

Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease; Case Series

Naser Ebrahimi Daryani¹, Tina Deihim², Hanieh Paydari³, Ali Niksirat^{2,*},
Masoud Alebouyeh⁴, Fahimeh Sadat Gholam Mostafaei⁴

¹ Professor, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Resident of Internal Medicine, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ General Practitioner, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴ Research Center of Food and Water Borne Diseases, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is associated with more severe disease, longer hospital admission, higher treatment costs, higher risk of colectomy and mortality rate. The classic endoscopic view of the disease is adherent whitish-yellowish multifocal membrane, defined as "pseudo-membrane". Using stool polymerase chain reaction (PCR) is the best way for identifying this organism. Patients with mild to moderate infection are treated with oral metronidazole, while severe infections are treated with oral vancomycin for 10 days. The first recurrence of *clostridium difficile* infection is treated with the same regimen as the initial episode, however the second recurrence is treated with vancomycin pulse therapy. In the third recurrence, fecal microbiota transplantation (FMT) is one of the treatment choices. This study is a report of three successful FMT in our patients.

Keywords: Inflammatory bowel disease, *Clostridium difficile*, Fecal microtrobia transplantation, Recurrent infection

please cite this paper as:

Ebrahimi Daryani N, Deihim T, Paydari H, Niksirat A, Alebouyeh M, Gholam Mostafaei F. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium Difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease; Case Report. *Govaresh* 2017;22:171-176.

*Corresponding author:

Ali Niksirat, M.D

Imam Khomeini Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 88793896

Fax: + 98 21 88799840

E-mail: ali.niksirat@yahoo.com

Received: 10 Jun. 2017

Edited: 24 Aug. 2017

Accepted: 25 Aug. 2017

گزارش موارد استفاده از پیوند میکروبیوتای مدفوعی در بیماران التهابی روده

با عفونت های راجعه کلستریدیوم دیفیسیل در ایران

ناصر ابراهیمی دریانی^۱، تینا دیهیم^۲، هانیه پایداری^۳، علی نیک سیرت^{۴*}، مسعود آل بویه^۴، فهیمه سادات غلام مصطفایی^۴

^۱ استادا، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲ دستیار تخصصی بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۳ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۴ مرکز تحقیقات بیماری های منتقله از راه آب و غذا، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

بروز عفونت کلستریدیوم دیفیسیل در بیماران با بیماری التهابی روده^۱، با دوره ی شدیدتر، مدت زمان بیشتر بستری در بیمارستان، هزینه های بالاتر درمانی، احتمال بیشتر کولکتومی و مرگ و میر بیشتر همراه است. هنگامی که کولونوسکوپی در این بیماران انجام می شود، یافته ی کلاسیک شامل گستره ی چسبنده زرد و سفید رنگ چند کانونه "غشای کاذب" می باشد. استفاده از روش واکنش زنجیره پلی مراز^۲ بر روی نمونه مدفوع برای یافتن این ارگانیزم ارجح می باشد. بیماران با عفونت خفیف تا متوسط با استفاده از مترونیدازول خوراکی و بیماران با عفونت شدید با استفاده از وانکومایسین خوراکی به مدت ده روز درمان می شوند. اولین عود کلستریدیوم دیفیسیل با همان رژیم اولیه و عود دوم با دریافت پالس وانکومایسین درمان می شود. در صورت عود سوم، پیوند مدفوعی میکروبیوتای^۳ (FMT) می تواند انجام شود. در این مقاله سه مورد از درمان موفق FMT گزارش شده است.

کلید واژه: بیماری التهابی روده، کلستریدیوم دیفیسیل، عفونت تکرار شونده کلستریدیوم دیفیسیل، FMT

گوارش/ دوره ۲۲، شماره ۳/ پاییز ۱۳۹۶/ ۱۷۶-۱۷۱

1. Inflammatory bowel disease (IBD)
2. Polymerase chain reaction (PCR)
3. Fecal Microbiota transplant (FMT)

درمانی یا بیماری های رایج اتفاق بیفتد. (۱) در دو دهه ی اخیر میزان بروز آن در کشورهای آسیایی و همچنین کشور ایران رو به افزایش بوده است. (۲) تشدید علائم در این بیماران ممکن است به درمان ناکافی یا بیماری التهابی روده زمینه ای نسبت داده شود. با این حال عفونت های اضافه شونده مثل ویروس سیتومگال و کلستریدیوم دیفیسیل می تواند در شعله ور شدن و عارضه دار شدن بیماری نقش ایفا کند. (۳) کلستریدیوم دیفیسیل یک باسیل بی هوازی اسپوردار گرم مثبت است که بطور طبیعی در دستگاه گوارش تحتانی کلونیزه شده و باعث عفونت می شود. (۴) سویه های مولد سم که باعث ایجاد علائم می شوند، توکسین A انتروتوکسیک و توکسین B سیتوتوکسیک را تولید می کنند. در مقابل، گونه های غیر سمی از کلستریدیوم دیفیسیل بطور معمول تنها باعث کلونیزاسیون بدون علامت می شوند. (۵) کلستریدیوم دیفیسیل از علل مهم کولیت های عفونی بوده و می تواند با تب، لکوسیتوز، هیپوآلبومینمی، درد شکم، اسهال آبکی و حتی کولیت های برق آسا خودش را نشان دهد. (۶) عوامل خطر عفونت با کلستریدیوم دیفیسیل شامل التهاب کولون، شدت بیماری IBD و درمان با سرکوبگرهای ایمنی^۱ می باشد. (۷) (۸)

1. Immune suppressors

سابقه یا زمینه:

کولیت اولسروز یک بیماری مزمن است که با التهاب مخاطی محدود به کولون مشخص می شود. رکتوم را در ۹۵ درصد موارد درگیر می کند و ممکن است تمام یا قسمت هایی از روده بزرگ را درگیر کند. شاه علامت بالینی این بیماری، اسهال خونی اغلب با نشانه های برجسته ی فوریت دفع و تنموس می باشد. بیماری با دوره های تشدید و خاموشی مشخص می شود که ممکن است بطور خودبخودی یا در پاسخ به تغییرات

*نویسنده مسئول: علی نیک سیرت

تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی،

بخش بیماری های داخلی

تلفن: ۰۲۱-۸۸۷۹۳۸۹۶

نمابر: ۰۲۱-۸۸۷۹۹۸۴۰

پست الکترونیک: ali.niksirat@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۶/۶/۲

تاریخ پذیرش: ۹۶/۶/۳

جدول ۱: پرایمر های مورد استفاده جهت انجام PCR به منظور شناسایی کلاستریدیوم دیفیسیل و توکسین های آن

Genes	Primers	Sequencing	Product (bp)
cdd ³	Tim6 Strupp6	5' TCCAATATAATAAAATTAGCATTCC-3' 5' GGCTATTACACGTAATCCAGATA-3'	622
TcdA	TA1 TA2	5'ATGATAAGGCAACTTCAGTGG-3' 5'-TAAGTTCTCTCTGCATCAA-3'	624
TcdB	TB1 TB2	5'-GACCTGCTTCAATTGGAGAGA-3' 5'-GTAACCTACTTTCATAACACCAG-3'	412

کلاستریدیوم دیفیسیل عود کننده، بلکه در درمان بیماری التهابی روده بسیار محبوب شده است. تا آنجا که ما میدانیم و جستجو در موتورهای جستجو گر نشان داده اند تا کنون از این روش در ایران استفاده نشده است. در این مطالعه ما قصد داریم تا روش FMT را برای اولین بار در درمان عفونت کلاستریدیوم دیفیسیل در بیماران التهابی روده در کشورمان گزارش کنیم.

گزارش مورد:

در این مطالعه از بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده که عفونت عود کننده کلاستریدیوم دیفیسیل را داشته اند، در عود سوم، از این روش استفاده شد. در تشخیص کلاستریدیوم دیفیسیل از پروتکل زیر استفاده شده است: گونه های کلاستریدیوم دیفیسیل به صورت بیهوازی (Anoxomat, Netherland) روی محیط کشت کلاستریدیوم دیفیسیل (Mast, United Kingdom) که با ۷٪ خون اسب و مواد خاص غنی شده بود، کشت داده شد. گونه های کلاستریدیوم دیفیسیل با PCR به وسیله پرایمر های خاص شناسایی شد. برای DNA، PCR خالص از کلونی های مختلف بعد از ۴۸ ساعت کشت، توسط کیت استخراج insta gene مربوط به شرکت Bio-Rad امریکا، استفاده شد. PCR برای شناسایی cdd3 برای شناسایی کلونی های مشکوک و حضور ژن های انترتوکسیژنیک tcdA و tcdB با استفاده از پرایمرهای خاص استفاده شد (جدول ۱). محصولات PCR با الکتروفورز ژل اگرورز رنگ امیزی شده در اتیدیوم بروماید ۱/۲٪، شناسایی شد. در این مطالعه از سویه ی RIGLD-141 که پیش از این از سوی مرکز تحقیقات بیماری های منتقله از راه آب و غذا، پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در بانک ژنی جهانی به ثبت رسیده بود (GenBank: KM۰۴۷۹۰۰، ۱)، به عنوان سویه کنترل در تمامی آزمایش های مولکولی و میکروبیولوژیک متداول استفاده شد. معیار های انتخاب فرد دهنده شامل: افراد ۵۰-۱۸ سال که در ۶ ماه اخیر آنتی بیوتیک دریافت نکرده و شکایتی از علائم روده ای ندارند به عنوان دهنده ی مدفوع مناسب اند که بهتر است از خویشاوندان، همسر و یا یک فرد سالم انتخاب شوند (۱۶). دهنده مدفوع از نظر CRP، CBC، کراتینین، آنزیم های کبدی، وجود عفونت های کلاستریدیوم دیفیسیل، هلیکوباکتر پیلوری، پارازیت و انگل، هپاتیت A، B و C، HIV، سیفیلیس، روتاویروس و عفونت اخیر CMV بررسی می شود. فقدان سابقه ی بیماری های آلرژیک، خودایمن، تاتوی بدن، اسهال یا یبوست مزمن و سابقه ی بیماری ها و جراحی دستگاه گوارش نیز از دیگر معیارهای رد

بروز کلاستریدیوم دیفیسیل در کولیت اولسروز در حال افزایش است و میزان آن در سال های اخیر دو برابر شده است (۳۱). در بیماران با بیماری التهابی روده (IBD)، با دوره ی شدیدتر، مدت زمان بیشتر بستری در بیمارستان، هزینه های بالاتر درمانی، احتمال بیشتر کولکتومی و مرگ و میر بیشتر همراه است (۳۱). اخیراً کلاستریدیوم دیفیسیل به عنوان عامل منفی مشخص در بیماران IBD، شناخته شده و با شمار در حال افزایش در بیمارانی که فعالیت بیماری را تجربه می کنند، همراهی دارد (۷۶). در یک مطالعه از بیماران با عود کولیت اولسروز، ۴۷ نفر از ۹۹ بیمار، از نظر کلاستریدیوم دیفیسیل مثبت بودند (۴). این مطالعه نشان داد که بیماران مبتلا به کلاستریدیوم دیفیسیل بطور قابل توجهی بستری و ویزیت اورژانسی بیشتری داشتند. بیماران با عفونت علامتدار کلاستریدیوم دیفیسیل، میزان دو برابر کولکتومی در یک سال بعد از بستری داشتند (۴).

کولیت های کلاستریدیوم دیفیسیل را می توان با آنتی بیوتیک درمان کرد، اما تست مدفوع همیشه انجام نمی شود و ممکن است تشخیص داده نشود (۱). عفونت بطور معمول با استفاده از ایمونواسی^۱ برای توکسین A و B تشخیص داده می شود (۳). استفاده از روش PCR بر روی نمونه مدفوع برای یافتن این ارگانیزم ارجح می باشد (۱۰).

تشخیص سریع و شروع به موقع آنتی بیوتیک ها بطور بالقوه می تواند نتایج درمان را بهبود بخشد (۸). هم چنین درمان زودهنگام، عوارض و نیاز به مداخله جراحی را کاهش می دهد (۱۱). بیماران با عفونت خفیف تا متوسط با استفاده از مترونیدازول خوراکی (۵۰۰ میلی گرم هر ۸ ساعت) و بیماران با عفونت شدید با استفاده از وانکومایسین خوراکی (۱۲۵ میلی گرم هر ۶ ساعت) به مدت ده روز درمان می شوند (۹). اولین عود کلاستریدیوم دیفیسیل با همان رژیم اولیه و عود دوم با دریافت پالس وانکومایسین درمان می شود (۹). در صورت عود سوم، FMT می تواند انجام شود (۹). FMT یک روش امن و بدون عوارض جانبی بوده و تنها نگرانی استفاده از آن، احتمال انتقال عفونت از فرد دهنده به گیرنده مدفوع می باشد که لازم است تا قبل از انجام آن، دهنده ی مناسب مدفوع به درستی انتخاب شود (۹). هرچند در گزارش اخیر یک مورد چاقی نو ظهور به دنبال FMT موفق از دهنده با وزن بالا گزارش شده است (۱۲). در مطالعات اخیر روش های مختلف انجام FMT شامل روش های کلونوسکوپیک، استفاده از لوله ی نازوگاستریک دئودنال و یا کیسول استفاده شده است (۱۳ و ۱۴). بر اساس یک مقاله مروری سیستماتیک، ۸۷٪ از بیماران مبتلا به عفونت کلاستریدیوم دیفیسیل عود کننده بعد از FMT، بهبود اسهال را تجربه کرده اند (۱۵). روش FMT در سال های اخیر نه تنها در درمان بیماری

1. Immunoassay

درمان با وانکومایسین انجام و به علت عودهای بعدی از نظر کلستریدیوم دیفیسیل، کاندید FMT شدند. با انجام FMT به مدت یک هفته بدون علائم بوده و با عود مجدد بیماری علی رغم منفی بودن کلستریدیوم دیفیسیل، کاندید توتال کولکتومی شدند.

۳- خانم ۳۵ ساله مورد Crohn's colitis از ۱۳ سال قبل که طی این سال ها دائماً دچار عود علائم می شدند و چندین نوبت نیز پیشنهاد جراحی به ایشان داده شده بود، با عود علائم از ۵ سال قبل مراجعه کرد و به علت شدید بودن بیماری بر روی درمان با آدالیموماب^۴ قرار گرفت. سابقه مصرف طولانی مدت پردنیزولون داشته که دچار نکروز آواسکولارسر فمور نیز شده بود. به علت لکوپنی ناشی از آزاتیوپرین، تجویز این دارو نیز مقدور نبود. بعد از ۶ ماه مصرف آدالیموماب که پاسخ درمانی مناسبی حاصل نشد، مجدداً دچار عود علائم شدند که به علت مثبت شدن نمونه مدفوع از نظر کلستریدیوم دیفیسیل، وانکومایسین تجویز شد و علائم فروکش کرد و بیمار تحت درمان با اینفلکسیماب و متوترکسات^۵ قرار گرفت. در همین زمان به علت فیستول های پری آنال توسط جراح کولورکتال تحت ستون گذاری (seton) قرار گرفتند. چندین مرتبه به بیمار پیشنهاد جراحی داده شد که رضایت به انجام آن نداشت. یک سال بعد مجدداً دچار عفونت کلستریدیوم دیفیسیل شده و با تجویز وانکومایسین علائم رفع شد. هفت ماه بعد با عود سوم کلستریدیوم دیفیسیل کاندید FMT شدند و در همین زمان نیز آنتی بادی ضد اینفلکسیماب با تیترا بالا در خون بیمار مثبت بوده و به علت عدم پاسخ به تمامی درمان ها و علی رغم این که بعد از چهارماه دچار عود عفونت کلستریدیوم دیفیسیل نشد، کاندید جراحی شدند.

بحث:

در این گزارش کوتاه نتایج حاصل از FMT در بیماران مبتلا به کولیت التهابی روده و عفونت کلستریدیوم دیفیسیل با بیش از سه عود بود. طبق جستجو در مقالات، تا کنون FMT به عنوان روش درمانی جهت عفونت عود کننده کلستریدیوم دیفیسیل در ایران گزارش نشده است. در این مطالعه FMT روی سه بیمار مبتلا به کولیت التهابی روده که عفونت کلستریدیوم دیفیسیل عود کننده آنها با PCR تأیید شده بود، انجام شد. بیماران تا زمانی که به دلیل عدم پاسخ درمان به داروهای بیولوژیک کاندید کولکتومی شدند، پیگیری شدند، که تا آن زمان عفونت مجدد رخ نداد. مطالعه پیش رو نشان داد که با استفاده از FMT، عود مجدد کلستریدیوم دیفیسیل در بیماران رخ نداد و اثر مفید FMT در بیماران به وضوح دیده شد. در مطالعات دیگر نیز، موفقیت بیشتر از ۹۰٪ و ۹۱٪ حاصل از FMT گزارش شده است. (۱۷ و ۱۱) در مطالعه دیگری نیز، در یک دوره ۳ ماهه بعد از FMT، ۳۴ بیمار (۸۹٪) پاسخ درمانی مناسبی داشته اند. (۱۸)

همچنین اگر تعداد دفعات استفاده از FMT را در یک بیمار افزایش دهیم، شانس موفقیت از ۹۱٪ در نوبت اول به ۹۸٪ در نوبت دوم استفاده از FMT می رسد. (۱۹)

4. Adalimumab
5. Methotrexate

یا پذیرش دهنده در این فرآیند محسوب می گردند. فرد گیرنده ی پیوند باید تحت درمان با رژیم آنتی بیوتیکی وانکوماسین خوراکی ۵۰۰ میلی گرم دوبار در روز برای یک هفته قرار گرفته و روده ی وی برای عمل پیوند تحت آماده سازی قرار گیرد. در صبح روز پیوند، پس از تأیید فقدان موارد تأثیرگذار در نمونه ی فرد دهنده، مقدار ۶۰-۵۰ گرم از مدفوع صبحگاهی تحت شرایط مناسب نمونه گیری مدفوع به آزمایشگاه منتقل شده و در شرایط مناسب در زیر هود بیولوژیک مورد همگن سازی با سرم فیزیولوژیک (۳۰۰-۲۵۰ میلی لیتر) قرار می گیرد. مخلوط همگن شده سپس از فیلترهای مناسب که قابلیت عبور میکروب ها را دارد (واتمن شماره ۴۰ با قدرت تخلخل ۱۰-۸ میکرون) رد شده و فیلتره در حجم مناسب بلافاصله به کلینیک منتقل می شود. نمونه باید طی مدت حداکثر ۶ ساعت جهت انفوزیون آماده و سوسپانسیون حاصله به مقدار ۱۰۰ میلی لیتر از طریق کولونوسکوپ به محل سکوم انفوزیون گردد. جهت کاهش احتمال دفع، بیمار ۲ عدد قرص لوپرامید یک ساعت قبل از عمل مصرف می کند. روش انجام این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه تهران مورد تأیید قرار گرفت و از تمام بیماران بعد از توضیحات کامل رضایت نامه گرفته شد.

۱- خانم ۳۱ ساله مورد UC Proctitis از ۱۳ سال قبل که به مدت ۲ سال بطور خودسرانه داروهایش را قطع کرده بود، با عود علائم مراجعه کرد. کولونوسکوپی و بیوپسی بیمار مؤید فاز فعال بیماری، کالپروتکتین مدفوع برابر ۵۵۰ و نمونه مدفوع از نظر کلستریدیوم دیفیسیل مثبت گزارش گردید. وانکومایسین خوراکی (۱۲۵mg/QID for ۱۰ days) تجویز شد و علائم بهبود یافت. برای بیمار اینفلکسیماب^۱ (۵mg/kg) شروع شد. بعد از ۵ ماه به علت عود بیماری، نمونه مدفوع از نظر کلستریدیوم دیفیسیل مجدداً مثبت گزارش گردید. در همین زمان سطح دارویی اینفلکسیماب در محدوده درمانی بوده و آنتی بادی بر علیه آن وجود نداشت. با تجویز وانکومایسین علائم فروکش کرد و بعد از یک ماه با عود سوم کلستریدیوم دیفیسیل بیمار کاندید FMT شد. بعد از انجام FMT به مدت ۷ ماه بدون علائم بوده و با عود مجدد بیماری علی رغم منفی بودن کلستریدیوم دیفیسیل کاندید توتال کولکتومی شدند.

۲- آقای ۳۴ ساله مورد Left Sided UC از ۸ سال قبل با چندین نوبت عود^۲ تحت درمان با آساکول ۴/۸gr روزانه برای اولین بار مراجعه کرد. به علت عود علائم تحت کولونوسکوپی قرار گرفته و درگیری بصورت Pan colitis گزارش گردید. برای بیمار آزاتیوپرین شروع شد که به علت تهوع و استفراغ به مایکو فنولات موفتیل (cellcept) تغییر یافت. بعد از ۴ ماه به علت عود بیماری و مقاوم بودن به داروهای خوراکی، برای بیمار اینفلکسیماب (۵mg/kg) شروع شد. بعد از دریافت دو نوبت از داروی اخیر، بیمار دچار علائم گیلن باره شد که علت آن را به داروی اینفلکسیماب مرتبط دانستند. برای بیمار ودولیزوماب^۳ شروع شد که علائم بیماری بهبود یافت. بعد از ۳ ماه دچار عود علائم شد که نمونه مدفوع از نظر کلستریدیوم دیفیسیل برای اولین بار مثبت گزارش گردید.

1. Infliximab
2. Flare
3. Vedolizumab

بیماران بعد از FMT باعث بهبود بیماری IBD شدند اما در ۱۷/۹٪ موارد دچار عود IBD شدند. (۲۱) نتایج مطالعه ما بر خلاف یافته‌ی مطالعه‌ی مؤیدی و همکاران بود که نشان داد که FMT باعث بهبودی^۱ در تعداد زیادی از بیماران IBD شده است. (۲۲) یک مطالعه مروری سیستماتیک نشان داده است که FMT در کوتاه مدت باعث بهبود بالینی IBD در ۳۶/۲٪ موارد، به خصوص در بیماران جوان مبتلا به کولیت زخمی می‌گردد. (۲۳) شاید اگر منتظر عودهای سوم کلستریدیوم دیفیسیل در این بیماران نباشیم و FMT را زودتر انجام دهیم، نتایج مفید حاصل از آن را شاهد باشیم چرا که بعد از عود دوم احتمال عودهای بعدی به بالای ۵۰٪ می‌رسد و همچنین مدت زمانی که بیمار از داروهای سرکوبگر ایمنی استفاده می‌کند بالاتر می‌رود و این نیز خود فاکتور خطر دیگری برای احتمال بروز عفونت کلستریدیوم دیفیسیل است.

از محدودیت‌های مقاله‌ی اخیر، تعداد کم نمونه‌ها می‌باشد و می‌توان نتایج مفید استفاده از FMT را با تعداد نمونه‌های بیشتر در مطالعات آتی، نشان داد. هم چنین با توجه به اینکه وانکومایسین خوراکی در ایران وجود ندارد، از وپال‌های وریدی وانکومایسین جهت درمان بیماران به صورت خوراکی استفاده شد که از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد.

1. Remission

REFERENCES

- Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1371-85.
- Safarpour AR, Hosseini SV, Mehrabani D. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia; a mini review. *Iran J Med Sci* 2013;38:140-9.
- Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing Clostridium difficile infection. *Dig Dis Sci* 2010;55:415-20.
- Saidel-Odes L, Borer A, Odes S. Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2011;24:263-270.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443-50.
- Kariv R, Navaneethan U, Venkatesh PG, Lopez R, Shen B. Impact of Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:34-40.
- Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1432-42.
- Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345-51.
- Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:711-28.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478-98; quiz 499.
- Wang T, Matukas L, Streutker CJ. Histologic findings and clinical characteristics in acutely symptomatic ulcerative colitis patients with superimposed Clostridium difficile infection. *Am J Clin Pathol* 2013;140:831-7.
- Alang N, Kelly CR, editors. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open forum infectious diseases*; 2015: Oxford University Press.
- Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, Levin J, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent Clostridium difficile infection. *BMC Med* 2016;14:134.
- Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relaps-

- ing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014;58:1515-22.
15. 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.
 16. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490-6.
 17. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1044-9.
 18. Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola L, Nurmi H, Ristikankare M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012;142:490-6.
 19. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1079-87.
 20. 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;15:597-9.
 21. Fischer M, Kao D, Kelly C, Kuchipudi A, Jafri S-M, Blumenkehl M, et al. Fecal microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2402-9.
 22. 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;149:102-9.e6.
 23. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1569-81.