

Kronik İdiyopatik Konstipasyonda Tedavi: Etyopatogenez Yol Gösterir mi?

Rukiye VARDAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

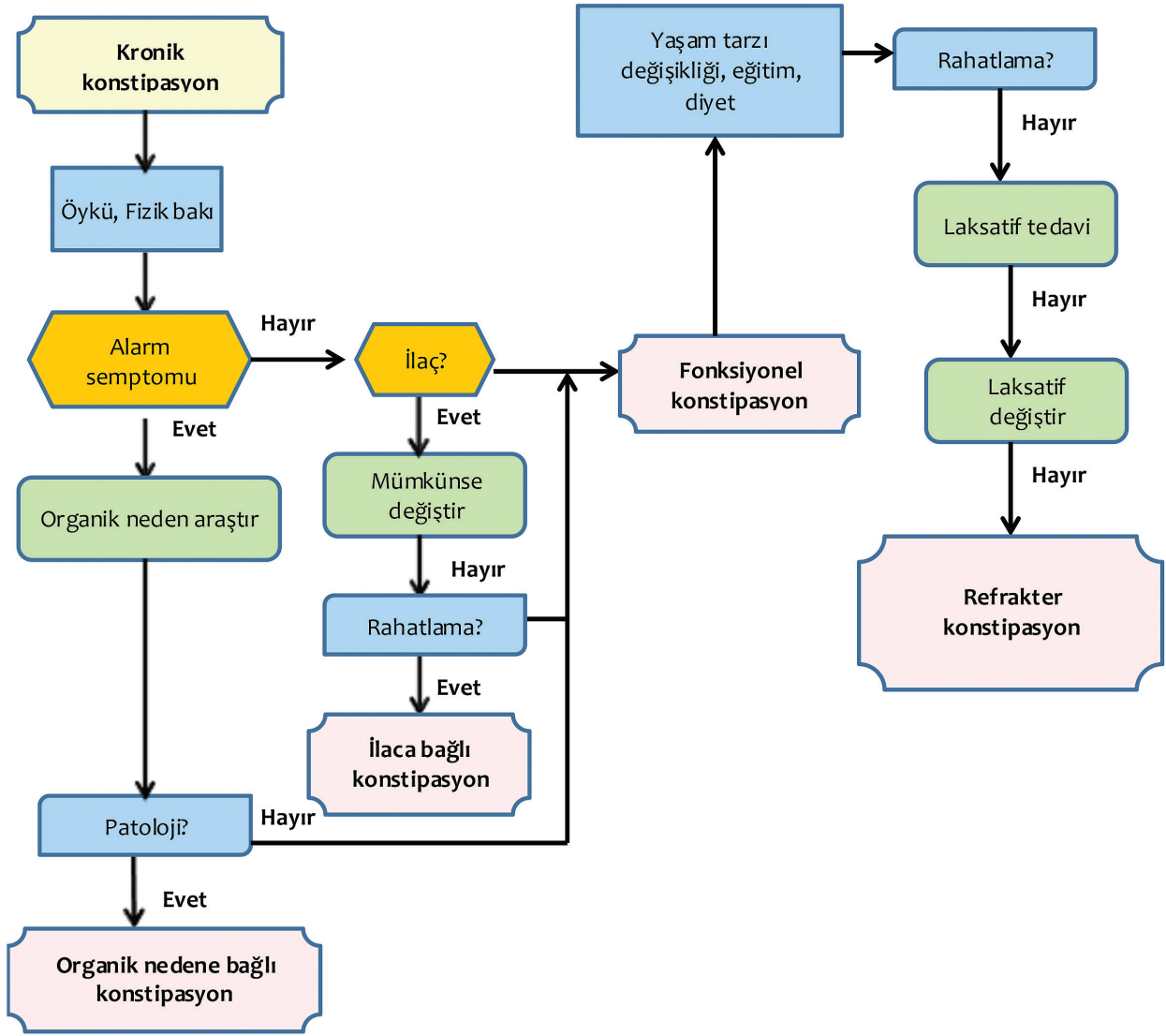
Konstipasyon toplumda sık görülmesi ve yaşam kalitesini bozması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Erişkindeki sıklığı %16, 60 yaş üstünde %33 olarak bildirilen konstipasyon hastalık değil semptom olarak değerlendirilmelidir. Konstipasyonlu olguda öncelikle alarm semptomları sorgulanmalı, pozitif ise mutlaka kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Yine konstipasyon nedeni olabilecek altta yatan hastalık ve ilaç kullanımı mutlaka araştırılmalıdır. Sekonder konstipasyon nedeni bulunmayan olguya idiyopatik konstipasyon tanısı koyulduktan sonra kolon transit zamanı ve anorektal fizyoloji testleri (anorektal manometri, balon atma testi, defekografi) ile sınıflandırma yapmak tedavi yaklaşımında yol gösterici olacaktır.

İdiyopatik konstipasyonda diyet, kolonik motilite ve absorpsiyondaki patoloji, anorektal motor ve duyuşal fonksiyonlarda bozukluk, davranış ve psikolojik faktörler etyopatogenezde rol oynamaktadır. Patofizyoloji multifaktöriyel olduğu için yakınmaya neden olan semptomlar da çeşitlilik göstermektedir. Konstipasyon nedeni ile başvuran 557 olgunun %79'u aşırı ıkınma, %71'i sert dışkılama, %62'si abdominal rahatsızlık hissi, %57'si şişkinlik, %54'ü tam boşalamama hissi ve %57'si seyrek dışkılamadan yakındıklarını bildirmişlerdir (1). Yani hastalar hekime 3 ana grup semptomla; seyrek, sert ya da zor dışkılama yakınması ile gelmektedir. Hastanın hangi gruba girdiğini değerlendirmek hem tetkik hem de tedavi seçiminde yol gösterici olacağından anamnez ayrıntılı alın-

malıdır. Örneğin; seyrek dışkılama yakınması olan olguda kolon transit zamanı ölçümü tetkik sıralamasında üstlerde olmalıdır. Sert dışkılaması olan olguda öncelikle olgunun diyet ve yaşam tarzı sorgulanmalıdır. Zor dışkılamadan yakınan olguda ise fonksiyonel defekasyon bozukluğu olma olasılığı yüksek olduğundan anorektal fizyoloji testleri öncelikli olarak uygulanmalıdır.

Konstipasyonda sınıflama aşağıdaki gibi olmalıdır (Tablo 1, Tablo 2):

1. Alarm semptomu olan olguda organik patoloji saptandığında “organik nedene bağlı konstipasyon”
2. Konstipasyona neden olabilecek ilaç kullanan olguda ilaç kesildikten sonra yakınma düzeliyorsa “ilaca bağlı konstipasyon”
3. Altta yatan hastalık (hipotroidi, hiperkalsemi, diabetes mellitus, skleroderma, parkinson vs) saptanırsa “sekonder konstipasyon”
4. Anorektal fizyoloji testleri normal, kolon transit zamanı normal “normal transitli konstipasyon”
5. Anorektal fizyoloji testleri normal, kolon transit zamanı yavaş “yavaş transitli konstipasyon”
6. Anorektal fizyoloji testleri patolojik “fonksiyonel defekasyon bozukluğu”



Tablo 1. Kronik konstipasyonun sınıflaması

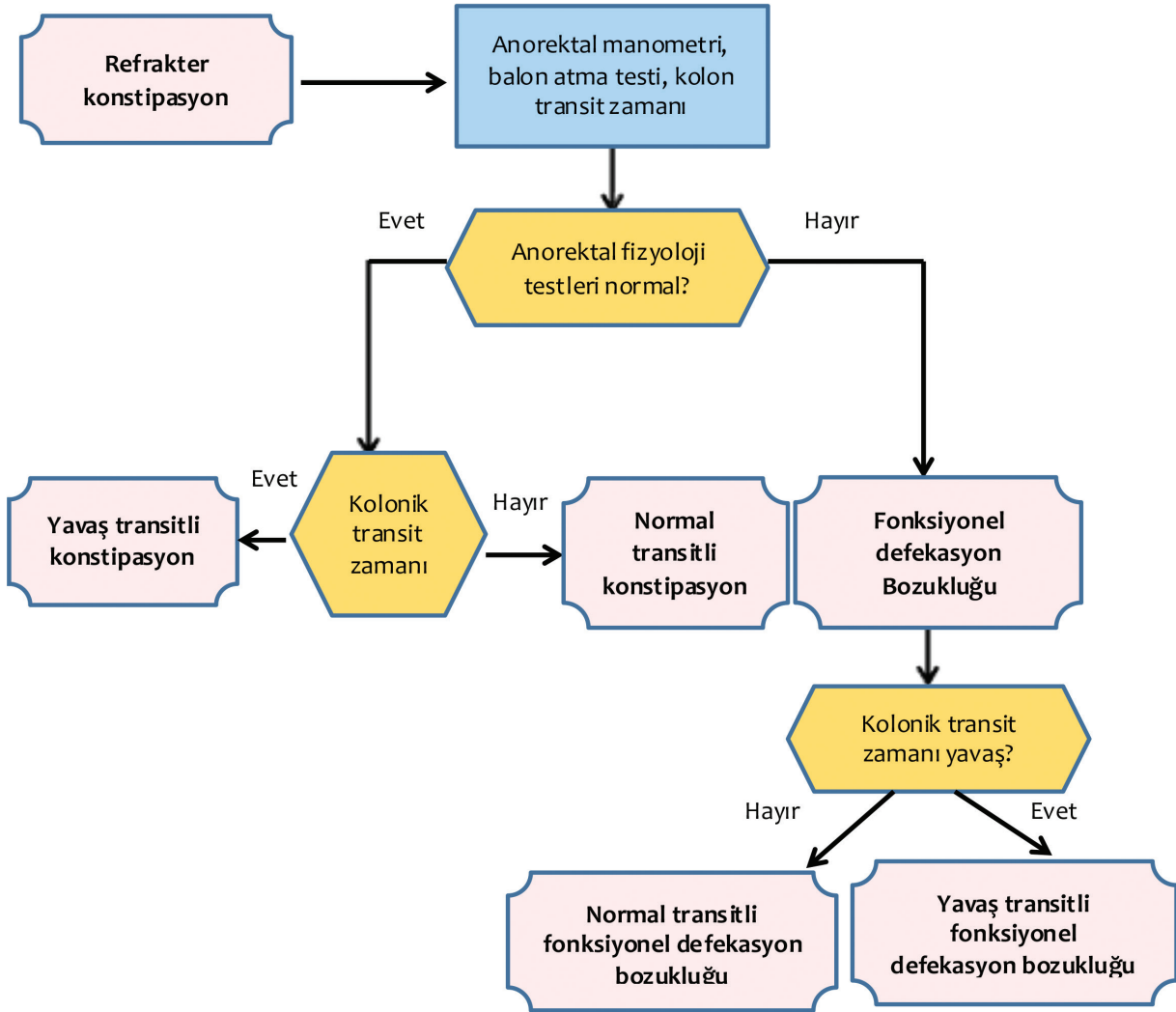
Fonksiyonel defekasyon bozukluğu olan olgularda kolon transit zamanı yavaş ya da normal olabilir. Fonksiyonel defekasyon bozukluğu nedeniyle rektumda bekleyen dışkının rektokolonik inhibitör refleks nedeniyle kolon transitini yavaşlatabildiği öne sürülmektedir (2).

İDİYOPATİK KONSTİPASYONDA TEDAVİ

Yaşam Tarzı Değişikliği, Diyet

İdiyopatik konstipasyon tedavisinde ilk basamak tedaviyi oluşturan yaşam tarzı değişikliği ve diyet düzenlenmesinin özellikle normal transitli konstipasyonda semptomları azalttığı gösterilmiştir (3). Liften zengin diyet transit zamanını

hızlandırır, dışkıyı yumuşatır ve dışkı miktarını artırır, liften fakir diyet ise konstipasyona neden olabilir (4). Özellikle sert dışkıyla yakınması ile başvuran olgularda liften zengin beslenmenin tedavide ilk basamağı oluşturması gerekirken, yavaş transitli konstipasyon tanılı olgularda liften zengin beslenmek kolon transit zamanını hızlandırmaz hatta gaz oluşumuna yol açarak semptomları kötüleştirebilir (3). Literatürde kuru erik ön plana çıkartılmıştır. Psyllium (11 g 2x1) ile kuru erik karşılaştırıldığı bir çalışmada 40 olgu 3 hafta randomize edilip 1 hafta ara verildikten sonra cross over yapılmış, dışkılama sıklığı ve dışkı yoğunluğu skorunda kuru erikte anlamlı düzelme saptanmıştır (5). Yeterli bilimsel kanıt olmasa da hastalara dışkılama alışkanlığı oluşuncaya dek her



Tablo 2. Refrakter konstipasyonda sınıflama

gün kahvaltıdan ½ saat sonra 15 dakika tuvalette zaman geçirmeleri önerilmelidir. Sıvı alımının dışkı sıklığı ve ağırlığına etkisinin araştırıldığı 8 sağlıklı erkek olgu ile yapılan bir çalışmada olguların 1 hafta 2.5 L/gün sonraki 1 hafta 0.5 L/gün sıvı almaları sağlanmış dışkı sıklığında (6.9 vs 4.9 $p=0.041$) ve dışkı ağırlığında (1.29 vs 0.94 $p=0.048$) anlamlı değişiklik olduğu gözlenmiştir (6). Ancak 70 yaş üstü konstipasyon yakınlması olan olgularla yapılan anket bazlı çalışmada sıvı alımı ile konstipasyon semptomu arasında ilişki saptanmamıştır (7). American Gastroenterological Association'nın (AGA) önerisi dehidratasyon olmadıkça sıvı alımının artırılmasının konstipasyonu düzelttiğine dair yeterli kanıt olmadığı yönündedir (8).

Egzersiz

Literatürde egzersizin konstipasyon üzerindeki etkileri tartışmalıdır. 64-94 yaş grubu ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada olgular farklı egzersiz programlarına göre 3 gruba ayrılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında ve kontrol grubunun semptomlarında ve laksatif alımı açısından fark gözlenmemiştir (9). Valide edilmiş soru formunun mektupla gönderilerek yapılan 1.069 (yaş 24-77) olguluk çalışmada egzersizin konstipasyon sıklığını azaltmadığı ancak yaşam kalitesini artırdığı bulunmuştur (10). Çalışmada yaşam kalitesinin artırılmasının önemi vurgulanarak konstipe hastalara egzersiz önerilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Müller ve ark. larının derlemesinde ise fiziksel aktivitenin barsak fonk-

siyonlarını etkileyebildiği fakat diyet, medikasyon ve bilişsel durum gibi kofaktörlerin de önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Ciddi konstipasyonu olan genç olgularda fiziksel aktivitenin barsak fonksiyonlarını olasılıkla düzeltmeyeceği fakat ileri yaşta geniş rehabilitasyon programları ile birlikte uygulandığında yardımcı olabileceği sonucu çıkartılmıştır (11).

Lif Eklenmesi

Çözünebilen lifin kronik konstipasyonda ve irritabl kolon sendromunda dışkılama sıklığı, ıkınma, dışkı kıvamı ve yetersiz dışkılama gibi semptomları düzelttiği bilinmektedir. Psyllium, methylcellulose, calcium polycarbophil, buğday dextran gibi lifler kullanılabilir. Psyllium 10 g günde 2 kez verildiğinde %57 oranında semptomlarda düzeltme yaptığı gösterilmiştir (12). Çözünmeyen liflerin (buğday ve kepek) semptomları düzeltmediği öne sürülse de dışkı miktarında artma, kolonik transit zamanını hızlandırma ve gastrointestinal motiliteyi artırma şeklindeki yararlı etkileri gösterilmiştir. 25 gr/gün kepek kullanmak özellikle sert dışkılama yakınması olan olgularda semptomları düzeltmektedir. Gaz, şişkinlik, Fe ve kalsiyum malabsorpsiyonu gibi yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır (13).

Osmotik Laksatifler

Dört tip osmatik laksatif grubu vardır:

1. Polyethylene Glycol (PEG)
2. Magnezyum sitrat- hidroksit
3. Sodyum fosfat
4. Absorbe olmayan karbonhidratlar (laktüloz, sorbitol)

Magnezyum tuzlarının renal yetmezlikte hipermağnezemiye yol açabileceği, sodyum fosfatın hiperfosfatem, hipokalemi, hipokalsemi gibi yan etkilere neden olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Osmotik laksatifler hem normal hem de yavaş transitli konstipasyonda ve megarektum/megakolonda ilk tercih edilmesi önerilen ilaçlardır. PEG 17 gr/gün (n=204) verildiği plasebo (n=100) kontrollü bir çalışmada 6 ay sonunda semptomlarda %52'ye %11 gibi anlamlı fark gösterilmiştir (p<0.001) (14). Yine PEG ile laktülozun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da dışkı sıklığı, dışkı kıvamı ve abdominal ağrı semptomlarında PEG alan olgularda anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (15). Laktüloz ve sorbitol benzer laksatif etkiye sahiptir (16). Ancak sorbitolün laktülozdan

daha az tatlı ve proksimal kolonik boşaltmayı daha fazla hızlandırdığı, laktülozun daha fazla bulantıya neden olduğu da ortaya konmuştur (17).

Stimülan Laksatifler

Hem antiabsorbtif hem de sekretuar etkileri vardır. Özellikle aralıklı, seyrek dışkılama yakınması ile başvuran olgularda tedavide ilk tercih edilmesi önerilen ilaçlardır. 4 tip stimülan laksatif ilaç vardır:

1. Bisacodyl
2. Sodium picosulfate
3. Anthraquinones (senna, cascara)
4. Glycerin supp.

Bisacodyl ve sodium picosulfate ile inkontinans, hipokalemi, abdominal kramp ve rektal yanma yan etkileri görülebileceği bilinmektedir. Anthraquinone laksatiflerde kanıtlanmamış olsa da Meissner's ve Auerbach's plexus'larında dejenerasyon olabileceği öne sürülmekte, malabsorpsiyon, abdominal kramplar, dehidratasyon, melanozis koli gibi yan etkileri olabilmektedir (13). Anthraquinone'lar myenterik pleksusu stimüle eder ve non peristaltik-segmental kontraksiyonlar, peristaltik-lokal itici kontraksiyonlar ve peristaltik-yüksek amplitüdü itici kontraksiyonları etkileyerek motiliteyi artırır. Sodium picosulfate'ın (n=367) 10 mg/gün 4 hafta süreyle verildiği plasebo (n=101) kontrollü çok merkezli çalışmada hem dışkılama sayısında düzelme (%65.5, %32 p < 0.0001) hem de kolay dışkılamanın sağlandığı ve yaşam kalitesini yükselttiği gösterilmiştir (18). Bisacodyl 10 mg/gün (n=247) ile yine 4 haftalık tedavinin verildiği plasebo (n=121) kontrollü çalışmada da haftalık dışkılama sayısının anlamlı arttığı (5.2, vs 1.9) saptanmıştır (p<0.0001) (19).

İntestinal Sekretegoglar

Salgı yapımını uyarırlar. Luminal (apikal) enterositler yüzeyindeki kanalları aktive ederek intestinal klorid sekresyonunu artırır. Prostaglandin (PG) E1'den elde edilen bisiklik yağ asidi derivasyonu olan Lubiprostone klor kanalı aktivatörüdür. Bir diğer sekretegog olan linacotide ise guanyl cyclase C analogu olarak etki eder ve 14 aa'lı ısıya dayanıklı bir enterotoksindir.

Lubiprostone ile yapılan 20 merkezin katıldığı %90 kadın olgudan (ortalama yaş 48.6) oluşan hasta grubuna 24 µg 2x1

verilmiş (n=242) ve plasebo (n=122) ile karşılaştırılmıştır. Haftalık dışkılama sayısı ilaç grubunda 5.7, plaseboda ise 3.5 olarak saptanmış, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.0001) (20). Yine lubiprostone verilerek %88'i kadın 237 olgu ile yapılan bir başka çalışmada (ortalama yaş 45.8), haftalık dışkılama sıklığı anlamlı artmış, sırasıyla %85.9 ve 4.0 bulunmuştur (p< 0.0001) (21). Kronik konstipasyonda 24 µg 2x1, konstipasyon dominan irritabl barsak sendrom (İBS)'lu kadınlarda 8 µg 2x1 Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı vardır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda kontrasepsiyon yapılması gerekmektedir.

Linacotide'in kronik konstipasyonda 290 µg/gün, konstipasyon dominan İBS'de 145 µg/gün FDA onayı vardır. 12 haftalık çok merkezli çift kör 2 paralel grup (303 çalışması ve 01 çalışması) plasebo kontrollü 1276 olgu ile yapılan bir çalışmada, günde 145 µg ve 290 µg linacotide veya plasebo verilmiştir. Primer sonlanım noktası olan haftada 3 veya daha çok dışkılama 01'de sırasıyla %16, %21.3 ve %6 (p=0.0012 ve p < 0.0001), 303'de yine sırasıyla %21.2, %19.4 ve %3.3 (p < 0.0001) olarak bulunmuştur (22). Linacotide'in neonatal ve genç juvenil farelerde ölüme neden olabildiği, bunun nedenini ortaya koyacak toksikolojik çalışmalara gereksinim olduğu yönünde yorumlar da literatürde yer almaktadır.

Prokinetikler

5-HT₄ (serotonin) reseptör agonistleri, submukozal nöronları aktive ederek mukozal sekresyonu artırır, aynı zamanda asetilkolin gibi nörotransmitterlerin salınımına neden olurlar. Prucalopride, velusetrag, ATI-7505 FDA onayı almış prokinetik ajanlardır. Yüksek selektif olarak 5-HT₄ agonisti özellikleri olması nedeniyle Tegaserod'daki gibi hERG kanallarını etkilemezler ve QTc uzamasına neden olmazlar.

Prucalopride (2 mg tab) konstipasyonu olan olgularda gastrointestinal ve kolonik transit zamanını hızlandırır. 2.639 olgunun değerlendirildiği 7 randomize kontrollü çalışma verileri ile yapılan metaanalizde kronik konstipasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (23). Baş ağrısı, bulantı, diyare ve abdominal ağrı yan etkileri olduğu bilinmektedir.

Safra Asid Transporter İnhibitörleri

Safra asidlerinin %97'si terminal ileumdan emilir. Safra asidi emilimi engellendiğinde kolona geçerek kolonik motiliteyi ve sekresyonu stimüle ederler. İnsan kolonunda ilerletici kont-

raksiyonlar oluştururlar. Adenilat siklazı aktive ederek sekretuar diareye neden olurlar. Ayrıca mukozal permeabiliteyi artırır, Cl-/OH- apikal değişimini inhibe ederler. Kolonik motilite ve sekresyon üzerindeki etkileri nedeniyle konstipasyon tedavisinde kullanılabilecekleri düşünülerek geliştirilmişlerdir. Bile asid transporter inhibitörü olarak Elobixibat (A3309) kronik konstipasyonda kolon transitini hızlandırır ve barsak sorunlarını düzeltir. 5-10-15 mg ile yapılan plasebo kontrollü çalışmada yanıt (4-8 hafta tedavi ile haftada >1 dışkılama sayısında artma) sırasıyla %58-%64-%75 ve %33 bulunmuştur (24). 10 mg ve 15 mg ile aşırı ıkmama, gaz ve Bristol dışkı skalasında 2 puan düzelmenin anlamlı olduğu gösterilmiştir. Abdominal kramp ve diyare 15 mg'da daha sık olması nedeniyle optimum dozun 10 mg olduğu düşünülmüştür. Yan etki olarak mide boşalımında gecikmeye neden olabilirler. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinde düşmeyi de sağladığından kronik konstipasyonlu yaşlı olgularda daha da yararlı olacağı düşünülmektedir.

Sert ve seyrek dışkılama yakınması olan olgularda yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet düzenlemesi ile başarılı olunamıyorsa laksatif tedaviler kullanılmalıdır. Uzun süreli laksatif kullanımından hem hastalar hem de hekimler alışkanlık ya da intolerans geliştirme riski nedeniyle çekinmektedir. Ancak AGA'nın konstipasyon konsensus kararına göre yavaş transitli konstipasyon ve normal transitli konstipasyonun uzun süreli kullanılan laksatifler ile güvenli bir şekilde tedavi edilebileceği bildirilmiştir (8). Kronik idiyopatik konstipasyonda laksatif tedaviye ilk sırada osmotik laksatifler ile başlanmalı sonrasında stimülan laksatifler, sekretogoglar, prokinetikler ve safra asid transporter inhibitörleri şeklinde basamak tedavisi uygulanmalıdır (25). Zor dışkılaması olan olgularda ise altta yatan etyopatogenezin fonksiyonel defekasyon bozukluğu olması olasıdır ve anorektal bölgedeki koordinasyon bozukluğu laksatifler ile düzeltilemeyeceğinden biofeedback ile eğitim verilmesi uygun olacaktır.

Biofeedback Tedavisi

Görsel, işitsel ve verbal geri iletilerin (feedback) kullanıldığı tedavi amaçlı eğitim programıdır. Eğitimli bir biofeedback uygulayıcısı ve edinilen fiziksel sinyalleri anlamlı görsel ve işitsel sinyallere dönüştürmeyi sağlayan özel ekipman gerektirir. Kişinin aynaya bakarak duruşunu, ifadesini de-ğiş-

tirmesi gibi biofeedback yöntemi de kişinin bedeninin içini görmesini ve fizyolojisini değiştirmesini sağlar. Golf topunun deliğe sokulmak istendiğinde tekrar tekrar deneme yapılması sonrasında başarılmasına benzer şekilde pekiştirme yöntemi kullanılır. Fonksiyonel defekasyon bozukluğu olan olgularda ilk basamakta defekasyon girişimi esnasında dışkıyı dışarı itme gücünü arttıracak ve daha yüksek intrarektal basınç elde edilmesini sağlayacak diyafragmatik nefes egzersizleri ile eğitim verilir. Bu egzersizden yarar görmeyen olgular 6 seans her biri 30 dakika süren biofeedback tedavisine alınır. Biofeedback tedavisinde dışkılama girişimi esnasında anal kanalın gevşetilebilmesini sağlayan eğitim, rektuma suni dışkı yerleştirilerek dışkılama eğitimi ve rektal duyarlılık geliştirici eğitim yapılarak fonksiyonel defekasyonun tedavi edilmesi planlanır. American College of Gastroenterology'nin benign anorektal bozuklukların tedavisi için önerdiği guideline'da biofeedback tedavisinin medikal tedaviye üstün olduğunu gösteren çalışmaların verileri dikkate alınarak fonksiyonel defekasyon bozukluğu tedavisinde biofeedback tedavisi yapılması önerilmiştir (26).

Özet

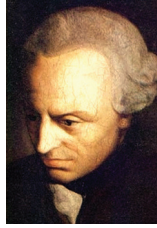
Yazının başlığındaki sorunun yanıtı evet etyopatogenez kronik idiyopatik konstipasyon tedavisinde yol göstericidir:

1. Sert dışkılama yakınması olan olgularda olası neden uygunsuz diyetdir. Bu nedenle olguların liften zengin diyet ile beslenmeleri ve yeterli sıvı almaları sağlanmalıdır.
2. Seyrek dışkılamadan yakınan olgularda yavaş transit zamanı olasılıkla etyopatogenezde rol oynamaktadır. Öncelikle osmotik laksatifler tedavide kullanılmalıdır. Yanıt alınmazsa sırasıyla stimülan laksatifler, sekretegoglar, prokinetikler ve safra asidi transporter inhibitörleri kullanılabilir. Medikal tedaviden yanıt alınmayan dikkatli seçilen olgulara kolektomi uygulanabilir.
3. Zor dışkılama yakınması olan olgularda altta yatan olası patoloji anorektal bölgedeki disfonksiyondur. Bu olgularda laksatif tedavi verilmesinden yarar beklenmemelidir. Anorektal fizyoloji testleri ile fonksiyonel defekasyona yol açan patogenez ortaya konulduktan sonra uygun biofeedback tedavisi ile eğitim verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
2. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Technical Review on Constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
3. Voderholzer WA, Schatke W, Mühlendorfer BE, et al. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. *American Journal of Gastroenterology* 1997;92:95-8.
4. Muller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta analysis. *British Medical Journal* 1988;296:615-7.
5. Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, et al. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:822-8.
6. Klauser AG, Beck A, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Low fluid intake lowers stool output in healthy male volunteers. *Z Gastroenterol* 1990;28:606-9.
7. Lindeman RD, Romero LJ, Liang HC, et al. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M361-5.
8. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:211-7.
9. Chin A Paw MJ, van Poppel MN, van Mechelen W. Effects of resistance and functional-skills training on habitual activity and constipation among older adults living in long-term care facilities: a randomized controlled trial. *BMC Geriatr* 2006;31:6-9.
10. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, et al. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005;100:124-9.
11. Muller-Lissner SA, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:232-42.
12. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, et al. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
13. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
14. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1436-41.
15. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus polyethylene glycol for chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD007570.

16. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, et al. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med* 1990;89:597-601.
17. Skoog SM, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Effects of an osmotically active agent on colonic transit. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:300-6.
18. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:897-903.
19. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, et al. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:577-83.
20. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
21. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, Ueno R. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090-7.
22. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527-36.
23. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209-18.
24. Chey WD, Camilleri M, Chang L, et al. A randomized placebo-controlled phase IIb trial of a3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1803-12.
25. Lacy BE, Hussain ZH, Mearin F. Treatment for constipation: new and old pharmacological strategies. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:749-63.
26. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1141-57.



IMMANUEL KANT
(1724-1804)

Bilim, organize edilmiş bilgi, bilgelik, organize olmuş yaşamdır.