



Farmakovijilansın Önemi: GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Etkinlik ve Güvenliliği

Importance of Pharmacovigilance: Efficacy and Safety of GLP-1 Agonists

Gülcan Tanrıku Kayan¹ , Yusuf Karataş¹

¹Çukurova Üniversitesi, Adana, Türkiye

ABSTRACT

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are a group of drugs of increasing importance in the treatment of type 2 diabetes and obesity for glycemic control, weight loss, and reduction of cardiovascular risk. These agents increase glucose-dependent insulin secretion, suppress glucagon release, delay gastric emptying, and affect appetite regulation. Clinical studies have shown that GLP-1RAs, particularly semaglutide, can provide a significant reduction in HbA1c levels and a clinically significant decrease in body weight. However, the expansion of their use from diabetes treatment to obesity management, cardiovascular risk reduction, and renal protection has necessitated a detailed evaluation of the safety profile of this drug group. The most frequently reported adverse effects are related to the gastrointestinal system, and nausea, vomiting, diarrhea, and constipation usually occur early in treatment or during dose increases. Less common but clinically significant safety concerns include pancreatitis, gallbladder and biliary system disorders, diabetic retinopathy progression, thyroid-related signals, acute renal injury, neuropsychiatric events, perioperative aspiration risk, and potential for abuse. Post-marketing pharmacovigilance data are important for identifying rare adverse events that may be observed in limited numbers in randomized controlled trials and for monitoring the benefit/risk balance in real-world conditions. This review aims to evaluate the mechanisms of action, clinical efficacy, safety profiles, and adverse reactions of GLP-1RAs from a pharmacovigilance perspective.

Keywords: GLP-1 agonists, type 2 diabetes, obesity, adverse reactions, pharmacovigilance.

ÖZET

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA'lar), tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde kan şekeri kontrolü, kilo kaybı ve kardiyovasküler risk azaltımı açısından giderek artan öneme sahip bir ilaç grubudur. Bu ajanlar glukozu bağımlı insülin sekresyonunu artırmakta, glukagon salınımını baskılamakta, gastrik boşalmayı geciktirmekte ve iştah regülasyonu üzerinde etkili olmaktadır. Klinik çalışmalar, özellikle semaglutid başta olmak üzere GLP-1RA'ların HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma ve vücut ağırlığında klinik açıdan belirgin düşüş sağlayabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, kullanım alanlarının diyabet tedavisinden obezite yönetimine, kardiyovasküler risk azaltımına ve renal korumaya doğru genişlemesi, bu ilaç grubunun güvenlik profilinin ayrıntılı biçimde değerlendirilmesine ihtiyaç doğmuştur. En sık bildirilen advers etkiler gastrointestinal sistemle ilişkili olup bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon genellikle tedavinin erken döneminde veya doz artışı sırasında ortaya çıkmaktadır. Daha nadir ancak klinik açıdan önemli güvenlik başlıkları arasında pankreatit, safra kesesi ve biliyer sistem hastalıkları, diyabetik retinopatinin ilerlemesi, tiroide bağlı sorunlar, akut böbrek hasarı, nöropsikiyatrik olaylar, perioperatif aspirasyon riski ve kötüye kullanım potansiyeli yer almaktadır. Pazarlama sonrası farmakovijilans verileri, randomize kontrollü çalışmalarda sınırlı sayıda gözlenebilen nadir advers olayların saptanması ve yarar/risk dengesinin gerçek yaşam koşullarında izlenmesi açısından önem taşımaktadır. Bu derlemede GLP-1RA'ların etki mekanizmaları, klinik etkinlikleri, güvenlik profilleri ve advers reaksiyonların farmakovijilans perspektifinden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: GLP-1 reseptör agonistleri, semaglutid, tip 2 diyabet, obezite, advers reaksiyon, farmakovijilans.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yusuf Karataş, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
e-mail: ykaratas@cu.edu.tr

2026;35(3):235-243

doi:10.17827/aktd.1976223

Geliş tarihi/ Received: 22.06.2026

Kabul tarihi/ Accepted: 12.08.2026

Giriş

Tip 2 diyabet ve obezite, günümüzde küresel hastalık yükünü artıran, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, metabolik komplikasyonlar ve erken mortalite ile ilişkili önemli halk sağlığı sorunlarıdır. Bu iki klinik tablonun birlikteliği sık görülmekte ve birbirini güçlendiren patofizyolojik süreçler aracılığıyla hastalık seyrini ağırlaştırmaktadır. İnsülin direnci, beta hücre disfonksiyonu, hepatik glukoz üretiminde artış, adipoz doku disfonksiyonu ve iştah regülasyonundaki bozulmalar, tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde çok yönlü etki gösteren farmakolojik ajanlara duyulan gereksinimi artırmıştır. GLP-1, beslenme sonrasında takiben intestinal L hücrelerinden salgılanan ve inkretin etkisinde rol oynayan endojen bir peptid hormondur.

GLP-1'in vücuttaki fizyolojik etkileri; pankreatik beta hücrelerinden glukozla bağımlı insülin sekresyonunu artırmak, alfa hücrelerinden glukagon salınımını baskılamak, gastrik boşalmayı yavaşlatmak ve santral sinir sistemi üzerinden tokluk hissini güçlendirmektir¹. Ancak endojen GLP-1'in dipeptidil peptidaz-4 enzimi tarafından kısa sürede yıkılması, doğrudan terapötik kullanımını zorlaştırmaktadır. Daha uzun etkili ve enzimatik yıkıma dirençli GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA) bu sebeple geliştirilmiştir. GLP-1RA'lar ilk zamanlar tip 2 diyabet tedavisinde glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Zaman içinde bu ajanların yalnızca glukoz düşürücü etkilerle sınırlı olmadığı; kilo kaybı, kan basıncı azalması, kardiyovasküler olay riskinde düşüş ve renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir^{1,2}.

Bu nedenle GLP-1RA'lar, güncel uluslararası tedavi kılavuzlarında tip 2 diyabet ve uygun hastalarda obezite yönetiminde önerilen temel tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (EASD) tarafından yayımlanan konsensus raporunda, GLP-1 reseptör agonistleri; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı veya obezitesi bulunan tip 2 diyabetli bireylerde, glisemik kontrolden bağımsız olarak önerilen temel tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Bu öneriler, GLP-1RA'ların yalnızca glisemik kontrol amacıyla değil, kardiyometabolik riskin azaltılması ve kilo yönetimi açısından da önemli bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır³.

GLP-1RA sınıfında eksenatid, liraglutid, liksisenatid, albiglutid, dulaglutid ve semaglutid yer almaktadır. Tirzepatid ise, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) reseptörü ile glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptörünü eş zamanlı aktive eden ilk çift GIP/GLP-1 reseptör agonistidir. Bu çift agonist etki sayesinde glisemik kontrol ve kilo kaybı açısından yalnızca GLP-1 reseptör agonistlerine göre daha yüksek etkinlik gösterebilmektedir^{4,5}. Semaglutid, subkutan ve oral formülasyonları bulunan bir GLP-1RA olması nedeniyle bu sınıf içinde özel bir yer tutmaktadır¹. Bununla birlikte, GLP-1RA kullanımının yaygınlaşmaya başlaması güvenlilik izlemine daha önemli hâle getirmiştir. Klinik çalışmalarda en sık gözlenen advers etkiler gastrointestinal sistemle ilişkili olmakla birlikte, pazarlama sonrası verilerde safra kesesi hastalıkları, pankreatit, intestinal obstrüksiyon, tiroid ilişkili advers olay sinyalleri, diyabetik retinopati, akut böbrek hasarı, nöropsikiyatrik olaylar ve endikasyon dışı kullanım gibi farklı güvenlilik başlıkları da gündeme gelmiştir^{6,7}. Bu bağlamda, randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra gerçek yaşam verileri ve spontan bildirim sistemlerinden elde edilen farmakovijilans bulguları, bu ilaç grubunun yarar/risk dengesinin değerlendirilmesinde tamamlayıcı rol üstlenmektedir⁸.

Türkiye'de ilaç güvenliliğine ilişkin mevzuat, advers reaksiyonların ve yarar/risk dengesinin sistematik biçimde izlenmesini, bilgilerin toplanmasını, değerlendirilmesini ve ilaçlara bağlı olası zararların en aza indirilmesini hedef almaktadır⁹. Bu bilgiler ışığında farmakovijilans, advers reaksiyonların ve ilaçla ilişkili diğer sorunların tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik bilimsel faaliyetler bütünü olarak tanımlanmaktadır⁹.

GLP-1RA'ların tüm dünyada tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde giderek daha yaygın kullanılmaya başlanması bu ajanlarla ilişkili advers olayların erken fark edilmesi, uygun biçimde yönetilmesi ve farmakovijilans sistemlerine bildirilmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Bu derlemede tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde önemli bir yer tutan ve geniş bir araştırma alanı bulan GLP-1RA ilaçların etkilerini gösterirken güvenlilik profilleri ve advers reaksiyonları hakkında güncel çalışmalar konusunda bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Farmakolojik Özellikleri ve Etki Mekanizması

GLP-1RA'lar, endojen GLP-1 hormonunun etkilerini taklit eden ve GLP-1 reseptörü üzerinden etki gösteren inkretin temelli ilaçlardır. Temel farmakodinamik etkileri; glukoz bağımlı insülin sekresyonunun artırılması, uygunsuz glukagon salınımının baskılanması, hepatik glukoz üretiminin azaltılması, gastrik boşalmanın geciktirilmesi ve iştahın baskılanmasıdır¹. Glukoz bağımlı insülinotropik etkileri nedeniyle GLP-1RA monoterapisinde hipoglisemi riski görece düşüktür; ancak insülin veya sülfonilüre gibi hipoglisemi riski yüksek ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu risk artabilir.

Bu ilaç grubunda kısa ve uzun etkili ajanlar bulunmaktadır. Eksenatid ve liksisenatid daha kısa etkili ajanlar arasında yer alırken, liraglutid, dulaglutid ve semaglutid daha uzun etkili preparatlar olarak kullanılmaktadır. Uzun etkili GLP-1RA'lar daha stabil glisemik kontrol sağlayabilmekte ve genellikle haftalık ya da günlük dozlama kolaylığı sunmaktadır. Semaglutid, subkutan haftalık formülasyonunun yanı sıra oral formülasyonu da bulunan tek GLP-1RA olması nedeniyle klinik uygulamada dikkat çekmektedir. Tirzepatid, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptörleri üzerinden etki gösteren çift inkretin agonistidir^{4,5}. Semaglutidin subkutan ve oral formülasyonları, SUSTAIN ve PIONEER klinik araştırma programlarında farklı hasta gruplarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar; erken dönem tip 2 diyabetten uzun süreli hastalığa, oral antidiyabetik tedavi kullanan hastalardan insülin tedavisi alan bireylere kadar geniş bir klinik spektrumu kapsamaktadır¹. Her iki formülasyonda da tedaviye düşük dozla başlanıp dozun kademeli olarak artırılması, özellikle gastrointestinal tolerabiliteyi artırmak açısından önem taşımaktadır¹.

Klinik Etkinlik

GLP-1 reseptör agonistleri, tip 2 diyabet tedavisinde HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma sağlayan etkili ajanlardır. SUSTAIN programında, haftada bir uygulanan subkutan semaglutid 1,0 mg ile 30–56 haftalık tedavi sürecinde HbA1c düzeyinde yaklaşık %1,5–1,8 azalma sağlanırken, PIONEER programında günde bir uygulanan oral semaglutid 14 mg ile 26 haftada yaklaşık %1,0–1,4 azalma bildirilmiştir¹. Andreadis ve ark. tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analizde, subkutan semaglutidin plasebo ve aktif karşılaştırmalara göre HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma sağladığı; hipoglisemi riskini artırmaksızın gastrointestinal advers olayların daha sık görüldüğü belirtilmiştir². Bu bulgular, GLP-1RA'ların güçlü glisemik etkinlik ve düşük hipoglisemi riski sunduğunu göstermektedir.

GLP-1RA'lar, gastrik boşalmayı geciktirmeleri, tokluk hissini artırmaları ve iştahı azaltmaları yoluyla vücut ağırlığında anlamlı azalma sağlamaktadır. Semaglutid ile yürütülen klinik çalışmalarda hem subkutan hem de oral formülasyonların kilo kaybı açısından etkili olduğu gösterilmiştir^{1,2}. SUSTAIN programında subkutan semaglutid, aktif karşılaştırmalara göre daha belirgin kilo kaybı sağlarken, PIONEER çalışmalarında oral semaglutid sitagliptin ve liraglutide kıyasla benzer veya daha fazla kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir¹. Bu sonuçlar, GLP-1RA'ların obezite ve kardiyometabolik risk yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

GLP-1RA'lar, glisemik kontrol ve kilo kaybının ötesinde kardiyometabolik yararlar da sağlayabilmektedir. Klinik çalışmalarda semaglutid tedavisi ile sistolik kan basıncında azalma ve kardiyovasküler sonuçlarda iyileşme bildirilmiştir^{1,2}. Bu etkilerin; kilo kaybı, kan basıncında azalma, inflamasyonun modülasyonu ve endotelial fonksiyon üzerindeki olumlu etkilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle GLP-1RA'lar, özellikle kardiyovasküler riski yüksek tip 2 diyabetli hastalarda kardiyometabolik koruma amacıyla önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Güvenlilik Profili

GLP-1 reseptör agonistlerinin güvenlik profili, yalnızca randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarıyla değil, sistematik derlemeler, kardiyovasküler sonuç çalışmaları, gerçek yaşam verileri ve düzenleyici kurum raporları birlikte değerlendirilerek ele alınmalıdır. Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers etkiler gastrointestinal sistemle ilişkili olup çoğu zaman hafif-orta şiddette, geçici ve doz titrasyonu ile yönetilebilir niteliktedir^{10,11}. Bununla birlikte, tedavi edilen hasta popülasyonunun diyabetten obeziteye, kardiyovasküler

risk azaltımından endikasyon dışı kullanıma kadar genişlemesi, nadir ancak klinik açıdan önemli advers olayların daha yakından izlenmesini gerekli kılmıştır^{12,13}.

Gastrointestinal Advers Etkiler

GLP-1RA'ların en sık görülen advers etkileri bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, dispepsi ve abdominal rahatsızlıktır. Bu etkiler, ilacın gastrik boşalmayı geciktirici etkisi, gastrointestinal motilite üzerindeki düzenleyici etkileri ve santral iştah baskılayıcı mekanizmaları ile ilişkilidir^{10,12}. Semaglutid 2,4 mg'ın obezite tedavisindeki etkinliğini değerlendiren STEP-1 çalışmasında da bulantı ve diyare en sık bildirilen advers olaylar arasında yer almış; bu olayların çoğunun hafif-orta şiddette ve geçici olduğu belirtilmiştir¹². Bununla birlikte gastrointestinal advers olaylara bağlı tedavi bırakma oranı semaglutid grubunda plaseboya kıyasla daha yüksek bulunmuştur¹¹.

Bu nedenle GLP-1RA tedavisinde tolerabilitenin artırılması için düşük dozla başlanması, dozun kademeli artırılması ve hastanın porsiyon kontrolü, yavaş yemek yeme, yağlı yiyeceklerden kaçınma ve yeterli sıvı alımı konusunda bilgilendirilmesi önemlidir^{10,12}. Persistan kusma, ciddi abdominal ağrı, belirgin oral alım bozukluğu veya dehidratasyon bulguları gelişen hastalarda tedavi yeniden değerlendirilmeli ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Safra Kesesi ve Biliyer Sistem Olayları

GLP-1RA tedavisi sırasında kolelitiazis, kolesistit, biliyer kolik ve safra yolu taşları gibi biliyer sistem olayları bildirilmiştir. Bu riskin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kilo kaybının kendisi, safra kesesi motilitesindeki değişiklikler ve safra boşalmasında gecikme olası katkıda bulunan faktörlerdir^{12,13}. He ve ark. tarafından yapılan ve randomize kontrollü çalışmaları içeren sistematik derleme ve meta-analizde, GLP-1RA kullanımının safra kesesi ve biliyer sistem hastalıkları riskinde artış ile ilişkili olduğu; bu ilişkinin özellikle yüksek doz, uzun tedavi süresi ve kilo kaybı endikasyonunda daha belirgin olabileceği bildirilmiştir¹³.

Bu nedenle GLP-1RA kullanan hastalarda sağ üst kadranda ağrı, persistan bulantı-kusma, ateş, sarılık veya biliyer kolik ile uyumlu semptomlar varlığında safra kesesi ve biliyer sistem patolojileri açısından değerlendirme yapılmalıdır. Obezite tedavisinde daha yüksek dozların kullanılması ve belirgin kilo kaybı hedeflenmesi nedeniyle bu hasta grubunda biliyer sistem olayları açısından klinik farkındalık özellikle önemlidir^{13,14}.

Pankreatit ve Pankreatik Malignite Tartışması

GLP-1RA'ların akut pankreatit ve pankreatik malignite riski ile ilişkisi uzun süredir tartışılan bir güvenlik başlığıdır. Erken dönem pazarlama sonrası bildirimlerde pankreatit ve pankreatik kanser olgularının gündeme gelmesi bu konuda endişe yaratmış olsa da, kardiyovasküler sonuç çalışmalarına dayalı meta-analizler bu ilaç grubunun akut pankreatit veya malignite riskinde belirgin ve tutarlı bir artış oluşturduğunu net biçimde göstermemiştir¹⁵. Güncel güvenlik derlemelerinde de pankreatit ve pankreatik kanser riskine ilişkin endişelerin uzun dönem klinik çalışmalarla büyük ölçüde zayıfladığı; ancak semptomatik hastalarda klinik değerlendirmenin önemini koruduğu vurgulanmaktadır¹².

Bununla birlikte, pazarlama sonrası spontan bildirim sistemlerinde pankreatit, pankreatik kitle ve pankreatik neoplaziye ilişkin sinyaller bildirilebilmektedir^{6,7}. Bu tür sinyaller gerçek insidansı veya nedenselliği göstermemekle birlikte, özellikle şiddetli ve sırta yayılan abdominal ağrı, persistan kusma veya pankreatit düşündüren klinik bulgular geliştiğinde tedavinin kesilmesi ve hastanın ileri değerlendirmeye alınması gerektiğini desteklemektedir.

Diyabetik Retinopati

Semaglutid ve diyabetik retinopati ilişkisi, özellikle SUSTAIN-6 çalışmasından sonra dikkat çeken bir güvenlik konusu olmuştur. SUSTAIN-6'da semaglutid kardiyovasküler açıdan olumlu sonuçlar göstermiş; ancak retinopati komplikasyonlarının semaglutid grubunda plaseboya kıyasla daha sık bildirildiği gözlenmiştir¹⁶. Bu durumun doğrudan retinal toksisiteden çok, özellikle başlangıç HbA1c düzeyi yüksek ve mevcut retinopatisi bulunan hastalarda glisemik kontrolün hızlı düzelmesine bağlı geçici kötüleşme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir^{10,16}.

Buna karşılık, daha yeni gözlemsel ve genetik epidemiyoloji verileri GLP-1RA kullanımının diyabetik retinopati riskini artırmak yerine bazı hasta gruplarında daha düşük riskle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir¹⁷. Bu nedenle mevcut kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, GLP-1RA'ların retinopati üzerine etkisinin hasta özellikleri, başlangıç retinopati durumu, diyabet süresi ve HbA1c düşüş hızı ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Klinik uygulamada bilinen diyabetik retinopatisi olan hastalarda tedavi öncesi oftalmolojik değerlendirme ve tedavi sürecinde yakın takip önerilmelidir^{10,16,17}.

Non-Arteritik Anterior Iskemik Optik Nöropati

Son dönemde semaglutid kullanımı ile non-arteritik anterior iskemik optik nöropati (NAION) arasında olası bir ilişki bildirilmiştir. NAION, optik sinir başının iskemisine bağlı gelişen ve ani, ağrısız görme kaybına neden olabilen nadir ancak ciddi bir göz hastalığıdır. Danimarka ve Norveç ulusal sağlık kayıtlarını kullanan geniş ölçekli bir kohort çalışmasında, tip 2 diyabetli hastalarda semaglutid kullanımının NAION gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁸. Bu bulgular doğrultusunda Avrupa İlaç Ajansı (EMA), semaglutid için ürün bilgilerinin NAION'u çok seyrek bir advers etki olarak içerecek şekilde güncellenmesini önermiştir¹⁹. Bunu takiben Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) da sağlık profesyonellerini bu güvenlik sinyali konusunda bilgilendirmiş ve semaglutid kullanan hastalarda ani görme kaybı gelişmesi durumunda NAION açısından değerlendirme yapılmasını ve doğrulanması halinde tedavinin kesilmesini önermiştir²⁰. Bununla birlikte mevcut kanıtlar gözlemsel çalışmalara dayandığından, semaglutidin yarar-risk dengesi bireysel hasta bazında değerlendirilmeye devam edilmelidir.

Tiroid İlişkili Güvenlilik Sinyalleri

GLP-1RA'ların tiroid C hücreleri üzerindeki olası etkileri, prelinik çalışmalarda kemirgenlerde gözlenen C hücre hiperplazisi ve medüller tiroid karsinomu bulguları nedeniyle uzun süredir izlenmektedir. İnsanlarda bu riskin düzeyi net değildir; ancak medüller tiroid karsinomu öyküsü veya MEN-2 varlığı durumunda GLP-1RA kullanımı kontrendike kabul edilmektedir^{11,13}. Güncel güvenlik değerlendirmeleri, tiroid kanseri ile ilgili verilerin dikkatle izlenmesi gerektiğini, ancak farmakovijilans sinyallerinin tek başına nedensellik göstergesi olarak yorumlanmaması gerektiğini vurgulamaktadır^{12,14}.

Akut Böbrek Hasarı Ve Dehidratasyon

GLP-1RA'larla ilişkili akut böbrek hasarı çoğu zaman doğrudan nefrotoksiteden ziyade ciddi gastrointestinal advers olaylara bağlı sıvı kaybı, oral alım azalması ve prerenal mekanizmalarla ilişkilidir^{10,12}. Yaşlı hastalar, kronik böbrek hastalığı olanlar, diüretik kullananlar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalığı bulunanlar bu açıdan daha yüksek risk altında olabilir. Bu nedenle tedavinin başlangıç ve doz artırımı dönemlerinde dehidratasyon bulguları sorgulanmalı, yüksek riskli hastalarda renal fonksiyonlar izlenmeli ve hastalara ciddi kusma veya diyare durumunda tıbbi yardım almaları gerektiği anlatılmalıdır.

Nöropsikiyatrik Olaylar

GLP-1RA'ların santral sinir sistemi üzerindeki etkileri, iştah ve ödül sistemiyle ilişkili mekanizmalar nedeniyle giderek daha fazla araştırılmaktadır. Son yıllarda depresif bozukluklar, duygu durum değişiklikleri ve kendine zarar verme düşüncelerine ilişkin farmakovijilans sinyalleri bildirilmiş; ancak mevcut farmakovijilans verileri nedensellik ilişkisini ortaya koymak için yeterli değildir^{8,14}. Wang ve ark. tarafından FAERS ve Vigibase verileriyle yapılan çalışmada depresif bozukluklar açısından semaglutide özgü orantısız bildirim sinyali saptanmış, liraglutid ve tirzepatid için benzer bir sinyal gösterilmemiştir⁸. Bu bulgu, sınıf etkisinden çok ilaç-spesifik izlem gerekliliğini gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, FAERS ve Vigibase gibi spontan advers olay bildirim sistemlerinden elde edilen güvenlik sinyalleri; eksik bildirim, raporlama yanlılığı, yinelenen bildirimler ve çeşitli karıştırıcı faktörler nedeniyle nedensel bir ilişkiyi kanıtlamaz. Bu nedenle bu sistemlerden elde edilen orantısız bildirim sinyalleri, yalnızca ileri epidemiyolojik çalışmalar ve prospektif klinik araştırmalarla doğrulanması gereken hipotez oluşturu bulgular olarak değerlendirilmelidir^{21,22}.

Mevcut kanıtlar, GLP-1RA'ların nöropsikiyatrik advers olaylara kesin olarak neden olduğunu göstermemektedir. Bununla birlikte, psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda tedavi öncesi değerlendirme

yapılması, tedavi sürecinde yeni gelişen depresif belirtiler veya kendine zarar verme düşüncelerinin sorgulanması ve şüpheli olayların farmakovijilans sistemlerine bildirilmesi uygun olacaktır^{8,14}.

Hipoglisemi Riski

GLP-1RA'ların insülin sekresyonunu glukozu bağımlı olarak artırması nedeniyle monoterapide hipoglisemi riski genellikle düşüktür¹⁰. Ancak insülin veya sülfonilüre gibi hipoglisemi riski yüksek ajanlarla birlikte kullanıldığında risk artabilir. Bu nedenle kombinasyon tedavilerinde insülin veya sülfonilüre dozunun yeniden değerlendirilmesi ve hastaların hipoglisemi semptomları açısından bilgilendirilmesi gerekir^{10,23}.

Perioperatif Aspirasyon Riski ve Gecikmiş Gastrik Boşalma

GLP-1RA'ların gastrik boşalmayı geciktirmesi, özellikle genel anestezi, derin sedasyon veya üst gastrointestinal endoskopi öncesinde rezidü gastrik içerik ve aspirasyon riski açısından tartışılmaktadır^{12,24}. Güncel çoklu uzmanlık kılavuzları, bu hasta grubunda perioperatif yönetimin standart ve tek tip bir ilaç kesme yaklaşımından ziyade bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesiyle yapılmasını önermektedir²⁴. Aktif gastrointestinal semptomları olan, doz artırımı döneminde bulunan veya yüksek doz GLP-1RA kullanan hastalar, perioperatif aspirasyon riski açısından daha dikkatli değerlendirilmelidir.

Bu nedenle cerrahi veya endoskopik işlem planlanan hastalarda GLP-1RA kullanımı mutlaka sorgulanmalı; bulantı, kusma, abdominal distansiyon veya erken doyma gibi semptomlar varlığında anestezi ve ilgili klinik ekip ile birlikte karar verilmelidir^{12,24}.

Kardiyovasküler ve Renal Etkiler

GLP-1RA'ların klinik değeri, başlangıçta glisemik kontrol ve kilo kaybı ile sınırlı görülse de, son yıllarda kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerindeki etkileri bu ilaç grubunun tedavideki yerini belirgin biçimde genişletmiştir. Özellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan tip 2 diyabetli hastalarda bazı GLP-1RA'ların majör advers kardiyovasküler olayları azaltabildiği gösterilmiştir^{16,25}. Bu durum, GLP-1RA'ların yalnızca glukoz düşürücü ajanlar değil, kardiyometabolik risk azaltıcı tedaviler olarak değerlendirilmesine yol açmıştır.

Semaglutidin kardiyovasküler güvenliliği ve etkinliği SUSTAIN-6 çalışmasında değerlendirilmiş; tip 2 diyabetli ve kardiyovasküler riski yüksek hastalarda semaglutid tedavisi ile majör kardiyovasküler olaylarda azalma bildirilmiştir¹⁶. Daha sonra SELECT çalışması, diyabeti olmayan ancak fazla kilolu veya obezitesi ve önceden kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde semaglutid 2,4 mg'ın kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini değerlendirmiştir²⁶. SELECT çalışmasında semaglutid tedavisi, plaseboya kıyasla majör advers kardiyovasküler olay riskinde anlamlı azalma ile ilişkilendirilmiştir²⁶. Bu bulgu, GLP-1RA'ların kardiyovasküler yararlarının yalnızca tip 2 diyabetli popülasyonla sınırlı olmayabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Renal sonuçlar açısından da semaglutid giderek daha fazla önem kazanmaktadır. FLOW çalışmasında, tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı bulunan hastalarda haftada bir subkutan semaglutid 1,0 mg'ın böbrek hastalığı progresyonu ve kardiyovasküler nedeni ölüm gibi klinik açıdan önemli sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir²⁷. Çalışmada semaglutid, böbrek ilişkili klinik sonuçları ve kardiyovasküler nedeni ölüm riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir²⁷. Bu bilgiler, GLP-1RA'ların kardiyorenal koruma potansiyelini desteklemekte ve bu ilaç grubunun yüksek riskli tip 2 diyabetli hastalarda bütüncül tedavi yaklaşımının bir parçası olarak değerlendirilmesini güçlendirmektedir.

Güncel ADA standartlarında da tedavi seçiminin yalnızca HbA1c hedeflerine göre değil; kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, obezite ve hipoglisemi riski gibi bireysel klinik özellikler doğrultusunda yapılması önerilmektedir^{25,28}. Bu yaklaşım, diyabet tedavisinde glukoz merkezli modelden kardiyometabolik risk temelli modele geçişi yansıtmaktadır.

Endikasyon Dışı Kullanım, Akılcı Olmayan Kullanım ve İlaç Suistimali

GLP-1RA'ların kilo kaybı üzerindeki belirgin etkileri, bu ilaçlara yönelik toplumsal ve ticari ilgiyi artırmış; bunun sonucunda endikasyon dışı kullanım, tıbbi gözetim dışında kullanım, sahte ürün temini ve

onaysız/kompaund preparatlar gibi hasta güvenliğini ilgilendiren yeni sorunlar ortaya çıkmıştır^{23,29,30}. Özellikle semaglutid ve tirzepatid içeren ürünlerin sosyal medya, çevrim içi satış kanalları ve estetik amaçlı kilo kaybı beklentisi üzerinden yaygınlaşması, farmakovijilans açısından yeni bir risk alanı oluşturmaktadır.

Chiappini ve ark. tarafından FAERS verileri kullanılarak yapılan çalışmada, semaglutidin kötüye kullanım veya uygunsuz kullanım potansiyeli farmakovijilans perspektifinden değerlendirilmiştir²⁹. Yazarlar, kilo kaybı amacıyla GLP-1 temelli ilaçlara yönelimin artmasının, bu ajanların tıbbi endikasyon dışında ve uygun izlem olmaksızın kullanım riskini artırabileceğini belirtmiştir²⁹. Bu durum özellikle normal kilolu bireylerde, yeme bozukluğu öyküsü olanlarda, psikiyatrik komorbiditesi bulunanlarda ve sahte/ruhsatsız ürün temin eden kişilerde daha ciddi klinik sonuçlar doğurabilir.

FDA, kilo kaybı amacıyla kullanılan onaysız GLP-1 ürünleri konusunda uyarıda bulunmuş; onaysız veya kompaund ürünlerin güvenlik, etkinlik ve kalite açısından FDA değerlendirmesinden geçmediğini vurgulamıştır³⁰. Ayrıca enjektabl GLP-1 ürünlerinin saklama koşullarına uyulmaması, soğuk zincirin bozulması ve uygunsuz taşıma koşulları ilaç kalitesi açısından ek risk oluşturabilir³⁰. MHRA da GLP-1RA'larla ilişkili yaygın gastrointestinal yan etkiler, hipoglisemi riski, sahte ürünler ve kötüye kullanım potansiyeli konusunda sağlık profesyonellerinin hastaları bilgilendirmesi gerektiğini bildirmiştir²³.

Bu nedenle GLP-1RA reçetelenirken yalnızca farmakolojik etkinlik değil; ürünün ruhsat durumu, temin yolu, hastanın tedavi amacı, psikososyal risk faktörleri, eşlik eden hastalıkları ve tedavi izlemine uyumu da değerlendirilmelidir. Sağlık profesyonelleri, hastaları ilacı yalnızca hekim önerisiyle ve güvenilir eczane kanalları üzerinden temin etmeleri konusunda bilgilendirmelidir.

Farmakovijilans ve Advers Etki Bildirimi

GLP-1RA'ların giderek daha geniş popülasyonlarda kullanılması, bu ilaç grubuna ilişkin advers olayların sistematik biçimde izlenmesini zorunlu kılmaktadır. Türkiye'de ilaç güvenliğinin izlenmesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM) koordinasyonunda yürütülmektedir. Sağlık meslek mensupları ile birlikte hastalar da şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirebilmektedir. GLP-1 reseptör agonistlerine ilişkin yeni güvenlik sinyallerinin erken dönemde saptanabilmesi açısından advers etki bildirimlerinin düzenli yapılması büyük önem taşımaktadır⁹. Bu bağlamda farmakovijilans, GLP-1RA'ların gerçek yaşam koşullarındaki güvenlik profilinin anlaşılması için temel araçlardan biridir.

Randomize kontrollü çalışmalar, etkinlik ve sık görülen advers olaylar açısından yüksek kaliteli kanıt sağlasa da, nadir advers reaksiyonlar, uzun dönem güvenlik sorunları, özel popülasyonlardaki riskler ve endikasyon dışı kullanım örüntüleri çoğu zaman pazarlama sonrası dönemde daha belirgin hâle gelir. Bu nedenle FAERS, Vigibase, Yellow Card ve ulusal farmakovijilans sistemleri, GLP-1RA güvenliğinin dinamik olarak izlenmesinde tamamlayıcı rol oynar^{6,8,23}.

Semaglutid ile ilgili FAERS temelli çalışmalar, pankreatit, intestinal obstrüksiyon, kolesistit, tiroid ilişkili olaylar, diyabetik retinopati, nöropsikiyatrik olaylar ve uygulama yoluna göre değişen gastrointestinal/endokrin sinyaller gibi farklı güvenlik başlıklarını gündeme getirmiştir^{6,8}. Ancak spontan bildirim sistemlerine dayalı veriler raporlama yanlılığı, eksik klinik bilgi, eş zamanlı ilaç kullanımı, endikasyonla ilişkili karıştırıcı faktörler ve medyada görünürlük artışına bağlı bildirim artışı gibi sınırlılıklar taşır. Bu nedenle bu veriler nedensellik kanıtı olarak değil, ileri araştırmalarla doğrulanması gereken güvenlik sinyalleri olarak yorumlanmalıdır.

Klinik uygulamada GLP-1RA kullanan hastalarda ciddi veya beklenmeyen advers olaylar, ilacın kesilmesini gerektiren reaksiyonlar, hastaneye yatışa yol açan olaylar, pankreatit şüphesi, safra kesesi komplikasyonları, ciddi dehidratasyon, akut böbrek hasarı, görme değişiklikleri, psikiyatrik semptomlar veya sahte/uygunsuz ürün kullanımına bağlı sorunlar farmakovijilans sistemlerine bildirilmelidir. Sağlık çalışanlarının bildirim sorumluluğu, yalnızca bireysel hastanın güvenliği için değil, toplum düzeyinde yarar/risk dengesinin doğru değerlendirilmesi için de önemlidir^{9,23}.

Sonuç olarak GLP-1RA'ların güvenli kullanımı; uygun hasta seçimi, doz titrasyonu, hasta eğitimi, klinik izlem, ruhsatlı ürün kullanımı ve şüpheli advers reaksiyonların zamanında bildirilmesiyle mümkündür. Bu

yaklaşım, hem tedavi başarısını artırmakta hem de nadir ancak önemli advers olayların erken saptanmasına katkı sağlamaktadır.

Sonuç

Mevcut kanıtlar, GLP-1 RA'lerinin tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde etkili ve genel olarak iyi tolere edilen ajanlar olduğunu göstermektedir. Semaglutid başta olmak üzere bu ilaçlar; HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma, kilo kaybı ile kardiyovasküler ve renal sonuçlarda iyileşme sağlayarak klinik uygulamadaki yerlerini güçlendirmiştir^{1,2,16,26}. Bu nedenle GLP-1RA'lar, özellikle obezitesi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı veya kronik böbrek hastalığı bulunan tip 2 diyabetli bireylerde önemli bir tedavi seçeneği hâline gelmiştir^{25,28}.

Bununla birlikte, kullanım alanlarının genişlemesi ve kilo kaybı amacıyla endikasyon dışı kullanımın artması, güvenlik izlemine daha da önemli hâle getirmiştir. Klinik uygulamada GLP-1 RA tedavisi başlanmadan önce hastalarda pankreatit öyküsü, safra kesesi hastalıkları, diyabetik retinopati ve eşlik eden gastrointestinal hastalıklar dikkatle değerlendirilmelidir^{10,12,13,16,24}.

Tedavi sürecinde dozun kademeli olarak artırılması, hastaların olası advers etkiler konusunda bilgilendirilmesi ve düzenli klinik izlemin sağlanması ilacın güvenli kullanımını desteklemektedir. GLP-1RA tedavisinde uygun hasta seçimi, kademeli doz titrasyonu, düzenli klinik takip ve şüpheli advers reaksiyonların farmakovijilans sistemlerine bildirilmesi güvenli kullanımın temel unsurlarıdır. GLP-1 RA'leri güçlü klinik yararlar sunmakla birlikte, yarar/risk dengesi bireysel hasta özellikleri doğrultusunda değerlendirilmesi gereken ajanlardır. Gelecekte prospektif gerçek yaşam çalışmaları, uzun dönem güvenlik verileri ve farklı GLP-1 RA ile tirzepatidin karşılaştırmalı farmakovijilans analizlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu çalışmalar, nadir advers olayların daha iyi tanımlanmasına ve klinik uygulamada bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Yazar katkıları: Tüm yazarlar derlemenin tasarımına, literatür sentezine, taslağın hazırlanmasına ve eleştirel düzeltmelerine katkıda bulunmuş ve son halini onaylamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış hakem değerlendirmesi

Etik onay: Bu çalışma, yayımlanmış literatürün eleştirel olarak değerlendirildiği anlatsal bir derleme olduğundan etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar, bu çalışmayla ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Finansal destek: Çalışma sırasında herhangi bir finansal destek ve fondan yararlanılmamıştır.

Yapay zekâ kullanımı: Bu çalışmada sadece kaynakça, dergi kurallarına uygun düzenlenmesi amacıyla yapay zekâdan destek alınmıştır.

Kaynaklar

- Meier JJ. Efficacy of semaglutide in a subcutaneous and an oral formulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645617.
- Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Aygerinos I, Liakos A, Manolopoulos A et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:2255-63.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45:2753-86.
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387:205-16.
- Aronne LJ, Horn DB, le Roux CW, Ho W, Falcon BL, Gomez Valderas E et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2025;393:26-36.
- Du Y, Zhang M, Wang Z, Hu M, Xie D, Wang X et al. A real-world disproportionality analysis of semaglutide: post-marketing pharmacovigilance data. *J Diabetes Investig*. 2024;15:1422-33.
- Niu K, Fan M, Gao W, Chen C, Dai G. Adverse events in different administration routes of semaglutide: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol*. 2024;15:1414268.
- Wang M, Chen X, Liu Z, Li Z, Zhu Z, Liu S et al. Exploring potential associations between GLP-1RAs and depressive disorders: a pharmacovigilance study based on FAERS and Vigibase data. *EClinicalMedicine*. 2025;86:103385.
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Farmakovijilans Sistemi Kılavuzu. Ankara, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 2022.
- Smits MM, Van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:645563.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingway I et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384:989-1002.
- Jalleh RJ, Talley NJ, Horowitz M, Nauck MA. The science of safety: adverse effects of GLP-1 receptor agonists as glucose-lowering and obesity medications. *J Clin Invest*. 2026;136.

13. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y et al. Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonist use with risk of gallbladder and biliary diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182:513-9.
14. Abdelrahman RM, Musa TH, Arbab IA, Ahmed EO, Gasmallah SI, Jalal M et al. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists: clinical implications, regulatory perspectives, and future directions. *Obes Med.* 2026;61:100699.
15. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:699-704.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-44.
17. Zheng D, Li N, Hou R, Zhang X, Wu L, Sundquist J et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med.* 2023;21:40.
18. Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, Hjellvik V, Hegedüs L, Hamann S et al. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a Danish-Norwegian cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2025;27:3094-103.
19. European Medicines Agency. PRAC concludes eye condition NAION is a very rare side effect of semaglutide medicines Ozempic, Rybelsus and Wegovy. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-concludes-eye-condition-naion-very-rare-side-effect-semaglutide-medicines-ozempic-rybelsus-wegovy>. Accessed: 10 August 2026.
20. World Health Organization. The use of semaglutide medicines and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). Available from: <https://www.who.int/news/item/27-06-2025-27-06-2025-semaglutide-medicines-naion>. Accessed: 10 August 2026.
21. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – Signal management (Rev. 1). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf. Accessed: 10 August 2026.
22. U.S. Food and Drug Administration. Questions and answers on FDA's Adverse Event Reporting System (FAERS). Available from: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers>. Accessed: 10 August 2026.
23. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. GLP-1 receptor agonists: reminder of the potential side effects and to be aware of the potential for misuse. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reminder-of-the-potential-side-effects-and-to-be-aware-of-the-potential-for-misuse>. Accessed: 10 August 2026.
24. Kindel TL, Wang AY, Wadhwa A, Schulman AR, Sharaiha RZ, Kroh M et al. Multisociety clinical practice guidance for the safe use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the perioperative period. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23:2083-5.
25. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes 2026. *Diabetes Care.* 2026;49: 183-215.
26. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med.* 2023;389:2221-32.
27. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2024;391:109-21.
28. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care.* 2026;49:166-182.
29. Chiappini S, Vickers-Smith R, Harris D, Papanti Pelletier GD, Corkery JM, Guirguis A et al. Is there a risk for semaglutide misuse? Focus on the Food and Drug Administration's FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) pharmacovigilance dataset. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:994.
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA's concerns with unapproved GLP-1 drugs used for weight loss. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/fdas-concerns-unapproved-glp-1-drugs-used-weight-loss>. Accessed: 10 August 2026.