

# Transplantacija fekalne mikrobiote

---

**Bogdanović Crnoja, Tamara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:388916>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-21**

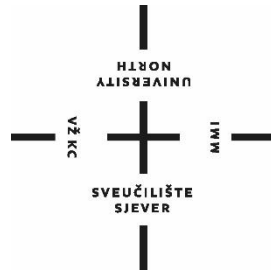


*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER  
SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br.

**TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE**

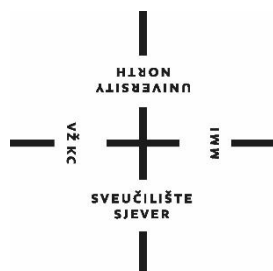
Tamara Bogdanović Crnoja

Varaždin, ožujak 2022.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**

**Diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u  
sestrinstvu**



DIPLOMSKI RAD br.

**TRANSPLANTACIJA FEKALNE MIKROBIOTE**

Studentica:  
Tamara Bogdanović Crnoja

Mentor:  
Dr. sc. Ivan Milas, dr. med

Varaždin, ožujak 2022.

## **Zahvala**

Veliku zahvalnost dugujem mentoru dr.sc. Ivan Milas dr.med. koji mi je svojim savjetima i stručnim vodstvom i strpljenjem pomogao u izradi ovog diplomskog rada.

Najveća zahvalnost ide suprugu koji je najveća podrška i vjeruje u mene i kad sama nemam vjere.

## Sažetak

Osim svoje antimikrobne zaštitne uloge, crijevna mikrobiota utječe na ljudski metabolizam i imunitet, kao i na upalne i neuro-hormonske odgovore. Zbog svojih blagotvornih učinaka na zdravlje čak i do genetske razine, nazivaju ga "zaboravljenim organom", "virtualnim organom" ili "drugim mozgom". Ljudski crijevni mikrobiom razlikuje se među pojedincima i obično se ne mijenja tijekom vremena. Na njegov sastav utječe nekoliko čimbenika okoliša. Transplantacija fekalne mikrobiote, transplantacija stolice od zdravog donora je ukapavanje fekalne suspenzije uzete od zdravog donora u gornji ili donji gastrointestinalni trakt pacijenta, s ciljem obogaćivanja i normalizacije njegovog mikrobiota crijeva. Iako je metoda poznata stoljećima, interes za nju značajno je porastao tijekom posljednjih nekoliko desetljeća.

Dva glavna razloga su globalna epidemija infekcije *Clostridia difficile* i poboljšano poznavanje mikrobioma i njegove uključenosti u različita stanja. Izvršni rezultati liječenja uočeni su i u bolesnika s višestrukim bolestima, te u imunosupresivnih pacijenata. Osim primjene kod pacijenata s *Clostridiom difficile*, primjena fekalne transplantacije vjerojatno bi bila proširena novim uvidima koji povezuju crijevne mikrobe s patofiziologijom drugih crijevnih i izvan crijevnih bolesti. Donor stolice može biti svaka zdrava osoba, kao što je partner, rođak, prijatelj ili genetski nepovezana i ranije nepoznata zdrava osoba. Donore je potrebno testirati na razne infekcije i stanja koja nose povećan rizik od prijenosa bolesti.

Aspekti sestrinske skrbi kod fekalne transplantacije upravo leži u dobroj procijeni pacijenta, pripremi i promatranju nakon samog postupka. Fekalna transplantacija svakako može biti neugodna za samog primatelja. Obzirom da se radi o specifičnom postupku, medicinska sestra treba educirati pacijenta o svim prednostima postupka, pružiti psihološku podršku kao i osigurati privatnost koja je u ovom postupku vjerojatno i među najvažnijim aspektima.

Ključne riječi: fekalna transplantacija, mikrobiota, *Clostridia difficile*, donor, pacijent, medicinska sestra

## Summary

In addition to its antimicrobial protective role, the intestinal microbiota affects human metabolism and immunity, as well as inflammatory and neuro-hormonal responses. Because of its beneficial effects on health even down to the genetic level, it is called a “forgotten organ,” a “virtual organ,” or a “second brain”. The human intestinal microbiome varies among individuals and usually does not change over time. Its composition is influenced by several environmental factors. Fecal microbiota transplantation - stool transplantation from a health donor, instillation of fecal suspension taken from a healthy donor into the patient's upper or lower gastrointestinal tract, with the aim of enriching and normalizing his intestinal microbiota. Although the method has been known for centuries, interest in it has grown significantly over the last few decades.

The two main reasons are the global epidemic of *Clostridia difficile* infection and the improved knowledge of the microbiome and its involvement in various conditions. Excellent treatment results have also been observed in patients with multiple diseases and in immunosuppressive patients. In addition to use in patients with *Clostridia difficile*, the use of fecal transplantation would likely be expanded with new insights linking intestinal microbes to the pathophysiology of other intestinal and extraintestinal diseases. A chair donor can be any healthy person, such as a partner, relative, friend, or a genetically unrelated and previously unknown healthy person. Donors need to be tested for various infections and conditions in which the nose is at increased risk of transmitting the disease.

Aspects of nursing care in fecal transplantation lie in the good assessment of the patient, preparation and observation after the procedure. Fecal transplantation can certainly be inconvenient for the recipient, given that it is a specific procedure and the nurse should educate the patient about all the benefits of the procedure, provide psychological support and ensure privacy, which in this procedure is probably among the most important aspects.

Keywords: fecal transplantation, microbiota, *Clostridia difficile*, donor, patient, nurse

# Prijava diplomskog rada

Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL Odjel za sestrinstvo

STUDIJ diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu

PRISTUPNIK Tamara Bogdanović Crnoja MATIČNI BROJ 1294/336D

DATUM 20.02.2022. KOLEGIJ Prevenција i rana dijagnostika malignih oboljenja

NASLOV RADA Transplantacija fekalne mikrobiote

NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU Fecal Microbiota Transplantation

MENTOR dr.sc. Ivan Milas, dr.med. ZVANJE docent

ČLANOVI POVJERENSTVA

1. doc.dr.sc. Ivo Dumić Čule, predsjednik
2. doc. dr.sc. Ivan Milas, dr.med., mentor
3. prof.dr.sc. Hana Mahmutefendić Lučin, član
4. izv.prof.dr.sc. Marin Šubarić, zamjenski član
- 5.

## Zadatak diplomskog rada

BROJ 147/SESD/2022

OPIS

Sve je veći interes za razumijevanje uloge mikrobioma ljudskog crijeva kako bi se iskoristio njegov terapijski potencijal. Transplantacija fekalne mikrobiote se uspješno koristi u liječenju infekcija *Clostridium difficile*, a preporučuje se za druga stanja kao što su upalna bolest crijeva, autoimuni poremećaji, određene alergijske bolesti i metaboličke poremećaje poput pretilosti. U ovom preglednom radu, obradit će se dosadašnja najvažnija saznanja o važnosti fekalne mikrobiote te najnoviji stavovi o probiru i odabiru darivatelja stolice. Također će se obraditi postupak fekalne transplantacije te izazovi s kojima se suočava suvremena civilizacija radi načina prehrane i prekomjerne upotrebe antibiotika. U završnom djelu rada objasnit će se važnost i uloga medicinske sestre u postupku liječenja i njena važnost u individualnom planu zdravstvene njege. Dalje uloga medicinske sestre u edukaciji bolesnika što u konačnici dovodi do boljeg prihvaćanja, ovog za sada malo poznatog koncepta liječenja.

ZIDATAK UPUŠTEN

28.02.2022.





## **Popis korištenih kratica**

**TFM** – Transplantacija fekalne mikrobiote

**CD** – Clostridia Difficile

**IBD** – prema engl. Inflammatory bowel disease

**rCDI** – ponovljene infekcije Clostridie Difficile

**SIC** – Sindrom iritabilnog crijeva

**GI** – gastrointestinalni

**RNA** – ribonukleinska kiselina

**MAC** – mikrobioti dostupni ugljikohidrati

**SCFA** – prema engl. Short-chain fatty acid

**DNA** – deoksiribonukleinska kiselina

**FDA** – Američka uprava za hranu i lijekove

**UK** – Ulcerozni kolitis

**CB** – Crohnova bolest

**PCR** – lančana reakcija polimeraze

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Uvod</b> .....  | 1  |
| <b>2. Mikrobiota</b> .....  | 4  |
| <b>2.1. Sastav i struktura mikrobiote</b> .....                                       | 4  |
| <b>2.2. Čimbenici koji oblikuju GI mikrobiotu</b> .....                               | 5  |
| <b>2.3. Uloga mikrobiote</b> .....  | 7  |
| <b>3. Fekalna transplantacija</b> .....   | 9  |
| <b>3.1. Indikacije i razmatranja za primatelja</b> .....                              | 9  |
| <b>3.2. Odabir donatora</b> .....   | 11 |
| <b>3.3. Obrada fekalnog materijala</b> .....  | 12 |
| <b>3.4. Postupak transplantacije</b> .....  | 13 |
| <b>3.5. Štetni učinci FMT-a</b> .....   | 16 |
| <b>3.5.1. Kratkotrajne nuspojave</b> .....  | 16 |
| <b>3.5.2. Dugotrajne nuspojave</b> .....  | 17 |
| <b>3.6. Kontraindikacije za TFM</b> .....   | 17 |
| <b>4. Odabir optimalnog donatora za TFM za liječenje specifičnih poremećaja</b> ..... | 18 |
| <b>4.1. Infekcija Clostridium difficile</b> .....                                     | 18 |
| <b>4.2. Upalne bolesti crijeva</b> .....  | 19 |
| <b>4.3. Crohnova bolest</b> .....   | 20 |
| <b>4.4. Pretilost i metabolički sindrom</b> .....                                     | 20 |
| <b>4.5. Nove indikacije</b> .....   | 21 |
| <b>5. Aspekti sestrinske skrbi kod fekalne transplantacije</b> .....                  | 24 |
| <b>5.1. TFM protokol</b> .....  | 25 |
| <b>5.2. Pozicioniranje pacijenta</b> .....  | 25 |
| <b>5.3. Uloga medicinske sestre tijekom postupka TFM-a</b> .....                      | 26 |
| <b>5.4. Postupak nakon TFM-a</b> .....  | 28 |
| <b>6. Zaključak</b> .....   | 29 |
| <b>7. Literatura</b> .....  | 30 |
| <b>8. Popis tablica</b> .....   | 35 |

# 1. Uvod

Od prvih suvremenih opisa njezine uporabe 1958. godine, transplantacija fekalne mikrobiote (TFM) sve više dobiva interes i brzo prihvaćanje tijekom posljednjih 10 godina (1). TFM je definiran kao infuzija stolice od zdrave osobe pacijentu s pretpostavljenom crijevnom disbiozom. TFM se može aplicirati putem endoskopa ili kapsula za oralnu primjenu. Čini se da je uspostava nove mikrobne zajednice od velike važnosti za vraćanje normalne crijevne funkcije. Na temelju koncepta ponovnog naseljavanja crijeva zdravim mikrobiomom, TFM se uspješno koristi u liječenju infekcija *Clostridium difficile* (CD), a preporučuje se za druga stanja kao što su upalna bolest crijeva (IBD), autoimuni poremećaji, određene alergijske bolesti i metaboličke poremećaje poput pretilosti (2). Učinkovitost i sigurnost TFM dokazano je kroz nekoliko kliničkih pokusa (randomiziranih RCT) te smjernice preporučuju korištenje TFM-a kao sekundarnu liniju tretmana kod opetovanih CD-e infekcija (rCDI). U liječenju rCDI-a dokazane su stope uspješnosti koje se približavaju 92% (3).

Uz sve veću upotrebu TFM-a zbog njezine uspješnosti u liječenju različitih bolesti, sve je veća potražnja za standardizacijom pripreme fekalnog materijala, korištenjem prihvaćenih standarda za dostavu, osiguranjem sigurnosti za primatelja, praćenjem dugoročnih ishoda i kontinuiranim poboljšanjem proceduralnih procesa. Procijenjeno je da crijeva sadrže 1100 rasprostranjenih vrsta i najmanje 160 vrsta po jedinki (4). Projekt ljudskog mikrobioma otkrio je varijacije u sastavu mikrobiote ljudskog crijeva između spola, rase/etničke pripadnosti i dobi. Prehrana je također povezana sa sastavom crijevne mikrobiote. Pronađene su velike razlike u cijelom tipu između fekalne mikrobiote djece koja konzumiraju pretežno biljnu prehranu zasnovanu na ugljikohidratima u usporedbi s onom koja jedu tipičnu zapadnjačku prehranu (4). Mikrobiota također varira u sastavu ovisno o položaju duž gastrointestinalnog trakta (jednjak, želudac, proksimalno crijevno ili distalno crijevo) i aksijalnoj dubini (sluznica naspram luminala). Unatoč intra i inter individualnoj raznolikosti mikrobioma, čini se da postoji očuvanje ključnih funkcija koje su uključene u metabolizam ugljikohidrata, proteina i aminokiselina (5,6).

Sve je veći interes za razumijevanje uloge mikrobioma ljudskog crijeva kako bi se iskoristio terapijski potencijal njegove manipulacije. Metagenomske studije su pokazale da bogatstvo i raznolikost bakterijskih vrsta u ljudskom crijevu može biti pokazatelj zdravlja. Osim toga, prisutnost određenih skupina bakterija može pružiti zdravstvene prednosti.

Pokazalo se da određeni mikrobi pospješuju metabolizam, imunološki sustav, otpornost na rak, endokrinu signalizaciju i funkciju mozga. Neke bakterijske taksone povezane s ovim blagodatima uključuju: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* klasteri XIVa/IV, i *Lactobacillus* (7). Čini se da mikrobiom crijeva ostaje relativno otporan tijekom vremena, međutim, upotreba antibiotika, putovanja i bolest mogu dovesti do njegovih varijacija. Studije su pokazale sposobnost crijevnog mikrobioma da se oporavi od povreda, međutim, kontinuirane perturbacije mogu dovesti do gubitka te otpornosti i mogu imati implikacije na ljudsko zdravlje (8).

Prvo randomizirano kontrolirano ispitivanje koje je istraživalo ulogu TFM-a za rekurentni CD objavili su Van Nood i sur. u 2013. godine (9). Izvijestili su da je jedna infuzija fekalnog materijala nazoduodenalnim putem bila bolja od standardne terapije vankomicinom. U daljnjim godinama, drugi načini primjene uspješno su testirani u kliničkim ispitivanjima, pokazujući učinkovitost TFM-a nižim putem kroz kolonoskopiju ili gornjom primjenom s kapsulom. Stoga je rastući interes znanstvene zajednice za TFM-om doveo do toga da je u posljednjem desetljeću objavljena velika količina podataka; iz tog razloga, skupina europskih stručnjaka sastala se u Rimu 2017. godine kako bi objavila prvo konsenzusno izvješće utemeljeno na dokazima za korištenje TFM-a u kliničkoj praksi (1).

Tijekom godina pojavila su se daljnja pitanja koja do danas nisu razjašnjena. Konkretno, s obzirom na sve veći broj pacijenata koji bi mogli imati koristi od TFM-a, potrebno je identificirati inovativne načine skladištenja fekalnog materijala koji će se koristiti ako je potrebno. U ranim kliničkim iskustvima, TFM je izveden samo sa svježim materijalom od povremenih zdravih darivatelja, ali ovaj pristup nije izvediv za široku upotrebu TFM-a. Kako bi se riješio ovaj problem, predložena je mogućnost stvaranja struktura za bankarstvo fecesa nakon manipulacije, a ovaj pristup je potkrijepljen dokazima o učinkovitosti TFM-a provedenog sa smrznutim materijalom (10). S obzirom na sve veći interes znanstvene zajednice za ovu temu, 2019. godine u Rimu se sastao panel međunarodnih stručnjaka kako bi definirali opće smjernice za stvaranje banaka stolica. Identifikacija optimalnog darivatelja temeljno je kliničko pitanje sve veće važnosti. Sve veći broj kliničkih indikacija ukazuje na potrebu identificiranja idealnog darivatelja za svaku bolest ili pacijenta koji se ne može neselektivno liječiti istom fekalnom biomasom (8). Fascinantna ideja identificiranja "savršene" crijevne mikrobiote motivirala je znanstvenu zajednicu najmanje jedno stoljeće, otkako je početkom 20. stoljeća Elie Metchnikoff sugerirao ulogu crijevnih bakterija u razvoju mnogih patoloških stanja i zdravlja u homeostazi mikrobne vrste (11), generirajući koncepte "eubioze" i

"disbioze", koji su godinama smatrani samo fascinantnim hipotezama bez jakih znanstvenih osnova. Međutim, posljednjih godina, molekularne tehnike genomskog sekvenciranja omogućile su razumijevanje veze između crijevne mikrobiote i nekoliko bolesti, dajući dokaz za ovu staru intuiciju. Konkretno, "eubioza" se odnosi na status koji karakterizira prevlast potencijalno korisnih vrsta, dok je "disbioza" stanje karakterizirano gubitkom homeostaze i proliferacijom mikrobnih vrsta koje se smatraju potencijalno patogenim i, štoviše, pogodnim za "milje" koji pokreće hiperupalno stanje (12). Do danas, sve veći broj studija potvrđuje ove hipoteze, posebno smanjenu raznolikost crijevne mikrobiote, jednostavno definiranu kao raznolikost i obilje vrsta u definiranom mikrobnom ekosustavu, za koje je poznato da karakterizira nekoliko kroničnih bolesti u usporedbi u kontrolnu skupinu.

Stoga, u ovom diplomskom radu, pisati će se o najnovijim dokazima o probiru i odabiru darivatelja stolice, s posebnim osvrtom koji dovodi do optimalnog darivatelja u nekoliko bolesti u potrazi za "optimalnom mikrobiotom" za transplantaciju (upalna bolest crijeva (IBD), sindrom iritabilnog crijeva (SIC) i druga patološka stanja u nastajanju).

U drugom djelu rada osvrnut ćemo se na zadaću medicinske sestre, što je važno za individualni plan zdravstvene njege, važnost edukacije pacijenata te koliko je važno promijeniti pogled pacijenta na takav način liječenja kroz edukaciju.

## 2. Mikrobiota

Ljudski gastrointestinalni (GI) trakt predstavlja jedno od najvećih sučelja (250-400 m<sup>2</sup>) između domaćina, okolišnih čimbenika i antigena u ljudskom tijelu. U prosječnom životnom vijeku, oko 60 tona hrane prođe kroz ljudski gastrointestinalni trakt, zajedno s obiljem mikroorganizama iz okoliša koji predstavljaju ogromnu prijetnju integritetu crijeva (12). Zbirka bakterija, arheja i eukarija koje koloniziraju GI trakt naziva se 'crijevna mikrobiota' i evoluirala je s domaćinom tijekom tisuća godina kako bi formirala zamršen i obostrano koristan odnos (13). Procjenjuje se da broj mikroorganizama koji nastanjuju GI trakt premašuje 10<sup>14</sup>, koji obuhvaća ~10 puta više bakterijskih stanica od broja ljudskih stanica i preko 100 puta veću količinu genomskog sadržaja (mikrobioma) od ljudskog genoma (14). Međutim, nedavno revidirana procjena sugerira da je omjer ljudske: bakterijske stanice zapravo bliži 1:1 (12). Kao rezultat ogromnog broja bakterijskih stanica u tijelu, domaćin i mikroorganizmi koji ga nastanjuju često se nazivaju 'superorganizmom'.

Mikrobiota nudi mnoge prednosti domaćinu, kroz niz fizioloških funkcija kao što su jačanje integriteta crijeva ili oblikovanje crijevnog epitela, prikupljanje energije, zaštita od patogena i reguliranje imuniteta domaćina. Međutim, postoji mogućnost da se ti mehanizmi poremete kao rezultat promijenjenog mikrobnog sastava, poznatog kao disbioza. Uz sve sofisticiranije metode za profiliranje i karakterizaciju složenih ekosustava koji se razvijaju, uloga mikrobiote u velikom broju crijevnih i ekstra-crijevnih bolesti postala je očita.

### 2.1. Sastav i struktura mikrobiote

Prije otprilike deset godina, većina znanja o mikrobioti crijeva odraslog čovjeka proizašla je iz radno intenzivnih metoda utemeljenih na kulturi. Nedavno se naša sposobnost istraživanja širine crijevne mikrobiote uvelike poboljšala zbog pojave pristupa neovisnih o kulturi kao što su metode sekvenciranja visoke propusnosti i niske cijene. Ciljanje gena bakterijske 16S ribosomalne RNA (rRNA) je popularan pristup, budući da je ovaj gen prisutan u svim bakterijama i arhejama i sadrži devet vrlo varijabilnih regija (V1–V9), što omogućuje lako razlikovanje vrsta (13). Prijašnje tehnike bile su koncentrirane na sekvenciranje cijelog gena 16S rRNA. U ranoj studiji koja je koristila ovu metodu, istaknuta je ekstremna neosjetljivost i pristranost metoda uzgoja, budući da je 76% sekvenci rRNA dobivenih iz

fekalnog uzorka odraslog muškarca pripadalo novim i neobilježenim vrstama (14). Nedavno se fokus sekvenciranja 16S rRNA pomaknuo na analizu kraćih podregija gena u većoj dubini; međutim, korištenje kraćih duljina čitanja može dovesti do pogrešaka. Pouzdanije procjene sastava i raznolikosti mikrobiote mogu se dati metagenomikom cijelog genoma zbog veće rezolucije i osjetljivosti ovih tehnika (15). Kombinirani podaci MetaHit i Human Microbiome Project pružili su najopsežniji pogled na repertoar mikroba povezanih s ljudima do sada. Prikupljeni podaci iz ovih studija identificirali su 2172 vrste izolirane od ljudi, razvrstane u 12 različitih tipova, od kojih je 93,5% pripadalo Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria i Bacteroidetes (16). Tri od 12 identificiranih tipova sadržavale su samo jednu vrstu izoliranu od ljudi, uključujući crijevnu vrstu, *Akkermansia muciniphila*, jedini poznati predstavnik *Verrucomicrobia* phyla. Kod ljudi, 386 identificiranih vrsta su strogo anaerobne i stoga će se općenito naći u regijama sluznice kao što su usna šupljina i GI trakt (15).

Crijevna mikrobiota nije raznolika kao i mikrobna zajednica iz nekih drugih tjelesnih stranica i otkriva visok stupanj funkcionalne redundancije. Nedavno je dobiven opsežan katalog funkcionalnog kapaciteta mikrobioma ljudskog crijeva, gdje je identificirano 9 879 896 gena kombinacijom 249 novo sekvenciranih i 1018 objavljenih uzoraka (17). Studija je identificirala prisutnost mikrobnih potpisa specifičnih za zemlju, što sugerira da sastav crijevne mikrobiote oblikuju čimbenici okoliša, kao što je prehrana, a vjerojatno i genetika domaćina. Treba napomenuti da mikrobiote koje se razlikuju u smislu sastava mogu dijeliti određeni stupanj funkcionalne redundancije, dajući slične profile proteina ili metabolita. Ove su informacije ključne za razvoj terapijskih strategija za modificiranje i oblikovanje mikrobne zajednice u bolesti.

## **2.2. Čimbenici koji oblikuju GI mikrobiotu**

Sastav mikrobiote podložan je oblikovanju selektivnim pritiscima domaćina i okoliša. Kako bi se zaštitio od ozljeda i održao homeostazu, GI trakt ograničava izlaganje imunološkog sustava domaćina mikrobioti regrutiranjem multifaktorske i dinamičke crijevne barijere. Barijera se sastoji od nekoliko integriranih komponenti uključujući fizičke (slojevi epitela i sluzi), biokemijske (enzimi i antimikrobni proteini) i imunološke (IgA i imunološke stanice povezane s epitelom) čimbenike (18). Dugovječnost pojedinog mikroba određena je time doprinosi li on rasponu bitnih funkcija na kojima se oslanja kondicija domaćina. Predlaže se

da se organizmi koji ne doprinose korisnim funkcijama kontroliraju i povremeno mogu biti pročišćeni tijekom, na primjer, prijenosa mikrobiote na novog domaćina (19).

Crijevni mikrobi moraju se prilagoditi određenom tipu načina života zbog relativno manjeg broja biokemijskih niša dostupnih u crijevima u usporedbi s drugim okruženjima bogatim mikrobima. U crijevima se energija općenito može dobiti kroz procese kao što su fermentacija i smanjenje sulfata u ugljikohidratima iz prehrane i domaćina. Organizmi koji mogu preživjeti u crijevima stoga su ograničeni svojim fenotipskim osobinama.

Trenutna istraživanja predlažu da prehrana ima veliki učinak na crijevnu mikrobiotu. Meta-transkriptomski istraživanja otkrila su da je mikrobiota ileuma vođena sposobnošću mikrobnih članova da metaboliziraju jednostavne šećere, što odražava prilagodbu mikrobiote na dostupnost hranjivih tvari u tankom crijevu (20). Oblikovanje mikrobiote debelog crijeva ovisi o dostupnosti mikrobioti dostupnih ugljikohidrata (MAC) koji se nalaze u dijetalnim vlaknima. Ekstremne 'životinjske' ili 'biljne' dijetete rezultiraju širokim promjenama crijevne mikrobiote kod ljudi. Utjecaj vlakana dokazan je u unakrsnoj studiji koja je pokazala da je inače usklađena prehrana bogata rezistentnim škrobom ili polisaharidnim vlaknima bez škroba (pšenične mekinje) rezultirala snažnim i reproducibilnim obogaćivanjem različitih vrsta bakterija u ljudskom crijevu.

Mikrobiotu također može oblikovati imunološki sustav domaćina. Ovaj efekt je uglavnom ograničen na slojevitosti bakterija kako bi se izbjegla oportunistička invazija tkiva domaćina, dok učinci svojstveni vrsti su manje vjerojatni zbog visoke količine funkcionalne redundancije kod mikrobiote. Primjena antimikrobnih lijekova kod oboljelog također ima ključnu ulogu u oblikovanju crijevne mikrobiote. U probavnom sustavu, Paneth stanice proizvode, kao što su angiogenin antimikrobna 4,  $\alpha$ -defenzina, cathelicidins, kolektini, histatins, lipopolisaharidom (LPS) -vezujući protein, liozime, sekretorne fosfolipaze A2 i lektini poput REGIII $\alpha$  /  $\gamma$  (21). Ovi proteini su lokalizirani u sloju sluzi i praktički su odsutni iz lumena, vjerojatno ili zbog slabe difuzije kroz sluz ili zbog luminalne degradacije. Mnogi izlučeni antimikrobni proteini (AMP) ubijaju bakterije kroz izravnu interakciju s bakterijskom staničnom stijenkom ili unutarnjom membranom i razbijanjem njih putem enzimskog napada (22). Smanjena ekspresija  $\alpha$ -defenzina sluznice dokazana je u bolesnika s Crohnovom bolešću ileuma (CD), naglašavajući važnost ovih proteina. Sekretorni IgA (SIgA), još jedna komponenta imunološkog sustava, lokalizira se s crijevnim bakterijama u vanjskom sloju sluzi i pomaže u ograničavanju izloženosti površine epitelnih stanica bakterijama. Predlaže se da



SIgA posreduje u stvaranju bakterijskog biofilma putem vezanja na SIgA receptore na bakterijama. Ekspresija SIgA receptora bakterijama je smanjena u osoba s nedostatkom IgA (23).

### **2.3. Uloga mikrobiote**

Zahvaljujući velikom sadržaju genoma i metaboličkoj komponenti, mikrobiota crijeva pruža niz korisnih svojstava domaćinu. Neke od najvažnijih uloga ovih mikroba su pomoć u održavanju integriteta mukozne barijere, osiguravanje hranjivih tvari kao što su vitamini ili zaštita od patogena. Osim toga, interakcija između komezalne mikrobiote i mukoznog imunološkog sustava ključna je za pravilnu imunološku funkciju.

Bakterije debelog crijeva izražavaju enzime aktivne ugljikohidrate, koji im daju sposobnost fermentacije složenih ugljikohidrata stvarajući metabolite kao što su SCFA (kratkolančane masne kiseline, prema engl. Short-chain fatty acid). Tri prevladavajuća SCFA, propionat, butirat i acetat, obično se nalaze u omjeru 1:1:3 u gastrointestinalnom traku (GI) (24). Ove SCFA brzo apsorbiraju epitelne stanice u GI traktu gdje su uključene u regulaciju staničnih procesa kao što su ekspresija gena, kemotaksija, diferencijacija, proliferacija i apoptoza. Acetat proizvodi većina crijevnih anaeroba, dok propionat i butirat proizvode različite podskupine crijevnih bakterija slijedeći različite molekularne putove. Butirat se proizvodi iz ugljikohidrata putem glikolize i acetoacetyl-CoA, dok su dva puta, sukcinatni ili propandiolni put, poznata za stvaranje propionata, ovisno o prirodi šećera (23).

Mikrobiota također je ključna za „de novo“ sintezu esencijalnih vitamina koje domaćin nije sposoban proizvesti. Bakterije mliječne kiseline ključni su organizmi u proizvodnji vitamina B12, koji ne mogu sintetizirati ni životinje, ni biljke ni gljive. Bifidobakterije su glavni proizvođači folata, vitamina uključenog u vitalne metaboličke procese domaćina uključujući sintezu i popravak DNA<sup>1</sup>. Daljnji vitamini, za koje se pokazalo da ih crijevna mikrobiota sintetizira kod ljudi, uključuju vitamin K, riboflavin, biotin, nikotinsku kiselinu, pantotensku kiselinu, piridoksin i tiamin (25). Bakterije debelog crijeva također mogu metabolizirati žučne kiseline koje se ne reapsorbiraju za biotransformaciju u sekundarne žučne kiseline. Svi ovi čimbenici utječu na zdravlje domaćina.

---

<sup>1</sup> DNA – deoksiribonukleinska kiselina

Fizička prisutnost mikrobiote u GI traktu također utječe na kolonizaciju patogena, na primjer, natječući se za mjesta vezanja ili izvore hranjivih tvari, te proizvodnjom antimikrobnih tvari. Antibiotici imaju dubok utjecaj na mikrobiotu koji mijenjaju nutritivni krajolik crijeva i dovode do širenja patogenih populacija. Na primjer, *S. Typhimurium* i *C. difficile* koriste fukozi i sijaličnu kiselinu koju oslobađa crijevna mikrobiota, a povećanje razine sijalične kiseline nakon liječenja antibioticima pogoduje njihovoj ekspanziji unutar crijeva. Enterohemoragijska *E. coli* također se pokazalo da pristupa fukozi ili sijaličnoj kiselinu koju oslobađa crijevna mikrobiota iz mucina. Nedostatak dijetalnih vlakana, zajedno s mikrobiotom lišenom vlakana, koja erodira sluz, potiče veći pristup epitelu i smrtonosni kolitis mukoznog patogena *Citrobacter rodentium* kod miševa (25). Mikrobiota, putem svojih strukturnih komponenti i metabolita, također stimulira domaćina na proizvodnju različitih antimikrobnih spojeva. To uključuje AMP-ove kao što su katelicidini, lektini C-tipa i (pro)defenzini od strane Paneth stanica domaćina putem PRR-posredovanog mehanizma.

Drugi mehanizam kojim crijevna mikrobiota može ograničiti prekomjerni rast patogena je induciranje mukoznog SIgA. Indukcija SIgAs usmjerena protiv crijevnih komenzalnih bakterija događa se putem mehanizma uzorkovanja posredovanog M-stanicama. SIgA se zatim usidre u vanjskom sloju sluzi debelog crijeva kroz kombinirane interakcije s mucinima i crijevnim bakterijama, čime se osigurava imunološka zaštita od patogena uz održavanje obostrano korisnog odnosa s komenzalima (27).

### **3. Fekalna transplantacija**

Transplantacija fekalne mikrobiote (TFM) je primjena otopine fekalne tvari od donora u crijevni trakt primatelja kako bi se izravno promijenio mikrobnii sastav primatelja i pružila zdravstvena korist. Prvi poznati opis upotrebe fecesa kao terapije opisao je Ge Hong u Kini u četvrtom stoljeću za liječenje raznih stanja uključujući proljev (28). Godine 1958., Eiseman i suradnici opisali su upotrebu fekalnih klistira kao liječenje pseudomembranoznog kolitisa, označivši uvođenje TFM-a u uobičajenu medicinu (29). Proces obično uključuje prvi odabir darivatelja bez obiteljske anamneze autoimunih, metaboličkih i malignih bolesti i probir na potencijalne patogene. Feces se zatim priprema miješanjem s vodom ili fiziološkom otopinom, nakon čega slijedi korak filtracije kako bi se uklonile sve čestice. Smjesa se može primijeniti kroz nazogastričnu sondu, nazojejunalnu sondu, ezofagogastroduodenoskopiju, kolonoskopiju ili retencijsku klistir. Većina kliničkih iskustava s TFM-om proizašla je iz liječenja rekurentne ili refraktorne infekcije *Clostridium difficile*.

#### **3.1. Indikacije i razmatranja za primatelja**

Upotreba TFM-a brzo je postala prihvaćena uglavnom zahvaljujući uspjehu u liječenju rCD. Podaci iz nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja i velikom slučaju serije pokazala učinkovitost i sigurnost TFM-a (30). Nedavni sustavni pregled i metaanaliza 7 RCT-ova i 30 serija slučajeva pokazali su superiornost TFM-a nad terapijom vankomicinom, sa stopom rješavanja čak 92% (31). Moayyedi i sur. pokazalo je da je FMT superioran u odnosu na terapiju placebo ili vankomicinom (32). Fischer i sur. izvijestili su da je FMT klinički izliječio 91% pacijenata s teškim rCDI koji nisu uspjeli maksimalnom medicinskom terapijom (33).

Indikacije za TFM uključuju blagi do umjereni rCDI nakon drugog recidiva nakon liječenja standardnim antibiotikom, umjereni rCDI koji ne reagira na standardnu terapiju nakon 1 tjedna i teški CD koji je refraktoran na standardnu terapiju nakon 48 sati (30). Nedavne američke smjernice preporučuju TFM u bolesnika s 3 ili više recidiva CD, iako većina kliničara propisuje TFM ako se CD ponovi nakon 2 serije antibiotika. Europske smjernice konsenzusa sugeriraju da se TFM treba razmotriti nakon prve epizode ako je bolest teška i otporna na početnu terapiju antibioticima. Iako ne postoje stroge smjernice koje navode da se CD u

početku treba liječiti TFM-om umjesto antibioticima, mogu postojati posebne situacije koje bi opravdale njegovu primjenu, kao što je nemogućnost isporuke antibiotika bolesniku s teškom bolešću, netolerancija pacijenta na antibiotike, ili kao zamjena za operaciju u vrlo nestabilnih pacijenata.

Pretpostavlja se da je crijevna disbioza u osnovi patogeneze IBD-a. Zhang i sur. (34) izvijestili su da kod ulceroznog kolitisa postoji smanjena raznolikost u mikrobioti pacijenta s manje bakterija Firmicutes i više Proteobacteria. U nedavno objavljenom istraživanju o ulceroznom kolitisu, stopa odgovora na TFM bila je 55%, s remisijom u 20% bolesnika (34). Drugo istraživanje je izvijestilo o sličnom odgovoru i stopi remisije od 54% odnosno 27%. Meta-analiza 4 istraživanja kod pacijenata s ulceroznim kolitisom pokazala je stopu remisije od 28% u bolesnika liječenih TFM-om u usporedbi s 8% u onih koji su primali placebo. Čini se da TFM ima nižu učinkovitost za IBD nego za rCD, što sugerira da su i drugi čimbenici povezani s izbijanjem IBD-a osim crijevne disbioze (33).

Nekoliko izvješća implicira da su napadi IBD-a izazvani TFM-om koji je primijenjen za CDI. Zbog ove zabrinutosti opravdano je pažljivo praćenje bolesnika s IBD-om liječenih TFM-om. Stručni pregled American Gastroenterology Association, sugerirao je da bi se raniji TFM u bolesnika s IBD i CD mogao preporučiti zbog relevantne stope komplikacija CD u ovih pacijenata. Osim rCD i IBD, TFM se također procjenjuje i smatra eksperimentalnim tretmanom za druge bolesti uključujući sindrom iritabilnog crijeva, nealkoholni steatohepatitis, hepatičku encefalopatiju, pretilost i neurološke bolesti (35).

Iako je probir davatelja dobro prihvaćen, probir primatelja je kontroverzan i bez konsenzusa. Prije TFM-a preporučuje se provođenje testova na virusni hepatitis, virus humane imunodeficijencije i sifilis, kako bi, ako bi se te bolesti pojavile nakon FMT-a, kliničari znali da se bolest nije prenijela s darivatelja na primatelja. Kroz istraživanja dokazano je da se TFM čini sigurnim u imunokompromitiranih pacijenata, s izuzetkom neutropeničnih pacijenata kao standardne mjere opreza.

## 3.2. Odabir donatora

Kako bi se smanjio rizik od infekcije ili prijenosa druge bolesti, potencijalni donor prolaze rigorozni pregled uključujući temeljito uzimanje anamneze, serološke testove i fekalne testove na parazitske, virološke i bakterijske patogene. Iako postoje neke varijacije između institucija, postoje postojeći prihvaćeni protokoli za probir donora. Donatorski feces osigurava se iz 2 izvora: donori usmjereni na pacijenta i univerzalni donor kroz banke fecesa (32). Donatore usmjerene na pacijenta identificiraju primatelji, obično članovi obitelji uključujući supružnike, braću i sestre ili djecu. Donori usmjereni na pacijenta postaju sve rjeđe korišteni osim ako primatelj ne preferira donora čija su prehrana i druge značajke poznate, ili ako je primatelj zabrinut zbog prenosivih agenasa za koje se smatra da postoje kod univerzalnih donora. Upotreba donorskog fecesa usmjerene na pacijenta uzrokuje kašnjenja u liječenju zbog vremena potrebnog za pronalaženje, probir i testiranje donora, s posljedičnim povećanim troškovima i problemima s rasporedom (35). Dodatno, korištenje donora usmjerenih na pacijenta može rezultirati osjećajem da je donor prisiljen i da postoji rizik od otkrivanja povjerljivih informacija.

Korištenje univerzalnih donora omogućilo je niz napretka u TFM-u. Smanjena mikrobna raznolikost smatra se mogućim uzrokom rCD i drugih bolesti promijenjenog mikrobioma. Korištenje fekalnog materijala od više zdravih donora teoretski bi moglo poboljšati terapijsku učinkovitost infuzije ili gutanja. RCT o primjeni TFM-a s više donora u ulceroznom kolitisu pokazao je kliničku remisiju i endoskopsko poboljšanje kao i veću mikrobnu raznolikost u primatelja. Potrebno je više istraživanja kako bi se potvrdila vrijednost višedonorskog TFM-a (36).

Osim toga, Lee i sur. (38) proveli su neinferiornu RCT TFM sa smrznutom i odmrznutom stolicom u usporedbi sa svježom stolicom za rCD, kako bi se osigurala održivost mikroba nakon smrzavanja. Izvijestili su o stopi kliničkog povlačenja od 83,5% i 85,1% u svakoj skupini, pokazujući da je smrznuti fekalni materijal bio jednako učinkovit kao i svježi feces (38). Korištenje smrznute stolice od univerzalnih donora smanjuje troškove primatelja, kao i vrijeme između odluke o provođenju TFM-a i stvarne infuzije.

Zahvaljujući isplativosti i praktičnosti korištenja fekalnog materijala od univerzalnih donora, pojavile su se banke stolice kao što je Open Biome. OpenBiome koristi stroge protokole za regrutiranje zdravih volontera: volonteri se pregledavaju, generiraju se

standardizirani proizvodi, a proizvodi se pohranjuju nakon zamrzavanja i mogu se brzo isporučiti u 99% čitavih Sjedinjenih Država (39). Dodatne prednosti banaka stolica su mogućnost praćenja registara i izvođenja istraživanja na većim podacima dobivenim s više mjesta koja provode TFM, s ciljem osiguranja sigurnosti i učinkovitosti. Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) odobrila je banke stolice kao što je Open Biome za pružanje fekalnog materijala za FTFM za liječenje rCD. Za indikacije koje nisu rCD, FDA zahtijeva primjenu lijeka u ispitivanju.

Jedna od glavnih zabrinutosti u vezi s korištenjem banke stolice je da bi infekcija ili prijenosni proces koji se trenutno ne može detektirati može negativno utjecati na primatelja. Open-Biome je koristio iznimno stroge i detaljne upitnike kako bi unaprijed identificirao moguće rizične darivatelje, a također i za ponovni pregled volontera 60 dana nakon podnošenja i prije oslobađanja stolice. Uzorci se također pohranjuju za buduće praćenje.

### **3.3. Obrada fekalnog materijala**

Iako postoje trivijalne razlike ovisno o pojedinoj situaciji, većina instituta priprema stolicu na temelju istog protokola. Donor daje svježu stolicu unutar 1 mjeseca nakon probira. Potencijalni donor skuplja svoju stolicu u čistu plastičnu vrećicu i donosi ju u mikrobiološki laboratorij. Potrebno je minimalno 50 grama stolice (15,29). Stolica se razrijedi u fiziološkoj otopini, miješa u sterilnoj vrećici ručnim miješanjem. Zatim se filtrira kroz navlaženu 5-slojnu sterilnu gazu u lijevak i pohranjuje u ograničenom sigurnosnom ormariću kako bi se u roku od 4 h od prezentacije dostavila u odjel za endoskopiju.

U slučaju TFM-a s univerzalnim donorom, fekalni materijal se obrađuje u alikvotne od 250 mL na sličnu standardiziranu metodu i čuva na  $-80^{\circ}\text{C}$  do isporuke na suhom ledu svakoj zdravstvenoj ustanovi koja ju je zatražila.

Kapsule fekalne mikrobiote mogu se pripremiti koncentriranjem razrijeđene, izmiješane kaše, obrađene na sličan način. Zatim se fekalna otopina pipetira u kapsulu koja sadrži 650 mL i zatim se zatvori u drugu kapsulu. Obično se koriste komercijalno dostupne kapsule od hipromeloze otporne na kiseline (DRcaps<sup>TM</sup>; Capsugel, Cambridge, MA, SAD). Ukupno se priprema 30 kapsula kao pojedinačna terapijska doza iz svake donirane stolice. Kapsule se također čuvaju na  $-80^{\circ}\text{C}$  ( $-112^{\circ}\text{F}$ ) prije upotrebe, maksimalno do 6 mjeseci (40).

### 3.4. Postupak transplantacije

Istraživanja pokazuju da je kod rCD postupak TFM-a najučinkovitiji kod pacijenata s blagom do umjerenom bolešću koji su odgovorili na antibiotike protiv *C. Difficile* do četvrtog dana. Kod ostalih pacijenata, zabrinutost je da proljev može biti iz drugog izvora. Neki su kliničari preporučili raniju primjenu TFM-a za pacijente s teškom ili teško kompliciranom bolešću, budući da neuspjeh standardne terapije može rezultirati većim morbiditetom i smrtnošću. Prihvaćena metoda TFM-a je davanje antibiotika najmanje 3 dana prije infuzije kako bi se smanjila količina *C. difficile*. Antibiotici se općenito prekidaju 24-48 sati prije TFM-a (34).

Ako se TFM daje kolonoskopijom, preporučuje se priprema crijeva kako bi se poboljšala vizualizacija debelog crijeva. Kod pacijenata s teškim ileusom priprema crijeva može se zamijeniti klistirima ili se može izostaviti. Standardna doza TFM-a specifična je za svaku ustanovu ili liječnika; međutim, najčešće se koristi oko 50-100 grama donorskog fekalnog materijala koji je razrijeđen u 250-500 mL infuzije (25,32).

TFM se može primijeniti ili izravno u debelo crijevo ili iz gornjeg gastrointestinalnog trakta putem oralnih kapsula. Aplikacija kroz debelo crijevo općenito se provodi kolonoskopijom, a rjeđe fleksibilnom sigmoidoskopom ili klistirom. Kolonoskopska isporuka ima učinkovitost od 84% - 93% i modalitet je izbora prema objavljenim studijama. Ako se isporuka TFM-a postigne pomoću kolonoskopije, stopa izlječenja na jednoj infuziji je 93% (37). Najozbiljniji rizik koji je zabilježen u odnosu na primjenu u donjem dijelu gastrointestinalnog trakta je perforacija. Teoretski, može doći do krvarenja, nuspojave na lijekove za smirenje, kardiovaskularnih poremećajima, prolaznih vrućica ili infekcija, kao i kod bilo kojeg postupka kolonoskopije.

Za pacijente s ileusom, teškim kolitisom ili prigovorom na kolonoskopiju, TFM se može osigurati kroz gornji gastrointestinalni trakt putem nazogastrične cijevi, ezofagogastroduodenoskopije ili gutanja kapsule. Prijavljene su stope učinkovitosti između 81% i 86% (39). Svi oblici gornjeg trakta povećavaju rizik od povraćanja ili aspiracije. Upotreba kapsula je najnoviji modalitet TFM-a. Čini se da su kapsule razuman izbor za pacijente koji imaju kontraindikacije za kolonoskopiju, geografski su udaljeni od ustanove koja obavlja kolonoskopiju i protive se pristupu donjem dijelu gastrointestinalnog trakta. Isporuca kapsula smanjuje vrijeme zahvata, troškove kolonoskopije, potrebu za pripremom debelog

crijeva i rizik od komplikacija kolonoskopije. Istraživanja su pokazala usporedivu učinkovitost TFM-a dostavljenog kapsulama s onom TFM-a dostavljenog kolonoskopijom. Iako standardna doza po kapsuli još nije definirana, nekoliko studija je pokazalo da prosječnih 1,6 g stolice po kapsuli daje 70% stopu izlječenja bez nuspojava (36). Iako nije postignut konsenzus, zajednički dojam brojnih autora je da kolonoskopska primjena ima oko 5% – 10% veću stopu izlječenja kod rCDI, uz dodatnu prednost osiguravanja da fekalni materijal doprije do debelog crijeva jer se mlaz vode može koristiti za raspršivanje materijala izravno na sluznicu (40). Tablica 1. sažima prednosti i slabosti svakog modaliteta.

Tablica 1. Prikaz prednosti i slabosti modaliteta

| Modalitet                  | Snaga  | Slabost                                      |
|----------------------------|--|--|
| <b>Nazogastrična cijev</b> | Nema potrebe za sedacijom  | Nelagoda povezana s administracijom          |
|                            | Niska cijena   | Potreba za radiološkom potvrdom              |
|                            |  | Opasnost od povraćanja i aspiracije          |
| <b>Gornja endoskopija</b>  | Sigurno se izvodi kod pacijenata s visokim rizikom od komplikacija kolonoskopije | Iste slabosti kao i kod nazogastrične cijevi |
|                            |  | Rizik u vezi s postupkom                     |
|                            |  | Potreba za sedacijom                         |
| <b>Kapsula</b>             | Neinvazivni  | Veličina kapsule                             |
|                            | Više estetske privlačnosti   | Rizik od povraćanja i aspiracije             |
|                            |  | Trošak                                       |
|                            |  | Ušteda troškova i vremena                    |
| Pogodnost administracije   |  |  |
| <b>Kolonoskopija</b>       | Dokazana učinkovitost za rCD   | Rizik vezan za postupak                      |
|                            |  | Potreba za sedacijom                         |
|                            |  | Potreba za tehničkom stručnošću              |
|                            | Korisno za diferencijalnu dijagnozu  | Dodatni trošak                               |



|                            |  |   |
|----------------------------|--|---|
| <b>Sigmoidoskopija</b>     | Preferiraju pacijenti                            | Rizik vezan za postupak                       |
|                            |  | Nemogućnost dosezanja gornjeg debelog crijeva |
| <b>Retencijski klistir</b> | Niska cijena                                     | Teško zadržavanje                             |
|                            |  | Nemogućnost dosezanja debelog crijeva         |
|                            | Dobro se podnosi                                 | Modalitet s najnižom učinkovitošću            |
|                            | Nema potrebe za sedacijom, pacijenti preferiraju |   |
|                            | Može se lako podnositi                           |   |
|                            |  |   |

Izvor: Kim KO, Gluck M: Transplantacija fekalne mikrobiote: ažuriranje kliničke prakse. Clin Endosc. 2019;52(2):137-143.

Dvije najčešće nuspojave TFM-a su nadutost i rijetka stolica tijekom prva 24 h, koji se obično povlače ubrzo nakon toga. Većina pacijenata općenito ima formiranu stolicu za 1-2 tjedna. Ispitivanje stolice za konačni zaključak se ne preporučuje u onih s formiranom stolicom, ali se uzima u obzir ako se nakon nekoliko tjedana pojave 3 ili više stolica s proljevom dnevno. Test lančane reakcije polimerazom na toksin C. difficile može ostati pozitivan 30 dana nakon uspješnog liječenja, što je još jedan razlog da se ne testiraju asimptomatski primatelji TFM-a. Zbunjujuća situacija je kada se grčevi u trbuhu i povremena česta pražnjenja crijeva javljaju u pacijenata koji bi mogao biti nositelj C. difficile i koji je dobio TFM. Takvi pacijenti najvjerojatnije imaju postinfektivni IBS (30,37). Stoga bi u idealnom slučaju kliničar trebao moći razlikovati postinfektivni IBS od rCD kako bi se izbjeglo nepotrebno ponavljanje TFM-a.

Do danas ne postoji prihvaćeni standardni protokol za praćenje. Većina liječnika i osoblja klinike kontaktira pacijenta kako bi procijenili uspjeh liječenja i komplikacije oko 3-7 dana nakon TFM-a. Preporuča se još jedan kontakt za praćenje nakon 4-8 tjedana.

Ako pacijent razvije tekuću stolicu i ponovi se simptomi s pozitivnim testom stolice na C. difficile, TFM se smatra neuspjelim. Nedavna istraživanja zaključuju da se većina neuspjeha događa unutar 4 tjedna. Mnogi autori iznose da od slučajeva neuspjele terapije, 25% nije uspjelo unutar prvog tjedna, a pacijenti su opisani kao primarni neregirajući. Drugih 61%

nije uspjelo između 1. i 4. tjedna, a ti pacijenti se nazivaju rani sekundarni nereagirajući (41). Ostali su se smatrali kasnijim sekundarnim bez odgovora. Na temelju ovih podataka, autori su predložili praćenje pacijenata otprilike 4 tjedna nakon FMT-a.

Veliki dio zabrinutosti oko TFM-a proizlazi iz činjenice da su dugoročni rizici nepoznati. Probir darivatelja putem temeljite anamneze možda neće otkriti sve buduće rizike. Većina TFM protokola nastoji isključiti donore s metaboličkim sindromom, pretilošću, neuropsihijatrijskim poremećajima i malignim bolestima; međutim, bolest se kod donora može pojaviti kasnije. To predstavlja i zabrinutost za TFM i opravdanje za postojanje banaka stolica, budući da bi praćenje donatora i održavanje evidencije bili vjerojatniji u bankama stolica, što bi omogućilo raniju identifikaciju rizika.

### **3.5. Štetni učinci FMT-a**

Potencijalne nuspojave TFM-a mogu se kategorizirati u kratkoročne i dugoročne. Iako se kratkoročni događaji također mogu razlikovati između nuspojava povezanih s metodom isporuke ili samim TFM-om, postoji vrlo malo informacija o dugoročnim događajima s obzirom na nedostatak dugotrajnih prospektivnih ispitivanja za procjenu njegove sigurnosti (17).

#### **3.5.1. Kratkotrajne nuspojave**

Bez obzira na način isporuke, uobičajene nuspojave nakon TFM-a uključuju blagu temperaturu i blage GI simptome (nelagoda u trbuhu, nadutost, proljev, zatvor i povraćanje) koji se obično povlače unutar nekoliko tjedana. Čini se da način primjene utječe na profil nuspojava. Na primjer, visoka temperatura i porast C-reaktivnog proteina opisani su nazojejunalnim putem i rijetko su prijavljeni za aspiracijsku upalu pluća, dok su perforacija, krvarenje i učinci povezani s anestezijom opisani za kolonoskopiju. Prijenos enteričnih patogena kroz fekalni donorski materijal je rijedak s obzirom na postupak probira koji donori prolaze. Međutim, prijavljena su dva slučaja crijevne infekcije (norovirus) 2. i 12. dana nakon TFM-a (42). U literaturi je zabilježena smrtnost. Jedan slučaj opisuje aspiracijski događaj povezan s metodom isporuke TFM-a, dok je u drugom slučaju pacijent umro 13 dana nakon TFM-a od sekundarne progresivne upale pluća, zbog koje je pacijent liječen antibioticima prije

i nakon TFM-a (40). Međutim, to može biti nepovezano s TFM-om, već povezano s komorbiditetom pacijenta.

### **3.5.2. Dugotrajne nuspojave**

Najveća briga o sigurnosti TFM-a kod upalnih bolesti crijeva je procjena dugoročnih nuspojava. Međutim, zbog nedostatka dugotrajnih prospektivnih studija, nije prikupljeno puno informacija o dugoročnim nuspojavama, a mnoge su spekulativne. Veliki teoretski rizik može biti indukcija kroničnih bolesti temeljenih na promjeni crijevne mikrobiote, što uključuje pretilost, dijabetes, aterosklerozu i rak debelog crijeva. Prijavljeno je značajno povećanje tjelesne težine kod žene koja je primila TFM od donora s prekomjernom tjelesnom težinom. Primatelj je također imao prekomjernu tjelesnu težinu u vrijeme TFM-a; stoga se podaci moraju tumačiti s oprezom. Studije na glodavcima su potvrdile gore spomenutu tezu. Neke su skupine izvijestile o prijenosu kolitisa s različitih modela na miševe divljeg tipa (44). Transplantacija ljudske mikrobiote s pretilih subjekata na glodavce dovodi do pretilosti kod glodavaca, a TFM od mršavih donora povećava osjetljivost na inzulin u pretilih osoba s metaboličkim sindromom i time opravdava zabrinutost o dugoročnim rizicima TFM-a. Dugotrajno praćenje u kombinaciji s analizom pregledanih uzoraka darivatelja i primatelja bit će ključno za procjenu sigurnosti i budućih štetnih događaja.

### **3.6. Kontraindikacije za TFM**

Mnogi pacijenti i liječnici često percipiraju TFM kao “prirodni” lijek, međutim, s obzirom na činjenicu da prijenos složene mikrobiote može modificirati fenotip domaćina s nepoznatim dugoročnim učincima, poželjno je isključiti određene kategorije pacijenata u kojima isporuka TFM-a može pogoršati njihovo stanje, ili čak može biti smrtonosna (17). Na primjer, pacijenti s teškom bolešću crijeva ne mogu se podvrgnuti kolonoskopiji, dok su oni s teškom imunosupresijom i dekompenziranom cirozom jetre isključeni s obzirom na potencijalni rizik prijenosa crijevnih mikroba iz stolice donora. Međutim, nedavno su objavljene retrospektivne studije imunokompromitiranih pacijenata koji su primili TFM za liječenje rCD u kojoj su pokazali da nije bilo infektivnih komplikacija nakon TFM-a u ovih potencijalno “rizičnih” pacijenata.

## **4. Odabir optimalnog donatora za TFM za liječenje specifičnih poremećaja**

Ispravno regrutiranje zdravih donora ključno je za standardizirani i siguran postupak TFM-a. TFM se smatra sigurnim postupkom; međutim, blage nuspojave koje se mogu pripisati prijavljene su u oko jedne trećine primatelja, kao što su samoograničavajuća nelagoda u trbuhu ili promjene crijevnih navika, a nažalost, oko 2-6% pacijenata imalo je ozbiljne nuspojave, poput infekcije, relapsa već postojeće bolesti, ili smrti. Poteškoće u odabiru odgovarajućih kandidata sve su veće zbog novih zabrinutosti, kao što je mogućnost prijenosa navodnih prokarcinogenih bakterija ili potencijalni rizik od ozbiljnih infekcija opasnih po život s organizmima rezistentnim na više lijekova nakon TFM-a (35). Nedavna istraživanja pokazala su da je djelotvornost TFM-a u ponovnom liječenju CD-a, u kliničkim ispitivanjima i u drugim zdravstvenim ustanovama povezana s različitim varijablama, kao što su metode isporuke fekalne infuzije, priprema crijeva, broj infuzija, ozbiljnosti bolesti, a posebno na raznolikost mikroba i sastav presađene stolice.

Budući da je ideja da bi stopa uspješnosti TFM-a mogla biti povezana s crijevnom mikrobiotom ili drugim značajkama donora, uveden je izraz "superdonori" kako bi se označili idealni pojedinci čija bi stolica mogla osigurati bolji ishod za primatelje u usporedbi s drugima. Stoga, uz pretpostavku da su poremećaji povezani s disbiozom povezani s različitim neuravnoteženim mikrobnim potpisima, kako bi se obnovila eubioza, razumno je pretpostaviti da bi postizanje ispravnog podudaranja donor-primatelj s ciljanim TFM-om na temelju specifičnih mikrobnih poremećaja moglo biti ključ za poboljšanje TFM odziva (43). Akumuliranje dokaza jača ovu hipotezu, što dovodi do odbacivanja koncepta "jedna stolica odgovara svima" i traženja optimalnog donora, kao i u drugim postupcima transplantacije organa.

### **4.1. Infekcija *Clostridium difficile***

Istraživanje idealnog donora u rekurentnom CD-u očito je široko raspravljena tema proučavanja. Na primjer, jedna studija identificirala je optimalnog donatora među devet zdravih vegetarijanskih ili veganskih kandidata, odabirom kandidata koji je imao uravnotežen omjer Bacteroidetes/Firmicutes, najveću alfa raznolikost među ispitanim osobama i visoku

koncentraciju butirata (28). Nakon 10 tjedana od jednog ili višestrukog TFM-a, niti jedan od 10 pacijenata nije doživio recidiv CD-e. Od interesa, crijevni virom također može igrati ulogu u liječenju CD-e.

Promjene enteričkog viroma obilježene povećanjem brojnosti Caudovirales, zajedno sa smanjenim Caudovirales raznolikosti, bogatstvo i ujednačenost zabilježeni su kod pacijenata s CD-e. Eeradikacija CD-a bila je povezana s kolonizacijom većeg broja kontiga Caudovirales dobivenih od donora otkrivenih tijekom praćenja. Ovi nalazi bi mogli objasniti zašto je infuzija bakterijskog fekalnog filtrata rezultirala učinkovitim liječenjem CD, te preusmjerila pozornost na važnost bakteriofaga i na potencijalnu ulogu odabira donora na temelju njihovog crijevnog viroma (25,41). Neki su autori naveli da bi odabir specifičnih enteričkih bakterijskih sojeva s bakterijskim kulturama od zdravih donora za pripremu mješavine zamjene stolice mogla biti pobjednička strategija za liječenje recidivirajućeg kolitisa *C. difficile* otpornog na antibiotike (40). Međutim, vjerojatno je da relevantni utjecaj na uspjeh TFM-a kod CD-e ovisi o prijenosu kompletnog fekalnog mikrobioma, a ne specifičnih bakterijskih sojeva.

## **4.2. Upalne bolesti crijeva**

Mnoga istraživanja analizirala su mikrobiološki profil donora i pokušala ga povezati s kliničkim i laboratorijskim ishodima kod pacijenata s upalnim bolestima crijeva (IBD). Klinički ishodi i imunološke promjene nakon TFM-a kod pacijenata s IBD-om bili su značajno povezani s varijacijama nekoliko specifičnih sojeva u primatelja fekalne mikrobiote. Na primjer, intenzivan TFM kod pacijenata s ulceroznim kolitisom (UK) bio je povezan s negativnim ishodima u slučaju obilja *Fusobacterium* spp i *Sutterella* spp u fekalnoj mikrobioti primatelja nakon TFM-a. Studija koja je uključivala refraktorne pacijente s UK-om izvijestila je da je prethodno liječenje antibiotikom plus ponovljeni TFM uz korištenje fekalnog materijala od donora s visokim bakterijskim bogatstvom i visokom relativnom količinom *Akkermansia muciniphila*, neklasificirane *Ruminococcaceae* i *Ruminococcus* spp., vjerojatnije da će izazvati remisiju u usporedbi sa samim antibioticima (44). Kao što je također opisano u drugim studijama, vjerojatno je da bi odabir donora na temelju njihovog taksonomskog sastava, posebno niske ili velike količine specifičnih sojeva, mogao odražavati mogućnost budućih ispitivanja kod IBD-a. U tu svrhu proučavaju se metode koje imaju za cilj sprječavanje upalnog

odgovora crijevnog imunološkog sustava primatelja odabirom kompatibilnih donora na njihovim mikrobnim profilima. Crijevni virom mogao bi predstavljati potencijalni marker za TFM odgovor u bolesnika s UK (42). Konkretno, rezultati iz male serije slučajeva govore da su ispitanici koji su odgovorili na TFM već pokazali, prije nego što su bili podvrgnuti TFM-u, značajno niže eukariotsko virusno bogatstvo od onih koji nisu odgovorili. Bogatstvo donorskog viroma nije povezano s ishodom TFM-a, kao što je umjesto toga predloženo za bakterije.

### **4.3. Crohnova bolest**

Literatura o TFM-u Crohnovoj bolesti (CB) je ograničena i raznolika. Bolesnici s CB pokazuju izrazite razlike u distribuciji bolesti i kliničkim fenotipovima, od kojih svaki ima vjerojatno različitu reakciju na TFM. Do danas nije bilo nastavnih istraživanja TFM-a na CB-u. Stope kliničke remisije u nekontroliranim kohortnim studijama i serijama slučajeva uvelike su varirale od 0 do 76% (45). Meta-analiza 6 kohortnih studija (71 pacijent) utvrdila je zbirni udio bolesnika s CB-om koji su postigli kliničku remisiju s TFM-om bio 52% (95% CI 31-72%) sa značajnom heterogenošću i pristranošću u publikaciji (46).

Trajnost i održavanje odgovora kod CB-a procijenjeni su u 2 nedavne pilot studije. Nekontrolirana prospektivna kohortna studija pokazala je srednje vrijeme kliničkog odgovora od 125 dana nakon jedne kolonoskopske infuzije TFM-a, pri čemu je 63% pacijenata bilo u stanju održati klinički odgovor daljnjih 125 dana s drugim TFM tretmanom (45). Pilot randomizirano istraživanje od 17 pacijenata s CB-om koristio je TFM ( $n = 8$ ) ili placebo ( $n = 9$ ) za održavanje remisije nakon nedavne pojave CB-a liječenih kortikosteroidima. Stopa kliničke remisije u 10. i 24. tjednu u ruci TFM bila je 87,5% (7/8) odnosno 50% (4/8), dok se aktivnost endoskopske bolesti smanjila nakon FMT ( $p = 0,03$ ). Međutim, niti jedan pacijent nije zadovoljio primarni cilj mikrobnog presađivanja donora sa Sorensenovim indeksom  $>0,6$  (46).

### **4.4. Pretilost i metabolički sindrom**

Pretilost je poremećaj karakteriziran prekomjernim taloženjem masnog tkiva. Metabolički sindrom karakterizira konstelacija znakova kao što su središnja pretilost, hipertenzija, dislipidemija i hiperglikemija koji povećavaju rizik za razvoj srčanih bolesti i

dijabetes melitusa. Nedavne studije pokazuju da mikrobiota crijeva može biti uključena u patofiziologiju pretilosti. Metagenomske studije karakterizirale su mikrobiom crijeva u mršavih i pretilih osoba i izvijestile o značajnim razlikama između njih. Mikrobiota pretilih crijeva ispitanih miševa pokazala je povećanje omjera Firmicutes i Bacteroidetes, te je imala povećan kapacitet za ekstrakciju energije iz unosa hranom (44). Istraživanja su pokazala da je kolonizacija miševa bez klica s pretilom mikrobiotom rezultirala značajno većim povećanjem adipoznosti od onih presađenih s mršavom mikrobiotom. Postojala je niža prevalencija pretilosti među onima s visokim brojem gena (mjera bogatstva crijevne mikrobiote). Utvrđeno je da pretile osobe imaju relativno obilje gena uključenih u proizvodnju vodika i metana, te relativno smanjenje gena povezanih s proizvodnjom sumporovodika. Prijenos crijevne mikrobiote s ljudskih blizanaca koji nisu u skladu s pretilošću miševa bez klica doveo je do veće adipoznosti i tjelesne mase kod miševa kojima je presađena pretila mikrobiota (43). Kada su pretili presađeni miševi bili smješteni zajedno s mršavim presađenim miševima, miševi s transplantacijom pretilih bili su zaštićeni od razvoja povećane masnoće i tjelesne mase. Utvrđeno je da se to događa putem koprofagije i povezano je s prijenosom mršave mikrobiote (i posebno Bacteroidetes) u pretilih presađenih miševa.

Promijenjena mikrobiota pronađena u pretilih osoba može ih predisponirati na pretilost kroz povećanu ekstrakciju energije, ili možda kroz interakciju s pristupom crijeva i mozga što dovodi do smanjenog izlaza energije ili kroz utjecaj na sitost. Nedavno je mala dvostruko slijepa, randomizirana, kontrolirana studija pokazala da transplantacije fekalija s mršavih na pretilih (s metaboličkim sindromom) pojedinaca rezultiraju poboljšanom osjetljivošću na inzulin, povećanom raznolikošću crijevnih mikroba i povećanjem bakterija koje proizvode butirat (*Roseburia intestinalis*) u pretilih primatelja (16,25). Ova studija pokazuje dokaz principa za buduću studiju TFM-a za liječenje pretilosti, metaboličkog sindroma i dijabetes melitusa. S druge strane, potencijal crijevne mikrobiote da utječe na debljanje doveo je do prijedloga da bi se indeks tjelesne mase darivatelja možda trebao uzeti u obzir pri odabiru kandidata za donore za TFM.

#### **4.5. Nove indikacije**

Nekoliko pretkliničkih i kliničkih studija podržalo je obrazloženje odabira donora na temelju mikrobnog profila crijeva u drugim poremećajima povezanim s crijevnom disbiozom.

U području liječenja protiv raka, zabilježeno je da mikrobiota može utjecati na odgovor kemoterapije. Pretkliničke studije otkrile su kliničko poboljšanje u mišjim modelima melanoma na anti-PD-1 terapiji koji su primili TFM od donatora s mikrobnim potpisom melanoma koji je sličan melanomu (s velikom alfa raznolikošću i obiljem Ruminococcaceae, Faecalibacterium, Bifidobacterium longum, Colofalinci i Enterococcus faecium) u usporedbi s miševima koji su primili mikrobiom “ne-reagirajući” (obilježen niskom mikrobnom raznolikošću i visokom relativnom brojnošću Bacteroidales) (14,17,19). Ipak, ispitivanja na ljudima, koja testiraju učinak TFM-a u povećanju odgovora na terapije raka, još su u tijeku.

Nedavno je randomizirano placebo kontrolirano ispitivanje TFM-a u IBS-u izvijestilo da je obilje Streptococcus, Dorea, Lactobacillus i Ruminococcaceae spp. u mikrobioti donora povezano s učinkovitošću u ublažavanju simptoma IBS-a (33). Zanimljivo je da je malo otvoreno kliničko ispitivanje procijenilo učinak produljenog TFM-a s prethodnim liječenjem antibioticima u djece s autizmom; autori su izvijestili o smanjenju gastrointestinalnih simptoma i poboljšanju ponašanja, zajedno s povećanjem broja primatelja određenih rodova (Bifidobacterium, Prevotella i Desulfovibrio) (36). Suprotno tome, Prevotella i Desulfovibrio su bili više zastupljeni u primatelja nakon TFM-a nego u uzorcima donora, što sugerira da su nepoznati čimbenici promijenili crijevni ekosustav, čineći ga gostoljubivijim za ove sojeve.

U kontekstu metaboličkih bolesti, učinak alogenog TFM-a nakon Roux-en-Y želučane premosnice uspoređen je s davateljima metaboličkog sindroma na metabolizam glukoze i druge parametre kod pacijenata s metaboličkim sindromom koji nisu bili liječeni. Autori su procijenili smanjenje osjetljivosti na inzulin kod primatelja koji su primili TFM od darivatelja s metaboličkim sindromom u usporedbi s korištenjem post-kirurških donora. Štoviše, identificirali su nekoliko sekvenci koje bi mogle predvidjeti metabolički odgovor, sugerirajući prijenosni mehanizam inzulinske rezistencije vezan za mikrobiotu. Druga studija izvijestila je o značajnom povećanju osjetljivosti na inzulin, zajedno s promijenjenim sastavom mikrobiote, kod pacijenata s metaboličkim sindromom koji su primali alogeni TFM od mršavih donora u usporedbi s onima koji su bili podvrgnuti autolognom TFM-u (45).

Do danas, ovi rezultati izgledaju obećavajuće, ali djelomično kontroverzni; stoga, nalaze treba potvrditi jačim dokazima i standardiziranim kliničkim ispitivanjem. Potrebna su



daljnja istraživanja kako bi se identificirao povoljan mikrobní potpis donora ili druge idealne značajke u okruženju specifičnim za bolest.

## 5. Aspekti sestrinske skrbi kod fekalne transplantacije

Važno je da medicinske sestre provedu temeljitu sestrinsku procjenu prije TFM tretmana kako bi saznale o osnovnom statusu aktivnosti bolesti pacijenta. Neki pacijenti mogu imati blage perzistirajuće simptome bolesti koji mogu zbuniti simptome doživljene tijekom TFM liječenja. Simptomi CD-e, CB-i i UK-a su slični i uključuju bol u truhu, grčeve, učestalost stolice, hiperaktivne zvukove crijeva, rijetku tekuću stolicu i akutno zbivanje. Ključne sestrinske dijagnoze iz procjene pacijenata s CDI i UC mogu uključivati (47):

- akutna bol povezana s abdominalnim grčevima i nadutošću
- manjak volumena tekućine, narušen integritet kože i/ili narušena socijalna interakcija povezana s čestim i rijetkim stolicama
- neuravnotežena prehrana: manje od potreba tijela zbog anoreksije ili smanjene apsorpcije hranjivih tvari iz GI trakta
- neučinkovito suočavanje s ponovljenim akutnim epizodama simptoma bolesti.

Osim toga, noćna stolica može dovesti do nedostatka sna, dnevne pospanosti, umora, razdražljivosti i letargije. Pacijenti s UK-om također mogu imati različite količine krvi u stolici. Pacijentice s UK-om mogu prijaviti pogoršanje simptoma tijekom menstrualnog ciklusa. Literatura sugerira da bi fiziološke i kliničke učinke tijekom menstrualnog ciklusa trebalo uzeti u obzir pri procjeni aktivnosti bolesti. Dokumentacija o osnovnoj procjeni vrijedna je i za pacijente i za medicinske sestre u procjeni i rješavanju simptoma unutar procedure i nakon tretmana (48). Dijagnoza CDI obično se potvrđuje laboratorijskim testiranjem na toksin C. difficile B lančanom reakcijom polimeraze (PCR). Endoskopska procjena može se napraviti i u pacijenta s CDI i u UK kako bi se procijenio opseg bolesti.

Prije početka liječenja TFM-om, sve pacijentice moraju imati negativan test urina na trudnoću zbog nepoznatih rizika za fetus. Rizici za dojene bebe također su nepredvidivi, a dojiljama nije dopušteno liječenje TFM-om. Uobičajene narudžbe lijekova za prethodnu terapiju mogu uključivati dnevne doze antibiotske terapije, pripravak za crijeva od polietilen glikola noć prije prvog dana liječenja TFM za niži GI put primjene (npr. kolonoskopija) ili inhibitora protonske pumpe ujutro na dan liječenja. Trenutno ne postoji klinički standardiziran protokol, a razlike mogu biti specifične za potrebe i stanje pacijenta, preferencije zdravstvenih radnika i/ili zahtjevi protokola.

## 5.1. TFM protokol

Liječenje se može sastojati od jedne doze TFM-a ili više doza ovisno o stanju pacijenta, pacijentovom odgovoru tijekom liječenja i učinkovitosti liječenja. Neka istraživanja su uspješno koristila pripravak smrznute stolice otopljen prije primjene TFM-a. Medicinska sestra mora osigurati da se uzorak svježih stolice priprema se miješanjem sa zagrijanom (37 °C) sterilnom fiziološkom otopinom pomoću konvencionalne miješalice namijenjene za tu svrhu. Fekalni produkt se zatim filtrira pomoću dva komada gaze ili cjedila od nehrđajućeg čelika kako bi se uklonili veliki sedimenti, a filtrat se podijeli u alikvote. Za udobnost pacijenta, medicinska sestra TFM pripravak stavlja u vodenu kupelj (37 °C) prije nego što se unese u primateljevo debelo crijevo, smanjujući pojavu grčeva u abdomenu (49). Retencijski klistir je najčešći način primjene FMT-a. Kada se retencijski klistir koristi kao način primjene, pacijenti obično primaju dvije doze svakih 15 minuta što je ukupno 6 do 8 doza tijekom 1 sata. Cilj svakog tretmana je da pacijent zadrži sadržaj FMT pripravka što je dulje moguće, ali po mogućnosti najmanje 1 sat. Medicinska sestra prati i promatra pacijenta 30 minuta nakon posljednje dvije doze TFM tretmana. Vitalni znakovi, udobnost, bol i moguće komplikacije trebaju biti uključeni u sestrinsku procjenu ovih pacijenata.

## 5.2. Pozicioniranje pacijenta

Put primjene i položaj pacijenta ovise o stanju, preferencijama liječnika i/ili zahtjevima protokola. Pacijenti za aplikaciju u donji GI trakt se postavljaju u lijevi bočni položaj za retencijski klistir, sigmoidoskopiju ili kolonoskopiju. Medicinske sestre će morati procijeniti potrebu za sedacijom i/ili liječenje boli. Tijekom primjene TFM-a putem retencijske klistire, od pacijenata se povremeno traži da se rotiraju 180 stupnjeva u desni bočni položaj i natrag u lijevi bočni položaj (50). Smatra se da promjene položaja potiču kretanje TFM preparata kroz cijelo debelo crijevo, od silaznog debelog crijeva do transverzalnog kolona do uzlaznog kolona. Sigmoidoskopija omogućuje aplikaciju preparata TFM u proksimalni segment debelog crijeva u odnosu na klistir te može biti od veće koristi za bolničke pacijente koji imaju poteškoća s zadržavanjem biološkog materijala. Slično, TFM putem kolonoskopije omogućuje infuziju TFM preparata u cijelo debelo crijevo. Također se može obaviti potpuni endoskopski pregled debelog crijeva i odrediti komorbidna stanja koja mogu utjecati na pacijentov odgovor na

terapiju. Prednost primjene ove endoskopske metode jest u tome što se može aplicirati u samo jako zahvaćena područja crijevnog trakta.

Bilo koja vrsta rektalnog tretmana može biti fizički neugodna. Tu je i element osobnog dostojanstva koji je ugrožen. Medicinske sestre mogu pomoći poboljšati dostojanstvo pacijenta tijekom TFM tretmana tako što će osigurati privatnost, držeći tijelo pokriveno osim rektalnog područja, biti mirne i bitne u pogledu postupaka i objašnjavajući pacijentu svaki korak procesa. Medicinske sestre također mogu pomoći da se pozornost pacijenta odvraća od neugodnih zahvata pružanjem mogućnosti aktivnosti kao što je gledanje filma ili druge aktivnosti koje se mogu obavljati dok leži (50,51). Dob, spol i razina obrazovanja mogu utjecati na odluku pacijenta o prisutnosti člana obitelji tijekom FMT tretmana. Medicinske sestre trebaju postavljati specifična pitanja kako bi odredile pacijentov izbor i pomogle u olakšavanju odgovarajućih potreba prije početka primjene TFM-a.

Rektalna infuzija TFM-a može uzrokovati da pacijent doživi iznenadnu potrebu za eliminacijom crijeva. Pružanjem princeze uz krevet, medicinske sestre mogu ukloniti osjećaj neugode. Lak pristup kupaonskim maramicama, osvježivaču zraka i ostalim potrepštinama također je važan za smanjenje njihove anksioznosti u vezi s postupkom. Pokazujući osjetljivost na potrebe pacijenta, medicinske sestre mogu zaštititi dostojanstvo svojih pacijenata i osigurati da se osjećaju ugodno tijekom TFM tretmana.

Mehanizam primjene TFM-a kroz gornji GI trakt uključuje nazogastričnu sondu i endoskopiju. Pacijenti će morati sjediti uspravno pod kutom od 45 do 90 stupnjeva kako bi se smanjio rizik od regurgitacije i aspiracije (51). Umetanje nazalnih cijevi i/ili endoskopski zahvati mogu uzrokovati bol i nelagodu. Medicinske sestre moraju komunicirati s liječnikom i/ili timom za anesteziju kako bi pružile odgovarajuću udobnost te upravljale pojavom boli kod pacijenta, kao i odgovarajuću sestrinsku procjenu i njegu. Medicinske sestre igraju važnu ulogu u informiranju pacijenta o svakom koraku, pomažući im da se pozicioniraju i uče tehnikama smanjivanja tjeskobe.

### **5.3. Uloga medicinske sestre tijekom postupka TFM-a**

Tijekom liječenja TFM-om ljudska stolica se tretira kao biološka opasnost II razine. Medicinske sestre imaju ključnu ulogu u kontroli infekcije tijekom TFM-a kako bi spriječile prijenos infekcije, posebno u slučaju CD. Higijena ruku mora se obaviti pri ulasku u prostoriju.

Što je još važnije, prije napuštanja bolesničke sobe, higijena ruku mora se obaviti sapunom i vodom, a zatim dezinfekcijskim sredstvom na bazi alkohola. Zdravstveni radnici i posjetitelji koji ulaze u prostoriju moraju uvijek nositi rukavice i ogrtače (51). Okolišno čišćenje površina treba provoditi pomoću dezinfekcijskih maramica koje sadrže klor i/ili sporicide jer spore *C. difficile* mogu preživjeti na neživim predmetima nekoliko mjeseci do godine. Osim toga, svi u prostoriji za tretman trebaju nositi zaštitu za oči tijekom svih slučajeva primjene TFM-a kako bi se smanjio rizik od izloženosti patogenima od slučajnog prskanja.

Svakog pacijenta treba stalno procjenjivati, osigurati udobnost i sposobnost podnošenja volumena u svakom koraku. Tijekom primjene TFM putem retencijskog klistira, neki pacijenti možda neće moći tolerirati početni klistir zbog osjećaja koji dovodi do trenutnog curenja i možda će se morati prekinuti postupak liječenja. Procjena pacijenta treba uključivati vitalne znakove, razinu boli i sve druge poteškoće, poput anksioznosti ili neudobnog položaja (52). Nuspojave se mogu na odgovarajući način riješiti uspoređivanjem prethodnog postupka s procjenom i simptomima unutar postupka i nakon liječenja.

Intraproceduralni simptomi i simptomi nakon liječenja prijavljeni kod pacijenata slični su onima koje doživljavaju pacijenti koji boluju od CD i UK. Uobičajeni simptomi povezani s liječenjem uključuju nadutost/napuhavanje, bolove u abdomenu/grčeve, proljev, krv u stolici i umor. Groznica, GI krvarenje, glavobolja, mučnina, povraćanje, zatvor i znakovi iritabilnog debelog crijeva drugi su prijavljeni štetni simptomi. Antipiretici i antihistaminici prije liječenja mogu pomoći u kontroli simptoma imunološkog odgovora bolesnika kao što je groznica. Osim groznice nijedna od nuspojava nije klasificirana kao izravno povezana s TFM-om. Kod primjene kroz gornji GI trakt, medicinske sestre trebaju pratiti znakove povećanog intraabdominalnog tlaka, što dovodi pacijenta u veći rizik od povraćanja i aspiracije (53). Proceduralno umetanje bilo koje cijevi (NG, ND i NJ) i opsega (gornja endoskopija, sigmoidoskopija i kolonoskopija) također povećava rizik od perforacije GI trakta kod pacijenata tijekom TFM-a. Perforacija GI trakta može imati ozbiljne posljedice kao što je peritonitis orsepsa. Stoga je sestrinska procjena tijekom i nakon TFM-a važna za procjenu i rješavanje svih komplikacija koje se mogu pojaviti.

## 5.4. Postupak nakon TFM-a

Pacijenti liječeni TFM-om u ambulantnim uvjetima obično se prate 30 minuta nakon tretmana i mogu ići kući. Neki liječnici mogu propisati lijekove protiv motiliteta kako bi pomogli zadržati TFM preparat. Pacijenti mogu nastaviti s normalnom prehranom nakon primanja TFM-a putem primjene donjeg GI, ali se preporučuje mirovanje u krevetu najmanje 2 sata kako bi se smanjila GI aktivnost i povećalo vrijeme zadržavanja pripravka TFM-a. Nakon toga, pacijentima je dopušteno nastaviti sve uobičajene fizičke aktivnosti (51). Pacijentima koji primaju liječenje putem gornjeg GI puta primjene dopušteno je da se vrate normalnoj prehrani i tjelesnim aktivnostima odmah nakon otpusta.

Pacijente je potrebno educirati o nuspojavama i kako ih odmah prijaviti odjelnom liječniku. Kao i u svakom kliničkom ili istraživačkom okruženju, pacijenti i njihove obitelji su obaviješteni o svim preporučenim promjenama njihovog liječenja. Za pacijente je važno da se posavjetuju sa svojim zdravstvenim timom prije nego prestanu uzimati bilo koji lijek nakon TFM-a. Upute za otpust trebaju sadržavati informacije o nastavku normalne prehrane i tjelesnoj aktivnosti. Pacijente također treba informirati o potrebi naknadnih posjeta klinici, laboratorijskim pretragama i eventualno kolonoskopijom za procjenu kliničke remisije. Konačno, medicinske sestre imaju važnu ulogu u pripremi i edukaciji pacijenata za dugotrajnu samoprocjenu i održavanje remisije (52). Popuštanje simptoma bez relapsa unutar 8 tjedana od liječenja TFM-om smatra se uspješnim liječenjem CD. Međutim, ne preporučuje se laboratorijsko ispitivanje *C. difficile* toksina B PCR-om jer se pacijenti mogu kolonizirati bez razvoja bolesti. Kod pacijenata s UK, klinički odgovor može se mjeriti pomoću alata za procjenu aktivnosti ulceroznog kolitisa. Usporedba simptoma prije liječenja i rezultata ponovne procijene medicinska sestra može se koristiti u svrhu mjerenja kliničkog odgovora.

## 6. Zaključak

Složena i dinamična crijevna mikrobiota smatra se ključnim čimbenikom koji utječe na ljudsko zdravlje. Alternacije u bakterijskoj zajednici uočene kod mnogih bolesti daju nam priliku da istražimo i analiziramo nove terapijske metode. Fekalna transplantacija je općenito siguran terapijski postupak, ali slično kao i sva druga terapijska sredstva, ima potencijalne štetne učinke. Najčešće deklarirane nuspojave su mučnina/povraćanje, nadutost, nelagoda u trbuhu i proljev. Učinkovitost fekalne transplantacije kao terapijske metode u različitim bolestima zahtijeva daljnja istraživanja. U posljednje vrijeme, mnoga klinička ispitivanja i izvještaji o slučajevima pokazali su da je fekalna transplantacija korisna primarna terapijska metoda kod bolesti koje je teško liječiti, kao što su ulcerozni kolitis, upalne bolesti crijeva, pretilost, neuropsihijatrijska stanja, iritabilni kolon. Ipak, stope odgovora nisu bile tako značajne kao kada se fekalna transplantacija koristila za *Clostridium difficile*. Iako su ovi podaci ohrabrujući i u određenoj mjeri potvrđuju koncept, dostupna istraživanja ne podržavaju sve češće provođenje.

Fekalnu transplantaciju treba poboljšati u drugim indikacijama osim za infekciju *Clostridium difficile*. U bliskoj budućnosti bit će moguće testirati primatelje i donore prije samog postupka. Ovaj pristup mogao bi omogućiti uparivanje pacijenata s optimalnim donorima stolice za svaku indikaciju u obliku lijeka temeljenog na pacijentu ili s intenzivnim doziranjem s više donora kod bolesnika s upalnim bolestima crijeva. U bliskoj budućnosti bit će moguće testirati primatelje i donore prije fekalne transplantacije.

Aspekti sestrinske skrbi kod fekalne transplantacije upravo leži u dobroj procijeni pacijenta, pripremi i promatranju nakon samog postupka. Fekalna transplantacija svakako može biti neugodna za samog primatelja, s obzirom da se radi o specifičnom postupku te medicinska sestra treba educirati pacijenta o svim prednostima postupka, pružiti psihološku podršku kao i osigurati privatnost koja je u ovom postupku vjerojatno i među najvažnijim aspektima. Medicinske sestre svojom kontinuiranom edukacijom idu u korak s napretkom medicine, što fekalna transplantacija zapravo i jest te na taj način osiguravaju najkvalitetniju i najnapredniju sestrinsku skrb.

## 7. Literatura

1. Chin SM, Sauk J, Mahabamunuge J, Kaplan JL, Hohmann EL, Khalili H. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a single-center experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:597–599.
2. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1044–1049.
3. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2013;78:240–249.
4. Gerding DN. Metronidazole for *Clostridium difficile*-associated disease: is it okay for Mom? *Clin Infect Dis*. 2005;40:1598–1600.
5. Sadowsky MJ, Khoruts A. Faecal microbiota transplantation is promising but not a panacea. *Nat Microbiol*. 2016;1:16015.
6. Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. *Clin Endosc*. 2016;49:257–265.
7. Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:693–702.
8. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:609–616.
9. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407–415.
10. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1515–1522.
11. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–498.



12. Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, et al. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2016;46:479–493.
13. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) *Clin Infect Dis.* 2018;66:987–994.
14. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:479–493.
15. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013;69:42–51.
16. Den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013;54:2325–2340.
17. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016;535:85–93.
18. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352:539–544.
19. Chang C, Lin H. Dysbiosis in gastrointestinal disorders. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016;30:3–15.
20. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med.* 2016;22:1079–1089.
21. Poretzky R, Rodriguez RLM, Luo C, Tsementzi D, Konstantinidis KT, Rodriguez-Valera F. Strengths and limitations of 16S rRNA gene amplicon sequencing in revealing temporal microbial community dynamics. *PLoS.* 2014;9:3827.
22. Mizrahi - Man O, Davenport ER, Gilad Y, White BA. Taxonomic classification of bacterial 16S rRNA genes using short sequencing reads: evaluation of effective study designs. *PLoS.* 2013;8:53608.
23. Suau A. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009;65:4799–4807.

24. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect. Dis.* 2015;15:1211–1219.
25. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 2014;32:834–841.
26. Schluter J, Foster KR, Ellner SP. The evolution of mutualism in gut microbiota via host epithelial selection. *PLoS Biol.* 2015;10:100-142.
27. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2016;326:1694–1697.
28. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K. et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut.* 2013;62:1591–1601.
29. Moya A, Ferrer M. Functional redundancy-Induced stability of Gut microbiota subjected to disturbance. *Trends Microbiol.* 2016;24:402–413.
30. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:237-265.
31. Rodriguez JM. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2016;26:260-350.
32. Ruggiero M. Fecal microbiota transplantation and the brain microbiota in neurological diseases. *Clin Endosc.* 2016;49:579.
33. Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1065–1071.
34. Zhang SL, Wang SN, Miao CY. Influence of microbiota on intestinal immune system in ulcerative colitis and its intervention. *Front Immunol.* 2017;8:1674.
35. Kelly BJ, Tebas P. Clinical practice and infrastructure review of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Chest.* 2018;153:266–277.
36. McCune VL, Struthers JK, Hawkey PM. Faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:201–206.
37. Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology lecture: intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:177–185.

38. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:142–149.
39. Allegretti JR, Kassam Z, Osman M, Budree S, Fischer M, Kelly CR. The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:18–29.
40. Kim KO, Schwartz M, Gluck M. Reducing cost and scheduling complexity of fecal microbiota transplantation by using universal donor over patients-directed donors in patients with recurrent *Clostridium difficile* infections. *Gastroenterology*. 2018;154(1):191.
41. Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. *J Dig Dis*. 2019;20:401–408.
42. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, Mattila E, Hillilä M, Punkkinen J, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:1321–31.
43. Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1043–50.
44. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:240–8.
45. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2020;69:859–67.
46. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:155–65.
47. Haifer C, Leong RW, Paramsothy S. The role of faecal microbiota transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;55:8–16.
48. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial *Gastroenterology* 2015:102-109.

49. 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;149:110–118.
50. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389:1218–28.
51. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:156–64.
52. Kaseb HO, Novotne T. The changing face of *Clostridium difficile* in critical care. *Nurs 2013 Crit Care*. 2013;8(3):26-34.
53. Johnson J. Setting up an isolation and treatment unit for *C difficile*. *Nurs Times*. 2008;104(25):30-31.

## **8. Popis tablica**

Tablica 1. Prikaz prednosti i slabosti modaliteta, izvor: Kim KO, Gluck M: Transplantacija fekalne mikrobiote: ažuriranje kliničke prakse. Clin Endosc. 2019;52(2):137-143.



Sveučilište  
Sjever



IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, FATMA BOGJANOVIĆ CRNOJA (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom TRANSPLANTACIJA FETALNE MIKROBOTE (upisati naslov) te da u navedenom radu nisam na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Bogdan  
-----  
(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, FATMA BOGJANOVIĆ CRNOJA (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom TRANSPLANTACIJA FETALNE MIKROBOTE (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:  
(upisati ime i prezime)

Bogdan  
-----  
(vlastoručni potpis)