Crit Care*. 2016 Jul;27(3):324–37.

4. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 10;106(10):3698–703.
5. Holmes E, Li JV, Athanasiou T, Ashrafiyan H, Nicholson JK. Understanding the role of gut microbiome–host metabolic signal disruption in health and disease. *Trends Microbiol*. 2011 Jul 1;19(7):349–59.
6. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013 Aug 8;500(7461):232–6.
7. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to Clostridium difficile. *Nature*. 2015 Jan 8;517(7533):205–8.
8. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–31.
9. Knights D, Lassen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013 Oct;62(10):1505–10.
10. Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;17(4):223–37.
11. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):490–6.
12. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent Clostridium difficile infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Sep;44(8):567–70.
13. Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Apr;35(8):865–75.

14. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):500–8.
15. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2012 Jan 23;172(2):191–3.
16. Silverman MS, Davis I, Pillai DR. Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2010 May;8(5):471–3.
17. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol*. 2019 Feb;32(1):30–8.
18. Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*. 2009 Dec;15(6):285–9.
19. van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2009 Aug 27;14(34):19316.
20. Gweon TG, Kim J, Lim CH, Park JM, Lee DG, Lee IS, et al. Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2687605.
21. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015 Jul 1;61(1):136–7.
22. Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, Frank T, Tueffers K, Sturm A, et al. Fecal Microbiota Transplant in Patients With Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2016 Sep 5;113(35–36):583–9.

23. Wang S, Xu M, Wang W, Cao X, Piao M, Khan S, et al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PloS One*. 2016;11(8):e0161174.
24. Hecker MT, Obrenovich ME, Cadnum JL, Jencson AL, Jain AK, Ho E, et al. Fecal Microbiota Transplantation by Freeze-Dried Oral Capsules for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2016 May 5;3(2):ofw091.
25. Rao K, Young VB, Malani PN. Capsules for Fecal Microbiota Transplantation in Recurrent *Clostridium difficile* Infection: the New Way Forward or a Tough Pill to Swallow? *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):1979–80.
26. Kao D, Roach B, Silva M, Beck P, Rioux K, Kaplan GG, et al. Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Nov 28;318(20):1985–93.
27. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient attitudes toward the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Dec;55(12):1652–8.
28. Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V, et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Feb 1;66(2):369–80.
29. Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Faecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection: Recommendations from the French Group of Faecal microbiota Transplantation. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2016 Mar;48(3):242–7.
30. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells (Text with EEA relevance) [Internet]. *OJ L* Feb 8, 2006. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2006/17/oj/eng>

31. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbò S, Dinoi G, Costamagna 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 May;41(9):835–43.
32. 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 Jan 31;368(5):407–15.
33. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, 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 Jan 12;315(2):142–9.
34. Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, O’Sullivan JM. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:2.
35. Tang G, Yin W, Liu W. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: A meta-analysis? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Aug;88(4):322–9.
36. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):171–85.
37. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23–31.
38. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Nov;53(10):994–1002.
39. Chen J, Zaman A, Ramakrishna B, Olesen SW. Stool Banking for Fecal Microbiota Transplantation: Methods and Operations at a Large Stool Bank. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Apr 15;11:622949.

40. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1772–8.
41. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, Sadowsky MJ, Abd M, Alani M, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1;165(9):609–16.
42. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2021 Sep 7;73(5):e1029–44.
43. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 Dec;27 Suppl 2:S1–21.
44. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, Hampe J, Brant O, Fölsch UR, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004 May;53(5):685–93.
45. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Aug 21;104(34):13780–5.
46. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, Kasumi E, Bamba S, Fujiyama Y, et al. Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Apr;28(4):613–9.
47. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16731–6.

48. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014 Dec;8(12):1569–81.
49. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, Kamm MA, Kaakoush NO, Mitchell HM, et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 Oct 1;11(10):1180–99.
50. Ding X, Li Q, Li P, Zhang T, Cui B, Ji G, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant in Active Ulcerative Colitis. *Drug Saf*. 2019 Jul;42(7):869–80.
51. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013 Jan;62(1):159–76.
52. Kassinen A, Krogius-Kurikka L, Mäkivuokko H, Rinttilä T, Paulin L, Corander J, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):24–33.
53. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2015 Jan;27(1):19–29.
54. Reddy P, Malczynski M, Obias A, Reiner S, Jin N, Huang J, et al. Screening for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among high-risk patients and rates of subsequent bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 1;45(7):846–52.
55. Dubberke ER, Mullane KM, Gerding DN, Lee CH, Louie TJ, Guthertz H, et al. Clearance of Vancomycin-Resistant Enterococcus Concomitant With Administration of a Microbiota-Based Drug Targeted at Recurrent Clostridium difficile Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Sep;3(3):ofw133.
56. Gopalsamy SN, Sherman A, Woodworth MH, Lutgring JD, Kraft CS. Fecal Microbiota Transplant for Multidrug-Resistant Organism Decolonization Administered During Septic Shock. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Apr;39(4):490–2.

57. Sadowska-Klasa A, Piekarska A, Prejzner W, Bieniaszewska M, Hellmann A. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol.* 2018;97(3):509–17.
58. Hand TW. The Role of the Microbiota in Shaping Infectious Immunity. *Trends Immunol.* 2016 Oct;37(10):647–58.
59. Taur Y, Coyte K, Schluter J, Robilotti E, Figueroa C, Gjonbalaj M, et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med.* 2018 Sep 26;10(460):eaap9489.
60. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1262–7.
61. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1022–3.
62. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012 Oct;143(4):913-916.e7.
63. Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, Kao DH, Hotte N, Karmali S, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med.* 2021 Jul;27(7):1272–9.
64. Yu EW, Gao L, Stastka P, Cheney MC, Mahabamunuge J, Torres Soto M, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: The FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS Med.* 2020 Mar;17(3):e1003051.
65. Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc.* 2016 May;49(3):257–65.
66. Evrensel A, Ceylan ME. Fecal Microbiota Transplantation and Its Usage in Neuropsychiatric Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016 Aug;14(3):231–7.

67. Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Jan;30(1):97–105.
68. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kociolek LK, Pai N, Hansen R, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jan;68(1):130–43.
69. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma 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 Sep;46(5):479–93.
70. Nicholson MR, Mitchell PD, Alexander E, Ballal S, Bartlett M, Becker P, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020 Mar;18(3):612-619.e1.
71. Goyal A, Yeh A, Bush BR, Firek BA, Siebold LM, Rogers MB, et al. Safety, Clinical Response, and Microbiome Findings Following Fecal Microbiota Transplant in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan 18;24(2):410–21.
72. Hourigan SK, Oliva-Hemker M. Fecal microbiota transplantation in children: a brief review. *Pediatr Res*. 2016;80(1):2–6.
73. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):597–601.
74. Yang J, Fu X, Liao X, Li Y. Effects of gut microbial-based treatments on gut microbiota, behavioral symptoms, and gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2020 Nov;293:113471.
75. Kang Y, Cai Y. Gut microbiota and obesity: implications for fecal microbiota transplantation therapy. *Horm Athens Greece*. 2017 Jul;16(3):223–34.

76. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep*. 2019 Apr 9;9(1):5821.
77. Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5359–71.
78. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2043–50.
79. De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Aug;11(8):1036–8.
80. Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri SM, Blumenkehl M, et al. Fecal Microbiota Transplantation is Safe and Efficacious for Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Oct;22(10):2402–9.
81. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol*. 2014 Jul;109(7):1065–71.
82. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81–95.
83. Hohmann EL, Ananthakrishnan AN, Deshpande V. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea. *N Engl J Med*. 2014 Aug 14;371(7):668–75.
84. Alang N, Kelly CR. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Jan;2(1):ofv004.

