

Terapi Farmakologis pada Obesitas

Hendra Zufry

Abstrak. Obesitas sering dijumpai pada saat ini dan berkaitan erat dengan banyak masalah kesehatan dimasyarakat. Modifikasi pola hidup merupakan terapi lini pertama pada obesitas, walaupun sangat sulit untuk mencapai target terapi yang diharapkan dengan metode ini saja. Pendekatan dengan terapi farmakologis terkadang mutlak diperlukan dalam manajemen pasien obesitas, terutama pada pasien dengan banyak komorbiditas. Walaupun saat ini kesemua jenis antiobesitas yang telah mendapat izin peredaran dikatakan efektif dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki faktor resiko kardiometabolik, tetapi terdapat adanya perbedaan dalam hal mekanisme kerja dan profil keamanannya. Pemahaman dua hal tersebut sangat diperlukan untuk mendapatkan target pengobatan jangka panjang pada pasien obesitas yang hingga saat ini masih sulit untuk diperoleh. (JKS 2010;3:157-168)

Kata Kunci : Obesitas, ko-morbiditas, anti obesitas.

Abstract. Obesity is common and related to many health problems in community. Lifestyle modifications are first line therapy for obesity and often unable to achieve meaningful weight loss with this therapy alone. Pharmacotherapy may be a necessary additions in some obese patients to achieve long-term weight loss especially for patient with many comorbidity. Although all of anti obesity drugs in the market told effective in losing weight body and improve cardio metabolic risk factors, but there are existence of difference of work mechanism and safety profile. Understanding of both very needed to get the long term medication goals in obesity patient which still difficult to be obtained until this time. (JKS 2010;3:157-168)

Keywords : Obesity, co-morbidity, anti obesity.

Pendahuluan

Badan Kesehatan Dunia WHO memperkirakan saat ini terdapat lebih dari satu milyar penduduk dunia mempunyai berat badan lebih (*Overweight*) dan sedikitnya 300 juta dari mereka mempunyai berat badan dalam kategori obesitas.¹ Saat ini sangat jelas terlihat bahwa obesitas mempunyai pengaruh besar dalam kehidupan. Sebagaimana yang diperoleh dalam suatu studi yang menyebutkan bahwa hampir 10 % dari seluruh total biaya kesehatan disuatu negara terserap pada penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas.² Beberapa kondisi medik yang serius sering dialami oleh penderita obesitas

yang nantinya akan menyebabkan kualitas hidup yang rendah, angka kesakitan dan angka mortalitas yang tinggi pada usia muda.³

Selain hal diatas, menurut beberapa studi pasien obesitas dikatakan juga mempunyai stigma yang negatif, diskriminatif dalam hal hubungan interpersonal yang biasa dialami dalam dunia pendidikan, pekerjaan serta dalam kehidupan masyarakat lainnya sehingga tingkat produktifitas pasien obesitas akan rendah.⁴

Apakah sedemikian dahsyatnya potensi bahaya yang dapat ditimbulkan oleh obesitas? Apakah pengobatan pada obesitas bukan merupakan hal yang berlebihan? dan masih banyak lagi pertanyaan yang terkait dengan hal tersebut. Pertanyaan - pertanyaan di ataslah yang menjadi latar belakang kenapa obesitas saat ini menjadi topik yang banyak didiskusikan di

Hendra Zufri adalah dosen pada bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

berbagai negara.⁵

Pendekatan manajemen berat badan merupakan dasar tidak hanya pada obesitas tapi juga pada sindroma metabolik. Penurunan berat badan 5-10 % dikatakan sudah dapat memberikan perbaikan profil metabolik sehingga angka kejadian komplikasi obesitas juga akan menurun. Penanganannya yang terintegrasi dalam manajemen berat badan mencakup diet, aktivitas fisik dan yang terpenting adalah perubahan perilaku sedangkan terapi farmakologis dapat diberikan juga sebagai bagian manajemen berat badan.⁵

Adapun tujuan penulisan sari kepustakaan ini adalah memberikan ringkasan beberapa karakteristik utama anti obesitas yang beredar dipasaran dan beberapa anti obesitas baru yang mempunyai kegunaan didalam klinik.

Klasifikasi Obesitas

Mengukur lemak tubuh secara langsung sangat sulit sehingga sebagai penggantinya dipakai *body mass index*

(BMI) atau indeks massa tubuh (IMT) untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa.⁷ Disamping IMT, menurut rekomendasi WHO lingkaran pinggang juga harus dihitung untuk menilai adanya obesitas sentral dan komorbid obesitas terutama pada IMT 25- 34,9 kg/m².⁷

IMT merupakan indikator yang paling sering digunakan serta praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Pengukuran ini merupakan langkah awal dalam menentukan derajat adipositas, dan dikatakan berkorelasi kuat dengan jumlah massa lemak tubuh.^{8,9} Klasifikasi IMT yang direkomendasikan untuk digunakan adalah klasifikasi yang diadopsi dari *the National Institute of Health* (NIH) dan *World Health Organization* (WHO), yang tertera pada tabel 1 dibawah ini. Definisi berat badan lebih dan obes sangat tergantung dengan ras. Klasifikasi NIH dan WHO sering digunakan untuk ras kulit putih, hispanik dan ras kulit hitam.^{9,10}

Tabel 1. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT.¹⁰

Kategori	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	< 18,5
Kisaran normal	18,5-24,9
Berat badan lebih	> 25
Pra-Obes	25,0-29,9
Obes Tingkat I	30,0-34,9
Obes Tingkat II	35,0-39,9
Obes Tingkat III	> 40,0

Wilayah Asia Pasifik pada saat ini telah menggunakan klasifikasi dan kriteria obesitas sendiri seperti yang terdapat didalam tabel 2 dibawah ini.¹¹ Hingga saat ini masih terdapat perdebatan menentukan "cut-off" yang digunakan sebagai patokan batas obesitas pada populasi Asia.

Fisiologi Pengaturan Asupan Makanan dan Terjadinya Obesitas

Asupan makanan harus selalu cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh, walaupun demikian tidak boleh berlebihan

Tabel 2. Kategori berat badan berdasarkan klasifikasi Asia-Pasifik.¹¹

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Resiko Komorbiditas	
		Lingkar Perut	
		< 90 cm (laki-laki) < 80 cm (wanita)	= 90 cm (laki-laki) = 80 cm (wanita)
Berat badan kurang	< 18,5	Rendah (resiko meningkat pada klinis lain)	Sedang
Kisaran normal	18,5-22,5	Sedang	Meningkat
Berat badan lebih	= 23,0		
Beresiko	23,0-24,9	Meningkat	Moderat
Obes I	25,0-29,9	Moderat	Berat
Obes II	= 30,0	Berat	Sangat berat

sehingga menyebabkan terjadinya obesitas. Pengaturan asupan makanan seperti kita ketahui sebelumnya diatur oleh suatu pusat lapar di hipotalamus lateral dan pusat kenyang di ventromedialis hipotalamus. Dengan adanya perangsangan di hipotalamus lateral seorang individu akan makan dengan rakus sedangkan apabila terjadi perangsangan di inti ventromedialis hipotalamus akan menyebabkan rasa kenyang bahkan menolak untuk makan. Terdapat juga beberapa pusat makan lain yang letaknya berdekatan dengan hipotalamus yang memegang peranan penting dalam pengendalian nafsu makan, yaitu amigdala dan daerah kortek sistem limbik.^{13,14}

Terdapat dua faktor yang berfungsi mengatur asupan makanan dalam tubuh. Faktor pertama adalah faktor nutrisi yang berfungsi mempertahankan jumlah simpanan nutrisi normal dalam tubuh, sedangkan faktor kedua adalah pengaturan pencernaan yang terutama berpengaruh langsung dengan keinginan makan. Faktor kedua ini biasa disebut juga sebagai pengaturan perifer atau pengaturan jangka pendek.^{13,14}

Beberapa faktor nutrisi yang mengendalikan derajat aktifitas makan adalah :¹³

- A. Ketersediaan glukosa pada sel tubuh. (Teori Glukostatik)
Penurunan kadar glukosa darah berkaitan dengan timbulnya rasa lapar.
- B. Pengaruh konsentrasi asam amino darah
Kenaikan kadar asam amino dalam darah dapat juga mengurangi makan sedangkan turunnya kadar asam amino di dalam darah akan meningkatkan makan.
- C. Pengaruh metabolisme lemak (Pengaruh jangka panjang).
Derajat makan secara keseluruhan bervariasi hampir terbalik dengan dengan jumlah jaringan adiposa. Jika kuantitas jaringan adiposa meningkat, maka laju makan akan menurun.

Derajat rasa lapar atau kenyang pada waktu yang berbeda dalam satu hari tergantung juga pada kebiasaan individu. Tetapi disamping kebiasaan, beberapa rangsangan fisiologis jangka pendek lainnya terutama yang berkaitan dengan saluran cerna dapat mengubah nafsu makan seseorang dalam beberapa jam. Kondisi fisiologis

jangka pendek yang dimaksud adalah kondisi dimana terjadi pengisian atau peregangan lambung atau usus dua belas jari yang ternyata dapat sementara waktu menekan pusat lapar.¹³

Kita telah menegaskan bahwa laju makan biasanya diatur sesuai dengan simpanan nutrien dalam tubuh. Jika simpanan ini mulai memasuki batas optimum pada seseorang normal maka makan harus segera dikurangi untuk mencegah kelebihan cadangan. Walaupun demikian pada kebanyakan orang obesitas tidaklah demikian, karena makan tidak berkurang sampai berat badan jauh melebihi normal. Sebagai akibatnya obesitas seringkali disebabkan oleh ketidaknormalan mekanisme pengaturan makan tersebut. Hal ini dapat terjadi baik karena faktor psikogenik maupun kelainan nyata hipotalamus itu sendiri. Faktor genetik dikatakan juga mempunyai peranan akan terjadinya obesitas.¹³

Pemilihan Terapi dan Indikasi Farmakoterapi

Pilihan terapi pada populasi obesitas dibagi atas tiga tingkatan berdasarkan tingkatan IMT dan komorbiditas yang dijumpai pada penderita obesitas. Tingkatan tersebut adalah:¹²

1. Tingkatan (Grade) I

Pada tingkatan ini pasien masih dalam kategori pre-obesitas atau lingk pinggang yang mendekati batas obesitas sentral. Pada kondisi ini yang harus dicari lebih dulu adalah apakah terdapat komorbid yang dimiliki pasien tersebut. Manajemen yang dapat dilakukan berupa perubahan pola hidup, pengaturan makan serta aktifitas fisik.

2. Tingkatan II (Intervention Grade)

Kelompok populasi Eropa yang masuk ke tingkatan ini adalah kelompok dengan IMT 30-35 kg/m² atau IMT

diatas 27 kg/m² dengan adanya komorbid atau lingk pinggang yang masuk kategori Obesitas sentral. Pada populasi Asia yang masuk tingkatan ini adalah IMT > 27,5 kg/m² atau IMT 25-30 kg/m² dengan lingk pinggang obesitas sentral atau terdapat komorbid.

3. Tingkatan III (Agresive Intervention Grade)

Kelompok populasi yang masuk pada tingkatan ini adalah IMT > 35 kg/m² dengan lingk pinggang obesitas sentral atau adanya komormid pada populasi Eropa. Sedangkan pada populasi Asia IMT > 30 kg/m² dengan lingk pinggang obesitas sentral atau adanya komorbid. Pada tingkatan ini manajemen harus dilakukan lebih agresif.

Melihat tingkatan penatalaksanaan di atas dan *Guideline American College of Physician* dapat disimpulkan bahwa indikasi terapi farmakologi pada pasien obesitas dapat diberikan pada kondisi:^{15,16}

1. Indeks Massa Tubuh (IMT) = 30 kg/m² dan manajemen perubahan pola hidup yang telah dilakukan selama 6 bulan tidak dapat menurunkan berat badan.
2. Indeks Massa Tubuh = 27 kg/m² disertai dengan adanya komormid.

Pemilihan Terapi Farmakologi Pada Obesitas

Saat ini dijumpai banyak pilihan obat dari golongan yang berbeda untuk menurunkan berat badan. Tidak semua obat tersebut terdapat disemua negara termasuk Indonesia. Secara umum farmakoterapi obesitas dibagi atas obat yang bekerja didaerah sentral dan yang bekerja diperifer, sedangkan berdasarkan durasi penggunaannya dibagi atas penggunaan jangka pendek dan penggunaan jangka panjang.

Kesemua golongan obat tersebut efektif dalam menurunkan berat badan tetapi akan lebih efektif apabila

dikombinasi dengan terapi perubahan pola hidup yang intensif.¹²

Tabel 3. Pilihan Farmakoterapi Pada Obesitas.¹²

Jenis Obat	Durasi Penggunaan	Dosis
Obat yang bekerja di Sentral		
<i>Agonis Adrenergic</i>		
Phentermine	Jangka Pendek	15-45 mg/hari
Diethylpropion	Jangka Pendek	25 mg tds
Mazindol	Jangka Pendek	
<i>Kombinasi Seretonegic/Agonis</i>		
<i>Adrenergic</i>		
Sibutramine	Jangka Panjang	10-15 mg/hari
Penghambat Absorbsi		
Orlistat	Jangka Panjang	180-300 mg/hari
Beberapa obat yang tidak rutin digunakan		
Bekerja di Sentral		
<i>Adrenergic Agonis</i>		
Ephedrine/Caffein		
<i>Serotonin Agonis</i>		
Flouxetine dan Sertaline		
Kerja Lain		
Topiramate		
Penghambat Absorbsi		
Acarbose	Jangka Pendek	60-180 mg/hari
Kerja Lain		
Metformin	Jangka Pendek	96-192 mg/hari

Karakteristik Profil Farmakoterapi Obesitas

Dibawah ini nantinya akan dibahas karakteristik profil umum beberapa modalitas farmakoterapi pada obesitas.

1. Golongan Agonis Adrenergic

Beberapa obat yang masuk dalam golongan ini adalah *sympathomimetics drugs* seperti benzethamine, diethylpropion dan phentermin yang kesemuanya bersifat seperti norepinephrine. Beberapa obat pada golongan ini bekerja dengan mekanisme yang berbeda termasuk menghambat *reuptake norepinephrine*

dari granul sinapnya sehingga mempunyai efek memperlama timbulnya rasa lapar atau pada saat makan menimbulkan rasa kenyang yang cepat.¹⁷

Kesemua obat ini diabsorbsi dengan cepat secara oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek. Metabolisme obat terjadi dihepar dalam fraksi tidak aktif hingga fase eksresinya. Obat ini diindikasikan penggunaannya dalam jangka pendek yang menurut *Food Drugs Administration* (FDA) didefinisikan sebagai penggunaan dibawah 12 minggu.¹⁷

Beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan dalam penggunaan dibawah 12 minggu antara lain: mulut kering, asthenia, konstipasi dan hipertensi. Kesemua obat ini mempunyai sifat yang kecil untuk terjadinya adiktif walaupun hal tersebut masih dalam kontroversi apabila digunakan dalam jangka 12 minggu. Beberapa kondisi yang menjadi kontra-indikasi pemakaian golongan obat ini adalah *Congestive Hearth Failure* (CHF), aritmia dan stroke, serta harus sangat hati-hati digunakan pada pasien hipertensi.¹⁷

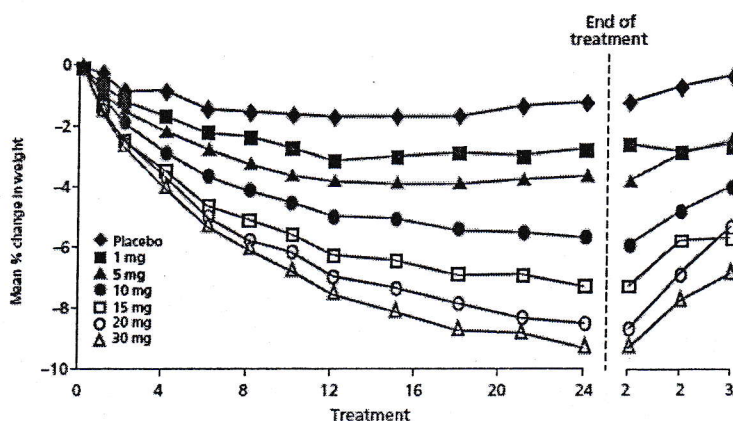
2. Sibutramine

Obat ini merupakan golongan *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* yang dapat bekerja secara sentral dan perifer serta diizinkan oleh FDA dan agensi internasional lain untuk digunakan dalam jangka panjang. Obat yang semula

dikembangkan sebagai antidepresan ini bekerja menekan pusat lapar dan meningkatkan rasa kenyang. Obat ini dimetabolisme di hepar oleh enzim *Cytocrome P450 3A4* dan sebagian besar dieksresi melalui ginjal.^{6,18}

Sibutramine efektif digunakan dalam dosis 5-15 mg/hari dengan dosis awal biasa diberikan sebesar 10 mg/hari. Dosis biasanya akan ditingkatkan menjadi 15 mg/hari apabila tidak didapatkan penurunan 1,5 kg dari berat badan awal dalam 4-6 minggu terapi.^{6,18}

Beberapa penelitian sibutramine secara *randomized control trials* (RCTs) hingga 1 tahun mendapatkan hasil yang bermakna dalam menurunkan berat badan dibandingkan dengan plasebo dengan besaran outcome penurunan berat badan yang berbanding lurus dengan besarnya dosis yang digunakan.¹



Gambar 1. Gambaran *Dose-Dependent* Sibutramine dengan Penurunan Berat Badan dalam 24 minggu.¹⁷

Sibutramine dikatakan sangat ditoleransi baik dan efektif sebagai farmakoterapi obesitas tetapi dapat menaikkan tekanan darah (1-3 mmHg) dan menaikkan denyut jantung (4-5 kali/menit) pada beberapa pasien sehingga dapat menaikkan tekanan darah pada pasien normotensi. Terdapat beberapa penelitian yang

menilai keamanan sibutramine pada pasien hipertensi mendapatkan bahwa tekanan darah pasien-pasien tersebut biasanya akan terkontrol apabila pemakaiannya dikombinasi dengan antihipertensi golongan *Calcium Chanel Blockers* (CCB) dengan atau tanpa *Beta Blockers* atau *thiazide*. Hal menarik lain adalah dijumpai

juga kondisi pasien yang tetap dengan hipertensi sebanyak 20 % walaupun penggunaan sibutramine pada pasien normotensi telah dihentikan. Beberapa efek samping lain yang sering dilaporkan adalah : nyeri kepala, mulut kering, insomnia dan konstipasi.^{6,17,18}

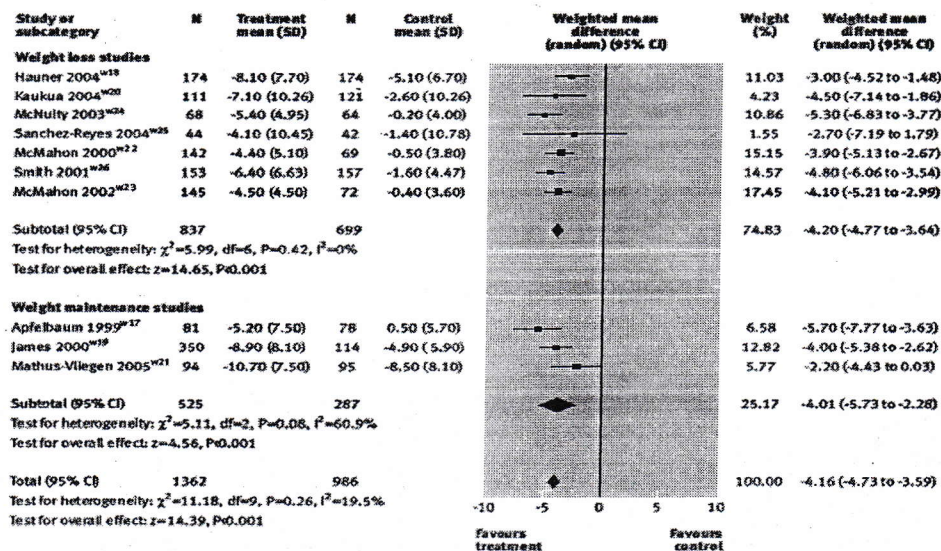
3. Orlistate

Obat ini bekerja menghambat lipase gastrointestinal sehingga dapat menghidrolisis dan menghambat absorpsi trigliserida dari saluran cerna. Obat ini menunjukkan kemampuan dalam menghambat absorpsi lemak hingga 30 % dan kondisi ini bergantung dengan besarnya dosis yang digunakan. Karena penyerapannya yang kurang kedalam sirkulasi sistemik, membuat obat ini hanya mempunyai bioavailabilitas dibawah 1 % serta hampir keseluruhan

diekresikan dalam bentuk yang tidak berubah melalui feces.⁶

Orlistate secara umum digunakan dalam dosis 120 mg , tiga kali sehari sebelum makan. Hal penting yang harus diingatkan kepada pasien adalah untuk mengurangi jumlah asupan lemak dibawah 20 gram setiap makan untuk mencegah efek samping orlistate.^{17,18}

Sejumlah uji klinik jangka panjang 1 hingga 4 tahun yang menilai efikasi orlistate dibandingkan plasebo mendapatkan hasil yang signifikan dengan penurunan berat badan mencapai 10,2 % dalam 1 tahun pertama. Orlistate dikatakan juga dapat memperbaiki profil lipid, resistensi insulin dan angka kejadian diabetes pada populasi dengan gangguan toleransi glukosa (Pre-diabetes).^{17,18}



Gambar 3. Forest plot efikasi orlistate Vs Plasebo dalam menurunkan berat badan.¹⁹

Beberapa efek samping yang sering dilaporkan adalah keluhan saluran cerna seperti; kembung, sering flatus, steatorrohoea dan *fecal urgensi* yang kesemuanya dapat berkurang apabila dilakukan pengurangan intake lemak saat makan. Pada penggunaan jangka panjang ternyata efek samping tersebut dapat ditolerir dan makin lama makin berkurang. Beberapa kadar vitamin yang larut dalam lemak dilaporkan

sedikit berkurang sehingga dibutuhkan penambahannya apabila orlistate digunakan lebih dari 1 tahun.¹⁶⁻¹⁸ Kondisi diare merupakan kontraindikasi diberikannya terapi orlistate pada pasien obesitas.⁶

4.Rimonabant

Telah diketahui bahwa sistem *endocannabinoid* (EC) mempunyai

peranan dalam mengatur metabolisme dan komposisi tubuh. Apabila terjadi aktivasi pada EC_1 reseptor maka pusat lapar akan meningkat dan akan mengubah metabolisme lipid dan glukosa. Reseptor ini terdapat pada beberapa daerah seperti : sistem saraf pusat (SSP), hepar, otot dan saluran cerna. Rimonabant adalah generasi pertama *selective EC_1 reseptor blocker* yang dapat mencegah overaktifitas sistem EC dan terjadinya obesitas.¹⁸

Obat ini telah diizinkan digunakan dinegara-negara Eropa pada tahun 2006 sebagai terapi tambahan dalam manajemen pengaturan makan dan aktifitas fisik pada populasi obesitas ($IMT = 30 \text{ kg/m}^2$) atau berat badan lebih ($IMT = 27 \text{ kg/m}^2$) dengan komorbid DM Tipe 2 atau dislipidemia¹⁷ tetapi pada oktober tahun 2008 ditarik kembali karena banyak dijumpainya efek samping psikiatri seperti depresi dan ansietas. Beberapa kontra-indikasi penggunaan obat jenis ini adalah; menyusui, hipersensitivitas dengan obat ini, depresi ataupun sedang dalam terapi antidepresi.^{6,17}

Dibawah ini nantinya juga akan dijelaskan secara umum karakteristik beberapa obat yang dapat digunakan sebagai farmakoterapi obesitas tetapi belum umum digunakan untuk tujuan tersebut.¹⁷

5. Flouxetine dan Sertaline

Kedua obat ini merupakan golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) yang bekerja menghambat *serotonin transporter* dan memperpanjang kerja serotonin sehingga mempunyai efek menekan pusat lapar. Kedua obat ini memang dilisensi oleh FDA untuk digunakan sebagai antidepresan, tetapi dari beberapa uji klinik didapatkan bahwa kedua obat ini dengan dosis 60- 180 mg/hari yang juga merupakan dosis terapi pada kondisi depresi ternyata

dapat menurunkan berat badan pasien obesitas secara signifikan dalam jangka pendek.¹⁷

Kedua obat ini memang tidak diindikasikan sebagai terapi obesitas jangka panjang tetapi dapat dianjurkan diberikan pada pasien depresi dengan obesitas atau sindroma metabolik dibanding golongan tetrasiklik antidepresan yang justru dapat menaikkan berat badan.¹⁷

6. Bupropion

Bupropion merupakan obat golongan *norepinephrine* dan *dopamine reuptake inhibitor* yang biasa diberikan sebagai terapi antidepresan dan *smoking cessation*. Berdasarkan beberapa uji klinik bupropion dikatakan dapat menurunkan berat badan secara signifikan dengan dosis 200-400 mg/hari dan ternyata apabila dibandingkan dengan populasi yang menggunakan obat tersebut sebagai antidepresan, penurunan berat badan akan lebih besar didapat pada penggunaan dalam populasi normal.¹⁷

7. Topiramate

Obat ini merupakan obat *carbonic anhidrase inhibitor* lemah yang biasa digunakan sebagai terapi kejang pada pasien epilepsi. Obat ini dikatakan juga mempunyai efek memodulasi efek reseptor *gamma aminobutyric acid* (GABA) sehingga dapat menurunkan kerja pusat lapar. Beberapa studi yang pernah dilakukan ternyata mendapatkan penurunan berat badan hingga 6,4 % dalam waktu 12 minggu apabila diberikan dalam dosis 96 mg/hari dan outcome tersebut dikatakan berbanding lurus dengan besarnya dosis yang dapat diberikan hingga 192 mg/hari.¹⁷ Hingga saat ini obat ini masih tersedia sebagai antidepresi sedangkan pengembangan sebagai terapi obesitas saat ini telah berkurang seiring efek samping yang didapat berupa :

parastesia, somnolen, gangguan konsentrasi, memori dan perhatian.¹⁷

8. Zonisamide

Obat ini juga dikenal sebagai obat anti epilepsi yang bekerja sebagai *serotonergic* dan *dopaminergic activity*. Beberapa penelitian yang dilakukan hingga 16 minggu ternyata mendapatkan penurunan berat hingga 6,9 % dengan dosis awal 100 mg hingga 600 mg/hari.¹⁷

9. Lamotrigine

Lamotrigine merupakan terapi antidepresan ketiga yang banyak dikembangkan oleh peneliti sebagai terapi obesitas. Dalam suatu RCTs yang menilai pemberian lamotrigine dengan dosis 25 mg hingga 200 mg/hari berhasil mendapatkan penurunan berat badan hingga 6,4 kg dalam 26 minggu.¹⁷

10. Metformin

Sejak lama telah diketahui bahwa metformin sebagai golongan biguanide mempunyai efek menghambat produksi glukosa dihati, menurunkan absorpsi disaluran cerna dan meningkatkan sensitivitas insulin.¹⁷

Penelitian terbaik metformin pada pasien obesitas adalah penelitian *Diabetes Prevention Program* (DPP) yang menilai efek metformin dengan dosis 2 x 850 mg pada pasien dengan sindroma metabolik yang mendapatkan hasil adanya penurunan berat badan hingga 2,5 % dan hasil ini bermakna dibandingkan dengan plasebo. Walaupun hasil ini jauh dari batasan yang diwajibkan FDA sebesar 5 % penurunan berat badan minimal yang harus dihasilkan oleh terapi obesitas, tetapi pemberian metformin dikatakan sangat baik bagi pasien DM dengan obesitas karena disamping menurunkan berat badan juga dapat menurunkan resistensi insulin. Pada kelompok wanita obesitas dengan *polycystic*

Ovarium Syndrome (PCOS) metformin juga dikatakan sangat efektif karena disamping dapat menurunkan berat badan juga mempunyai efek meningkatkan fertilitas.¹⁷

11. Pramlintide

Obat ini merupakan sistetik amylin analog yang dilisensi oleh FDA sebagai terapi diabetes. Amylin seperti kita ketahui sebagai suatu peptida yang dihasilkan di sel beta pankreas bersama dengan insulin. Berbeda dengan insulin, Amylin ternyata mempunyai efek menurunkan berat badan apabila diberikan pada pasien DM Tipe 1 maupun DM Tipe 2 yang obesitas dengan dosis 60 ug-150 ug tiga hingga empat kali pemberian dalam satu hari. Pemberian obat ini yang khusus diberikan pada pasien obesitas tanpa diabetes hingga saat ini masih dalam tahap pengembangan. Beberapa efek samping yang dijumpai pada pemakaian obat ini adalah mual yang sifatnya ringan dan biasanya hilang setelah pemakaian lebih dari 4 minggu.^{6,17}

12. Exenatide

Exenatide (Exendine-4) merupakan asam amino peptide 39 yang mempunyai sifat homolog 53 % terhadap GLP-1 tetapi dengan waktu paruh lebih lama. Sebelumnya telah kita ketahui bersama bahwa GLP-1 mempunyai efek menghambat sekresi glukagon, merangsang sekresi insulin, merangsang glukoneogenesis dan memperlambat waktu pengosongan lambung.^{17,20}

Obat ini dilisensi oleh FDA untuk digunakan sebagai terapi DM Tipe 2 yang tidak respon dengan sulphonilurea atau metformin dengan efek samping yang sering dijumpai berupa nyeri kepala, mual dan muntah. Dosis yang biasa digunakan sebesar 10 ug/hari secara subkutan.²¹

Pengembangan terapi ini pada pasien obesitas tanpa diabetes hingga saat ini masih dalam penelitian.^{6,17}

13. Cetilistat

Walaupun orlistate sebagai suatu lipase inhibitor telah diizinkan oleh FDA sebagai salah satu terapi obesitas, cetilistat yang juga sebagai salah satu gastrointestinal lipase inhibitor masih dalam pengembangan.^{6,17}

Satu RCTs yang menilai efikasi cetilistat dengan dosis 120 mg tid pada populasi obesitas mendapatkan hasil yang lebih baik dibandingkan plasebo dalam menurunkan berat badan. Hasil penurunan berat badan ini dikatakan

sama dengan orlistate tetapi dengan efek samping saluran cerna yang lebih ringan dibanding orlistate.

14. Beberapa anti obesitas baru yang masih dalam pengembangan

Dilatarbelakangi oleh masih rendahnya efikasi beberapa terapi obesitas dan adanya efek samping yang berat bagi pasien membuat hingga sekarang masih banyak penelitian yang mencoba mengembangkan terapi obesitas baru dengan mekanisme yang berbeda atau dikombinasikan dengan terapi obesitas yang telah ada sekarang untuk meningkatkan efikasinya.⁶

Tabel 4. Beberapa Terapi Obesitas yang masih dalam pengembangan

Drug Under Development	Molecular Mechanism of Action	Weight Loss Mechanism
Exenatide	GLP-1 analog	Increase satiety
Pramlintide	Amylin analog	Effects on eating behavior
CNTF α 15	CNTF analog	Reduction of feeding
Cetilistat	inhibitor of gastrointestinal lipase	Reduction of fat absorption
taranabant	CB-1 receptor inverse agonist	Reduction of feeding
Locarsetin	5-HT _{2C} agonist	Suppression of appetitive
Atomoxetine	NA uptake inhibitor	Suppression of appetitive
GSK-858464, AMG-076, NGD-4715	MCH-1 receptor antagonists	Reduced food intake
Intranasal leptin	Leptin receptor agonism	Anorexigenic actions
MK-0557	NPY5 receptor antagonist	Anorexigenic actions
N-5984	β 3-adrenoceptor agonism	Lipolysis
AOD 9604	Human growth hormone fragment	Increases energy expenditure and fat oxidation
Oleoyl-estrone		Decrease in food intake

Abbreviations: GLP-1: glucagon-like peptide-1, DGAT-1: Acyl-CoA:diacylglycerol-acyltransferase-1, CNTF: Ciliary neurotrophic factor.

Beberapa jenis obat baru tersebut saat ini masih dalam investigasi baik dalam tahap pre-klinik maupun tahap uji-klinik, bahkan beberapa dari jenis tersebut telah dikeluarkan kedalam pasar dalam jumlah terbatas.⁶ Didalam tabel 4 dibawah ini nantinya tertera beberapa terapi obesitas yang baru, mekanisme biologi molekulernya serta mekanisme penurunan berat badan.

Target Pengobatan pada Obesitas

Banyak individu menilai keberhasilan terapi obesitas dengan menilai adanya penurunan berat badan dalam satuan kilogram, tetapi lebih lanjut lagi ternyata lingkaran pinggang termasuk penilaian yang juga sangat penting dalam menilai keberhasilan terapi dalam mencegah komplikasi obesitas.¹⁸ Beberapa *guideline* juga menyarankan apabila tidak didapatkan penurunan sekitar 2 kg dalam 4 minggu terapi, sebaiknya terapi suatu obat antiobesitas dihentikan dan diganti dengan obat dengan mekanisme yang berbeda karena bisa saja seorang pasien obesitas yang tidak

respon dengan satu jenis obat akan respon dengan jenis obat lain.¹⁵ Dibawah ini akan tertera dalam tabel 5 patokan realistis target terapi manajemen pasien obesitas.

Kesimpulan

Telah dijelaskan diatas secara umum dan komperatif karakteristik profil beberapa farmakoterapi obesitas baik yang sudah beredar dipasaran maupun yang sedang dalam tahap pengembangan dan penelitian dalam hal tingkat keefektifannya menurunkan berat badan dan usaha paliatif pada obesitas sebagai salah satu penyakit kronik.

Penurunan berat badan yang sedang (*moderate*) serta pengurangan obesitas sentral dikatakan akan tercapai dengan penggunaan terapi farmakologi pada obesitas disamping manajemen perubahan pola hidup yang intensif. Keuntungan lain yang dapat kita harapkan adalah adanya perbaikan profil metabolik serta berkurangnya faktor resiko kardiovaskular sebagai komplikasi obesitas yang juga menjadi target utama terapi pada obesitas.

Tabel 5. Patokan Terapi Obesitas.¹⁸

Durasi	Penurunan Berat Badan (kg)	Penurunan Lingkaran Pinggang (cm)
Jangka Pendek	1-4 kg/bulan	1-4 cm/bulan
Jangka Menengah	10 % dari BB awal	5 % sesudah 6 minggu
Jangka Panjang (1-5 tahun)	10-20 % dari BB awal	< 88 cm (Wanita) < 102 cm (Pria)

Daftar Pustaka

1. Anderson AS, Caswel S. Obesity Management: An Opportunity for Cancer Prevention. In : Surgeon. 2009:282-5.
2. Kopelman P . Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev.* 2007. 8 (1) : 13-7.
3. Klein S, Romijn JA. Obesity. In: Williams Textbook of Endocrinology. Kronenberg, et.al (Eds). Saunders Elsevier Publishing. 2008.11:1563-80.
4. Rebecca MP, Heuer CA, Brownell DK. Stigma and social consequence of obesity. In: Clinical Obesity in Adult and Children. Kopelman, et.al (eds). Blackwell Publishing. 2010. 3 :30-41.
5. Soegondo.S. Obesitas pada Sindroma Metabolik : Penyebab atau Akibat. Dalam : Naskah lengkap PIT Penyakit Dalam FKUI. Jakarta: Balai Penerbit Departemen penyakit dalam FKUI. 2005: 83-6.
6. Mayer MA, Hocht C, Puyo A, Taira CA. Recent Advances in Obesity Pharmacotherapy. *Current Clinical pharmacotherapy.* 2009. 4:53-61.
7. Sugondo S. Obesitas. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, dkk (Eds). Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2007. 4(3):1919-25
8. Gray, DS, Fujioka K. Use of relative weight and body mass index for determination of adiposity, *J Clin Epidemiol.* 1991.44:545
9. Deurenberg.P, Westrate.JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age and sex specific predction formula. *Br J Nutr.* 1991.65: 105
10. World Health Oraganization. Obesity Technical Report Serries 894. Geneva. 2000.
11. WHO WPR/IASO/IOTF. Redefining Obesity and its treatment. The Asia - Pasific Perspective. 2000.
12. Caterson ID. Medical Management of Obesity and Its Complications. *Ann Acad Med Singapore.* 2009.38:22-8.
13. Dullo AG. Enegy Balance and Energy Homeostasis. In: Clinical Obesity in Adult and Children. Kopelman PG, et.al (eds). Blackwell Publishing. 2010. 3:67-81.
14. Alonso MA, Leone AP. The Right Brain Hypothesis for Obesity. *JAMA.* 2000.297:1819-22.
15. Neff LM, Aronne LJ. Pharmacotherapy For Obesity. *Current Artherosclerosis Report ;* 2007. 9:452-62.
16. Bray GA. Drug Therapy of Obesity. *Uptodate Desktop.* 2009.
17. Bray GA. Drugs Used Clinically to Reduce Body Weight. In: Clinical Obesity in Adult and Children. Kopelman PG, et.al (eds). Blackwell Publishing. 2010.3:327-38.
18. Caterson ID, Finer N. Emerging Pharmacotherapy for treating Obesity and Associated Cardiometabolic Risk. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006.15:55-62.
19. Rucker D, Padwal R, Li SK, et.al. Long Term Pharmacotherapy for obesity and overweight: update meta-analysis. *BMJ* 2007. 335:1194-9.
20. Chaudri O, Caroline S, Bloom S. Gastrointestinal Hormone regulating appetite. *Phil Trans R Soc B.* 2006:1-23.
21. Combettes MMJ. GLP-1 and Type 2 Diabetes: Physiology and new clinical advances. *Curent Opinion in Pharmacology.* 2006.6:598-605.