



## Makrogol – kılavuza dayalı konstipasyon tedavisi

Marion Eberlin, PhD ve Tanja Schütt, PhD

Dışkı sıklığında artış ve dışkı tutarlılığında iyileşme konstipasyonun iyileşmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Uluslararası kılavuzlar ve ulusal kılavuzlar, yüksek bir kanıt düzeyiyle makrogolun her iki parametreyle ilgili olumlu etkisini kabul etmektedir. İyi tolere edildiği ve güvenli olduğu kabul edilmektedir. Bazı kılavuzlarda aynı derecede tavsiye içeren uyarıcı laksatifler bisakodil ve sodyum pikosülfat da önerilmektedir.

**K**onstipasyon kimsenin hakkında konuşmadığı bir konudur. Bu durumdan etkilenenler bu konudan konuşmak istemezler, zira kişinin kendi bağırsak hareketleri açıkça konuşulacak bir konu değildir! Eczacılar ve hatta doktorlar bile konstipasyonu ilgili bir sağlık sorunu olarak nitelendirmemektedir ve konstipasyon sıklıkla hastalık statüsüne sahip olmayan küçük bir şikayet olarak göz ardı edilmektedir [1, 2]. Bu durum alarm zillerini çaldırmalıdır, zira genel nüfusun %3 ila 27'si konstipasyondan mustarıptir ve konstipasyon bu kişilerde çoğunlukla kronik olup çoğu zaman bu kişiler yeterli yardımcı almazlar [3].

Uluslararası kılavuzlar, herhangi bir yetersizliği telafi etmek için tedavinin genel tedbirlerle (daha fazla lif, sıvı ve egzersiz) başlaması gerektiği konusunda hemfikirlerdir. İlginçtir ki, hastalarda besinsel lif, sıvı alımı ya da egzersizin yetersiz olduğuna dair genel olarak bir belirti bulunmamaktadır. Bu gibi durumlarda, kılavuzlar tavsiye vermektен kaçınmaktadır ve genel tedbirler yetersiz kaldıktan sonra odak ilaçlarla semptomatik tedaviye kaymaktadır.

Bununla birlikte, vasıfsız basında sıkça teşvik edildiği için eczaneye veya doktor muayenesine ilk kez başvurmadan önce çoğu zaman yukarıda açıklanan genel tedbirler genellikle aşırı derecede denir. Başarısız olmak ya da midede şişkinlik gibi istenmeyen etkiler, insanları sonunda bu sorunlu tabu konusu hakkında konuşmaya ve uzman tavsiyesine başvurmaya motive eder [4, 5].

Uluslararası kılavuzlara göre, ozmotik laksatif makrogol dünya çapında (bkz: **Tablo**) konstipasyon tedavileri repertuarının iyi bilinen bir üyesidir. Makrogol, iyi tolere edilen ve güvenli bir ilaç olarak sınıflandırılmaktadır, bu durum bu ilacın neden çocuklar ve hamile veya emziren kadınlar gibi özellikle hassas gruplarda tavsiye edilip kullanıldığını açıklamaktadır [1, 3, 6]. Kılavuzlar çoğunlukla

makrogol ile aynı seviyede olan uyarıcı laksatifler bisakodil ve sodyum pikosülfatı da önermektedir [1]. Çok sayıda çalışma, plasebo ve diğer tedavilere [7, 8, 9] kıyasla ilacın etkililiği ve tolere edilebilirliğini doğrulamıştır. Buna karşılık, senna gibi laktuloz veya antrakinonlar orta düzeyde etkili ve orta düzeyde iyi tolere edilen ilaçlar olarak değerlendirilmiştir].

### Sonuçlar

Uluslararası kılavuzların tamamı şu konuda hemfikirlerdir: makrogol, konstipasyon hastalarına etkili ve iyi tolere edilen bir rahatlama sağlamaktadır. Eczaneler ve tıbbi uygulamaların hastalara tavsiyede bulunurken yapabileceği başka bir şey de, konstipasyon sorununa meydan okumak ve etkilenen hastaların endişeleri ve suçluluk duygularını ele almaktır. Bilimsel veriler, çoğu durumda yaşam tarzının sorun olmadığını ve makrogol gibi laksatif ilaçların gönül rahatlığıyla kullanılabilirliğini göstermektedir.

### Literatür

- Andresen V et al. S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Z Gastroenterol 2013;51:651–72.
- Müller-Lissner et al. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;37(01):137–45.
- Serra et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. Neurogastroenterology & Motility. 2020;32:e13762.
- Müller-Lissner et al. Myths and misconceptions about chronic constipation. American Journal of Gastroenterology. 2005;100(1):232–42.
- Müller-Lissner. Pharmakologische Behandlung der Obstipation. Internist 2013;54:498–504.
- Alsalmiy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018;43:595–605.
- Kamm, M.A. et al: Stimulant Laxatives are Effective in Chronic Constipation: Multi-Center, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Bisacodyl. Gastroenterology 2010;138(5):228.
- Müller-Lissner, S. et al: Multicenter, 4-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Sodium Picosulfate in Patients

Evid Self Med 2022;2:220057 | <https://doi.org/10.52778/efsm.22.0057>

**İrtibat/Yazışma:** Marion Eberlin, PhD, Consumer Healthcare Medical Affairs, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, 65026 Frankfurt am Main, Germany (marion.eberlin@sanofi.com); Tanja Schütt, PhD, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Industriepark Hoechst, Frankfurt am Main, Germany

Tablo: Uluslararası ve ulusal kılavuzlarda konstipasyon tedavisinde makrogol özeti [seçki]

Geçerlilik alanı [yayın yılı] Publisher/Title of guideline	Makrogol ile ilgili öneriler ve talimatlar (PEG) Alıntılar: (Not: Alıntılarda yer alan tüm referans numaraları, belirtilen orijinal yayındaki referans listesinde kullanılan numaralardır.)	Referans
<b>Avrupa [2020] ESNM:</b> EAvrupa Nörogastroenteroloji ve Motilite Derneği <b>yetişkinlerde</b> fonksiyonel konstipasyon kılavuzları	İfade 41: Başta polietilen glikol (PEG) olmak üzere salin laksatifler, <b>kronik konstipasyon hastalarında konstipasyon semptomlarının tedavisinde etkilidir</b> ; Kanıt düzeyi: Güçlü; Tavsiye: Güçlü; Uyum düzeyi: %100; <i>Mevcut kanıt ve literatür: Başta polietilen glikol (PEG) olmak üzere salin laksatiflerin faydalılığını destekleyen kanıtlar güçlüdür.</i> NNT 3 (95% CI 2–4), <sup>8,172–180</sup> ile kronik konstipasyon hastalarında semptomları iyileştirmede PEG'nin plaseboda daha üstün olduğunu destekleyen çeşitli büyük, kaliteli çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca, bir Cochrane analizinde <b>PEG'nin kronik konstipasyon hastalarında laktulozdan daha üstün olduğu, daha sık dışkılama, daha gevşek dışkı ve daha az karın ağrısı oluşmasını sağladığı sonucuna varılmıştır.</b> PEG ayrıca, IBS-C hastalarında spontane tam bağırsak hareketi sayısını artırır, dışkı tutarlılığını geliştirir ve karın ağrısını açıkça etkilemeden, sünme şiddetini azaltır, bu bulgular konstipasyon tedavisinde faydalılığını daha fazla desteklemektedir. PEG'nin en yaygın yan etkileri ishal ve karın ağrısıdır, ancak tüm çalışmalarda, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında PEG ile tedavi edilen hastalarda bu yan etkilerin daha yaygın olduğu bulunmamıştır.	[3]
<b>Almanya [2013] DGNM/DGVS:</b> Szek-Kılavuzu Kronik Konstipasyon: Tanım, patofizyoloji, tanı ve tedavi	İfade 5-1; Geleneksel ilaç tedavisi (geleneksel "laksatifler") (Güçlü fikir birliği) <b>Makrogoller, sodyum pikosülfat ve bisakodil birinci basamak ilaç tedavisi olarak kullanılmalıdır.</b> Bunların kullanım süresini sınırlamaya dair herhangi bir gerekçe yoktur. Bu ilaçlar <b>gebelikte</b> de kullanılabilir. <i>Yorum:</i> Makrogol, bisakodil ve sodyum pikosülfat, akut fonksiyonel ve kronik konstipasyonda etkili ve güvenlidir ve ilk tercih edilen ajanlar arasında yer almaktadır. Bu gebelik için de geçerlidir. Kronik konstipasyonda, dozaj ve alım sıklığı bireysel gereksinimlere göre belirlenir. Uygulanma biçimi ile ilgili seçim (kaplı tabletler, düşmeler, damla, çözünür (oral) toz) ve tad hasta tercihlerine dayanmaktadır. Kronik konstipasyonda <b>makrogolün etkililiği ve güvenliliği</b> (=PEG=polietilen glikol 3350 veya 4000) <b>birçok çalışmada kanıtlanmıştır.</b> Bir meta-analizde [79], dışkılama sıklığı ve dışkı tutarlılığı, karın ağrısının azalması ve laksatif alım ihtiyacı açısından, PEG'nin laktulozdan üstün olduğu sonucuna varılmıştır (daha az yan etkiyle daha iyi etkililik). Karşılaştırmalı bir çalışmada makrogolün, kısmi 5-HT <sub>4</sub> -agonist tegaserodan [80] daha etkili olduğu bulunmuştur. Gebe kadınlar kontrollü çalışmalarında tutulmuş olsa da, gebelik [81] sırasında kullanıma ilişkin bir koşul yoktur. PEG yalnızca minimum bir emilim sürecinden geçer ve değişmeden [82] idrarla atılır. PEG laksatif olarak kullanılırken elektrolit eklenmesi gereksizdir, sadece bağırsak lavajı ile veya koprostat tedavisinde gereklidir. Elektrolit içermeyen preparatların tadı daha iyidir [83].	[1]
<b>Fransa [2018] FNSC :</b> Fransız Ulusal Koloproktoloji Derneğinin kronik konstipasyon tedavisine ilişkin klinik uygulama kılavuzu	Birinci basamak laksatifler gebelik süresince (Uzman Önerisi) kullanım da dahil olmak üzere kronik konstipasyonun (CC) tedavisinde ozmotik ve bulk laksatifler birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. Ozmotik laksatifler, etkililik ve iyi toleranslarına istinaden beslenme kuralları ile birlikte veya beslenme kurallarına bir tamamlayıcı olarak konstipasyon tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (Düzyey II, Derece B). Haftada 2-3 defa dışkılama artışı ve iki kat daha yüksek başarıyla (≥ 3 dışkılama/hafta) plaseboda daha etkililerdir (Düzyey I, Derece A) . Ozmotik laksatifler arasında polietilen glikol, karın ağrısını iyileştirmenin yanı sıra dışkılama sıklığını ve tutarlılığını iyileştirmede laktulozdan daha etkilidir (Düzyey 1, Derece A) [15-20]. Bulk laksatifler çözünür (pisilyum, ispaghula vb.) veya çözünmez lifler (buğday kepeği) olabilir. Bunlar bağırsak lümeninde su tutan organik polisakkaritlerdir. Yeterli miktarda su [13,21,22] ile alınmaları gerekir. Bunlar aynı zamanda bir birinci basamak laksatif seçeneğidir (Düzyey II, Derece B). Ayrıca, dışkılama sıklığını ve tutarlılığını ve diskezi semptomlarını iyileştirebilirler. Ana yan etkileri meteorizm ve şişkinliktir. Bağırsak stenoz, fekal impaksiyon veya enflamatuvar kolit durumlarında bulk laksatifler kontrendikedir.	[10]
<b>İtalya [2012] AIGO/SICCR:</b> Fikir birliği ifadesi AIGO/SICCR kronik konstipasyon ve tıkanık dışkılama tanısı ve tedavisi (bölüm II: tedavi)	Kronik konstipasyonda tıbbi tedavi → Polietilen glikol: kanıt düzeyi I; öneri derecesi: A <i>Plasebo kontrollü PEG çalışması:</i> PPEG, bağırsak florası tarafından çözünemeyen bir organik polimerdir. PEG'nin etkililiği, birçok çalışmada [40-44] belgelenmiştir. PEG [40,41,43] dışkı tutarlılığını iyileştirip [41,43] diğer konstipasyon semptomlarını azaltırken dışkılama sıklığını (P < 0.01) artırmıştır. İzo-ozmotik veya hipo-ozmotik PEG solüsyonları, tedaviden önceki sıklıkla karşılaştırıldığında bağırsak hareketlerinin sıklığını tutarlı bir biçimde iyileştirmiştir (P < 0.001) [45]. PEG iyi tolere edilmiştir ve yan etkileri (karın krampları, şişkinlik, bulantı) nadirdir. <i>PEG ve diğer laksatiflere dair çalışmalar:</i> PEG, dışkılama sıklığını artırmada ve dışkı tutarlılığını iyileştirmede laktulozdan [31,32] daha etkilidir. PEG ile tedavi edilen hastalarda, kortarma ilaçlarının kullanımı ve şişkinlik oranları da daha düşüktür. Yapılan bir çalışma, PEG'nin tedaserothan daha etkili olduğunu göstermiştir [46]. PEG, yüksek etkililiğinden dolayı kronik idiyopatik konstipasyon tedavisinde bir önemli bir ilaçtır. PEG'nin, plasebolar ve diğer laksatiflerle karşılaştırıldığında önemli yararlar sağladığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca retrospektif çalışmalar, PEG'nin iki yıllık tedavi boyunca etkili kaldığını göstermektedir [46,47]. <b>PEG kullanımı Düzyey I kanıt, Derece A tavsiye ile desteklenmektedir.</b>	[11]
<b>İNGİLTERE [2019] HERPC:</b> HERPC onaylı Konstipasyon Yönetimi Kılavuzu	<b>YETİŞKİNLERDE TAVSİYE EDİLEN KONSTİPASYON TEDAVİSİ:</b> M2. basamak: OZMOTİK LAKSATİF: Bölünmüş dozlar halinde günde 1-3 saşe makrogol +/- UYARICI Laksatif <i>Fekal empaksiyon tedavisi:</i> 1. Basamak (Oral): Bölünmüş dozlar halinde günde 8 saşe makrogol	[12]
<b>Küresel [2011] WGO:</b> Dünya Gastroenteroloji Örgütü Küresel Kılavuzu Konstipasyon – Küresel Bir Bakış Açısı	Derecelendirilmiş yaklaşımdaki ikinci adım ozmotik laksatifleri eklemektir. <b>En iyi kanıt, polietilen glikol kullanımıdır,</b> ancak laktuloz için de iyi kanıtlar bulunmaktadır.	[13]

Geçerlilik alanı [yayın yılı] Publisher/Title of guideline	Makrogol ile ilgili öneriler ve talimatlar (PEG) Alıntılar: (Not: Alıntılarda yer alan tüm referans numaraları, belirtilen orijinal yayındaki referans listesinde kullanılan numaralardır.)	Referans
ABD [2013] AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin Konstipasyonla İlgili Tıbbi Pozisyon Bildirimi	Beslenmeye dahil edilen gıdalar ve takviyeler ve/veya magnezi sütü veya <b>polietilen glikol</b> gibi pahalı olmayan bir ozmotik ajan ile lif alımının giderek artırılmasını öneriyoruz. Dışkı tutarlılığına bağlı olarak bir sonraki adım, ozmotik ajanı bir yabancı laksatif ile (örn. bisakodil veya gliserol takviyesi) takviye etmek olabilir, bu ilaç gastrokolonik yanıtla farmakolojik ajanla sinerji yaratmak için tercihen yemekten 30 dakika sonra alınır.	[14]
Güney Kore [2015] Kore Nörogastroenteroloji ve Motilite Derneği: Kore'de Kronik Fonksiyonel Konstipasyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu	24. İfade: <b>Polietilen glikol, kronik konstipasyon hastalarında bağırsak sıklığını ve dışkı tutarlılığını artırır.</b> ▪ <b>Tavsiye derecesi: 1.; Kanıt düzeyi: A.</b> ▪ Uzmanların görüşleri: tamamen katılıyorum (%73,1), çoğunlukla katılıyorum (%26,9), kısmen katılıyorum (%0), çoğunlukla katılmıyorum (%0), hiç katılmıyorum (%0) ve emin değilim (%0). 25. İfade: Ciddi advers reaksiyonlar nadir olduğu için uzun süreli polietilen glikol alımı önerilmektedir. ▪ <b>Tavsiye derecesi: 1.; Kanıt düzeyi: A.</b> ▪ Uzmanların görüşleri: tamamen katılıyorum (%50,0), çoğunlukla katılıyorum (%50,0), kısmen katılıyorum (%0), çoğunlukla katılmıyorum (%0), hiç katılmıyorum (%0) ve emin değilim (%0).	[15]
Meksika [2018] Asociacion Mexicana de Gastroenterología. Kronik konstipasyona ilişkin Meksika fikir birliği	24. Polietilen glikol fonksiyonel konstipasyonda (FC) en çok araştırılan laksatif ve dışkılama sıklığını artırdığı ve dışkı tutarlılığını iyileştirdiği kanıtlanmıştır. <b>Kanıtın niteliği ve tavsiyenin gücü: A1 güçlü, müdahale lehine (tam fikir birliği: %86; kısmi fikir birliği: %14).</b> Polietilen glikol (PEG 3350) ozmotik aktivitesi ilacı oluşturan monomer sayısı ile orantılı olan organik bir polimerdir. Metabolik olarak inerttir, kolonik bakteriler ile metabolize edilmez veya bozunmaz ve ozmotik basıncı artırmak için bir çözeltide suyla etkileşime geçer. FC tedavisinde plasebo, laktuloz ve diğer laksatiflere kıyasla PEG'nin etkililiğini gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır.113–118 Yakın tarihli bir meta analizde,119 19 çalışma (tek başına PEG ile 9 çalışma, PEG artı elektrolitlerle 8 çalışma ve PEG ve PEG artı elektrolitleri karşılaştıran 2 çalışma) değerlendirilmiş ve PEG uygulamasının (ve elektrolit ile veya elektrolit olmadan) hafta başına bağırsak hareketlerinin sayısını artırdığını ve dışkı tutarlılığını yumuşattığı görülmüştür. 2010 Cochrane incelemesine göre,120 PEG dışkılama sıklığını artırmada, dışkı tutarlılığını yumuşatmada ve kurtarma amaçlı laksatif gereksinimini azaltmada laktulozdan üstündür. NNT 3 olarak tahmin edilmiş (95% CI: 2–4) ve çalışmaların çoğunda diğer ilaçlarla ilgili çalışmalardan daha az sapma ve heterojenlik olduğu belirtilmiştir. Bildirilen yan etkiler seyrek ve en yaygın olanı karın ağrısı ve baş ağrısıdır. Araştırmaların çoğunda 6 aydan kısa bir takip olsa da, PEG'nin etkililiğinin bu süre sonunda azaldığı görülmüştür. Tavsiye edilen doz en az 250 ml suda seyreltilen 17 g PEG'dir.	[16]
Latin Amerika [2008] Latin Amerika Kronik Konstipasyon Fikir Birliği	<b>Ozmotik laksatifler</b> <b>Polietilen glikol (PEG) kronik konstipasyon [CC] (Derece A tavsiye) hastalarında iyi tasarlanmış çalışmalarda etkililik ve güvenilirlik göstermiştir.</b> Son 10 yıl içinde CC yönetiminde laktulozu değerlendiren hiçbir çalışma yoktur ve sadece son kanıtlar laktulozun PEG'den daha az etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte önceki çalışmaların kabul edilebilir olarak değerlendirildiği göz önüne alındığında, Fikir Birliği gerektiği zaman (Derece C tavsiye) kullanımını onaylamamıştır. Bu gruptaki ajanlar arasında emilemeyen şekerler (laktuloz), salin ajanlar (magnezyum hidroksit) ve PEG yer almaktadır. Laktuloz ile ilgili klinik çalışmalar eskidir ve metodolojik sınırlamaları bulunmaktadır; ancak bu çalışmalar laktulozun plasebodan daha etkili olduğunu ileri sürmektedirler <sup>52–56</sup> . Son çalışmalarda laktuloz ile PEG karşılaştırılmıştır, her ne kadar bir orta düzey bir metodolojik kaliteye sahip oldukları söylene de, PEG'nin laktulozdan daha etkili olduğu kanıtlanmıştır, ayrıca PEG daha az advers etki göstermiştir <sup>55,56</sup> (Tablo V). Bazı iyi tasarlanmış çalışmalar, PEG'nin hem kısa hem de uzun vadeli müdahalelerde etkili olduğunu göstermiştir (6 ay) (Tablo VI). Doz, hızlı bir etki başlangıç süresi ile (0,5–1 saat) 17–32 g/gündür, en sık rastlanan ikincil olay ise, laksatif potansiyeli nedeniyle, fekal inkontinanstır <sup>57–59</sup> . Bir çalışmada, PEG ile laktuloz karşılaştırılmış ve 13–39 g/gün dozlarında PEG'nin CC'de daha etkili olduğu ve daha iyi tolere edildiği kanıtlanmıştır <sup>56</sup> . Son olarak, CC'de magnezyum hidroksit ile hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.	[17]

With Chronic Constipation. American Journal of Gastroenterology 2010;105:897–903.

- Dipalma et al. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2007;102(7):1436–41.
- Vitton et al. Clinical practice guidelines from the French National Society of Coloproctology in treating chronic constipation. European Journal of Gastroenterology & Hepatology: 2018;30(4):357–63.
- Antonio Bove et al Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment) World J Gastroenterol. 2012;18(36):4994–5013. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.4994.
- HERPC Guideline on Management of Constipation approved by HERPC, 2019; <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2019/08/GUIDELINE-Constipation-guidelines-updated-may-19.pdf> (accessed 5.11.2020)
- Lindberg et al. World Gastro-entology Organization Global Guideline Constipation—A Global Perspective. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011;45(6):483–7.
- Dorn et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Constipation. 2013;144(1):211–7.

15. Shin et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Functional Constipation in Korea, 2015. Revised Edition. J Neurogastroenterol Motil 2016;22(3):383–411.
16. Remes-Troche JM, et al. The Mexican consensus on chronic constipation. Revista de Gastroenterología de México. 2018;83(2):168–89.
17. Consenso Latinoamericano de Estreñimiento Crónico Gastroenterol Hepatol. 2008;31(2):59–74 doi: 10.1157 / 13116072 , <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-consenso-latinoamericano-estreñimiento-cronico-S0210570508712664> translated into English with Google Translate (accessed 5.11.2020)

Menfaat çatışması: M. Eberlin ve T. Schuett Sanofi çalışanlarıdır.

Açıklama: Yayın Sanofi Aventis Deutschland GmbH tarafından finanse edilmiştir.

#### **Yazı ile ilgili bilgiler**

Gönderilme tarihi: 20.11.2020

Kabul tarihi: 24.12.2020

Yayınlanma tarihi: 23.03.2022