



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Diagnosis dan Tatalaksana *Irritable Bowel Syndrome*

Christina Permata Shalim
RSUD Wangaya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Irritable Bowel Syndrome (IBS) merupakan penyakit dengan prevalensi global mencapai 11%. Gejala IBS yang tidak spesifik dan serupa penyakit saluran pencernaan lain menyulitkan diagnosis sehingga banyak pemeriksaan penunjang yang sebenarnya tidak perlu dilakukan. Diagnosis IBS ditegakkan berdasarkan kriteria Rome IV. Patofisiologi IBS belum sepenuhnya dipahami dan terapi lebih bersifat simptomatik sesuai sub tipe IBS dan gejala yang mendominasi, terdiri dari terapi non-farmakologi dan farmakologi. Beberapa terapi farmakologi baru mulai dikembangkan.

Kata kunci: Diagnosis, *irritable bowel syndrome*, tatalaksana

ABSTRACT

Irritable Bowel Syndrome (IBS) affects around 11% global population. Non-specific symptoms of IBS and similarities with other gastrointestinal disorder cause difficulties in diagnosis and excessive diagnostic tests. Diagnosis is according to Rome IV criteria. The pathophysiology of IBS is not yet fully understood and most of the existing therapies are symptomatic according to subtype and the predominant symptoms, consisting of non-pharmacological and pharmacological therapies. Some new pharmacological therapies are being developed. **Christina Permata Shalim.**

Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome

Keywords: Diagnosis, *irritable bowel syndrome*, treatment

PENDAHULUAN

Irritable Bowel Syndrome (IBS) merupakan penyakit dengan prevalensi global sekitar 11%. Penderita perempuan lebih banyak 1,5-3 kali lipat dibandingkan laki-laki.³

IBS merupakan gangguan pencernaan fungsional berulang yang berhubungan dengan defekasi atau perubahan pola buang air besar. Biasanya terdapat konstipasi, diare, atau kombinasi keduanya. Bisa disertai keluhan perut kembung atau distensi.¹

Awalnya, diagnosis IBS hanya ditegakkan jika tidak ditemukan kelainan struktural atau biokimia yang nyata. Namun, beberapa bukti sekarang menunjukkan terdapat gangguan-gangguan patofisiologi yang mungkin dapat mencetuskan gejala IBS dan bahwa IBS bukan hanya suatu gangguan somatik.²

KLASIFIKASI

IBS dibedakan menjadi beberapa kelompok

berdasarkan gejala saluran pencernaan yang dominan, yaitu IBS dengan diare (IBS-D), IBS dengan konstipasi (IBS-C), dan IBS campuran atau diare dan konstipasi bergantian (IBS-M). Meskipun diagnosis sub tipe IBS didasarkan pada gejala saat evaluasi awal, mayoritas pasien mengalami perubahan gejala seiring waktu, kebanyakan dari IBS-C atau IBS-D menjadi IBS-M.⁴

PATOFISIOLOGI

Patofisiologi IBS belum sepenuhnya dipahami. IBS mungkin mencakup beberapa penyakit dengan patofisiologi berbeda yang memiliki gejala serupa. Teori klasik adalah IBS merupakan sindrom karena abnormalitas motilitas usus, sensasi viseral, interaksi *brain-gut*, dan distres psikososial. Perubahan imunitas usus, permeabilitas usus, dan mikrobiota intestinal juga akhir-akhir ini dianggap berperan.⁵

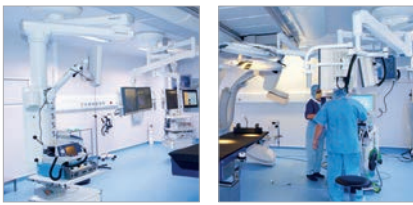
Model biopsikososial dianggap

mempengaruhi interaksi otak dan usus. Faktor-faktor pada awal kehidupan yang dianggap berkontribusi dalam perkembangan IBS adalah gangguan dinamika keluarga, infeksi saluran pencernaan, dan penggunaan antibiotik sistemik. Faktor-faktor ini dianggap sebagai predisposisi gangguan persarafan, motilitas dan sensasi viseral usus, serta gangguan kesehatan mental.⁶ Pencetus lingkungan dapat memicu perkembangan atau eksaserbasi gejala pada pasien dengan faktor-faktor predisposisi tersebut. Pemicu tersebut dapat berupa makan atau stres yang menyebabkan nyeri abdomen dan perubahan aktivitas usus yang khas pada pasien IBS.^{4,6}

DIAGNOSIS

Kriteria diagnosis IBS terbaru mengacu pada kriteria Rome IV, dengan gejala utama rasa nyeri abdomen dan perubahan pola defekasi (**Tabel**). Sebelum menegakkan diagnosis IBS perlu disingkirkan *warning sign* (**Tabel**).²

Alamat Korespondensi email: christina.permata.s@gmail.com



Kriteria Rome IV untuk IBS ini telah divalidasi dengan sensitivitas 62,7% dan spesifisitas 97,1%.⁷ Kriteria ini mendiagnosis lebih sedikit pasien IBS, namun memiliki kemungkinan lebih kecil salah mendiagnosis pasien yang sebenarnya tidak memiliki IBS.⁷

Diagnosis IBS harus dibuat berdasarkan empat elemen penting, yaitu: riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium minimal, dan ketika memiliki indikasi klinis, kolonoskopi atau pemeriksaan lain sesuai kebutuhan. Dimulai dengan anamnesis berdasarkan kriteria Rome IV, kemudian membedakan IBS ketiga subtipe, yaitu IBS-D, IBS-C, dan IBS-M. Pasien yang memenuhi kriteria diagnosis IBS namun pola BAB tidak akurat harus dikategorikan sebagai IBS tidak terklasifikasi.¹

Klasifikasi subtipe IBS harus berdasarkan pola BAB pada hari terdapatnya gejala. Konsistensi feses dinilai dengan *Bristol Stool Form Scale*, suatu instrumen tervalidasi untuk melaporkan penampakan feses dari skor 1 (feses keras dan padat) sampai 7 (sepenuhnya cair) (**Gambar 1**). Untuk klasifikasi pola BAB secara akurat, pasien harus bebas dari segala obat gangguan pola BAB (laksatif atau anti-diare).^{1,8}

Pasien IBS sering melaporkan gejala-gejala pencernaan lain seperti dispepsia, ataupun gejala-gejala di luar saluran pencernaan seperti migren dan fibromialgia. Gejala-gejala penyerta ini mendukung diagnosis IBS.¹

Pasien juga perlu ditanya mengenai pola makan, terutama konsumsi produk olahan susu, gandum, kafein, buah, sayur, minuman soda, dan permen karet, karena makanan-makanan ini bisa menimbulkan efek menyerupai IBS atau mencetuskan gejala IBS.¹

Pemeriksaan fisik untuk meyakinkan pasien dan mengeksklusi penyebab organik. Perlu diperhatikan apakah ada asites, hepatosplenomegali, atau massa abdomen. Pemeriksaan anorektal untuk mengidentifikasi perdarahan dan tonus anorektal serta mengidentifikasi adanya gangguan fungsi saraf dan otot panggul.²

Pemeriksaan laboratorium darah rutin sebenarnya tidak terbukti manfaatnya, namun umumnya dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan *C-reactive protein* untuk

mengeksklusi *inflammatory bowel disease*.² Pada pedoman diagnosis dan terapi penyakit *celiac*, direkomendasikan skrining penyakit *celiac* menggunakan pemeriksaan serologis pada pasien dengan gejala IBS yang tidak membaik dengan terapi empiris.⁹ Rekomendasi ini didukung temuan dari suatu meta-analisis yang menunjukkan peningkatan bermakna prevalensi penyakit *celiac* pada pasien dengan gejala IBS dibandingkan kontrol.¹⁰ Pemeriksaan lanjutan lain disesuaikan dengan subtipe IBS. Algoritma diagnosis dapat dilihat pada Gambar 2.²

Analisis feses dapat berguna jika gejala utama berupa diare, terutama di negara-negara dengan prevalensi diare infeksi tinggi. Kolonoskopi diindikasikan pada pasien usia 50 tahun ke atas tanpa *warning sign* sebagai bagian dari skrining. Kolonoskopi juga diindikasikan pada pasien dengan *warning sign*, riwayat keluarga kanker kolorektal, dan diare persisten yang tidak membaik dengan terapi empiris.¹ Biopsi segmen kolon juga mungkin dibutuhkan pada pasien diare kronis untuk menyingkirkan kolitis mikroskopis.

Malabsorpsi asam empedu juga dapat menyebabkan diare cair persisten.

IBS tidak lagi dianggap sebagai diagnosis eksklusi. Pendekatan diagnosis berdasarkan gejala dibandingkan pendekatan eksklusi dengan serangkaian pemeriksaan untuk menyingkirkan penyakit organik tidak menghasilkan perbedaan bermakna dalam hal kualitas hidup, gejala IBS, ataupun kepuasan pasien.²

TATALAKSANA

Non-farmakologi

Manifestasi klinis IBS yang bervariasi, bahkan dalam masing-masing subtipe menyulitkan pembuatan algoritma. Tatalaksana IBS diawali dengan penjelasan kondisi kepada pasien, meyakinkan bahwa kondisi ini tidak berbahaya, dan edukasi mengenai manfaat dan keamanan tiap pilihan pemeriksaan diagnostik dan terapi.¹

Modifikasi gaya hidup dianggap dapat memperbaiki gejala IBS, termasuk olahraga, pengelolaan stres, dan perbaikan kualitas

Tabel. Kriteria Rome IV²

Kriteria Rome IV	
Nyeri abdomen berulang, rata-rata ≥ 1 hari per minggu, dalam 3 bulan terakhir dengan awitan ≥ 6 bulan sebelum diagnosis, berhubungan dengan 2 atau lebih gejala berikut:	
1. Berhubungan dengan defekasi	
2. Perubahan frekuensi BAB	
3. Perubahan konsistensi feses	
Pasien tidak memiliki satu pun <i>warning sign</i> berikut:	
Massa abdomen yang teraba atau limfadenopati	
Usia lebih dari 50 tahun tanpa riwayat skrining kanker kolon sebelumnya	
Perdarahan saluran cerna yang nyata	
Nyeri atau keinginan BAB nokturnal	
Penurunan berat badan tanpa disengaja	
Riwayat keluarga <i>inflammatory bowel disease</i> atau kanker kolorektal	
Perubahan pola BAB baru-baru ini	

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

Gambar 1. *Bristol stool form Scale*⁸



tidur.^{1,11} Suplementasi serat pangan masih menjadi dasar terapi IBS, meskipun dianggap tidak memberikan dampak besar. Serat yang dianggap bermanfaat untuk gejala IBS adalah serat larut air (*sekam psyllium*), sedangkan serat tidak larut air malah dapat memperberat distensi abdomen.^{1,2}

Terdapat beberapa bukti baru keunggulan diet bebas gluten dan rendah *fermentable oligosaccharides, disaccharides, mono saccharides, and polyols* (FODMAP).¹²⁻¹⁴ FODMAP adalah kumpulan karbohidrat berantai pendek dan sulit diabsorpsi yang akan difermentasi oleh bakteri di usus halus, ditemukan pada makanan seperti gandum, bawang bombay, beberapa buah dan sayur, sorbitol, dan beberapa produk olahan susu. FODMAP meningkatkan sekresi air dan fermentasi usus halus dan kolon

yang kemudian meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek dan gas. Pada pasien sehat, meskipun meningkatkan flatus, FODMAP tidak menyebabkan gejala gastrointestinal. Namun, pada pasien IBS, FODMAP sering memicu gejala, mungkin karena sudah ada abnormalitas fisiologi usus dan sensasi viseral.⁵ Beberapa pasien IBS juga mengeluhkan gejala setelah konsumsi gluten meskipun pemeriksaan imunologi, serologi, dan histologi untuk penyakit *celiac* hasilnya negatif.²

Jika terapi konservatif tidak sesuai target, langkah selanjutnya adalah terapi medikamentosa berdasarkan gejala yang dominan dan gejala-gejala lain. Terapi akan berbeda-beda tergantung gejala utama. Beberapa pasien menganggap nyeri abdomen dan rasa kembung sebagai gejala yang paling

mengganggu sehingga mempengaruhi pilihan terapi.

Terapi Farmakologi IBS-D

Loperamide

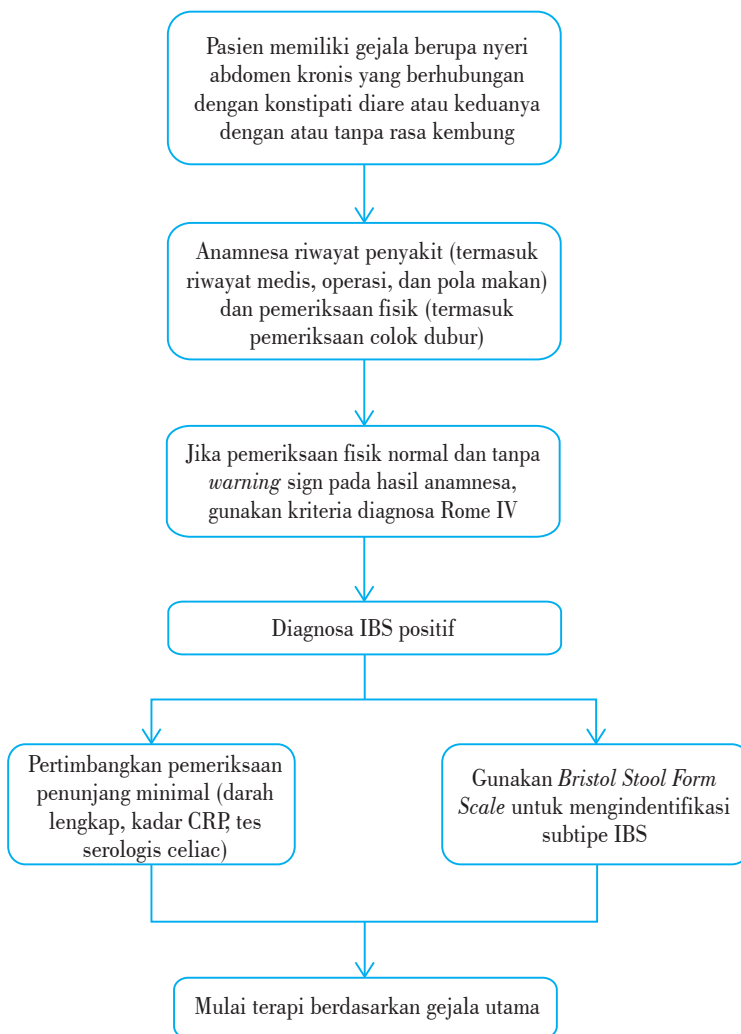
Pada pasien IBS-D dengan diare sebagai gejala utama, *loperamide* adalah lini pertama yang paling umum digunakan.¹⁵ *Loperamide* merupakan agonis reseptor μ -opioid perifer sintesis yang menghambat peristaltik dan memperpanjang waktu transit usus, serta meningkatkan absorpsi air dan ion, sehingga mengurangi volume feses. *Loperamide* pada pasien IBS memperbaiki konsistensi feses dan frekuensi BAB, namun tidak memiliki efek bermakna dalam mengurangi nyeri abdomen dan gejala abdominal lain.⁴ *Loperamide* juga berkaitan dengan konstipasi, sehingga sebaiknya dimulai dengan dosis rendah (1-2 mg/ hari) dan dititrisasi sesuai kebutuhan untuk memperbaiki fungsi usus.⁴

Antagonis Reseptor 5-HT3

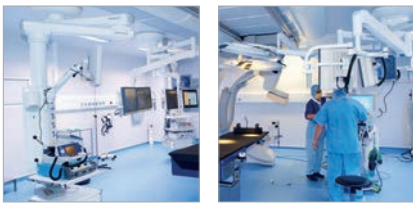
Hormon serotonin usus mempengaruhi motilitas saluran cerna dan sensasi viseral. Di Amerika Serikat, penggunaan alosetron (0,5-1 mg sebanyak 1-2 kali per hari) sebagai antagonis 5-HT3 disetujui untuk menangani IBS-D berat. Namun, penggunaannya terbatas karena dapat menyebabkan kolitis iskemik dan konstipasi berat meskipun sangat jarang (0,95 dan 0,36 kasus per 1000 pasien).¹ Di Indonesia, ondansetron sebagai antagonis 5-HT3 dapat dipertimbangkan meskipun potensinya lebih rendah dibandingkan alosetron. Pemakaian ondansetron (4-8 mg sebanyak 1-3 kali per hari) dalam suatu penelitian menunjukkan perbaikan konsistensi feses, gejala IBS, frekuensi BAB, dan rasa kembung, namun tidak memiliki pengaruh bermakna pada rasa nyeri.⁴

Rifaximin

Mikrobiota usus telah diteliti untuk menjadi target terapi IBS karena dianggap memiliki peran penting dalam perkembangan gejala. Antibiotik yang paling banyak dipelajari adalah *rifaximin*, antibiotik oral spesifik usus. *Rifaximin* diabsorpsi minimal pada saluran gastrointestinal. Penggunaan *rifaximin* telah diteliti dalam dua penelitian klinis besar yang melibatkan lebih dari 1200 pasien IBS tanpa konstipasi. Pada penelitian ini penggunaan *rifaximin* 550 mg tiga kali sehari dibandingkan dengan plasebo selama 2 minggu. Respons pasien dievaluasi selama 4 minggu periode



Gambar 2. Algoritma diagnosis IBS²



follow-up (minggu ke-3 s/d 6). Hasilnya menunjukkan *rifaximin* lebih efektif secara bermakna dibandingkan plasebo untuk mengurangi gejala IBS. Perbaikan ini bertahan selama 10 minggu periode *follow-up* meskipun responsnya sudah mulai berkurang. Terapi ulang *rifaximin* menunjukkan respons serupa terapi awal.⁴ Namun, penggunaan antibiotik secara rutin tidak direkomendasikan. Penggunaannya dapat dipertimbangkan pada pasien IBS tanpa konstipasi dengan gejala sedang hingga berat yang tidak membaik dengan terapi lain.¹⁶

Eluxadoline

Salah satu terapi baru yang sedang dikembangkan dan sudah disetujui oleh FDA untuk terapi IBS-D adalah *eluxadoline*.¹¹ *Eluxadoline* adalah agonis kombinasi reseptor μ -opioid dan κ -opioid dan antagonis reseptor δ -opioid, dengan bioavailabilitas oral minimal. *Eluxadoline* (dosis 75 dan 100 mg) dievaluasi pada 2 penelitian klinis fase 3 acak, *double-blind* pada pasien dengan IBS-D. Respons pasien dipantau hingga minggu ke-26 dan hasilnya menunjukkan *eluxadoline* secara bermakna lebih efektif dalam perbaikan gejala dan konsistensi feses pasien IBS-D, terutama pada dosis 100 mg dua kali sehari. Efek samping yang utama adalah mual, konstipasi, dan nyeri abdomen.¹⁷

Antidepresan

Antidepresan makin banyak digunakan pada pasien IBS sedang hingga berat karena efeknya pada persepsi nyeri, *mood*, dan motilitas usus.¹⁸

Antidepresan trisiklik (TCA) dosis rendah dianggap efektif. Pada penelitian pasien IBS-D selama 2 bulan, amitriptilin 10 mg tiap malam dapat menurunkan frekuensi BAB dan rasa tidak tuntas saat BAB secara bermakna dibandingkan plasebo. Efek antikolinergik TCA memperlambat transit intestinal, dan efek ini, terutama pada dosis tinggi, dapat menyebabkan konstipasi, sehingga penggunaannya lebih cocok untuk pasien IBS-D, meskipun dosis rendah dapat ditoleransi oleh pasien IBS-C. *Selective serotonin-reuptake inhibitor* (SSRI) juga mulai banyak digunakan, namun dapat menimbulkan efek samping diare, sehingga lebih dianjurkan untuk IBS-C.⁴

Terapi Farmakologis IBS-C

Linaclootide

Linaclootide merupakan agonis *guanylate cyclase C* yang meningkatkan produksi *cyclic guanosine monophosphate*. *Cyclic guanosine monophosphate* ini kemudian meningkatkan sekresi klorida usus melalui regulator konduktansi transmembran fibrosis kistik yang mengurangi tercetusnya serabut nyeri aferen viseral.

Dalam studi meta-analisis 3 penelitian acak terkendali pada pasien IBS-C didapatkan hasil *linaclootide* memperbaiki gejala secara bermakna dibandingkan plasebo. Perbaikan maksimal frekuensi BAB terjadi pada minggu pertama terapi, sedangkan nyeri perut dan rasa kembung membutuhkan 8 hingga 12 minggu. Efek samping utama *linaclootide* adalah diare pada sekitar 20% pasien. Untuk mengurangi kemungkinan diare, *linaclootide* disarankan untuk dikonsumsi 30-60 menit sebelum sarapan. *Linaclootide* sudah disetujui oleh FDA sebagai terapi IBS-C dengan dosis 290 μg sekali sehari.^{4,18}

***Polyethylene Glycol* (PEG)**

Laksatif osmotik seperti *polyethylene glycol* (PEG) sering digunakan sebagai terapi lini pertama pasien IBS-C. PEG memang memperbaiki keluhan berkaitan dengan konstipasi dengan meningkatnya frekuensi BAB dan perbaikan konsistensi feses, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk keluhan nyeri abdomen dan rasa kembung dibandingkan plasebo. Dengan demikian, PEG dapat diberikan pada pasien dengan keluhan spesifik konstipasi, namun kurang efektif untuk memperbaiki gejala IBS secara keseluruhan. Dosis awal 17 gram per hari dengan peningkatan dosis berdasarkan respons klinis.¹⁸

Lubiprostone

Lubiprostone merupakan aktivator kanal klorida yang meningkatkan sekresi cairan usus yang kaya klorida. Pada dua penelitian besar yang melibatkan 1171 pasien, penggunaan *lubiprostone* menunjukkan perbaikan gejala secara bermakna dibandingkan dengan plasebo.¹⁹ Dosis untuk IBS adalah 8 μg dua kali sehari dan pada konstipasi 24 μg . Tidak ada efek samping berat dalam pemakaian jangka pendek, dengan efek samping utama mual. Keamanan pemakaian jangka panjang masih perlu diteliti lebih lanjut. Saat ini *lubiprostone* dianggap paling baik untuk pasien wanita IBS dan konstipasi berat yang tidak membaik

dengan terapi lain.¹⁶

Terapi Tambahan Lain Antispasmodik

Antispasmodik meliputi obat dengan sifat antikolinergik dan penghambat kanal kalsium yang dapat memperbaiki gejala IBS dengan merelaksasi otot polos usus. Beberapa antispasmodik seperti *hyoscine*, *cimetropium*, *pinaverium*, *otilinium*, *drotaverine*, dan *dicyclomine*, disarankan oleh *American College of Gastroenterology* untuk meringankan gejala IBS.¹¹ Efek samping yang paling umum ditemui adalah mulut terasa kering, pusing, dan pandangan kabur.^{5,11}

Minyak *peppermint* memiliki sifat menghambat kanal kalsium, sehingga dikategorikan juga sebagai antispasmodik. Beberapa penelitian menunjukkan minyak *peppermint* bermanfaat bagi beberapa pasien IBS.⁵

Probiotik

Probiotik merupakan pilihan terapi potensial. Probiotik bekerja memodifikasi mikrobiom usus yang dapat memperbaiki imunitas mukosa dan mengembalikan fungsi sawar usus.⁴

Pada studi meta-analisis terhadap 15 uji acak terkendali dengan total 1793 pasien, pemakaian probiotik menurunkan rasa nyeri dan keparahan gejala IBS dibandingkan plasebo.²⁰ Probiotik menstabilkan disregulasi imun pada IBS, meningkatkan integritas seluler untuk mempertahankan kolon. Probiotik juga memodifikasi mikrobiota usus, mengubah pola fermentasi, dan menurunkan jumlah flatus.²¹

SIMPULAN

IBS merupakan gangguan pencernaan fungsional berulang yang berhubungan dengan defekasi atau perubahan pola buang air besar. IBS dibagi menjadi sub tipe berdasarkan gejala saluran pencernaan yang dominan dialami, yaitu IBS-D, IBS-C, dan IBS-M.

Diagnosis IBS ditegakkan berdasarkan anamnesis sesuai kriteria Rome IV, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium minimal, dan jika memiliki indikasi klinis, kolonoskopi, atau pemeriksaan lain sesuai kebutuhan. Terapi IBS dibagi menjadi terapi farmakologis dan non-farmakologis, diberikan sesuai sub tipe dan gejala yang dominan.



DAFTAR PUSTAKA

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2018 Oct 15];150(6):1393–407.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508516002225>
2. Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jun 29 [cited 2018 Oct 15];376(26):2566–78. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1607547>
3. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 [cited 2018 May 5];6:71–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24523597>
4. Lacy BE, Chey WD, Lembo AJ. New and emerging treatment options for irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 May 5];11(4Suppl2):1–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26491416>
5. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome. *JAMA* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2018 May 5];313(9):949. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.0954>
6. Sayuk GS, Gyawali CP. Irritable bowel syndrome: Modern concepts and management options. *Am J Med* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 May 15];128(8):817–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25731138>
7. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2018 Oct 16];150(6):1481–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508516001803>
8. Chumpitazi BP, Self MM, Czyzewski DI, Cejka S, Swank PR, Shulman RJ. Bristol stool form scale reliability and agreement decreases when determining Rome III stool form designations. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2016 Mar [cited 2018 Oct 15];28(3):443–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26690980>
9. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 May [cited 2019 May 15];108(5):656–76; quiz 677. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609613>
10. Irvine AJ, Chey WD, Ford AC. Screening for celiac disease in irritable bowel syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 May 15];112(1):65–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753436>
11. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Feb 25];113(Suppl 2):1–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29950604>
12. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 May 15];149(6):1399–1407.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26255043>
13. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 May 15];146(1):67–75.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24076059>
14. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 May 15];111(12):1824–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27725652>
15. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, Whitehead WE. Management of the multiple symptoms of irritable bowel syndrome. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2018 Oct 16];2(2):112–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403981>
16. Saha L. Irritable bowel syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jun 14 [cited 2018 May 5];20(22):6759–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24944467>
17. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, Schey R, Dove LS, Andrae DA, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2019 Feb 15];374(3):242–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1505180>
18. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome. *JAMA* [Internet]. 2015 Mar 3 [cited 2018 Oct 17];313(9):949. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.0954>
19. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, Fass R, Scott C, Panas R, et al. Clinical trial: Lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome - results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2019 May 15];29(3):329–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19006537>
20. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mar 14 [cited 2018 Oct 17];21(10):3072–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25780308>
21. Moraes-Filho JP, Quigley EMM. The intestinal microbiota and the role of probiotics in irritable bowel syndrome: A review. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 May 15];52(4):331–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032015000400331&lng=en&tlng=en