



Osaamista  
ja oivallusta  
tulevaisuuden  
tekemiseen

Nina Heimlander ja Tarja Mäkilä

# Ulosteensiirtojen mahdollisuudet lihavuuden hoidossa

Kuvaileva kirjallisuuskatsaus

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Bioanalyttikko (AMK)

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

17.4.2020

Tekijä(t) Otsikko	Nina Heimlander ja Tarja Mäkilä Ulosteensiirtojen mahdollisuudet lihavuuden hoidossa
Sivumäärä Aika	37 sivua + 4 liitettä 17.4.2020
Tutkinto	Bioanalyttikko (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Suuntautumisvaihtoehto	Bioanalytiikka
Ohjaaja(t)	Lehtori Merja Ojala, Metropolia ammattikorkeakoulu
<p>Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tutkimusten mukaan suomalaisten ruokailutottumukset ovat kehittyneet huonompaan suuntaan viimeiset 20 vuotta. Lihavuus on yleistynyt viimeisen kuuden vuoden aikana etenkin työikäisessä väestössä. Ylipaino lisää mahdollisuutta sairastua. Yleisin ylipainosta johtuva sairaus Suomessa on tyypin 2 diabetes. Tässä opinnäytetyössä tavoitteenamme oli tutkia ulosteensiirtojen mahdollisuuksia lihavuuden hoidossa. Saimme idean opinnäytetyöhön Salon sairaalan mikrobiologian laboratorion kautta.</p> <p>Opinnäytetyö toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena. Kirjallisuuskatsaukseen valittiin viisi tieteellistä artikkelia. Artikkelit täyttivät kaikki valitut sisäänottokriteerit, joita olivat mm. julkaisuvuosi, empiirinen tutkimus ja englanninkielinen tieteellinen ilmaiseksi kokonaan saatavilla oleva artikkeli. Artikkelien haku suoritettiin tietokannoista Ovid Medline, Cinahl, ProQuest Central, PubMed ja ScienceDirect. Hakusanoina käytettiin fecal microbiota transplantation and obesity -yhdistelmää. Analysoimme artikkelit aineistolähtöisellä sisällönanalyysillä. Valituista viidestä tutkimusartikkelista neljässä oli koe-eläiminä käytetty hiiriä ja yhdessä rottia. Tutkimuskysymyksiä oli kaksi; muuttavatko ulosteensiirrot aineenvaihduntaparametrien arvoja ja muuttavatko ulosteensiirrot suoliston mikrobistoa?</p> <p>Ruokavaliolla näyttää olevan suurin vaikutus suoliston mikrobiston koostumukseen. Kun suoliston mikrobiston diversiteetti eli monimuotoisuus ja hyödyllisten mikrobien osuus pienenee, kehittyä elimistöön metabolinen endotoksemia. Tämä puolestaan vaikuttaa useisiin elimistön aineenvaihduntaparametreihin. Metabolinen endotoksemia nostaa muun muassa veren seerumin kokonaiskolesteroli-, triglyseridi- sekä paastoglukoosiarvoja. Maksaan ja rasvakudokseen alkaa kertyä enemmän rasvaa ja seuraa lihavuus.</p> <p>Analyysin tuloksena oli, että ulosteensiirtojen avulla kyettiin siirtämään joko normaalin ruokavaliota tai esimerkiksi niukkalatorisen ruokavaliota aikaansaamat hyödylliset muutokset suoliston mikrobiston koostumuksessa lihaviin hiiriin tai rottiiin. Ulosteensiirtojen seurauksena vastaanottajahiiret ja -rotat laihtuivat ja niiden aineenvaihduntaparametrien arvot muuttuivat lähemmäs ulosteen luovuttajien arvoja. Myös niiden suoliston mikrobiston koostumus muuttui lähemmäs luovuttajien mikrobiston koostumusta.</p>	
Avainsanat	Ulosteensiirto, lihavuus

Author(s) Title	Nina Heimlander and Tarja Mäkilä Possibilities of Fecal Microbiota Transplantation in Treatment of Obesity
Number of Pages Date	37 pages + 4 appendices 17 April 2020
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Specialisation option	Biomedical Laboratory Science
Instructor(s)	Merja Ojala, Senior Lecturer, Metropolia UAS
<p>Eating habits of Finnish people have been deteriorating in the past 20 years according to the Finnish institute of health and welfare. Obesity of working age people in Finland has become more common during the past six years. Obesity increases the risk of falling sick. Type II diabetes is the most common sickness caused by obesity. The aim of this study was to investigate the possibilities of fecal microbiota transplantation in the treatment of obesity. The idea of this study was proposed by the microbiology laboratory of Salo hospital.</p> <p>This study was carried out as a descriptive literature review. Five scientific articles were chosen for this review. Chosen articles fulfilled all entry criteria, which were among other things year of publication, empirical research and free full scientific article written in English. Articles were searched from Ovid Medline, Cinahl, ProQuest Central, PubMed and ScienceDirect databases. Keywords were a combination of words “fecal microbiota transplantation” and “obesity”. Articles were analyzed by descriptive content analysis. Mice were used as experimental animals in four of the chosen scientific articles and rats in one of them. There were two research questions; Do values of metabolic parameters change as a result of fecal microbiota transplantation? Does gut microbiota composition change as a result of fecal microbiota transplantation?</p> <p>Diet seems to have the greatest effect on gut microbiota composition. The decrease of gut microbiota diversity and the proportion of useful microbes results in as a progressive metabolic endotoxemia. This will have impact on several metabolism parameters. Metabolic endotoxemia increases values of total cholesterol, triglyceride and fasting glucose values in blood serum. Fat starts to build up in liver and adipose tissue causing obesity.</p> <p>The result of the analysis was that the beneficial changes in gut microbiome intermediated by normal or for example calorie restriction diet were transferred successfully to obese mice and rats. Result of the fecal microbiota transplantation was that the recipient mice and rats lost weight and their metabolic parameters improved. The gut microbiota composition of the recipient animals also altered towards that of the donor animals gut microbiota composition.</p>	
Keywords	Fecal microbiota transplantation, obesity

## Sisällys

1	Johdanto	1
2	Lihavuus, sen liitännäissairaudet ja suoliston mikrobiomi	2
2.1	Normaalipainon, ylipainon ja lihavuuden määritelmät	2
2.2	Lihavuuden liitännäissairauksia	3
2.3	Suoliston mikrobit	5
3	Ulosteensiirto hoitomenetelmänä	8
3.1	Ulosteensiirron taustaa	8
3.2	Suoliston normaalifloora	10
3.3	Ulosteensiirto <i>Clostridium difficile</i> -infektion hoitomuotona	10
3.4	Ulosteensiirto toimenpiteenä	12
3.5	Edellytykset ulosteenuovuttajalle	13
3.6	Ulostepankit	14
3.7	Ulosteensiirtojen mahdolliset komplikaatiot	14
3.8	Ulosteensiirron tutkimusaiheita	15
3.9	Lihavuus ja suoliston mikrobiomi	19
4	Eläinkokeet tieteellisessä tutkimuksessa	19
5	Opinnäytetyön tarkoitus ja tutkimuskysymykset	21
6	Opinnäytetyön toteutus	22
6.1	Kirjallisuuskatsaus opinnäytetyön menetelmänä	22
6.2	Aineistolle asetetut kriteerit ja rajaukset	22
6.3	Aineiston keruu	23
6.4	Sisällön analyysi	25
7	Tulokset	26
7.1	Mikrobiston muutokset	26
7.2	Aineenvaihduntaparametrien muutokset	28
8	Pohdintaa	30
8.1	Tulosten vertailua	30
8.2	Ammatillinen kehittyminen	34
8.3	Kirjallisuuskatsauksen eettisyys ja luotettavuus	35
	Lähteet	1

## Liitteet

Liite 1. Painoindeksitaulukko

Liite 2. Tutkimusaineiston analyysiviitekehys

Liite 3. Tietokantojen hakupuu

Liite 4. Esimerkit aineiston sisällönanalyysistä

## 1 Johdanto

Suomessa Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL tutkii suomalaisten terveyttä ja hyvinvointia. THL:n viimeisin iso kansanterveyttä tutkiva hanke Finterveys 2017 -tutkimus käsitteli kattavasti suomalaisten terveyden eri osa-alueita. Tutkimukseen osallistui yli 9 300 eri puolilla Suomea asuvaa yli 30-vuotiasta henkilöä. THL:n edellinen vastaava tutkimus tehtiin vuosina 2000 – 2011. Finterveys 2017-tutkimuksessa verrataan suomalaisten elintapoja ja niiden muutoksia Terveys 2000/2011 -tutkimuksessa saatuihin tuloksiin. Mielenkiintoisia tuloksia ovat päivittäin tupakoivien määrän väheneminen vuodesta 2011 vuoteen 2017 sekä alkoholin kulutuksen ja siitä aiheutuvien terveyshaittojen väheneminen vuoden 2007 jälkeen. Ruokailutottumukset sen sijaan ovat kehittyneet vastaavana ajanjaksona selvästi huonompaan suuntaan. Etenkin kasvisten, hedelmien ja marjojen kulutus on vähentynyt ja samalla käytössä olevien rasvaviljojen laatu on heikentynyt. Lihavuus onkin yleistynyt Suomessa viimeisen kuuden vuoden aikana etenkin työikäisessä väestössä. Jos lihavuuden kehitys jatkuu samanlaisena, ennustetaan, että 10 vuoden kuluttua joka kolmas suomalainen on lihava. Kaikkia ikäluokkia koskeva lihavuus onkin yksi suurimmista kansanterveydellisistä ongelmista Suomessa. (Koponen ym. 2018.)

Tässä opinnäytetyössä tutkitaan, voidaanko ylipainoisille hiirille tai rotille tehtyjen ulosteensiirtojen avulla siirtää erilaisten tekijöiden kuten niukkakalorisen ruokavalion tai liikunnan aikaansaamia painonhallinnan kannalta hyödyllisiä muutoksia suoliston mikrobiston koostumuksessa ja aineenvaihduntaparametrien arvoissa. Koska ihmisillä tehtyjä valmiita tutkimustuloksia ulosteensiirroista lihavuuden hoidossa ei ollut riittävästi saatavilla, päädyimme analysoimaan hiirillä ja rotilla tehtyjen alkuperäistutkimusten tuloksia aiheestamme.

Saimme idean tehdä ulosteensiirtoihin liittyvän opinnäytetyö Salon sairaalan mikrobiologian osaston henkilökunnalta. Salon sairaalassa tehdään ulosteensiirtoja potilaille vuosittain viitisenkymmentä. Ulosteensiirtoihin liittyvä aihe on myös erittäin ajankohtainen ja kotimaistakin tutkimusta aihepiiristä on varsin runsaasti. Aihe liittyy myös bioanalytiikan työhön. Bioanalytiikan rooli ulosteensiirroissa on valmistaa luovuttajan ulosteesta sopiva vellimäinen seos, joka sen jälkeen siirretään potilaalle. Bioanalytiikko myös varmistaa, että luovuttajalta saatu uloste on laadultaan sopivaa potilaalle siirrettäväksi. Opinnäytetyömme toteutetaan kirjallisuuskatsauksena. Pyrimme kuvailevalla kirjallisuuskatsaus -

menetelmällä selvittämään muuttuvatko lihavuuden aikaansaamat aineenvaihduntaparametrien arvot ja suoliston mikrobiston koostumus ulosteensiirtojen tuloksena hiirillä tai rotilla.

## 2 Lihavuus, sen liitännäissairaudet ja suoliston mikrobiomi

Lihavuus liittyy useiden erilaisten sairauksien puhkeamiseen ja vaikka lihavuuden tiedetään olevan selkeä riskitekijä sairauksien puhkeamiselle, ei lihavuuden todellista merkitystä huomioida riittävästi. Lihavuuden liitännäissairauksien hoitoon käytetään kaiken kaikkiaan merkittävä osa terveydenhuollon resursseista. Mikäli ylipainon ja lihavuuden kehittymistä olisi mahdollista ennaltaehkäistä, saataisiin terveydenhuollossa aikaan merkittäviä säästöjä. Lihavuuden ehkäisyä painotetaan kansanterveysohjelmissa ja terveyspolitiikassa. World Health Organization eli WHO on asettanut tavoitteekseen diabeteksen ja lihavuuden yleistymisen pysäyttämisen vuoteen 2025 mennessä. Tähän mennessä tehdyillä niin kansallisilla kuin kansainvälisilläkin toimilla ei ole onnistuttu vaikuttamaan väestön lihomiskehitykseen. (Mäki – Harald – Lindström – Laatikainen 2019.)

### 2.1 Normaalipainon, ylipainon ja lihavuuden määritelmät

Kansainvälisesti on sovittu viiterajat aikuisen henkilön alipainolle, normaalipainolle, lievälle lihavuudelle, merkittävälle lihavuudelle, vaikealle lihavuudelle sekä sairaalloiselle lihavuudelle. Näiden mittarina käytetään henkilön pituuden ja painon suhdelukua eli painoindeksiä. Painoindeksin avulla määritellään henkilön painon suhde hänen pituuteensa. Painoindeksin voi laskea kaavalla:  $\text{painoindeksi} = \text{paino kilogrammoina} / \text{pituuden neliöllä} \text{ (kg/m}^2\text{)}$ . Painoindeksin yksikkö on siis  $\text{kg/m}^2$ . BMI on kansainvälisesti käytössä oleva lyhenne painoindeksille. Lyhenne tulee englannin kielen sanoista body mass index. Esimerkkinä painoindeksistä 164 cm pitkä aikuinen on normaalipainoinen, kun hänen painonsa asettuu 50 – 64 kilon haarukkaan. Painoindeksi vaihtelee silloin tällä 164 cm pitkällä henkilöllä 19 – 24  $\text{kg/m}^2$  välillä. (THL 2019a.) Painoindeksin voi helposti määrittää esimerkiksi Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen eli THL:n sivuilta löytyvän painoindeksitaulukon avulla. Teimme oman version painoindeksitaulukosta THL:n taulukon luvuilla (liite 1).

Käypä hoito -suositus määrittelee lihavuuden rasvakudoksen ylimääräksi. Lihavuus voidaan kliinisessä hoitotyössä luokitella painoindeksin sekä vyötärönympärysmittan mu-

kaan. Kehon painoindeksillä on vahva yhteys rasvakudoksen määrään. Kun BMI eli painoindeksi on  $25 \text{ kg/m}^2$ , mutta alle  $30 \text{ kg/m}^2$  on kyse yli- eli liikapainosta. Kun painoindeksi on  $30 \text{ kg/m}^2$  on kyse lihavuudesta. Kun henkilön painoindeksi on yli  $30 \text{ kg/m}^2$ , on hänen riskinsä sairastua ylipainon vuoksi selvästi kasvanut. Lihavuuden painoindeksin viiterajat ovat  $30,0 - 34,9 \text{ kg/m}^2$ , vaikean lihavuuden viiterajat ovat  $35,0 - 39,9 \text{ kg/m}^2$  ja sairaaloi- sista lihavuudesta on kyse, kun painoindeksi ylittää arvon  $40 \text{ kg/m}^2$ . (Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013; THL 2019b.)

Painoindeksit on määritetty ns. normaalille perusihmiselle. Painoindeksiä pitää osata tul- kita kliinisessä hoitotyössä, koska se ei erota onko tutkittavan henkilön massa ja siten painoindeksin määrittämä arvo liiallista rasvaa, hyvin treenatun henkilön lihaskudosta vai vaikkapa sairauden aiheuttamaa nesteen kertymistä kehoon. (Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013; Mustajoki 2018a.)

Lihavuuden määrittystä tarkennetaan tarvittaessa vyötärön ympärysmittalla etenkin, mikäli tutkittavan henkilön painoindeksi on alle  $30 \text{ kg/m}^2$ . Vyötärölihavuudesta on myös sovittu kansainväliset raja-arvot. Vyötärön ympärysmittan avulla voidaan kuvastaa kehon keski- osiin eli vatsaontelon alueelle ja sisäelimiin, kertyvää liiallista rasvaa. Merkittävän vyötä- rölihavuuden raja-arvo on naisille 88 cm ja miehille 102 cm eli näiden arvojen ylittyessä seuraa vyötärölihavuudesta todennäköisimmin huomattavia terveyshaittoja. Lieviä ter- veyshaittoja aiheuttava vyötärölihavuus on naisilla 80 – 87 cm ja miehillä 94-101 cm. Vyötärön ympäryksen tavoitearvot ovat naisilla alle 80 cm ja miehillä alle 94 cm. (Liha- vuus: Käypä hoito -suositus. 2013; Ilanne-Parikka – Rönnemaa – Niskanen 2019.)

## 2.2 Lihavuuden liitännäissairauksia

Lihavuus kasvattaa selvästi riskiä sairastua useisiin erilaisiin sairauksiin tai oireyhtymiin. Sairausriskin määrä riippuu lihavuuden määrästä ja sairastumisriski kasvaa erityisesti, mikäli lihavuus on vyötäröpainotteista tai lihavuus on alkanut jo nuorena. Lihavuuden liitännäissairauksia eli sairauksia, joiden vaaraa lihavuus lisää, on Käypä hoito suosituk- sen mukaan useita erilaisia. Astmaan sairastumisen riski on lihavilla (painoindeksi yli  $30 \text{ kg/m}^2$ ) kaksinkertainen verrattuna normaalipainoisiin. Liikapainoisillakin (painoindeksi  $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$ ) riski sairastua on 1,4-kertainen. Dementiaan sairastumisen riski on 2-3 -kertainen vyötäröpainotteisesti lihavilla normaalipainoisiin verrattuna. Depressio on nor- maalipainoisiin verrattuna 4-5 kertaa yleisempää vaikeasti liikapainoisilla (painoindeksi



35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>). Diabetekseen sairastumisen riski on myös suorassa suhteessa painoon. Sama koskee raskausdiabetesta. Liikapainoisten riski sairastua 2-tyypin diabetekseen on 2-4 kertainen normaalipainoisiin verrattuna ja lihavilla riski on vastaavasti 7-20 kertainen. (Kaukua 2010; Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013.)

Lihavilla hedelmättömyysongelmien, raskaus- ja synnytyskomplikaatioiden sekä sikiön epämuodostumien riski on suurempi kuin normaalipainoisilla. Samoin kihtiin sairastumisen vaara kasvaa lihavuuden kasvaessa. Myös maksakirroosiin sairastuvuus ja kuolleisuus ovat kasvaneet lihavilla. Rasvamaksa on 10-kertaisesti yleisempää lihavilla ja etenkin vyötärölihavuudesta kärsivillä kuin normaalipainoisilla. (Kaukua 2010; Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013.)

Munuaissairauksien riski kasvaa lihavuuden myötä ja munuaissairaudet myös etenevät lihavilla nopeammin. Samoin sappikiviin ja haimatulehdukseen liittyvä sairastumisriski kasvaa lihavuuden kasvaessa. Lihavuuden myötä kasvaa myös erilaisten syöpäsairauksien riski. Tällaisia syöpäsairauksia ovat eturauhas-, haima-, kohtu-, munasarja-, munuais-, paksusuoli-, ruokatorvisyöpä, leukemia, vaihdevuosien jälkeinen rintasyöpä sekä sappirakon syöpä. (Uusitupa 2012; Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013.)

Nivelrikkoon sairastumisen riski, etenkin lonkan, polven ja käden nivelrikkoon, on lihavilla kaksinkertainen verrattuna normaalipainoisiin. Liikapainoisilla todennäköisyys joutua keinoivelleikkaukseen on noin kaksinkertainen normaalipainoisiin verrattuna ja lihavilla todennäköisyys on 3-4 -kertainen. (Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013: Pohjolainen 2018.)

Uniapnea eli yölliset hengityskatkot ovat lihavilla tavallisia ja useimmilla vaikeasti lihavilla sairaus on kehittynyt obstruktiiviseksi. Lievemmat unihäiriöt ja lyhyemmät yöunet ovat myös yhteydessä lihavuuteen. (Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013; Saarelma 2020.)

Verenkiertoelimistön sairauksien riski kasvaa ylipainon myötä. Liikapainoisten naisten riski sairastua kohonneeseen verenpaineeseen on 1,6-kertainen, lihavien naisten riski on vastaavasti noin 2,5-kertainen. Liikapainoisilla miehillä kohonneeseen verenpaineeseen sairastumisen riski on 1,3-kertainen ja lihavilla miehillä 1,8-kertainen normaalipainoisiin verrattuna. Kohonnut verenpaine ja dyslipidemia lisäävät sydän- ja verisuonitautien riskiä lihavilla henkilöillä. Lihavuus on myös oleellinen riskitekijä sepelvaltimotautissa sekä aivoinfarkteissa. Mikäli lihavuuteen yhdistyy ehkäisytablettien käyttö, altistaa

tämä yhdistelmä sydämen eteisvärinälle, keuhkoembolialle sekä laskimotukoksille. (Uusitupa 2012; Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013.)

Lihavuus lisää myös kuolemanvaaraa. Etenkin erittäin korkealla painoindeksillä on yhteys kuolemanvaaraan ja mikäli vyötärön ympärysmitta kasvaa miehillä yli 100 cm ja naisilla yli 90 cm mittaan, on heillä huomattavasti suurempi riski sairastua tai kuolla ennenaikaisesti. Lievemminkin suurentunut vyötärön ympärysmitta lisää riskiä sairastua. (Lihavuus: Käypä hoito -suositus. 2013.)

### 2.3 Suoliston mikrobit

Noin 350 vuotta sitten hollantilainen Antoni van Leeuwenhoek havaitsi, että ulosteessa on pieneliöitä. Ensimmäisen kerran suoliston bakteereita onnistuttiin viljelemään vuonna 1885. Itävaltalainen Theodor Escherich, lasten infektioautien pioneeri, eristi tuolloin suolistobakteerin, jota hän kutsui *Bacillus coli communeksi*. Samana vuonna Saksassa Robert Koch kuvasi kolerabasillin ja Louis Pasteur Ranskassa kehitti rokotetta vesikauhuviruksella. Theodor Escherichin nimi jäi historiaan, kun hänen ensimmäisenä eristämänsä bakteerilaji nimettiin hänen mukaansa *Escherichia coliksi*. Theodor Escherichin toinen merkittävä havainto oli se, että vastasyntyneitten lasten ensiulosteessa ei ole lainkaan bakteereja, vaan se on steriiliä. Hän pystyi osoittamaan, että suoliston bakteerikanta saadaan lapsena ensimmäisten elintuntien (3-24 h) aikana hänen lähiympäristöstään, kuten synnytyskanavasta jos lapsi syntyy alateitse. Aikuismaisen mikrobiston kehittyminen suolistoon kestää monia vuosia. Suoliston mikrobien tutkimus on kaikkineen jatkunut jo yli 130 vuotta ja tänä päivänä aihetta tutkitaan entistäkin enemmän. (Meri – de Vos 2015.)

Ihmisen suolistossa on noin 1-1,5 kg mikrobeja eli bakteereja, arkkeja, viruksia, hiivoja ja alkueläimiä. Bakteerien osuus on näistä suurin. Kaiken kaikkiaan ihmisen elimistössä on kymmenkertainen määrä bakteerisoluja verrattuna ihmiskehon omien solujen määrään. Se mitä syömme eli ruokavaliomme, perintötekijämme ja elimistön puolustusmekanismimme vaikuttavat kaikki siihen, millainen oman suolistomme yksilöllinen bakteerifloora on. (Huovinen 2013.)

Suoliston mikrobiomilla tarkoitetaan ruansulatuskanavan sisältämiä kaikkia erilaisia mikrobeja, niiden geenejä ja näiden vuorovaikutusten kokonaisuutta. Suoliston mikrobiomilla voi olla vaikutusta myös ihmisen terveyteen. Suolistossa elävät mikrobit nimittäin

kykenevät valmistamaan ja erittämään valtaisan määrän erilaisia yhdisteitä. Näillä yhdisteillä on samantyyppisiä vaikutuksia ihmisen elimistön toimintaan ja vastustuskykyyn kuin hormoneilla, hermojen välittäjäaineilla ja tulehdustekijöillä. Suolistomikrobit vaikuttavat suoraan myös suoliston seinämään ja sen läpäisykykyyn. Ne pystyvät tuottamaan vitamiineja, vaikuttavat ravintoaineiden pilkkoutumiseen ja imeytymiseen. Mikrobit vaikuttavat siis syömiemme ravintoaineiden aineenvaihduntaan, mutta syömämme ravinto vaikuttaa suoliston mikrobiflooran eli mikrobiston koostumukseen. Suolistomikrobien ja syödyn ravinnon välillä on siis kaksisuuntainen vuorovaikutus. (Huttunen 2018.)

Suoliston mikrobiomia on tutkittu laajalla 124 eurooppalaisen aikuisen otoksella vuonna 2010. Näytteet koottiin terveiltä ylipainoisilta tai lihavilta aikuisilta kuin myös tulehduksellista suolistosairautta sairastavilta (IBD) potilailta Tanskasta ja Espanjasta. Suoliston mikrobiomia tutkittiin geenisekvensoimalla tutkittavien suolistonäytteet ja tuloksena oli muun muassa se, että suolistonäytteistä löydetyistä geeneistä 99,1 % oli peräisin bakteereista. Bakteerien geenit olivat peräisin kaikkineen 1000 – 1150 eri bakteerilajista. Yksilöllinen vaihtelu suoliston bakteeriflooran koostumuksessa oli suurta. Silti tutkimuksessa selvisi, että suurimmalla osalla tutkittavista oli yhteisenä bakteeristossaan ainakin 160 samanlaista bakteerilajia. Lisäksi 90 % suolistomikrobeista kuuluu kahteen bakteeripääjaksoon eli joko bakteroidi- tai firmikuutti -pääjaksoihin. (Qin ym. 2010.) Muita suolistossa yleisinä esiintyviä bakteerien pääjaksoja ovat aktinobakteerit, proteobakteerit ja verrukomikrobit (Meri – de Vos 2015).

Bakteerien pääjaksoja tunnetaan tällä hetkellä kaikkineen 24 kappaletta. Jokainen pääjakso jaetaan luokkiin, lahkoihin, heimoihin, sukuihin, lajeihin ja vielä alalajeihin. Tämän hetkinen bakteerien sukupuu ja taksonominen luokittelu perustuvat vasta 2000-luvulla yleistyneeseen bakteerien fylogeneettiseen eli sukulaisuuden mukaan tehtyyn luokitteluun. Geenisekvensointimenetelmien kehitys mahdollisti fylogeneettisen luokittelun. (Lindholm – Eerola 2010.)

Firmikuutit eli *Firmicutes* -pääjakso käsittää gramvärjäyksessä positiiviseksi eli sinivioletiksi värjäytyviä sauva- ja kokkibakteereita. Pääjaksoon kuuluu yli 1500 bakteerilajia. Gramvärjäytyminen sinivioletiksi johtuu bakteerien soluseinän rakenteesta. Grampositiivisesti värjäytyvillä bakteereilla on paksu kerros peptidoglykaania soluseinässään toisin kuin gramnegatiivisesti punaisiksi värjäytyvillä bakteereilla. Firmikuuttien pääjaksoon kuuluu myös bakteereita, joilla ei ole soluseinää ollenkaan. Firmikuuttien pääjaksossa on patologisia lajeja ainakin *Bacillus*-, *Clostridium*-, *Staphylococcus*- ja *Streptococcus*-

suvuissa. Firmikuutteihin kuuluvat myös Listeriat ja laktobasillit. (Lindholm – Eerola 2010.)

Bakteroidit eli *Bacteroidetes* -päälahkon bakteerit ovat gramnegatiivisia anaerobeja bakteereita. Pääjaksoon kuuluu monia merkittäviä patogeenisukuja kuten *Bacteroides*-, *Porphomonas*- ja *Prevotella* -suvut. (Lindholm – Eerola 2010.)

Proteobakteerit on bakteerien pääjaksoista laajin. Se käsittää yli 2200 bakteerilajia. Kaikki proteobakteerit ovat gramnegatiivisia sauvabakteereita. Tähän pääjaksoon kuuluvista bakteereista tunnettuja patogeeneja ovat muun muassa *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis* ja *Burkholderia* -suvun bakteerit. Proteobakteereihin kuuluu myös monia kliinisesti merkittäviä bakteeriryhmiä kuten enterobakteerit, pseudomonakset ja vibriot. Myös kampylobakteerit ja helikobakteerit ovat proteobakteereita. (Lindholm – Eerola 2010.)

Verrukomikrobit eli *Verrucomicrobia* -pääjakson bakteerit ovat sukua klamydioille ja *Leptisphaeraelle*. Tämä bakteeriryhmä on tunnistettu myöhäisessä vaiheessa. Nämä bakteerit esiintyvät yleisesti ihmisen suoliston lisäksi myös maaperässä ja vesissä. (Lindholm – Eerola 2010.)

Aktinobakteerien pääjaksoon kuuluu grampositiivisia bakteereita ja ne esiintyvät yleisesti maaperässä. Aktinobakteerit ovat heti proteobakteerien jälkeen lajirikkain fyyla eli pääjakso. Tämän pääjakson bakteerien tärkeimpiin tehtäviin kuuluu orgaanisen materiaalin hajotus ja tämän materiaalin uudelleenkiertoon saattaminen. Aktinobakteereihin kuuluvia bakteerisukuja ovat muun muassa *Actinomyces*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Mycobacterium*, *Nocardia* ja *Streptomyces*. (Lindholm – Eerola 2010.)

Suoliston bakteerilajeista suurin osa (yli 1013 lajia) on aikuisilla paksusuolen alueella. Isoin osa niistä on anaerobeja bakteereita. Joukossa on myös prosentin verran arkkibakteereita, jotka tuottavat metaania. Sieniä on vähäisesti eli alle 0,1 %. Useat suoliston mikrobeista ovat fakultatiivisesti anaerobeja. (Meri – de Vos 2015.) Fakultatiivinen eli aerotolerantti anaerobi tarkoittaa mikrobia, joka elää ensisijaisesti hapettomissa olosuhteissa, mutta sietää happea, vaikka ei pysty käyttämään sitä kasvuunsa. Puhtaasti eli ehdottomasti anaerobi mikrobi taas kuolee, kun se joutuu tekemisiin hapen kanssa. Ehdottomasti aerobit mikrobit kasvavat vain hapen läsnä ollessa. Mikroaerofiiliset mikrobit

kasvavat hapekkaissa olosuhteissa, jotka ovat ilmakehän happipitoisuutta matalammalla tasolla. (Solunetti 2019.)

Aikuisen suolistomikrobiomi on suhteellisen stabiili ja sen koostumus voi säilyä hyvin samanlaisena jopa vuosia, mikäli yksilön ruokavalio ei radikaalisti muutu. (Meri – de Vos 2015). Suoliston mikrobiomin koostumukseen vaikuttaa ruokavalion lisäksi myös perintötekijät. Kaksosten ja samaan perheeseen kuuluvien suolistomikrobiomien koostumukset ovat lähempänä toisiaan kuin esimerkiksi aviopuolisoiden. (Zoetendal ym. 2009.)

Suoliston eri mikrobilajeilla on vaikutusta toisiinsa. Tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että tietyt bakteerilajit voivat joko suosia tai estää toisia bakteerilajeja viihtymästä. Tästä seuraa se, että jo yhdenkin bakteerilajin määrän muutos voi vaikuttaa koko mikrobiomiin ja sen lajimäärien keskinäisiin suhteisiin. (Lahti – Salojärvi – Salonen – Scheffer – de Vos 2014.) Lajimäärämuutosten ja lajien määräsuhteiden muutosten avulla voidaan mahdollisesti todeta kasvanut riski saada erilaisia suolistoperäisiä sairauksia. Suoliston mikrobiomia tutkimalla voidaan nykyisin määrittellä sairastumisriski ainakin 2 tyypin diabeteksessa, paksusuolisyövässä ja joissakin suoliston tulehdussairauksissa. (Meri – de Vos 2015.)

### **3 Ulosteensiirto hoitomenetelmänä**

#### **3.1 Ulosteensiirron taustaa**

Ulosteensiirrosta löytyy ensimmäinen kirjallinen maininta Kiinasta noin 1700 vuoden takaa. Dong-Jin dynastian aikana lääkäri Ge Hong ohjasi kollegoitaan hyödyntämään tuoretta ulostetta vaikeaa ripulia ja ruokamyrkytystä potevien potilaiden auttamiseksi. (Rong-Rong – Gang – Ye 2016; de Groot – Frissen – de Clerq – Nieuwdorp 2017; Lahtinen 2018.) Samaan aikaan myös beduiinit käyttivät kamelin lantaa lääkityksenä. Nämä havainnot alkoivat kiinnostaa 1700-luvulla myös eurooppalaisia lääkäreitä. Saksalainen Christian Paullini kirjoitti ensimmäisenä teoksen ”Heilsame Dreck-Apotheke”, jossa käsitteli ihmisen ulosteen hoidollista potentiaalia sairauksien hoidossa. (de Groot ym. 2017.) Lääketieteellistä kehitystä mullisti mikroskoopin keksiminen. Vaatekauppias Antoni van Leeuwenhoek rakensi mikroskooppeja ja oli ensimmäisiä, joka havaitsi bakteerien olemassaolon. (Karhumäki 2017; de Groot ym. 2017.) Havainnot loivat varhaisen perustan nykyaikaiselle mikrobitutkimukselle. Vuosisadan vaihteessa alettiin yhdistää

suolistomikrobien vaikutukset eri sairauksien patofysiologiaan ja ulosteensiirron sovellukset laajenivat eri käyttöaiheisiin. (de Groot ym. 2017.)

Vuonna 1958 julkaistiin ensimmäiset ulosteensiirtoa koskevat raportit (Lawrence 2012; Anttila ym. 2013; Lahtinen 2018). Amerikkalainen gastrokirurgi Ben Eiseman raportoi käyttäneensä onnistuneesti ulosteen siirtoa vaikeahoitoisessa antibioottiripulissa siirtämällä potilaan mahasuolikanavaan terveen henkilön ulostetta (de Groot ym. 2017; Khoruts 2017; Lahtinen 2018). Ensimmäiset ulosteensiirrot tehtiin Suomessa 1960-luvulla pian amerikkalaisen Eisemanin raportin julkistuksen jälkeen. Duodecim-lehdessä julkaistiin gastrokirurgi Niilo Härkösen kuvaus onnistuneesta potilaan hoidosta ulosteensiirron avulla. Hoitoa pidettiin tuolloin kuitenkin kokeellisena. (Uusitalo-Seppälä – Moilanen 2010; Anttila ym. 2013.)

Suomalaiset tutkijat ovat olleet edelläkävijöitä ulosteensiirron kehittämisessä. Ulostesiirrot aloitettiin vuonna 2007 Helsingin seudun yliopistollisessa keskussairaalassa. (Ekholm 2014). Useissa suomalaisissa sairaaloissa aloitettiin vuonna 2008 ulosteensiirrot Suomen Gastroenterologiayhdistys ry:n koulutuspäivillä julkaistun hoito-ohjelman mukaisesti (Anttila ym. 2013). Suomessa julkaistiin vuonna 2010 monikeskustutkimus, mistä johtuen hoito hyväksyttiin ympäri maailmaa käyväksi hoidoksi (Lappeteläinen 2018). Vuonna 2012 julkaistiin potilassarja, joka oli huomattavasti aiempia kansainvälisiä potilassarjoja laajempi. Tutkimus selvitti ulosteensiirtoa uusiutuvan *Clostridium difficile* -infektion hoidossa. Kaikki tutkimukseen kuuluvat 70 potilasta olivat saaneet ulosteensiirron vakiintuneella menetelmällä. Tutkimuksessa suoliston tyhjennyksen jälkeen tuore siirre laitettiin kolonoskopiassa eli paksusuolen tähytyksessä potilaan paksusuolen alkuosaan. Ulostesiirteiden luovuttajina käytettiin tuolloin useimmiten potilaiden lähiomaisia. *Clostridium difficile* -infektion hoidon tehottomuuden määritelmänä käytettiin: jatkuva, uusiutuva ripuli sekä uuden hoidon tarve. (Anttila ym. 2013.)

Potilassarjoja tai raportteja julkaistiin vuoteen 2011 mennessä 124:stä potilaasta. Ulostesiirron arvioitiin estävän *Clostridium difficile* -infektion uusiutumisen 83 % potilaista. Vuonna 2013 julkaistiin tutkimus, jossa verrattiin ulosteensiirtoa vankomysiiniin *Clostridium* -infektion hoidossa. Tutkimus jouduttiin tuolloin keskeyttämään ulosteensiirron ylivoimaisuuden vuoksi. Tutkimus osoitti ulosteensiirron olevan tehokas hoitomuoto uusiutuvan *Clostridium* -infektion ja myös hypervirulentin *Clostridium difficile* O27-kannan infektioissa. Hoitomuotoon ei havaittu liittyvän haittavaikutuksia ja sitä pidettiin turvallisena hoitomuotona myös vakavia perussairauksia sairastavilla potilailla. (Anttila ym. 2013.)

### 3.2 Suoliston normaalifloora

Heti syntymän jälkeen ihmisen suoleen muodostuu oma bakteeriflooransa, joka on välttämätön elimistön hyvinvoinnille (Lehto – Stenbäck 2012). Ihmisen suolistossa elää polymorfinen mikrobisto. Siihen kuuluu bakteereja, hiivoja, viruksia sekä alkueläimiä. Suurin osa suoliston mikrobeista on anaerobisia bakteereita. Suoliston lajirikkaus on suuri ja koostumus on jokaisella yksilöllä erilainen ja melko vakaa. Mikrobisto antaa suojaa taudinaiheuttajia vastaan ja tukee suolen toimintaa. Mikrobeilla on vaikutusta immuuni- ja hormonijärjestelmiin, aineenvaihdunnan signalointireitteihin ja suoli-aivoakseliin. Suoliston mikrobistolla on suuri merkitys yksilön kokonaisterveyden kannalta. (Anttila – Arkkila – Lahtinen – Mattila – Satokari 2019.) On tiedetty kauan, että lapset, jotka ovat syntyneet keisarileikkauksella lihovat normaalilla alatiesynnytyksellä syntyneitä lapsia helpommin. On arveltu, että syy löytyy elimistön mikrobeista. Alateitse syntyneet lapset saavat syntyessään äitinsä bakteeriflooran bakteereja, kun taas keisarileikkauksen avulla syntyneet lapset eivät. (Huttunen 2018.)

Suolen mikrobistoa muokkaavat ravinto ja ympäristö. Suolen mikrobistoa saattavat köydyttää kaupungistuminen ja vähäiset luontaiset mikrobikontaktit. Erilaiset mikrobilääkkeet, erityisesti laajakirjoiset, tuhoavat mikrobistoa suolessa. Toistuvien kuurien jälkeen mikrobiston palautuminen voi viedä kauan aikaa tai täydellistä palautumista ei tapahdu lainkaan. (Anttila ym. 2019.)

### 3.3 Ulosteesiirto *Clostridium difficile* -infektion hoitomuotona

Toistaiseksi ainoa virallisesti hyväksytty käyttöaihe ulosteensiirroille on *Clostridium difficile* mikrobihoitoon liittyvä ripuli. Infektiot kuormittavat terveydenhuoltoa ja aiheuttavat paljon sairastavuutta (Anttila ym. 2013). Koska joka neljäs antibiootilla hoidettu *C. difficile* -infektio uusiutuu, alettiin antibioottien sijaan etsimään uusia hoitomuotoja (Rautio 2010; Lahtinen 2018). Ulosteesiirto on radikaali ja tehokas hoitokeino, jolla palautetaan *Clostridium difficile* -potilaille terve mikrobisto. Siirretty mikrobiyhteisön tuoma kolonisaatioresistenssi estää patogeenia lisääntymästä uudelleen. (Anttila ym. 2019.) Hoitovaste on yli 90 % (Kelly ym. 2016; Anttila ym. 2019; Kim – Gluck 2019). Pääperiaatteena on, että terveen henkilön ulostetta siirretään sairastuneen henkilön suolistoon. Ulostesta valmistetaan suspensio, joka ruiskutetaan paksusuoleen kolonoskopiassa. Ulostesiirre on mahdollista siirtää potilaaseen myös gastroskopiassa eli mahalaukun tähystyksessä tai

peräruiskeena (Lahtinen 2018; Kim – Gluck 2019). Onnistunut ulosteensiirto saattaa palauttaa suoleen terveen mikrobiston ja muuttaa sen vähintään vuoden ajaksi samankaltaiseksi kuin luovuttajan mikrobisto. On todennäköistä, että tulevaisuudessa ulostekapselit ja muut valmisteet, joissa on hyödynnetty suolistosta eristettyjä bakteerikantoja, tulevat korvaamaan ulosteensiirron mikrobiston dysbioosin eli mikrobiston epätasapainoon liittyvien sairauksien hoidossa. (Kim – Gluck 2019; Anttila ym. 2019.)

Eurooppalaiset ja yhdysvaltalaiset suositukset ohjaavat toteuttamaan ulosteensiirron toisen *Clostridium*-infektion uusiutumisen jälkeen. Ulosteensiirtoa voidaan harkita jo primaari-infektion jälkeen, jos tilanne on vaikea tai on olemassa suuri uusiutumisriski. Kerhotoitona kolonoskopiolla tehty siirto on johtanut keskimäärin 95 % tapauksista onnistuneeseen lopputulokseen ja gastroskopiolla tehtynä 88 % tapauksista. Hoitotulokset vastaavat primaari-infektiota silloin, jos infektio uusiutuu ulosteensiirron jälkeen. On tärkeää lopettaa *Clostridium difficile* -hoidossa käytettävä mikrobilääke 36-48 tuntia ennen siirron toteutusta. Myös edeltävää mikrobilääkeannosta on kannattavaa vähentää mikrobilääkejäämien vähentämiseksi. (Anttila ym. 2019.)

Ulosteensiirron standardoiminen on vaikeaa muun kuin siirto-ohjelman osalta, koska uloste sisältää miljoonia mikrobeja ja todennäköisesti vain ulosteen tietty osa on tehokasta hoidon tuloksen kannalta. Aiempaa tehokkaammat suolistomikrobien tutkimustulokset mahdollistavat sen, että pystytään selvittämään yhä paremmin, mitkä mikrobit suolistossa ovat merkittäviä eri sairauksissa. Tällä hetkellä tiedetään, että esimerkiksi *Firmicutes*- ja *Bacteroidetes*-sukujen bakteereilla on merkittävä rooli ärtyvän suolen oireyhtymän oireiden hoidossa. Kun tieto bakteerien merkityksestä eri sairauksissa lisääntyy, on todennäköistä, että ennen pitkää ulosteensiirroissa käytetään erilaisia bakteerikantoja riippuen sairaudesta ja potilaasta. (Anttila 2013.)

Suomessa ulosteensiirtoja tehdään kaikissa yliopistosairaaloissa ja useimmissa keskussairaaloissa. Meilahdessa tehtiin vuonna 2016 ulosteensiirtoja lähes joka viikko. (Lehtinen 2016.) Suun kautta nieltävän ulostekapselin käyttöä tutkitaan tällä hetkellä Suomessa. Jos kapselihoito osoittautuu tehokkaaksi, tulee se muuttamaan sairaaloiden käytäntöjä. Tähystykset tehtäisiin tämän jälkeen edelleen erikoissairaanhoidossa, mutta kapselihoitoa olisi mahdollista toteuttaa myös avoterveydenhuollon puolella. Jos kapselihoito otetaan käyttöön, tulee olla olemassa virallinen taho, joka vastaa ulostesiirteiden valmistuksesta ja rekisteröinnistä. HUS:ssa Meilahdessa tällainen palvelu on jo ole-



massa pienimuotoisena. (Lappeteläinen 2018.) Ulosteensiirtohoitona suun kautta nieltävissä kapseleissa on pakattuna joko tuoretta tai kylmäkuivattua ulostetta. Hoidon teho vastaa endoskopiolla eli tähystysmenetelmällä annettua hoitoa ja sen etu on kapseleiden helppokäyttöisyys. Niiden käyttöä hillitsee kapseleiden työläs valmistus. (Anttila ym. 2019.)

### 3.4 Ulosteensiirto toimenpiteenä

Kun *Clostridium difficile* -infektio uusiutuu, tehdään potilaalle ulosteviljely ja määritetään toksiinit. Potilas aloittaa diagnoosin varmistumisen jälkeen uudelleen vankomysiini- tai metronidatsolilääkityksen. Lääkitys lopetetaan 36 tuntia ennen ulosteen siirtoa. (Anttila 2013.) Ulosteensiirto voidaan tehdä peräaukon kautta joko kolonoskopiassa tai peräruiskeella. Siirre voidaan antaa myös suun kautta gastroskopiassa nenämahaletkulla. (Lahinen 2018.) Ulosteensiirto on mahdollista antaa myös kapselina potilaille, joilla on vaikea koliitti tai jotka vastustavat kolonoskopiaa. Potilas voi niellä kapselin tai se voidaan antaa nenämahaletkulla. (Allegretti ym. 2018.) Tällöin hoidon tehokkuuden on arvioitu olevan 81 – 86 prosenttia (Kassam – Lee – Yan – Hunt 2013).

Ulosteensiirroissa käytettiin alun perin ulosteen luovuttajina potilaiden lähiomaista ja siirre valmistettiin tuoreesta ulosteesta. Nyt on siirrytty käyttämään pakastettuja siirteitä ja vakituisia luovuttajia. Pakastesiirteiden on todettu vaikuttavan uusiutuvaan infektiin yhtä hyvin kuin tuoreen siirteiden. (Anttila ym. 2019.)

Siirron jälkeen suolen turhaa tyhjentämistä vältetään. Tarpeen vaatiessa käytetään lääkkeenä esimerkiksi loperamidia suolen toiminnan hidastamiseksi. Jos potilas ei muusta syystä tarvitse hoitoa sairaalassa, hänet voidaan toimenpiteen jälkeen kotiuttaa. Kuu-kauden kuluttua siirrosta tutkitaan hoidon onnistumista ulosteviljelyllä ja toksiinimäärityksellä. Jos oireet uusiutuvat, infektio varmistetaan ulostetestillä ja siirto toistetaan tarvittaessa. Todennäköisesti uusintasiirto on syytä suorittaa toisen luovuttajan ulosteella. *Clostridium difficile* -infektion aiheuttamaa mikrobilääkettä ei tule antaa potilaalle siirron jälkeen. (Anttila ym. 2013.)

Suomalaiset asiantuntijat ovat olleet keskeisesti mukana eurooppalaisten ulosteensiirtoa koskevien suositusten laadinnassa. Suosituksessa otetaan tarkasti kantaa siirteiden valmistamiseen, luovuttajan tutkimiseen ja siirteiden vastaanottajan valmisteluun. Suositus

määrittää ulosteensiirron aiheet ja siinä käydään läpi toimenpiteen menetelmälliset näkökulmat. Suosituksessa korostetaan ulosteensiirron saaneiden potilaiden seuranta ulosteensiirron pitkäaikaisturvallisuuden selvittämiseksi ja lisäksi suositellaan perustamaan kansallisia ulosteensiirtorekisterejä. (Anttila ym. 2019.)

Ulosteensiirto on menetelmä, johon liittyy useita muuttuvia tekijöitä. Tutkimuksissa vaihtelevat siirteen antamisreitti, hoitokertojen määrä ja tutkimusten aikataulut. Ulosteensiirrolla aikaansaadun mikrobistomuutoksen pysyvyys on tiedossa *Clostridium difficile* -potilaiden osalta, mutta muiden tutkittavien tautien osalta riittävää tietoa ei vielä ole. (Anttila ym. 2019.)

Jatkuvasti tunnistetaan lisää terveyteen edullisesti vaikuttavia bakteerilajeja, mutta silti ei tiedetä vielä täysin, mikä tekijä bakteerien kannalta on ulosteessa olennaisin niiden eradikaation tai immunologisten vaikutusten aikaansaamiseksi. Eradikaatio termi tarkoittaa sairauden juurimista eli hävittämistä. Kun tutkitaan ulosteensiirron vaikutuksia, on otettava huomioon myös muut mikrobit kuten bakteriofagit ja suoliston muu mikrobisto. (Anttila ym. 2019.) Bakteriofagit ovat viruksia, jotka tappavat ja infektoivat bakteereita. Ne ovat yleisimpiä eliöitä maapallolla ja jokaiselle bakteerille on olemassa useita juuri niille spesifisiä bakteriofageja, jotka pitävät yllä ekologista tasapainoa ja hillitsevät bakteerien määrää. (Kiljunen – Skurnik 2016.)

### 3.5 Edellytykset ulosteenluovuttajalle

Viime vuosien aikana ulosteenluovuttajalta edellytettävät seulontatutkimukset ovat merkittävästi lisääntyneet. Seulontojen tavoitteena on estää resistenttien bakteerikantojen, tarttuvien tautien ja suoliston mikrobistoon liitettyjen sairauksien siirtymä hoidettavaan potilaaseen. (Kim – Gluck 2019; Anttila ym. 2019.) Luovuttajan tulee olla perusterve ja normaalipainoinen (Khoruts 2017). Ulosteenluovuttajaa haastatellaan laajalla haastattelulla. Haastattelussa pyritään poissulkemaan tietyt infektiosairaudet, maha-suoliperäiset sairaudet sekä metaboliset ja neurologiset sairaudet. Lääkkeet, jotka voivat vahingoittaa suoliston mikrobistoa, suljetaan tutkimuksella pois. (Khoruts 2017; Anttila ym. 2019.)

Jos seulontatutkimuksessa ei löydy vasta-aiheita, otetaan mahdollisesta luovuttajasta laajasti erilaisia verikokeita ja ulostenäyte. Näytteet otetaan ja analysoidaan kahden kuukauden sisällä ennen siirteen luovutusta. Luovuttajalta tutkitaan perusverenkuva, sokeri

ja kolesteroli. Tutkimuksessa varmistetaan, ettei luovuttavalla ole jotain seuraavista: syfilis, HIV, A-, B-, C- tai E-hepatiitti, sytomegalovirus tai Epstein-Barrin virus. Ulostetutkimuksessa selvitetään luovuttajan tavallisimmat ulostebakteerit. Tutkimuksessa varmistetaan, ettei luovuttajalla ole *Clostridium difficile*- tai helikobakteeria, norovirusta, parasitteja, moniresistenttejä bakteereita tai metisilliiniresistenttiä *Staphylococcus aureus* eli MRSA:a. Samalla varmistetaan, ettei luovuttajalla ole suolistotulehdusta tai -syöpää. (Kim – Gluck 2019; Anttila ym. 2019.) Luovuttaja ei ole myöskään saanut syödä antibiootteja viimeisen puolen vuoden aikana eikä tehdä kaukomatkoja (Ekholm 2014; Kim – Gluck 2019).

### 3.6 Ulostepankit

Eri maihin on perustettu ulostepankkeja, jotka helpottavat ja nopeuttavat hoidon toteutumista. Ne myös vähentävät luovuttajan testaukseen liittyviä kustannuksia ja lisäävät hoidon saatavuutta. Yhdysvalloissa toimii maailman suurin ulostepankki ja se on toiminut vuodesta 2012 saakka. Se on toimittanut eri puolille Yhdysvaltoja jo noin 30 000 ulostesiirrettä. Euroopassa on perustettu kansallisia ulostepankkeja esimerkiksi Ranskaan, Iso-Britanniaan ja Alankomaihin. Ulostepankit Suomessa ovat toistaiseksi pienimuotoisia vain muutaman kymmenen siirteen varastoja, mutta ne ovat riittäneet hyvin suomalaisten *Clostridium difficile* -potilaiden hoitoon. (Anttila ym. 2019.) Ulostepankit keräävät vapaaehtoisilta ulostetta, jota käytetään ulosteensiirtoon ja tutkimukseen. Ulostepankkien tultua käyttöön, voidaan pitää huolenaiheena sitä, että havaitsematon infektio tai muu tarttuva tauti voi vaikuttaa toteutuessaan haitallisesti useisiin vastaanottajiin (Open-Biome 2017).

Ulostepankeissa uloste jäädytetään, koska sen on todettu olevan yhtä tehokasta kuin tuoreen ulosteen. Jäädyneen ulosteen teho on tutkittu testein. Jäädytetyn ulosteen käyttö on vähentänyt kustannuksia ja antanut liikkumatilaa siirtotoimenpiteen aikataulun suhteen. (Lee ym. 2016.)

### 3.7 Ulosteeensiirtojen mahdolliset komplikaatiot

Haittavaikutuksina ulosteensiirrossa voi esiintyä lieviä ohimeneviä maha-suolikanavan oireita kuten turvotusta ja ulosteen löysyyttä (Kassam ym. 2013). On raportoitu myös vakavia haittoja, kuten suolen puhkeama, bakteremia ja kuolema, mutta nämä tapaukset

näyttävät liittyvän ennemminkin tähystykseen tai sedaatioon kuin varsinaiseen ulosteensiirtoon. Ulosteensiirron jälkeen on puhjennut ja parantunut sairauksia, mutta niiden kausaalinen suhde ulosteensiirtoon on epäselvä. (Wang ym. 2016; Imdad ym. 2018; Anttila ym. 2019.) Riski sairastua tai saada ulosteensiirron jälkeisiä komplikaatioita on suurin potilaalla, jolla on merkittävä immuunivasteeseen vaikuttava sairaus. Tällaisia sairauksia ovat esimerkiksi HIV, maksakirroosi tai äskettäin saatu luuydinsiirto. Riski on suurentunut myös potilaalla, joka saa solunsalpaajia ja tulehdusvasteita tai immuunijärjestelmää hillitsevää lääkitystä. (Bakken ym. 2011.)

Lumekontroloituja tutkimuksia on toistaiseksi niukasti, ja niiden perusteella haittavaikutukset ovat olleet saman kaltaisia kuin itse lumehoidon. Tähän mennessä tehtyjen tutkimusten mukaan ulosteensiirron on todettu olevan turvallinen menetelmä myös pitkäaikaisesti. Tarvitaan kuitenkin vielä laajempia seurantatutkimuksia asian varmistamiseksi. (Kim – Gluck 2019; Anttila ym. 2019.) Toistaiseksi ulosteensiirtoon liittyviä tutkimuksia on tehty ihmisillä niukasti ja siksi haittavaikutuksista on edelleen epävarmuutta. Laadukkaita tutkimuksia tarvitaan vielä lisää. (Imdad ym. 2018.)

### 3.8 Ulosteensiirron tutkimusaiheita

Toistaiseksi uusiutuva *Clostridium difficile* -infektio on ainoa tutkimusnäyttöön perustuva turvallinen ja tehokas ulosteensiirron aihe, mutta sen käyttöä tutkitaan aktiivisesti muiden mikrobiston dysbioosiin eli mikrobiston epätasapainoon liittyvien sairauksien hoidossa. Ulosteensiirtotutkimukset tuottavat lisää tietoa mikrobistosta ja sairauksien yhteyksistä sekä mekanismeista, joilla mikrobiston vaikutukset välittyvät. (Anttila ym. 2019.) Muiden dysbioosiin liitettyjen sairauksien osalta hoito on toistaiseksi kokeellista ja on suositeltavaa käyttää hoitomuotoa ainoastaan tutkimuksen yhteydessä (Sipponen 2018; Anttila ym. 2019). Ulosteensiirtotutkimuksia tehdään tutkijalähtöisesti eikä toimintaan silloin liity kaupallisia vaikuttimia. Uusia ulosteensiirtoaiheita tulee tulevaisuudessa lisää ja on tärkeää pitää muutos hallittuna. Kun siirtoa harkitaan muusta kuin käyttöaiheen mukaisesta syystä, on asiaa mietittävä huolellisesti moniammatillisissa ryhmissä. On tärkeää dokumentoida kaikki havainnot mikrobiston muutoksia myöten. (Anttila ym. 2019.)

Tulossa on useita uusia käyttöaiheita, joista ärtyvän suolen oireyhtymä, haavainen paksusuolitulehdus ja moniresistenttien bakteerien häätö vaikuttavat lupaavimmilta. Tuoreen tai pakastetun ulosteen käytön tulee tulevaisuudessa todennäköisesti korvaamaan

ulostekapselit ja muut valmisteet, joissa hyödynnetään suolistosta eristettyjä bakteerikantoja. (Anttila ym. 2019.)

Muista ulosteensiirron aiheista tutkimus on pisimmällä haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa (Johnsen ym. 2017). Useissa tutkimuksissa on todennettu siihen liittyvä mikrobiston dysbioosi. Satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa 28 % haavaista paksusuolitulehdusta sairastaneista potilaista saavutti kliinisen remission ulosteensiirron jälkeen. Lumesiirteen saaneilla luku oli 9 %. Tutkittavien ryhmässä 49 % saavutti kliinisen vasteen ja lumeryhmässä 28 %. Neljän eri tutkimuksen perusteella suolisairauksien kattojärjestö (European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO) on todennut, että hoitomuotona ulosteensiirto on lupaava paksusuolitulehduksen hoidossa. Tutkimuksia kuitenkin tarvitaan lisää, jotta selviää paras siirteen antoreitti, optimaalinen hoidon aloitus, siirteen mikrobistolta vaadittavat ominaisuudet sekä siirteiden antotiheys. (Imdad ym. 2018; Sipponen 2018; Anttila ym. 2019.)

Crohnin taudin kohdalla tutkimusta on tehty vähemmän kuin haavaisessa paksusuolen-tulehduksessa eikä aiheesta ole toistaiseksi vielä julkaistu lumekontrolloituja tutkimuksia (Anttila ym. 2019). Maailmalla on aiheesta käynnissä useita tutkimuksia (Kim – Gluck 2019). Ulosteensiirtoa on kokeiltu kolektomian eli koko paksusuolen ja peräsuolen poiston jälkeisen J-pussin tulehduksen hoidossa. Aiheesta on tutkimuksia meneillään. (Anttila ym. 2019.)

Ärtyvän suolen oireyhtymä on toiminnallinen suolistovaiva, johon liittyvät suoliston toimintaan liittyvät vatsakivut ja poikkeavuudet suolen toiminnassa (Mustajoki 2018b). Näiden potilaiden ulosteen mikrobistossa on todettu poikkeavuutta ja dysbioosi vaikuttaa todennäköisesti suolen oireiston taudinkuvaan (Anttila ym. 2019.) Norjassa on tehty satunnaistettu tutkimus vuonna 2017, jossa kolonoskopiassa annettu ulosteensiirto auttoi potilaiden oireita huomattavasti. Ulosteensiirrosta hyötyi 68 % tutkimukseen osallistuneista. (Johnsen ym. 2017.)

Ulosteensiirrolla on ollut merkittävää hyötyä potilaille myös ummetuspainotteisessa toiminnallisessa vatsavaivassa. Kiinalaistutkimuksissa on annettu nenä-suoliletkun kautta ulosteensiirto samaan aikaan tavanomaisen hoidon kanssa. Yhdistelmä osoittautui tehokkaammaksi kuin tavanomainen hoito. Helsingin yliopistollisessa keskussairaalaissa on aiheesta menossa lumekontrolloitu tutkimus. (Anttila ym. 2019.)

Parkinsonin taudin varhaisimpia oireita on selittämätön ummetus. Se vaivaa Parkinson-potilaista jopa 60 prosenttia. Muut oireet kuten vapina, tasapainovaikeudet ja jäykkyys ilmaantuvat vasta kun tauti on jo edennyt jonkin aikaan. Biotekniikan instituutissa tutkittiin, eroaako Parkinsonin tautia sairastavien henkilöiden suolistomikrobisto terveiden suolistomikrobistosta. Oletus vahvistui tutkimuksessa. Todettiin, että Parkinson-potilaiden suolistossa oli esimerkiksi *Prevotellaceae*-suvun bakteereita lähes 80 % vähemmän kuin terveellä verrokkiryhmällä. Mikrobisto ja Parkinsonin tauti korreloivat keskenään. Syy-yhteyttä tutkitaan. (Tamminen 2015.)

Ulosteen tyypillisiä moniresistenttejä bakteereita ovat *Escherichia coli*- ja *Klebsiella*-bakteereiden kannat. Ne tuottavat laajakirjoisia beetalaktamaaseja (ESBL) ja enterobakteerit tuottavat karbapenemaaseja (CPE). Ne aiheuttavat virtsatieinfektioita ja vaikeita infektioita leikkaus-, tehohoito- ja immunosuppressiopotilaille eli potilaille, joiden luontainen vastustuskyky on heikentynyt. Resistenssigeenit sijaitsevat yleensä bakteerin plasmidissa ja siksi niillä on kyky siirtyä yhdestä gramnegatiivisesta bakteerista toiseen. (Jalava 2012.) Myös muut ulosteessa esiintyvät bakteerit voivat sisältää resistenssigeenejä. Tällaisia ovat *Pseudomonas*- ja *Acinetobacter*-lajit. Uloste toimii reservuaarina myös grampositiivisille vankomysiinille resistentille enterokokeille. Mikrobilääkkeet usein pitkittävät resistenttien bakteerien kantajuutta eikä ulostekantajuutta ole mahdollista poistaa mikrobilääkkeillä. Ulosteensiirrosta on siksi tullut kiinnostava tutkimuskohde kantajuuden häädössä. *Clostridium difficile* -potilaiden ulosteensiirtojen yhteydessä on tutkittu ulosteen sisältämien bakteerien resistenssigeenien yleisyyttä ja näyttää siltä, että ulosteensiirto vähentää ulosteen sisältämien bakteerikantojen mikrobilääkeresistenssigeenien yleisyyttä. Pelkkää kantajuutta ei ole aihetta hoitaa ulosteensiirrolla. Siirtoa harkitaan potilaille, joilla esiintyy toistuvia resistenttien ulostebakteerien aiheuttamia vakavia infektioita. (Anttila ym. 2019.)

Maksakoomassa eli hepatiittisessa enkefalopatiassa suolen mikrobiston aineenvaihduntatuotteita pääsee kertymään potilaan verenkiertoon. Tästä aiheutuu muutoksia tajunnan tasossa, neurologisissa toiminnoissa ja persoonallisuudessa. Tällainen aineenvaihduntatuote on esimerkiksi typpipitoinen ammonium. (Koivusalo – Wennervirta – Isoniemi 2018.) Ongelmaa hoidetaan laktuloosilla ja mikrobilääkkeillä, joilla pyritään vähentämään suolistobakteereita, jotka tuottavat ammoniumia. Viisi kuukautta kestäneessä seurantalutkimuksessa ulosteensiirto toimi tavanomaista hoitoa tehokkaammin. Potilasryhmässä esiintyi myös vähemmän haittatapahtumia. Ulosteensiirrolla on todettu olevan te-

hokas vaikutus myös B-hepatiittipotilaiden B-hepatiittiantigeenin (HBeAg) vähenemisessä verrattuna antiviraaliseen lääkitykseen. Osalla ulostesiirteen saaneilla potilailla HBeAg hävisi lopullisesti. (Anttila ym. 2019.) Erään äskettäin toteutetun satunnaistetun tutkimuksen mukaan ulosteensiirto vähensi tehokkaasti aivo-oireita ja vähensi sairaalasaolopäiviä henkilöillä, joilla oli maksakirroosin aiheuttamaa enkefalopatiaa (Alm ym. 2017).

Muutokset suoliston mikrobiomissa on yhdistetty lukuisien eri sairauksien syntyyn, enusteeseen ja etenemiseen (Huttunen 2018; Anttila ym. 2019). Uusimpia ulosteensiirron tutkimuskohteita on suolistomikrobiston yhteys ylipainoon, metaboliseen oireyhtymään ja diabetekseen (Anttila ym. 2019). Kaksostutkimuksessa on havaittu, että lihavalta ihmiskaksoselta hiirelle tehty ulosteensiirto aiheutti hiiren lihomisen, mutta laihalta kaksoselta siirretyllä ulosteella ei ollut vaikutusta. Suoliston mikrobiston koostumuksella on todettu olevan yhteys painon lisääntymiseen hiirillä tehdyissä tutkimuksissa. Ulostesiirrolla on kyetty vaikuttamaan koe-eläinten insuliiniherkkyyteen. Suoliston mikrobistolla on vaikutusta sappihapposynteesiin ja sitä kautta LDL:n eli ns. huonon kolesterolin pitoisuuteen. Mikrobiomit vaikuttavat myös verenpaineen säätelyyn hiirillä ja niillä voi olla vaikutusta myös ihmisen verenpaineen säätelyyn. (Huttunen 2018.) On myös toteutettu pieni 18 potilaan tutkimus, jossa havaittiin insuliiniherkkyyden parantuminen kuuden viikon kuluttua ulosteensiirrosta. Ulostesiirtoa lihavuuden hoidossa tutkitaan HYKS:ssä ja Päijät-Hämeen keskussairaalassa. (Anttila ym. 2019.)

Muita tutkimuskohteita ovat autismi, MS-tauti, karies, syöpä, sepelvaltimotauti ja krooninen väsymysoireyhtymä. Suoliston mikrobeilla saattaa olla merkittävä rooli syövän synnyssä ja hoidossa. Joillakin suoliston bakteereilla on suoria vaikutuksia elimistön immunologisiin puolustusmekanismeihin. On julkaistu tutkimuksia, jotka viittaavat siihen, että on olemassa bakteereita, jotka vahvistavat immuunireaktioihin vaikuttavien syöpälääkkeiden vaikutusta. Sellaiset antibiootit, jotka tappavat näitä bakteereita, vaikuttavat syöpähoitoihin niitä heikentämällä. (Huttunen 2018.)

On tutkittu myös akuutin käännteishyljinnän hoitoa hematologisissa sairauksissa sekä mikrobiston monimuotoisuuden palauttamista ulosteensiirron avulla allogeenisestä eli luovuttajalta saatujen kantasolujen siirron jälkeen. Ennen kuin on saatu kunnollisia lumenkontrolloituja tutkimuksia, ei voida tehdä luotettavia päätelmiä ulosteensiirron hyödyllisyydestä näissä käyttökohteissa. (Anttila ym. 2019.)

### 3.9 Lihavuus ja suoliston mikrobiomi

Elimistön aineenvaihduntaan vaikuttavat useat eri tekijät. Lihavuus on sairaus, joka johtuu useista tekijöistä ja aiheutuu liiallisen rasvakudoksen kertymisestä elimistöön. Viime vuosikymmenen aikana useat tutkimukset ovat osoittaneet, että suoliston mikrobeilla on keskeinen rooli liikalihavuudessa ja siihen liittyvien aineenvaihdintahäiriöiden synnyssä. (Muscogiuri ym. 2019.) Suolen mikrobien tiedetään säätelevän hiilihydraattien imeytymistä sekä vaikuttavan maha-suolikanavan limakalvojen läpäisevyyteen. On arveltu, että näillä tekijöillä on merkitystä rasvan kertymiseen ja siitä johtuvan lihavuuden säätelyyn. (Huttunen 2018; Muscogiuri ym. 2019.) Mikrobit vaikuttavat ravintoaineiden pilkkoutumiseen ja imeytymiseen ja valmistavat vitamiineja (Huttunen 2018).

On esitetty erilaisia teorioita siitä, miten mikrobiomi vaikuttaa lihavuuden syntyyn. Eräs teoria on, että suuri määrä bakteereita fermentoi hiilihydraatteja, jonka seurauksena lyhytketjuisten rasvahappojen biosynteesi nopeutuu ja tarjoaa näin ylimääräistä energiaa isännälleen. Lopulta ylimääräinen energia varastoidaan elimistöön lipideiksi ja glukookiksi. On arveltu myös, että suoliston lisääntynyt läpäisevyys bakteerien lipopolysakkariideille pahentaa elimistön matala-asteista tulehdusta eli metabolista endotoksemiaa ja insuliiniresistenssiä. Lihavuuden syntyyn liitetään myös suoliston mikrobiomin aiheuttama endokannabinoidijärjestelmän eli välittäjäainejärjestelmän aktiivisuuden lisääntyminen. (Muscogiuri ym. 2019.) Endokannabinoidit muodostavat monivaikutteisen välittäjäainejärjestelmän, joka säätelee muun muassa mielihyvää ja syömiskäyttäytymistä (Savolainen ym. 2004). Endokannabinoidien uskotaan stimuloivan merkittävästi ruokahalua, koska ne aktivoivat hypotalamuksen CB1—reseptoreita (Di Marzo – De Petrocellis – Bisogno 2001; Muccioli ym. 2010.). Koe-eläimillä on havaittu, että mikrobiomi vaikuttaa sappihapposynteesiin ja sitä kautta LDL-kolesterolin pitoisuuteen elimistössä. Myös verenpaineen säätelyssä on mikrobiomilla todettu olevan merkittävä vaikutus hiirikokeissa. (Huttunen 2018.)

## 4 Eläinkokeet tieteellisessä tutkimuksessa

Ensimmäisiä eläimillä suoritettuja tieteellisiä kokeita on raportoitu jo 500 vuotta ennen ajanlaskun alkua. Eläinkokeiden käyttö yleistyi voimakkaasti 1900-luvulla (Fernandes – Pedroso 2017). Charles Darwin ajatteli jo aikanaan, että kaikki eläimet jakavat monia



yhteisiä biologisia ominaisuuksia keskenään. Myöhemmin tehdyt geneettiset ja biokemialliset tutkimukset ovat vahvistaneet päätelmän jopa sellaisessa määrin, ettei hän olisi tätä aikanaan osannut edes kuvitella. (Tuomisto 2014.)

Eläimillä tehdyillä tieteellisillä tutkimuksilla on ollut mahdollisuus saavuttaa monia merkittäviä terveystieteen edistysaskelia (Singh ym. 2016). Tällaisia edistysaskelia on saavutettu esimerkiksi uusien lääkkeiden ja hoitomenetelmien kehittämisessä sekä saatu paljon uutta tietoa erilaisten biologisten ilmiöiden ymmärtämiseen (Tuomisto 2014). Jos eläinkokeita ei voisi tehdä, se tarkoittaisi ihmisten altistamista erilaisille toimenpiteille ja kemikaaleille ilman vaarojen kartoitusta etukäteen. Eettisistä syistä myöskään kontrolloidut kokeet eivät ole mahdollisia ihmisillä. Ihmistä ei voi altistaa tuntemattomille kemikaaleille tai toimenpiteille, vaikka haittavaikutukset olisivatkin havaittavissa välittömästi. Ihmisiä voi altistaa vasta, kun on pystytty osoittamaan tutkimustoimien riittävä turvallisuus. (Tuomisto 2014.)

Se, millaisia eläimiä laboratoriokäyttöön valitaan, riippuu tutkimuksesta. Ihanteellisia eläimiä tietyille tutkimuksille ovat sellaiset eläimet, joiden genetiikka altistaa ne tietyille sairauksille kuten esimerkiksi diabetekselle tai korkealle verenpaineelle. Tällaiset eläimet ovat sopivia valintoja lääkkeiden ja toimenpiteiden tutkimuksessa näissä sairauksissa. (Fernandes – Pedroso 2017.)

Laboratoriorottia eli *Rattus norvegicus*-lajia on käytetty lääketieteellisissä tutkimuksissa yli 150 vuotta ja se on ensimmäinen nisäkäslaji, jota on hyödynnetty tieteellisiin tarkoituksiin. Se soveltuu hyvin monissa tapauksissa fysiologiansa ja käyttäytymisensä perusteella malliksi monimutkaisen ihmisen sairauksien tutkimuksiin. (Smith – Bolton – Dwinell 2019.) Rotat soveltuvat erityisen hyvin tutkimuksiin, joihin liittyvät sokki, sepsis, lihavuus, peritoniitti eli vatsakalvontulehdus, mahahaava, syöpä, suolisto, mononukleaarinen fagosyyttijärjestelmä, perna, elinsiirrot ja haavojen paraneminen. Hiiret soveltuvat hyvin syövän, palovammojen, sokin, lihavuuden ja sepsiksen tutkimuksiin. (Fernandes – Pedroso 2017.)

Elävien eläimien tarpeetonta käyttöä tutkimuksissa tulee aina välttää (Fernandes – Pedroso 2017). Eläinkokeet tulee suorittaa eettisesti ja ne on aina pystyttävä perustelemaan. Eläimille ei tule aiheuttaa tutkimuksen aikana stressiä, kipua eikä kärsimystä. Aina kun mahdollista, on elävien eläinten käytölle harkittava vaihtoehtoisia menetelmiä. (Miziara ym. 2012)

Eläinkokeiden eettisyyttä pohdittaessa tärkein kysymys ei ole se, tehdäänkö niitä vai ei, vaan tärkeämpää on kiinnittää huomio siihen, miten niitä tehdään. Epäeettiset tavat toteuttaa eläinkokeita on mahdollista eliminoida lainsäädännöllä, tutkijoiden koulutuksella ja tarkastuksilla. On tärkeää varmistaa, että jokaisen tutkimussuunnitelman tarkastaa taho, joka on sen toteuttamisen suhteen täysin riippumaton. (Tuomisto 2014.)

## **5 Opinnäytetyön tarkoitus ja tutkimuskysymykset**

Tämän opinnäytetyön tavoitteena oli tutkia teoriaa ulosteensiirtojen mahdollisuuksista lihavuuden hoitomuotona. Opinnäytetyö toteutettiin kuvailevana kirjallisuuskatsauksena, jossa aineistolähtöisen sisällönanalyysin avulla analysoitiin viittä erilaista hakukriteerit täyttävää tieteellistä artikkelia. Analysoimme artikkelit aineistolähtöisellä sisällönanalyysi-menetelmällä.

Alun perin ajatuksenamme oli toteuttaa kuvaileva kirjallisuuskatsaus ihmisillä tehdyillä alkuperäistutkimuksilla, mutta suunnitteluvaiheessa havaitsimme, että laadukkaita vertailukelpoisia tutkimuksia on ihmisillä toteutettuna ja julkaistuna toistaiseksi vähän, joten valitsimme tutkimuskohteeksemme hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset.

Perehdyimme tieteellisiin tutkimuksiin, jotka käsittelivät ulosteensiirtojen ja lihavuuden yhteyttä suoliston mikrobiomin häiriötiloihin sekä aineenvaihduntaparametrien arvojen muutoksiin. Tavoitteenamme opinnäytetyössämme oli valittujen tieteellisten artikkelien analyysin avulla vastata aiheesta valitsemiimme tutkimuskysymyksiin mahdollisimman laadukkaasti ja kattavasti. Opinnäytetyöhön valitsemamme tieteelliset artikkelit ovat alkuperäisistä tutkimustuloksista tehtyjä ensijulkaisuja.

Opinnäytetyön tutkimuskysymykset ovat:

1. Muuttavatko ulosteensiirrot aineenvaihduntaparametrien arvoja?
2. Muuttavatko ulosteensiirrot suoliston mikrobistoa?

## 6 Opinnäytetyön toteutus

### 6.1 Kirjallisuuskatsaus opinnäytetyön menetelmänä

Tämän opinnäytetyön tutkimusmetodina on käytetty kuvailevaa kirjallisuuskatsausta. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus etenee tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. Tutkimuskysymys on kuvailevan kirjallisuuskatsauksen perusta ja sen tuloksena syntyy valittuun aineistoon perustuva laadullinen ja kuvaileva vastaus. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus muodostuu tutkimuskysymyksistä, tutkimusaineiston valitsemisesta, kuvailun rakentamisesta ja näiden pohjalta syntyneen tuloksen tarkastelemisesta. Kuvailevan kirjallisuuskatsauksen heikkoutena on pidetty sen subjektiivisuutta ja sattumanvaraisuutta. Sen vahvuus on mahdollisuus ohjata tarkastelu perustellusti tiettyihin erityiskysymyksiin. Menetelmänä kuvaileva kirjallisuuskatsaus perustuu aineistolähtöisyyteen ja kuvattun ilmiön ymmärtämiseen. (Kangasniemi – Utriainen – Ahonen – Pietilä – Jääskeläinen 2013.)

Kirjallisuuskatsaus on hyvä tapa saada kokonais käsitys ongelmasta tai sen avulla voi perehtyä perusteellisemmin vanhaan ongelmaan (Nieminen – Uhari 2014). Kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kerätä yhteen olemassa olevaa tietoa käsiteltävästä aiheesta (Watts 2020). Työtapa velvoittaa tutkimuksen prosessin suunnittelua ja kuvaamista samalla tavalla kuin tieteellisessä työssä. Kirjallisuuskatsauksen kirjoittaminen perustuu samanlaiseen täsmällisyyteen ja kurinalaisuuteen kuin muukin tutkimustyö. Oleellista kirjallisuuden arvioinnissa on kirjallisuuskatsauksen ja tutkimuksellisen käsittelyn yhdistäminen. (Mäkelä ym. 1996.)

### 6.2 Aineistolle asetetut kriteerit ja rajaukset

Opinnäytetyön suunnitteluvaiheessa määrittelimme tutkimusaiheen ja rajasimme sen. Rajasimme aiheen näkökulman ja käsittelyn suhteessa asetettuihin tavoitteisiin. Teimme tutkimusaineistosta koehakuja useista luotettavista tietokannoista. Tässä prosessissa selvisi, kuinka paljon rajausta on syytä tehdä. Mietimme etukäteen, mistä tietokannoista ja millä kriteereillä aineistoa haemme. Määrittelimme kirjallisuuskatsausta varten alkupe- räistutkimusten hyväksymis- ja poissulkukriteerit (taulukko 1).

Kirjallisuuskatsaukseen haluttiin ajankohtaisia ja luotettavia tutkimuksia, jotta tutkimuskysymykset ja aineisto vastaavat toisiaan. Haku rajattiin tutkimuksiin, jotka oli julkaistu vuosina 2015-2020. Valittujen aineistojen tuli olla laadukkaita ja luotettavia tieteellisiä

tutkimusartikkeleita. Aineiston julkaisukieleksi valittiin englanti, koska jo suunnitteluvaiheessa huomattiin, että valitusta aiheesta ei ole julkaistu suomenkielisiä tutkimuksia. Kirjallisuuskatsaukset ja muu ei-empiirinen aineisto rajattiin ulkopuolelle. Aineistoon hyväksyttiin vain tutkimuksia, joista oli saatavilla ilmaiseksi kokotekstiversio. Koska ihmisillä tehtyjä sisäänottokriteerit täyttäviä tutkimuksia ei löytynyt tarpeeksi, päädyimme valitsemaan hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset analyysiimme. Ihmisillä tehdyt tutkimukset siis rajattiin aineiston ulkopuolelle. Aineistoon otettiin vain tutkimukset, joiden abstraktin ja avainsanojen mukaan aineisto oli alkuperäistä tutkimusta ja käsitteli ulosteensiirtoja ja lihavuutta. Aineistosta rajattiin pois kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit sekä muut kuin alkuperäistutkimuksia käsittelevät artikkelit. Avainsanoina kaikissa valituissa artikkeleissa oli fecal microbiota transplantation ja obesity.

### 6.3 Aineiston keruu

Aineistoa kirjallisuuskatsaukseen haettiin järjestelmällisesti kansainvälisistä sosiaali- ja terveysalan tietokannoista. Suoritimme systemaattista hakua kansainvälisistä Cinahlin, Ovid Medlinen, PubMedin, ProQuest Centralin ja Science Directin tietokannoista (taulukko 1). Opinnäytetyön suunnitteluvaiheessa teimme hakuja myös Cochrane Library-tietokannasta, josta löytyi otsikon perusteella aiheeseen hyvin soveltuvia tutkimuksia, mutta ne olivat pääsääntöisesti maksullisia eikä tietokantaa otettu tästä syystä mukaan varsinaiseen hakuprosessiin.

Hakusanoja pohdittiin suunnitteluvaiheessa huolellisesti. Testihakujen perusteella todettiin, että kaikki tutkimusaiheesta tehdyt tutkimukset on julkaistu englannin kielellä, joten suomenkieliset hakusanat eivät olleet haun kannalta relevantteja. Kansainvälisissä tietokannoissa käyttämiämme hakusanoja olivat: obesity, obese, fecal transplantation, faecal transplantation ja fecal microbiota transplantation sekä faecal microbiota transplantation. Koska edellä mainituissa hakutuloksissa ei esiintynyt käytännössä eroja tulosten määrässä tai laadussa, päädyimme käyttämään hakusanayhdistelmänä obesity ja fecal microbiota transplantation hakusanoja.

Etsimme eläimillä toteutettuja tutkimuksia, mutta jouduimme tekemään eri tietokantojen hakulogiikan vaihtelevuuden takia tältä osin toisistaan poikkeavia rajauksia. Joissakin tietokannoissa oli mahdollista rajata selkeästi hakutuloksista pois ihmisillä tehdyt tutkimukset ja joissakin tietokannoissa hakutulokseen oli hyväksyttävä myös ihmisillä tehtyjä tutkimuksia ja ne rajattiin hakutuloksista abstraktin lukemisen jälkeen.

Taulukko 1. Artikkelien haku ja rajaus

Tietokanta	Hakusanat	Rajaukset	Hakutulokset	Otsikko	Abstrakti	Koko teksti	Katsaukseen valitut
Cinahl	fecal microbiota transplantation AND obesity	2015-2020 english language free full text	7	2	1	1	1
Ovid Medline	fecal microbiota transplantation AND obesity	Past 5 years english language free full text mice	23	6	5	3	2
ProQuest Central	fecal microbiota transplantation AND obesity	2015-2020 english language full text Case Study Evidence Based Healthcare	8	1	0	0	
PubMed	fecal microbiota transplantation AND obesity	2015-2020 english language free full text	40	23	16	11	2
Science-Direct	fecal microbiota transplantation AND obesity	2015-2020 english language full text	5	2	1	1	0

Tietokantahakujen tulosten aineistoa karsittiin ensin otsikkotasolla. Ne otsikot, jotka eivät vastanneet tutkimuskysymyksiin, poissuljettiin aineistosta. Hyväksytyjen otsikoiden perusteella tutkimusten abstraktit luettiin ja ne abstraktit, jotka eivät antaneet vastauksia tutkimuskysymyksiin, rajattiin pois aineistosta. Abstraktien perusteella hyväksytyt tutkimukset luettiin kokonaan ja sisällön perusteella tehtiin lopullinen tutkimusten valinta. Osa tutkimuksista esiintyi useassa eri tietokannassa ja nämä päällekkäisyydet otettiin huomioon aineiston karsinnassa. Aineistosta valittiin empiiriset tutkimukset ja poissuljettiin kirjallisuuskatsaukset. Katsaukseen valittiin lopulta viisi kansainvälisten tutkimusryhmien tekemää alkuperäistutkimusta (Wang ym. 2018; Wang ym. 2017; Lai ym. 2018; Zhou ym. 2017; Bidu ym. 2018), jotka vastasivat tutkimuskysymyksiimme (liite 2).

Näistä artikkeleista tehtiin analyysiviitekehystaulukko. Taulukkoon on koottu tutkimusartikkeleista perustiedot, kuten julkaisuvuosi ja tutkimuksen tekijät, tutkimuksen tarkoitus, tutkimusasetelma, käytetyt tutkimusmenetelmät ja tutkimusten tulokset suhteessa opin-  
näytetyön tutkimuskysymyksiin (liite 2).

#### 6.4 Sisällön analyysi

Sisällönanalyysi on menetelmä, jonka avulla dokumentteja, kuten tieteellisiä artikkeleita pystytään analysoimaan niin systemaattisesti kuin objektiivisestikin. Menetelmän avulla tähdätään siihen, että tutkittava ilmiö pystytään kuvaamaan tiivistettynä ja muodoltaan yleisenä. Artikkeleista kerätty aineisto voidaan sisällönanalyysin avulla järjestää ja tämän jälkeen aineistosta voidaan tehdä johtopäätöksiä. Sisällönanalyysin avulla järjestetty aineisto ei aina anna tutkimukselle suoranaisia tuloksia, vaan järjestetyistä asioista pitää tehdä johtopäätöksiä. (Tuomi – Sarajärvi 2018.)

Sisällönanalyysillä analysoidaan tekstiä eli se on tekstianalyysiä, jossa etsitään artikkelien tekstistä erilaisia tutkimusaiheeseen liittyviä merkityksiä. Sisällönanalyysi tarkoittaa myös sitä, että pyritään kuvaamaan artikkelien sisältöä sanallisesti ja samalla pyritään saamaan aikaan selkeä kuvaus tutkittavasta asiasta tai ilmiöstä. Sisällönanalyysi voidaan jakaa joko aineistolähtöiseen tai teorialähtöiseen analyysiin. Uusin versio sisällönanalyysin jaottelusta on aineistolähtöinen, teorialähtöinen tai teoriaohjaava analyysi. Teoriaohjaava analyysi on käytännössä harvinaista. Sisällönanalyysillä voidaan tutkittava aineisto kuten artikkelit, järjestää tiiviiseen, selkeään muotoon ilman, että artikkelien sisältämä informaatio katoaa. Analyysin avulla lisätään tutkimuksen informaatioarvoa luomalla mielekästä, yhdenmukaista ja selkeää tietoa tutkittavista artikkeleista. (Tuomi – Sarajärvi 2018.)

Valittu aineisto luettiin ensin läpi ja kerättiin tekstistä alkuperäisiä ilmauksia, jotka antoivat vastauksia tutkimuskysymyksiimme. Aineistosta löytyneet ilmaukset kirjattiin ylös ja ne pelkistettiin yksinkertaisempaan muotoon (taulukko 2). Pelkistettyjä ilmaisuja verrattiin keskenään ja ne luokiteltiin ja luetteloidtiin merkityksensä perusteella. Sisällön analyysi tehtiin bakteereihin ja metabolisiin tekijöihin liittyvistä muuttujista.

Taulukko 2. Esimerkki aineiston pelkistämisestä

Alkuperäisilmaukset	Pelkistetyt ilmaukset
Steatohepatitis was alleviated after FMT, as indicated by a significant decrease in intrahepatic lipid accumulation (reduced Oli-red staining, decreased intrahepatic triglyceride and cholesterol), intrahepatic pro-inflammatory cytokines, and the NAS score.	Alentunut rasvaindeksi
	Alentunut triglyseridiarvo
	Alentunut kolesteroli
	Tulehdusarvojen lasku
However, 8-week FMT intervention corrected the gut microbiota disturbance to a certain degree and increased the production of butyrate in the cecal content along with the correction of the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines and the reversion of steatohepatitis in mice chronic fed with HFD.	Sytokiinien määrän väheneminen
	Butyraatin lisääntynyt tuotanto
	Matala-asteisen tulehduksen väheneminen
The results of our fecal microbiota transplantation experiments supported the idea that the fat-1 microbiota were the driving force in lowering total weight gain, normalizing glucose tolerance, and restoring gut permeability.	Parantunut sytokiinitasapaino
	Painoindeksin lasku
	Parantunut glukoositoleranssi
	Vähentynyt suolen läpäisevyys

Aineistot ryhmiteltiin ja ne yhdistettiin sisältönsä ja merkityksensä perusteella (liite 4). Ryhmittelyn avulla pystyttiin muodostamaan alaluokat, joiden tarkoituksena on yhdistää ja kuvata samaa tarkoittavia pelkistettyjä ilmauksia. Alaluokkien muodostamisen jälkeen muodostimme luokittelun yläkategorian (liite 4).

## 7 Tulokset

### 7.1 Mikrobiston muutokset

Analyysin tuloksena toteutettiin eri tutkimusten tuloksia yhdistävä ja kuvaava graafinen malli. Mallissa näkyy, miten eri bakteerisukujen ja pääjaksojen runsaus on muuttunut. Tutkimustuloksiin eri artikkeleista otettiin mukaan vain merkittävimpiä muutoksia edustaneet bakteerien pääjaksot ja suvut.

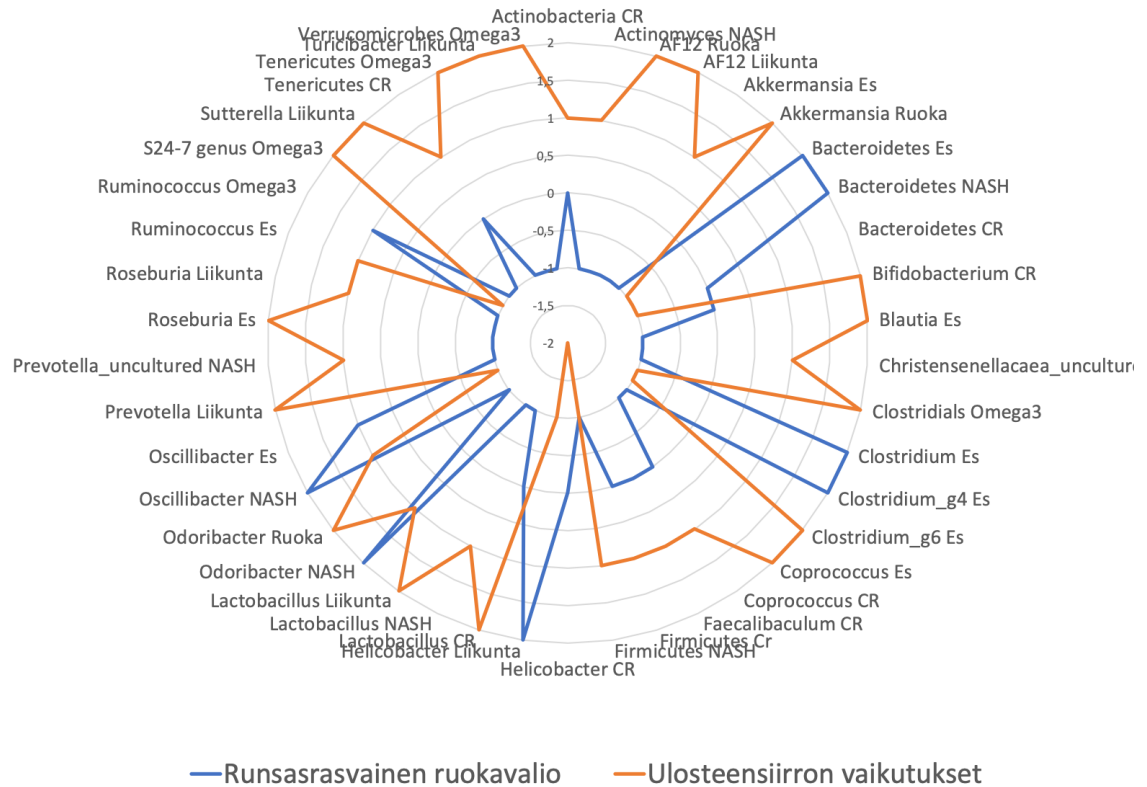
Kalorien rajoittamisen eli niukkakalorisen ruokavalion vaikutuksia analysoinut tutkimus oli ainoa, jossa ei tutkittu lainkaan runsasrasvaisen ruokavalion tai ulosteensiirtojen aiheuttamia muutoksia metaboliaparametreihin. Siksi tämän tutkimuksen arvojen muutoksia ei voitu käyttää aineenvaihdunta-arvoja vertailevissa taulukoissa tai kuvioissa.

Runsasrasvainen ruokavalio vaikuttaa sekä suoliston mikrobiston koostumukseen (kuvio 1) että aineenvaihduntaparametrien arvoihinkin (kuvio 2). Suoliston koostumusta muuttavilla tutkimusmenetelmillä vaikutettiin samoin suoliston mikrobiston koostumukseen, että aineenvaihduntaparametrien arvoihin. Ulosteensiirroilla tutkittiin suoliston koostumusta muuttavien menetelmien siirrettävyyttä eli sitä, miten ne puolestaan vaikuttavat suoliston mikrobiston koostumukseen sekä aineenvaihduntaparametrien arvoihin. Kuvioissa ympyrän uloin osa kuvaa kasvavaa arvoa ja ympyrän sisin osa vähenevää arvoa.

Taulukko 3. Kuvioissa 1 ja 2 käytetyt lyhenteet

<b>Kuvioissa käytetyt lyhenteet (kuviot 1 ja 2)</b>	<b>Selite</b>
CR	Calorie restriction, niukkakalorisen ruokavalion vaikutuksia tutkinut tutkimus
Es	Ephedra sinica -yrttiliuoksen vaikutuksia tutkinut tutkimus
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis oireyhtymän hoitokeinoja tutkinut tutkimus
Omega 3	Omega3 PUFA transgeenisä hiiriä tutkinut tutkimus
R&L	Ruokavalion ja liikunnan vaikutuksia tutkinut tutkimus





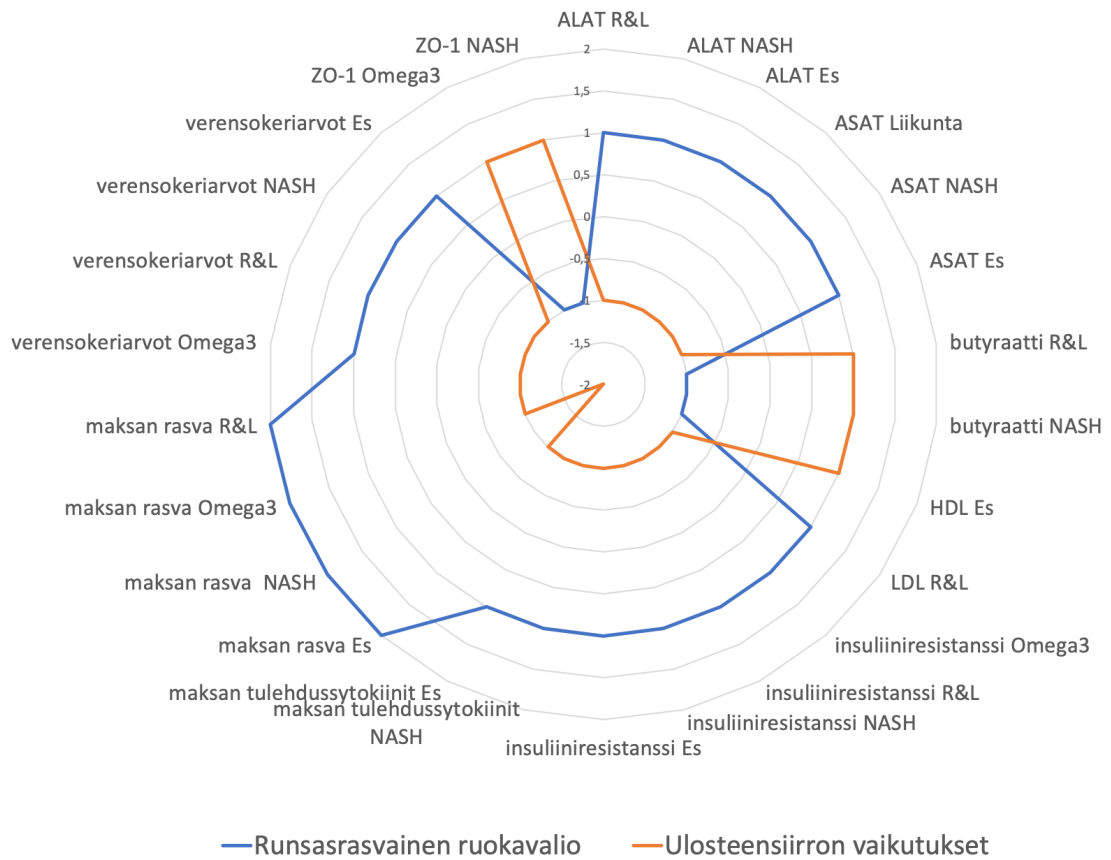
Kuvio 1. Ulosteensiirtojen aiheuttamat suolistomikrobiston muutokset.

Kun bakteeripääjaksen tai -suvun runsaus kasvaa eli esimerkiksi Firmicutes -suvun runsaus kasvaa merkittävästi, kulkee kuvaaja kuviossa kohdassa +2. Kun bakteeripääjaksen tai -suvun runsaus kasvaa, mutta ei merkittävästi, kulkee kuvaaja kuviossa kohdassa +1. Vastaavasti kun bakteeripääjaksen tai -suvun runsaus vähenee merkittävästi, kulkee kuvaaja kuviossa kohdassa -2 ja kun bakteeripääjaksen tai -suvun runsaus vähenee, mutta ei merkittävästi, kulkee kuvaaja kohdassa -1. Nolla tarkoittaa kuviossa sitä, että bakteeripääjaksen tai -suvun runsaudessa ei ole havaittavissa muutosta.

## 7.2 Aineenvaihduntaparametrien muutokset

Tutkimusaineiston eri tutkimuksien tuloksina annetut aineenvaihduntaparametrit erosivat toisistaan. Tutkimusaineiston sisällä tutkimustulokset eivät siis olleet keskenään täysin vertailukelpoisia. Kokonaisuutena katsottuna eri tutkimusten tulokset olivat kuitenkin hyvin samansuuntaisia (kuvio 2). Butyraatti eli voihappo on lyhytketjuinen tyydyttynyt rasvahappo. Sitä tuottavat tietyt suoliston bakteerisuvut, kuten *Odoribacter* ja *Rikenellaceae*. Ihmistutkimuksissa butyraatin on todettu vähentävän matala-asteista tulehdusta, hiirissä se vaikuttaa positiivisesti insuliiniherkkyyteen ja immunitettiin. ZO-1 proteiini on

solukalvon tiiviin liitoksen proteiini. ZO-1 proteiinin avulla voidaan mitata suoliston permeabiliteetin eli läpäisevyyden muutoksia. (Lai ym. 2018.)



Kuvio 2. Ulosteensiirtojen aiheuttamat muutokset aineenvaihduntaparametrien arvoissa

Kun aineenvaihduntaparametrin arvo kasvaa eli esimerkiksi ALAT -arvo nousee merkittävästi, kulkee kuvaaja kuviossa kohdassa +2. Kun aineenvaihduntaparametrin arvo nousee, mutta ei merkittävästi, kulkee kuvaaja kuviossa kohdassa +1. Vastaavasti kun aineenvaihduntaparametrin arvo laskee merkittävästi, kulkee kuvaaja kuviossa kohdassa -2 ja kun aineenvaihduntaparametrin arvo laskee, mutta ei merkittävästi, kulkee kuvaaja kohdassa -1. Nolla tarkoittaa kuviossa sitä, että aineenvaihduntaparametrin arvossa ei ole havaittavissa muutosta.

## 8 Pohdintaa

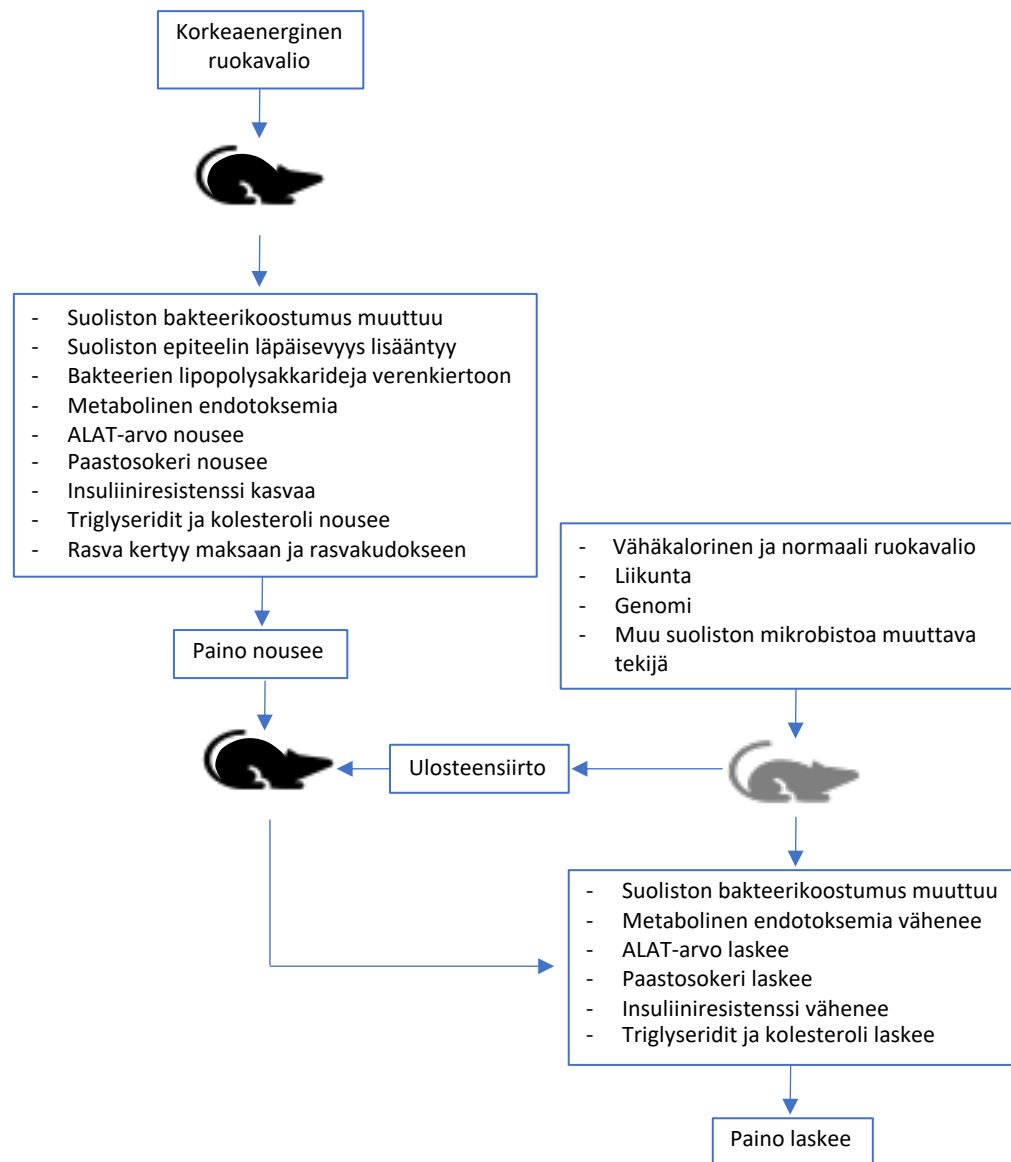
Opinnäytetyössämme tutkimme ulosteensiirtoja, mutta oleellisinta tutkimuksessamme ei ole ulosteensiirto toimenpiteenä, vaan se millaista mikrobistoa vastaanottajalle ulosteensiirrossa siirretään, muuttuuko vastaanottajan suoliston mikrobiston koostumus ja etenkin mitä vaikutuksia siirrettävällä mikrobistolla saadaan. Etsimme tieteellisiä tutkimusartikkeleita, jotka oli tehty lihavuuden hoitotutkimuksista ja joissa ainakin yhtenä menetelmänä oli käytetty ulosteensiirtoja. Ihmisillä tehtyjä tutkimuksia on saatavilla vähän. Hakukriteerimme täyttäviä tutkimuksia niistä ei löytynyt. Tämä kertoo, kuinka uusi tutkimusaiheemme on. Yhtenä tutkimusaiheena opinnäytetyöhön valituissa tutkimuksissa oli erilaiset hoikentavat tekijät kuten niukkakalorinen ruokavalio, liikunta, perimän muokkauksella saatu omega-3 rasvahappojen lisääntynyt tuotanto tai *Ephedra sinica* -yrtin vaikutukset. Artikkeleissa tutkittiin näiden erilaisten hoikentavien tekijöiden vaikutuksia niin koe-eläimen metaboliaan kuin suoliston mikrobiston koostumukseenkin. Jokaisessa tutkimuksessa tehtiin myös ulosteensiirtojen avulla lisätutkimusta eli tutkittiin, pystytäänkö hoikentavan tekijän positiivisia vaikutuksia metaboliaan ja suoliston mikrobiston koostumukseen siirtämään runsasrasvaisen ruokavalion aiheuttamasta lihavuudesta kärsiville koe-eläimille ja siten saamaan ne laihtumaan.

### 8.1 Tulosten vertailua

Runsasrasvainen ruokavalio aiheutti tutkimusten mukaan suoliston mikrobikoostumukseen selviä muutoksia. Kaikissa tutkimuksissa suoliston mikrobiston koostumusta tutkittiin kerättyjen ulostenäytteiden bakteerimassasta tehdyn perimäaineksen uutun ja uutolla saadun perimäaineksen 16S ribosomaalisen ribonukleiinihapon eli RNA:n sekvensoinnin avulla. Ribosomit ovat solurakenteita, joiden avulla solut valmistavat proteiineja. Ribosomin rakenne on kaksiosainen. Kooltaan pienempää ribosomin rakenneosaa kutsutaan bakteereilla 30S alayksiköksi ja 16 S rRNA on bakteeriribosomin 30S alayksikön yksi rakenneosa. 16S rRNA on hyvin yksilöllistä eri bakteerilajeilla. Sen avulla voidaan siis tunnistaa mikä bakteerilaji, -suku tai -pääjakso on kyseessä. Tutkittavat 16 S rRNA hypervariaabelit geenialueet olivat erilaisia eri tutkimuksissa V1- V5 alueiden sisällä (liite 2.). Hypervariaabeli geenialue tarkoittaa runsaasti vaihtelevaa geenialuetta. Bakteerien 16S ribosomaalinen RNA sisältää kaikkineen 9 erilaista hypervariaabelia geenialuetta. Nämä geenikoostumukseltaan hyvin vaihtelevat RNA:n alueet on nimetty alueiksi V1 – V9. Mikä näistä ribosomaalista RNA:ta koodaavista vaihtelevista geenialueista antaa

parhaimmat tulokset näytteiden bakteerikoostumuksen analysoinnissa, on hyvin kiisteltyä. Hypervariaabeleista alueista V2, V4 ja V6-7 näyttäisivät antavan kattavimmat tulokset. Paras tulos saataisiin tutkimalla kaikki hypervariaalit alueet V1-V9, mutta saatavilla ei ole riittävästi laadukkaita kaupallisia alukkeita koko hypervariaabelialueen tutkimusta varten. (Barb, Jennifer J. ym. 2016.) Eri tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia osin samoissa bakteerisuvuissa kuten *Lactobacillus* ja *Odoribacter* suvut. Muutokset bakteerikoostumuksissa onnistuttiin sitomaan aineenvaihduntatuotteiden määrämuutoksiin. Kaikissa tutkimuksissa koe-eläinten paino laski, vaikka tutkitut menetelmät vaihtelivat. Menetelmien aikaansaamat muutokset pystyttiin siirtämään myös ulosteensiirtojen avulla. Jokainen tutkimus pystyi myös yhdistämään painon muutokset suoliston mikrobiston koostumuksen muutoksiin sekä aineenvaihduntaparametrien muutoksiin.

Ruokavaliolla havaittiin kaikissa tutkimuksissa olevan selvä yhteys suoliston mikrobiston koostumukseen. Kun suoliston mikrobifloora muuntuu runsasrasvaisen ruokavalion seurauksena, siitä aiheutuu muutoksia suoliston seinämän epiteeliin. Lähes kaikissa tutkimuksissa mitattiin suoliston epiteelin läpäisevyyttä ja sen muutoksia. Kun suoliston epiteelin läpäisevyys kasvoi, kasvoi verenkiertoon päässeiden gramnegatiivisista bakteereista peräisin olevien lipopolysakkaridien (LPS) määrä. Tämä seurauksena kehittyi metabolinen endotoksemia. Metabolisen endotoksemian seurauksena aineenvaihduntaparametrien arvoissa alkoi tapahtua lihavuuteen johtavia muutoksia. Edellä kuvattujen runsasrasvaisen ruokavalion aiheuttamien muutosten vuoksi hiiret tai rotat lihoivat merkittävästi kaikissa tutkimuksissa. Vain yhdessä artikkeleista ei tutkittu runsasrasvaisen ruokavalion vaikutuksia. Muiden analyysimme valittujen artikkelien tutkimuksien mukaan runsasrasvaisen ruokavalion aikaansaama suoliston bakteeriston dysbioosi ja sen aikaansaama metabolinen endotoksemia aiheutti lihavuutta ja insuliiniresistanssia. Kun ruokavaliolla tai ulosteensiirtojen avulla muokattiin runsasrasvaista ruokaa syöneiden koe-eläinten suoliston mikrobistoa, voitiin usean eri tutkimuksen mukaan havaita gramnegatiivisten bakteerien vähenemistä. Tällä saattaakin olla merkitystä suoliston endotoksiinien vähenemisessä. Myös lyhytketjuisia rasvahappoja kuten butyraattia tuottavien bakteerisukujen määrämuutokset viittaavat suoliston mikrobiston ja aineenvaihdunnan muutosten olevan yhteydessä toisiinsa. Butyraatin on todettu vähentävän tulehdusta ihmistutkimuksissa. Hiiritutkimuksissa butyraatilla on osoitettu olevan hyviä vaikutuksia insuliiniherkkyyteen ja immuniteettiin. (Lai ym. 2018.) Suoliston mikrobiston koostumus on oleellisen tärkeä nisäkkäiden metabolialle ja sitä kautta painon säätelylle (kuvio 3).



Kuvio 3. Suolistomikrobiston vaikutukset metaboliaan ja painonkehitykseen

Niukkakalorista ruokavaliota ja ulosteensiirtoja tutkineessa artikkelissa oli mielenkiintoisia tutkimustuloksia antibioottien vaikutuksista. Tutkimuksessa annettiin antibiootteja sekä normaalia ruokaa syöneille hiirille että niukkakalorista ruokaa syöneille hiirille. Tutkimuksessa selvisi, että antibiootteja saaneet hiiret lihoivat eli niiden kehon rasvakudoksen määrä nousi ja kehon muu massa pieneni. Niukkakalorista ruokaa saaneet antibiooteilla hoidetut hiiret sitten taas laihtuivat hieman, mutta eivät läheskään niin paljon kuin ilman antibioottihoitoa olleet niukkakalorisella ruokavaliolla ruokitut hiiret. Antibiootit siis

saivat tämän tutkimuksen mukaan hiiret resistenteiksi niukkakaloriselle ruokavaliolle. Antibiootteja ja niukkakalorista ruokaa saaneiden hiirten metabolianopeus oli myös matalin kaikista eri tutkimuksen hiiriryhmistä. Antibioottihoidon muuttanut hiirten ruokahalua. Suoliston mikrobistolla havaittiin mahdollisesti olevan rooli ruokahaluun vaikuttavien hormonien erityksessä. Tietyt hormonit säätelevät ruokahalua ja sitä kautta ruumiinpainoa. Muun muassa insuliini ja leptiini ovat tällaisia hormoneja. Tutkimuksessa hiirille annettiin neljän eri antibiootin yhdistelmähoitoa. (Wang ym. 2018.)

Tutkimukset erosivat monella tavalla toisistaan. Kaksi tutkimusta (Wang ym. 2018; Wang ym. 2017) toteutti ulosteensiirrot ilman vastaanottajahiirten oman suolistomikrobiston alasajoa antibiooteilla. Kolmessa tutkimuksessa (Lai ym. 2018; Zhou ym. 2017; Bidu ym. 2018) sitten taas häädettiin 90 % vastaanottajaeläinten omasta suolistofloorasta antibioottihoidolla ennen ulosteensiirtoja. Tutkimusaineiston tutkimuksissa ulosteensiirrot kestivät muutamasta päivästä useisiin viikkoihin. Koe-eläimet lopetettiin heti ulosteensiirtojen päätyttyä ja niiden suoliston sisältö sekä uloste kerättiin analysoitavaksi. Hiirillä ja rotilla tehdyt tutkimukset olivat kestoiltaan verrattain lyhyitä. Näin ollen tutkimuksista jäävät pois ulosteensiirron pitkäaikaisvaikutukset. Joissakin tutkimuksissa myös todettiin, että lyhyestä tutkimusjaksosta johtuen, kaikkia muutoksia ei ehditty nähdä tutkimusjakson aikana. Vielä ei tunneta riittävästi pitkän aikavälin riskejä ulosteensiirroissa (Kassam ym. 2013).

Vaikka tutkimuksissa on todettu suolistomikrobistossa tapahtuvan ulosteensiirron seurauksena suuriakin muutoksia, ei näidenkään tutkimusten perusteella voida vielä vetää johtopäätöksiä siitä, millainen bakteerikanta elimistön metaboliaa ja terveyttä ajatellen olisi optimaalisin. Näissä tutkimuksissa ei myöskään oteta lainkaan kantaa ulosteen sisältämien muiden komponenttien merkitykseen elimistön metabolian kannalta. Uloste sisältää bakteerien lisäksi muitakin biologisia komponentteja, kuten arkkeja, viruksia ja alkueläimiä (Huovinen 2013).

Tällä hetkellä on meneillään useita ihmisiin kohdistuvia ulosteensiirtoja ja lihavuuden hoitoa tutkivia tutkimuksia. Yksi näistä on Helsingin yliopistollisen keskussairaalan ja Päivät-Hämeen keskussairaalan yhteinen tutkimus aiheesta. Tutkimusta johtaa Perttu Arkila Helsingin yliopistollisesta keskussairaalaan. Otsikkona tutkimuksessa on: Feecal microbiota transplantation in Obesity. Tutkimukseen osallistuu 40 obeesia eli lihavaa potilasta. Tutkittavat potilaat on valittu henkilöistä, jotka ovat saaneet puoltavan lihavuus-

leikkauspäätöksen. Tutkittavat on jaettu satunnaisesti kahteen ryhmään. Toiselle ryhmälle tehdään normaalipainoisen luovuttajan ulosteella ulosteensiirto 6 kuukautta ennen lihavuusleikkausta. Toinen ryhmä saa lumeulosteensiirron, joka on tehty siirteen saajan omasta ulosteesta. Tutkittavien painoa, laboratorioskokeiden eli aineenvaihduntaparametrien arvoja ja suoliston mikrobiston koostumusta seurataan ulosteensiirtojen jälkeen puolentoista vuoden ajan. Kaikille tutkittaville tehdään lihavuusleikkaus puolen vuoden kuluttua ulosteensiirroista. Tutkimuksen tutkimushypoteesi on, että normaalipainoisilta luovuttajilta saatu ulosteensiirto ja sen aiheuttamat muutokset siirron vastaanottajien suoliston mikrobistossa edesauttavat painon putoamista ja myös saavutetun painon ylläpitämistä. Tutkimus valmistuu vuonna 2021. (Arkkila 2018.)

Johtopäätöksenä näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta, että nisäkkään suoliston mikrobiston koostumusta, metaboliaa ja näiden seurauksena painoa on mahdollista muuttaa ulosteensiirron avulla. Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa onnistuttiin siirtämään niin genomien, ruokavalion kuin liikunnankin aikaansaamat muutokset suoliston mikrobiston koostumukseen. Mikrobiston muutosten seurauksena myös koe-eläinten aineenvaihduntaparametrien arvot muuttuivat lähemmäs normaalipainoisten koe-eläinten arvoja. Avoimia kysymyksiä on silti edelleen runsaasti. Millainen on optimaalinen suoliston mikrobiston koostumus koe-eläimillä? Entä ihmisillä? Kuinka pitkään ulosteensiirrot vastaanottajassa vaikuttavat? Vaikuttaako ulosteen vastaanottajan perimä tai perussairaudet siihen, miten ulosteensiirrot hänellä toimivat? Ulosteensiirto lihavuuden hoitomenetelmänä vaatii vielä paljon tutkimustyötä, jotta ollaan varmoja menetelmän kliinisistä vaikutuksista koe-eläimillä. Aihepiirin tieteellinen tutkimustyö on ihmisen osalta vielä alkuvaiheessa.

## 8.2 Ammatillinen kehittyminen

Bioanalyttikon koulutuksessa opiskelijan päämääränä on hankkia riittävät valmiudet, jota alan työnantajat kunakin aikana työntekijöiltään odottavat. Osaajaksi kehittyminen on aikaa vaativa prosessi, joka kehittyy opiskelun aikana ja syventyy opiskelijan siirryttyä työelämään. (Kajaanin ammattikorkeakoulu 2020.) Edeltävät opintomme ovat antaneet meille alan ammatillisen tietoperustan, jota olemme saaneet soveltaa monipuolisesti opinnäytetyössämme. Olemme tutustuneet tieteellisen tutkimuksen arvoperustaan ja eettisyyteen ja olemme noudattaneet näitä ohjeita opinnäytetyössämme. Prosessin ede-

tessä opimme paljon lisää näyttöön perustuvan tiedon etsinnästä ja lähdekritiikin käytöstä. Olemme päässeet soveltamaan omassa työssämme erilaisia tutkimuskäytäntöjä. Taitomme ovat kehittyneet tiedon analysoinnissa, tulkitsemisessä ja yhdistämisessä.

Aiheemme oli haastava ja vaati itsenäistä työskentelyä, kurinalaisuutta ja motivaatiota koko prosessin ajan. Opimme organisoimaan ja ottamaan vastuun omasta ajankäytöstämme sekä arvioimaan kriittisesti omaa toimintaamme. Päätöksenteko-, suunnittelu- ja organisointitaitomme ovat kehittyneet. Koko prosessin ajan olemme tehneet yhteistyötä ja noudattaneet keskinäisiä sopimuksia aikatauluista ja työnjaosta.

Opinnäytetyön prosessi on haastanut myös vuorovaikutus- ja viestintätaitojamme. Olemme jakaneet yhteisen tavoitteen ja ponnistelleet sen saavuttamiseksi noudattaen toista kunnioittavaa ja rakentavaa näkökulmaa. Olemme oppineet antamaan ja ottamaan vastaan palautetta sekä toisiltamme että ohjaavalta opettajaltamme. Saamamme palautteen pohjalta olemme pyrkineet laadukkaampaan lopputulokseen.

Koska käyttämämme tietokannat ja tutkimukset ovat englanniksi, kehittyi ammatillinen sanavarastomme merkittävästi tutkimamme aiheen osalta. Englannin kielinen materiaali aiheutti haasteita opinnäytetyöhömme valitsemiemme tieteellisten tutkimusten analysointiin ja vertailuun.

Tutkimusartikkelien vertailu ja niiden ymmärtäminen vaati myös perehtymistä erilaisiin tutkimus- ja lääketieteellisiin termeihin. Perehdyimme myös lihavuuden taustalla oleviin erilaisiin aineenvaihdunnan mekanismeihin. Näiden aineenvaihduntaprosessien vuorovaikutus suoliston mikrobien kanssa oli haastava, mutta mielenkiintoinen aihe, joka sekin piti ymmärtää. Aiheemme oli kaiken kaikkiaan hyvin mielenkiintoinen, erittäin opettava ja se antoi meille paljon. Ilman bioanalytikolta vaadittavia kattavia teoriaopintoja ja niiden hyvää sisäistämistä, emme olisi voineet opinnäytetyömme aihetta käsitellä tai analysoida.

### 8.3 Kirjallisuuskatsauksen eettisyys ja luotettavuus

Kirjallisuuskatsauksen eettiset kysymykset liittyvät hyvään tieteelliseen käytäntöön. Yleisiä tiedeyhteisöjen yleisesti noudattamia arvoja ovat yleinen tarkkuus ja huolellisuus tutkimustyössä sekä tulosten tallentamisessa. Näitä lähtökohtia noudatetaan myös tutkimusten esittelyssä ja tulosten arvioinnissa. Muiden tutkijoiden työtä ja saavutuksia tulee



kunnioittaa suunnittelussa, toteutuksessa ja raportoinnissa viittaamalla asianmukaisesti lähteisiin, joita katsauksessa on hyödynnetty. (TENK 2019; Helsingin yliopisto 2019.)

Opinnäytetyö julkaistaan avoimeen sekä vastuulliseen tiedeviestintään kuuluvalla tavalla (TENK 2019). Hyvään tieteelliseen käytäntöön liittyen, olemme tehneet sopimuksen Metropolia Ammattikorkeakoulun kanssa opinnäytetyömme tutkimustulosten omistajuudesta, julkaisemisesta ja säilyttämisestä.

Kirjallisuuskatsauksessa tekijöiden tekemät valinnat ja raportoinnin eettisyys korostuvat, koska kuvaileva kirjallisuuskatsaus on menetelmiltään väljä. On tärkeää tehdä hyvin kirjallisuuskatsauksen taustatyö, jotta vältetään mahdollista subjektiivisuuden aiheuttamaa vinoumaa. Tutkimusetiikan noudattaminen korostuu aineiston valinnassa, käsittelyssä ja raportoinnissa. Eettisyys ja luotettavuus voidaan säilyttää koko prosessin läpi etenemällä läpinäkyvästi ja johdonmukaisesti aina tutkimuskysymyksistä johtopäätöksiin. (Heinrich 2002.) Keskeisintä luotettavuuden kannalta on, että tutkimuskysymys on ilmaistu selkeästi ja sille on esitetty teoreettinen perustelu (Grant – Booth 2007). Olemme käyttäneet opinnäytetyössä tieteellisen tutkimuksen kriteerit täyttäviä ja eettisesti laadukkaita tapoja hankkia tietoa. Arviointi- ja tutkimusmenetelmät on valittu niin, että ne täyttävät tieteellisen tutkimuksen kriteerit.

Koska kirjallisuuskatsauksen eettisiin kysymyksiin kuuluvat tutkimuskysymyksen muotoilu ja etiikan noudattaminen kaikissa vaiheissa, olemme pyrkineet käyttämään huolellista lähdekritiikkiä sekä kirjallisuuskatsauksessa että sen teoriataustassa. Lähdekritiikillä tarkoitetaan aineiston luotettavuuden arvioimista eli sitä, pitääkö lähteen antama tieto paikkansa (Aalto-yliopisto 2020). Kaikki käyttämämme lähteet ovat primäärilähteitä eli tiedon ensisijaisia lähteitä. Olemme käyttäneet tiedonhakuun luotettavia kansainvälisiä tieteellisiä tietokantoja, joihin meillä on ollut mahdollisuus päästä Metropolian tunnusten kautta. Avoimen verkon aineistoa käyttäessämme olemme kiinnittäneet erityistä huomiota julkaisijan luotettavuuteen, julkaisuajankohtaan sekä julkaisijan lähdeaineiston käyttöön. Avoimen verkon aineiston kohdalla tulee myös kiinnittää huomiota siihen, sisältyykö julkaisijan toimintaan kaupallisia intressejä (Helmet 2017; Aalto-yliopisto 2020). Hyödynsimme myös kirjaston tarjoamia verkon kautta saatavia aineistoja. Kirjaston aineistot ovat ylittäneet julkaisukynnyksen ja ne ovat kustantajien hyväksymiä tai niille on tehty tieteellinen vertaisarviointi. Olemme lisäksi hakeneet aineistoa perinteisemmistä lähteistä kuten kirjoista ja aikakauslehdistä. Kirjat ja aikakauslehtiartikkelit ovat käyneet läpi sisällöllisen hyväksymisprosessin ennen julkaisemista, joten niiden katsotaan olevan

luotettavaa lähdemateriaalia. Kirjallisuuskatsaukseen valitsemamme aineisto on ollut julkaisuajankohdaltaan alle viisi vuotta vanhaa tietoa. Tieto saattaa vanheta nopeastikin ja sen vuoksi kannattaa hankkia uusinta tutkimustietoa tieteenalalta (Aalto-yliopisto 2020).

Opinnäytetyömme läpinäkyvyyden lisäämiseksi olemme arvioineet valitsemiamme tutkimuksia (liite 2), jonka tarkoitus on auttaa lukijaa arvioimaan käyttämämme lähteiden luotettavuutta. Olemme maininneet lähdeluettelossa jokaisen käyttämämme aineiston sekä viitanneet tekstissä lähdeluetteloon. Teksteissämme tuomme esiin selkeästi, mikä on kirjoittajien omaa tuotosta ja mitkä tekstiosuudet viittaavat lähdeaineistoon. Näin olemme ottaneet huomioon muiden tutkijoiden tekemän työn ja heidän saavutuksensa. Tahattoman plagioinnin välttämiseksi käytimme opinnäytetyön tarkastukseen Turnit-plagioinnintarkastusohjelmaa.

Käyttämämme tutkimusaineiston tekijät ovat itse muita kuin englanninkielisiä. He ovat julkaisseet tutkimuksensa englanniksi. Tutkimuksissa on käytetty erilaisia toisistaan poikkeavia englanninkielisiä termejä samoista asioista, joten on mahdollista, että opinnäytetyössä esiintyy lieviä asiavirheitä käännöksen haasteellisuuden vuoksi.

Kirjallisuuskatsauksen tulosten analysointi vaati puolueettomuutta ja kriittistä ajattelutapaa. Olemme pyrkineet tuomaan esille kohdat, joissa näyttö on heikkoa tai ristiriitaista. Johtopäätökset olemme pyrkineet perustamaan tutkimustuloksiin antamatta omien mielipiteidemme vaikuttaa asiaan. Opinnäytetyömme toteutus ei ole vaatinut ulkopuolisia rahoituslähteitä eikä kirjoittajilla ole merkittäviä sidonnaisuuksia, jotka vaikuttaisivat opinnäytetyön luotettavuuteen.

## Lähteet

Aalto-yliopisto 2020. Tiedonhankinnan opas: Tiedon käyttö ja arviointi. Verkkodokumentti. <<https://libguides.aalto.fi/c.php?g=410658&p=2797780>>. Viitattu 21.3.2020.

Allegretti, Jessica – Kassam, Zain – Osman, Majdi – Budree, Shrish – Fischer, Monica – Kelly, Colleen 2018. The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection. *Gastrointestinal Endoscopy* 2018 Jan; 87 (1): 18-29. Saatavilla verkossa: <[https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(17\)31991-0/abstract](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(17)31991-0/abstract)>. Viitattu 9.1.2020.

Alm, Eric – Bajaj, Jasmohan – Binu, John – Cox, Jane – Fagan, Andrew – Fuchs, Michael – Gavis, Edith A. – Gillevet, Patrick – Gurry, Thomas – Heuman, Douglas – Kassam, Zain – Kheradman, Raffi – Thacker, Leroy – Liu, Eric – Riva, Antonio – Smith, Mark – Sikaroodi, Masoumeh – Taylor-Robinson, Simon – Wang, Jessica – Williams, Roger 2017. Fecal Microbiota Transplant from a Rational Stool Donor Improves Hepatic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *Hepatology* 2017 Dec; 66 (6): 1727-1738. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6102730/>>. NCBI. Viitattu 24.9.2019.

Anttila, Veli-Jukka – Arkkila, Perttu – Lahtinen, Perttu – Mattila, Veli-Jukka – Satokari, Reetta 2019. Ulosteensiirron nykysuositukset ja uudet sovellukset. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2019; 135(2):165-73. Verkkodokumentti. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo14744>>. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 13.9.2019.

Anttila, Veli-Jukka – Arkkila, Perttu – Mattila, Eero 2013. Ulosteensiirto *Clostridium difficile* -infektion hoitona. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2013; 129(16): 1671-9. Verkkodokumentti. <<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2013/16/duo11155>>. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 12.9.2019.

Arkkila, Perttu 2018. Faecal Microbiota Transplantation in Obesity. U.S. National Library of Medicine. Verkkodokumentti. <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391817>>. Viitattu 30.3.2020.

Bakken, JS – Borody, T – Brandt, LJ – Brill JV, – Demarco, DC – Franzos, MA – Kelly, C – Khoruts, A – Louie, T – Martinelli, LP – Moore, TA – Russell – Surawicz, C 2011. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 Dec; 9 (12): 1044-1049. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223289/>>. Viitattu 13.9.2019.

Barb, Jennifer J. – Oler, Andrew J. – Hyung-Suk, Kim – Chalmers, Natalia – Wallen, Gwenyth R. – Cashion, Ann – Munson, Peter J. – Ames, Nancy J. 2016. Development of an Analysis Pipeline Characterizing Multiple Hypervariable Regions of 16S rRNA using Mock Samples. *PLoS One* 2016; 11 (2): e0148047. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734828/>>. Viitattu 30.3.2020.

Bidu, Celia – Escoula, Quentin – Bellenger, Sandrine – Apor, Ayme – Galan, Maxime – Geissler, Audrey – Bouchof, Andre – Dardevet, Dominique – Morio, Beatrice – Cani, Patrice D. – Lagrost, Laurent – Narce, Michel – Bellenger, Jerome 2018. The Transplantation of  $\omega$ 3 PUFA-Altered Gut Microbiota of fat-1 Mice to Wild-Type Littermates Prevents Obesity and Associated Metabolic Disorders. *Diabetologia* 2018 Aug; 67 (8): 1512-1523. Saatavilla verkossa: <<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/8/1512>>. Viitattu 12.3.2020.

de Groot, PF – Frissen, NM – de Clerq, NC – Nieuwdorp, M 2017. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* 2017. Feb; 8 (3): 253-267. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479392/>>. Viitattu 8.1.2020.

Di Marzo, Vincenzo – De Petrocellis, Luciano – Bisogno, Tiziana 2001. Endocannabinoids Part I: Molecular basis of endocannabinoid formation, action and inactivation and development of selective inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2001 Apr; 5 (2): 241-265. Saatavilla verkossa: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14728222.5.2.241>>. Viitattu 10.1.2020.

Ekholm, Virpi 2014. Ulosteensiirto nitistää uusiutuvan *C. Difficile*n. Verkkodokumentti. <<https://www.mylab.fi/ulosteensiirto-nitistaa-uusiutuvan-c-difficilen/>>. Mylab. Viitattu 13.9.2019.

Fernandes, MR. – Pedrosa, AR. 2017. Animal experimentation: A look into ethics, welfare and alternative methods. *SciELO* 2017 Nov; 63 (11). Saatavilla verkossa: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302017001100923&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302017001100923&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Viitattu 22.3.2020.

Grant, MJ – Booth, A. 2007. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Information & Libraries Journal* 2009 Jul; 26 (2): 91-108. Saatavilla verkossa: <[https://www.researchgate.net/publication/26260835\\_A\\_typology\\_of\\_reviews\\_An\\_analysis\\_of\\_14\\_review\\_types\\_and\\_associated\\_methodologies](https://www.researchgate.net/publication/26260835_A_typology_of_reviews_An_analysis_of_14_review_types_and_associated_methodologies)>. Viitattu 21.3.2020.

Heinrich, Kathleen T. 2002. Slant, style and synthesis: 3 keys to a strong literature review. *Nurse Author & Editor* 2002; 12 (1), 1-3. Verkkodokumentti. <<http://web.b.ebsco-host.com.ezproxy.metropolia.fi/ehost/results?vid=1&sid=c5bfe5c9-54b0-4e13-8961-17c96892d5bc%40pdc-v-sessmgr03&bquery=Slant%2c+style+and+synthesis%3a+3+keys+to+a+strong+literature+review&bdata=JmRiPWNjbSZ0eXBIP-TAmc2VhcmNoTW9kZT1TdGFuZGFyZCZzaXRIPWVob3N0LWxpdmU%3d>>. Cinahl. Viitattu 21.3.2020.

Helmet 2017. Tunnista luotettava tieto. Verkkodokumentti. <[https://www.helmet.fi/fi-FI/Lapset/Tiedonhaku/Tunnista\\_luotettava\\_tieto](https://www.helmet.fi/fi-FI/Lapset/Tiedonhaku/Tunnista_luotettava_tieto)>. Viitattu 21.3.2020.

Helsingin yliopisto 2019. Tutkimusetiikka. Verkkodokumentti. <<https://www.helsinki.fi/fi/tutkimus/tutkimusymparisto/tutkimusetiikka#section-2636>>. Viitattu 21.3.2020.

Huovinen, Pentti 2013. Bakteeriston merkitys terveydelle avautuu vähitellen. Lääkäri-lehti 9/2013; 9: 655-659. Verkkodokumentti. <<https://www-laakarilehti-fi.ezproxy.metro-polia.fi/tieteessa/katsausartikkeli/bakteeriston-merkitys-terveydelle-avautuu-vahitel-len/#reference-22>>. Viitattu 13.9.2019.

Huttunen, Jussi 2018. Suoliston bakteerit – ystäviä ja vihollisia. Lääketieteellinen Aika-kauskirja Duodecim. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=kol00416](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=kol00416)>. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 23.9.2019.

Ilanne-Parikka, Pirjo – Rönnemaa, Tapani – Niskanen, Leo 2019. Metabolinen oireyhtymä. Verkkodokumentti. <[https://www.oppiportti.fi/op/dbs01101/do?p\\_haku=vyötärölihavuus#q=vyötärölihavuus](https://www.oppiportti.fi/op/dbs01101/do?p_haku=vyötärölihavuus#q=vyötärölihavuus)>. Duodecim Oppiportti. Viitattu 18.3.2020.

Imdad, Aamer – Nicholson, Maribeth R. – Tanner-Smith, Emily E. –Zackular, Joseph P.– Gomez-Duarte, Oscar G. –Beaulieu, Dawn B. – Acra, Sari 2018. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov; 2018(11): CD012774. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6517295/>>. Viitattu 8.12.2019.

Jalava, Jari 2012. Suoliston mikrobisto. Teoksessa Hedman, Klaus – Heikkinen, Terho – Huovinen, Pentti – Järvinen, Asko – Meri, Seppo – Vaara Martti (toim.) 2009. Mikrobiologia. Helsinki: Kustannus Oy Duoecim 2012. Viitattu 24.9.2019.

Johnsen, PH – Hilpüsch, F – Cavanagh, JP – Leikanger, IS – Kolstad, C – Valle PC – Goll, R 2017. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2017 Nov; 3 (1). Saatavilla verkossa: <[https://www.researchgate.net/publication/320774170\\_Faecal\\_microbiota\\_transplantation\\_versus\\_placebo\\_for\\_moderate-to-severe\\_irritable\\_bowel\\_syndrome\\_a\\_double-blind\\_randomised\\_placebo-controlled\\_parallel-group\\_single-centre\\_trial](https://www.researchgate.net/publication/320774170_Faecal_microbiota_transplantation_versus_placebo_for_moderate-to-severe_irritable_bowel_syndrome_a_double-blind_randomised_placebo-controlled_parallel-group_single-centre_trial)>. Viitattu 24.9.2019.

Kajaanin Ammattikorkeakoulu 2020. Miten työelämälähtöinen opinnäytetyö tukee asiantuntijuuteen kehittymistä? Verkkodokumentti. <<https://www.kamk.fi/fi/opari/Opinnaytetyopakki/Perustutkinnon-opinnayte/Koulutus/Asiantuntijuus>>. Viitattu 27.3.2020.

Kangasniemi, Mari – Utriainen, Kati – Ahonen, Sanna-Mari – Pietilä, Anna-Maija – Jääskeläinen, Petri – Liikanen Eeva 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsennettyyn tietoon. Hoitotiede. Kuopio 2013, 25 (4), 291-301. Viitattu 17.3.2020.

Karhumäki, Tuula 2017. Välinehuollon alkujuuret. Karhumäki, Tuula – Hirvonen, Kaisa – Ylitupa, Eija (toim.) Välinehuolto. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 9.1.2019.

Kassam, Z. – Lee, CH. – Yan, Y. – Hunt, RH. 2013. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology 2013 Apr; 108 (4): 500-508. Saatavilla verkossa: <[https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2013/04000/Fecal\\_Microbiota\\_Transplantation\\_forClostridium.8.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2013/04000/Fecal_Microbiota_Transplantation_forClostridium.8.aspx)>. Viitattu 9.1.2020.

Kim, Kyeong – Gluck, Michael 2019. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clinical Endoscopy* 2019 Mar; 52 (2): 137-143. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453848/>>. Viitattu 9.1.2020.

Kaukua, Jarmo 2010. Lihavuus. Välimäki, Matti – Sane, Timo – Dunkel, Leo (toim.) *Endokrinologia*. Verkkodokumentti. <[https://www.oppiportti.fi/op/end02101/do?p\\_haku=vyötärölihavuus#q=vyötärölihavuus](https://www.oppiportti.fi/op/end02101/do?p_haku=vyötärölihavuus#q=vyötärölihavuus)>. Duodecim Oppiportti. Viitattu 18.3.2020.

Kelly, CR – Khoruts, A – Staley, C – Sadowsky, M – Adb, M – Alani, M – Bakow B – Curran, P – McKenney, J – Tisch, A – Reinert, SE – Machan, JT – Brandt, LJ 2016. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016 Nov; 165 (9): 609-616. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909820/>>. Viitattu 9.1.2020.

Khoruts, Alexander 2017. Fecal microbiota transplantation-early steps on a long journey ahead. *Gut Microbes*. 2017 Apr; 8(3):199–204. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479406/>>. Viitattu 8.1.2020.

Kiljunen, Saija – Skurnik, Mikael 2016. Bakteriofagihoidon mahdollisuudet. Saatavilla verkossa: <<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2016/8/duo13080?keyword=bakteriofagi>>. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim: Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2016; 132 (8): 712-719. Viitattu 24.9.2019.

Kim, Kyeong – Gluck, Michael 2019. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clinical Endoscopy* 2019 Mar; 52 (2): 137-143. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453848/>>. Viitattu 9.1.2020.

Koivusalo, Anna-Maria – Wennervirta, Johanna – Isoniemi, Helena 2018. Hepaattinen enkefalopatia. Teoksessa Färkkilä, Martti – Isoniemi Helena – Heikkinen, Markku – Puolakkainen, Pauli (toim.). *Gastroenterologia ja hepatologia*. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 24.9.2019.

Koponen, Päivikki – Borodulin, Katja – Lundqvist, Annamari – Sääksjärvi, Katri – Koskinen, Seppo (toim.) 2018. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. *Finterveys 2017 -tutkimus*. THL. Verkkodokumentti. <<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>>. Viitattu 11.9.2019.

Lahti, Leo – Salojärvi, Jarkko – Salonen, Anne – Scheffer, Marten – de Vos, Willem 2014. Tipping elements in the human intestinal ecosystem. *Nature communications* 2014 Jul; Vol. 5: 4344. Saatavilla verkossa: <<https://www.nature.com/articles/ncomms5344>>. Viitattu 15.9.2019.

Lahtinen, Perttu 2018. Ulosteensiirto haavaisessa paksusuolentulehduksessa. Verkkodokumentti. <<https://reunapaikka.fi/laakaripalsta/ulosteensiirto-haavaisessa-paksusuolentulehduksessa/>>. Takeda Oy. Viitattu 12.9.2019.

Lai, Zi-Lun – Tseng, Ching-Hung – Ho, Hsiu J. – Cheung, Cynthia K.Y. – Lin, Jian-Yong – Chen, Yi-Ju – Cheng, Fu-Chou – Hsu, Yao-Chun – Lin, Jaw-Town – El-Omar, Emad M. – Wu, Chun-Ying 2018. Fecal microbiota transplantation confers beneficial metabolic effects of diet and exercise on diet-induced obese mice. *Scientific Reports* 2018 Oct; 8. Article number 15625. Saatavilla verkossa: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-33893-y>>. Viitattu 12.3.2020.

Lappeteläinen, Helena 2018. Ulosteesiirto saatetaan korvata parin vuoden päästä kapselilla: "Vielä tutkitaan, laitetaanko kapseliin pakastettua vai kuivattua ulostetta" Verkkodokumentti. <<https://yle.fi/uutiset/3-10392555>>. Viitattu 12.9.2019.

Lawrence, Brandt J. 2012. Fecal Transplantation for the Treatment of Clostridium difficile Infection. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365524/#!po=5.00000>>. *Gastroenterology & Hepatology* 2012 Mar; 8(3): 191–194. Viitattu 6.1.2020.

Lee, CH – Steiner, T – Petrof, EO – Smieja, M – Roscoe, D – Nematallah, A – Weese, JS – Collins, S – Moayyedi, P – Crowther, M – Ropeleski, MJ – Jayaratne, P – Higgins, D – Li, Y – Rau, NV – Kim, PT 2016. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 Jan; 315 (2): 142-149. Saatavilla verkossa: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2481003>>. Viitattu 9.1.2020.

Lehtinen, Päivi 2016. Ulosteen siirron parantava vaikutus on hyvin pysyvä. Verkkodokumentti. <<https://www.helsinki.fi/fi/uutiset/terveys/ulosteensiirron-parantava-vaikutus-on-hyvin-pysyva>>. Helsingin Yliopisto. Viitattu 13.9.2019.

Lehto, Veli-Pekka – Stenbäck, Frej 2012. Bakteerit. Teoksessa Mäkinen, Markus – Carpen, Olli – Kosma, Veli-Matti – Lehto, Veli-Pekka – Paavonen, Timo – Stenbäck, Frej (toim.). *Patologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 13.9.2019.

Lihavuus. Käypä hoito -suositus 2013. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Saatavilla sähköisesti: <[www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)>. Viitattu 13.9.2019.

Lindholm, Laura – Eerola, Erkki 2010. Mikrobiologia. Teoksessa Hedman, Klaus – Heikkinen, Terho – Huovinen, Pentti – Järvinen, Asko – Meri, Seppo – Vaara Martti (toim.). *Mikrobiologia*. Kustannus Oy Duodecim. Verkkodokumentti. <<https://www.oppiportti.fi/op/mbg00300/do>>. Viitattu 25.9.2019

Meri, Seppo – de Vos, Willem 2015. Suoliston mikrobit hyvässä ja pahassa. *Duodecim* 2015; 131: 2091-2098. Saatavilla myös sähköisesti: <<https://www-terveysportti-fi.ezproxy.metropolia.fi/xmedia/duo/duo12545.pdf>>. Viitattu 14.9.2019.

Miziara, ID. – Magalhães, ATM. – Santos, MA – Gomes, EF – Oliveira, RA 2012. Research ethics in animal models. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2012 Mar-Apr; 78 (2): 128-131. Saatavilla verkossa: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415300203>>. Viitattu 22.3.2020.

Muccioli, GG. – Naslain, D. – Bäckhed, F. – Reigstad, CS. – Lambert, DM. – Delzenne, NM. – Cani, PD. 2010. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. Verkkodokumentti. *Molecular Systems Biology* 2010 Jul; 6: 392. Saatavilla verkossa: <<https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/msb.2010.46>>. Viitattu 10.1.2020.

Muscogiuri, Giovanna – Cantone, Elena – Cassarano, Sara – Tuccinardi, Dario – Barrea, Luigi – Savastano, Silvia – Colao, Annamaria 2019. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International Journal of Obesity Supplements* 2019 Apr; 9: 10-19. Saatavilla verkossa: <<https://www.nature.com/articles/s41367-019-0011-7>>. Viitattu 10.1.2020.

Mustajoki, Pertti 2018a. Painoindeksi (BMI). Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk01001](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01001)>. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 18.3.2020.

Mustajoki, Pertti 2018b. Ärtävän suolen oireyhtymä (IBS). Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00068](https://www.terveyskirjasto.fi/kotisivut/tk.koti?p_artikkeli=dlk00068)>. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 24.9.2019.

Mäkelä, Marjukka – Teperi, Juha – Varonen, Helena 1996. Systemoitu kirjallisuuskatsaus tiedon tiivistäjänä. *Lehti* 1996/21. Verkkodokumentti. <<https://www.duodecim-lehti.fi/lehti/1996/21/duo60413>>. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 17.9.2019.

Mäki, Päivi – Harald, Kenneth – Lindström, Jaana – Laatikainen, Tiina 2019. Ylipainoon ja lihavuuteen liittyvä sairastavuus. THL. Verkkodokumentti. <<http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-336-6>>. Viitattu 13.9.2019.

Nieminen, Pentti – Uhari, Matti 2014. Systemaattiset katsaukset. *Epidemiologia ja biostatistiikka*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 17.9.2019.

OpenBiome 2017. OpenBiome quality & safety program. Verkkodokumentti. <<https://www.openbiome.org/safety>>. Viitattu 9.1.2020.

Pohjolainen, Timo 2018. Nivelrikko (artroosi). Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00673](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00673)>. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 18.3.2020.

Qin, Junjie – Li, Ruiqiang – Raes, Jeroen – Arumugam, Manimozhiyan – Solvsten, Kris-toffer – Manichanh, Chaysavanh – Nielsen, Trine – Pons, Nicolas – Levenez, Florence – Yamada, Takuji – Mende, Daniel R. – Li, Junhua – Xu, Junming – Li, Shaochuan – Li, Dongang – Cao, Jianjun – Wang, Bo – Liang, Huiqing – Zheng, Huisong – Xie, Yinlong – Tap, Julien – Lepage, Patricia – Bertalan, Marcelo – Batto, Jean-Michel – Hansen, Tor-ben – Le Paslier, Denis – Linneberg, Allan – Nielsen, H. Bjørn – Pelletier, Eric – Renault, Pierre – Sicheritz-Ponten, Thomas – Turner, Keith – Zhu, Hongmei – Yu, Chang – Li, Shengting – Jian, Min – Zhou, Yan – Li, Yingrui – Zhang, Xiuging – Li, Songgang – Qin, Nan – Yang, Huanming – Wang, Jian – Brunak, Søren – Doré, Joel – Guarner, Francis-co – Kristiansen, Karsten – Pedersen, Oluf – Parkhill, Julian – Weissenbach, Jean – Bork, Peer – Ehrlich, S. Dusko – Wang, Jun



2010. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature International Journal of Science* 2010 Mar; 464: 59-65. Saatavilla verkossa: <<https://www.nature.com/articles/nature08821>>. Viitattu 13.9.2019.

Rautio, Merja 2010. Antibioottiripuli. Teoksessa Hedman, Klaus – Heikkinen, Terho – Huovinen, Pentti – Järvinen, Asko – Meri, Seppo – Vaara Martti (toim.). *Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 13.9.2019.

Rong-Rong, Ren – Gang, Sun – Ye, Chen 2016. Chinese physicians' perceptions of fecal microbiota transplantation. *World Journal of Gastroenterology* May 2016; 22 (19): 4757-65. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870082/>>. Viitattu 8.1.2020.

Saarelma, Osmo 2020. Uniapnea, unenaikaiset hengityskatkot. Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=dlk00712](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00712)>. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 18.3.2020.

Savolainen, Markku J. – Huusko, Tuija – Keränen, Anna-Maria – Lindeman, Sari – Reponen, Annakaisa – Koponen, Hannu 2004. Endokannabinoidit; monivaikutteinen välittäjäainejärjestelmä mielihyvän ja syömiskäyttäytymisen säätelyssä. *Aikakauskirja Duodecim* 2004; 120(12):1457-65. Saatavilla verkossa: <<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2004/12/duo94345>>. Viitattu 10.1.2020.

Singh, VP. – Pratap, K. – Sinha, J. – Desiraju, K. – Bahal, D. – Kukreti, R. 2016. Critical evaluation of challenges and future use of animals in experimentation for biomedical research. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2016 Dec; 29 (4): 551–561. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5806838/>>. Viitattu 22.3.2020.

Sipponen, Taina 2018. Tulehduksellisten suolistosairauksien hoito – mitä uutta? *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2018; 134(8): 817-25. Saatavilla verkossa: <<https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2018/8/duo14274>>. Helsinki: Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim. Viitattu 23.9.2019.

Smith, Jennifer R. – Bolton, Elizabeth, R. – Dwinell, Melinda R. 2019. The Rat: A Model Used in Biomedical Research. *Methods in Molecular Biology* 2018: 1-41. Verkkodokumentti. <[https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-9581-3\\_1](https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-9581-3_1)>. Viitattu 22.3.2020.

Solunetti 2019. Mikrobipopulaation kasvuvaiheet. Happipitoisuus. Verkkodokumentti. <[http://www.solunetti.fi/fi/solubiologia/happipitoisuus\\_1/3/](http://www.solunetti.fi/fi/solubiologia/happipitoisuus_1/3/)>. Viitattu 14.9.2019.

Tamminen, Tuomo 2015. Alkaako Parkinson suolistosta? Verkkodokumentti. <<https://www.helsinki.fi/fi/uutiset/terveys/ulosteensiirto-helpottaa-ripuliongelmia>>. Helsingin yliopisto. Viitattu 24.9.2019.

THL= Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

THL 2019a. Painonhallinta. Verkkodokumentti. <<https://thl.fi/fi/web/elintavat-ja-ravitse-mus/ravitsemus/ravitsemus-ja-terveys/painonhallinta>>. Viitattu 11.9.2019.

THL 2019b. Lihavuus. Verkkodokumentti. <<https://thl.fi/fi/web/elintavat-ja-ravitse-mus/li-havuus>>. Viitattu 18.3.2020.

TENK= Tutkimuseettinen neuvottelukunta

Tutkimuseettinen neuvottelukunta TENK 2019. Hyvä tieteellinen käytäntö. Verkkodo-kumentti. <<https://www.tenk.fi/fi/hyva-tieteellinen-kaytanta>>. Viitattu 25.9.2019.

Tuomi, Jouni – Sarajärvi, Anneli 2018. Laadullinen tutkimus ja sisällönanalyysi. E-kirja. Kustannusosakeyhtiö Tammi. Viitattu 30.3.2020.

Tuomisto, Jouko 2014. Miksi eläinkokeita vieläkin tarvitaan? Verkkodokumentti. <[https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=asy00616](https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=asy00616)>. Duodecim Terveyskirjasto. Viitattu 22.3.2020.

Uusitalo-Seppälä, Raija – Moilanen, Veikko 2010. Paksunsuolen normaalin bakteeri-kannan palautus eli ulosteensiirto toistuvan Clostridium difficile aiheuttaman ripulin hoidos-sa. Verkkodokumentti. <[http://sshy.fi/data/documents/lehdet/10\\_1.pdf](http://sshy.fi/data/documents/lehdet/10_1.pdf)>. Suo-men Sairaalahygienialehti 2010; 28: 14-22. Suomen sairaalahygieniayhdistys 2010. Vii-tattu 8.1.2020.

Uusitupa, Matti 2012. Lihavuuden terveydellinen merkitys. Ravitsemustiede. Verkkodo-kumentti. <<https://www.oppoportti.fi/op/rvt02607/do>>. Duodecim Oppiportti. Viitattu 18.3.2020.

Wang, Sinan – Xu, Mengque Wang, Weiqiang – Cao, Xiaocang – Piao, Meiyu – Khan, Samiullah – Yan, Fang – Cao, Hailong – Wang, Bangmao 2016. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. PLoS One 2016 Aug; 2016; 11(8): e0161174. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/arti-cles/PMC4986962/>>. Viitattu 8.12.2019.

Wang, Shuo – Huang, Meiqin – You, Xue – Zhao, Jingyu – Chen, Lanlan – Wang, Lin – Luo, Yangjun – Chen, Yan 2018. Gut microbiota mediates the antiobesity effect of calo-rie restriction in mice. Scientific Reports 2018 Aug; 8: 13037. Saatavilla verkossa: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-31353-1>>. Viitattu 10.3.2020.

Wang, Jing-Hua – Kim, Bong-Soo – Han, Kyungsun – Kim, Hojun 2017. Ephedra-Treated Donor-Derived Gut Microbiota Transplantation Ameliorates High Fat Diet-In-duced Obesity in Rats. Public Health 2017; 14(6), 555. Saatavilla verkossa: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/14/6/555>>. Viitattu 12.3.2020.

Watts, Kevin 2020. How to Conduct a Literature Review. Podiatry Review 2020 Jan-Mar; 77(1): 14-15. Viitattu 21.3.2020.

Weber, EM. – Dallaire, JA. – Gaskill, BN. – Pritchett-Corning, KR. – Garner, JP. 2017. Aggression in group-housed laboratory mice: why can't we solve the problem? Lab Animal 2017 Mar; 46: 157–161. Saatavilla verkossa: <<https://www.nature.com/articles/lab-an.1219>>. Viitattu 22.3.2020.

Zhou, Da – Qin, Pan – Feng, Shen – Hai-xia, Cao – Wen-jin, Ding – Yuan-wen, Chen – Jian-gao, Fan 2017. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. Scientific Reports 2017 May; 7: 1529. Saatavilla verkossa: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5431549/>>. Viitattu 12.3.2020.

Zoetendal, Erwin – Akkermans, Antoon – Akkermans-van Vliet, Wilma – Arjan, J – de Visser, G.M. – de Vos, Willem 2009. The Host Genotype Affects Bacterial Community in the Human Gastrointestinal Tract. Microbial Ecology in Health and Disease. Microbial Ecology in Health and Disease 2009 Jul; 13: 129-134. Saatavilla verkossa: <<https://doi.org/10.1080/089106001750462669>>. Viitattu 15.9.2019.

**Painoindeksitaulukko**

Pituus cm	Alipaino								Normaalipaino								Lievä lihavuus								Merkittävä lihavuus																				
	13	13	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	
200	13	13	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	
198	13	13	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35
196	13	13	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35		
194	13	14	14	15	15	16	16	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	26	26	27	27	28	28	29	29	30	30	31	31	32	32	33	33	34	34	35	35	36	36
192	14	14	15	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30	31	31	32	33	33	34	34	35	35	36	37	37	
190	14	14	15	16	16	17	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	29	30	30	32	32	32	33	33	34	34	35	35	36	37	38	38
188	14	15	15	16	16	17	18	18	19	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	28	29	30	31	31	32	32	33	33	34	35	35	36	36	37	37	39	38
186	14	15	16	16	17	17	18	18	19	20	20	21	21	22	22	23	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	28	29	30	31	31	32	33	33	34	34	35	35	36	37	37	38	38	40	40
184	15	15	16	17	17	18	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	31	32	32	34	34	34	34	35	36	36	37	38	38	38	39	40	40
182	15	16	16	17	18	18	19	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	30	31	32	33	33	34	35	35	36	36	37	38	39	39	40	40	41	41	
180	15	16	17	17	18	19	19	20	20	21	22	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	36	37	38	39	40	40	40	41	42	42	
178	16	16	17	18	18	19	20	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	27	28	28	29	30	30	31	31	31	33	33	34	35	36	37	37	37	38	39	40	41	40	41	42	43	43	
176	16	17	17	18	19	19	20	21	21	22	23	23	24	25	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	32	34	34	35	36	37	38	38	38	39	40	40	41	42	41	42	43	44	44
174	17	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	32	33	34	35	36	37	38	39	39	40	40	41	42	43	42	43	44	45	45	
172	17	18	18	19	20	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	32	33	33	34	35	36	37	38	39	40	40	40	41	42	43	44	43	44	45	46	46	
170	17	18	19	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	33	34	35	36	37	38	39	40	41	41	41	42	43	44	45	44	45	46	47	47	
168	18	18	19	20	21	21	22	23	23	24	25	26	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	34	35	36	37	38	39	40	41	42	42	42	43	44	45	46	45	46	47	49	48	
166	18	19	20	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	35	36	37	38	39	40	41	42	43	43	43	44	45	46	47	46	47	48	49	49	
164	19	19	20	21	22	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	30	31	32	33	33	34	35	36	36	37	38	39	40	41	42	43	44	44	44	45	46	47	48	48	48	49	50	51	
162	19	20	21	21	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	37	38	39	40	41	42	43	44	45	45	45	46	47	48	49	49	50	50	51	52	
160	20	20	21	22	23	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	38	39	40	41	42	43	44	45	46	46	46	47	48	49	50	50	51	52	52	53	
158	20	21	22	22	23	24	25	26	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	34	35	36	37	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	47	48	49	51	51	51	52	53	54	54	
156	21	21	22	23	24	25	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	39	40	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	48	49	51	52	53	53	54	55	56	
154	21	22	23	24	24	25	26	27	28	29	30	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	39	40	41	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	50	51	51	52	53	54	55	56	57	57
152	22	23	23	24	25	26	27	28	29	29	30	31	32	33	34	35	35	36	37	38	39	39	40	41	42	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59	
150	22	23	24	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	34	35	36	36	37	38	39	39	40	41	42	43	44	44	45	46	47	48	49	50	51	52	52	53	54	55	56	57	58	59	60	60
<b>Paino kg</b>	<b>50</b>	<b>52</b>	<b>54</b>	<b>56</b>	<b>58</b>	<b>60</b>	<b>62</b>	<b>64</b>	<b>66</b>	<b>68</b>	<b>70</b>	<b>72</b>	<b>74</b>	<b>76</b>	<b>78</b>	<b>80</b>	<b>82</b>	<b>84</b>	<b>86</b>	<b>88</b>	<b>90</b>	<b>92</b>	<b>94</b>	<b>96</b>	<b>98</b>	<b>100</b>	<b>102</b>	<b>104</b>	<b>106</b>	<b>108</b>	<b>110</b>	<b>112</b>	<b>114</b>	<b>116</b>	<b>118</b>	<b>120</b>	<b>122</b>	<b>124</b>	<b>126</b>	<b>128</b>	<b>130</b>	<b>132</b>	<b>134</b>	<b>136</b>	
	<b>Normaalipaino</b>		<b>Lievä lihavuus</b>				<b>Merkittävä lihavuus</b>				<b>Vaikea lihavuus</b>								<b>Sairaaltoinen lihavuus</b>																										

## Tutkimusaineiston analyysiviitekehys

Tutkimuksen tiedot	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Tutkimusmenetelmät	Tutkimustulokset suhteessa tutkimuskysymyksiin
<p>Shuo Wang, Meiqin Huang, Xue You, Jingyu Zhao, Lanlan Chen, Lin Wang, Yangjun Luo, ja Yan Chen. Kiina 2018.</p> <p>Gut microbiota mediates the antiobesity effect of calorie restriction in mice</p>	<p>Tutkimuksessa selvitettiin suolistomikrobien roolia ja osuutta niukkakalorisen ruokavalion aikaansaamiin hyötyihin hiirillä. Kaksivaiheisen tutkimuksen ensimmäisessä osassa tutkittiin antibiooteilla hoidettuja ja niukkakalorisella ruokavaliolla olleita hiiriä.</p> <p>Toisessa osassa tutkittiin niukkakalorisen ruokavalion hyötyjen, kuten laihtumisen ja siihen liittyvien aineenvaihduntamekanismien ja suoliston mikrobiston koostumuksen muutosten siirrettävyyttä ulosteen-</p>	<p>Testiryhmä 1</p> <p>CTRL1 = kontrolliryhmä, normaaliruoka ja vesi, ruuan määrää ei rajoitettu. (n=10)</p> <p>CR = normaaliruoka ja vesi, ruuansaintia rajoitettiin 30 % pienemmäksi (n=10)</p> <p>AB = normaaliruoka ja antibioottivesi (ampisilliini, neomysiini, metronidatsoli ja vankomysiini), ruuan määrää ei rajoitettu. (n=11)</p> <p>AB + CR = normaaliruoka ja antibioottivesi, ruuansaintia rajoitettiin 30 % pienemmäksi (n=10)</p>	<p>Tutkimuksen kesto: 8/10 viikkoa</p> <p>eläinkokeet laboratoriohiirillä</p> <p>viikoittainen punnitus</p> <p>ulostenäytteiden keruu ja pakastus päivittäin</p> <p>ulosteen anaerobibakteerien viljely -&gt; määrä ja tunnistus</p> <p>kehonkoostumuksen mittaus echoMRI laitteella</p> <p>metabolianopeuden, fyysisen aktiivisuuden, hapenoton ja hiilidioksidin tuoton mittaukset</p> <p>sokerirasitustesti</p>	<p><b>Tutkimuskysymys 1.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot aineenvaihduntaparametrien arvoja?</p> <p>Tutkimus keskittyi tutkimaan eroja normaalia ruokavaliota ja niukkakalorista ruokavaliota syöneiden hiirten välillä. Tämän vuoksi aineenvaihduntaparametrien arvoissa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia. Tutkimuksessa ei mitattu aineenvaihdunnan parametrien arvoja runsasrasvaista ruokavaliota noudataneilta hiiriltä, joille ulosteensiirrot tehtiin. Mittaukset tehtiin siis vain normaalia ruokaa, niukkakalorista ruokaa ja/tai antibiootteja saaneille hiirille.</p> <p>Ulosteensiirtotutkimus osoitti kuitenkin selvästi, että niukkakalorisella ruokavaliolla ruokittujen hiirten ulosteensiirto runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille vaikutti näiden painoon sitä alentavasti.</p> <p><b>Tutkimuskysymys 2.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot suoliston mikrobistoa?</p> <p>Niukkakalorisella ruokavaliolla saatiin suoliston mikrobistossa aikaan muutoksia. Kun ulostetta siirrettiin runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille, pystyttiin pääosa muutoksista siirtämään niille. Suoliston mikrobiston koostumus muuttui ulosteensiirtojen</p>

	<p>siirtojen avulla runsasrasvaisella ruualla ruokituille hiirille.</p> <p>Ulosteensiirroilla siirrettävä vaikutus/tekijä tutkimuksessa: calorie restriction (lyhenne CR) eli niukkakalorinen ruokavalio</p>	<p>Testiryhmä 2 eli ulosteensiirtoja saaneet hiiret</p> <p>AL = normaaliruoka + vesi, yksittäismajoitus steriilissä ympäristössä, ruuan määrää ei rajoitettu (n=5)</p> <p>CR = normaaliruoka ja vesi, ruuansaintia rajoitettiin 30 % pienemmäksi, yksittäismajoitus steriilissä ympäristössä (n=5)</p> <p>HFD = runsasrasvainen ruokavalio ja vesi, 3-5 hiirtä per häkki (n=8)</p> <p>HFD + FMT + AL = runsasrasvainen ruokavalio ja vesi, ulosteensiirrot normaaliruokavaliolla olleilta AL hiiriltä, yksittäismajoitus steriilissä ympäristössä (n=8)</p> <p>HFD + FMT + CR = runsasrasvainen ruokavalio ja vesi, ulosteensiirrot kalorirajoitteisella CR</p>	<p>lopuksi punnittiin harvestoitu maksa, mitattiin ohutsuolen pituus ja laskettiin maksan paino/ruumiin paino suhdeluku</p> <p>veren seerumista ASAT, ALAT, triglyseridi- ja kolesteroliarvojen määrittäminen</p> <p>lipidit maksakudoksesta</p> <p>veren plasman hormonitasojen määrittäminen</p> <p>plasman leptiini- ja insuliinitasojen määrittäminen</p> <p>histologiset tutkimukset</p> <p>ulosteensiirrot</p> <p>ulosteen mikrobien tunnistus 16S ribosomaalisen RNA:n variaabelialue V3-V4 geenien</p>	<p>tuloksena. Muun muassa Lactobacillus ja Bifidobacterium -sukujen määrät nousivat, kun taas Helicobacter-sukujen määrät laskivat.</p> <p>Niukkakalorisesta ruokavaliosta seuraavilla hyödyllisillä vaikutuksilla ja suoliston mikrobistolla on selkeä yhteys. Suolistomikrobisto on oleellinen tekijä niin lihavuuden kehittämisessä kuin myös laihtumisessakin. Suolistomikrobeilla on avainasema niukkakalorisen ruokavaliion hyötyjen välittäjänä. Nämä hyödyt olivat myös siirrettävissä ulosteensiirtojen avulla.</p> <p>Antibioottihoito näyttää tämän tutkimuksen mukaan kumoavan niukkakalorisen ruokavaliion edut. Mekanismina näyttäisi olevan ohutsuolen muutokset eli sekä ohutsuolen pituuden kasvu että ohutsuolen suolinukan pituuden kasvu. Kun ohutsuolen pinta-ala näin kasvaa, kasvaa myös imeytyvän ruuan määrä eli energiaa saadaan käyttöön enemmän. Ylimäärä tästä energiasta päätyy elimistön energiavarastoihin eli rasvaksi, eikä niukkakalorisesta ruokavaliosta ole enää hyötyä.</p>
--	--	---	--	--

		ruokavaliolla olleilta hiiriltä, yksittäismajoitus steriilissä ympäristössä (n=7)  Ulosteensiirtojen yhteydessä ei käytetty antibiootteja.	sekvensoinnin ja taksonomisen analysoinnin avulla  Tulosten tilastollinen analysointi	
<b>Tutkimuksen tiedot</b>	<b>Tutkimuksen tarkoitus</b>	<b>Tutkimusasetelma</b>	<b>Tutkimusmenetelmät</b>	<b>Tutkimustulokset suhteessa tutkimuskysymyksiin</b>
Zi-Lun Lai, Ching-Hung Tseng, Hsiu J. Ho, Cyntia K. Y. Cheung, Jian-Yong Lin, Yi-Ju Chen, Fu-Chou Cheng, Yao-Chun Hsu, Jaw-Town Lin, Emad M. El-Omar ja Chun-Ying Wu. Kiina 2018.  Fecal microbiota transplantation confers beneficial metabolic effects of diet and exercise on diet-induced obese mice	Tutkimuksessa tutkittiin perinteisten menetelmien, ruokavalioiden ja liikunnan hyödyllisten vaikutusten kuten laihtumisen ja siihen liittyvien aineenvaihduntamekanismien ja suoliston mikrobiston koostumuksen muutoksia ja niiden siirrettävyyttä ulosteensiirtojen avulla runsasrasvaisella ruualla ruokituille hiirille.	7 hiiriryhmää ja jokaisessa ryhmässä oli 7 hiirtä:  H -ryhmä, jota syötettiin HFD eli runsasrasvaisella ruokavaliolla  N -ryhmä, jota syötettiin normaalilla ruokavaliolla  HE -ryhmä eli runsasrasvaisella ruokavaliolla ruokittu ja liikuntaa päivittäin harrastanut ryhmä	Tutkimuksen kesto: 24 viikkoa  Eläinkokeet laboratoriohiirillä  viikottainen punnitus, kuukausittain sokerirasitustesti, ruuankulutuksen kirjaus viikottain  hiiriryhmien ulosteenkeruu kahdesti viikossa ja kokeen lopuksi -> ulosteen bakteerien analysointi DNA uutolla (QI Aamp Fast DNA Stool Mini Kit)  -> DNA:n määrä ja laatu agaroosigeelielektroforeesilla (NanoDrop ND-1000)	<b>Tutkimuskysymys 1.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot aineenvaihduntaparametrien arvoja?  Ruokavalio ja liikunta muuttivat hiirten metaboliaparametrien arvoja ja tulehdusprofiileita. ALAT-, ASAT-, verensokeri-, insuliiniresistanssi- ja LDL-kolesterolin arvot nousivat runsasrasvaisella ruokavaliolla. Liikuntaa ja normaalia ruokavaliota saaneilta hiiriltä tehdyt ulosteensiirrot muuttivat näitä arvoja lähemmäs luovuttajahiirten arvoja eli kaikkien edellä mainittujen parametrien arvot laskivat. Butyraatti -arvo vastaavasti laski runsasrasvaisella ruokavaliolla ja ulosteensiirtojen jälkeen arvo taas nousi. Ulosteensiirtojen jälkeen havaittiin aineenvaihdunnan ja tulehdustilan muutokset lihavilla hiirillä kohti hoikkien hiirten tilannetta.  <b>Tutkimuskysymys 2.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot suoliston mikrobistoa?

	<p>Ulosteensiirroilla siirrettävä vaikutus/tekijä tutkimuksessa:</p> <p>normaali Ruokavalio ja Liikunta (lyhenne R&amp;L)</p>	<p>NE-ryhmä eli normaalilla ruokavaliolla ruokittu ja liikuntaa päivittäin harrahanut ryhmä</p> <p>Ulosteensiirtoja saaneet hiiret:</p> <p>H_FHE eli H-ryhmän hiirille siirrettiin ulostetta HE -ryhmältä</p> <p>H_FNE eli H-ryhmän hiirille siirrettiin ulostetta NE -ryhmältä</p> <p>N_FNE = kontrolliryhmä, N-ryhmän hiirille siirrettiin ulostetta NE-ryhmän hiiriltä</p> <p>Suolistobakteerien määrää vähennettiin ennen ulosteensiirtoja kahden päivän antibioottilähdöllä. Antibiootteina käytettiin siprofloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmää.</p>	<p>16S ribosomaalisen RNA:n geenisekvensointi ja analysointi -&gt; hypervariaabelit alueet V3-V4 bakteerien 16S rRNA:sta tutkittiin mm. PCR:n ja yleisprimerien avulla. Sekvensoinnissa käytettiin myös mm. Illumina MiSeq2000 alustaa, tutkittava geenialue oli 16S rRNA:n variaabelialue V3-V4</p> <p>ulosteensiirrot</p> <p>verensokeri, ALAT, kolesteroliarvot analysoitiin Hitachi 7080 analysaattorilla</p> <p>Kudosnäytteiden histologiset tutkimukset</p> <p>tulehdussytokiinit mitattiin ja määritettiin qPCR:llä</p> <p>Tilastolliset analyysit</p>	<p>Ruokavalio ja liikunta vaikuttivat hiirten suoliston mikrobistoon muokkaamalla sen koostumusta. Normaalin ruokavalion tuomat hyödylliset muutokset saatiin siirrettyä ulosteensiirtojen avulla. Tutkijat havaitsivat, että myös liikunnan hyödylliset vaikutukset ovat siirrettävissä ulosteensiirtojen kautta toiseen yksilöön. Siirrettyjen mikrobien kolonisaatio on kuitenkin riippuvainen vastaanottajan ruokavaliosta. Tulosten perusteella sekä ruokavalio että liikunta vaikuttivat vastaanottajahiirten suoliston mikrobiomiin, mutta ruokavalion aiheuttamat muutokset suoliston mikrobiston koostumuksessa ovat huomattavasti isompia verrattuna liikunnan aiheuttamiin muutoksiin.</p> <p>Tutkimuksella saatiin identifioitua useita spesifejä suoliston mikrobeja, jotka reagoivat ruokavalion muutoksiin ja jotka olivat myös siirrettävissä ulosteensiirtojen avulla. Ulosteensiirtoja saaneilla hiirillä <i>Odoribacter</i> ja <i>AF12</i> -sukujen määrät selvästi nousivat, kun taas <i>Helicobacter</i>-suvun määrät vastaavasti laskivat.</p> <p>Ruokavaliolla havaittiin olevan suurempi vaikutus metabolisten parametrien arvojen, elimistön tulehdusprofiilien ja suoliston mikrobiston koostumuksen muutoksiin kuin liikunnalla. Tutkimuksessa havaittiin myös, että ulosteensiirtoja edeltävä antibioottilähdö lisäsi hiirien alttiutta lihoja ja että ulosteensiirroilla siirrettyjen mikrobien kolonisaatioon vaikuttaa myös siirroksen saajan ruokavalio.</p>
--	---	---	---	--



Tutkimuksen tiedot	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Tutkimusmenetelmät	Tutkimustulokset suhteessa tutkimuskysymyksiin
<p>Da Zhou, Qin Pan, Feng Shen, Hai-xia Cao, Wen-jin Ding, Yuan-wen Chen ja Jian-gao Fan. Kiina 2017.</p> <p>Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota</p>	<p>Tutkimuksen aiheena oli tutkia runsasrasvaisen ruokavaliion ja siitä seuraavan lihavuuden aikaansaaman steatohepatitoksen eli rasvamaksan ja sen aiheuttaman NASHin (non-alcoholic steatohepatitis) hoidettavuutta normaalilla ruokavaliolla tai normaalia ruokavaliota noudattaneen luovuttajan ulosteensiiroilla.</p> <p>Ulosteensiiroilla siirrettävä vaikutus/tekijä tutkimuksessa:</p> <p>normaali ruokavalio</p>	<p>32 laboratoriohiirtä jaettiin kolmeen 12 hiiren ryhmään</p> <p>kontrolliryhmä, jota ruokittiin normaalilla ruokavaliolla koko tutkimuksen ajan ja joiden ulostetta siirrettiin tutkittaville HFD + FMT ryhmän hiirille</p> <p>HFD ryhmä eli runsasrasvaisella ruokavaliolla ruokitut hiiret</p> <p>HFD + FMT ryhmä eli runsasrasvaisella ruokavaliolla ruokitut ja ulosteensiiroja saaneet hiiret</p> <p>Hiirille annettiin kahden antibiootin yhdistelmää, jotta suoliston bakteerien määrä saatiin mahdollisimman pieneksi ennen ulosteensiiroja. Käytetyt</p>	<p>Tutkimuksen kesto: 16 viikkoa</p> <p>Eläinkokeet laboratoriohiirillä</p> <p>punnitus viikoittain, ruuankulutus per hiiri hiiriryhmittäin ja viikoittain</p> <p>ulosteen bakteerien ribosomien 16 S RNA:n V4-V5 alueen geenien analysointi rtPCR:n avulla -&gt; ulosteen bakteeriryhmien määrät ja tunnistus</p> <p>veren seerumin ALAT, ASAT ja glukoosipitoisuuden määrittäminen Sysmex CHEMIX-180 analysointilaitteella, insuliinin määrän mittaaminen Rat/Mouse Insulin ELISA kitillä ja</p> <p>endotoksiinikonsentraation määrittäminen Muse ET ELISA kitillä</p>	<p><b>Tutkimuskysymys 1.</b> Muuttavatko ulosteensiirot aineenvaihduntaparametrien arvoja?</p> <p>Runsasrasvainen ruokavalio muutti hiirten metaboliaparametrien arvoja ja tulehdusprofileita. Maksan tulehdussytokiiniin määrä nousi. ALAT-, ASAT-, verensokeri- ja insuliiniresistenssiarvot nousivat. Maksan rasvan määrä ja hiirien paino nousi merkittävästi. Butyraatin ja ZO-1 -proteiinin määrät laskivat. Muutoksista seurasi metabolisen endotoksemian kehittyminen.</p> <p>Runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille siirrettiin ulostetta normaalilla ruokavaliolla olleilta hiiriltä. Tämän seurauksena ALAT-ASAT-, verensokeri- ja insuliiniresistenssiarvot laskivat. Maksan rasvan määrä sekä hiirien paino laski selvästi. Butyraatin ja suoliston epiteelin tiiviin liitoksen ZO-1 -proteiinin määrät nousivat merkittävästi. Metabolinen endotoksemia väheni, jonka seurauksena rasvan kertyminen maksaan ja rasvakudokseen väheni ja hiirten paino laski.</p> <p><b>Tutkimuskysymys 2.</b> Muuttavatko ulosteensiirot suoliston mikrobistoa?</p> <p>Tutkimuksen avulla todistettiin terveiltä normaaliruokavaliota nauttaneilta hiiriltä siirretyn ulosteen tasapainottavan runsasrasvaista ruokavaliota nauttivien hiirten suoliston mikrobiston koostumusta terveempään suuntaan. Tämän seurauksena myös</p>

		antibiootit olivat penisilliini ja streptomysiini.	<p>HOMA-IR eli insuliiniresistanssin homeostaasi ja ISI eli insuliinin herkkyysindeksien laskeminen</p> <p>maksakudoksesta triglyseridi- ja kolesteroliarvojen määrittäminen, NAS pisteet eli ei-alkoholiperaisen maksasolujen rasvoittumisen aktiivisuus</p> <p>Kudoksista vasta-aineiden avulla mm. Foxp3, ZO-1, Interferoni-gamma, IL-4, IL-17 ja IL-22 analysointi</p> <p>Histologiset analyysit</p> <p>Proteiinien eristys Western blot analyysin avulla</p> <p>Lyhytketjuisten rasvahappojen eli asetaatin, propionaatin ja butyraatin määrät caecumista korkeapainenestekromatografialla</p>	<p>maksasoluihin kertyvän rasvan määrä alkoi laskea ja maksasolujen tulehdustila korjaantua. Myös hiirien paino alkoi laskea.</p> <p>Runsasrasvainen ruokavalio laski <i>Actinomyces</i> ja <i>Firmicutes</i> -pääjaksoihin kuuluvien bakteerien määriä, kun taas <i>Bacteroidetes</i>-pääjaksoon kuuluvien bakteerien määrät runsastuivat. <i>Lactobacillus</i>, <i>Christensenellaceae uncultured</i> ja <i>Prevotella uncultured</i> bakteerisukujen määrät laskivat, kun taas <i>Odoribacter</i> ja <i>Oscillibacter</i> -sukujen määrät laskivat.</p> <p>Runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille siirrettiin ulostetta normaalilla ruokavaliolla olleilta hiiriltä. Tästä seurasi bakteerien koostumuksen osittainen korjautuminen eli edellä kuvattujen bakteerien pääjaksoihin ja sukuihin kohdistuneiden muutosten osittainen korjautuminen. Etenkin <i>Christensenellaceae uncultured</i> ja <i>Lactobacillus</i> -sukujen määrät runsastuivat.</p>
--	--	--	---	--

			Tilastolliset analyysit mm. ANOValla	
Tutkimuksen tiedot	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Tutkimusmenetelmät	Tutkimustulokset suhteessa tutkimuskysymyksiin
<p>Celia Bidu, Quentin Escoula, Sandrine Belenger, Ayme Spor, Maxime Galan, Audrey Geissler, Andre Bouchot, Dominique Dardevet, Beatrice Morio, Patrice D. Cani, Laurent Lagrost, Michel Narce ja Jerome Bellenger. Ranska 2018.</p> <p>The Transplantation of omega3 PUFA-Altered Gut Microbiota of fat-1 Mice to Wild-Type Littermates Prevents Obesity and Associated Metabolic Disorders</p>	<p>Tutkimus hiirten genomin ohjaaman omega 3 monitydyttymättömien rasvahappojen runsastuneen tuotannon aikaansaamista vaikutuksista lihavuuteen ja näiden vaikutusten siirrettävyydestä ulosteensiirroilla</p> <p>eli voidaanko Omega3 PUFA modifioidun suolistoflooran siirrolla parantaa tai ennaltaehkäistä runsasrasvaisen ja sokerisen ruokavalion aikaansaa- mien lihavuuteen johtavia muutoksia kohde-eläimen metaboliassa ja/tai kohde-eläimen suoliston mikrobiston koostumuksessa.</p>	<p>24 laboratoriohiirtä jaettiin neljään kuuden hiiren ryhmään</p> <p>12 fat-1 eli omega3 PUFA homotsygoottista ja transgeenista hiirtä -&gt; 6 HFHS eli high-fat and high sugar eli runsasrasvaisella ja -sokerisella ruokavaliolla (lyhenne ryhmälle fat-1 + HFHS) sekä 6 CTL eli normaali-ruokavaliolla ruokittua hiirtä (lyhenne fat1-1 + CTL)</p> <p>fat-1 eli omega3 PUFA transgeenisillä hiirillä on ominaisuus, jonka avulla ne pystyvät katalysoimaan omega6 rasvahappoja omega3 rasvahapoiksi. Ominaisuus tekee niistä vastustuskyisiä runsasrasvaisen</p>	<p>Tutkimuksen kesto: 17 viikkoa</p> <p>Eläinkokeet laboratoriohiirillä</p> <p>Ulosteensiirrot fat-1 hiiriltä WT hiirille</p> <p>ex vivo luurankoli hasten vaste insuliinin ja glukoosin siirrossa</p> <p>sokerirasitustestit ja HOMA-IR eli insuliiniresistanssin homeostaasin herkkyysindeksin laskeminen</p> <p>kehon koostumuksen mitaukset: rasvan ja muun kudoksen massa</p>	<p><b>Tutkimuskysymys 1.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot aineenvaihduntaparametrien arvoja?</p> <p>Runsasrasvainen ruokavalio muutti hiirten aineenvaihduntaparametrien arvoja. Verensokeriarvot, insuliiniresistenssi, rasvahappokoostumus ja paino nousivat. Ulosteensiirtojen avulla onnistuttiin siirtämään myös transgeenisten omega3 PUFA -muunneltujen hiirten matalammat arvot lihaville vastaanottajahiirille. Vastaanottajahiirten paino myös laski.</p> <p><b>Tutkimuskysymys 2.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot suoliston mikrobistoa?</p> <p>Tutkimuksessa onnistuttiin ensimmäistä kertaa osoittamaan omega 3 PUFAn välittämät muutokset hiirten paksusuolen mikrobistossa myös ulosteensiirtojen avulla.</p> <p>Runsasrasvainen ruokavalio muutti hiirien suoliston mikrobiston koostumusta. Suoliston mikrobiston koostumuksen monimuotoisuus laski, <i>Tenericutes</i> -pääjakson bakteerien määrät laskivat samoin <i>Verrucomicrobes</i> -pääjakson bakteerien. <i>Ruminococcus</i>-suvun bakteerien määrät nousivat, kun taas <i>Clostridials</i> ja <i>S24-7</i> -sukujen määrät laskivat.</p>

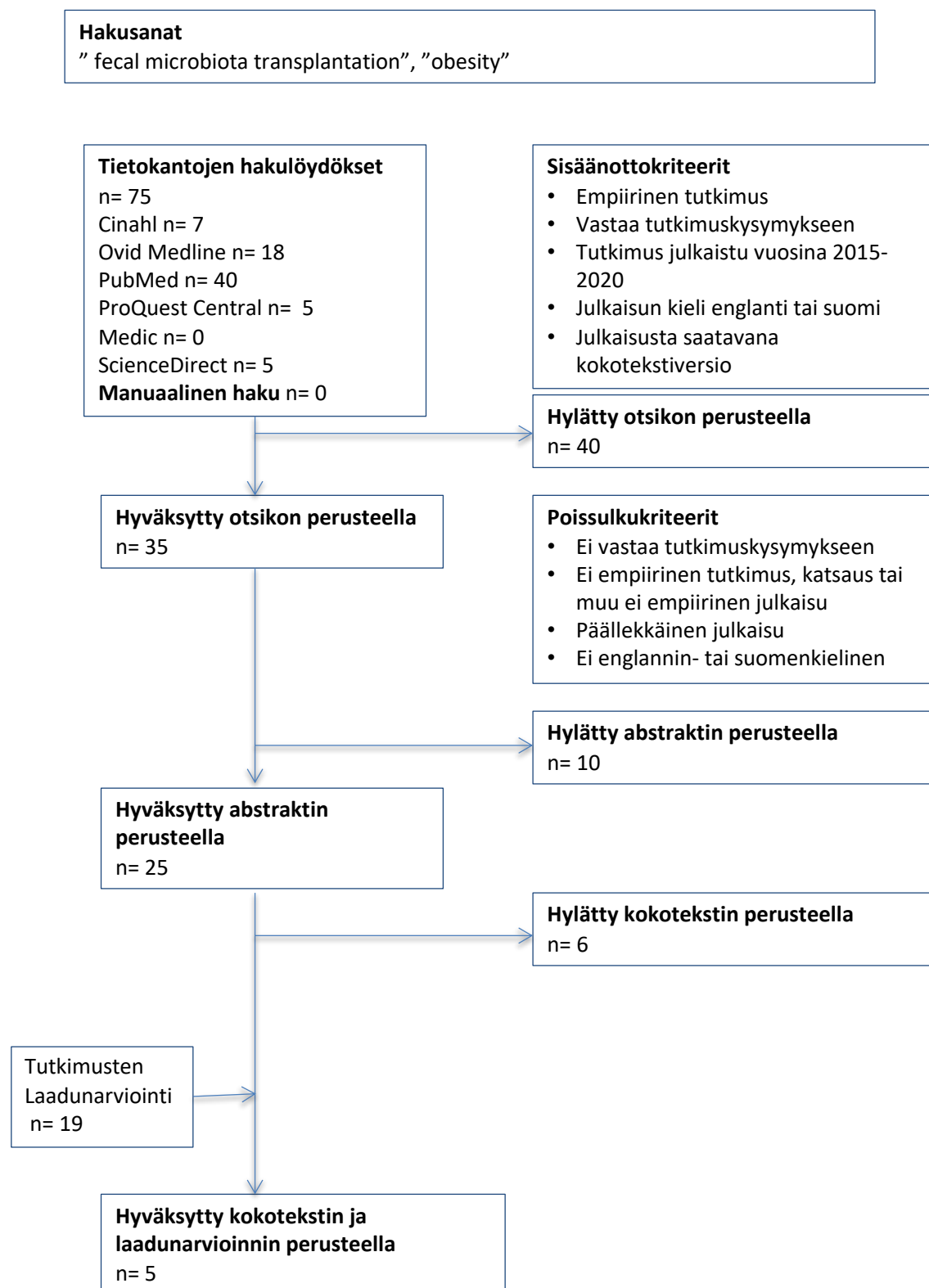
	<p>Ulosteensiiroilla siirrettävä vaikutus/tekijä tutkimuksessa: genomi eli perimä ja sen ohjaama omega 3 rasvahappojen lisääntynyt tuotanto</p>	<p>ja runsassokerisen ruokavalion vaikutuksille.</p> <p>12 tavallista laboratoriohiirtä eli WT hiirtä -&gt; 6 HFHS ruokavaliolla (lyhenne WT + HFHS) ja 6 CTL eli normaali ruokavaliolla ruokittua hiirtä (lyhenne WT + CTL)</p> <p>Hiiriryhmien lyhenteet siis: fat-1 + HFHS, fat-1 + CTL, WT +HFHS ja WT + CTL</p> <p>Ulosteensiirojen toteutus</p> <p>fat-1 transgeenisten hiirten keskenään puskuriliuoksessa sekoitettua ulostetta siirrettiin WT + HFHS hiirille (n=6).</p> <p>Ennen ulosteensiiroa vastaanottajahiirten suoliston mikrobistoa vähennettiin 90 % yhdellä annoksella streptomysiiniä. Ulosteensiirot tehtiin</p>	<p>histologiset ja immunohistologiset tutkimukset</p> <p>ruuansulatuselimistön, maksan ja lihasten rasvahappokoostumuksen tutkimus kaasukromatografialla</p> <p>rtPCR:n avulla spesifisten kohdegeenien (ihmisten ja hiirien) analysointi</p> <p>ohutsuolen Western blot analyysillä proteiinien eristys ja määrien mittaaminen</p> <p>suolistopiteelin läpäisevyyden tutkiminen FITC-dextran 4kDa -liuoksen avulla</p> <p>plasman lipopolysakkarien (LPS) määrän mittaaminen tarkalla nestekromatografia/kaksoismassaspektometritutkimuksella</p>	<p>Runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille siirrettiin ulostetta Omega3 PUFA geenimuunnelluilta hiiriltä. Tästä seurasi bakteerien koostumuksen korjautuminen eli edellä kuvattujen bakteerien pääjaksoihin ja sukuihin kohdistuneiden muutosten korjautuminen. Suoliston mikrobiston koostumuksen monimuotoisuus nousi, mutta ei yhtä monimuotoiseksi mitä Omega3 PUFA geenimuunnelluilta hiirillä se oli.</p> <p>Tutkimus osoittaa myös, että omega 3 PUFAn rooli on varsin lupaava, kun halutaan ennaltaehkäistä lihavuuden syntymistä ja sen liitännäissairauksia kuten metabolista oireyhtymää.</p>
--	---	---	--	--

		myös kontrolliryhmälle (n=6). Kontrolliryhmä sai siirteenä pelkkää puskuriliuosta.	suolistomikrobiston analysointi DNA-utolla (QIAmp DNA Stool Mini Kit) saadut DNA näytteet sekvensoitiin yleisprimerien avulla ja alue V4 16S rRNA:sta Illumina sekvensoinnilla,  Tilastolliset analyysit mm. ANOVAlla ja Tukey HSD testeillä	
Tutkimuksen tiedot	Tutkimuksen tarkoitus	Tutkimusasetelma	Tutkimusmenetelmät	Tutkimustulokset suhteessa tutkimuskysymyksiin
Jing-Hua Wang, Bong-Soo Kim, Kyungsun Han ja Hojun Kim. Etelä-Korea ja Kiina 2017.  Ephedra-Treated Donor-Derived Gut Microbiota Transplantation Ameliorates High Fat Diet-Induced Obesity in Rats	Useilla lääkeyrteillä on lihavuuden kehittymistä estäviä vaikutuksia. <i>Ephedra sinica</i> -yrtti on yksi niistä. <i>Ephedra sinican</i> vaikuttava aineosa on efedriini. Efedriiniä käytetään yleisesti painonhallinnassa. Tässä tutkimuksessa tutkitaan <i>Ephedra sinica</i> -yrtin ylipainoa vähentäviä vaikutuksia suoliston mikrobiotaan ja hiiren metaboliaan sekä sitä,	24 kpl 6 viikon ikäistä urosrota, jotka jaettiin satunnaisesti kolmeen 8 hiiren ryhmään, 6 viikon tutkimus  MP normal = rotat, joilla normaali ruokavalio  MP HFD = rotat, joilla runsasrasvainen ruokavalio  MP Es = rotat, joilla normaali ruokavalio, jonka	Tutkimuksen kesto: 9 viikkoa  Eläinkokeet laboratoriohiirillä  biokemialliset analyysit rottien veren seerumista -> ASAT, ALAT, paastosokeri, triglyseridit, kokonaiskolesteroli ja HDL (eli high density cholesterol) määritettiin Hitachin Auto Chemistry analysaattorilla  veren seerumin insuliinin määrittäminen rottien Insulin ELISA	<b>Tutkimuskysymys 1.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot aineenvaihduntaparametrien arvoja?  Tutkimuksessa ulosteensiirtojen avulla onnistuttiin siirtämään <i>Ephedra sinican</i> (Es) parantavat vaikutukset lihavuuteen ja lihavuuden liitännäisenä tulleisiin metabolisiin oireisiin, kuten hyperglykemiaan ja insuliiniresistanssiin. Myös endotoksiinien ja aseptaattihapon määrät ulosteessa laskivat sekä Es-hoidetuilla rotilla kuin myös niiden ulostetta saaneilla rotilla. Ulosteensiirroilla onnistuttiin niin ikään siirtämään suolistomikrobiston myönteiset koostumuksen muutokset, joita Es-hoito sai aikaan.  <b>Tutkimuskysymys 2.</b> Muuttavatko ulosteensiirrot suoliston mikrobistoa?

	<p>ovatko nämä vaikutukset siirrettävissä ulosteensiirtojen avulla.</p> <p>Ulosteensiirroilla siirrettävä vaikutus/tekijä tutkimuksessa: <i>Ephedra sinica</i> -yrtti</p>	<p>lisänä <i>Ephedra sinica</i> -yrttiliuos</p> <p>Ulosteensiirtotutkimusta varten oli toinen rotta-ryhmä, 3 viikon tutkimus: 9 tavallista kuuden viikon ikäistä urosrottaa jaettiin kolmeen kolmen hiiren ryhmään:</p> <p>MT HFD = ryhmän rotat saivat ulosteensiirroissa ulostetta MP HFD ryhmän rotilta eli runsasrasvaisella ruokavaliolla olleilta rotilta</p> <p>MT Es = ryhmän rotat saivat ulosteensiirroissa ulostetta MP Es ryhmän rotilta eli normaalia ruokaa ja <i>Ephedra sinica</i> -yrttiliuosta saaneilta rotilta</p> <p>MT normal = ryhmän rotat saivat ulosteensiirroissa ulostetta normaalilla ruokavaliolla olleilta rotilta</p>	<p>Kitillä ja spektrofotometrillä, HOMA -IR insuliiniresistanssi laskettiin</p> <p>ulosteen asetaattihapon määrän määrittäminen (HPLC) korkeapainestekromatografian avulla</p> <p>ulosteen efedriinitasojen määrittäminen HPLC:n avulla</p> <p>ulosteen endotoksiinitason määrittäminen Limulus Amebocyte Lygate -testillä.</p> <p>rtPCR:n avulla määritettiin MCP-1, IL-1 beeta ja beeta-aktiini geenien aktiivisuus maksakudoksen RNA:sta. RNA muutettiin käänteistranskriptiolla cDNA:ksi testiä varten.</p> <p>ulostenäytteiden pyrosekvensointi ja saatujen tulosten analysointi -&gt; ulostenäytteistä määritettiin 16S rRNA:n V1-</p>	<p>Ulosteensiirroilla onnistuttiin siirtämään suolistomikrobiston myönteiset koostumuksen muutokset, joita Es-hoito sai aikaan. Es-hoito runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille ja sen aiheuttamat muutokset suoliston mikrobistoon olivat suurimmat <i>Blautia</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Clostridium_g4</i>, <i>Clostridium_g6</i> sekä <i>Roseburia</i> -suvuissa. Kaikki nämä muutokset pystyttiin siirtämään myös ulosteensiirtojen avulla. Ulosteensiirroissa runsasrasvaista ruokaa syöneille hiirille siirrettiin ulostetta <i>Ephedra sinica</i> -yrtillä hoidetuilta hiiriltä.</p> <p>Tutkimuksen mukaan suoliston mikrobiston muokkaus esimerkiksi ulosteensiirtojen avulla saattaa olla lupaava strategia lihavuuden hoidossa.</p>
--	---	---	--	--

		<p>Ennen ulosteensiirtojaksoa kaikki 9 hiirtä saivat runsasrasvaista ruokaa kolmen viikon ajan.</p> <p>Sen jälkeen kaikki 9 hiirtä saivat yhden vuorokauden ajan normaalia ruokaa. Ulosteensiirtoja tehtiin kolme kertaa viikossa kolmen viikon ajan.</p> <p>Antibiootteja ei käytetty ennen ulosteensiirtoja.</p>	<p>V3 kohdealueen geenit -&gt; selvitettiin ulostenäytteiden bakteerikoostumus</p> <p>Tilastollinen analysointi mm. yksisuuntaisella ANOVA:lla</p>	
--	--	--	--	--

## Tietokantojen hakupuu





## Esimerkit aineiston sisällönanalyysistä

Esimerkki aineiston ryhmittelystä:

Pelkistys	Alaluokka
Alentunut kokonaiskolesteroli	Kolesteroliarvot
LDL-kolesterolin lasku	
Kohonnut HDL-kolesteroli	
Maksan rasvoittumisen väheneminen	Maksa
Parantunut maksaindeksi	
ALAT-arvon lasku	
ASAT-arvon lasku	

Esimerkki aineiston yleiskategorian muodostamisesta:

Pelkistetyt ilmaukset	Ryhmittely	Alaluokka	Yläkategoria
Parantunut paastosokeri	Sokeriainevaihdunta	Aineenvaihduntaan vaikuttavat tekijät	Aineenvaihduntaparametrien muutokset
Parantunut insuliiniresistenssi			
Sokeriarvojen muutokset			
Butyraatin lisääntyminen ulosteensiirron jälkeen.	Butyraatti		
Butyraatin vaikutukset painoon			
Butyraatin vaikutukset T-soluihin			
Butyraattia lisäävien bakteerikantojen lisääntyminen			