

**PERKEMBANGAN TERKINI DALAM DIAGNOSIS  
DAN PENATALAKSANAAN *IRRITABEL BOWEL SYNDROME***

I Ketut Mariadi, I Dewa Nyoman Wibawa

Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/ RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

UPDATE IN DIAGNOSIS AND TREATMENT *IRRITABEL BOWEL SYNDROME*

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common gastrointestinal (GI) motility and sensory disorder that is characterized by abdominal pain/discomfort, bloating and altered bowel habit. The disease accounts for huge costs for both patients and health-care systems and worsens significantly patients' quality of life. Diagnosis is based on the identification of symptoms according to Manning, Rome I and Rome II criteria and the most recent Rome III criteria and exclusion of alarm indicators. The treatment of IBS is centred on an excellent doctor-patient relationship along with drugs targeting the predominant symptom, especially during exacerbations. This review aim to explain new criteria to diagnose IBS and to conduct a systematic evidence-based review of pharmacological therapies currently used, or in clinical development, for the treatment of IBS

Keywords: irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment

PENDAHULUAN

*Irritable bowel syndrome* (IBS) merupakan kelainan fungsional saluran cerna yang sering terjadi yang ditandai dengan nyeri perut, rasa tidak nyaman diperut dan perubahan pola buang air besar (BAB).<sup>1</sup> Sebagai gejala tambahan pada nyeri perut, diare atau konstipasi, gejala khas lain meliputi perut kembung, adanya gas dalam perut, *stool* urgensi atau *strining* dan perasaan evakuasi kotoran tidak lengkap.<sup>2</sup>

*Irritable bowel syndrome* merupakan penyakit yang sangat sering ditemukan. Perkiraan yang tepat prevalensi IBS sangat sulit, karena hampir 70% dari orang dengan gejala IBS tidak mendatangi tempat pelayanan kesehatan.<sup>2</sup> Prevalensi IBS berdasarkan studi populasi antara 10-26% di negara barat.<sup>1</sup> Prevalensi IBS secara pasti sulit ditentukan karena berbedanya definisi dan kriteria klinis yang digunakan untuk menentukan sindrom ini.<sup>3</sup> Dari hasil penelitian Hillila dan Farkkila<sup>4</sup> didapatkan prevalensi IBS berdasarkan kriteria manning 2, manning 3, Rome I, Rome II

berturutan adalah 16,2%, 9,7%, 5,6%, dan 5,1%. Disini tampak bahwa prevalensi IBS menurut kriteria Rome II lebih rendah dari kriteria Manning.

Penelitian lain oleh Hungin<sup>5</sup> di 8 negara Eropa mendapatkan prevalensi IBS sebesar 11,5% (6,2-12%). Sedangkan dari penelitian epidemiologi di Birmingham pada 8386 pasien, didapatkan prevalensi IBS 10,9% (6,6% laki-laki dan 14% perempuan), dengan profil gejala yang ditandai dengan diare 25,4%, konstipasi 24,1% dan gejala bergantian diare dan konstipasi 46,7%.<sup>6</sup>

*Irritable bowel syndrome* pada umumnya dianggap sebagai penyakitnya wanita, berdasarkan temuan pada sampel dimana wanita 3-4 kali lebih sering dari laki-laki pada setting klinis, dan diperkirakan 2:1 pada komunitas masyarakat. Alasan kenapa wanita lebih sering mengalami IBS tidak diketahui.<sup>7</sup>

*Irritable bowel syndrome* merupakan diagnosis tersering pada klinik gastroenterologi, yang mencapai 50% dari seluruh konsultasi.<sup>2</sup> Pasien memiliki dampak ekonomi yang signifikan pada pelayanan kesehatan dengan meningkatnya konsultasi untuk penyakit yang ringan, kadang sampai berobat ke poliklinik kebidanan maupun bedah, dilakukan tindakan bedah yang tidak tepat, dan ketidakhadiran di tempat kerja.<sup>7</sup> Sampai 40% pasien IBS menunjukkan penghindaran dari aktivitas sosial, mulai dari menghindari makanan sampai menghindari kerja dan aktivitas yang membuang-buang waktu. Pasien melaporkan kualitas hidup yang lebih jelek, yang dapat memiliki dampak pada persepsi beratnya kondisi mereka. Karena besarnya masalah yang ditimbulkan oleh IBS maka berikut akan dibahas mengenai diagnosis dan penatalaksanaan dari IBS berdasarkan bukti-bukti klinis.

## DEFINISI

Menurut sistem klasifikasi Rome, IBS ditandai dengan adanya determinan fisiologi yang multipel, yang berperan pada gejala dari IBS dan bukan merupakan satu penyakit yang tunggal. IBS didefinisikan sebagai kelompok kelainan fungsional dari saluran cerna dimana adanya rasa tidak nyaman atau nyeri perut dihubungkan dengan defekasi atau perubahan pada pola defekasi, dan dengan gambaran kelainan pada defekasi.<sup>8</sup>

## PATOGENESIS IBS

Patogenesis IBS belum diketahui dengan baik, telah diusulkan adanya peranan kelainan aktivitas motoris dan sensoris usus, disfungsi saraf pusat, gangguan psikologis, stress, dan faktor luminal pada pathogenesis dari IBS.<sup>9</sup> Tidak ada mekanisme fisiologi khusus sebagai karakter dari IBS, setidaknya ada 3 faktor yang saling berhubungan yang mempengaruhi gejala dengan berbagai tingkat pada masing-masing individu dengan IBS, yaitu:<sup>8</sup>

1. Perubahan reaktivitas usus (motilitas, sekresi) dalam respon terhadap rangsangan lumen (seperti makanan, distensi usus, inflamasi, faktor bakteri) atau provokasi lingkungan (stress psikososial), yang mengakibatkan gejala diare dan atau konstipasi.
2. Hipersensitivitas usus dengan peningkatan persepsi visceral dan nyeri.
3. Disregulasi aksis otak-usus, mungkin berhubungan dengan reaktivitas stress yang lebih besar dan perubahan persepsi dan atau modulasi dari signal aferen visceral.

Disregulasi aksis otak-usus mungkin juga memegang peranan pada subgroup pasien dengan inflamasi usus dan adanya factor imun setelah infeksi atau inflamasi dari usus.

Perubahan motilitas usus, hipersensitivitas visceral, factor psikologis, ketidakseimbangan neurotransmitter, dan infeksi telah diusulkan memainkan peranan dalam perkembangan dari IBS.<sup>10</sup>

### **Perubahan motilitas usus**

Dalam 50 tahun terakhir, perubahan pada kontraktilitas kolon dan usus halus telah diketahui pada pasien IBS. Stres psikologis atau fisik dan makanan dapat merubah kontraktilitas kolon. Motilitas abnormal dari usus halus selama puasa, seperti kehilangan dari kompleks motor penggerak dan adanya kontraksi yang mengelompok dan memanjang, kontraksi yang diperbanyak, ditemukan pada pasien IBS. Juga dilaporkan adanya respon kontraksi yang berlebihan pada makanan tinggi lemak. Nyeri lebih sering dihubungkan dengan aktivitas motor yang ireguler dari usus halus.<sup>10</sup>

### **Hipersensitivitas visceral**

Penelitian dengan distensi balon pada rektosigmoid dan ileum menunjukkan bahwa pasien dengan IBS mengalami nyeri dan kembung saat volume balon dan tekanan lebih rendah dari yang menimbulkan nyeri pada kontrol. Fenomena yang disebut sebagai hipersensitivitas visceral. Salah satu penjelasan yang mungkin adalah sensitivitas dari reseptor pada viscus dirubah melalui perekutan *silence nociceptor* pada respon terhadap iskemia, distensi, kandungan intraluminal, infeksi, atau factor psikiatri. Mungkin ada peningkatan perangsangan dari neuron di bagian kornu dorsalis medulla

spinalis, daerah yang kaya dengan neurotransmitter seperti katekolamin dan serotonin. Secara sentral mungkin ada perbedaan pada cara otak memodulasi signal aferen dari neuron kornu dorsalis melalui jalur ascending. Dari sebuah penelitian didapatkan adanya kelainan sentral primer dari proses nyeri visceral. Beberapa penulis menyatakan bahwa kewaspadaan yang berlebihan lebih bertanggung jawab dari pada hipersensitivitas visceral murni untuk ambang nyeri yang rendah pada pasien IBS.<sup>10</sup>

### **Faktor psikososial**

Stress psikologis dapat merubah fungsi motor pada usus halus dan kolon, baik pada orang normal maupun pasien IBS. Sampai 60% pasien pada pusat rujukan memiliki gejala psikiatri seperti somatisasi, depresi, dan cemas. Dan pasien dengan diagnosis IBS lebih sering memiliki gejala ini. Ada atau tidaknya riwayat abuse pada masa anak-anak (seksual, fisik, atau keduanya) dihubungkan dengan beratnya gejala pada pasien dengan IBS. Ini telah diusulkan bahwa pengalaman awal pada hidup dapat mempengaruhi sistem saraf pusat dan memberikan predisposisi untuk keadaan kewaspadaan yang berlebihan.<sup>10</sup>

### **Ketidakseimbangan neurotransmitter**

Penelitian saat ini menunjukkan bahwa neurotransmitter dilibatkan pada patogenesis IBS. Lima persen serotonin berlokasi di susunan saraf pusat, 95% di saluran gastrointestinal dalam sel enterokromafin, saraf, sel mast, dan sel otot polos. Saat dilepas oleh sel enterokromafin, serotonin merangsang serat saraf aferen vagus ekstrinsik dan serat saraf aferen enterik intrinsik. Mengakibatkan respon fisiologis sebagai reflek sekresi usus dan

peristaltik dan gejala seperti mual, muntah, nyeri perut, dan kembung.<sup>10</sup>

Bukti awal menunjukkan pasien IBS memiliki peningkatan kadar serotonin pada plasma dan kolon rektosigmoid. Neurotransmitter lain yang memiliki peranan penting pada kelainan fungsional saluran cerna meliputi *calcitonin gene-related peptide, acetylcholine, substance P, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, nitric oxide, and vasoactive intestinal peptide*. Neurotransmitter ini menyediakan hubungan tidak hanya antara kontraktilitas usus dan sensitivitas visceral, tapi juga antara sistem saraf usus dan sistem saraf pusat.<sup>10</sup>

### **Infeksi dan inflamasi**

Sitokin inflamasi mukosa dapat mengaktivasi sensitivitas perifer atau hipermotilitas. Gwee dkk.<sup>11</sup> melaporkan pasien dengan enteritis infeksi, adanya hipokondriasis dan kehidupan penuh stress pada saat infeksi akut memprediksi berkembangnya IBS kemudian. Ditemukan adanya bukti yang menunjukkan bahwa beberapa pasien IBS memiliki peningkatan jumlah sel inflamasi pada mukosa kolon dan ileum. Adanya episode enteritis infeksi sebelumnya, faktor genetik, alergi makanan yang tidak terdiagnosis, dan perubahan pada mikroflora bakteri dapat berperan pada terjadinya proses inflamasi derajat rendah. Inflamasi dikatakan dapat mengganggu reflex gastrointestinal dan mengaktivasi sistem sensori visceral meskipun jika respon inflamasi yang minimal. Kelainan pada interaksi neuroimun dapat berperan pada perubahan fisiologi dan hipersensitivitas gastrointestinal yang mendasari IBS.<sup>11</sup>

### **Serotonin**

Saluran cerna mengandung sebagian besar dari serotonin (5-HT) pada tubuh manusia, sekitar 90% dari amine bioaktif ini terdapat pada sel enterokromafin. Serotonin memegang peranan penting dalam mengatur sekresi, motilitas dan keadaan sensori pada saluran cerna melalui aktivasi dari sejumlah reseptor yang tersebar luas pada saraf usus dan eferen sensoris. Sel enterosit mengakhiri efek dari serotonin dengan membuangnya dari ruangan interstitial melalui aksi dari *re-uptake serotonin transporter* (SERT). Sehingga merubah kandungan dan pelepasan, ekspresi dari reseptor atau perubahan pada ekspresi SERT/ aktivitas dapat berperan pada fungsi sensimotor pada IBS. Beberapa perubahan telah dilaporkan pada fungsi serotonin pada IBS. Yang dapat menunjukkan penggunaan rasional dan efikasi dari target terapi serotonin pada IBS.<sup>12</sup>

### **Faktor genetik**

Data menunjukkan mungkin ada komponen genetik pada IBS meliputi: pengelompokan IBS pada keluarga, frekuensi 2 kali meningkat pada kembar monozigot jika dibandingkan dengan dizigot. Adanya polimorfisme gen yang mengendalikan *down regulation* dari inflamasi (seperti IL-10 dan TGF  $\beta$ 1) dan SERT. Ini tampaknya bahwa faktor genetik sendiri tidak merupakan penyebab, tapi berinteraksi paling mungkin dengan faktor lingkungan untuk melengkapi penampakan fenotip dari penyakit. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas keterlibatan faktor genetik pada IBS.<sup>12</sup> Sampai saat ini belum ada model konsep tunggal yang dapat menjelaskan semua kasus dari IBS.<sup>10</sup>

## GAMBARAN KLINIS

Diagnosis berdasarkan pada interpretasi yang hati-hati pada hubungan sesaat dari nyeri/rasa tidak nyaman, pola buang air besar dan karakteristik kotoran. Nyeri atau rasa tidak nyaman berhubungan dengan defekasi tampaknya berasal dari usus, dimana jika nyeri dihubungkan dengan latihan, pergerakan, buang air kecil atau menstruasi biasanya berasal dari sebab yang berbeda. Demam, perdarahan saluran cerna, penurunan berat badan, anemia, massa di perut dan tanda alarm yang lain atau tanda yang bukan karena IBS dapat menyertai IBS.<sup>13</sup>

Diperlukan sedikit pemeriksaan untuk pasien dengan gejala khas IBS dan tidak ada tanda alarm, tidak perlu Pemeriksaan yang mahal dan berbahaya. Pemeriksaan berdasarkan pada umur, lamanya dan beratnya gejala, faktor psikososial, gejala alarm, dan riwayat keluarga dengan penyakit saluran cerna. Pemeriksaan meliputi kolonoskopi untuk menyingkirkan inflamasi, tumor, atau melanosis kolon karena pemakaian laksatif yang teratur. Pemeriksaan feses untuk darah samar, leukosit, atau telur dan parasit yang di daerah endemik diindikasikan, tapi biopsi rutin pada rektum dan USG abdomen tidak dikerjakan. Penemuan divertikulosis tidak merubah diagnosis IBS.<sup>13</sup>

## DIAGNOSIS

Konsep lama bahwa IBS ditegakkan secara eksklusif saat ini tidak berlaku lagi. Pemeriksaan dilakukan seminimal mungkin dan dapat digunakan untuk mengeksklusif diagnosis alternatif. Pemeriksaan darah lengkap dan laju endap darah

sering sudah cukup, tapi LED yang normal tidak secara definitif menyingkirkan IBS.<sup>15</sup>

Diagnosis dari IBS berdasarkan atas kriteria gejala, pertimbangan demografi pasien (umur, jenis kelamin, dan ras) dan menyingkirkan penyakit organik.<sup>15</sup> Melalui anamnesis riwayat secara spesifik menyingkirkan gejala alarm (*red flag*) seperti penurunan berat badan, perdarahan per rektal, gejala nokturnal, riwayat keluarga dengan kanker, pemakaian antibiotik dan onset gejala setelah umur 50 tahun. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa *red flag* dapat berguna dalam identifikasi pasien yang memerlukan pemeriksaan diagnosis tambahan, tapi jika *red flag* dan kriteria Rome digabungkan tidak akan memperbaiki sensitivitas bahkan akan mengakibatkan kehilangan beberapa pasien dengan diagnosis IBS.<sup>16</sup>

Pemeriksaan dan penyelidikan yang terfokus diperlukan untuk menyingkirkan kelainan organik. Ini meliputi pemeriksaan darah lengkap, LED, biokimia darah dan pemeriksaan mikrobiologi dengan pemeriksaan telur, kista dan parasit pada kotoran. Sigmoidoskopi fleksibel atau rigid seharusnya dikerjakan setelah konsultasi awal, dengan biopsi setiap kelainan makroskopis. Pemeriksaan kolonoskopi lebih lanjut diindikasikan pada mereka yang lebih dari 45 tahun atau dengan riwayat keluarga kanker atau polip kolorektal. USG, CT dan biopsi rektum mungkin tidak meningkatkan temuan diagnosis. Tapi jika diare yang tidak nyeri merupakan gambaran predomnan biopsi seharusnya dikerjakan untuk menyingkirkan kolitis mikroskopis. Pemeriksaan fungsi tiroid akan menunjukkan sekitar 6% mengalami kelainan. Antigliadin dan endomisial antibodi telah ditunjukkan bermanfaat untuk identifikasi penyakit *celiac* pada 5% pasien dengan diagnosis IBS yang

dikirim ke pusat pelayanan sekunder. Pemeriksaan lebih jauh seharusnya difokuskan pada gejala yang dominan. Pemeriksaan khusus seperti anorektal manometri, *defecating proctogram* dan *colonic transit study* dapat dipertimbangkan pada pasien dengan konstipasi. *Lactose hydrogen breath test*, duodenal biopsi dan aspirasi, dan pemeriksaan usus halus atau *Te scan* sel darah putih diindikasikan pada mereka yang dengan diare atau nyeri atau gambaran lain yang mengindikasikan adanya penyakit radang usus kronis.<sup>15</sup>

### KRITERIA DIAGNOSIS

Tidak ada tes diagnosis yang khusus, diagnosis ditegakkan secara klinis. Pendekatan klinis ini kemudian dipakai *guideline* dengan berdasarkan kriteria diagnosis. Saat ini ada beberapa kriteria diagnosis untuk IBS diantaranya kriteria Manning, Rome I, Rome II, dan Rome III. Sebuah penelitian untuk mengevaluasi akurasi dari kriteria Rome I, mendapatkan sensitivitas sebesar 65%, spesifisitas 100% dan nilai prediktif positif 98% dalam membedakan IBS dan penyakit organik.<sup>17</sup>

Kriteria IBS terbaru adalah menurut kriteria Rome III yang dipublikasikan pada tahun 2006. Menurut Rome III, IBS merupakan kelainan usus fungsional dimana nyeri perut atau rasa tidak nyaman dihubungkan dengan defekasi atau perubahan pada pola defekasi, dan dengan gambaran kelainan defekasi.

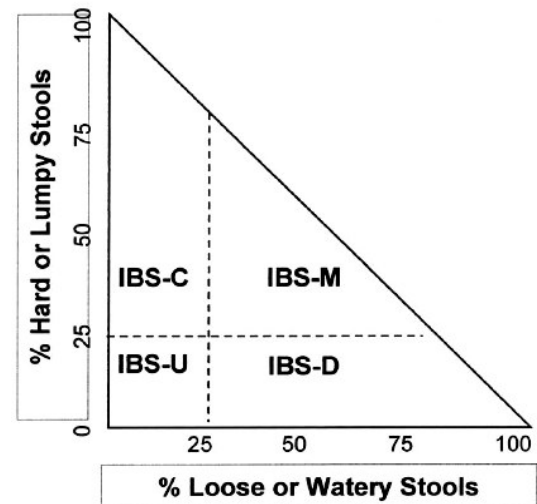
#### Kriteria diagnosis IBS<sup>13</sup>

Nyeri perut atau rasa tidak nyaman setidaknya 3 hari per bulan dalam 3 bulan terakhir dihubungkan dengan 2 atau lebih hal berikut:

1. Membaik dengan defekasi
2. Onset dihubungkan dengan perubahan pada frekuensi kotoran
3. Onset dihubungkan dengan perubahan pada bentuk (penampakan) dari kotoran.

Kriteria terpenuhi selama 3 bulan terakhir dengan onset gejala setidaknya 6 bulan sebelum diagnosis. Rasa tidak nyaman berarti sensasi yang tidak menyenangkan yang tidak dijelaskan sebagai nyeri. Dalam patofisiologi penelitian dan uji klinis, frekuensi nyeri/ rasa tidak nyaman setidaknya 2 hari seminggu selama evaluasi skrining untuk subjek yang dapat diikutsertakan.

Gejala penunjang yang tidak masuk dalam kriteria diagnosis meliputi kelaianan pada frekuensi kotoran (< 3 kali per minggu atau > 3 kali per hari), kelainan bentuk kotoran (kotoran keras atau kotoran encer/berair), defekasi *strining*, *urgency*, juga perasaan tidak tuntas saat buang air besar, mengeluarkan mukus dan perut kembung.<sup>13</sup>



Gambar 1. Empat kemungkinan sub tipe IBS berdasarkan bentuk feses yang dominan<sup>13</sup>

Menurut kriteria Rome III, pengelompokkan sub tipe dari IBS disederhanakan berdasarkan pada bentuk dari feses pasien. Bentuk feses diklasifikasikan berdasarkan 'The Bristol Stool Form Scale'. Sub tipe dari IBS dibedakan menjadi 4 seperti pada table berikut

Tabel 1. Sub tipe IBS berdasarkan pola kotoran yang dominan<sup>13</sup>

1. IBS with constipation (IBS-C)—hard or lumpy stools<sup>a</sup>  $\geq$ 25% and loose (mushy) or watery stools<sup>b</sup>  $<$ 25% of bowel movements.<sup>c</sup>
2. IBS with diarrhea (IBS-D)—loose (mushy) or watery stools<sup>b</sup>  $\geq$ 25% and hard or lumpy stool<sup>a</sup>  $<$ 25% of bowel movements.<sup>c</sup>
3. Mixed IBS (IBS-M)—hard or lumpy stools<sup>a</sup>  $\geq$ 25% and loose (mushy) or watery stools<sup>b</sup>  $\geq$ 25% of bowel movements.<sup>c</sup>
4. Unsubtyped IBS—insufficient abnormality of stool consistency to meet criteria for IBS-C, D, or M.<sup>c</sup>

Tabel 2. Skala *Bristol stool form*<sup>13</sup>

Type	Description
1	Separate hard lumps like nuts (difficult to pass)
2	Sausage shaped but lumpy
3	Like a sausage but with cracks on its surface
4	Like a sausage or snake, smooth and soft
5	Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
6	Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
7	Watery, no solid pieces, entirely liquid

## PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan tergantung pada keyakinan dari diagnosis dan penjelasan kenapa gejala terjadi. Edukasi tentang prilaku gaya hidup, jaminan bahwa gejala yang terjadi bukan karena kanker yang mengancam nyawa, dan penegasan hubungan terapi merupakan hal penting, dan pasien memiliki harapan yang besar pada keuntungan dari modifikasi gaya hidup dibandingkan dengan obat-obatan. Konseling, interaksi individu atau kelompok

merupakan hal penting dalam penatalaksanaan IBS.<sup>13</sup>

### Terapi non farmakologi

Terapi kognisi-perilaku, psikoterapi standar dan hipnoterapi mungkin dapat membantu pasien IBS tertentu. Terapi kognitif-perilaku mingguan selama 12 minggu lebih baik dari sesi edukasi mingguan, tapi pada pasien depresi tidak ada respon, kualitas hidup membaik tapi nyeri tidak. Hipnoterapi merupakan terapi psikologis yang paling banyak dievaluasi, dapat menormalkan sensasi rektum, dan 12 sesi hipnoterapi menguntungkan kualitas hidup, kecemasan, dan depresi pada pasien yang refrakter (kecuali laki-laki dengan IBS dan diare), dan keuntungan dapat berlangsung  $>$ 5 tahun. Namun uji klinis dari terapi psikologis tidak bisa dilakukan buta ganda, dan terapinya memerlukan banyak waktu, biaya dan kadang tidak tersedia.<sup>13</sup>

### Terapi farmakologi

Terapi diarahkan sesuai dengan gejala yang dominan. Kemampuannya berubah secara alamiah dan adanya interaksi yang kompleks antara sistem saraf sentral dan enterik membatasi efektivitas dari terapi spesifik.

Loperamid dapat mencegah diare jika diminum sebelum makan atau aktivitas yang dapat pencetuskan gejala. Konstipasi mulai ditangani dengan diet serat tambahan. Jika respon tidak memuaskan, analog serat mungkin dapat membantu.<sup>13</sup>

Berbagai macam relaksan otot polos masih dipertanyakan keuntungannya dalam menangani nyeri, hasil penelitian masih meninggalkan keraguan pada efikasinya.<sup>13</sup> Namun dari hasil studi

meta-analisis yang dilakukan oleh Poynard dkk<sup>18</sup> mendapatkan bahwa pemakaian relaksan otot seperti cimetropium bromide, hyoscine butyl bromide, mebeverine, otilium bromide, pinaverium bromide dan trimebutine memberikan keuntungan dibandingkan dengan placebo dengan rasio odd 2,13,  $P < 0,001$  (95% CI:1,77±2,58) dan tidak ada perbedaan yang bermakna pada kejadian yang tidak diinginkan.

Terapi dengan obat antidepresan pada dosis rendah mungkin lebih menguntungkan daripada dosis antidrepsan jika tidak ada komorbiditas psikiatri mayor. Paroxetine memperbaiki komponen fisik dari kualitas hidup pasien IBS berat dan lebih efektif dari diet tinggi serat dalam memperbaiki status global. Efek terapeutik yang sempit dari antidepresan membatasi penggunaan pada pasien dengan IBS derajat sedang dan berat.<sup>13</sup>

Alosetron, antagonis reseptor serotonin 5-HT<sub>3</sub> selektif, dapat mengurangi nyeri, urgensi, frekuensi BAB dan meningkatkan status global pada wanita dengan diare dan IBS. Berdasarkan penelitian, NNT adalah 7. Iskemik kolitis dan obstipasi yang berat menyebabkan penghentian terapi dengan obat ini, tapi kemudian diperkenalkan kembali hanya di amerika serikat dengan akses yang terbatas dan program manajemen risiko. Obat ini efektif dan aman dalam uji klinis 48 minggu.<sup>13</sup>

Penelitian tegaserod yang didesain dengan baik, yang merupakan agonis reseptor 5-HT<sub>4</sub> parsial menemukan obat ini dapat memperbaiki status secara keseluruhan, frekuensi dan bentuk kotoran, kemudahan dalam evakuasi kotoran, dan perut kembung pada wanita IBS dan konstipasi. Pada 8 penelitian, NNT untuk dosis harian 12 mg dan 4 mg adalah 14 dan 20. Dan efektif dalam pengobatan kembali sebagaimana dengan terapi awal. Penelitian

yang dipublikasikan membandingkan alosetron dan tegaserod dengan antidiare konvensional dan laksatif belum ada, dan interpretasi nilai NNT yang dihitung dari penelitian sebelumnya, dilemahkan oleh kurangnya uji klinis.<sup>13</sup>

Tabel 3. Kemungkinan obat untuk gejala yang dominan dari IBS<sup>13</sup>

Symptom	Drug	Dose
Diarrhea	Loperamide	2–4 mg when necessary/ maximum 12 g/d
	Cholestyramine resin	4 g with meal
	Alosetron <sup>b</sup>	0.5–1 mg bid (for severe IBS, women)
Constipation	Psyllium husk	3.4 g bid with meals, then adjust
	Methylcellulose	2 g bid with meals, then adjust
	Calcium polycarbophil	1 g qd to qid
	Lactulose syrup	10–20 g bid
	70% sorbitol	15 mL bid
	Polyethylene glycol 3350	17 g in 8 oz water qd
	Tegaserod <sup>c</sup>	6 mg bid (for IBS, women)
Abdominal pain	Magnesium hydroxide	2–4 tbsq qd
	Smooth-muscle relaxant <sup>d</sup>	qd to qid ac
	Tricyclic antidepressants	Start 25–50 mg hs, then adjust
	Selective serotonin reuptake inhibitors	Begin small dose, increase as needed

Penelitian pendahuluan dengan probiotik memberikan hasil yang menjanjikan. Saggioro mendapatkan adanya perbaikan yang bermakna dari keluhan nyeri dan skor total dari karakteristik IBS pada pemberian probiotik *Lactobacillus plantarum* dan *Bifidobacterium breve* dibandingkan dengan plasebo.<sup>19</sup> Sebuah penelitian acak terkontrol buta ganda menggunakan *Lactobacillus sp.* dan *Bifidobacterium sp.* yang dilakukan oleh Kim dkk, mendapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada penurunan skor gas pada perut serta



perlambatan waktu transit kolon tanpa perubahan fungsi usus pada pasien IBS dan perut kembung.<sup>19</sup>

Penelitian lain oleh Niedzielin dkk.<sup>20</sup> dengan desain acak buta ganda terkontrol yang menggunakan *lactobacillus plantum* 299V yang diberikan selama 4 minggu mendapatkan perbaikan gejala IBS 95% pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan 15% pada kelompok plasebo.

*Small bowel bacterial overgrowth*, yang didiagnosis dengan *lactulose hydrogen breath testing* dicurigai sebagai penyebab dari IBS tapi masih diperdebatkan, dan antibiotik hanya memberikan efek menguntungkan yang sesaat dan risiko infeksi *Clostridium difficile*, reaksi alergi, resistensi antimikroba dan gejala fungsional kronis.<sup>13</sup>

### **Evidence-base terapi pada IBS**

Level I: Bukti dari RCT dengan kualitas tinggi (skor kualitas >10) yang mencapai statistik signifikan untuk *end point* primer, dengan jumlah sampel yang cukup dan desain yang sesuai.

Level II Bukti dari RCT dengan kualitas rendah (skor kualitas 1-5)-sedang (skor kualitas 6-10) yang gagal untuk mencapai *end point* primer yang signifikan, dan atau memiliki jumlah sampel yang tidak cukup dan atau desain penelitian yang terbatas.

### **Pemakaian antispasmodik untuk penanganan IBS**

Bukti klinis untuk antispasmodik

Ada tiga golongan obat yaitu *muscle relaxant* yang bekerja langsung pada otot polos meliputi *papaverine-like agent* dan *mabaverine*. Obat anti kolinergik meliputi *dicyclomine*, *hyosamine*, *cimetropium bromide*, *otilonium bromide*, *octylonium bromide* dan *prifinium bromide*, sedangkan obat untuk penghambat jalur *calcium* meliputi *pinaverium bromide*.<sup>21</sup>

Dari review *American collage of Gastroentrology (ACG)*, disimpulkan bahwa tidak cukup data untuk membuat rekomendasi tentang efektivitas dari obat antispasmodik yang tersedia di USA. Ada 12 penelitian RCT dimana 9 RCT menunjukkan perbaikan yang bermakna dari nyeri perut dibandingkan dengan plasebo. Dan hanya 3 penelitian yang melaporkan adanya perbaikan yang bermakna pada fungsi usus dibandingkan plasebo.<sup>21</sup>

Kesimpulan, bukti level II menunjukkan antispasmodik memperbaiki nyeri perut. Dan kurangnya bukti yang menunjang adanya perbaikan pada gejala global dari IBS. Review Cochrane menyimpulkan meskipun adanya bukti yang lemah untuk keuntungan pemakaian antispasmodik untuk nyeri perut dan gejala global. Meta-analisis tahun 1994 menyimpulkan antispasmodik efektif pada IBS. Namun data dari meta-analisis ini harus diinterpretasikan secara hati-hati karena adanya heterogenitas data dari sumber yang berbeda-beda, sampel yang kecil, dan kualitas yang rendah dari disain RCT yang dianalisis.<sup>21</sup>

## **Pemakaian laksatif untuk penanganan IBS**

Jenis laksatif yang tersedia ada 4 yaitu *bulking agent*, laksatif osmotik, laksatif stimulan, dan laksatif surfaktan.

### **Bukti klinis dari *bulking agent***

Obat ini digunakan untuk mempercepat transit colon dan oro-anal pada pasien dengan IBS predominan konstipasi. Review ACG pada 13 RCT, menyimpulkan bahwa meskipun *bulking agent* efektif dalam menangani konstipasi, obat ini tidak efektif dalam memperbaiki gejala global dari IBS dengan predominan konstipasi dan gejala individual dari IBS seperti nyeri perut/tidak nyaman dan kembung. Dari meta-analisis tahun 2004, yang mengeksklusikan trial kualitas rendah, mendapatkan tidak ada bukti bahwa serat memperbaiki gejala global dari IBS.<sup>21</sup>

Bukti klinis dari laksatif yang lain (osmotic, stimulant, surfaktan)

Kurangnya data yang berbasiskan bukti pada efikasi dari laksatif dalam mengobati IBS dan tidak ada RCT dilakukan. Lebih jauh tidak ada data keamanan yang tersedia pada penggunaan dari laksatif pada pasien IBS.<sup>21</sup>

Kesimpulan, tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa laksatif atau *bulking agent* efektif untuk mengobati gejala global IBS. Bukti level II menunjukkan *bulking agent* memiliki keuntungan dalam mengobati konstipasi pada IBS, tapi tidak ada RCT yang menilai laksatif osmotik, stimulan, dan surfaktan pada IBS.<sup>21</sup>

## **Pemakaian obat antidiare untuk penanganan IBS**

### **Bukti klinis untuk obat antidiare**

Loperamid merupakan opiate sintetis, merupakan satu-satunya obat antidiare yang telah diteliti pada IBS. Loperamid yang menurunkan transit time usus, dikatakan efektif dalam menurunkan frekuensi BAB dan memperbaiki konsistensi kotoran pada semua penelitian, meskipun tidak ada perbaikan pada gejala global dari IBS dibandingkan dengan placebo, dan tidak memperbaiki nyeri perut dan distensi.<sup>21,22</sup>

*Lacteal fort* merupakan antidiare yang mengandung strain *lactobacillus acidophilus* yang digunakan untuk mengobati diare infeksi akut. Tidak ada perbaikan yang bermakna pada gejala IBS dibandingkan placebo.<sup>21</sup>

Kesimpulan, Tidak ada bukti yang mendukung efikasi antidiare seperti Loperamid untuk mengobati gejala global dari IBS, dan tidak ada bukti Loperamid memperbaiki nyeri perut/ tidak nyaman. Bukti level II yang ada menunjukkan Loperamid efektif untuk pengobatan diare pada pasien IBS.<sup>21</sup>

## **Penggunaan antagonis reseptor D<sub>2</sub> untuk penanganan IBS**

### **Bukti klinis untuk antagonis reseptor D<sub>2</sub>**

Obat seperti domperidon dan metoklopramid merupakan antagonis reseptor D<sub>2</sub> dan berperan dalam merangsang transit dari GI (prokinetik). Ada tiga RCT untuk domperidon, satu RCT menunjukkan tidak ada efek dari domperidon pada IBS, satu RCT menunjukkan perbaikan pada distensi perut, dan RCT yang ketiga melaporkan

domperidon memperbaiki perut kembung dan nyeri perut dibandingkan placebo. Tidak ada RCT untuk metoklopramid yang dikerjakan.<sup>22</sup> Kesimpulan, bukti level II yang tersedia tidak cukup untuk mendukung efikasi obat ini untuk pengobatan IBS.<sup>21</sup>

### **Penggunaan antidepresan untuk penanganan IBS**

Bukti klinis untuk antidepresan

Peningkatan pada hipersensitivitas visceral yang dihubungkan dengan IBS telah mengarahkan pada penggunaan obat seperti *tri cyclic antidepressan* (TCA) (doxepin, desipramine, amitriptiline, trimipramine) yang dapat mengurangi nosisepsi. *Serotonin selective re-uptake inhibitor* (SSRI) seperti paroxetine, juga telah diteliti dan digunakan untuk mengobati IBS. Review dari ACG menyimpulkan adanya keterbatasan bukti bahwa TCA dapat menurunkan nyeri perut, dan kurangnya data yang menunjang efek pada perbaikan gejala global dari IBS. RCT pada amitriptilin menunjukkan hasil yang signifikan dibandingkan placebo dalam memperbaiki gejala global IBS, mengurangi nyeri perut, dan meningkatkan kepuasan saat BAB.<sup>21</sup>

Kesimpulan, meskipun ada bukti level II bahwa TCA memiliki keuntungan dalam mengobati nyeri perut dihubungkan dengan IBS, tapi tidak ada data yang jelas yang menunjang efikasi dari TCA dalam memperbaiki gejala global dari IBS. Karena potensi adanya efek samping yang berat, maka TCA seharusnya dicadangkan untuk pasien dengan gejala yang berat.<sup>21</sup>

### **Penggunaan obat serotonergik untuk penanganan IBS**

Bukti klinis untuk agonis reseptor 5-HT<sub>4</sub>

Tegaserod merupakan obat promotilitas untuk konstipasi pada IBS. Sekitar 9 RCT dan 1 meta-analisis menunjukkan tegaserod secara bermakna memperbaiki gejala global dari IBS dan gejala individual seperti nyeri perut/tidak nyaman dan konstipasi.<sup>21</sup> Namun sayangnya tegaserod saat ini sudah ditarik dari pasaran karena adanya potensi efek samping pada kardiovaskular.

Prucalopride, menunjukkan peningkatan dari transit kolon pada pasien konstipasi. Obat ini menunjukkan efikasi pada RCT pasien dengan konstipasi. Namun penelitian pada IBS belum ada.<sup>21</sup>

Bukti klinis dari antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>

Ondansetron, memperlambat transit GI dan menurunkan rasa tidak nyaman selama distensi dari kolon. Ondansetron memperbaiki konsistensi kotoran dan mengurangi frekuensi BAB dibandingkan placebo.<sup>21</sup>

Alosetron, ada 4 uji klinis dengan kualitas yang sangat baik yang menunjukkan perbaikan yang bermakna pada nyeri perut/ rasa tidak nyaman atau urgensi dibandingkan placebo. Namun hanya 1 RCT yang menilai perbaikan gejala global yang menunjukkan hasil yang bermakna pada alosetron. Sebuah meta-analisis dari 6 RCT menyimpulkan bahwa alosetron memiliki dampak positif pada gejala global dari IBS dan nyeri perut/ tidak nyaman pada pasien IBS perempuan yang tidak mengalami konstipasi dibandingkan placebo. Penelitian pada cilansetron menunjukkan perbaikan pada nyeri perut/ tidak nyaman dan perbaikan dari pola buang air besar dalam 3 dan 6 bulan.<sup>21</sup>

Bukti klinis campuran antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>/agonis 5-HT<sub>4</sub>

Cisapride dan renzapride merupakan obat yang termasuk golongan campuran antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub>/agonis 5-HT<sub>4</sub>. Empat RCT menunjukkan perbaikan pada konstipasi, nyeri perut, dan distensi perut yang bermakna dibandingkan plasebo. Penelitian lain menunjukkan penurunan pada beratnya konstipasi.<sup>21</sup>

Tiga RCT renzapride telah dipublikasikan. Satu RCT menunjukkan tidak ada perbaikan yang bermakna pada gejala IBS, satu CRT menunjukkan meningkatnya frekuensi BAB dan perbaikan pada konsistensi kotoran. Sedangkan RCT yang ketiga menunjukkan peningkatan pada waktu transit kolon pada pasien IBS dengan konstipasi, tapi tidak ada perbaikan pada gejala dan fungsi usus.<sup>21</sup>

Publikasi terakhir dari Geaorge dkk.<sup>23</sup> mendapatkan bahwa penelitian ini memastikan efek prokinetik gastrointestinal dari renzapride, dan data menunjukkan bahwa adanya potensi efek yang menguntungkan pada nyeri perut/tidak nyaman pada wanita dengan IBS predominan konstipasi.

Kesimpulan, ada bukti klinis level I yang menunjukkan tegaserod efektif dan ditoleransi dengan baik untuk pengobatan IBS dengan konstipasi. Ada bukti klinis level I yang menunjukkan bahwa Alosetron merupakan terapi efektif untuk IBS dengan diare. Penggunaan alosetron dikaitkan dengan efek samping yang signifikan meliputi konstipasi yang berat dan kolitis iskemik, sehingga obat ini ditarik tahun 2000. Dan sejak 2002 obat ini tersedia kembali tapi dengan pengawasan yang ketat untuk digunakan pada wanita dengan IBS diare yang berat yang gagal berespon terhadap terapi konvensional.<sup>21</sup>

Bukti klinis level II tidak mendukung efikasi dari Ondansetron, agonis 5-HT<sub>3</sub>. Diperlukan data lebih lanjut untuk cilansetron (antagonis 5-HT<sub>3</sub>), sebelum menilai efikasi dan tolerabilitasnya.<sup>21</sup>

Cisapride telah ditarik dari pasaran karena potensi efek samping yang serius yaitu disritmia ventricular dan 125 kematian. Renzapride saat ini sedang dalam pengembangan.<sup>21</sup>

### **Penggunaan terapi perilaku untuk penanganan IBS**

Depresi dan cemas telah dilaporkan pada beberapa pasien IBS. Meskipun kelainan psikologis bukan merupakan penyebab dari gejala IBS, terapi perilaku dapat membantu pasien untuk mengontrol gejalanya. Ada 16 RCT yang mengkombinasikan terapi perilaku yang berbeda-beda. Pada sebagian besar penelitian, sebagian besar pasien memiliki kelainan psikologis. Sebelas penelitian melaporkan perbaikan pada gejala individual dari IBS, sedangkan 5 penelitian tidak. Review ACG menyimpulkan bahwa sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa gejala individual dari IBS membaik dengan terapi perilaku (relaksasi, hipnoterapi, terapi kognisi, psikoterapi), yang berkaitan dengan perbaikan pada gejala psikologis pada sebagian besar penelitian. Kesimpulan, ada bukti level II, bahwa terapi perilaku tertentu dapat memperbaiki gejala individual dari IBS begitu pula dengan gejala psikologis.<sup>21</sup>

### **Penggunaan terapi lain untuk penanganan IBS**

Beberapa obat yang pernah diteliti seperti naloxone (antagonis reseptor mu), fedotozine (kappa opioid antagonis), clonidine (alpha-2 agonist), neomycin, colpermin (peppermint oil),

*chinese herbal medicine, lactobacillus plantarum dan beidellitic montmorillonite.*<sup>21</sup>

Tabel 4. Rangkuman bukti klinis dari efikasi terapi pada IBS<sup>21</sup>

Terapi	Temuan
Antispasmodik	Bukti level II tidak menunjang adanya perbaikan dari gejala global dari IBS Terbatasnya bukti untuk perbaikan dari nyeri perut atau rasa tidak nyaman
Laksatif	Bukti level II untuk perbaikan dari konstipasi dengan serat, tapi tidak ada bukti sebagai indikasi perbaikan dari gejala global dari IBS. Tidak ada bukti untuk menunjang penggunaan tipe agen laksatif lain pada IBS
Antagonis reseptor D <sub>2</sub>	Tidak ada bukti yang menunjang penggunaannya pada IBS
Anti depresan	Bukti level II untuk mendukung perbaikan dari nyeri perut / tidak nyaman dengan TCA. Tidak cukup bukti untuk perbaikan dari gejala global IBS Tidak cukup bukti untuk mendukung efikasi dari SSRI
Terapi perilaku	Bukti level II menunjukkan beberapa tingkat perbaikan dari individu dengan gejala IBS
Agen serotonergik	Bukti level I (Alosetron, Tegaserod) Bukti level II (Ondansetron) Diperlukan data lebih lanjut (Cilansetron, Renzapride)

## DAFTAR RUJUKAN

1. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112:2120-37.
2. Andresen V, Baumgart DC. Role of probiotics in the treatment of irritable Bowel syndrome: potential mechanisms and current clinical evidence. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 2006;1:11-8.
3. Camilleri M, Heading RC, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1407-30.
4. Hillila MT, Fa' Rkkila MA. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:339-45.
5. Hungin PS, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
6. Wilson S, Roberts L, Roalfe A, Bridge P, Singh S. Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. *British Journal of General Practice* 2004;54:495-502
7. De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, De Ponti F, Corinaldesi R. Diagnosis and therapy of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):10-22.
8. AGA. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;23:2105-7

9. Owyang C. Irritable bowel syndrome. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005.p.1789-93
10. Horwitz BJ, Fisher RS. Current concept: the irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344(24):1846-50
11. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome. *Gut* 2002;51:41-44
12. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 2):1-9.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
14. Agrawal A, Whorwell PJ. Irritable bowel syndrome: diagnosis and Management. *BMJ* 2006;332:280-3.
15. Gunn MC, Cavin AA, Mansfield JC. Management of irritable bowel syndrome. *Postgrad Med J* 2003;79:154-8.
16. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, Von Korff M, Turner MJ, Drossman DA. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:137-46.
17. Cash BD, Chey WD. Review article: irritable bowel syndrome – an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1235-45.
18. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.
19. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens D, Burton DD, Baxter K, Thomforde G, Zinsmeister AR. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterology & Motility* 2005;17:687-96.
20. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(10):A1143-7.
21. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205
22. Camilleri M. Review article: clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl. 2): 48-53.
23. George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome – multicentre, randomized, placebocontrolled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;27:830-7.