

SEKARANG ADA OBAT KURUS NAMANYA SEMAGLUTIDE?

dr. Earlene Tasya

Pernahkah anda mendengar obat suntik semaglutide? Mungkin anda pernah dengar obat ini digunakan untuk menurunkan berat badan oleh beberapa selebriti seperti Tracy Morgan dan Oprah Winfrey, namun sebenarnya obat apakah ini? semaglutide yang merupakan obat anti-diabetes berupa Glucagon Like Peptide-1 receptor agonist, (GLP-1 R) yang bekerja dengan cara meningkatkan produksi insulin dan mengurangi sekresi glucagon.¹

Mari berkenalan lebih lanjut cara kerja GLP-1 R. GLP-1 R merupakan hormon inkretin di mana hormon ini bekerja dalam kondisi gula darah yang tinggi pasca konsumsi makan untuk menghindari hiperglikemia post prandial. GLP-1 bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan mengurangi sekresi hormon glucagon yang bekerja dengan memecah glikogen menjadi glukosa, di mana kedua proses ini berujung pada menurunkan kadar gula dalam darah. GLP-1 juga bekerja dengan mengurangi apoptosis sambil mempromosikan proliferasi dari sel beta pankreas.² Jenis obat-obatan GLP-1 R cukup banyak dan dijabarkan dalam tabel 1.

Namun yang membuat semaglutide ini ramai di Masyarakat, adalah efeknya dalam menurunkan berat badan, di luar fungsinya untuk menurunkan kadar gula dalam darah. Semaglutide sebenarnya bertujuan sebagai pengobatan diabetes, berbeda dengan merk lain yaitu Wegovy. Ozempic dan Wegovy ini memiliki kandungan yang sama yaitu semaglutide dan diproduksi oleh perusahaan farmasi yang sama. Perbedaannya hanyalah pada dosis kandungan semaglutide-nya. Oleh perusahaan NovoNordisk, Wegovy memang diproduksi untuk tujuan menurunkan berat badan atau sebagai pengobatan obesitas, sedangkan semaglutide lebih bertujuan sebagai pengobatan diabetes. Penggunaan semaglutide sebagai terapi diabetes juga populer karena penggunaannya yang bersifat 1x/minggu sehingga kepatuhan dalam pengobatan menjadi lebih baik.

Cara kerja GLP-1 R dalam menurunkan berat badan, bekerja dalam 2 hal yaitu secara sentral di otak dan juga secara perifer di lam-

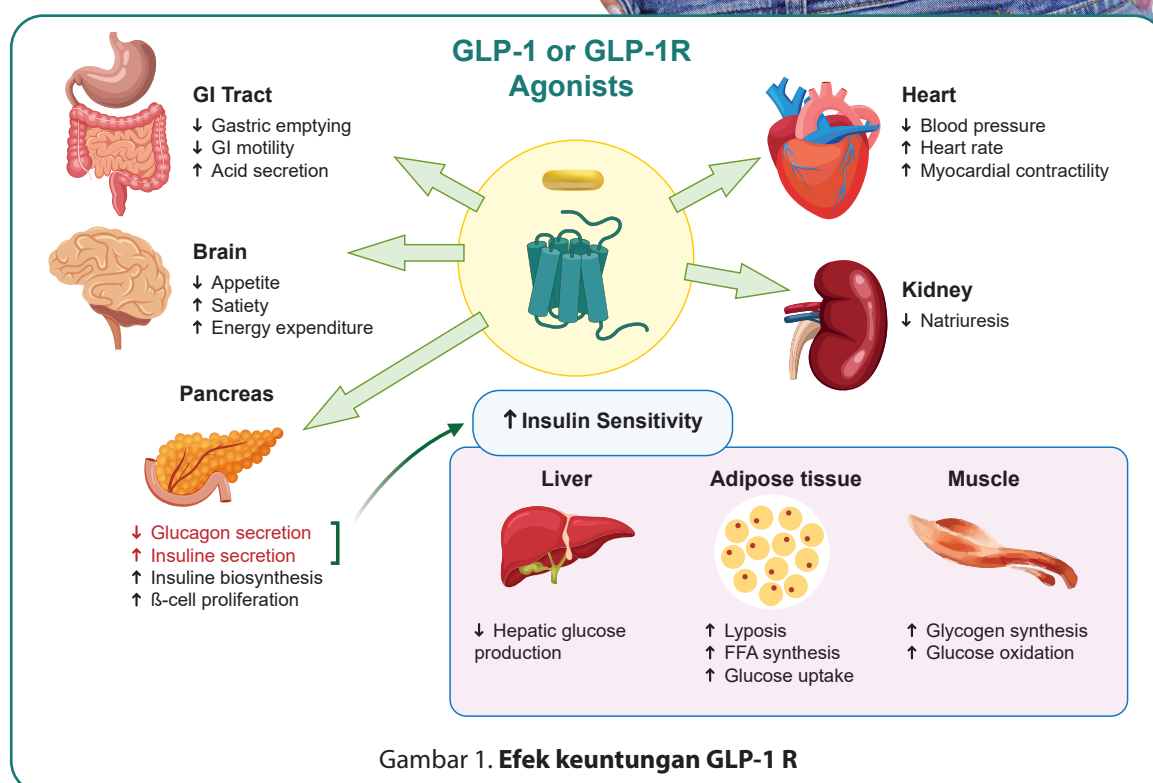
bung. Secara sentral di otak, GLP-1 R berfungsi menurunkan rasa lapar, dengan cara menurunkan ekspresi dari reseptor serotonin di hipotalamus yang berfungsi sebagai pusat rasa lapar, namun tidak mempengaruhi sekresi dari hormon serotonin. Secara perifer di lambung, GLP-1 R memiliki efek menunda dan memperlambat pengosongan lambung dengan cara mengurangi motilitas usus sehingga memperpanjang rasa kenyang. Kedua hal ini yang menyebabkan semaglutide ini digunakan sebagai salah satu pilihan obat untuk obesitas, dengan atau tanpa diabetes.

Yang menyebabkan obat-obatan GLP-1 R ini menjadi ramai dan dipilih sebagai pengobatan yang efektif ada karena obat-obatan GLP-1 R juga memiliki berbagai macam keuntungan di luar fungsinya dalam menurunkan kadar gula dalam darah. GLP-1 R telah terbukti dengan penelitian memiliki efek perlindungan terhadap kejadian kardiovaskuler, ditunjukkan dalam trial SELECT. GLP-1 R memiliki efek menurunkan tekanan darah sistolik sebanyak 2 sampai 6 mmHg di mana tekanan darah tinggi menjadi salah satu faktor risiko kejadian gangguan kardiovaskuler. Selain itu, GLP-1R memiliki efek menurunkan kadar kolesterol, LDL dan trigliserida, sambil mengurangi pembentukan plak yang berujung pada stabilisasi plak pembuluh darah.³

GLP-1 R juga memiliki efek yang baik terhadap perlindungan terhadap fungsi hati. Seperti yang kita ketahui, penderita diabetes dan juga masyarakat obesitas memiliki risiko terhadap penyakit hati, seringkali berupa *fatty liver*, baik alkoholik maupun non alkoholik dan salah satu tatalaksana yang paling baik dalam menangani penyakit *fatty liver* adalah dengan penurunan berat badan. Namun, GLP-1 R dikatakan secara langsung memiliki efek perlindungan pada *non alcoholic fatty liver disease* dengan cara meningkatkan sekresi adenopectin yang memiliki efek mengurangi deposit trigliserida dalam sel hati GLP-1 R juga memiliki efek anti-inflamasi yang kemudian mengurangi efek fibrosis dari sel hati. Dimana kedua hal ini dapat mengurangi progresi dari *fatty liver*

menjadi fibrosis hati yang kemudian berefek pada sirosis hepatitis.⁴

GLP-1 R ini juga memiliki efek perlindungan terhadap otak. Dari cara kerja GLP-1 R pada jantung dalam mengurangi kejadian serangan jantung, tentunya dengan mekanisme yang hampir sama, GLP-1 R memiliki efek yang menguntungkan dalam mengurangi risiko stroke. Diluar itu, GLP-1 R juga memiliki efek neuroaktif yang berfungsi untuk acitvasi sel neuroprogenitor dalam hipocampus yang berfungsi untuk fungsi kognitif. Dari efek anti-inflamasi yang dimiliki oleh GLP-1



Gambar 1. Efek keuntungan GLP-1 R

R juga memiliki efek dalam mengurangi neurodegenerasi yang dikatakan terjadi pada penyakit demensia dan parkison. Walaupun hal ini masih dalam tahap penelitian, GLP-1 R ini menunjukkan hasil yang baik dalam efeknya terhadap neuropsikiatri.⁵

Memang GLP-1 R ini memiliki banyak efek yang memuaskan, namun seperti layaknya obat-obatan, tentunya memiliki efek samping. Efek samping yang sering ditemukan seperti layaknya obat-obatan diabetes yaitu efek hipoglikemi. Efek samping lain yang ditemukan pada penggunaan obat-obatan GLP-1 R yaitu nyeri kepala, *flu-like syndrome*, mual dan muntah, dan efek pada tempat penyuntikan seperti gatal, dan beberapa pasien mengalami penebalan dan kulit tempat penyuntikan. Hyperhidrosis juga menjadi efek samping yang cukup sering ditemukan.

Beberapa laporan kasus menunjukkan efek GLP-1 R terhadap gangguan ginjal akut. Gangguan ginjal akut yang terjadi umumnya bersifat prerenal yang dikarenakan efek samping berupa mual muntah dan berkurangnya konsumsi cairan. Be-

berapa laporan kasus menunjukkan GLP-1 R berupa jenis exenatide yang seringkali dilaporkan memiliki efek gangguan ginjal akut. Sehingga pemberian GLP-1 R perlu diawasi pada pasien dengan DM2 tidak terkontrol dan poliuria.

Efek lain yang masih dalam tahap penelitian namun menjadi perbincangan adalah efek jangka panjang berupa kanker. Sebuah penelitian menunjukkan penggunaan GLP-1 R meningkatkan risiko pankreatitis dan juga kanker pankreas, terutama pada golongan exenatide dan sinagliptin. Namun penelitian binatang menunjukkan tidak ada efek berbahaya pada sel pankreas sehingga oleh FDA dikatakan tidak ada bukti kausal dari penggunaan GLP-1 R terhadap angka kejadian kanker pankreas.

Jenis kanker lainnya yang menjadi kekhawatiran adalah kanker tiroid jenis medullary. Penggunaan liraglutide dan exenatide dalam jangka panjang dan dosis tinggi pada model binatang tikus menunjukkan adanya pembentukan sel tumor C dan juga peningkatan kadar calcitonin. Namun penelitian yang dilakukan pada primate tidak menunjukkan hal

demikian bahkan sebuah meta analisis menunjukkan bahwa tidak ada efek signifikan dari penggunaan exenatide dan liraglutide terhadap kanker tiroid, sehingga dikatakan efek tersebut bersifat spesifik pada tikus. MD

Daftar Pustaka:

- Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL. GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2015 Feb 1;6(1):19-28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4321870/>
- Collins L, Costello RA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists [Internet]. *PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/>
- Marx N, Husain M, Lehrke M, Verma S, Sattar N. GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2022 Dec 13;146(24):1882-94.
- Nevola R, Raffaella Epifani, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Raffaele Gallero, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. 2023 Jan 15;24(2):1703-3.
- Sasidhar Gunturu. The Potential Role of GLP-1 Agonists in Psychiatric Disorders: A Paradigm Shift in Mental Health Treatment. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2024 Apr 12;46(3):193-5.
- Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Review of Diabetic Studies* [Internet]. 2014;11(3-4):202-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397288/>

Tabel 1. Jenis obat-obatan GLP-1 R

Nama Generik	Penggunaan	Contoh Merk
Dulaglutide	1x seminggu injeksi subkutaneous	Trulicity
Exenatide	Short acting: 2x/hari injeksi subkutan Long acting: 1x/ minggu injeksi subkutan	Byetta Bydureon (long acting)
Liraglutide	1x/ hari injeksi subkutan	Victoza, Saxenda
Lixisenatide	1x/ hari injeksi subkutan	Adlyxin
Semaglutide	Injeksi subkutan: 1x/ minggu Oral: 1x/ hari	Ozempic, Wegovy Rybelsus (oral)
Tirzepatide	1x/ minggu injeksi subkutan	Zepbound
Albiglutide	1x/ minggu injeksi subkutan	Tanzeum (diskontinu)