

# Fonksiyonel Konstipasyona Güncel Bakış

## Current perspective on functional constipation

İmge Bortay TEKİN<sup>1</sup>, Serkan ÖCAL<sup>2</sup>

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bölümü, Antalya

**Özet** • Kronik fonksiyonel konstipasyon toplumlarda sıklıkla görülen, herhangi bir organik nedene bağlı olmayan gastrointestinal sistem yakınmasıdır. Roma 4 kriterleri hastalık spektrumunun belirlenmesinde yardımcıdır; fizik muayene, laboratuvar bulguları ve özgül görüntüleme yöntemlerinden olan radyoopaklı işaretleme, barostat testi, manometri, balon ekspulsiyon testi tanının konulmasında büyük öneme sahiptir. Tedavide öncelikle konservatif yöntemler ve biofeedback çalışmalarının denenmesi önerilmekle beraber dirençli hasta grubunda laksatifler ilk tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Prokinetik ve prosekretuar ajanlar ise laksatiflere direnç geliştirmiş hasta profilinde tedaviye tek başına veya laksatiflerle kombine edilerek eklenebilir. Yeni yapılan bilimsel araştırmalar; fonksiyonel konstipasyonun tedavisinde safra asidi taşıyıcı protein inhibitör olan elobixibatın, sodyum-glukoz kotransporter 1 inhibitörü olan mizagliflozinin ve sodyum-hidrojen transport 3 kanal inhibitörü olan tenapanorun bu alanda kullanımının ileride yaygınlaşacağını öngörmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Konstipasyon, laksatifler, prokinetik ajanlar, prosekretuar ajanlar, biofeedback

**Abstract** • Chronic functional constipation is a gastrointestinal system complaint that is frequently seen in populations and is not due to any organic cause. Rome 4 criteria are helpful in determining the spectrum of disease; physical examination, laboratory findings and specific imaging methods such as radiopaque marking, barostat test, manometry, balloon expulsion test are of the great importance in the diagnosis. Although it is recommended to try conservative methods and biofeedback studies in the treatment, laxatives could be used as the first-line treatment in the resistant patient group. Prokinetic and prosecretory agents could be added to the treatment alone or in combination with laxatives in patients who have developed resistance to laxatives. New scientific researches show that in the treatment of functional constipation, the use of elobixibat; a bile acid transporter protein inhibitor, mizagliflozin; a sodium-glucose cotransporter 1 inhibitor, and tenapanor; a sodium-hydrogen transport 3 channel inhibitor, will become widespread in the future.

**Key words:** Constipation, laxatives, prokinetic agents, prosecretory agents, biofeedback

### 1. GİRİŞ

Konstipasyon, haftada üçten az dışkılama ve zorlu defekasyon olarak tanımlanır. Kendi içerisinde organik ve/veya yapısal ve fonksiyonel konstipasyon olmak üzere iki ana başlıkta incelenmektedir. Organik nedenler; primer veya sekonder olarak değişken sebeplere bağlı gelişebilir. Yapısal ve/veya organik nedenlere (hipotiroidi, hiperkalsemi, ilaç ilişkili konstipasyon, obstrüksiyonlar, psödoobstrüksiyonlar, diyabete

bağlı gastroparezi, ağır metal intoksikasyonları, nörolojik hastalıklar, sistemik skleroz, hipokalemi, gebelik, anoreksiya nervosa vb.) bağlı ise sekonder konstipasyon olarak adlandırılmaktadır (2). Kolonik kontraksiyonlardaki defektlere veya distal rektumda geçiş yetersizliğine sebep olan herhangi bir patoloji varlığında ise primer konstipasyon akılda tutulmalıdır.

**İletişim:** İmge BORTAY TEKİN • Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya • E-mail: bortaytekin@gmail.com  
• Tekin Bortay İ, Öcal S. • Current perspective on functional constipation • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:124-132.

Fonksiyonel konstipasyon ise, yapısal veya biyokimyasal herhangi bir patoloji olmaksızın normal dışkı morfolojisinde, dışkılama alışkanlığında ve sıklığında değişiklik olarak tanımlanabilir. Yaşlı popülasyonda ve kadın cinsiyette yüksek prevalansa sahiptir (3,4). Günümüzde, Roma 4 kriterleri kronik idiyopatik konstipasyonu tanımlar ve aynı zamanda fonksiyonel konstipasyon ve konstipasyon predominant irritabl bağırsak sendromu (İBS) arasında da ayırım yapabilmeyi sağlar. İkisi arasındaki en önemli fark irritabl bağırsak hastalığında karın ağrısının eşlik ediyor olmasıdır (5). Fonksiyonel konstipasyon, kendi arasında temelde dört farklı alt kategoride incelenebilir: anormal yavaş bağırsak geçişinin olduğu “yavaş transitli konstipasyon”, distal kolorektumda geçiş yetersizliğinin olduğu “çıkış bozukluğu”, konstipasyon semptomlarının görüldüğü ancak taşıma zamanının normal olduğu “normal transitli konstipasyon” ve “opioid kullanımına bağlı kronik konstipasyon” (6). Klinisyen konstipasyon ile başvuran hastada öncelikli olarak varsa organik ve/veya biyokimyasal nedeni ortaya koymalıdır. Bu çerçevede fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve özel diagnostik tanı testlerine başvurulmalıdır. Dört alt kategoride sınıflanmakta olan fonksiyonel konstipasyon; tanı konulmasından sonra medikal ajanlarla (probiyotikler, prebiyotikler, laksatifler, prokinetik ajanlar), biofeedback gibi dışkılama alışkanlığını değiştirmeye yönelik egzersizlerle veya son çare olarak cerrahi girişimler ile tedavi edilebilmektedir.

## 2. FİZYOPATOLOJİ ve ETİYOLOJİ

Kronik konstipasyon; organik, yapısal ve/veya biyokimyasal sebeplere bağlı gelişmiş ise sekonder kronik konstipasyon olarak adlandırılmaktadır. Nörolojik defisitler, metabolik bozukluklar, obstrüksiyonlara sebep olabilecek kitle lezyonları, endokrinolojik çeşitli patolojiler bu grupta yer almaktadır (Tablo 1) (2). Ayrıca konstipasyona yol açabilecek ilaç grup-

larını bilmek, özellikle çoklu ilaç kullanımının yaygın olduğu yaşlı popülasyonda sebebin ortaya konulmasında büyük kolaylık sağlar. Sekonder sebepler ve ilaç ilişkili konstipasyon dışlandıktan sonra fonksiyonel konstipasyon tanısını koymak daha uygun bir yaklaşımdır. Fonksiyonel konstipasyon pek çok patofizyolojik sürecin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en önemlisi bağırsak hareketleridir. İki farklı kolorektal kontraksiyon paterni mevcuttur: kolonik içeriğin karışım haline gelmesini sağlayan segmental kontraksiyonlar ve yüksek amplituda sahip kolonik içeriğin hareketini sağlayan uzun segmentler boyunca devam eden kontraksiyonlar. Fizyolojik bu kontraksiyonlar Kaja hücreleri tarafından kontrol edilir. Fonksiyonel konstipasyona sahip hastalarda Kaja hücrelerde azalma olduğu fiber optik manometri çalışmalarında tespit edilmiştir (7). Ayrıca fonksiyonel konstipasyona sahip hastalarda bağırsakta üretilen serotonin miktarının azaldığı, bakteri florasında yer alan Firmicutes ve Bacteriodes türü bakterilerin sayıca az bulunduğu tespit edilmiştir (8). Düşük amplitudlu kasılma paterni olan hastalar “yavaş transitli konstipasyon” olarak adlandırılır. Çıkış yolu disfonksiyonu olan hastalarda ise sebep organik, yapısal bozukluklara (rektosel, prolapsus, perineal kas disfonksiyonları) veya dissinerjik defekasyona bağlı olabilir. Dissinerjik defekasyon, abdominal kasların itme gücü ve pelvik kas relaksasyonunun yetersizliği sebebiyle ortaya çıkar, anal kanal basıncı ıkınma olmaksızın artmıştır veya pelvik taban kaslarında paradoksal kontraksiyonlar veya yetersiz relaksasyon mevcuttur (9-11). Normal transitli konstipasyonda ise kabızlık şikayetleri belirgindir, ancak tespit edilen bir kontraksiyon yetersizliği yoktur. Manometri ölçümleri sayesinde azalmış iletilen ve iletilmeyen motor aktivasyonlar tespit edilebilir, ayrıca yemek öğünlerine veya neostigmine yanıt olarak gelişen azalmış fazik kontraksiyon yanıtları değerlendirilebilmektedir. Manometri ile sadece fazik basınç aktivasyonları ölçülebilir. Kullanılan basınç balonu sayesinde kolonik tonusa dair fikir elde edilebilir, yemek öğünlerine veya neostigmine ilaç yanıtı sonrası azalmış tonus ve tonik kontraksiyon varlığı yavaş transitli konstipasyona işaret edilebilmektedir (12,13). Ancak yapılan bir çalışmada normal transit zamanına sahip konstipasyon şikayeti olan hastaların %40'ında, yavaş transitli konstipasyon grubunda yer alan hastaların %47'sinde ve dissinerjik defekasyon tanısı alan hastaların %42-53'ünde yemek öğünleri sonrası yanıt olarak gelişen kolonik tonus ve kompliansta azalma tespit edilmiştir (14,15). Bu çalışma neticesinde, fonksiyonel kons-

**Tablo 1.** Kronik konstipasyonun organik sebepleri (2)

Nörolojik Sebepler	Non-nörolojik Sebepler
DM, otonom nöropati	Hipotiroidi, hipofizer yetmezlik
Hirschprung ve Chagas hastalığı	Hipokalemi
İntestinal psödoobstrüksiyonlar	Anoreksiya nervosa
Multiple skleroz	Gebelik
Spinal kord yaralanmaları	Sistemik skleroz
Parkinson hastalığı	Miyotonik distrofi

tipasyon alt grupları arasında ayırım yapmanın manometrik olarak dahi zor olduğu görülebilmektedir.

Fonksiyonel konstipasyonda bağırsakta tespit edilen düşük dereceli inflamasyon (Mast hücre varlığı veya yokluğunun eşlik ettiği eozinofili), artmış intestinal permeabilite, bağırsak mikrobiyatasındaki değişimler ve var olan immün aktivasyonun (ince bağırsağa T hücre göçü, bağırsakta sitokin salınımı) olası nöronal yapıyı değiştirebileceğinden gastrointestinal motor işlev bozukluğunda rolü olabileceği düşünülmektedir (16-18). İntestinal immün aktivasyona bağlı konstipasyon şikayetinin; atopi ve otoimmün hastalık prevalansının yüksek olduğu kadın cinsiyette daha fazla görülmesini de böylelikle açıklamaktadır. Proksimal bağırsakta yer alan flora ile besinler içerisinde yer alan organik moleküller arası etkileşim sonucu antijen sunumunun gerçekleşmesi ve buna bağlı immün sistem hiperaktivasyonunun meydana gelmesi; diyetle alınan besin içeriğindeki farklılıkların visseral hipersensitivite yaratarak fonksiyonel konstipasyona yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca, hipotalamik-hipofizer-adrenal aks yolunun beyin-bağırsak arası iletişimdeki rolünün de epigenetik olarak konstipasyona yatkın hasta profili üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir. İleri dönemde tespit edilen visseral nöronal yollar, immün aktivasyon kaskadları sayesinde hedefe yönelik immünterapiler geliştirilebilir, floradaki bakteri çeşitliliğine ve sayısına yönelik araştırmalar sayesinde ideal bağırsak mikroflorası tespit edilebilir, transplantasyon uygulanabilir (19).

### 3. TANI

Günümüzde fonksiyonel konstipasyon tanısını rahatça koyabilmek, konstipasyon predominant irritabl bağırsak sendromu ve diğer yapısal ve/veya organik nedenlere bağlı konstipasyon sebeplerinden rahatça ayırım yapabilmek açısından Roma 4 kriterleri kullanılmaktadır.

#### Fonksiyonel konstipasyon sınıflandırmasında Roma 4 kriterleri:

1. Aşağıdaki semptomlardan  $\geq 2$ 'den fazla olması:
  - Defekasyonların  $\geq 25$ 'ten fazlasında aşırı ıkmama olması
  - Defekasyonların  $\geq 25$ 'ten fazlasında topak şeklinde veya keçi pisliği şeklinde feçes çıkarma

- Defekasyonların  $\geq 25$ 'ten fazlasında yetersiz feçes boşalma hissi
- Defekasyonların  $\geq 25$ 'ten fazlasında anorektal bölgede engel veya tıkanma hissi olması
- Defekasyonların  $\geq 25$ 'ten fazlasında elle defekasyona yardım etme
- Haftada 3'ten az dışkılama olması

2. Laksatif kullanmadan yumuşak feçes nadiren olması

3. İrritabl bağırsak sendromu için yeterli kriterin olmaması

Semptomların tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam etmiş olması gerekir.

#### Konstipasyon predominant irritabl bağırsak sendromunda Roma 4 kriterleri:

1. Aşağıdaki semptomlardan  $\geq 2$ 'den fazla olması:

- Defekasyonla ağrının azalması
- Feçes sıklığında değişiklik
- Feçes morfolojisinde değişiklik

2. Eşlik eden karın ağrısı veya hassasiyet

Semptomların en az 3 aydır sürüyor olması gerekir (2).

Kabızlık predominant irritabl bağırsak sendromu (IBS-C) olan hastalarda karın ağrısı vardır, ağrı karakteri devamlı ve en az 3 aydır devam eder niteliktedir, dışkılama sonrası ağrı azalma olur, ancak fonksiyonel konstipasyonda ağrı paterni genellikle görülmez. Yapılan bir çalışmada IBS-C tanılı hastaların %90'ında fonksiyonel konstipasyon kriterlerine uyan semptom olduğu; fonksiyonel konstipasyona sahip %44 hastada ise IBS-C hastaları ile uyumlu karın ağrısı, üst gastrointestinal semptom varlığı, üriner semptomların eşlik ettiği görülmüştür. Vakaların yaklaşık üçte birinde ise her iki hastalık spektrumunun zaman içerisinde birbirine değişim ve dönüşüme uğradığı gözlemlenmiştir (20).

Tanı için öncelikle hastalardan detaylı bir şekilde anamnez alınmalıdır. Alarm semptomları ( $\geq 10$ 'dan fazla-6 ay içinde kilo kaybı, disfaji, gaytada gizli kan pozitifliği, abdominal ele gelen kitle, bulantı, kusma, hematokezya, melena, ailede gastrointestinal kanser öyküsü, obstrüksiyon bulguları, demir eksikliği anemisi, sarılık, rektal kanama vs.) tarifleyen, ailesinde veya kendisinde kolorektal kanser öyküsü olan kişiler, inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlar, 50 yaş ve üstü

hastalar organik nedenlerin öncelikle dışlanması için kolonoskopiye yönlendirilmelidir.

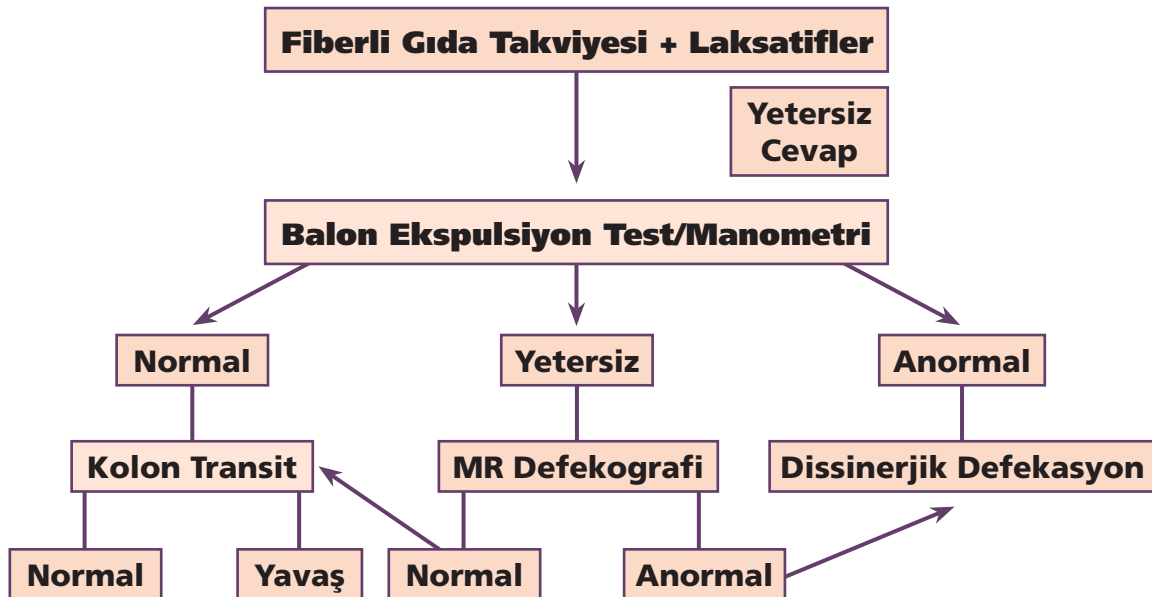
Anamnezde; semptomların süresi, gayta miktarı, kıvamı, sıklığı, kabızlığa karın ağrısının eşlik edip etmemesi, feçes boşaltamama hissi olup olmadığı, hastanın manuel olarak elle defekasyona yardım edip etmediği sorgulanmalıdır. Yemek alışkanlıkları, su tüketimi, kullandığı ilaçlar [non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAIDs), kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, antikolinergikler, opioidler, antikonvülzanlar, demir preparatları, (5-hidroksitriptamin) 5-HT antagonistleri, anti-romatolojik ilaçlar] sorulmalıdır. Rektal dijital muayenenin yapılması özellikle çıkış obstrüksiyonuna bağlı konstipasyonda yol göstericidir. Rektal gerginlik, ele gelen kitle, striktür varlığı, rektal prolapsus, rektosel ve fekaloid tespit edilebilir. İstirahat sırasındaki anal tonus normal, azalmış veya artmış olarak not edilir. Sonrasında hastanın karnına bastırılır ve hastanın ıkmaması söylenir. Normal koşullarda, abdominal kasların kontraksiyonuna; eksternal anal sfinkter kasının, puborektal kasın ve perineal taban kaslarının relaksasyonu eşlik eder. Dissinerji varlığında kaslar gevşeyemez ve gayta çıkışı zorlu hale gelir (2). Laboratuvar bulguları ise özellikle sekonder organik konstipasyon sebeplerinin tespitinde faydalıdır. Tam kan sayımı, serum glukoz düzeyi, kalsiyum, kreatinin, tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4) mutlaka bakılmalıdır. Kabızlık şikayeti olan hastada görüntüleme yöntemlerinin rolü büyüktür. Gayta retansiyonunun görüldüğü

hastalarda megakolon varlığının tespiti önem arz eder. Megakolon varlığı ayakta batin grafisi veya oral kontrastlı tomografi ile dışlandıktan sonra ileri tanı testleri tercih edilir. Öncelikli olarak eğer organik bir sebepten şüpheleniliyor ise kolonoskopi ile ekartasyon sağlanmalıdır. Günümüzde fonksiyonel kabızlık şikayeti ile başvuran ancak alarm semptomları bulunmayan hastalarda rutin laboratuvar tetkikleri ile tarama, ek görüntüleme yöntemlerine başvurma konusunda kesin ve yeterli bilgi yoktur.

Organik nedenler; fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile dışlanmışsa fonksiyonel konstipasyon açısından ayırıcı tanı testlerine başvurulur. Özellikle hastaların yüksek fiberli diyet ve laksatiflere yanıtı yoksa ileri tetkik mutlaka önerilmektedir. Bu tetkikler arasında balon ekspulsiyon testi, anorektal manometre çalışmaları, defekografi, radyopak madde ile işaretleme yöntemi, barostat testi sayılabilmektedir (Şekil 1) (2).

### 3.1. Balon Ekspulsiyon Testi

Test oturur pozisyonda duran hastanın içi 50 ml su dolu bir balonu ıkmama yöntemi ile anal kanaldan dışarı çıkartma süresini tespit eder. Genellikle süre sağlıklı bireylerde ortalama 1 dakikadır. Testin sensitivite ve spesifitesi dissinerjik defekasyon tespitinde yüksek olmasına rağmen, yapılan bir çalışmada özellikle büyük rektosel ve enterosele sahip olan



Şekil 1. Fonksiyonel konstipasyonda ayırıcı tanı testleri (2)

hastalarda %90 oranında normal aralıkta çıkmıştır (21). Bu yüzden eğer dissinerjik defekasyondan şüpheleniliyorsa, test normal çıksa dahi ek testlere başvurulmalıdır.

### 3.2. Anorektal Manometri

Balon ekspulsiyon testinde normal sonuçlar elde edilmiş, ancak hastada halen dissinerjik defekasyon bozukluğundan şüpheleniliyorsa, anorektal manometri yöntemi kullanılabilir. Yüksek anal dinlenme basıncı kateter yoluyla ölçülmektedir. İkinme esnasında normal bireylerde rektoanal basınç gradienti pozitif değerlerde bulunur ve dissinerjik defekasyona sahip hasta grubunda gradient negatifliği anlamlı bulunmaktadır. Ancak, asemptomatik bireylerde yapılan ölçümlerde negatif basınç gradient değerleri tespit edilmiştir. Bundan dolayı en az 5 manometrik ölçümün 2 tanesinin anormal gelmesi anlamlı olarak düşünülmektedir (22-24).

### 3.3. Defekografi

Defekografi, genellikle anorektal manometre veya balon ekspulsiyon testinde elde edilen sonuçların klinikle korelasyon göstermediği durumlarda veya anorektal alanda yer kaplayıcı lezyon şüphesi varsa tercih edilmektedir. Dissinerjik bozuklukta, perineal kasların yetersiz aşağı doğru hareketi ve anorektal açıda 15 dereceden daha az değişim defekografi aracılı saptanabilir (2). Günümüzde radyasyon mazurietini en aza indirmek açısından baryumlu grafiler yerine manyetik rezonans defekografi önerilmektedir.

### 3.4. Radyoopak Madde ile İşaretleme Yöntemi

Radyoopaklı işaretleme çalışmaları; hastalara yüksek fiberli diyet verilmesi ve 2-3 gün önce kolon transitini değiştiren laksatifler, lavman gibi medikal tedavilerin kesilmesi sonrası yapılır. Radyoopak madde yutulur ve kolon boyunca transit monitörize edilir. Radyoopak madde; sağ, sol, rektosigmoid kolonda tespit edilir. Transit sağ ya da sol kolonda gecikmeye uğruyor ise yavaş transit paterne sahip konstipasyon; radyoopak madde kolonu rahat geçebiliyor fakat rektumda geçiş gecikmeye uğruyor ise çıkış obstrüksiyonu; transit süresi normal fakat hastada halen konstipasyon semptomları var ise normal transit paterne sahip konstipasyon olarak isimlendirilir (25). Hinton tekniği ile yapılan işaretlemede hastaya 24 farklı radyoopak belirteç içeren bir kapsül yutturulur. Normal kolon transitine sahip hastalarda, ilaç uygulaması sonrası 5. günde kolonda 5'ten az sayıda radyoopak belirteç kalabilir.

Metcalf tekniğinde ise uygulanan oral kapsülde 24 farklı radyoopak belirteç bulunur; 1. 2. ve 3. gün bu kapsülün tüketilmesi istenir. 4. gün kolonda 68'den fazla radyoopak belirteç tespit edilirse yavaş transitli konstipasyon olarak değerlendirilir. Sintigrafi ile işaretleme yönteminde ise sonuçlar için 5-7 gün beklenmesi gerekmez, 24 ile 48 saat aralığında sonuç elde etmek mümkündür (26). Wireless motilite kapsülü de aynı çalışma prensibine sahiptir, ancak radyoopak madde mazurietiyi yoktur. Pahalı olması sebebiyle kullanımı merkezlerde sınırlıdır. Ayrıca wireless motilite kapsülü ince bağırsak transitini de değerlendirebilmektedir.

### 3.5. Barostat Testi

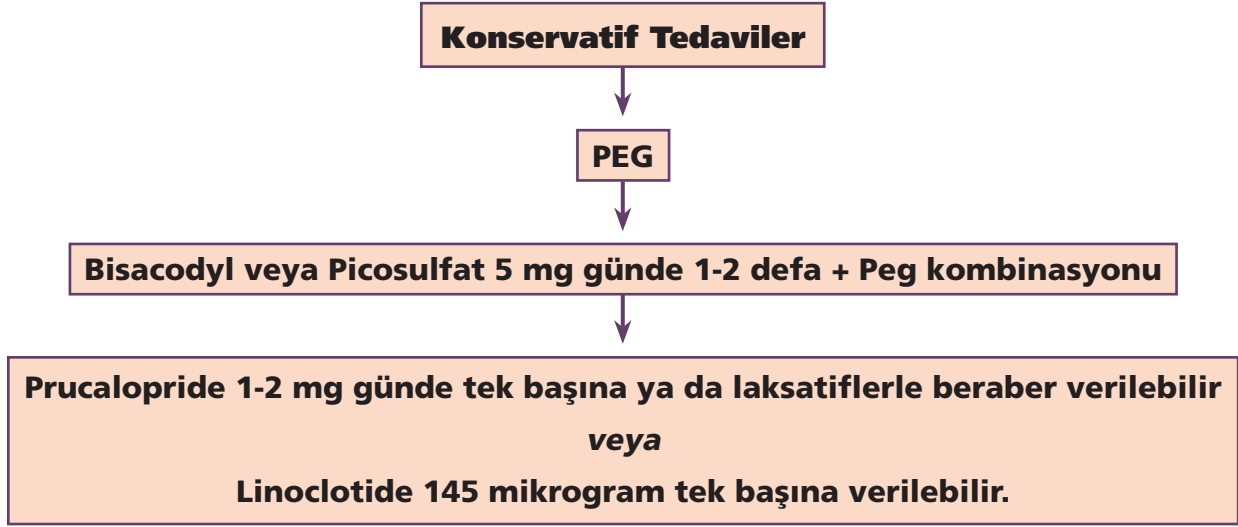
Yavaş transitli konstipasyonu olup, medikal tedaviye dirençli hastalarda kolektomi açısından son değerlendirmeyi yapmak, operasyon kararını verebilmek açısından kullanılmaktadır.

## 4. TEDAVİYE YAKLAŞIM

Tedavide öncelikli olarak hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Lifli gıdalardan zengin diyet, probiyotik kullanımı, dehidratasyondan kaçınma, konstipasyon ilişkili gıda tüketiminden kaçınma önem arz etmektedir. Buna rağmen konstipasyon devam ediyorsa öncelikli olarak osmotik laksatifler önerilmektedir. Osmotik laksatiflere dirençli hasta grubunda mutlaka ayırıcı tanı testlerine başvurmak gerekir. Dissinerjik defekasyon lehine bir bulgu saptanmazsa; tedaviye sırasıyla stimulant laksatifler, prokinetik ve prosekretuar ajanlarla tek başına veya laksatiflerle kombine edilerek verilebilmektedir. Dissinerjik defekasyondan şüphelenildiği takdirde ise biofeedback ile egzersiz çalışmaları tedavinin ana prensibini oluşturmaktadır (Şekil 2) (27).

### 4.1. Konservatif Tedaviler

Diyete 25-30 g günlük lifli gıda eklenmesi önerilmektedir. Çözünmez lif içeren buğday kepeği tüketimi; ince bağırsak su içeriğini artırır, kolonda ve ince bağırsakta transitini hızlandırır (28,29). Bundan dolayı gayta çıkış sıklığını artırır. Ancak fermente edilebilir lif grubu içerdiğinden karın ağrısı ve şişkinlik hissi oluşturabilir. Çözünür lif içeren psyllium ise kolon ve ince bağırsakta su içeriğini artırarak transitini hızlandırır fakat gaz oluşumuna neden olmaz, gayta miktarını ve yumuşaklığını artırır (30). Dehidrate hasta grubunda, hidrasyonun sağlanması kolon hareketlerini hızlandırır, ancak övolemik hastada sıvı tüketimini arttırmak belirgin farklılığa yol açma-



Şekil 2. Kronik konstipasyonda tedavi aşamaları, PEG: Polietilen glikol (27)

mıştır (31). Magnezyumdan zengin mineral su tüketiminin feçes miktarı ve sıklığını artırdığı görülmüştür. Yaşlı hastada fiziksel aktivitenin artırılmasının konstipasyonu azalttığı ancak genç hastada etkinliği semptom gerilemesinde kısıtlıdır (32). Normal kolon transite sahip hastalarda sabah yemek sonrası defekasyon hissinin en yüksek olduğu dönemde tuvalete gidilmesi önerilmektedir (33).

#### 4.2. Probiyotikler

Kolonda özellikle sayıca fazla olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacter*lerin gelişmesini ve aktivitesini seçici olarak arttıran, fermente edilebilen oligo, di, monosakkaritler ve poliollerdir (34). Probiyotiklerden farklı olarak, eksojen bakteri içermezler, sadece var olan floranın gelişimini arttırmırlar. Günümüzde var olan çalışmalar probiyotiklerin çok az bir oranda defekasyon sıklığını ve miktarını arttırdığını tespit etmiştir.

#### 4.3. Probiyotikler

Probiyotikler, kalitatif veya kantitatif olarak bağırsak mikroflorasını etkileyen veya immün sistemin durumunu değiştirerek yararlı etkilerini tetikleyen canlı mikroorganizmalardır. Yapılan çalışmalarda *Bifidobacterium lactis* türünün belirgin şekilde gayta sıklığını artırdığı gösterilmiştir. Ancak *Lactobacillus* takviyesi tek başına konstipasyon semptomlarında iyileşme sağlayamamıştır (27).

#### 4.4. Laksatifler

Laksatif kullanımı akut süreçte konstipasyon yönetiminde kullanılsa da uzun süreli kullanımda tolerans gelişimi ve ye-

tersiz cevap ile ilişkilidir (35). Ayrıca abdominal kramp, gayta kaçırma gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Osmotik laksatifler güncel tedavi rejimlerinde ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir. En sık kullanılan osmotik laksatif polietilen glikoldür (PEG). Diğer osmotik laksatiflerden olan laktüloz ile karşılaştırıldığında feçes sıklığını ve kıvamını daha iyi sağlar ve en önemli yan etkilerden olan abdominal ağrıya daha az sebep olur (36,37). Osmotik laksatiflere rağmen gayta çıkışı sağlanamıyor ise ikinci tercih olarak stimulant laksatifler kullanılabilir (bisacodyl, sodyum picosulfat). Mukozada deasetilaz ve desülfataz enzimleri yardımıyla aktif metabolitine dönüştürülür ve anti absorptif etkinlik sağlar (35,36). Gayta yumuşatıcı laksatifler (docusate, sıvı parafin) osmotik laksatiflere göre daha az etkili bulunmuştur (38,39).

#### 4.5. Prokinetik Ajanlar

Serotonin (5-HT) reseptörleri intestinal alanda bulunur ve bağırsaklarda motilite ve duyu hissinin oluşumunu sağlar. 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonistleri intestinal motiliteyi ve transiti hızlandırır. Sisaprid ilk jenerasyon ilaçlardandır, ancak aritmi yapması sebepli kullanımından kaçınılmıştır (40). Aynı ilaç grubunda yer alan prucaloprid ise aritmi yapmadığından günümüzde ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. En sık yan etki olarak baş ağrısı yapabilir, bunun dışında kusma ve karın ağrısı yan etkileri nadir görülür (41). Günlük önerilen doz 2 mg'dır, yaşlı hastalarda 1 mg dozu güvenilir olarak kullanılabilir.

#### 4.6. Prosekretuar Ajanlar

Lubiproston; prostaglandin E1 derivasyonu bir moleküldür ve enterositlerin apikal membranında lokalize olan spesifik klor kanallarını (CLC-2) aktive eder, bu aktivasyon indirekt yoldan Na-K-Cl kotransportunu ve intestinal lümen su sekresyonunu artırır. En sık görülen yan etki diyaredir (42). Opioid ilişkili konstipasyonda da prosekretuar ajanlar ilk sırada naloksan ile beraber kullanımda tercih edilmektedir. Diğer ajanlar ise guanilat siklaz agonistleridir, linaklotid ve plekanatid guanilat siklaza bağlanır, bunun sonucunda kistik fibrozis transmembran regülatör klor kanalı (CFTR) aktive hale gelir ve Cl<sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'ün lümen sekresyonu artar, suyun da birlikte hareketi bu elektrolitlerle sağlanır. Böylece kıvamlı feçes elde edilir (43).

#### 4.7. Biofeedback

“Biyolojik geri bildirim” pelvik taban gücü ve hareketliliğinin düzenlenmesi amaçlı özellikle dissinerjik bozukluklarda kullanılır. İşlem öncesi rektum lavman ile boşaltılır. Jel yardımı ile kateter yerleştirilir. Hastadan defekasyon kaslarını kasıp gevşetmesi istenir. Kateter ölçümleri ile normal bireylerdeki anal sfinkter kasılıp gevşeme hareketleri, hastaninkisi ile karşılaştırılır (44). Doğru kasılma sağlanması için hastaya 6 ile 8 hafta boyunca haftada 3 gün özel egzersizler önerilir. Sonrasında tedavinin devamı öğrenilen manevraların evde tekrarlanması, defekasyon alışkanlığının kalıcı hale getirilmesi ile güçlendirilir.

#### 4.8. Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Özellikle yavaş transitli konstipasyonda transplantasyon sonrası haftada 3 veya daha fazla tamamlanmış spontan bağırsak hareketleri tespit edilmiştir. Hem gayta içeriğinin hem de bağırsak hareketlerinin hızlanmasında katkısı gözlemlenmiştir (45).

#### 4.9. Yeni Medikal Tedaviler

Dekonjuge safra tuzları kolonik motiliteyi ve sekresyonu artırır. İleumda yer alan safra asidi taşıyıcı protein (IBAT) inhibitörü olan elobiksibat; safra asitlerinin lümen içine sekresyonunu artırır, safra tuzlarının geri emilini azaltır, böylelikle

kolonik transiti ve sekresyonu arttırmaları (46). Faz 2 çalışmaları bu yeni ajanın kullanımı açısından devam etmektedir. Çalışmaları süren yeni bir molekül ajan olan tenapanor ise sodyum-hidrojen transport 3 (NHE3) kanalı inhibitörüdür ve lümen içi sodyum ve su sekresyonunu artırarak konstipasyonu engeller (47). Mizagliflozin ise sodyum-glukoz kotransportunu SGLT-1 üzerinden inhibe ederek lümen içi glukozu artırır, bu durum da osmotik etki yaratarak kolon içi su miktarını artırır (48).

#### 4.10. Cerrahi Tedaviler

Kolektomi dirençli vakalarda son tercih olarak kullanılabilir. Özellikle yavaş transitli konstipasyon hastalarında seçenek olarak düşünülebilir. Sakral nöromodülasyon özellikle anorektal bölgede engel veya tıkanma hissi olan, mekanik olarak feçes boşaltmak zorunda kalan hastalarda başarılı bir yöntemdir (49). Çıkış yolu obstrüksiyon varlığında ise sigmoid kolostomi tercih edilebilir. Rektal intussepsiyona sekonder gelişen konstipasyonda ise rektopeksi yapılabilir. Ancak yan etki olarak cerrahi sonrası hastalarda fekal inkontinans gelişebilmektedir.

### 5. SONUÇ

Fonksiyonel konstipasyon toplumda sıklıkla görülen, kişilerin yaşam kalitesini bozan yaygın bir gastrointestinal sistem bozukluğudur. Diyet alışkanlıklarının, visseral hipersensitiviteye ve immün aktivasyon üzerine etkisi olduğundan fonksiyonel konstipasyon gelişmesinde öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Tanı koymada hasta anamnezi, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri önem arz etmektedir. Tedavide öncelikle konservatif yöntemler ve biofeedback çalışmalarının denenmesi önerilmektedir. Konservatif tedaviye dirençli hasta grubunda ilk sırada laksatifler olmak üzere prokinetik ve prosekretuar ajanlar kullanılabilir. Adını yavaş yavaş duyurmaya başlayan IBAT inhibitörü elobiksibat, SGLT 1 inhibitörü mizagliflozin ve NHE3 kanal inhibitörü olan tenapanorun kronik konstipasyonda kullanımı açısından Faz 2 çalışmaları devam etmektedir. Medikal tedaviye dirençli hasta grubunda cerrahi tedaviler denenmektedir.

## KAYNAKLAR

- Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3130-7.
- Arnold W. Etiology and Evaluation of Chronic Constipation in Adults May 2022. Uptodate.
- Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008;8:5.
- McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. A review of the literature on gender and age differences in the prevalence and characteristics of constipation in North America. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:737-45.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:697-710.
- Krogh K, Chiarioni G, Whitehead W. Management of chronic constipation in adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:465-72.
- Cao H, Liu X, An Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep* 2017;7:10322.
- Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, et al. Functional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2016:S0016-5085(16)00175-X.
- Preston DM, Lennard-Jones JE. Anismus in chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1985;30:413-8.
- Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1042-50.
- Ravi K, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:89-97.
- Bassotti G. If it is inert, why does it move? *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:395-6.
- Hervé S, Savoye G, Behbahani A, et al. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:397-402.
- Manabe N, Wong BS, Camilleri M, et al. Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:293-e82.
- Burns G, Carroll G, Mathe A, et al. Evidence for Local and Systemic Immune Activation in Functional Dyspepsia and the Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol* 2019;114:429-36.
- Liebregts T, Adam B, Bredack C, et al. Small bowel homing T cells are associated with symptoms and delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1089-98.
- Táp J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated With Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:111-23.e8.
- Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet* 2020;396:1664-74.
- Wong RK, Palsson OS, Turner MJ, et al. Inability of the Rome III criteria to distinguish functional constipation from constipation-subtype irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2228-34.
- Oblizajek NR, Gandhi S, Sharma M, et al. Anorectal pressures measured with high-resolution manometry in healthy people—Normal values and asymptomatic pelvic floor dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31:e13597.
- Lee TH, Bharucha AE. How to perform and interpret a high-resolution anorectal manometry test. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:46-59.
- Grossi U, Carrington EV, Bharucha AE, et al. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut* 2016;65:447-55.
- Wald A, Hinds JP, Caruana BJ. Psychological and physiological characteristics of patients with severe idiopathic constipation. *Gastroenterology* 1989;97:932-7.
- Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, et al. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987;92:40-7.
- Corsetti M, Brown S, Chiarioni G, et al. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 2: Conservative, behavioural, medical and surgical treatment. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14070.
- Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:332-63.
- Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109(Suppl 1):S2-S26.
- Marteau P, Flourié B, Cherbut C, et al. Digestibility and bulking effect of ispaghula husks in healthy humans. *Gut* 1994;35:1747-52.
- Karabudak E, Koksall E, Macit M. The relationship between body weight, fiber and fluid intake status and functional constipation in young adults. *Nutr Food Sci* 2019;49:129-40.
- Rao SS, Beaty J, Chamberlain M, Lambert PG, Gisolfi C. Effects of acute graded exercise on human colonic motility. *Am J Physiol* 1999;276:G1221-6.
- Heaton KW, Wood N, Cripps HA, et al. The call to stool and its relationship to constipation: a community study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:145-50.
- So D, Whelan K, Rossi M, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018;107:965-83.
- Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR 3rd. American Gastroenterological Association technical review on constipation. *Gastroenterology* 2013;144:218-38.
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258-74.
- Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007570.
- Rafati M, Karami H, Salehifar E, Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru* 2011;19:154-8.



38. Brandt IJ, Prather CM, Quigley EM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005;100(Suppl 1):S5-S21.
39. Quigley EM. Cisapride, What can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis* 2011;12:147-56.
40. Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo- and positive-controlled thorough QT study. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:203-9.
41. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:587-99.
42. Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT<sub>4</sub> agonists (prucalopride, velusetrag or naranapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:239-53.
43. Shim LS, Jones M, Prott GM, et al. Predictors of outcome of anorectal biofeedback therapy in patients with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1245-51.
44. Tian H, Ge X, Nie Y, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: A randomized, clinical trial. *PLoS One* 2017;12:e0171308.
45. Simrén M, Bajor A, Gillberg PG, Rudling M, Abrahamsson H. Randomised clinical trial: The ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation--a double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:41-50.
46. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Tenapanor Treatment of Patients With Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Trial. *Am J Gastroenterol* 2017;112:763-74.
47. Fukudo S, Endo Y, Hongo M, et al; Mizagliflozin Study Group. Safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 1 inhibitor mizagliflozin for functional constipation: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:603-13. Epub 2018 Jul 25. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:e4.
48. Kamm MA, Dudding TC, Melenhorst J, et al. Sacral nerve stimulation for intractable constipation. *Gut* 2010;59:333-40.