

LITERATURE REVIEW

2020

**TRANSPLANTASI MICROBIOTA TINJA SEBAGAI ALTERNATIF
PENGOBATAN INFEKSI BAKTERI CLOSTRIDIUM DIFFICILE BERULANG**



OLEH:

Marsuki Hardjo

C011171569

PEMBIMBING

dr. Firdaus Hamid, Ph.D

**DIAJUKAN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT
UNTUK MENYELESAIKAN STUDI PADA
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**TRANSPLANTASI MICROBIOTA TINJA SEBAGAI ALTERNATIF
PENGOBATAN INFEKSI BAKTERI CLOSTRIDIUM DIFFICILE BERULANG**

LITERATURE REVIEW

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Marsuki Hardjo

C011171569

Pembimbing :

dr. Firdaus Hamid, Ph.D

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2020

HALAMAN PENGESAHAN

**"TRANSPLANTASI MICROBIOTA TINJA SEBAGAI ALTERNATIF
PENGOBATAN INFEKSI BAKTERI CLOSTRIDIUM DIFFICILE BERULANG"**

Disusun dan Diajukan Oleh

Marsuki Hardjo

C011171569

Menyetujui

Panitia penguji

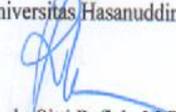
No.	Nama penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Firdaus Hamid, Ph.D	Pembimbing	1. 
2.	Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D.	Penguji I	2. 
3.	dr. Rizalinda, M.Sc, Ph.D.	Penguji II	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

PANITIA SIDANG UJIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

Literature Review dengan Judul **Transplantasi Microbiota Tinja Sebagai Alternatif Pengobatan Infeksi Bakteri Clostridium Difficile Berulang** telah diperiksa, disetujui, dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Literature Review Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada :

Hari/Tanggal : Kamis/26 November 2020

Waktu : 07.30 WITA – selesai

**Tempat : Departemen Mikrobiologi Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin**

Pembimbing

dr. Firdaus Hamid, Ph.D
NIP. 19670729 200003 1 001

Penguji I

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D.
NIP. 1967091019 9603 1 001

Penguji II

dr. Rizalinda, M.Sc., Ph.D
NIP. 19690918 199603 2 001

DEPARTEMEN MIKROBIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Literature Review:

Transplantasi Microbiota Tinja Sebagai Alternatif Pengobatan Infeksi
Bakteri Clostridium Difficile Berulang

Makassar, 26 November 2020



dr. Firdaus Hamid, Ph.D
NIP. 19771231 200212 1 002

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh Literature Review ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan Literature Review dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 26 November 2020



Marsuki Hardjo
C011171569

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Literature Review ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Penulisan Literature Review ini dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih dengan tulus ikhlas kepada kedua orangtua yang telah dengan sabar, tabah, dan penuh kasih sayang serta selalu memanjatkan doa dan dukungannya selama masa studi penulis. Secara khusus penulis sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada dr. Firdaus Hamid, Ph.D selaku pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu dan sabar memberikan arahan, koreksi, dan bimbingannya tahap demi tahap penyusunan Literature Review ini. Waktu yang beliau berikan merupakan kesempatan berharga bagi penulis untuk belajar. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Para Penguji, Prof.dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D. dan dr.Rizalinda, M.Sc.,Ph.D.
2. Pimpinan dan staf-staf Fakultas Kedokteran serta Departemen Mikrobiologi Universitas Hasanuddin.
3. Seluruh keluarga, teman-teman, dan dosen penulis yang juga telah memberikan dorongan dan bimbingan dalam menyelesaikan Literature Review ini.
4. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Literature Review ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa Literature Review ini masih jauh dari yang diharapkan, untuk itu dengan segala kerendahan hati, penulis menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan Literature Review ini. Namun demikian, dengan segala keterbatasan yang ada, mudah-mudahan Literature Review ini dapat bermanfaat bagi orang banyak. Akhirnya penulis berdoa semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa memberikan imbalan yang setimpal kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penyelesaian Literature Review ini. Aamiin YRA.

Makassar, 26 November 2020

Penulis

Fecal Microbiota Transplant as an Alternative Treatment for Recurrent *Clostridium Difficile* Bacterial Infection

Marsuki Hardjo¹, Firdaus Hamid²

¹Undergraduate Student, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Indonesia.

²Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Indonesia.

Abstract

Background: The growth in the global incidence of *Multi Drug-Resistant Organisms* (MDR-O) has increased rapidly and caused great losses to humankind as a side effect of irrational use of antibiotics in recent decades until WHO classified MDR as a world health threat. One of the etiological causes is the pathogenic bacterial microorganism *Clostridium difficile* with a prevalence rate of 10-20% as a cause of antibiotic-induced diarrhea and causes recurrent infections in hospitalized patients. To solve this problem, scientists have developed an alternative to antibiotic treatment, the so-called Fecal Microbial Transplant (FMT).

Objectives: To evaluate the current protocols of the Fecal Microbiota Transplant (FMT) study on *Clostridium difficile* infection and for the educational purpose of doctors and students in Indonesia. **Methodology:** An electronic search using PubMed database and limited only to articles from academic journals that had free full-text with certain keywords of Fecal Microbiota Transplantation and *Clostridium difficile* infection, and published within the last five years. Selection criteria were reviews and clinical trial studies that used FMT as the treatment of recurring CDI that had laboratory-confirmed results and that reported follow-up.

Results: Most of the articles were excluded because the studies were inappropriate with *Clostridium difficile* diseases studies. Mismatching interventions and subjects were also common reasons for exclusion. Most written articles were reviews regarding the correct protocol. **Conclusion:** Studies have shown that FMT is a promising candidate for treating recurrent *Clostridium difficile* infection and relatively safer compared to antibiotics. Further research based on long terms side effects and basic of personalized medicine is needed.

Keywords: Fecal Microbiota Transplantation, *Clostridium difficile* Infection.

Transplantasi Microbiota Tinja Sebagai Alternatif Pengobatan Infeksi Bakteri *Clostridium difficile* Berulang

Marsuki Hardjo¹, Firdaus Hamid²

¹Undergraduate Student, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Indonesia.

²Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Indonesia.

Abstrak

Latar Belakang: Pertumbuhan insiden global Multi Drug-Resistant Organisms (MDR-O) meningkat pesat dan menyebabkan kerugian yang besar bagi umat manusia sebagai efek samping penggunaan antibiotik yang tidak rasional dalam beberapa dekade terakhir hingga WHO mengklasifikasikan MDR sebagai ancaman kesehatan dunia. Salah satu penyebabnya adalah mikroorganisme bakteri patogen *Clostridium difficile* dengan angka prevalensi 10-20% sebagai penyebab diare akibat antibiotik dan penyebab infeksi berulang pada pasien rawat inap. Untuk mengatasi masalah ini, para ilmuwan telah mengembangkan alternatif pengobatan antibiotik, yang disebut Transplantasi Mikroba Tinja (FMT). **Tujuan:** Untuk mengevaluasi studi protokol terkait Transplantasi Mikrobiota Tinja (FMT) pada infeksi *Clostridium difficile* terkini dan sebagai bahan edukasi dokter dan pelajar di Indonesia. **Metodologi:** Pencarian elektronik menggunakan database PubMed yaitu artikel dari jurnal akademik yang memiliki teks lengkap gratis dengan kata kunci tertentu Transplantasi Mikrobiota Tinja dan infeksi *Clostridium difficile*, dan merupakan diterbitkan dalam merupakan 5 tahun terakhir. Kriteria seleksi adalah tinjauan dan studi uji klinis yang menggunakan FMT sebagai pengobatan CDI berulang dan memiliki hasil konfirmasi laboratorium beserta laporan tindak lanjut. **Hasil:** Sebagian besar artikel diekskusi karena tidak sesuai dengan studi penyakit akibat *Clostridium difficile*. Intervensi dan jenis subjek yang tidak sesuai juga merupakan alasan umum untuk ekskusi. Sebagian besar artikel tertulis merupakan ulasan mengenai protokol yang benar. **Kesimpulan:** Studi telah membuktikan bahwa FMT merupakan kandidat pengobatan yang menjanjikan untuk mengobati infeksi *Clostridium difficile* berulang dan relatif lebih aman dibandingkan dengan antibiotik. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping jangka panjang dan *personalized medicine* kedepannya

Keywords: Fecal Microbiota Transplantation, *Clostridium difficile* Infection.

PENDAHULUAN

Microbioma pada saluran usus manusia terdiri dari beragam spesies beserta materi genetik yang terkandung di dalamnya seperti bakteri yang berfungsi dalam membantu metabolisme tubuh, penyediaan nutrisi, pematangan sel epitel kolon, memperkuat kekebalan tubuh, perlindungan dari patogen bahkan hingga mempengaruhi fungsi otak dan kesehatan mental manusia.¹⁻³ Mikrobioma pada usus manusia ini berbeda pada setiap individu dan bersifat relatif stabil dan tetap dari waktu ke waktu. Namun, faktor seperti lingkungan, gaya hidup, dan obat-obatan dapat mengubah keberlangsungannya.⁴ Penggunaan antibiotik yang tidak rasional dapat meningkatkan risiko kolonisasi bakteri kebal antibiotik di usus yang disebut sebagai fenomena dysbiosis usus.⁵ Meskipun mikrobiota usus memiliki fungsi sebagai pelindung inang dari suatu pertumbuhan berlebih atau kolonisasi dari bakteri yang tidak diinginkan, paparan antibiotik secara signifikan dapat mengurangi kepadatan bakteri mikrobiota usus sehingga meninggalkan kekosongan ekologis dan dapat digantikan oleh bakteri patogen dan resisten yang sering dijumpai pada kasus lingkungan rumah sakit.⁶ Saat ini, berbagai macam strategi terapi medis digunakan sebagai alternatif dari pengobatan antibiotik konvensional dan mengatasi masalah disbiosis pada usus. Penelitian mengenai Transplantasi Mikrobiota Tinja (TMT) menunjukkan suatu hasil yang menjanjikan kedepannya. TMT atau transplantasi tinja merupakan metode yang menempatkan sampel tinja dari donor yang sehat ke saluran usus pasien bertujuan untuk mengubah secara langsung komposisi mikrobiota dan mikrobioma usus penerima sehingga dapat menormalkan komposisi biotik dari usus pasien yang kemudian diharapkan dapat memperoleh manfaat terapeutik.^{7,8} Meskipun saat ini belum terdapat standar protokol yang pasti, beberapa penelitian telah membuktikan keberhasilan TMT sebagai terapi untuk Infeksi *Clostridium difficile* (ICD) rekuren dan bahkan pada pasien yang memiliki riwayat penyakit komorbid atau kondisi *imunosupresi*.⁹ Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk meninjau ulang hasil penelitian selama beberapa tahun terakhir dan sebagai bahan pertimbangan untuk prosedur TMT yang tepat nantinya.

SEJARAH TRANSPLANTASI MIKROBIOTA TINJA

Catatan pertama penggunaan tinja sebagai bahan medis dapat ditelusuri kembali pada tahun 770 Sebelum Masehi, di mana tinja manusia yang diolah menjadi “Sup Emas” digunakan untuk pasien dengan diare berat.¹⁰ Pada tahun 1958, untuk pertama kalinya dalam literatur medis dunia barat, Eiseman dan rekan-rekannya menerbitkan laporan kasus yang mencatat keberhasilan TMT dalam mengobati pasien penderita kolitis pseudomembran melalui metode enema tinja.¹¹ Namun, metode tersebut tidak mendapatkan perhatian publik hingga pada tahun 2013, Els *et al.* melakukan uji acak terkontrol pertama. Penelitian tersebut membuktikan bahwa infus duodenum sehat dari tinja donor pada pasien dengan ICD recuren memiliki efek kemanjuran yang lebih tinggi dalam mengatasi gejala dibandingkan dengan penggunaan antibiotik biasa dan berhasil menarik minat para peneliti.¹² Semenjak penelitian Eiseman, lebih dari 700 pasien yang menderita ICD berulang berhasil diobati melalui metode TMT.¹³ Pada bulan Oktober tahun 2020, *American Gastroenterological Association* (AGA), menerbitkan hasil penelitian yang dibiayai oleh NIH membahas mengenai aplikasi TMT pada pasien ICD rekuren dengan presentasi keberhasilan kesembuhan melebihi 90% dan efek kesembuhan yang berjangka panjang, aman, dan minimal efek samping ataupun kemunculan gejala medis setelah tindak lanjut pasien.¹⁴ TMT ini menjadi salah satu simbol dari perubahan paradigma filosofi dunia kedokteran modern yang menuju pada *personalized medicine* dikarenakan prosedur yang berpusat pada pasien.¹⁵

INDIKASI PROSEDUR

Hal pertama yang perlu diketahui mengenai prosedur TMT untuk ICD adalah pada saat penulisan karya tulis ilmiah ini, TMT masih merupakan prosedur yang tidak memiliki lisensi medis dengan laporan kasus jangka panjang yang masih kurang dipahami oleh peneliti. Oleh sebab itu diperlukan suatu analisis mendalam dari hasil penelitian beberapa tahun ini.

Pada tahun 2015, dibentuk suatu grup penelitian yang bertujuan untuk menentukan indikasi primer terapi TMT yang sesuai.¹⁶ Dalam indikasi tersebut, suatu terapi TMT dapat dilanjutkan untuk pasien yang menderita ICD rekuren

atau relapsing dengan tanda tiga kali atau lebih gejala sedang sampai berat ICD berulang setelah kegagalan pemberian vancomycin selama 6-8 minggu atau minimal dua kali gejala berat ICD berulang yang membutuhkan rawat inap dengan risiko morbiditas yang tinggi.¹⁷ Meskipun tidak terdapat suatu rekomendasi guideline yang menyebutkan TMT sebaiknya diterapkan pada tatalaksana awal dibandingkan antibiotik, terdapat situasi istimewa dimana TMT dapat diterapkan sebagai tatalaksana awal seperti pada kasus dimana antibiotik tidak dapat di berikan kepada pasien dikarenakan gejala yang berat, intoleransi antibiotik atau dapat digunakan sebagai alternatif operasi bagi pasien dengan resiko tinggi.¹⁸ Penelitian terbaru menyarankan penggunaan TMT yang efektif untuk terapi inisial pada episode awal ICD.⁴¹ Setiap gejala yang muncul pada pasien perlu di evaluasi secara individu untuk menentukan apakah perlu penggunaan terapi TMT. Apabila terapi antibiotik dan TMT gagal menyembuhkan ICD berulang, maka tindakan operasi dapat menjadi pilihan alternatif untuk pasien.¹⁹

SELEKSI DONOR

Pemilihan donor merupakan tantangan terberat dalam implementasi program TMT pada layanan primer dikarenakan berbagai aspek masalah yang mempengaruhi dan memerlukan analisis mendalam dari ahli mikrobiologi. Pasangan atau kerabat dekat dianggap sebagai pendonor TMT yang ideal. Tinja dari pasangan diharapkan dapat meminimalkan risiko penularan infeksi karena terdapat kesamaan dan kemiripan spesies mikroba pada pasien dan pendonornya pada faktor lingkungan. Selain faktor tersebut, pendonor yang sehat tanpa faktor risiko penyakit menular atau penyakit kronis lainnya yang bersedia berdonasi sesering mungkin jika diperlukan. Meskipun prosedur ini kelihatan tidak bersifat selektif namun tidak mudah untuk mengidentifikasi jumlah pendonor yang diperlukan untuk memenuhi standar kebutuhan program TMT.²⁰ Data dari bank transplantasi tinja menunjukkan angka tingkat *dropout* donor yang tinggi dikarenakan membutuhkan standar dari sikap dan komitmen yang kuat.²¹; Selain itu, dokter juga sering menyerah dipertengahan prosedur dikarenakan kompleksitas pemilihan pendonor dan biaya skrining yang tinggi.²²

Secara garis besar, skrining calon pendonor terdiri dari dua tahapan yang penting yaitu tahap wawancara pendahuluan dan uji laboratorium.²³ Wawancara pendahuluan dilakukan melalui penyusunan kuisisioner faktor resiko bertujuan untuk meminimalisasi resiko perpindahan infeksi ataupun perubahan profil microbiota usus yang dilaksanakan pada hari yang bertepatan dengan saat donasi tinja dilakukan.²⁴ Wawancara pendahuluan bertujuan untuk menyaring pendonor dengan menanyakan pertanyaan seperti riwayat penggunaan obat yang dapat mengubah microbiota usus, riwayat perilaku, risiko terhadap penyakit menular, dan gangguan lain yang berpotensi menyebabkan gangguan microbiota usus. Selanjutnya, protokol skrining standar pendonor harus dirancang untuk menurunkan risiko penularan infeksi dari pendonor ke penerima kemudian donor yang tepat harus melanjutkan pemeriksaan darah dan tinja dalam waktu 4 minggu sebelum pendonoran.²⁵ Peringatan keamanan terbaru tahun 2020 dari *Food and Drug Administration* (FDA) memberitakan bahwa *coronavirus* (Covid-19) dapat ditularkan melalui TMT. FDA merekomendasikan donor skrining tinja yang didapatkan setelah 1 Desember 2019, wajib menambahkan beberapa pertanyaan untuk mengevaluasi paparan serta mengirimkan sampel kepada ahli untuk diuji.²⁶

PERSIAPAN PENERIMA

Bagian terpenting pada tahap persiapan pasien yang menerima TMT adalah mereka membutuhkan dukungan dan edukasi sebelum pengobatan.²⁶ Penerima tidak boleh diberikan antibiotik dalam bentuk apa pun 12-48 jam sebelum penginfusan tinja.²⁷ Persiapan praktik untuk prosedur TMT menyerupai prosedur endoskopi pada umumnya. Usus pasien harus dipastikan terbebas dari tinja yang terkontaminasi sebelum infus tinja donor untuk memastikan suatu *graft* yang sehat.²⁶

METODE ADMINISTRASI

Saat ini, terdapat metode administrasi tinja melalui jalur pencernaan atas (Esophago-Gastro-Duodenoscopy (EGD), nasogastric, nasojejunal, atau nasoduodenal tube dan kapsul oral), jalur pencernaan bawah (melalui kolonoskopi atau retensi enema) tergantung pada setiap pedoman institusi.²⁸ Secara umum, TMT melalui jalur pencernaan atas dapat diberikan pada pasien yang menderita

kolon yang meradang. Namun, sensasi ketidaknyamanan selama penempatan tabung, risiko aspirasi, dan keterbatasan untuk mengevaluasi sampel jaringan mukosa usus besar atau untuk mengumpulkan sampel jaringan mukosa adalah titik kelemahan dari metode ini. Terlepas dari kekurangan tersebut, administrasi melalui pencernaan atas merupakan rute administrasi yang paling diminati dan kemungkinan besar menjadi strategi yang hemat biaya oleh para pembuat protokol kedepannya mengingat ambang batas yang diterima saat ini.²⁹ TMT secara kolonoskopi memiliki keunggulan dalam mengkolonisasi ulang seluruh kolon dengan bakteri yang bermanfaat dengan melakukan pembersihan usus untuk mengurangi jumlah organisme dan spora sisa dan dapat memvisualisasikan keseluruhan mikrobiota usus dengan baik. Namun, prosedur ini relatif berisiko, mahal, dan invasif. TMT melalui enema retensi lebih terjangkau dan kurang invasif dibandingkan kolonoskopi, tetapi tinja donor tidak dapat dikirim ke seluruh permukaan kolon dan terbatas pada kolon distal saja. Kapsul oral untuk administrasi TMT memiliki keuntungan dari sifat invasif yang lebih kecil dan tingkat penerimaan prosedur pada pasien yang tinggi, tetapi biaya kapsul yang mahal merupakan titik kelemahannya.¹⁶

Terdapat sejumlah studi evaluasi mengenai perbandingan metode administrasi TMT. Youngster dan kolega melakukan studi percontohan secara acak dengan membandingkan antara rute pencernaan atas dan bawah dari TMT, dari hasil laporan tersebut ditemukan perbedaan yang tidak signifikan pada tingkat kesembuhan antara dua metode administrasi yang berbeda.³⁰ Selain itu, Kao dan kolega menunjukkan bahwa TMT yang melalui kapsul oral memiliki hasil yang sebanding dengan pengiriman dengan kolonoskopi dalam hal pencegahan CDI berulang.³¹ Kesimpulannya, saat ini tidak terdapat bukti yang kuat untuk mendukung 1 jenis metode administrasi gold standard untuk TMT yang bersifat tepat dan akurat dalam praktik klinis, dan keputusan untuk penggunaan metode administrasi TMT bergantung pada situasi dan kondisi klinis dari setiap pasien saat itu.

PEMANTAUAN DAN KEAMANAN PASIEN

Sampai saat ini, tidak terdapat protokol standar yang diterima oleh publik untuk tindak lanjut. Pada umumnya dokter dan staf klinik menghubungi pasien untuk menilai keberhasilan pengobatan dan komplikasi sekitar 3–7 hari setelah TMT. Konsensus Eropa mengusulkan bahwa masa tindak lanjut pasca TMT pada pasien CDI harus dilakukan minimal 8 minggu, dan isi tindak lanjut harus mencakup data klinis yang bersifat analitis oleh ahli mikrobiologi.³²

Potensi efek samping TMT dapat dibedakan menjadi efek samping jangka panjang dan jangka pendek.³³ TMT dapat menyebabkan suatu perubahan yang bersifat jangka panjang dengan merubah komposisi mikrobiota usus pada pasien secara signifikan.³⁴ Efek jangka panjang dari TMT belum sepenuhnya dipahami.³⁵ Sedangkan pada efek samping jangka pendek, sebagian besar systematic review uji klinis membuktikan keberadaan beberapa efek samping jangka pendek. Gejala seperti ketidaknyamanan perut, diare, konstipasi, demam ringan dan beberapa gejala samping yang parah namun tidak umum yang sering dikaitkan sebagai kemungkinan komplikasi dari endoskopi dan obat sedasi setelah aplikasi TMT.³⁶ Berdasarkan keseluruhan bukti tersedia saat ini, TMT dipandang sebagai metode terapeutik yang pada umumnya aman dengan efek samping yang sedikit

Selain hal tersebut, beberapa laporan kasus dan studi kohor melaporkan bahwa populasi kecil dari pasien mengalami radang usus akut setelah aplikasi dari TMT. Mekanisme pasti pada radang usus akut pasca TMT ini masih belum jelas, meskipun Quera dan kolega mendukung kejadian dari bakteremia sementara dapat menyebabkan perubahan permeabilitas usus menghasilkan gejala akut berupa inflamasi.³⁷ Beberapa ahli khawatir kemungkinan resiko yang besar pada pasien dengan kondisi *immunocompromised* dan mendapatkan gejala infeksi pasca aplikasi TMT. Pada sebuah studi multicenter restrospektif yang mengevaluasi aplikasi TMT pada 80 pasien ICD yang mengalami gangguan kekebalan, terdapat tingkat kesembuhan yang tinggi sebesar 78% setelah sekali aplikasi TMT dan tidak terdapat sama sekali kejadian infeksi akibat TMT yang terjadi.³⁸ Di antara metode administrasi TMT yang beragam juga tidak terdapat suatu perbedaan yang bersifat mencolok dari segi efek samping.³⁹ Beberapa

laporan kasus telah menunjukkan bahwa terdapat beberapa kemungkinan keterkaitan yang tidak dapat ditentukan secara pasti antara TMT dan kondisi tubuh tertentu, seperti *neuropati perifer*, *purpura trombositopenik idiopatik*, sindrom *Sjogren*, dan *arthritis reumatoid*.³⁶

TANTANGAN DAN PERTIMBANGAN KEDEPAN

Terlepas dari efektifitas dan keamanan TMT yang terbukti secara klinis, dokter dan peneliti tetap dituntut untuk mencari alternatif dari TMT karena tantangan akan risiko penularan penyakit antara donor dan penerima, persetujuan pasien, hasil yang tidak diinginkan, dan dampak yang belum dapat dipastikan pada sistem kekebalan dari penerima. Selain diperlukan standarisasi skrining donor dan protokol yang jelas untuk pemantauan efek samping. Pembuatan sistem pengumpulan data jangka panjang dan hasil tindak lanjut serta komplikasi TMT perlu disiapkan untuk mengantisipasi efek jangka panjang. Meskipun peneliti telah memperoleh pengetahuan populasi bakteri di usus manusia setelah beberapa tahun terakhir ini, masih sedikit yang diketahui mengenai komposisi virus atau jamur di dalam usus dan bahkan fungsi dari bakteri usus itu sendiri. Selain itu, ketidakpastian TMT lainnya adalah kenyataan bahwa komposisi mikrobiota hidup itu bersifat sangat dinamis dan sensitif terhadap faktor eksternal seperti diet dan obat-obatan.⁴⁰ Oleh karena itu, pada penelitian di masa mendatang, perlu berfokuskan pada identifikasi mikrobiota usus, mendefinisikan fungsinya, dan diharapkan pada tahap selanjutnya dapat memanipulasi mikrobiota dari usus itu sendiri. Di masa mendatang, para peneliti berharap aplikasi TMT yang berdasar pada *personalized medicine* dimana pengobatan tersebut bergantung pada setiap individu penerima dan disesuaikan berdasarkan genetik dari pasien yang menderita penyakit.