

Efek Samping Gastrointestinal Elobixibat pada Pasien Konstipasi Kronis: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis Uji Klinis Teracak

Gastrointestinal Adverse Effects of Elobixibat in Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Citra Safitri Wirman^{1,2*}, Rudi Erwin Kurniawan³, Darmawi Darmawi⁴, Benni Iskandar⁵

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru, 28133, Indonesia, citra.safitri.w@gmail.com

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Abdurrah, Pekanbaru, 28133, Indonesia

³Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Deli Serdang, Indonesia

⁴Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Riau, Pekanbaru 28133, Indonesia

⁵Departemen Teknologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru, 28289, Indonesia

Abstrak

Konstipasi kronis merupakan gangguan gastrointestinal yang umum terjadi dan berdampak negatif terhadap kualitas hidup serta meningkatkan beban pelayanan kesehatan global. Elobixibat, sebagai inhibitor ileal bile acid transporter (IBAT), merupakan terapi baru yang meningkatkan sekresi cairan usus dan motilitas kolon. Namun, efek samping gastrointestinal yang berpotensi bergantung pada dosis masih menjadi perhatian. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek samping gastrointestinal elobixibat serta menilai pola hubungan berdasarkan dosis. Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini mengikuti pedoman PRISMA 2020 dan terdaftar dalam PROSPERO (CRD420251155537). Penelusuran literatur dilakukan pada PubMed dan ScienceDirect hingga Desember 2025 untuk mengidentifikasi uji klinis terkontrol secara acak. Kelayakan studi ditentukan menggunakan kerangka PICOS. Data dianalisis menggunakan meta-analisis proporsi dengan model random-effects, dan risiko bias dinilai menggunakan RoB2. Sebanyak lima uji klinis dengan total 922 partisipan dianalisis. Proporsi gabungan kejadian diare sebesar 21%, distensi abdomen 26%, dan nyeri abdomen 16%, sedangkan gangguan gastrointestinal tidak spesifik mencapai 49%. Elobixibat berhubungan dengan efek samping gastrointestinal yang cenderung meningkat pada dosis yang lebih tinggi. Oleh karena itu, penyesuaian dosis secara individual dan titrasi bertahap diperlukan untuk meningkatkan tolerabilitas terapi.

Kata kunci: Efek samping; Elobixibat; Konstipasi kronis

Abstract

Chronic constipation is a common gastrointestinal disorder that negatively affects quality of life and increases healthcare burden worldwide. Elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, has been introduced as a novel therapy to enhance intestinal fluid secretion and improve colonic motility in patients with chronic constipation. However, concerns remain regarding gastrointestinal adverse effects, particularly their potential relationship with dosage. Therefore, this study aimed to evaluate gastrointestinal adverse effects associated with elobixibat and to assess whether these events demonstrate a dose-dependent pattern. This systematic review and meta-analysis followed the PRISMA 2020 guidelines and was registered in PROSPERO (CRD420251155537). A literature search was conducted in PubMed and ScienceDirect to identify randomized controlled trials investigating elobixibat in chronic constipation patients published up to December 2025. Study eligibility was determined using the PICOS framework. Data on adverse effects, dosage, and treatment duration were extracted and analyzed using proportional meta-analysis with a random-effects model in R Studio, and risk of bias was assessed using the RoB2 tool. Five randomized controlled trials involving 922 participants are included in the analysis. The pooled proportion of diarrhea is 21%, abdominal distension is 26%, and abdominal pain is 16%, while unspecified gastrointestinal disorders represent the most frequently reported adverse events at 49%. Overall, gastrointestinal adverse events show a dose-dependent pattern, with higher doses associated with increased event rates. These findings indicate that elobixibat is associated with dose-dependent gastrointestinal adverse effects, highlighting the importance of individualized dosing and gradual titration to improve treatment tolerability.

Keywords: Adverse effects; Chronic constipation; Elobixibat

*Corresponding author: Citra Safitri Wirman, Program Studi Magister Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

E-mail : citra.safitri.w@gmail.com

Doi : 10.35451/3rnckel5

Received : March 11, 2026, Accepted: April 9, 2026, Published: April 30, 2026

Copyright: © 2026 Citra Safitri Wirman (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Konstipasi kronis merupakan salah satu gangguan gastrointestinal yang paling sering dijumpai dan memberikan dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Kondisi ini tidak hanya menimbulkan ketidaknyamanan fisik, tetapi juga dapat memengaruhi kesejahteraan psikologis serta meningkatkan beban ekonomi pada sistem pelayanan kesehatan. Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa konstipasi kronis merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang cukup tinggi di berbagai populasi [1–3]. Pada tahun 2023, prevalensi konstipasi kronis secara global diperkirakan berkisar antara 10–15% [4]. Angka ini cenderung lebih tinggi pada populasi lanjut usia, dengan prevalensi yang dilaporkan mencapai sekitar 32% di Afrika dan sekitar 13% di Asia [5]. Selain itu, studi epidemiologi berbasis kriteria diagnostik Rome IV menunjukkan adanya variasi geografis yang cukup besar, dengan prevalensi global sekitar 11,7% [6]. Tingginya angka kejadian tersebut menegaskan bahwa konstipasi kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan perhatian serius dalam pengembangan strategi terapi yang efektif dan aman.

Penatalaksanaan konstipasi kronis umumnya melibatkan perubahan gaya hidup, peningkatan asupan serat, serta penggunaan obat laksatif. Namun demikian, sebagian pasien tidak memberikan respons yang adekuat terhadap terapi konvensional tersebut. Kondisi ini mendorong pengembangan terapi farmakologis baru yang menargetkan mekanisme fisiologis yang lebih spesifik dalam regulasi fungsi usus [7]. Selain efektivitas terapi, aspek keamanan obat juga menjadi perhatian penting dalam praktik klinis. Evaluasi efek samping, khususnya efek samping gastrointestinal, merupakan bagian integral dari farmakovigilans untuk memastikan penggunaan obat yang rasional dan aman bagi pasien [8,9].

Salah satu agen farmakologis yang relatif baru dalam penatalaksanaan konstipasi kronis adalah elobixibat, suatu inhibitor ileal bile acid transporter (IBAT) yang bekerja dengan menghambat reabsorpsi asam empedu di ileum terminal. Mekanisme ini meningkatkan konsentrasi asam empedu di lumen kolon, sehingga merangsang sekresi cairan usus dan meningkatkan motilitas kolon. Peningkatan motilitas usus sebagai pendekatan terapi konstipasi telah banyak dilaporkan dalam berbagai penelitian eksperimental, yang menunjukkan peran penting regulasi pergerakan usus dalam memperbaiki gejala konstipasi. Melalui mekanisme tersebut, elobixibat terbukti mampu meningkatkan frekuensi buang air besar dan memperbaiki gejala konstipasi, terutama pada pasien yang tidak responsif terhadap terapi konvensional [10].

Meskipun elobixibat menunjukkan efektivitas yang baik dalam meningkatkan fungsi defekasi, penggunaan obat ini juga dikaitkan dengan beberapa efek samping gastrointestinal. Beberapa uji klinis dan studi pascapemasaran melaporkan efek samping seperti diare, nyeri abdomen, serta gejala gastrointestinal ringan lainnya. Namun demikian, variasi kejadian efek samping masih dilaporkan pada berbagai studi, yang dipengaruhi oleh perbedaan populasi, dosis, serta durasi terapi. Selain itu, beberapa laporan menunjukkan bahwa peningkatan dosis elobixibat berkaitan dengan peningkatan kejadian efek samping gastrointestinal [11–13]. Hal ini sejalan dengan konsep penggunaan obat secara rasional, di mana penyesuaian dosis menjadi faktor penting dalam meminimalkan efek samping dan mengoptimalkan keberhasilan terapi [14].

Meskipun demikian, sebagian besar publikasi yang tersedia masih lebih berfokus pada efektivitas terapi dibandingkan dengan evaluasi keamanan, khususnya terkait hubungan antara dosis elobixibat dan kejadian efek samping gastrointestinal. Hingga saat ini, belum terdapat analisis komprehensif yang secara sistematis mengintegrasikan bukti ilmiah mengenai pola hubungan dosis dengan kejadian efek samping gastrointestinal pada penggunaan elobixibat. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengintegrasikan bukti ilmiah yang tersedia melalui pendekatan tinjauan sistematis dan meta-analisis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kejadian efek samping gastrointestinal pada pasien dengan konstipasi kronis yang menerima terapi elobixibat serta menilai adanya pola hubungan yang bergantung pada dosis berdasarkan bukti dari uji klinis terkontrol secara acak.

2. METODE

2.1 Registrasi Protokol

Protokol penelitian ini telah didaftarkan pada International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) dengan nomor registrasi CRD420251155537. Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini disusun sesuai dengan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 [15].

2.2 Kriteria Kelayakan

Kriteria kelayakan penelitian ditentukan berdasarkan kerangka PICOS yang meliputi: (P) pasien dengan konstipasi kronis; (I) intervensi berupa pemberian elobixibat; (C) pembandingan berupa plasebo atau terapi standar; (O) luaran berupa efek samping gastrointestinal; dan (S) desain penelitian berupa *randomized controlled trial* (RCT). Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah: (1) Artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris, (2) Artikel tersedia dalam bentuk teks lengkap.

Kriteria eksklusi meliputi: (1) Artikel tinjauan Pustaka, (2) Penelitian pada hewan, (3) Artikel editorial. (4) Artikel komentar serta artikel yang tidak dapat diakses secara lengkap.

2.3 Sumber Informasi dan Strategi Pencarian

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada basis data PubMed dan ScienceDirect untuk mengidentifikasi artikel yang dipublikasikan hingga Desember 2025. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi kombinasi istilah “elobixibat” dan “constipation”. Seluruh referensi yang diperoleh kemudian dikelola menggunakan perangkat lunak Zotero untuk mengidentifikasi dan menghapus duplikasi artikel.

2.4 Ekstraksi Data dan Analisis Statistik

Proses ekstraksi data dilakukan menggunakan Google Sheets dan diverifikasi oleh minimal dua penulis secara independen. Data yang diekstraksi meliputi: (1) penulis dan tahun publikasi, (2) negara penelitian, (3) nomor registrasi RCT, (4) karakteristik pasien, (5) deskripsi intervensi, (6) durasi observasi, (7) jumlah partisipan, (8) jenis kelamin, (9) usia, (10) bentuk feses setelah terapi, dan (11) efek samping yang dilaporkan.

Analisis statistik dilakukan menggunakan R Studio (R.4.3.3) untuk meta-analisis proporsi. Model *random-effects* digunakan untuk menghasilkan estimasi yang lebih generalisasi terhadap populasi yang lebih luas. Hasil analisis disajikan dalam bentuk *forest plot*, yang menggambarkan ukuran efek proporsi dari berbagai efek samping yang dilaporkan. Tingkat heterogenitas antar studi dinilai menggunakan nilai I^2 , sedangkan potensi bias publikasi dianalisis menggunakan *funnel plot*.

2.5 Risiko Bias dan Bias Publikasi

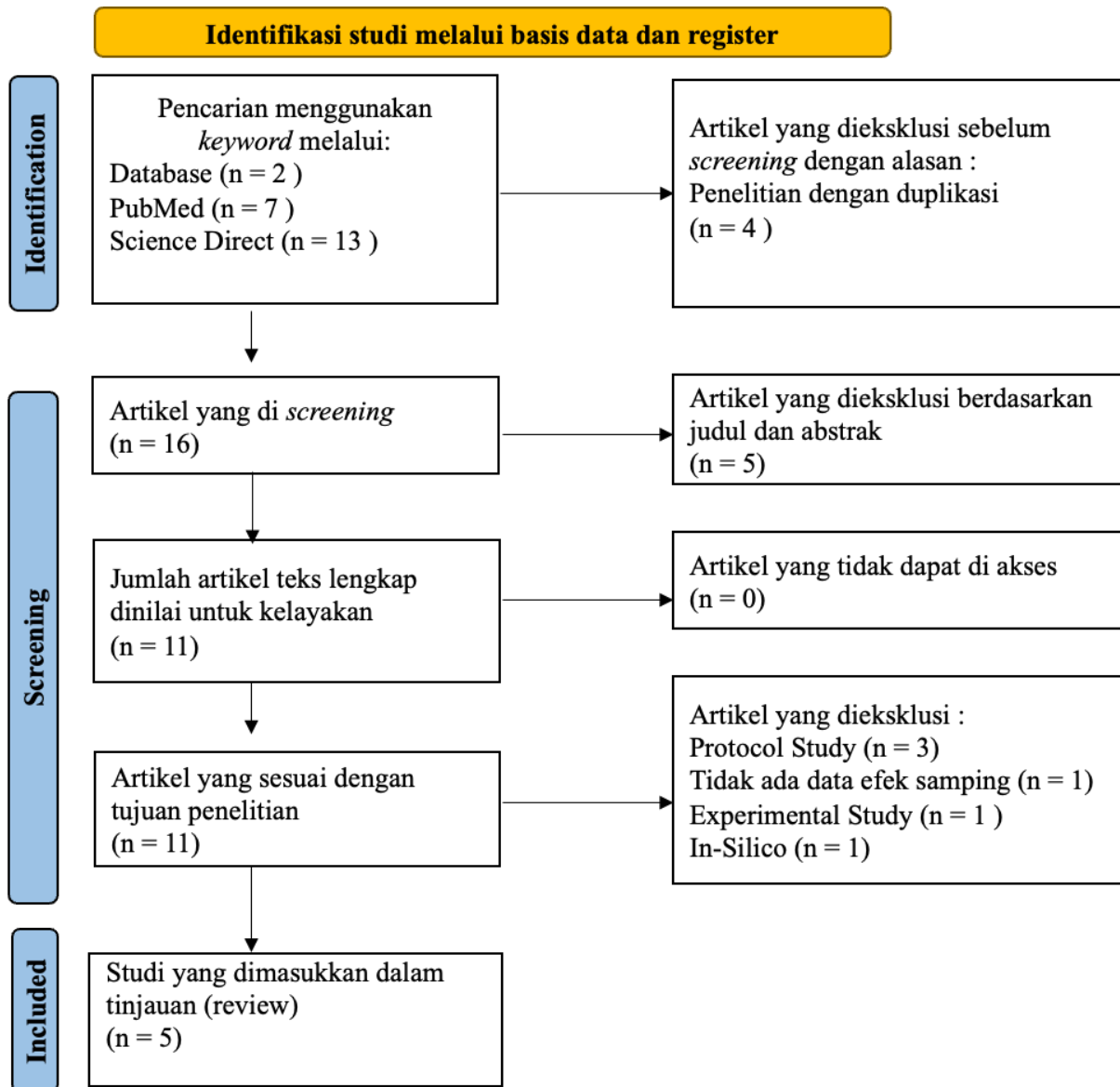
Penilaian risiko bias pada studi RCT dilakukan menggunakan *Risk of Bias 2* (RoB2) dengan mengevaluasi kualitas penelitian berdasarkan lima domain penilaian. Hasil penilaian diklasifikasikan menjadi *low risk*, *some concerns*, *high risk*. Hasil penilaian disajikan dalam bentuk summary plot dan traffic light plot. Selain itu, potensi bias publikasi dianalisis menggunakan funnel plot yang kemudian dikonfirmasi dengan uji Egger untuk mendeteksi kemungkinan adanya bias publikasi.

3. HASIL

3.1 Proses Seleksi Artikel

Penelitian ini mengidentifikasi 20 artikel dari hasil penelusuran literatur. Sebanyak empat artikel merupakan duplikasi sehingga dihapus dari proses seleksi. Selanjutnya dilakukan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, sehingga diperoleh 11 artikel yang memenuhi kriteria untuk dilakukan penilaian teks lengkap. Pada akhirnya, lima artikel memenuhi seluruh kriteria dan dimasukkan dalam analisis akhir penelitian ini [12,16–19].

Seluruh proses seleksi artikel dirangkum dalam diagram alir PRISMA pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA Proses Seleksi Studi

3.2 Karakteristik Studi

Penelitian ini mencakup lima uji klinis terkontrol secara acak (*Randomized Controlled Trials/RCT*) dengan total 922 partisipan, yang terdiri dari 696 pasien pada kelompok intervensi elobixibat dan 226 pasien pada kelompok plasebo. Seluruh studi menggunakan plasebo sebagai kelompok pembandingan.

Sebagian besar partisipan merupakan pasien dewasa dengan rentang usia rata-rata 31–68 tahun, dan satu penelitian secara khusus melibatkan pasien dengan penyakit Parkinson yang mengalami konstipasi kronis. Semua studi mengevaluasi penggunaan elobixibat dengan variasi dosis 2,5 mg hingga 20 mg per hari, dengan dosis 10 mg per hari sebagai regimen yang paling sering digunakan.

Karakteristik dasar antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol pada umumnya seimbang pada setiap penelitian. Variasi jumlah sampel antar studi memberikan dataset yang cukup luas untuk mengevaluasi efektivitas, keamanan, serta hubungan dosis–respons dari elobixibat pada konstipasi kronis.

Ringkasan karakteristik seluruh studi yang dimasukkan disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Studi

Author (Year)	Registry RCT	Pasien	Intervensi	Dosis	Comparator	Jumlah Pasien		Usia	
						Intervensi	Kontrol	Intervensi	Kontrol
Hatano <i>et al</i> (2024) [17]	CONST-PD	Konstipasi kronik dengan Parkinson	Elobixibat	10 mg	Placebo	38	39	68.6 ± 8.6	63.7 ± 9.2
Agarwal <i>et al</i> (2025) [18]	CTRI/2022/10/046690	Konstipasi kronik	Elobixibat	10 mg	Placebo	76	74	42.1 ± 12.80	38.2 ± 12.92
Nakajima <i>et al</i> (2018a) [12]	JapicCTI-153061 and JapicCTI-153062	Konstipasi kronik	Elobixibat	10 mg 5-15mg	Placebo	69 340	63	43.0 ± 13.7 43.9 ± 12.0	43.8 ± 13.0
Nakajima <i>et al</i> (2018b) [19]	JapicCTI-142608	Konstipasi kronik	Elobixibat	5 mg 10 mg 15 mg	Placebo	43 39 41	40	46.1 ± 11.7 43.4 ± 13.4 43.9 ± 14.3	44.9 ± 12.2
Kumagai <i>et al</i> (2018) [16]	N/A	Konstipasi kronik	Elobixibat	2.5 mg 5 mg 10 mg 15 mg 20 mg	Placebo	10 10 10 10 10	10	31.2 ± 7.7 36.9 ± 10.1 32.2 ± 10.7 35.2 ± 13.6 31.0 ± 8.3	35.3 ± 11.9

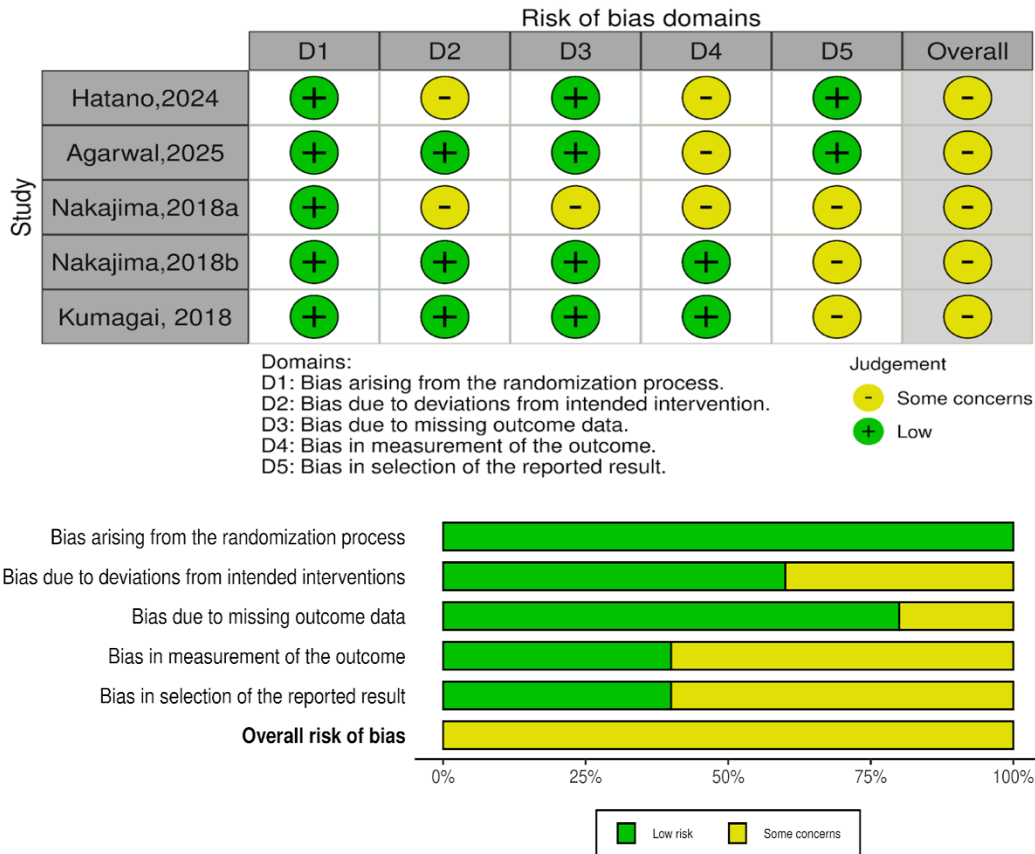
3.3 Risiko Bias dan Bias Publikasi

Kualitas metodologi studi dievaluasi menggunakan *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2)* pada lima uji klinis terkontrol secara acak. Seluruh studi menunjukkan risiko bias rendah pada domain randomisasi, yang menunjukkan bahwa proses alokasi sampel telah dilakukan secara memadai dan meminimalkan bias seleksi.

Namun demikian, beberapa studi menunjukkan beberapa kategori *some concerns* pada domain tertentu. Studi Hatano (2024) memungkinkan penyesuaian dosis secara fleksibel meskipun menggunakan desain *double-blind*, yang berpotensi menyebabkan deviasi intervensi. Selain itu, studi Nakajima (2018a) menggunakan desain *open-label*, sehingga berpotensi meningkatkan risiko efek plasebo dan deviasi intervensi.

Luaran primer dan sekunder seperti frekuensi buang air besar spontan (Spontaneous Bowel Movement/SBM), bentuk feses, distensi abdomen, dan kualitas hidup sebagian besar dilaporkan secara mandiri oleh pasien, sehingga berpotensi menimbulkan bias subjektif dan bias ingatan.

Data yang hilang pada sebagian besar studi relatif rendah, kecuali pada penelitian Nakajima (2018a) yang melaporkan sekitar 5% peserta keluar dari studi akibat efek samping. Selain itu, indikasi pelaporan selektif juga ditemukan pada beberapa studi karena tidak adanya luaran primer yang telah ditetapkan sebelumnya, seperti pada penelitian Kumagai (2018). Secara keseluruhan, seluruh studi dinilai memiliki kategori “*some concerns*”, yang menunjukkan tingkat kepastian bukti sedang terhadap luaran utama penelitian. Ringkasan penilaian risiko bias disajikan pada Gambar 2.



Gambar 2. Penilaian Risiko Bias Studi Menggunakan RoB2

3.4 Efek Samping Elobixibat

Meta-analisis ini mengevaluasi kejadian efek samping gastrointestinal yang berkaitan dengan penggunaan elobixibat pada pasien dengan konstipasi kronis berdasarkan data dari uji klinis terkontrol secara acak yang dikelompokkan berdasarkan variasi dosis. Efek samping yang dianalisis meliputi diare, distensi abdomen, nyeri abdomen, serta gangguan gastrointestinal yang tidak spesifik.

Diare merupakan salah satu efek samping gastrointestinal yang paling konsisten dilaporkan dan menunjukkan kecenderungan peningkatan pada kelompok dosis yang lebih tinggi. Pada dosis rendah (2,5–5 mg), proporsi kejadian diare relatif rendah, sedangkan pada dosis yang lebih tinggi (≥ 15 mg) terjadi peningkatan angka kejadian. Berdasarkan model random-effects, proporsi gabungan kejadian diare pada dosis tinggi adalah 0,21 (95% CI: 0,10–0,34). Analisis subkelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna antar kategori dosis.

Distensi abdomen juga menunjukkan peningkatan seiring dengan peningkatan dosis elobixibat. Dosis rendah hingga sedang menunjukkan proporsi kejadian yang lebih rendah dibandingkan dengan dosis tinggi. Proporsi gabungan distensi abdomen adalah 0,26 (95% CI: 0,09–0,47) dengan heterogenitas antar studi yang cukup tinggi. Sebaliknya, nyeri abdomen menunjukkan hubungan yang kurang konsisten dengan peningkatan dosis. Proporsi gabungan kejadian nyeri abdomen berkisar antara 0,16 hingga 0,19 pada berbagai kelompok dosis, dan perbedaan antar subkelompok tidak menunjukkan signifikansi statistik pada model random-effects.

Analisis terhadap gangguan gastrointestinal yang tidak spesifik menunjukkan peningkatan proporsi kejadian seiring dengan peningkatan dosis elobixibat. Proporsi gabungan mencapai 0,49 (95% CI: 0,31–0,67) pada dosis 20 mg. Meskipun terdapat heterogenitas yang cukup tinggi antar studi, baik model common-effect maupun random-effects menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan dosis elobixibat dan peningkatan kejadian gangguan gastrointestinal yang tidak spesifik. Hasil analisis ini disajikan pada Tabel 2.

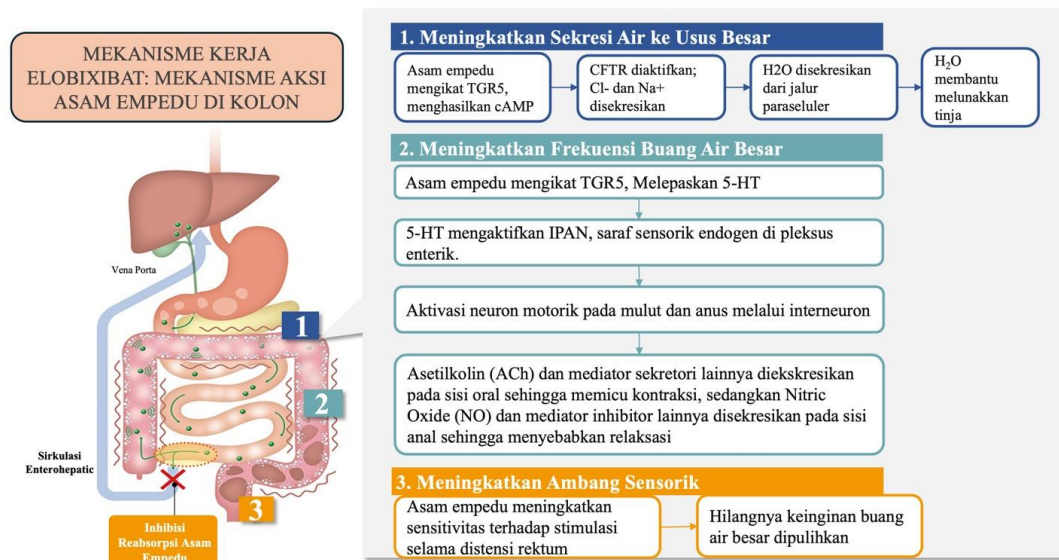
Tabel 2. Proporsi Kejadian Efek Samping Gastrointestinal Berdasarkan Dosis Elobixibat

Outcome	Dosis (mg)	Total Sampel (n)	Proporsi Pooled (Random Effects)	95% Confidence Interval (CI)	Heterogenitas, I ² (%)	p
Diare	2,5	10	0,10	0,00 - 0,45	-	-
	5	53	0,20	0,00 - 0,56	78,2	0,032
	10	156	0,18	0,06 - 0,34	74,5	0,008
	15	391	0,15	0,04 - 0,30	63,6	0,064
	20	10	0,80	0,44 - 0,97	-	-
	Total	620	0,21	0,10 - 0,34	75,7	<0,001
Nyeri Abdomen	5	43	0,23	0,12 - 0,39	-	-
	10	222	0,12	0,04 - 0,24	76,8	0,005
	15	381	0,19	0,10 - 0,31	67,5	0,079
	Total	646	0,16	0,09 - 0,23	76,8	0,0002
Distensi Abdomen	2,5	10	0,30	0,07 - 0,65	-	-
	5	10	0,30	0,07 - 0,65	-	-
	10	86	0,08	0,00 - 0,29	65,6	0,088
	15	10	0,40	0,12 - 0,74	-	-
	20	10	0,60	0,26 - 0,88	-	-
	Total	126	0,26	0,09 - 0,47	81,7	<0,001
Gangguan Gastrointestinal Non Spesifik	2,5	10	0,80	0,44 - 0,97	-	-
	5	53	0,52	0,06 - 0,95	88,8	0,003
	10	118	0,37	0,16 - 0,61	69,4	0,038
	15	391	0,38	0,12 - 0,69	87,8	0,0003
	20	10	0,90	0,55 - 1,00	-	-
	Total	582	0,49	0,31 - 0,67	83,0	<0,001

4. PEMBAHASAN

Mekanisme Kerja Elobixibat

Elobixibat bekerja dengan menghambat *ileal bile acid transporter* (IBAT) yang terletak pada permukaan epitel ileum terminal, sehingga mencegah reabsorpsi asam empedu di usus halus. Akibatnya, jumlah asam empedu yang mencapai kolon menjadi lebih banyak. Di dalam usus besar, asam empedu tersebut meningkatkan sekresi cairan usus serta merangsang motilitas kolon. Melalui kombinasi peningkatan kandungan cairan dalam lumen usus dan stimulasi pergerakan kolon, elobixibat dapat membantu mengurangi konstipasi serta memperbaiki fungsi buang air besar [20–22]. Mekanisme ini menjelaskan efektivitas terapeutik elobixibat dalam penatalaksanaan konstipasi kronis. Namun demikian, peningkatan aktivitas motilitas usus dan sekresi cairan yang diinduksi oleh peningkatan konsentrasi asam empedu di kolon juga dapat menyebabkan munculnya gejala gastrointestinal sementara, seperti diare, distensi abdomen, atau ketidaknyamanan abdominal akibat stimulasi usus yang meningkat [10,23].



Gambar 3. Mekanisme Kerja Elobixibat

Implikasi Klinis

Meta-analisis ini menunjukkan adanya peningkatan kejadian efek samping gastrointestinal yang berkaitan dengan peningkatan dosis elobixibat. Di antara berbagai luaran yang dianalisis, diare menunjukkan kecenderungan yang paling jelas terhadap peningkatan dosis. Pada dosis rendah (2,5–5 mg), proporsi kejadian diare relatif rendah, sedangkan pada dosis yang lebih tinggi, khususnya 15–20 mg, angka kejadian meningkat secara signifikan. Peningkatan kejadian diare yang bergantung pada dosis ini sejalan dengan mekanisme farmakologis elobixibat sebagai *inhibitor ileal bile acid transporter* (IBAT). Dengan meningkatkan jumlah asam empedu yang mencapai kolon, elobixibat merangsang sekresi cairan dalam lumen usus serta mempercepat transit kolon. Pada dosis yang lebih tinggi, peningkatan sekresi cairan dan percepatan transit usus dapat melampaui kapasitas absorpsi kolon sehingga menyebabkan konsistensi feses yang lebih lunak dan frekuensi buang air besar yang lebih sering. Temuan ini juga konsisten dengan beberapa uji klinis acak dan studi pascapemasaran yang melaporkan bahwa dosis elobixibat yang lebih tinggi berkaitan dengan peningkatan frekuensi defekasi dan perubahan konsistensi feses menjadi lebih lunak. Namun demikian, sebagian besar penelitian sebelumnya lebih berfokus pada efektivitas terapi atau profil keamanan secara umum tanpa secara sistematis mengevaluasi pola efek samping yang berkaitan dengan dosis. Untuk meminimalkan intoleransi pada awal terapi, penggunaan dosis awal yang rendah (5 mg/hari) yang kemudian dapat ditingkatkan secara bertahap hingga 10 mg/hari sesuai respons klinis dan tolerabilitas pasien direkomendasikan. Pendekatan ini dapat membantu mengurangi kemungkinan munculnya efek samping gastrointestinal pada fase awal pengobatan [12,24]. Selain itu, temuan ini juga sejalan dengan prinsip penggunaan obat secara rasional yang menekankan pentingnya penyesuaian dosis untuk meminimalkan efek samping dan mengoptimalkan keberhasilan terapi [14]. Oleh karena itu, pendekatan titrasi dosis secara bertahap menjadi strategi yang penting dalam praktik klinis untuk meningkatkan tolerabilitas terapi.

Distensi abdomen juga menunjukkan peningkatan yang berkaitan dengan peningkatan dosis, meskipun besarnya hubungan ini tidak sekuat yang ditemukan pada diare. Efek samping ini kemungkinan berhubungan dengan peningkatan kandungan cairan dalam lumen usus serta percepatan transit kolon akibat akumulasi asam empedu. Efek osmotik dari asam empedu meningkatkan volume cairan dan tekanan intralumen, sementara stimulasi mediator seperti motilin dan serotonin (5-HT) dapat mempercepat transit kolon dan memicu sensasi kembung sementara [24,25].

Selain itu, peningkatan paparan asam empedu pada kolon juga dapat memengaruhi metabolisme mikrobiota usus

sehingga menghasilkan gas seperti hidrogen dan karbon dioksida, yang dapat berkontribusi terhadap munculnya gejala distensi abdomen [26]. Sebaliknya, nyeri abdomen menunjukkan hubungan yang lebih lemah dan kurang konsisten dengan peningkatan dosis elobixibat. Pada berbagai kelompok dosis, proporsi kejadian nyeri abdomen relatif stabil dan perbedaan antar subkelompok tidak menunjukkan signifikansi statistik. Hal ini menunjukkan bahwa nyeri abdomen kemungkinan merupakan manifestasi sekunder atau respons nonspesifik terhadap peningkatan motilitas usus, bukan merupakan efek samping utama yang membatasi dosis terapi. Gejala ini umumnya dapat dikendalikan melalui penyesuaian waktu pemberian atau penyesuaian dosis berdasarkan toleransi pasien [27]. Selain itu, gangguan gastrointestinal yang tidak spesifik menunjukkan peningkatan proporsi kejadian seiring dengan peningkatan dosis elobixibat, dengan insiden tertinggi pada dosis 20 mg. Meskipun terdapat heterogenitas yang cukup besar antar penelitian, baik model efek umum maupun model efek acak menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara peningkatan dosis elobixibat dan meningkatnya kejadian gangguan gastrointestinal yang tidak spesifik. Temuan ini menekankan pentingnya penggunaan definisi efek samping yang lebih terstandarisasi dalam penelitian selanjutnya agar hasil analisis keamanan antar studi dapat dibandingkan secara lebih akurat.

Secara keseluruhan, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa elobixibat merupakan pilihan terapi yang efektif untuk konstipasi kronis. Namun demikian, tolerabilitas obat ini dipengaruhi oleh dosis yang digunakan, sehingga pemilihan dosis menjadi pertimbangan klinis yang penting. Pemberian dosis awal yang lebih rendah umumnya lebih mudah ditoleransi, terutama pada pasien yang sensitif terhadap stimulasi gastrointestinal. Jika diperlukan peningkatan dosis, penyesuaian sebaiknya dilakukan secara bertahap dengan pemantauan gejala seperti diare, distensi abdomen, dan ketidaknyamanan perut. Selain itu, tenaga kesehatan perlu memberikan edukasi yang jelas kepada pasien mengenai kemungkinan efek samping yang berkaitan dengan dosis. Edukasi yang tepat dapat mencegah penghentian terapi secara dini, meningkatkan kepatuhan pasien, serta memperbaiki hasil terapi secara keseluruhan. Oleh karena itu, pendekatan dosis yang disesuaikan dengan toleransi individu pasien direkomendasikan untuk mempertahankan efektivitas terapi sekaligus menjaga profil keamanan yang optimal.

Keterbatasan dan Kekuatan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, pelaporan efek samping pada studi yang dimasukkan tidak selalu dilakukan secara terstandarisasi. Banyak artikel melaporkan efek samping gastrointestinal secara umum tanpa deskripsi yang spesifik, sehingga membatasi kemampuan untuk membedakan prevalensi relatif dari masing-masing gejala gastrointestinal secara rinci. Kedua, sebagian besar uji klinis yang dianalisis mengevaluasi penggunaan elobixibat dalam durasi terapi yang relatif singkat, umumnya sekitar dua minggu, sehingga belum dapat menggambarkan dampak penggunaan jangka panjang terhadap kejadian efek samping. Ketiga, jumlah studi yang secara khusus melaporkan efek samping gastrointestinal elobixibat masih terbatas, dengan hanya lima studi yang memenuhi kriteria inklusi, sehingga dapat memengaruhi kekuatan statistik pada beberapa analisis subkelompok.

Meskipun demikian, penelitian ini memiliki beberapa kekuatan penting. Studi ini memberikan estimasi proporsi gabungan kejadian efek samping gastrointestinal yang berkaitan dengan penggunaan elobixibat serta melakukan analisis subkelompok berdasarkan variasi dosis. Pendekatan ini memungkinkan evaluasi hubungan dose-response yang lebih jelas, sehingga memberikan informasi yang relevan secara klinis mengenai profil tolerabilitas elobixibat dalam penatalaksanaan konstipasi kronis.

Arah Penelitian Selanjutnya

Penelitian di masa mendatang perlu mempertimbangkan periode tindak lanjut yang lebih panjang serta mengevaluasi rentang dosis elobixibat yang lebih luas untuk menggambarkan secara lebih komprehensif profil efek samping gastrointestinal yang bergantung pada waktu dan dosis. Selain itu, pelaporan efek samping yang lebih terstandarisasi dan spesifik, terutama terkait gejala gastrointestinal, sangat diperlukan untuk meningkatkan ketepatan dan keterbandingan analisis keamanan antar penelitian. Pendekatan tersebut akan mempermudah identifikasi efek samping yang membatasi dosis serta mendukung pengambilan keputusan klinis yang lebih tepat. Karakterisasi yang lebih baik terhadap tolerabilitas gastrointestinal juga dapat membantu dalam edukasi pasien

serta optimalisasi strategi terapi pada pasien dengan konstipasi kronis.

5. KESIMPULAN

Penggunaan elobixibat berhubungan dengan efek samping gastrointestinal yang menunjukkan kecenderungan meningkat seiring peningkatan dosis. Dosis yang lebih tinggi meningkatkan kemungkinan terjadinya intoleransi gastrointestinal, sedangkan dosis rendah hingga sedang umumnya menunjukkan tingkat tolerabilitas yang lebih baik. Temuan ini mendukung penerapan pendekatan terapi yang disesuaikan secara individual berdasarkan dosis, guna menyeimbangkan efektivitas dan keamanan dalam penatalaksanaan pasien dengan konstipasi kronis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Nag A, Martin SA, Mladsi D, Olayinka-Amao O, Purser M, Vekaria RM. The Humanistic and Economic Burden of Chronic Idiopathic Constipation in the USA: A Systematic Literature Review. *Clin Exp Gastroenterol* 2020;13:255. <https://doi.org/10.2147/CEG.S239205>.
- [2] Ota T, Kuratani S, Masaki H, Ishizaki S, Seki H, Takebe T. Impact of chronic constipation symptoms on work productivity and daily activity: A large-scale internet survey. *JGH Open* 2024;8. <https://doi.org/10.1002/JGH3.70042>.
- [3] Nakajima A, Unno A, Ota T, Shoji A, Uenishi T, Igarashi A. Socioeconomic value of treatments for chronic idiopathic constipation in Japan. *BMC Gastroenterology* 2025 25:1 2025;25:748-. <https://doi.org/10.1186/S12876-025-04334-8>.
- [4] Ihara E, Manabe N, Ohkubo H, Ogasawara N, Ogino H, Kakimoto K, et al. Evidence-Based Clinical Guidelines for Chronic Constipation 2023. *Digestion* 2025;106:62–89. <https://doi.org/10.1159/000540912>.
- [5] Salari N, Ghasemianrad M, Ammari-Allahyari M, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Mohammadi M. Global prevalence of constipation in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2023;135:389–98. <https://doi.org/10.1007/S00508-023-02156-W>.
- [6] Luo J, To WLW, Xu Q, Zhang J, Ma Y, Chow S, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis of constipation-predominant irritable bowel syndrome and functional constipation in adults: a scoping review. *BMC Gastroenterol* 2025;25. <https://doi.org/10.1186/S12876-025-03774-6>.
- [7] Włodarczyk J, Waśniewska A, Fichna J, Dziki A, Dziki Ł, Włodarczyk M. Current Overview on Clinical Management of Chronic Constipation. *J Clin Med* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/JCM10081738>.
- [8] Jannah M, Oktavia Sari Y, Almasdy D, Fakultas farmasi Lt G, Manis L, Sumatera Barat-Indonesia P. Study Of the Adverse Drug Reaction (ADR) On Geriatric Patients in Internal Medicine Inpatient at A Private Hospital in Bukittinggi City, West Sumatera. *JURNAL FARMASIMED (JFM)* 2024;6:178–85. <https://doi.org/10.35451/JFM.V6I2.2142>.
- [9] Sebayang LB, Anna R, Marbun T, Kartika D, Kesehatan I, Lubuk M, et al. EFEKTIVITAS KERASIONALAN PEMBERIAN ANTIDIABETIK PENGobatan ORAL PASIEN DIABETES MELLITUS PADA USIA 30-50 TAHUN TIPE 2 DI RAWAT INAP PENYAKIT DALAM RSUD DELI SERDANG LUBUK PAKAM TAHUN 2020. *JURNAL FARMASIMED (JFM)* 2021;3:74–80. <https://doi.org/10.35451/JFM.V3I2.582>.
- [10] Chedid V, Vijayvargiya P, Camilleri M. Drug Profile Elobixibat for the Treatment of Constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:951. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1522248>.
- [11] Nakajima A, Umeyama M, Higashikawa M, Shimada Y, Arai Y. A multicenter, postmarketing surveillance of elobixibat in patients with chronic constipation in Japan: A final analysis report. *SAGE Open Med* 2025;13. <https://doi.org/10.1177/20503121251321659>.
- [12] Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, Ohta A, Gillberg PG, Mattsson JP, et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:537–47. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30123-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30123-7).
- [13] Nakajima A, Fujimaki M, Arai Y, Emori K. Safety and Efficacy of Elobixibat, an Ileal Bile Acid Transporter Inhibitor, in Elderly Patients With Chronic Idiopathic Constipation According to Administration Time: Interim Analysis of Post-marketing Surveillance. *J Neurogastroenterol Motil* 2022;28:431–41. <https://doi.org/10.5056/JNM20263>.
- [14] Meirita E, Sari A. EVALUATION OF ANTIBIOTICS USAGE RATIONALITY ON DIABETES MELLITUS TYPE II PATIENTS AT INPATIENT INSTALLATION OF GRANDMED HOSPITAL LUBUK PAKAM IN 2022. *JURNAL FARMASIMED (JFM)* 2022;5:73–9. <https://doi.org/10.35451/JFM.V5I1.1314>.
- [15] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020

- statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. <https://doi.org/10.1136/BMJ.N71>.
- [16] Kumagai Y, Amano H, Sasaki Y, Nakagawa C, Maeda M, Oikawa I, et al. Effect of single and multiple doses of elobixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor, on chronic constipation: A randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2393–404. <https://doi.org/10.1111/BCP.13698>.
- [17] Hatano T, Oyama G, Shimo Y, Ogaki K, Nishikawa N, Nakamura R, et al. Efficacy and Safety of Elobixibat in Parkinson's Disease with Chronic Constipation: CONST-PD Study. *Mov Disord Clin Pract* 2024;11:352–62. <https://doi.org/10.1002/MDC3.13972>.
- [18] Agarwal P, Jha BK, Somagoni J, B SS, Modh V, Chakilam SK, et al. Efficacy and safety of elobixibat in patients with chronic constipation-A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study from India. *Indian J Gastroenterol* 2025;44:336–44. <https://doi.org/10.1007/S12664-024-01719-7>.
- [19] Nakajima A, Seki M, Taniguchi S. Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Gastroenterol* 2018;53:525–34. <https://doi.org/10.1007/S00535-017-1383-5>.
- [20] Abe T, Kunimoto M, Hachiro Y, Ohara K, Inagaki M, Murakami M. Efficacy and Safety of Elobixibat in Elderly Patients with Chronic Constipation: A Single-center, Observational Study. *J Anus Rectum Colon* 2020;4:122. <https://doi.org/10.23922/JARC.2020-006>.
- [21] Manabe N, Umeyama M, Ishizaki S, Ota T, Kuratani S, Katsumata R, et al. Elobixibat improves rectal sensation in patients with chronic constipation aged ≥ 60 years: a randomised placebo-controlled study. *BMJ Open Gastroenterol* 2023;10. <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2023-001257>.
- [22] Sakai Y, Tsuyuguchi T, Kumagai J, Ohyama H, Kaiho T, Ohtsuka M, et al. Efficacy of elobixibat for elderly patients with chronic constipation in a clinic. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2025;16. <https://doi.org/10.4292/WJGPT.V16.I2.105801>.
- [23] Miner PB. Elobixibat, the first-in-class Ileal Bile Acid Transporter inhibitor, for the treatment of Chronic Idiopathic Constipation. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1381–8. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1508450>.
- [24] Nakajima A, Taniguchi S, Kurosu S, Gillberg PG, Mattsson JP, Camilleri M. Efficacy, long-term safety, and impact on quality of life of elobixibat in more severe constipation: Post hoc analyses of two phase 3 trials in Japan. *Neurogastroenterology and Motility* 2019;31:e13571. <https://doi.org/10.1111/NMO.13571>.
- [25] Al-Dury S, Marschall HU. Ileal Bile Acid Transporter Inhibition for the Treatment of Chronic Constipation, Cholestatic Pruritus, and NASH. *Front Pharmacol* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.00931>.
- [26] Yang D, Lyu C, He K, Pang K, Guo Z, Wu D. Bile Acid Diarrhea: From Molecular Mechanisms to Clinical Diagnosis and Treatment in the Era of Precision Medicine. *Int J Mol Sci* 2024;25. <https://doi.org/10.3390/IJMS25031544>.
- [27] Odaka T, Tominaga K. Uncontrolled, Open-Label Pre-Dinner Administration of Elobixibat in Japanese Adults with Chronic Constipation: A Retrospective Chart Review. *Curr Ther Res Clin Exp* 2020;93. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2020.100616>.