

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/ibnusina>Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Tinjauan Pustaka

PERAN ORFORGLIPRON DALAM TATALAKSANA PASIEN DENGAN OBESITAS**THE ROLE OF ORFORGLIPRON IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OBESITY****Sugianto Mukmin^{a*}, Amanda Trixie Hardigaloe^b, Dira Wahyuni Siregar^c, Ermawati MH Siregar^c,
Agustiawan^c**^aPerhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia^bDivisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Pontianak, Kalimantan
Barat, Indonesia^cFakultas Kedokteran, Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Sumatera Utara, Indonesia**Histori Artikel**Diterima:
19 Maret 2026Revisi:
12 Mei 2026Terbit:
5 Juli 2026**Kata Kunci***Glucagon-like
peptide-1,
Kardiometabolik
Obesitas,
Orforglipron***Keywords***Glucagon-like
peptide-1,
Cardiometabolic
Obesity,
Orforglipron****Korespondensi**Email:
Sugiantomukmin
@gmail.com**A B S T R A K**

Obesitas merupakan penyakit kronis multifaktorial yang ditandai oleh akumulasi lemak berlebih yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiometabolik. Terapi yang tersedia saat ini masih memiliki keterbatasan, baik dari sisi efektivitas jangka panjang maupun kepatuhan pasien. Orforglipron merupakan agonis reseptor GLP-1 oral non-peptida yang dikembangkan sebagai alternatif terapi obesitas yang lebih praktis. Tinjauan ini bertujuan untuk mengevaluasi peran orforglipron dalam tatalaksana obesitas berdasarkan bukti ilmiah terkini. Metode yang digunakan berupa penelusuran literatur dari uji klinis fase 2 dan fase 3 yang relevan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa orforglipron mampu menurunkan berat badan secara signifikan, dengan rerata penurunan sekitar 7,8–12,4% pada studi fase 3 dan hingga 14,7% pada dosis tertinggi studi fase 2. Selain itu, terapi ini juga memperbaiki parameter metabolik seperti kadar glukosa darah, HbA1c, dan lingkar pinggang. Mekanisme kerja orforglipron melibatkan aktivasi reseptor GLP-1 yang meningkatkan sekresi insulin, memperlambat pengosongan lambung, dan menekan nafsu makan. Efek samping yang paling sering dilaporkan berupa gangguan gastrointestinal dan umumnya dapat ditoleransi. Secara klinis, orforglipron menunjukkan potensi sebagai terapi oral yang efektif dan praktis untuk membantu penurunan berat badan pada pasien obesitas maupun overweight dengan komorbid metabolik. Namun, penelitian lanjutan masih diperlukan untuk memastikan keamanan jangka panjang dan posisi optimalnya dalam algoritma terapi obesitas.

A B S T R A C T

Obesity is a chronic multifactorial disease characterized by excessive fat accumulation that increases the risk of cardiometabolic disorders. Current therapeutic options still have limitations regarding long-term effectiveness and patient adherence. Orlorglipron is an oral non-peptide GLP-1 receptor agonist developed as a more practical alternative for obesity treatment. This review aimed to evaluate the role of orforglipron in obesity management based on current scientific evidence. The method involved a literature search of relevant phase 2 and phase 3 clinical trials. The findings demonstrated that orforglipron significantly reduced body weight, with an average reduction of approximately 7.8–12.4% in phase 3 studies and up to 14.7% at the highest dose in phase 2 studies. In addition, this therapy improved metabolic parameters, including blood glucose levels, HbA1c, and waist circumference. The mechanism of action involves activation of GLP-1 receptors, which enhances insulin secretion, delays gastric emptying, and suppresses appetite. The most commonly reported adverse effects were gastrointestinal symptoms and were generally well tolerated. Clinically, orforglipron shows strong potential as an effective and practical oral therapy for weight reduction in patients with obesity or overweight accompanied by metabolic comorbidities. However, further studies are needed to confirm its long-term safety and optimal role in obesity treatment algorithms.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v25i2.1231>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan penyakit kronis yang ditandai oleh penumpukan lemak tubuh berlebih sehingga menimbulkan gangguan kesehatan serta meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas jangka panjang. Kondisi ini tidak hanya berkaitan dengan peningkatan berat badan, tetapi juga mencerminkan disfungsi jaringan adiposa yang berdampak pada berbagai sistem organ dan proses metabolik.^{1,2} Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa lebih dari satu miliar populasi dunia mengalami obesitas, dimana tren peningkatan paling signifikan terjadi pada kelompok usia produktif.³

Prevalensi obesitas pada orang dewasa di Indonesia mencapai 18%, terdiri dari 7% pada laki-laki dan 11% pada perempuan. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat hingga tahun 2035 menjadi 15% pada laki-laki dan 24% pada Perempuan dengan kenaikan tahunan yang cukup signifikan.³ Obesitas merupakan kondisi multifaktorial yang melibatkan ketidakseimbangan regulasi energi, gangguan respons terhadap hormon pengatur nafsu makan, serta proses inflamasi kronis yang memengaruhi berbagai organ tubuh.⁴

Pendekatan terapi obesitas meliputi modifikasi gaya hidup, farmakoterapi, dan intervensi bedah bariatrik.⁵ Perubahan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, serta terapi perilaku merupakan strategi utama, namun sering kali memberikan hasil yang terbatas dalam jangka panjang akibat rendahnya kepatuhan dan adanya mekanisme adaptasi biologis tubuh.^{6,7} Sementara itu, bedah bariatrik memberikan hasil penurunan berat badan yang

signifikan serta perbaikan komorbid, tetapi memiliki keterbatasan berupa sifat invasif, biaya tinggi, dan akses yang tidak merata.⁸

Pilihan obat anti-obesitas yang tersedia saat ini masih terbatas dan memiliki berbagai kendala terkait efektivitas, keamanan, serta tolerabilitas.^{5,7} Meskipun agonis reseptor *glucagon-like peptide* (GLP)-1 berbasis peptida menunjukkan hasil yang lebih baik dalam menurunkan berat badan, penggunaannya dibatasi oleh rute injeksi, biaya tinggi, dan efek samping gastrointestinal.⁹ Hal ini membuat inovasi terapi baru yang lebih efektif, aman, dan mudah digunakan diperlukan dalam praktik klinis.¹⁰ Orforglipron, sebagai agonis reseptor GLP-1 oral berbasis molekul kecil, muncul sebagai pendekatan baru yang menjanjikan dalam memperluas pilihan terapi obesitas dan meningkatkan keberhasilan pengelolaan jangka panjang.^{11,12}

Tujuan *literature review* ini adalah mengevaluasi potensi dan peran orforglipron sebagai terapi farmakologis dalam tatalaksana obesitas secara komprehensif. Tinjauan ini bertujuan mengkaji mekanisme kerja, efektivitas dalam menurunkan berat badan, serta profil keamanan dan tolerabilitas orforglipron berdasarkan bukti ilmiah terkini.

METODE

Literature review ini disusun menggunakan metode narrative review untuk mengevaluasi peran orforglipron dalam tatalaksana obesitas berdasarkan bukti ilmiah terkini. Penelusuran literatur dilakukan secara elektronik melalui beberapa database internasional, meliputi *PubMed*, *Scopus*, dan

Google Scholar. Pencarian artikel dilakukan pada publikasi tahun 2020–2026 untuk memperoleh data terbaru terkait efektivitas dan keamanan orforglipron.

Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian meliputi “*orforglipron*”, “*GLP-1 receptor agonist*”, “*obesity*”, “*overweight*”, “*weight loss*”, “*type 2 diabetes mellitus*”, dan “*oral GLP-1 agonist*”. Kombinasi kata kunci dilakukan menggunakan operator Boolean seperti AND dan OR untuk memperluas hasil pencarian. Seleksi artikel dilakukan secara bertahap berdasarkan judul, abstrak, dan isi lengkap artikel.

Kriteria inklusi meliputi artikel *original research*, *randomized controlled trial* (RCT), uji klinis fase 2 dan fase 3, serta artikel berbahasa Inggris yang membahas penggunaan orforglipron pada pasien obesitas atau overweight dengan maupun tanpa diabetes melitus tipe 2. Artikel yang dipilih harus

memiliki luaran berupa penurunan berat badan, perubahan parameter metabolik, atau data keamanan obat. Kriteria eksklusi mencakup artikel review, editorial, letter to editor, studi hewan, artikel dengan data tidak lengkap, serta penelitian yang tidak relevan dengan topik obesitas dan orforglipron.

HASIL

Berdasarkan hasil studi yang tersedia, seluruh penelitian menunjukkan bahwa orforglipron memberikan efek penurunan berat badan yang konsisten dibandingkan placebo. Studi fase 3 oleh Wharton dkk. menunjukkan penurunan berat badan hingga 12,4% pada dosis 36 mg selama 72 minggu, sedangkan studi fase 2 oleh Rosenstock dkk. melaporkan penurunan hingga 14,7% pada dosis tertinggi dalam durasi 36 minggu. Perbedaan hasil antar penelitian kemungkinan dipengaruhi oleh variasi dosis, durasi intervensi, karakteristik populasi, serta desain penelitian yang digunakan.

Tabel 1. Penelitian terkait peran Orforglipron pada Obesitas

Author (Tahun)	Asal Negara	Metode	Jumlah Sampel	Obat	Luaran
Wharton dkk. (2025) ²⁹	Internasional (AS, Brasil, Cina, India, Jepang, Korea, Eropa)	RCT Phase 3, 72 minggu, placebo-controlled	3,127 orang obesitas / overweight	Orforglipron 6 mg, 12 mg, 36 mg	Rata-rata penurunan berat: 7.8% (6 mg), 9.3% (12 mg), 12.4% (36 mg) vs 2.1% placebo
Wharton dkk. (2025) ³⁰	Internasional	RCT Phase 3, 72 minggu, placebo-controlled	3,127 peserta	Orforglipron 36 mg	59.6% peserta kehilangan ≥10% berat, 39.6% kehilangan ≥15% berat
Rosenstock, dkk (2025) ¹⁰	Multinasional	RCT Phase 2, 36 minggu	Beragam dosis	Orforglipron (12–45 mg)	Penurunan berat hingga ~14.7% (45 mg) vs 2.3% placebo

Keunggulan utama penelitian-penelitian tersebut adalah penggunaan desain randomized controlled trial dengan jumlah sampel besar dan populasi multinasional, sehingga meningkatkan validitas internal dan eksternal hasil penelitian.

Selain itu, adanya hubungan dosis–respon yang konsisten memperkuat bukti efektivitas orforglipron dalam terapi obesitas. Namun demikian, sebagian besar penelitian masih menggunakan pembanding placebo sehingga

data perbandingan langsung dengan agonis GLP-1 lain, seperti semaglutide atau tirzepatide, masih terbatas.

Beberapa keterbatasan juga perlu diperhatikan. Sebagian besar data yang tersedia masih berasal dari uji klinis dengan kriteria inklusi ketat, sehingga belum sepenuhnya mencerminkan kondisi praktik klinis sehari-hari. Data keamanan jangka panjang, terutama terkait risiko pankreatitis, gangguan hepatobilier, dan efek kardiovaskular, juga masih memerlukan evaluasi lanjutan. Selain itu, potensi bias industri tidak dapat diabaikan karena sebagian besar penelitian didanai oleh perusahaan pengembang obat. Oleh karena itu, diperlukan studi real-world dan penelitian independen untuk memastikan efektivitas serta keamanan orforglipron dalam penggunaan jangka panjang.

DISKUSI

Definisi Obesitas

Menurut *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), obesitas adalah penyakit kronis yang ditandai oleh penumpukan lemak tubuh secara berlebihan atau tidak normal yang dapat mengganggu kesehatan serta meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang hingga kematian. Penilaian obesitas tidak hanya didasarkan pada berat badan semata, melainkan juga mencerminkan adanya gangguan fungsi jaringan adiposa yang berdampak luas terhadap berbagai organ dan proses metabolisme dalam tubuh.¹³

American Association of Clinical Endocrinology juga menjelaskan bahwa obesitas terutama disebabkan oleh ketidakseimbangan energi, yaitu kondisi ketika asupan energi secara

terus-menerus melebihi energi yang dikeluarkan.¹³ Proses ini dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berinteraksi, termasuk aspek genetik, metabolik, pola hidup, lingkungan, dan budaya. Oleh karena itu, obesitas dikategorikan sebagai penyakit multifaktorial yang membutuhkan strategi pencegahan dan penatalaksanaan yang komprehensif serta berkelanjutan.¹⁴

Etiologi dan Patofisiologi

Obesitas merupakan kondisi yang timbul dari interaksi kompleks antara faktor biologis, perilaku, lingkungan, dan sosial. Dampak obesitas tidak hanya dirasakan secara individual, tetapi juga secara luas pada tingkat populasi melalui peningkatan kejadian penyakit kronis seperti diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dislipidemia, hingga gangguan muskuloskeletal dan pernapasan.¹⁵ Konsekuensi tersebut berujung pada penurunan kualitas hidup, meningkatnya angka kesakitan dan kematian, serta bertambahnya beban ekonomi dalam sistem kesehatan. Faktor penyebab obesitas pada umumnya dapat dibedakan menjadi faktor yang tidak dapat diubah, seperti genetik, dan faktor yang dapat dimodifikasi, seperti gaya hidup dan lingkungan.¹⁴

Faktor genetik berperan penting dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap obesitas, terutama melalui pengaruhnya terhadap regulasi nafsu makan, metabolisme energi, dan penyimpanan lemak.¹⁵ Variasi gen tertentu dapat menyebabkan perbedaan respons tubuh terhadap asupan makanan maupun aktivitas fisik, sehingga individu dengan lingkungan yang serupa dapat memiliki risiko

obesitas yang berbeda. Secara klinis, obesitas genetik dapat dibagi menjadi tiga bentuk, yaitu monogenik, poligenik, dan sindromik. Bentuk monogenik biasanya berat dan muncul sejak usia dini akibat gangguan pada jalur pengatur rasa lapar, seperti sistem leptin-melanokortin. Obesitas poligenik merupakan bentuk yang paling sering dijumpai dan melibatkan banyak varian gen dengan efek kecil yang saling berkontribusi. Adapun obesitas sindromik umumnya disertai kelainan perkembangan dan gangguan organ lainnya.¹⁴

Faktor yang dapat dimodifikasi memiliki kontribusi besar terhadap meningkatnya prevalensi obesitas secara global. Gaya hidup sedentari, seperti kurangnya aktivitas fisik dan tingginya waktu duduk, menyebabkan rendahnya pengeluaran energi. Kondisi ini sering diperburuk oleh konsumsi makanan tinggi kalori, terutama yang kaya gula, lemak jenuh, dan makanan ultra-proses.¹⁶ Selain itu, kurang tidur dan stres kronis turut memengaruhi regulasi hormon yang mengatur rasa lapar dan kenyang. Penggunaan obat-obatan tertentu serta gangguan endokrin juga dapat memicu peningkatan berat badan. Faktor sosial ekonomi, seperti akses terhadap makanan sehat dan fasilitas olahraga, semakin memperjelas bahwa obesitas merupakan masalah yang kompleks dan multidimensional.¹⁴

Obesitas mencerminkan gangguan pada sistem regulasi energi yang melibatkan interaksi antara sistem saraf pusat, sistem endokrin, jaringan adiposa, dan sistem imun. Hipotalamus berperan sebagai pusat pengatur utama keseimbangan energi dengan mengintegrasikan berbagai sinyal dari perifer.¹⁷ Dua kelompok

neuron dengan fungsi yang berlawanan, antara lain neuron yang menekan nafsu makan dan neuron yang merangsang rasa lapar. Keseimbangan aktivitas kedua sistem ini menjaga kestabilan berat badan (BB) dalam kondisi normal. Pasien dengan obesitas mengalami gangguan dalam mekanisme di atas, sehingga kontrol terhadap asupan energi menjadi tidak efektif.¹⁶

Salah satu mekanisme utama yang mendasari gangguan tersebut adalah resistensi terhadap hormon kunci seperti leptin dan insulin. Meskipun kadar leptin meningkat seiring bertambahnya massa lemak, sinyal kenyang tidak dapat diterjemahkan dengan baik oleh otak.¹⁷ Hal ini membuat rasa lapar tetap dominan dan asupan makanan meningkat. Kondisi ini diperburuk oleh adanya inflamasi pada hipotalamus yang mengganggu jalur pensinyalan hormon. Selain itu, gangguan pada regulasi pengeluaran energi melalui sistem saraf simpatis turut mempercepat akumulasi lemak tubuh.¹⁸

Jaringan adiposa berperan penting dalam patogenesis obesitas. Tidak hanya sebagai tempat penyimpanan energi, jaringan ini berfungsi sebagai organ endokrin yang menghasilkan berbagai mediator biologis.¹⁷ Jaringan adiposa pada obesitas mengalami pembesaran dan peningkatan jumlah sel lemak, yang disertai dengan kondisi hipoksia dan stres oksidatif. Hal ini memicu pelepasan sitokin proinflamasi serta peningkatan asam lemak bebas dalam sirkulasi, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin, gangguan metabolisme, dan akumulasi lemak pada organ lain. Selain itu, berkurangnya aktivitas jaringan

adiposa coklat yang berperan dalam pembakaran energi turut memperparah ketidakseimbangan energi.¹⁸

Gangguan hormonal dan inflamasi kronis menjadi komponen penting lainnya dalam patofisiologi obesitas. Ketidakseimbangan hormon seperti ghrelin, adiponektin, dan GLP-1 menyebabkan terganggunya regulasi rasa lapar, kenyang, serta metabolisme energi. Di sisi lain, kondisi inflamasi kronis tingkat rendah yang terjadi akibat akumulasi jaringan lemak memperkuat gangguan metabolik melalui aktivasi sel imun dan pelepasan mediator inflamasi.¹⁷ Interaksi antara faktor genetik, epigenetik, lingkungan, serta respons imun ini membentuk suatu lingkaran patologis yang mempertahankan dan memperburuk obesitas, sehingga menjadikannya sebagai penyakit kronis yang kompleks dan sulit ditangani tanpa pendekatan yang komprehensif.¹⁸

Peran GLP-1 pada Obesitas

GLP-1 berperan sentral dalam pengaturan keseimbangan energi yang menjadi dasar patogenesis obesitas. Hormon ini bekerja sebagai penghubung antara sistem pencernaan dan otak dalam mengatur rasa lapar dan kenyang. GLP-1 dilepaskan dan mengirimkan sinyal ke pusat nafsu makan di hipotalamus setelah makanan masuk ke saluran cerna, sehingga membantu mengurangi keinginan makan.¹⁹ Mekanisme ini menjadikan GLP-1 sebagai salah satu regulator utama dalam kontrol asupan energi. GLP-1 memengaruhi sistem saraf melalui aktivasi jalur aferen vagal yang menghubungkan usus dengan otak. Jalur ini

memperkuat sinyal kenyang yang dihasilkan setelah makan.^{20,21}

Respons terhadap sinyal ini seringkali menurun pada individu dengan obesitas, sehingga terjadi gangguan dalam pengaturan nafsu makan. Hal ini menjelaskan mengapa individu dengan obesitas cenderung tetap merasa lapar meskipun kebutuhan energi telah tercukupi. GLP-1 juga berperan dalam memperlambat pengosongan lambung, sehingga menyebabkan makanan bertahan lebih lama di dalam lambung.²⁰ Kondisi ini memberikan sensasi kenyang yang lebih lama setelah makan dan secara tidak langsung mengurangi frekuensi serta jumlah konsumsi makanan. Efek ini sangat penting dalam membantu pengendalian berat badan, karena mengurangi asupan kalori harian tanpa harus mengandalkan pembatasan yang ketat.¹⁹

GLP-1 meningkatkan sekresi insulin secara bergantung pada kadar glukosa dan menekan sekresi glukagon. Kombinasi efek ini membantu menjaga stabilitas kadar gula darah serta mengurangi produksi glukosa oleh hati.¹⁹ Perbaikan kontrol glikemik ini berkontribusi terhadap penurunan risiko resistensi insulin yang sering menyertai obesitas. Dengan demikian, GLP-1 tidak hanya berperan dalam pengaturan berat badan, tetapi juga dalam memperbaiki gangguan metabolik yang menyertainya. GLP-1 juga memiliki efek terhadap jaringan perifer, termasuk jaringan adiposa dan otot.²² Hormon ini dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh. Selain itu, terdapat bukti bahwa GLP-1 berperan dalam meningkatkan pengeluaran

energi melalui stimulasi termogenesis, terutama pada jaringan adiposa coklat.²³

Efek ini membantu mengurangi akumulasi lemak tubuh dan mendukung penurunan berat badan secara keseluruhan. Sistem GLP-1 pasien obesitas sering mengalami disfungsi, baik berupa penurunan sekresi maupun penurunan respons terhadap hormon tersebut.²² Gangguan ini menyebabkan sinyal kenyang menjadi tidak optimal dan berkontribusi terhadap peningkatan asupan makanan.²⁴ Oleh karena itu, terapi yang menargetkan reseptor GLP-1 dikembangkan untuk mengatasi defisit ini dengan meningkatkan efek anoreksigenik dan memperbaiki regulasi energi.²³

Penggunaan agonis reseptor GLP-1 dalam praktik klinis telah menunjukkan hasil yang konsisten dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki parameter metabolik.²⁴ Efek yang dihasilkan meliputi penurunan asupan energi, pengurangan lemak visceral, serta perbaikan kontrol glikemik dan profil kardiometabolik. Dengan berbagai mekanisme kerja tersebut, GLP-1 menjadi salah satu target terapi paling penting dalam penatalaksanaan obesitas modern, terutama dalam pendekatan yang mengintegrasikan aspek hormonal dan metabolik.²²

Profil Obat Orforglipron

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) merupakan hormon inkretin yang umumnya disekresikan oleh sel L mukosa usus halus sebagai respons terhadap masuknya nutrisi ke saluran cerna.²² GLP-1 berperan penting dalam pengaturan homeostasis glukosa dan energi

dengan meningkatkan sekresi insulin secara *glukosa-dependen*, menekan sekresi glukagon oleh sel α pankreas, maupun memperlambat pengosongan lambung yang berdampak pada pengaturan kadar gula darah setelah makan.²⁵ GLP-1 juga berinteraksi dengan sistem saraf pusat untuk mengatur rasa lapar dan kenyang. Peran multifungsi GLP-1 di berbagai jaringan menjadikannya target penting dalam terapi diabetes dan obesitas.^{20,21}

Orforglipron merupakan salah satu agen terbaru dalam kelompok agonis reseptor GLP-1 yang dikembangkan dalam bentuk molekul kecil non-peptida. Berbeda dengan terapi GLP-1 sebelumnya yang umumnya diberikan melalui injeksi, obat ini dapat dikonsumsi secara oral sehingga memberikan kemudahan dalam penggunaan sehari-hari. Inovasi ini menjadi penting dalam konteks terapi jangka panjang obesitas, di mana kepatuhan pasien sering menjadi kendala utama.^{26,27} Bentuk sediaan tablet membuat orforglipron berpotensi meningkatkan penerimaan pasien terhadap terapi. Selain itu, kemudahan produksi dan distribusi juga menjadi nilai tambah dibandingkan agen berbasis peptida. Karakteristik ini menjadikan orforglipron sebagai kandidat terapi yang menarik dalam tatalaksana obesitas modern.²⁸

Peran Orforglipron dalam Tatalaksana Obesitas

Indikasi orforglipron difokuskan pada pasien obesitas atau kelebihan BB dengan risiko kardiometabolik. Terapi ini umumnya ditujukan bagi individu dengan IMT ≥ 30 kg/m², atau ≥ 27 kg/m² dengan komorbid seperti DM tipe 2,

hipertensi, atau dislipidemia. Orforglipron juga memiliki potensi dalam membantu pengendalian glikemik pada pasien diabetes.^{29,30} Penggunaan obat ini tidak berdiri sendiri, melainkan harus dikombinasikan dengan intervensi gaya hidup seperti diet sehat dan aktivitas fisik. Pendekatan ini sejalan dengan prinsip terapi obesitas yang bersifat multimodal. Dengan demikian, orforglipron berfungsi sebagai bagian dari strategi terapi komprehensif.^{26,27}

Orforglipron diberikan secara oral dengan frekuensi satu kali sehari, yang menjadi keunggulan utama dibandingkan terapi injeksi. Obat ini tidak memerlukan aturan khusus terkait waktu makan atau konsumsi cairan tertentu, sehingga lebih fleksibel dalam penggunaannya.²⁸ Dosis yang digunakan dalam uji klinis masih bervariasi, mulai dari 6 mg sampai dengan 36 mg per hari pada fase lanjut. Bahkan, studi fase awal juga mengevaluasi dosis hingga 45 mg. Variasi dosis ini memberikan gambaran adanya hubungan dosis terhadap efek klinis yang dihasilkan. Fleksibilitas dosis memungkinkan penyesuaian terapi sesuai kebutuhan pasien.^{26,28,30}

Pemberian orforglipron umumnya dilakukan dengan pendekatan titrasi bertahap untuk meningkatkan tolerabilitas. Pasien biasanya memulai dengan dosis rendah sebelum dinaikkan secara bertahap hingga mencapai dosis target.^{26,28,30} Strategi ini bertujuan untuk meminimalkan efek samping, terutama yang berkaitan dengan saluran cerna. Dosis 36 mg/hari dalam berbagai penelitian menunjukkan hasil yang paling optimal dalam menurunkan BB. Namun, pemilihan dosis tetap harus mempertimbangkan kondisi klinis individu.

Pendekatan personalisasi terapi menjadi penting dalam penggunaan obat ini.^{25,26}

Hasil uji klinis fase 3 menunjukkan bahwa orforglipron memiliki efektivitas yang signifikan dalam menurunkan berat badan. Studi besar yang melibatkan lebih dari 3.000 peserta menunjukkan adanya penurunan berat badan yang bermakna dibandingkan plasebo. Penurunan rata-rata berkisar antara 7–12% tergantung dosis yang digunakan. Temuan ini menunjukkan adanya hubungan dosis–respon yang konsisten.^{26,28,30} Efek penurunan berat badan tersebut juga memiliki dampak klinis yang penting terhadap perbaikan metabolik. Hal ini menegaskan potensi orforglipron sebagai terapi efektif pada obesitas.¹⁰

Evaluasi dilakukan dengan melihat rata-rata penurunan BB dan proporsi pasien yang mencapai target klinis. Lebih dari setengah pasien mampu mencapai penurunan BB minimal 10% pada dosis tertinggi, bahkan sebagian besar juga mencapai penurunan hingga 15% atau lebih. Target ini berkaitan erat dengan penurunan risiko penyakit kardiometabolik. Hasil ini menunjukkan bahwa manfaat orforglipron tidak hanya terlihat pada tingkat populasi, tetapi juga pada individu. Keberhasilan ini menjadi indikator penting dalam evaluasi terapi obesitas.^{28,30}

Studi fase 2 memberikan gambaran tambahan mengenai efektivitas orforglipron dalam durasi yang lebih singkat. Penurunan BB sudah dapat terlihat secara signifikan dalam waktu sekitar 36 minggu. Penurunan dapat mencapai hampir 15% pada dosis tertinggi yang menunjukkan onset kerja relatif cepat. Temuan ini penting untuk meningkatkan motivasi pasien

dalam menjalani terapi. Konsistensi hasil antara fase 2 dan fase 3 memperkuat keandalan data yang tersedia. Hal ini juga mendukung potensi penggunaan luas di berbagai populasi.^{26,28,30}

Mekanisme kerja orforglipron berkaitan dengan aktivasi reseptor GLP-1 yang tersebar di berbagai jaringan tubuh. Aktivasi reseptor ini meningkatkan sekresi insulin secara bergantung glukosa dan menekan sekresi glukagon. Selain itu, obat ini juga memperlambat pengosongan lambung, sehingga meningkatkan rasa kenyang. Orforglipron juga bekerja pada hipotalamus untuk menekan nafsu makan. Kombinasi efek perifer dan sentral ini menghasilkan penurunan asupan energi. Mekanisme tersebut menjadi dasar utama efek penurunan berat badan.^{28,30}

Keunikan lain dari orforglipron adalah sifatnya sebagai molekul kecil non-peptida yang memiliki karakteristik farmakologi berbeda. Obat ini dapat berikatan langsung dengan reseptor GLP-1 melalui domain transmembran. Selain itu, terdapat kecenderungan aktivasi jalur sinyal tertentu tanpa melibatkan jalur lain secara signifikan. Fenomena ini dikenal sebagai bias signaling, yang berpotensi memberikan efek terapi lebih selektif. Keunggulan ini membedakan orforglipron dari agonis GLP-1 konvensional. Hal ini juga membuka peluang pengembangan terapi yang lebih terarah.^{28,30}

Efek samping yang paling sering ditemukan adalah gangguan gastrointestinal. Gejala seperti mual, muntah, dan diare biasanya muncul pada awal terapi atau saat peningkatan dosis. Namun, sebagian besar efek ini bersifat ringan hingga sedang dan dapat ditoleransi dengan baik. Hingga saat ini, belum ditemukan efek samping serius yang dominan dalam uji

klinis. Meskipun demikian, pemantauan jangka panjang tetap diperlukan untuk memastikan keamanan obat. Secara keseluruhan, orforglipron menunjukkan profil manfaat dan risiko yang seimbang dalam terapi obesitas.^{8,29,30}

Implikasi Klinis dan Rekomendasi

Orforglipron memiliki implikasi klinis yang penting dalam tatalaksana obesitas karena menawarkan terapi agonis reseptor GLP-1 dalam bentuk oral dengan efektivitas penurunan berat badan yang bermakna. Kemudahan penggunaan satu kali sehari tanpa injeksi berpotensi meningkatkan kepatuhan pasien, terutama pada individu yang memiliki keterbatasan terhadap terapi injeksi jangka panjang. Selain menurunkan berat badan, orforglipron juga menunjukkan perbaikan parameter metabolik seperti kadar glukosa darah, HbA1c, dan lingkaran pinggang, sehingga berpotensi memberikan manfaat pada pasien obesitas dengan komorbid kardiometabolik. Berdasarkan bukti yang tersedia, orforglipron dapat dipertimbangkan sebagai alternatif terapi farmakologis pada pasien obesitas atau *overweight* yang tidak mencapai target penurunan berat badan melalui modifikasi gaya hidup saja. Meskipun hasil uji klinis menunjukkan efikasi dan tolerabilitas yang baik, penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mengevaluasi keamanan jangka panjang, efektivitas di praktik klinis sehari-hari, serta perbandingan langsung dengan agonis GLP-1 lainnya. Selain itu, diperlukan pedoman klinis yang lebih spesifik terkait pemilihan pasien, titrasi dosis, dan pemantauan efek samping dalam penggunaan orforglipron di masa mendatang.

Keterbatasan

Artikel ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Sebagian besar data yang dianalisis masih berasal dari uji klinis fase 2 dan fase 3 dengan durasi penelitian yang relatif terbatas, sehingga belum sepenuhnya menggambarkan efektivitas dan keamanan penggunaan orforglipron dalam jangka panjang. Selain itu, sebagian besar penelitian menggunakan populasi dengan kriteria inklusi yang ketat, sehingga hasil penelitian mungkin belum sepenuhnya dapat digeneralisasikan ke seluruh populasi pasien obesitas di praktik klinis sehari-hari. Keterbatasan lainnya adalah masih terbatasnya studi perbandingan langsung antara orforglipron dengan terapi anti-obesitas lain, terutama agonis reseptor GLP-1 injeksi maupun terapi kombinasi terbaru. Beberapa penelitian juga didanai oleh industri farmasi pengembang obat, sehingga potensi bias pendanaan tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan. Selain itu, data terkait keamanan jangka panjang, efek terhadap kejadian kardiovaskular, serta efektivitas pada populasi khusus seperti pasien dengan gangguan hati atau ginjal berat masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Orforglipron merupakan terapi oral agonis reseptor GLP-1 yang efektif dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki parameter metabolik pada pasien obesitas. Berdasarkan hasil uji klinis terkini, orforglipron berpotensi dipertimbangkan sebagai alternatif terapi farmakologis pada pasien obesitas atau overweight dengan komorbid metabolik,

terutama pada pasien yang memiliki keterbatasan atau rendahnya kepatuhan terhadap terapi injeksi, meskipun penelitian lebih lanjut terkait keamanan dan efektivitas jangka panjang masih diperlukan.

DAFTAR REFERENSI

1. Ullah MI, Tamanna S. Obesity: clinical impact, pathophysiology, complications, and modern innovations in therapeutic strategies. *Medicines*. 2025;12(3):19.
2. Kerr JA, Cini KI, Francis KL, Sawyer SM, Azzopardi PS, Patton GC, et al. Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2025;405(10481):813–38.
3. Kementerian Kesehatan RI. Survei Kesehatan Indonesia 2023. Jakarta; 2024.
4. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017;11(8):215.
5. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults: A Review. *JAMA*. 2023;330(20):2000–15.
6. Sukrisman L, Ginanjar E, Nasution SA, Tahapary DL, Habib H, Limantoro C, et al. Konsensus Tatalaksana Multidisiplin Obesitas pada Dewasa. Jakarta: Perkeni; 2025.
7. American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S166–82.
8. Pandey RK, Jan M, Mohammad A, Jawaid KA, Naveed M, Abid MA, et al. Efficacy and Safety of Orforglipron in Obese Adults With or Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrinology, diabetes & metabolism*. 2025;8(6):e70134.

9. Lütkemeyer C, Pasqualotto E, Ferreira ROM, Chavez MP, Petris IJ, Dos Santos HV, et al. Effects of once-daily oral orforglipron on weight and metabolic markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2024;68:e230469.
10. Rosenstock J, Robins DA, Duffin KL, Wilson JM, Lin Y, Banerjee H, et al. Orforglipron, an oral non-peptide glucagon-like peptide-1 receptor agonist, improves markers of β -cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(11):6314–22.
11. Manoria PC. The Obesity Drug Revolution: New Frontiers in Pharmacotherapy. *Cureus*. 2025;17(11):e96713.
12. Gogineni P, Melson E, Papamargaritis D, Davies M. Oral glucagon-like peptide-1 receptor agonists and combinations of entero-pancreatic hormones as treatments for adults with type 2 diabetes: where are we now? *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2024;25(7):801–18.
13. Tham KW, Abdul Ghani R, Cua SC, Deerochanawong C, Fojas M, Hocking S, et al. Obesity in South and Southeast Asia—A new consensus on care and management. *Obesity Reviews*. 2023;24(2):e13520.
14. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in biology and medicine*. 2021;136:104754.
15. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clinical Medicine*. 2023;23(4):284–91.
16. Busebee B, Ghush W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: a review of pathophysiology and classification. In: Mayo Clinic Proceedings. *Elsevier*. 2023:1842–57.
17. Kong Y, Yang H, Nie R, Zhang X, Zuo F, Zhang H, et al. Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. *Molecular Biomedicine*. 2025;6(1):1–41.
18. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2023;13(6):2403–24.
19. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
20. Lotosky J, Jean X, Altankhuyag A, Khan S, Bernotas A, Sharafshah A, et al. GLP-1 and Its Role in Glycogen Production: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2025;13:1610.
21. Al-Horani RA, Aliter KF, Aliter HF. Future is Brighter: New Potential Paradigm-Shifting Medications and Regimens for Diabetes and Obesity. *Current diabetes reviews*. 2024;20(8):84–97.
22. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1409–39.
23. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. 2019;30:72–130. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877819309135>
24. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(7):390–403. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0016-2>
25. Sloop KW, Cox AL, Wainscott DB, White A, Droz BA, Stutsman C, et al. The pharmacological basis for nonpeptide agonism of the GLP-1 receptor by orforglipron. *Science translational medicine*. 2024;16(778):eadp5765.
26. Rosenstock J, Hsia S, Nevarez Ruiz L, Eyde S, Cox D, Wu W-S, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist, in Early Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2025;393(11):1065–76.

27. Kokkorakis M, Chakhtoura M, Rhayem C, Al Rifai J, Ghezzawi M, Valenzuela-Vallejo L, et al. Emerging pharmacotherapies for obesity: A systematic review. *Pharmacological reviews*. 2025;77(1):100002.
28. Pillai AA, Sharma AM, Krayem H, Frishman WH, Aronow WS. Orforglipron: A Novel Oral GLP-1 Agonist for the Treatment of Obesity and Diabetes. *Cardiology in review*. 2025;10:1097
29. Wharton S, Aronne LJ, Stefanski A, Alfari NF, Ciudin A, Yokote K, et al. Orforglipron, an Oral Small-Molecule GLP-1 Receptor Agonist for Obesity Treatment. *The New England journal of medicine*. 2025;393(18):1796–806.
30. Horn DB, Ryan DH, Kis SG, Alves B, Mu Y, Kim SG, et al. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (ATTAIN-2): a phase 3, double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2026;406(10522):2927–44.