

پیوند میکروبیوتای مدفوع

• ندا شیر محمدلو

دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب شناسی پزشکی
گروه میکروب شناسی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

• دکتر حبیب ضیغمی

استادیار میکروب شناسی، مدیر گروه میکروب شناسی و
ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی زنجان

چکیده

پیوند میکروب‌های مدفوعی (Fecal Microbiota Transplantation) یکی از جدیدترین گزینه‌های درمانی است که باعث تنظیم توازن ساختار جمعیت میکروبی روده و بهبود عملکرد آن می‌شود. کولون پستانداران زیستگاهی برای اکوسیستم میکروبی است که باعث افزایش مقاومت بدن در برابر عفونت‌ها می‌شود. میکروب‌های نرمال روده در تحریک سیستم ایمنی موکوسی، سنتز ویتامین‌های ضروری و افزایش میزان تامین انرژی توسط هیدرولیز کربوهیدرات‌های پیچیده اهمیت دارند. مطالعات کلینیکی و تجربی نشان می‌دهند که میکروبیوتای روده‌ای می‌توانند باعث تشدید یا بهبود بیماری‌های التهابی روده و سیستمیک شوند. به دلیل قابلیت آن‌ها در افزایش مقاومت در برابر عفونت‌ها و کاهش بیماری‌های التهابی، امروزه دستکاری جمعیت میکروبی یکی از اهداف محققان است تا بدین طریق بتوانند میزان عفونت‌های روده‌ای را کاهش دهند. در حال حاضر مشکلاتی وجود دارند که مانع می‌شوند تا این روش به طور گسترده مورد استفاده قرار بگیرد که یکی از آن‌ها مشکلات قانونی است. سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تاکنون به طور کامل این روش درمانی را تایید نکرده است و فقط بیمارانی که سایر شیوه‌های درمانی در آن‌ها جواب نمی‌دهند پیوند مدفوع (FMT) در آن‌ها انجام می‌شود. با این حال مطالعات قابل توجهی در جهت بهینه سازی پروتکل‌های FMT مورد نیاز است تا قبل از

به کارگیری این روش درمانی مورد بررسی قرار گرفته و ارزیابی شود.

واژگان کلیدی: میکروبیوتای روده، پیوند مدفوع، درمان

مقدمه

دستکاری میکروبیوتای روده‌ای از طریق پیوند میکروب‌های مدفوعی (Fecal Microbiota Transplantation) یکی از جالب توجه ترین گزینه‌های درمانی است که طی آن مدفوع فرد اهدا کننده سالم به بیمار تلقیح می‌شود (۱). این روش باعث تنظیم توازن ساختار جمعیت میکروبی روده و بهبود عملکرد آن می‌شود (۲). FMT یکی از بهترین و موثرترین شیوه‌های درمانی برای عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل (Clostridium Difficile Infection) عود شونده است که به تنهایی با آنتی بیوتیک‌ها درمان نمی‌شود (۲). علاوه بر آن بیماری‌هایی از قبیل بیماری التهابی روده (Inflammatory Bowel Disease)، بیماری‌های قلبی و عروقی، بیماری‌های خود ایمنی و اختلالات متابولیکی نیز با این روش قابل درمان هستند (۳). مطالعات حاضر تاثیر FMT را برای درمان سایر بیماری‌ها مورد بررسی قرار می‌دهند (۱). ممکن است روده در اثر آنتی بیوتیک تراپی، منبع سایر پاتوژن‌های مقاوم به آنتی بیوتیک بالقوه نیز باشد. بدین ترتیب تنظیم تعادل ساختار جمعیت میکروب‌های نرمال روده توسط FMT گزینه مناسبی بر علیه عفونت‌های ناشی از این پاتوژن‌ها است (۲).



میکروبیوتای روده

مجرای گاستروانتریت دارای بیش از ۱۰۰ تریلیون باکتری با ۱۰۰۰ گونه متفاوت، آرکی باکتری‌ها و یوکاریوت‌ها است (۴). باکتریوئیدها و فیرمیکوت‌ها (Firmicutes) بیش از ۹۰٪ گونه‌های باکتریایی را تشکیل می‌دهند و اهمیت بسیاری در هموستازی روده‌ای دارند (۵). تنوع میکروبیوتای روده در هر فردی متفاوت است. کلونیزاسیون میکروبیوتای روده انسان از بدو تولد شروع می‌شود و ترکیب ساختار آن تحت تاثیر عوامل مختلفی از قبیل ژنتیک میزبان، رژیم غذایی، درمان دارویی، مصرف سیگار، در معرض قرار گرفتن با میکروب‌ها و فاکتورهای محیطی قرار می‌گیرد (۶). میکروبیوتای روده مانند یک ارگان در بدن انسان عمل می‌کند و نقش اساسی در سلامتی انسان دارد (۴). این باکتری‌ها در متابولیسم ترکیب غذایی غیر قابل هضم، تامین انرژی مورد نیاز میزبان، مقاومت کلونیزاسیونی، تنظیم سیستم ایمنی، سنتز اسیدآینه‌ها و ویتامین‌های ضروری (بیوتین و فولات)، حرکت روده‌ای، چرخه انتروپاتیک اسیدهای صفراوی و متابولیسم کلسترول اهمیت دارند (۷، ۸). همه این فعالیت‌های میکروبیوتای روده‌ای باعث ایجاد یک هموستازی متعادل بین میزبان و میکروبیوتای روده می‌شود که اختلال در آن منجر به بسیاری از بیماری‌های گوناگون از قبیل عفونت کلسترییدیوم دیفیسیل (CDI)، بیماری التهابی روده (IBD)، بیماری‌های قلبی و عروقی، اختلالات متابولیسمی، بیماری‌های خود ایمنی و آلرژی می‌شود (۴). تخریب ساختار جمعیت میکروب‌ها به علت آنتی بیوتیک تراپی یا حضور پاتوژن‌ها اتفاق می‌افتد که می‌تواند موجب اختلال در عملکرد روده‌ای شود (۹).

عفونت کلسترییدیوم دیفیسیل (CDI)

عفونت کلسترییدیوم دیفیسیل یک مشکل اساسی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه است که بیماری‌هایی مانند اسهال تا کولیت سودوممبران (بیماری التهاب کلون) را ایجاد می‌کند (۱۰).

عفونت کلسترییدیوم دیفیسیل (CDI) توسط یک باکتری فرصت طلب گرم مثبت به نام کلسترییدیوم دیفیسیل ایجاد

می‌شود که مولد اسپور و توکسین است (۱۱). علائم بالینی CDI معمولاً به صورت اسهال آبکی، تب، بی‌اشتهایی، تهوع، درد یا کرامپ‌های شکمی و دهیدراتاسیون می‌باشد (۱۲). CDI عامل اسهال بیمارستانی در اروپا و آمریکای شمالی است و تخمین زده می‌شود که سالیانه حدود ۵۰۰۰۰۰ مورد CDI در USA شناسایی می‌گردد و ۱۵۰۰۰ تا ۲۰۰۰۰ نفر از این بیماران جان خود را از دست می‌دهند (۱۳). شکل اسپور کلسترییدیوم دیفیسیل به آن توانایی بقا در شرایط محیطی سخت را می‌دهد و باعث می‌شود باکتری تا زمان رسیدن به شرایط مطلوب در حالت کمون باقی بماند. اگر اسپور این باکتری توسط فردی بلعیده شود CDI انتقال می‌یابد (۱۲). از آنجایی که اسپور به شرایط اسیدی معده مقاوم است زمانی که شرایط برای رشد باکتری فراهم شود به آسانی از معده عبور کرده و خود را به روده می‌رساند. روده بزرگ مکانی است که کلسترییدیوم دیفیسیل در آنجا کلونیزه شده و در اثر تغییر یا تخریب میکروبیوتای کامنسال میزبان، بیماری مرتبط با کلسترییدیوم دیفیسیل را تحریک می‌کند (۱۲). این باکتری جوانه می‌زند و توکسین‌هایی را تولید می‌کند که خاصیت انتروتوکسین و سیتوتوکسینی دارند (۱۴). توکسین‌ها قادرند با باز کردن تای جانکشن‌های سلولی در روده، نفوذپذیری و خونریزی رگ‌ها را افزایش دهند (۱۵). توکسین‌های کلسترییدیوم دیفیسیل به عنوان توکسین‌های تولیدکننده TNF- α و اینترلوکین‌های محرک التهاب باعث ایجاد التهاب شدید و آسیب موکوسی به کلون و متعاقباً منجر به کولیت سودوممبران می‌شوند. توکسین‌های مذکور با آسیب به مجرای گاستروانتریت در بسیاری از بیماران مبتلا به CDI ایجاد اسهال می‌کنند (۱۶). علاوه بر بیماری‌ها و مرگ و میر ناشی از این باکتری، بسیاری از سویه‌های ویرولانت CDI میزان عود بالایی دارند (۱۰). اگر بعد از درمان عفونت کلسترییدیوم دیفیسیل در فردی میکروبیوتای روده‌ای دچار اختلال باقی بماند اسپورها می‌توانند با تبدیل شدن به فرم وژتاتیو عود عفونت را باعث شوند (۵).

بیماری التهابی روده (IBD)

IBD نوعی بیماری خودایمنی است که چندین میلیون

نفر از مردم جهان را تحت تاثیر قرار می دهد. این بیماری موجب التهاب مجرای گاستروانتریت بیمار می شود که با اسهال و دردهای شکمی همراه است. IBD شامل دو اختلال مهم بیماری Crohn (CD) و کولیت اولسراتیو (UC) است (۱۰). این بیماری ها به دلیل تغییر میکروبیوتای روده ای و ارتباط نامتعادل آن ها با سیستم ایمنی میزبان به وجود می آیند. به طور معمول IBD به علت یک پاسخ ایمنی غیرعادی به آنتی ژن های لومینال و اکثر باکتری های کامنسال ایجاد می شود و تحت تاثیر فاکتورهای محیطی قرار می گیرد. التهاب غیرقابل کنترل مزمن موکوس روده ای در مجرای گاستروانتریت (مانند مری، شکم، روده کوچک، روده بزرگ و ...) از علائم این بیماری است (۱۷). مطالعات اخیر نشان می دهند که کولیت اولسراتیو به علت کاهش میزان باکتری های تولیدکننده بوتیرات مانند Roseburia Hominis و Faecalibacterium Prausnitzii است (۱۸).

پیوند میکروبیوتای مدفوع (FMT)

پیوند مدفوع نوعی درمان سریع، قابل دسترس، مقرون به صرفه، ایمن، موثر و کارآمد است (۱۹). FMT بخش مهمی از درمان های پزشکی است که طی آن میکروبیوتای مدفوع اهدا کننده به مجرای گوارشی بیمار انتقال می یابد و موجب بهبود عملکرد روده ای و اثرات سلامت بخش در فرد گیرنده مدفوع می شود (۹).

FMT اولین بار در قرن چهارم توسط یک پزشک چینی به نام Ge Hong در چین کشف شد. او ماده مدفوعی انسان را به صورت خوراکی به یک بیمار مبتلا به مسمومت غذایی و اسهال شدید تجویز کرد و بدین گونه موفقیت بزرگی را در این زمینه کسب نمود. اما اولین استفاده FMT در مسیر پزشکی توسط Eiseman و همکارانش در سال ۱۹۵۸ برای درمان ۴ بیمار مبتلا به کولیت سودوممبران صورت گرفت (۲۰).

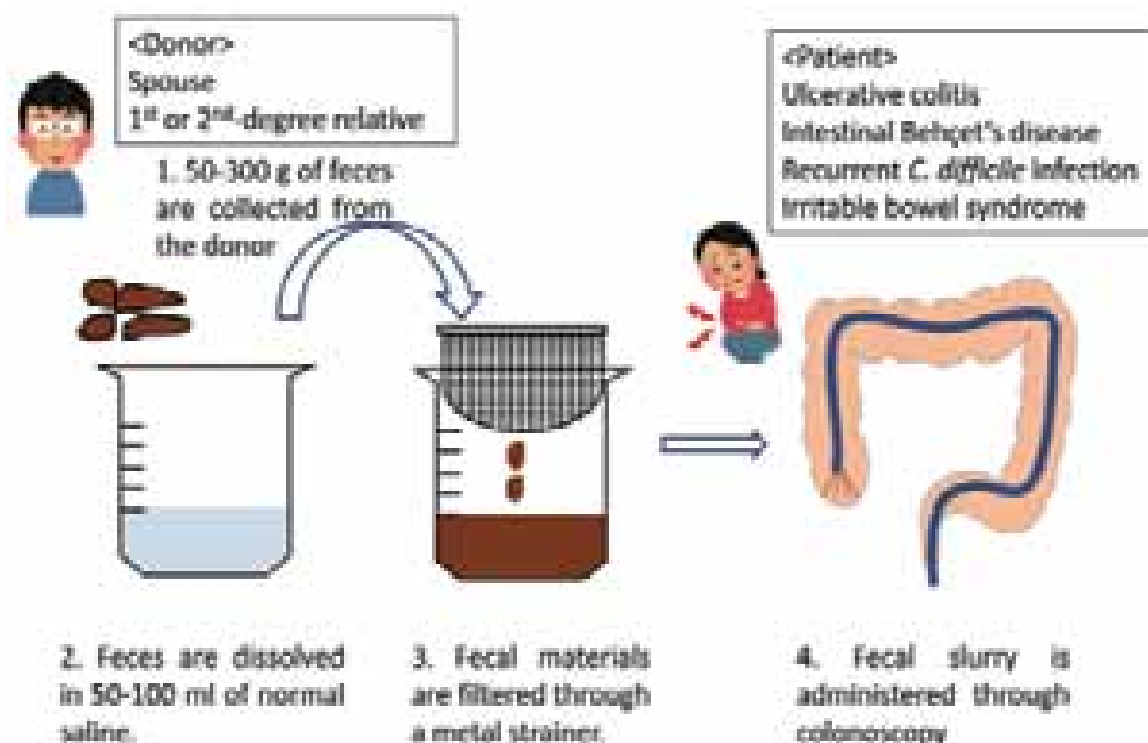
اگر چه FMT به طور طبیعی توسط بسیاری از بیماران و پزشکان انجام می شود اما ممکن است اثرات منفی بر جای بگذارد و انتقال مدفوع اهدا کننده سالم به بیمار موجب انتشار بیماری از طریق ماده مدفوعی شود. انتقال پاتوژن های گوارشی، سندرم متابولیک و انتقال میکروبیوتای محرک

چاقی از طریق FMT معضل بزرگی هستند که نگرانی هایی را در این راستا به وجود آورده اند. اما با فرآیند غربالگری افراد اهداکننده این فرآیند انتقال، نادر خواهد بود. غربالگری اهداکننده مدفوع، قبل از FMT ممکن است به اندازه غربالگری اندام او ضروری باشد تا از انتقال بیماری ها طی پیوند مدفوع جلوگیری شود (۲۱).

پیوند مدفوع شیوه درمانی سودمند و امید بخشی در ایجاد تعادل میکروبیوتا است و بدین منظور موفقیت های فراوانی در درمان عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل (CDI) کسب شده و تاثیر آن در ریشه کن سازی CDI و علائم مربوط به آن به اثبات رسیده است (۲۲). این روش درمانی علاوه بر بیماری های روده ای در بهبود بیماری های متابولیکی، بیماری های خودایمنی و بعضی بیماری های بعد از اختلالات روده ای نیز اهمیت دارد (۲۳).

آماده سازی سوسپانسیون مدفوعی

در روش FMT ابتدا ماده مدفوعی باید رقیق و هموژنیزه شود تا فرآیند انتقال مدفوع به راحتی صورت بگیرد. برحسب بسیاری از پروتکل ها مدفوع تازه دفع شده اهدا کننده (50-300 gr) در نرمال سالین حل می شود و ترجیحاً ۶ ساعت بعد از دفع استفاده می گردد (۲۴). معمولاً مدفوعی که جهت انتقال به بیمار مورد نیاز است باید در روز انجام پیوند اهدا کننده گرفته شود (۲۰). آب و سایر رقیق کننده ها (مانند ماست یا شیر) نقش حامل را دارند تا با استفاده از حجم زیاد محلول نتیجه مفید و موثری حاصل شود (۲۴). بعد از حل کردن مدفوع در آب، آن را فیلتر می کنند تا یک ماده رقیق و آبکی به دست آید (۲۰). تقریباً همه مواد مدفوعی که برای پیوند تهیه می شوند در شرایط هوازی انجام می شوند. تهیه محلول مدفوعی باید حتی الامکان سریع و بلافاصله بعد از عمل دفع صورت بگیرد. در معرض قرار گرفتن میکروبیوتای مدفوعی در شرایط هوازی، هر چند به صورت کوتاه ممکن است برای باکتری های بی هوازی مضر بوده و باکتری های هوازی نیز تحت تاثیر قرار بگیرند این عوامل می توانند در نتیجه پیوند مدفوع تداخل ایجاد کنند (۲۱). اما در مورد این که آیا ماده مدفوعی یک دارو است یا بافت انسانی اطلاعاتی در دست نیست و یک موضوع قابل بحث می باشد (۲۵).



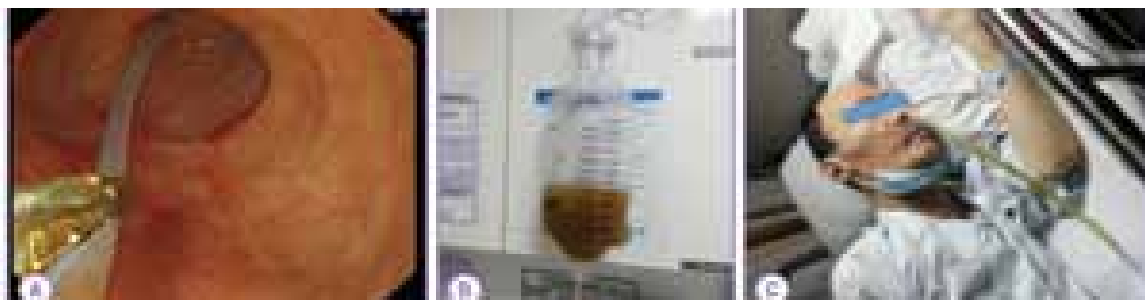
شکل ۱: آماده سازی ماده مدفوعی برای پیوند میکروبیوتای مدفوع

روش‌های پیوند مدفوع

در روش درمانی FMT مدفوع فرد سالم و غربال شده را به مجرای گوارشی فوقانی یا مجرای گوارشی تحتانی بیمار انتقال می‌دهند (۱۰). پیوند مدفوع می‌تواند از طریق لوله نازوگاستریک، لوله دئودنال، EGD (Esophagogastroduodenoscopy) در مجرای گوارشی فوقانی و کولونوسکوپی، سیگموئیدوسکوپی یا تنقیه در مجرای گوارشی تحتانی صورت بگیرد (۲۶). در مجرای گوارشی فوقانی، سوسپانسیون مدفوع با استفاده از یک لوله نازوگاستریک در شکم، دئودنوم، ژژنوم یا کپسول‌های پوشیده شده با ژلاتین خوراکی یا کپسول‌های منجمد صورت می‌گیرد. در مجرای گوارشی تحتانی نیز FMT مستقیماً توسط کانال اندوسکوپ به داخل ایلئوم انتهایی، سکوم یا سیگموئید یا با استفاده از تنقیه رکتوم انجام می‌شود (۲۱). لاواژ الکترولیت پلی‌اتیلن گلیکول پروتکل استاندارد دارد که در

روش‌های پیوند مدفوعی به صورت کولونوسکوپی به کار می‌رود. پلی‌اتیلن گلیکول محلولی است که در این روش برای بیماران استفاده می‌شود. لاواژ دارای یک لوله نازوگاستریک است که قبل از انجام پیوند، تمام رسوبات مدفوع، آنتی بیوتیک‌ها و باکتری کلستریدیوم دیفیسیل را از روده بیمار شستشو می‌دهد تا میکروبیوتای اهداکننده به طور موثری در روده بیمار کلونیزه شود (۲۷).

بیشترین حجم ماده مدفوعی که برای انتقال به بیمار استفاده می‌شود در روش کولونوسکوپی است که حدود ۲۵۰ تا ۵۰۰ میلی لیتر می‌باشد و کمترین مقدار در استفاده از روش نازوگاستریک است که مقدار ماده مدفوعی مورد نیاز حدود ۲۵ تا ۵۰ میلی لیتر می‌باشد (۲۸). میزان بالای سوسپانسیون موثرتر از میزان پایین آن است. اگر مقدار نمونه مدفوع برای تهیه سوسپانسیون مدفوعی کمتر از ۵۰ گرم باشد میزان عود عفونت، ۴ برابر افزایش می‌یابد (۲۷).



شکل ۲: روش پیوند مدفوع. (A) لوله نازوانتریک توسط EGD در سومین بخش دئودنوم قرار گرفته است. (B) ماده مدفوعی فیلترشده توسط لوله نازوگاستریک به مدت ۳۰ دقیقه به بیمار تلقیح می شود.

ویروس لنفوتروپیک T-cell انسانی نوع I و II، هپاتیت A، B، C، سایتومگالوویروس و ویروس اپشتین بار) و تست برای میکروب های معینی مانند تریپونما پالیدوم و آنتامبا هیستولیتیکا است (۱۰). افرادی که دچار بیماری های خود ایمنی، بیماری های التهابی، آلرژی، سندرم متابولیکی یا سایر بیماری ها باشند نمی توانند به عنوان اهدا کننده باشند (۳۰).

بیمار

مطالعات فراوانی حاکی از آن است که بیماران زیر ۱۸ سال و بیماران با سن بالا برای انجام FMT مناسب نیستند (۳۰). سایر بیمارانی که نمی توانند با FMT درمان شوند شامل زنان باردار، افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی شدید (بیمارانی که تحت کموتراپی هستند) یا افرادی که از سایر آنتی بیوتیک های غیر استاندارد برای CDI استفاده می کنند (۳۱). بیمارانی که به عنوان گیرنده مدفوع هستند نباید ۲۴ تا ۴۸ ساعت قبل از FMT آنتی بیوتیک مصرف کنند زیرا استفاده از آنتی بیوتیک ها موجب ظهور آن ها در مجرای گاستروانتریت شده و سالم بودن مدفوع پیوندی را تحت تاثیر قرار می دهد بدین گونه موجب کاهش کارایی پیوند می گردد (۳۲).

FMT در بیماران مبتلا به عفونت کلستریديوم دیفیسیل

یکی از درمان های اولیه برای عفونت کلستریديوم دیفیسیل متوقف کردن آنتی بیوتیک تراپی است که بیماران مبتلا به عفونت های شدید کلستریديوم دیفیسیل از مترونیدازول و ونکومايسين استفاده می کنند (۳۳). برای ریشه کن کردن عفونت کلستریديوم دیفیسیل، میکروبیوتای روده ای باید به حالت تعادل برگردند تا از دستگاه گوارشی دفاع کرده و با ریشه کن سازی یا

اطلاعات در مورد این که کدام روش پیوند مدفوعی موثرتر و سودمندتر است اندک می باشد. انتخاب روش FMT به نوع بیماری و ناحیه آناتومیکال بیماری بستگی دارد (۴).

با این که ریسک روش های پیوند مدفوع بسیار اندک است اما متخصصان باید از وجود این خطرات آگاه بوده و احتیاط لازم را در به کارگیری از این روش درمانی به عمل آورند. پیوند مدفوع با استفاده از لوله نازوگاستریک ممکن است موجب آسپیراسیون مواد مدفوعی شود بنابراین نیازمند X-ray است تا از قرار گرفتن مناسب لوله در جای خود اطمینان حاصل شود. روش تنقیه و کولونوسکوپی نیز خطرات احتمالی دارند و ممکن است سبب ایجاد سوراخ خصوصا در بیماران مبتلا به IBD و دیورتیکول و همچنین باعث اسهال در بیماران شوند که این علائم طی سه ساعت بهبود می یابند (۳).

فرد اهدا کننده (donor)

بسیاری از افراد اهدا کننده مدفوع مانند خانواده، دوستان، همسر، اقوام یا افراد غیر آشنا می توانند در FMT شرکت کنند (۲۹). در فرآیند FMT قبل از دفع مدفوع توسط اهدا کننده، این افراد باید جهت پیشگیری از ایجاد مشکلات و خطرات احتمالی در پیوند مدفوع غربالگری شوند. غربالگری مناسب اهدا کنندگان مانع انتقال بیماری ها و سایر عفونت های اهدا کننده در فرد بیمار می شود که شامل پرسشنامه ریسک فاکتورها برای بیماری های قابل انتقال، تست انگل (شامل بلاستوسیت هومینیس و دی آنتامبا فرازیلیس)، تست های مدفوعی مانند تست کلستریديوم دیفیسیل، باکتری های انتروپاتوژنیک، آنتی ژن زیاردیای مدفوعی و آنتی ژن کریپتوسپوریدیوم مدفوعی، تست های سرولوژی، تست های آنتی بادی (برای HIV،

مهار اسپورهای این باکتری از بیماری‌های عود شونده جلوگیری کنند. بدین منظور امروزه پیوند مدفوع به طور فزاینده‌ای برای درمان عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل استفاده می‌شود. این روش تقریباً در بیشتر از ۹۰٪ موارد جهت درمان عفونت کلوستریدیوم دیفیسیل عود شونده موثر است (۳۴).

FMT در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

بیماری‌های التهابی روده‌ای (IBD) یکی از کلاس‌های بیماری‌های خودایمنی است که در حال حاضر درمان خاصی برای آن‌ها وجود ندارد و فقط گزینه‌های درمانی جهت کمک به کنترل علائم بالینی آن در دسترس هستند. از جمله این روش‌ها می‌توان به استروئیدها (کورتیکواستروئیدها)، داروهای ضدالتهابی، آنتی بیوتیک‌ها و جراحی اشاره نمود. بسیاری از این شیوه‌های درمانی دارای عوارض جانبی هستند. به عنوان مثال اگر بسیاری از بیماران مبتلا به IBD جهت درمان، جراحی شوند ناحیه ملتهب آن‌ها برداشته می‌شود و علائم بالینی بیماری تا چند سال بعد از جراحی بهبود می‌یابد اما بعد از مدتی علائم IBD در آن‌ها عود می‌کند (۳۵). وابستگی بیماران به استروئیدها از خطرات استفاده از درمان‌های استروئیدی است که نهایتاً منجر به بیماری‌های سخت استروئیدی می‌شود (۳۶). اما استفاده از روش درمانی پیوند مدفوع برای بیماران مبتلا به IBD نه تنها موجب بهبود این اختلال می‌شود بلکه ارتباط و تعادل را بین سیستم ایمنی میزبان و میکروبیوتا برقرار می‌کند. بنابراین این روش یکی از گزینه‌های مناسب و اثربخش در درمان بیماری‌های التهابی روده است (۲۱).

نورولوژی و ترکیب میکروبیوتای روده ای

ارتباط دوسویه‌ای بین مغز و روده وجود دارد (۳۷). یک مثال خوب برای آن بیماری مولتیپل اسکلروزیس (MS) است که یک بیماری التهابی مزمن خودایمنی می‌باشد. این بیماری به علت دگرده شدن غلاف‌های چرب در اطراف آکسون‌های مغز و نخاع اتفاق افتاده و منجر به سندرم‌های تضعیف کننده نورولوژیک می‌شود (۳۸). اگرچه هنوز مطالعه‌ای در ترکیب میکروبی روده‌ای در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس در دسترس نیست اما این امر با افزایش نفوذپذیری روده‌ای مرتبط است (۳۹). مطالعات انجام شده در این مورد نشان می‌دهند که

سه بیمار مبتلا به MS که بین ۱ و ۲ هفته پس از پیوند مدفوع روزانه قرار گرفتند حدود ۲ تا ۱۵ سال پس از درمان، بدون علامت بودند. مطالعات دیگری اثرات مفید FMT را در ۶۰ بیمار مبتلا به MS گزارش کردند که بعد از انجام پیوند مدفوع به مدت ۱ تا ۳ روز، دارای ۷۰٪ موفقیت در بهبود علائم بالینی پس از ۲ تا ۱۵ سال بعد از درمان بودند. اگر چه میزان موفقیت با یک بار تلقیح برای پیوند مدفوع بالاست اما در بسیاری از پروتکل‌ها تلقیح مکرر اتفاق می‌افتد و می‌تواند تاثیر کلی آن را افزایش دهد (۴۰).

دیدگاه پزشکان نسبت به FMT در ایران

پزشکان ایرانی روش درمانی FMT را یکی از موثرترین و رضایت بخش ترین شیوه‌های درمانی می‌دانند و معتقدند در صورتی که این روش از نظر اخلاقی تایید شود می‌توان آن را جهت درمان بیماران به کار برد. اگر پزشکان، FMT را به عنوان راهی برای درمان به بیمار پیشنهاد کنند بیماران آن را به طور رضایت بخشی خواهند پذیرفت. در ایالات متحده، ۴۶٪ بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو روش FMT را برای درمان‌شان پذیرفتند و بیماران مبتلا به بیماری‌های سخت یا بیمارانی که سابقه بستری داشتند نیز FMT را انتخاب نمودند. پزشکان، FMT را بیشتر برای درمان CDI تایید می‌کنند. شواهد نشان می‌دهند که در کل، رضایت پزشکان برای استفاده از FMT نسبت به بیماران کمتر است. روش پیوند مدفوع هنوز در ایران انجام نشده است. به علاوه، نظر پزشکان ایرانی در مورد FMT نیز نامعلوم می‌باشد. از آنجایی که میکروبیوتای روده اهمیت بسیاری در انواعی از بیماری‌ها دارند احتمالاً در آینده بخشی از گزینه‌های درمانی عمومی باشد و مورد استفاده قرار بگیرد (۲۵).

بحث و نتیجه گیری

میکروبیوتای مجرای گوارشی اهمیت بسیاری در سلامتی انسان دارد از این رو به هم خوردن تعادل آن‌ها منجر به ایجاد اختلالات و بیماری‌های روده‌ای می‌شود. پیوند مدفوع یک روش بالقوه مهم با قابلیت بالا است که با تنظیم توازن میکروبیوتای فلور روده‌ای اهمیت بسیاری در بهبود بسیاری از بیماری‌ها مانند عفونت‌های کلوستریدیوم دیفیسیل، بیماری‌های التهابی روده و برخی بیماری‌های دیگر دارد. با وجود گسترش دانش

بسیار مقاوم حمایت می‌کنند. علاوه بر این، مطالعات موجود در رابطه با استفاده از این روش برای درمان وضعیت‌های دیگر مانند چاقی و آلرژی بسیار اندک می‌باشد. بنابراین دانستن پروتکل‌های مناسب، ایمنی طولانی مدت و انتخاب بیماران در این روش برای استفاده کاربردی از آن امری ضروری است. همچنین باید مطالعات دقیقی در زمینه پیگیری بیماران انجام شود خصوصا اگر از پیوند مدفوع برای بیماری‌های غیرگوارشی استفاده شود.

ما از پیوند مدفوع هنوز سوالات زیادی در این باره بی پاسخ باقی مانده است. سوالاتی که بدون رسیدن به آن‌ها عملا به کارگیری از این روش برای حصول نتیجه کاربردی به عنوان گزینه درمانی بی فایده خواهد بود. با این‌که بیماران به طور رایج برای درمان عفونت‌های کلوستریدیوم دیفیسیل تحت پیوند مدفوع قرار می‌گیرند اما مطالعات اندکی وجود دارند که از اثر بخشی آن به عنوان یک درمان برای کنترل عفونت‌های اولیه و

References

- 1- Pamer E. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. *Mucosal immunology*. 2014;7(2):210-4.
- 2- Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016.
- 3- Di Bella S, Drapeau C, García-Almodóvar E, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation: the state of the art. *Infectious disease reports*. 2013;5(2):13.
- 4- Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *The Keio journal of medicine*. 2014;63(4):69-74.
- 5- Austin M, Mellow M, Tierney WM. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infections. *The American journal of medicine*. 2014;127(6):479-83.
- 6- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491(7422):119-24.
- 7- Foxx-Orenstein AE, Chey WD. Manipulation of the gut microbiota as a novel treatment strategy for gastrointestinal disorders. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*. 2012;1(1):41-6.
- 8- Steer T, Carpenter H, Tuohy K, Gibson GR. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro-and prebiotics. *Nutrition research reviews*. 2000;13(02):229-54.
- 9- Khoruts A, Sadowsky M. Therapeutic transplantation of the distal gut microbiota. *Mucosal immunology*. 2011;4(1):4-7.
- 10- Chan C. Analyzing the Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantations for Inflammatory Bowel Disease using *Clostridium difficile* Infection as a Reference. 2016.
- 11- Hall IC, O'TOOLE E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *American journal of diseases of children*. 1935;49(2):390-402.
- 12- Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2006;73(2):1.87.
- 13- Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7(7):526-36.
- 14- Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. *The American journal of the medical sciences*. 2010;340(3):247.
- 15- Michael Laffin BSc M, Christopher de Gara MB M. CAGS Clinical Practice Committee report: the science of *Clostridium difficile* and surgery. *Canadian Journal of Surgery*. 2013;56(6):367.
- 16- Poxton I, McCoubrey J, Blair G. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clinical microbiology and infection*. 2001;7(8):421-7.
- 17- Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annual review of medicine*. 2000;51(1):289-98.
- 18- Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia*

hominis and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2013;gutjnl-2013-304833.

19- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(12):1044-9.

20- Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145(5):946-53.

21- Pigneur B, Sokol H. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: the quest for the holy grail. *Mucosal Immunology*. 2016.

22- Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(1):110-8. e4.

23- Xu M-Q, Cao H-L, Wang W-Q, Wang S, Cao X-C, Yan F, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):102-11.

24- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases*. 2011;53(10):994-1002.

25- Moossavi S, Salimzadeh H, Katoonizadeh A, Mojarrad A, Merat D, Ansari R, et al. Physicians' Knowledge and Attitude Towards Fecal Microbiota Transplant in Iran. *Middle East journal of digestive diseases*. 2015;7:155.

26- Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;240(2):78,9.

27- Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2012;1756283X12453637.

28- Karadsheh Z, Sule S. Fecal transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *North American journal of medical sciences*. 2013;5(6):339.

29- 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;21(17):5359-71.

30- Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(5):761-7.

31- Bowman KA, Broussard EK, Surawicz CM. Fecal microbiota transplantation: current clinical efficacy and future prospects. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2015;8:285.

32- Rao K, Young VB. Fecal microbiota transplantation for the management of *Clostridium difficile* infection. *Infectious disease clinics of North America*. 2015;29(1):109-22.

33- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(4):478-98.

34- 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;142(3):490-6.

35- Cammarota G, Ianiro G, Cianci R, Bibbò S, Gasbarrini A, Currò D. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: potential for therapy. *Pharmacology & therapeutics*. 2015;149:191-212.

36- Cohen RD, Stein AC, Rutgeerts P, Grover S. Approach to adults with steroid-refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. *UpToDate* <http://www.uptodate.com> (accessed September, 2014). 2014.

37- Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25:407-397: (3).

38- Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurological sciences*. 2001;22(2):117-39.

39- Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D, Bowen-Yacyshyn MB. Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+ B cells and increased intestinal permeability. *Digestive diseases and sciences*. 1996;41(12):2493-8.

40- Borody T, Nowak A, Torres M, Campbell J, Finlayson S, Leis S, editors. *Bacteriotherapy in chronic fatigue syndrome (CFS): a retrospective review*. AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY; 2012: NATURE PUBLISHING GROUP 75 VARICK ST, 9TH FLR, NEW YORK, NY 10013-1917 USA.