

Fekalna transplantacija u djece

Baraba Dekanić, Kristina; Palčevski, Goran

Source / Izvornik: **Liječnički vjesnik, 2022, 144, 94 - 98**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-144-supl1-14>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:721120>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





Pregled | Review

Fekalna transplantacija u djece

Fecal microbiota transplantation in children

Kristina Baraba Dekanić¹✉, Goran Palčevski¹

¹ Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka

Ključne riječi

FEKALNA TRANSPLANTACIJA,
INFEKCIJA *C. DIFFICILE*,
DJECA, MIKROBIOM

Keywords

FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION,
C. DIFFICILE INFECTION,
CHILDREN, MICROBIOME

SAŽETAK. Uloga crijevne mikrobiote se povezuje s različitim upalnim i autoimunim bolestima. Fekalna transplantacija je metoda liječenja kojom se mijenja primateljova mikrobiota i tako postiže izlječenje. U suvremenoj kliničkoj praksi fekalna se transplantacija koristi u liječenju rekurentne i teške infekcije *C. difficile*, dok za druge indikacije za sada nema dovoljno dokaza. U ovom preglednom radu prikazujemo protokol izvođenja transplantacije, njenu ulogu u liječenju djece, sigurnost i nuspojave.

SUMMARY. Intestinal microbiota has been connected with different inflammatory and autoimmune diseases. Fecal microbiota transplantation is a method that directly changes recipient's microbiota with a goal of treating the disease. In modern clinical practice fecal microbiota transplantation is indicated in recurrent and fulminant *C. difficile* infection, with not enough evidence in other indications. In this review we present the protocol for fecal transplantation, its role in treating children, as well as safety and adverse events.

Posljednjih godina vrlo se intenzivno proučava crijevna mikrobiota što se očituje i u izuzetno velikom broju objavljenih radova¹. Nove istraživačke metode omogućile su otkrivanje brojnih mikroorganizama koje nastanjuju ljudsko crijevo, a sve je više dokaza koji potkrepljuju vezu crijevne mikrobiote i upalnih i autoimunih bolesti². Disbioza je pojam koji obuhvaća neravnotežu u sastavu i funkciji crijevne mikrobiote. Povezana je uz brojne bolesti, uključivo upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog kolona i druge funkcionalne bolesti probavnog sustava, infekciju s *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), debljinu, metabolički sindrom, srčanožilne bolesti, šećernu bolest tip 2 i neuropsihijatrijske bolesti³⁻⁷. U svjetlu tih spoznaja, sve se više istražuje kako utjecati na crijevnu mikrobiotu i time liječiti brojne kronične bolesti⁸.

Jedan od načina kako se može izravno utjecati na crijevnu mikrofloru jest fekalna transplantacija. Prema definiciji, to je postupak u kojem se prenose crijevne bakterije od zdravog davatelja u primateljovo crijevo kako bi se izravno promijenila primateljova crijevna mikrobiota i postiglo izlječenje^{9,10}. Kod fekalne transplantacije materijal koji se prenosi jest stolica.

Povijest

Prvi dokazi o transplantaciji crijevne mikrobiote sežu još u 4. stoljeće n.e. u Kinu gdje se je fekalni materijal, zvan „žuta juha“, koristio za liječenje trovanja hranom i teških proljeva. Zapisi pak iz 16. stoljeća za vladavine dinastije Ming kazuju kako se pila svježa, suha ili fermentirana stolica pomiješana s vodom za liječenje bolesti probavnog sustava^{9,11}. U veterinarskoj

se medicini oralni i rektalni transfer gastrointestinalnog sadržaja iz zdrave u bolesnu životinju koristi još u 17. stoljeću¹². U zapadnoj medicini prvi zapisi o korištenju crijevne mikrobiote datiraju iz 1958. g. kada je Ben Eiseman upotrijebio klizme fecesa za liječenje fulminantnog pseudomembranoznog kolitisa¹³. Prva upotreba klizme s fekalnim materijalom je opisana 1983. u bolesnika s *C. difficile* infekcijom¹⁴, dok su Borody i suradnici 1988. učinili fekalnu transplantaciju u bolesnika s refrakternim ulceroznim kolitisom (UC) čime je postignuta potpuna i dugotrajna remisija¹⁵. Posljednja dva desetljeća provode se brojna istraživanja fekalne transplantacije u liječenju infektivnih i neinfektivnih bolesti probavnog te u različitim bolestima drugih organskih sustava.

Protokol izvođenja fekalne trasplantacije

Izbor davatelja stolice mora biti strogo nadziran kako bi se smanjio rizik nastanka nuspojava^{9,16}. Doniranje mora biti dobrovoljno uz potpisivanje informiranog pristanka¹⁶. Svaki potencijalni davatelj mora ispuniti upitnik kojim se procjenjuje rizik prijenosa zaraznih bolesti. Izuzetno je bitno uzeti detaljnu anamnezu kako se ne bi previdjele moguće bolesti odnosno uzimanja lijekova što bi moglo utjecati na mikrobiotu^{9,16}. Primjer takvog upitnika je prikazan u tablici 1. Uz ovakav pristup, objavljeni radovi ukazuju

✉ Adresa za dopisivanje:

Kristina Baraba Dekanić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-2720-6845>
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka, Istarska 43, 51 000 Rijeka,
e-pošta: k.baraba.dekanic@gmail.com

TABLICA 1. KRITERIJI ZA IZBOR DAVATELJA STOLICE

TABLE 1. CRITERIA FOR STOOL DONOR SELECTION

Rizik nastanka infektivnih komplikacija	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivna zarazna bolest (febrilitet, prehlada, proljev...) • Infekcija hepatitis virusima ili HIV • Rizično seksualno ponašanje • Nedavno (<6 mjeseci) tetoviranje, piercing, akupunktura, ubodni incident cijepljenje sa živim oslabljenim cjepivom • Nedavno (<6 mjeseci) putovanje u zemlje gdje su crijevne infekcije endemske • Transplantirani pacijenti • Primanje krvnih pripravaka unutar 12 mjeseci • Ljudi koji rade sa životinjama (rizik prijenosa zoonoza) • Zdravstveni djelatnici (rizik prijenosa MDRO)
Čimbenici koji mogu utjecati na crijevu mikrobiotu	<ul style="list-style-type: none"> • Nedavno (<3 mjeseca) uzimanje antibiotika, imunosupresiva, kemoterapeutika • Dugotrajna primjena blokatora protonske crpke
Podliježeće bolesti	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinalne: upalna bolest crijeva, funkcijske bolesti, maligne bolesti, polipoza, prethodni veći operativni zahvat, celijakija • Autoimune bolesti • Neurološke/neurodegenerativne bolesti • Psihičke bolesti • Alergijske bolesti • Prekomjerna tjelesna masa i pretilost

HIV – virus humane imunodeficijencije / human immunodeficiency virus

MDRO – mikroorganizmi rezistentni na mnoge lijekove / multidrug-resistant organisms

TABLICA 2. ISPITIVANJE KRVI DAVATELJA STOLICE

TABLE 2. DONOR SCREENING BLOOD TESTS

Krvna slika	<ul style="list-style-type: none"> • Kompletna krvna slika • Diferencijalna krvna slika
Biokemijske pretrage	<ul style="list-style-type: none"> • Sedimentacija eritrocita i C-reaktivni protein • Ureja, kreatinin, elektroliti • Ukupni proteini, albumin • Aminotransferaze bilirubin i njegove frakcije, gama glutamil transferaza, alkalna fosfataza
Mikrobiološke pretrage	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A, B C, E • Epstein-Barrov virus • Citomegalovirus • Sifilis • Virus humane imunodeficijencije • <i>Entamoeba histolytica</i>

TABLICA 3. ISPITIVANJE STOLICE DAVATELJA

TABLE 3. DONOR SCREENING STOOL TESTS

- Kalprotektin
- Okultno krvarenje
- Noro virus, Rota virus
- *Clostridioides difficile* toksin
- Kultura stolice na crijevne patogene (*Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Escherichia coli* O157H7)
- Parazitološke pretrage (mikroskopija za jajašca i ciste)
- Antigeni *Giardia lamblia* i *Cryptosporidium parvum*
- Mikroorganizmi rezistentni na mnoge lijekove, engl. *multidrug-resistant organisms*, MDRO (vankomicin rezistentni enterokoki, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, Gram negativne bakterije rezistentne na mnoge lijekove)
- SARS-CoV2 PCR

kako više od 90% svih potencijalnih davatelja već na samom početku ne bude prihvaćeno¹⁶. Kandidati koji se smatraju pogodnima za doniranje stolice moraju

učiniti dodatne krvne pretrage uz obvezne analize stolice^{9,16} što je prikazano u tablici 2. i 3. Stolica se mora donirati unutar 4 tjedna od provedene analize⁹. Istog dana kada se stolica donira, s davateljom se mora provesti dodatni razgovor kako bi se utvrdilo je li zdravstveno stanje nepromijenjeno¹⁶. Ispravan izbor davatelja je ključni čimbenik uspjeha transplantacije⁹.

Klinička istraživanja upućuju kako nema razlike u ishodu liječenja kod korištenja svježe ili smrznute stolice¹⁷. Važno je da ona bude obrađena unutar 6 sati od doniranja^{9,16}. Minimalna količina fecesa je kod primjene putem donjeg dijela probavne cijevi 25 g, a kod primjene putem gornjeg dijela probavne cijevi 12.5 g. Stolica se pomiješa s 3–5 puta većom količinom sterilne fiziološke otopine te se promiješa ručno ili u blenderu. Dobivena se smjesa filtrira putem gaze ili filter papira kako bi se odvojile krupne čestice koje bi mogle začepiti cijev endoskopa te se pretoče u epruvete koje moraju biti odgovarajuće označene^{9,16,18}. Ako se preparat smrzava, u mješavinu treba dodati glicerol do koncentracije 10% kako bi se spriječilo oštećenje stanica mikrobiote zaleđivanjem¹⁹. Suspenzija se čuva na –80°¹⁹, a trebala bi se iskoristiti unutar 1 do 2 godine¹⁹. Na dan korištenja zamrznuta stolica se polako otapa u toploj vodenoj kupelji na 37° C te razrijedi prije korištenja do potrebne količine¹⁹. Uzorak se mora iskoristiti unutar 6 sati od odleđivanja^{9,19}. Kako bi fekalna transplantacija postala šire dostupna, uz sigurno i brzo osiguranje kvalitetnog uzorka te sljedljivosti materijala od davatelja do primatelja, sve se više potiče osnivanje takozvanih banki stolice. Takav standardizirani postupak može osigurati sigurnost i kvalitetu uz optimalan omjer cijene i učinkovitosti¹⁶.

Primatelj transplantata mora biti dobro pripremljen. Sva antibiotska terapija bi trebala biti prekinuta barem 3 dana prije transplantacije¹⁸. Premda nema nedvojbenih dokaza, smatra se da je ishod liječenja bolji ako se prije transplantacije u primatelja učini čišćenje crijeva polietilen glikolom^{18,19}.

Transplantat se u primatelja unosi putem gornjeg i donjeg dijela probavne cijevi.

Unošenje stolice putem radnog kanala kolonoskopa u uzlazni kolon je preporučljiv način transplantacije¹⁹, a istraživanja pokazuju da je u djece ova metoda uspješnija od drugih¹⁸. U debelo se crijevo ubacuje 200–500 ml suspenzije¹⁹. Premda invazivna, ova metoda ima brojne prednosti. Prethodna priprema crijeva smanjuje broj primateljevih crijevnih mikroorganizama, a fekalna mikrobiota davatelja se raspoređuje dužinom kolona. Pri tome pregledu je dostupna sluznica cijelog kolona^{9,18}.

Prijenos stolice putem klizme je jednostavniji, manje invazivan i jeftiniji način transplantacije^{9,19} uz jednaku učinkovitost kao i transplantacija kolonoskopijom¹⁸. Nedostatak je nemogućnost prikazivanja kolona i prijenos mikrobiote samo u silazni kolon. Stoga, kako bi se produljilo vrijeme zadržavanja stolice u crijevu primatelja, ponegdje se koriste antimotilitetni lijekovi poput loperamida i Foleyev kateter s napunjenim balonom u rektumu¹⁸. Klizma se koristi kada je kolonoskopija kontraindicirana¹⁹.

Fekalnu je transplantaciju moguće izvesti i putem gornjeg dijela probavne cijevi i to radnim kanalom gastroskopa, nazogastričnom, nazoduodenalnom ili nazojejunalom sondom. Primatelj ne smije ništa unositi na usta ništa 1–2 sata pred pretragu, a tijekom i 4 sata po primanju transplantata mora biti u uspravnom položaju pod 45°. Time se smanjuje rizik aspiracije^{18,19} koja je uzrokovala smrt 80-godišnjeg bolesnika liječenog ovim načinom fekalne transplantacije²⁰. U gornji dio probavne cijevi se infundira manji volumen stolice, 20–50 ml. Veći se volumeni stolice mogu, vrlo sporo, davati putem jejunalne sonde¹⁹.

Novija istraživanja pokazuju da je primjena crijevne mikrobiote putem kapsule jednako učinkovita kao i ostale metode¹⁸, no zbog cijene i nemogućnosti primjene kod manje djece njena je uporaba ograničena^{9,18}.

Sigurnost i nuspojave

Fekalna transplantacija se smatra sigurnom i u imunokompromitiranih bolesnika, uključujući djecu^{18,21}, premda je u djece s neutropenijom, zbog povišenog rizika bakterijske translokacije, potreban oprez²¹. Upravo su imunokompromitirana djeca koja zbog svoje osnovne bolesti, učestale primjene antibiotika i čestih hospitalizacija, ona u kojih se znatno češće javljaju infekcije *C. difficile* koje zahtijevaju liječenje fekal-

nom transplantacijom, a učinkovitost transplantacije je podjednaka onoj u imunokompetentne djece²¹.

Nuspojave fekalne transplantacije su rijetke, u svega oko 5% djece, i obično su blage. Najčešće se opisuju bolovi u trbuhu, napuhivanje, proljev, opstipacija, mučnina i povraćanje te kratkotrajna i blaga vrućica. Teške nuspojave su vrlo rijetke. Najčešće su vezane uz komplikacije sedacije i endoskopije, poput aspiracijske pneumonije uz aplikaciju putem gornjeg dijela probavne cijevi, a opisano je pogoršanje simptoma upalne bolesti crijeva (znatno češće u odraslih bolesnika)^{9,18,19,21}. U djece nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj kao posljedica fekalne transplantacije¹⁸. Opisane su i pojave imune trombocitopenije, reumatoidnog artritisa, Sjogrenovog sindroma i periferne neuropatije, ali nedvojbeno povezanost s fekalnom transplantacijom nije utvrđena²².

Ostaje otvoreno pitanje dugoročnih imunoloških utjecaja kao posljedice promjene crijevne mikrobiote, naročito u pedijatrijskoj populaciji zbog čega je nužno daljnje pomno praćenje^{9,18,21}.

Indikacije i kontraindikacije

Ne postoji apsolutna kontraindikacija za provođenje fekalne transplantacije⁹, no ako je stolica davatelja pozitivna na bilo koji potencijalni patogen, apsolutno ju je kontraindicirano transplantirati u primatelja²¹.

U odraslih fekalna transplantacija se već dugo koristi u liječenju nekih oblika infekcije *C. difficile* infekcije (CDI) i to u rekurentnoj CDI, umjerenoj i teškoj CDI u koje uobičajeno antibiotsko liječenje nije djelotvorno te teškoj CDI u kritično bolesnih pacijenata^{19,23,24}. U ovih bolesnika učinkovitost ovog načina liječenja je preko 80% nakon prve transplantacije, a nakon ponovljenog zahvata učinkovitost raste i preko 90%^{19,22,24}.

U djece je incidencija infekcije s *C. difficile* od početka trećeg tisuljeća značajno porasla, tako da je, prema objavljenim podacima, incidencija 13.8 na 100 000. Važno je naglasiti da je čak 75% svih infekcija vanbolničko²⁵. U 15–30% oboljele djece doći će do razvoja rekurentne infekcije koje zahtijevaju učestalo i produljeno liječenje antibioticima²¹. Usprkos ranijim istraživanjima, podaci pokazuju da se infekcija s *C. difficile*, uključivo i ona rekurentna i refrakterna, može javiti i u djece mlađe od 2 godine^{18,25} te na nju treba misliti, naročito po isključenju ostalih uzroka proljeva. Poznati su čimbenici koji povećavaju rizik nastanka refrakternog oblika bolesti, poput liječenja antibioticima i blokatorima protonske crpke, malignih bolesti, transplantacije solidnih organa, operativnih zahvata te prisustvo traheostome ili gastrostome¹⁸. Infekcija *C. difficile* je bitno češća u djece s podliježećim kroničnim bolestima poput upalne bolesti crijeva²⁶ i malignih bolesti²⁷. Osim liječenja antibioticima, noviji podaci upućuju na

učinkovitost i neškodljivost fekalne transplantacije uz stopu izlječenja rekurentne CDI 83–100%²¹. Prijedlog Sjevernoameričkog i Europskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu (engl. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, NASPGHAN; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN) jest korištenje fekalne transplantacije djece u slijedećim indikacijama: rekurentna CDI uz barem 3 epizode blage do umjerene infekcije i neuspjeh liječenja vankomicinom kroz 6–8 tjedana, rekurentna CDI s barem 2 epizode teške infekcije, umjerena CDI bez odgovora na terapiju nakon 1 tjedna gdje je važno isključiti druge uzroke proljeva te teška ili fulminantna CDI bez odgovora na terapiju nakon 48 sati¹⁸.

Uloga fekalne transplantacije u različitim gastrointestinalnim i ekstragastrintestinalnim bolestima koje su etiološki vezane uz disbiozu se aktivno istražuje. Prema dosadašnjim spoznajama, kod djece niti u jednoj od tih bolesti nema dokaza o učinkovitosti fekalne transplantacije¹⁸. Daleko su brojnija istraživanja koja se provode u odraslih. Pregledom istraživanja nalazi se najviše istraživanja o ulozi fekalne mikrobiote u liječenju upalnih bolesti crijeva. Nedavno objavljena meta analiza²⁸ ukazala je na učinkovitost fekalne transplantacije u postizanju kliničke, endoskopske i histološke remisije u Crohnovoj bolesti i ulceroznom kolitisu. Premda rezultati nekih istraživanja¹⁸ ukazuju na korist fekalne transplantacije u liječenju funkcionalnih bolesti probavnog sustava, poglavito u funkcijskoj opstipaciji, meta analiza nije potvrdila te rezultate²⁸. Postoje dokazi kako bi fekalna transplantacija bila učinkovita u bolestima jetre i hepatičnoj encefalopatiji, no nisu dovoljni čvrsti za donošenje jasnih preporuka. Slično je i s rezultatima ispitavanja uloge fekalne mikrobiote u liječenju psihijatrijskih bolesti, prvenstveno anksiozno-depresivnih poremećaja²⁸. Zanimljivom se doima mogućnost liječenja kolonizacije crijeva mikroorganizmima rezistentnim na mnoge lijekove (engl. *multi-drug-resistant organisms*, MDRO), no dosadašnja ispitivanja nisu utvrdila značajnu kliničku učinkovitost^{18,28}. Pretilost i prekomjerna tjelesna masa su jedan od vodećih zdravstvenih problema današnjeg doba, a vezani su uz razvoj metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, malignih bolesti i bolesti mišićno-koštanog sustava. Prevalencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti je posljednjih 40-ak godina u dramatičnom porastu²⁹. Istraživanja na životinjama su pokazala povezanost crijevne mikrobiote i pretilosti. Novija istraživanja pokušavaju utvrditi takvu povezanost i kod ljudi te potencijalnu ulogu fekalne transplantacije u liječenju pretilosti i njenih komplikacija. Rezultati dosadašnjih istraživanja^{18,28,30} utvrdili su statistički značajno poboljšanje periferne inzulinske osjetljivosti nakon transplantacije fekalne mikrobiote

od davatelja normalne tjelesne mase u pretilih prima-telja, uz prolazan učinak.

U tijeku su istraživanja osim u gore navedenim i u brojnim drugim indikacijama (autoimune bolesti, autizam, multipla skleroza, imuna trombocitopenija, disfunkcija više organa u kritično bolesnih itd.)⁹.

Zaključak

Transplantacija fekalne mikrobiote je relativno jednostavna i neškodljiva metoda liječenja uz, za sada, jasne dokaze učinkovitosti samo u liječenju recidivne i teške infekcije *C.difficile*. Potrebna su svakako daljnja istraživanja kako bi se dodatno utvrdila njena neškodljivost u imunokompromitiranih bolesnika. Otvoreno je i pitanje dugoročnih utjecaja na promjenu primateljevog mikrobioma što je od posebnog interesa u pedijatrijskoj populaciji. S obzirom na činjenicu da se ova metoda liječenja koristi tek zadnjih 10-ak godina, sadašnja i buduća istraživanja će utvrditi njenu dugoročnu učinkovitost i sigurnost u svim dobnim skupinama u različitim kliničkim indikacijama.

LITERATURA

1. *Cani PD*. Gut 2018;67:1716–25. doi:10.1136/gutjnl-2018-316723
2. *Clemente JC, Manasson J, Scher JU*. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*. 2018;360:j5145. Published 2018 Jan 8. doi:10.1136/bmj.j5145
3. *Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, i sur*. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1003–32. doi: 10.1111/apt.12699. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24641570.
4. *Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M*. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2019 Oct;7(8):1033–1041. doi: 10.1177/2050640619866990. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31662860; PMCID: PMC6794695.
5. *Marotz CA, Zarrinpar A*. Treating Obesity and Metabolic Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation. *Yale J Biol Med*. 2016 Sep 30;91(3):383–88. PMID: 27698622; PMCID: PMC5045147.
6. *Kurokawa S, Kishimoto T, Mizuno S, Masaoka T, Naganuma M, Liang KC, i sur*. The effect of fecal microbiota transplantation on psychiatric symptoms among patients with irritable bowel syndrome, functional diarrhea and functional constipation: An open-label observational study. *J Affect Disord*. 2018 Aug 1;235:506–12. doi: 10.1016/j.jad.2018.04.038. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29684865.
7. *Leshem A, Horesh N, Elinav E*. Fecal Microbial Transplantation and Its Potential Application in Cardiometabolic Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Jun 14;10:1341. doi: 10.3389/fimmu.2019.01341. PMID: 31258528; PMCID: PMC6587678.
8. *Sidhu M, van der Poorten D*. The gut microbiome. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):206–11. PMID: 28376573.
9. *Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, i sur*. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019 Mar;118 Suppl 1:S23–S31. doi: 10.1016/j.jfma.2018.08.011. Epub 2018 Sep 1. PMID: 30181015.

10. Hoffmann DE, Palumbo FB, Ravel J, Rowthorn V, von Rosenvinge E. A proposed definition of microbiota transplantation for regulatory purposes. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):208–13. doi: 10.1080/19490976.2017.1293223. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28318396; PMCID: PMC5479380.
11. Kellermayer R. Fecal microbiota transplantation: great potential with many challenges. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019 May 25;4:40. doi: 10.21037/tgh.2019.05.10. PMID: 31231707; PMCID: PMC6556677.
12. Aroniadis OC, Brandt LJ. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2014;10(4):230–7.
13. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958 Nov;44(5):854–9. PMID: 13592638.
14. Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet*. 1983 Oct 8;2(8354):845. doi: 10.1016/S0140-6736(83)90753-5. PMID: 6137662.
15. Borody TJ, George L, Andrews P, Brandl S, Noonan S, Cole P, *i sur*. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust*. 1989 May 15;150(10):604. doi: 10.5694/j.1326-5377.1989.tb136704.x. PMID: 2783214.
16. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, Mullish BH, Allegretti JR, Kassam Z, *i sur*. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019 Dec;68(12):2111–2121. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319548. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31563878; PMCID: PMC6872442.
17. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, *i sur*. 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. doi: 10.1001/jama.2015.18098. PMID: 26757463.
18. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kocielek LK, Pal N, Hansen R, *i sur*. FMT Special Interest Group of the North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition, the European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition. 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. doi: 10.1097/MPG.0000000000002205. PMID: 30540704; PMCID: PMC6475090.
19. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, *i sur*. European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017 Apr;66(4):569–80. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087657; PMCID: PMC5529972.
20. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis*. 2015 Jul 1;61(1):136–7. doi: 10.1093/cid/civ247. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25805303.
21. Cotter JM, Nicholson MR, Kocielek LK. An Infectious Diseases Perspective on Fecal Microbiota Transplantation for Clostridioides difficile Infection in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Dec 27;8(6):580–84. doi: 10.1093/jpids/piz062. PMID: 31550348; PMCID: PMC7317149.
22. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, *i sur*. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1079–87. doi: 10.1038/ajg.2012.60. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22450732.
23. Smith EA, Duarte-Chavez R, Samia H, Knight P, Tolentino JC, Wojda TR, *i sur*. Fecal microbiota transplantation: Safe, simple, and effective. *Int J Acad Med* 2018;4:142–52
24. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*. 2019 Aug 3;394(10196):420–31. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8. PMID: 31379333.
25. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, *i sur*. The epidemiology of Clostridium difficile infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(10):1401–6. doi: 10.1093/cid/cit075. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23408679; PMCID: PMC3693491.
26. Hourigan SK, Sears CL, Oliva-Hemker M. Clostridium difficile Infection in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Apr;22(4):1020–5. doi: 10.1097/MIB.0000000000000666. PMID: 26689599; PMCID: PMC4794129.
27. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, Aplenc R. Trends in Clostridium difficile infection and risk factors for hospital acquisition of Clostridium difficile among children with cancer. *J Pediatr*. 2013 Sep;163(3):699–705.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.01.062. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23477996; PMCID: PMC4550005.
28. Green JE, Davis JA, Berk M, Hair C, Loughman A, Castle D, *i sur*. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2020 Nov 9;12(1):1–25. doi: 10.1080/19490976.2020.1854640. PMID: 33345703; PMCID: PMC7757860.
29. WHO. Obesity and Overweight. Available on <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>; accessed on 11.2.2022.
30. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, *i sur*. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome-A Systematic Review. *Nutrients*. 2019 Sep 25;11(10):2291. doi: 10.3390/nu11102291. PMID: 31557953; PMCID: PMC6835402.