

PENGOBATAN OBESITAS TERKINI DAN UNTUK MASA DEPAN

dr. Euphemia Seto, SpPD dan Dr. dr. Stevent Sumantri, SpPD, K-AI, DAA
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan



Peningkatan berat badan berlebih (obesitas) merupakan masalah medis yang banyak dijumpai di negara maju, namun demikian saat ini juga semakin menjadi permasalahan di Indonesia dan negara berkembang lainnya. Amerika Serikat menunjukkan lebih dari 70% populasinya mengalami berat badan berlebih, dan 42% mengalami obesitas. Data terakhir dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan 39% orang dewasa mengalami berat badan berlebih dan 13% obesitas. Jelas terlihat bahwa pada masa-masa mendatang, obesitas dan komplikasi terkaitnya akan menjadi permasalahan besar di Indonesia.

Pengaruh Gen dan Faktor Lingkungan

Meskipun pola diet Barat telah dikaitkan dengan peningkatan obesitas, bersamaan dengan perubahan lingkungan, beberapa studi juga menunjukkan faktor genetik berpengaruh antara 40-75% pada kelompok kembar identik. Studi asosiasi genomik menunjukkan adanya variasi polimorfisme nukleotida tunggal pada individu obese, yang tidak ditemukan pada individu

berat badan normal. Sebagai contoh, variasi gen FTO pada seorang individu memprediksi berat badan 3 kg lebih berat, individu yang memiliki dua kopi alel FTO berisiko juga menunjukkan rasa lapar dan kadar hormon ghrelin lebih tinggi.

Namun demikian, variasi genetik yang sering ditemukan tidak menjelaskan seutuhnya mengenai faktor keturunan obesitas, setiap variasi yang terjadi hanya mempengaruhi sekitar 2-4% variabilitas berat badan. Sebagai contoh, meskipun individu dengan variasi gen FTO mempunyai risiko lebih tinggi untuk obesitas, risiko tersebut berkurang pada individu yang rutin berolahraga. Saat ini evaluasi genetik memainkan peranan terbatas untuk tatalaksana obesitas, terutama untuk menentukan dan memprediksi respons terhadap pengobatan sindrom obesitas pada umumnya. Analisa genetik bermakna untuk kelainan mutasi gen tunggal, di mana kontribusi lingkungan minimal, terapi genetik tersedia dan efektif, seperti terapi leptin rekombinan untuk obesitas yang disebabkan oleh mutasi gen LEP. Mutasi gen LEP ini membuat pasien mengalami defisiensi Leptin, ditunjukkan dengan rasa lapar yang tidak bisa dipuaskan (hiperfagia), oleh karena inaktivasi dari sistem neuron proopiomelanocortin.

Saat ini data menunjukkan pengaruh faktor keturunan terhadap obesitas secara langsung mi-

nimal, obesitas sering muncul pada keluarga lebih disebabkan oleh faktor lingkungan yang serupa, seperti psikologis, nutrisi, sosioekonomik dan kebiasaan berolahraga. Pencegahan obesitas merupakan tantangan besar, terutama di tengah lingkungan yang dipenuhi makanan *ultra-processed* dan gaya hidup sedenter seperti saat ini. Saat ini evaluasi genomik (*Genome Wide Association Study*) dapat membantu untuk menentukan terapi yang tepat pada individu obese berisiko tinggi, terutama kombinasi terapi obat dan bedah bariatrik untuk mencegah komplikasi seperti diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular dan kematian dini.

Agonis GLP-1, Keajaiban dan Bahayanya

Sejak kemunculan agonis GLP-1 pertama (gambar 1), liraglutide pada tahun 2016, obat golongan ini telah terbukti berhasil menurunkan berat badan sebesar rata-rata 10%. Golongan terkini, semaglutide, berhasil menurunkan berat badan lebih dramatis, sebesar 20%, meskipun sesungguhnya obat golongan ini dikembangkan untuk penanganan diabetes. Penurunan berat badan dramatis ini membuat agonis GLP-1 banyak digunakan, baik sesuai indikasi maupun *offlabel*, sebagai obat penurunan berat badan dan menyebabkan kelangkaan obat ini untuk pasien diabetes. Namun demikian, para ahli sampai saat

ini masih belum memahami secara penuh mengenai kerja obat ini untuk penurunan berat badan. Saat ini dugaan para ahli obat golongan ini mempengaruhi sistem GLP-1 di otak, bukan di saluran cerna seperti sebelumnya diperkirakan.

Keberhasilan semaglutide dan liraglutide membuat gairah baru dalam pengembangan anti-obesitas dengan mempengaruhi keseimbangan hormonal. Saat ini sedang diujicoba beberapa obat baru, seperti tirzepatide yang bekerja di GLP-1 dan inkretin lain GIP, yang memberikan hasil lebih baik, penurunan rerata 22,5% berat badan. Selain itu, terapi-terapi hybrid lain juga sedang dikembangkan, seperti retatrutide yang menargetkan 3 hormon, dan dapat menghasilkan penurunan berat badan sampai 24%. Namun demikian, selain harganya yang mahal, efek samping lain seperti mual muntah, diare, dan nyeri perut dapat sedemikian hebat sehingga pasien tidak dapat menoleransinya.

Obat-obatan anti-hormonal juga tidak mengatasi permasalahan utama penyebab obesitas, yakni kelebihan dan resistensi insulin. Obat-obatan agonis GLP-1 tidak diberikan pada orang-orang yang mengalami defisiensi GLP-1, melainkan hanya

menurunkan rasa lapar dan makan lebih sedikit, sehingga pasien tidak hanya mengalami penurunan lemak, tetapi juga masa otot. Selain itu risiko terhadap pankreatitis, kemungkinan kekambuhan kanker tiroid dan neoplasia endokrin multipel juga merupakan risiko yang harus dipertimbangkan. Obat golongan baru ini juga masih belum diketahui dampak jangka panjangnya.

Pertimbangan menyeluruh antara keuntungan yang bisa didapatkan pasien terkait penurunan berat badan, termasuk risiko diabetes, kardiovaskular dan kematian dini, harus dihadapkan dengan risiko efek samping pengobatan agonis GLP-1 baik saat ini maupun masa mendatang. Selain itu pertimbangan dari segi biaya, kemungkinan kambuh kembalinya obesitas bila pengobatan dihentikan dan perubahan gaya hidup sehat perlu menjadi pertimbangan tambahan untuk efikasi jangka panjang. Penanganan obesitas tidak dapat dilakukan hanya dengan pengobatan, evaluasi dan penanganan faktor risiko secara menyeluruh, serta perubahan gaya hidup harus menjadi bagian dari tatalaksana holistik individu dengan obesitas. MD



Gambar 1. Timeline perkembangan terapi anti obesitas