
GLP-1 Reseptör Agonistleri

Temel Farmakolojiden Klinik Uygulamaya

Farmakoloji Asistanları ve Profesörleri İçin
Kapsamlı Akademik Başvuru Kaynağı

v3 — 40 Sayfa Kondanse Baskı

Talha Gürsoy

Farmakoloji

27 Nisan 2026

2024–2026 Literatürüne Dayalı Sistematiik Derleme

İçindekiler

Önsöz	vi
Kısaltmalar	vii
I Temel Bilimler	1
1 Giriş ve Tanım	3
1.1 İlaç Sınıflandırması	3
2 Tarihçe	5
2.1 İnskretin Fizyolojisinin Temelleri (1902–1983)	5
2.2 Ekzandın-4'ten Klinik Onaya (1992–2017)	5
2.3 Çift Agonizm Dönemi (2022'den İtibaren)	5
3 Fizyoloji	7
3.1 L-Hücresi ve GLP-1 Sekresyonu	7
3.2 Portal Venöz Yol ve DPP-4 İnaktivasyonu	7
3.3 Pankreatik Etki: Glukoza Bağımlı Mekanizma	7
4 Farmakokinetik ve Farmakodinamik	9
4.1 Farmakokinetik Karşılaştırma	9
4.2 Farmakodinamik Özellikler	9
4.3 Özel Popülasyonlar ve Doz Uyarlaması	9
5 Etki Mekanizması	12
5.1 Sinyal İletim Yolağı	12
5.2 Alfa Hücresi ve Glukagon Supresyonu	12
5.3 Gastrointestinal ve Santral Etkiler	12
5.4 Kardiyoproteksiyon: Mekanistik Temel	12
6 Yapı ve Kimya	16
6.1 Yapısal Modifikasyon Stratejileri	16
6.2 Oral Semaglutid: Peptid Yoldan Mideye	16
6.3 Tirzepatid: Dual Agonizm ve İlerideki Yol	16
II Klinik Farmakoloji	18
7 Klinik Kullanım: Tip 2 Diyabet	20
7.1 Kanıt Tabanı	20
7.2 Klinik Uygulama	20
8 Klinik Kullanım: Obezite	22
8.1 Kanıt Tabanı — STEP ve SURMOUNT Programları	22
8.2 Klinik Uygulama	22
9 Kardiyovasküler Etkiler	24
9.1 Kanıt Tabanı — CVOT Çalışmaları	24
9.2 Klinik Uygulama	24
10 Nörolojik ve Psikiyatrik Etkiler	26
10.1 Nörodejeneratif Hastalıklarda Kanıt	26
10.2 Klinik Uygulama	26

11 Yan Etkiler ve Güvenlilik	29
11.1 Gastrointestinal Yan Etkiler	29
11.2 Klinik Yönetim	29
12 İlaç Etkileşimleri	31
12.1 Farmakokinetik Etkileşimler	31
12.2 Klinik Uygulama	31
13 Özel Popülasyonlar	34
13.1 Pediyatrik Popülasyon	34
13.2 Gebelik ve Emzirme	34
14 Gelecek Perspektifler	36
14.1 Geliştirilmekte Olan Ajanlar	36
14.2 Klinik Yansımaları	36
Ek: Kısaltmalar	38

Tablo Listesi

1.1	GLP-1 Reseptör Agonistleri: Kuşak Sınıflandırması	3
2.1	GLP-1RA Tarihinde Seçilmiş Kilometre Taşları	5
3.1	L-Hücreli Lokalizasyonu ve GLP-1 Sekresyon Profili	7
4.1	GLP-1RA Farmakokinetik Profil Karşılaştırması	9
5.1	GLP-1R Organ Dağılımı ve Temel Fizyolojik Etkiler	12
6.1	GLP-1RA Yapısal Modifikasyon ve Yarılanma Ömrü	16
7.1	GLP-1RA Glisemik Etkinlik ve CVOT Özeti	20
8.1	Onaylı Obezite GLP-1RA'ları: Karşılaştırmalı Kilo Kaybı	22
9.1	GLP-1RA Kardiyovasküler Sonlanım Çalışmaları (CVOT) Karşılaştırması	25
10.1	GLP-1RA Nörolojik Etki Özeti	26
11.1	GLP-1RA Yan Etki İnsidansı Karşılaştırması (Büyük Klinik Çalışmalardan)	30
12.1	GLP-1RA İlaç Etkileşim Özeti	31
13.1	Özel Popülasyonlarda GLP-1RA Kullanım Özeti	34
14.1	GLP-1 Ötesi Pipeline Ajan Özeti	37
14.1		38

Şekil Listesi

1.1	GLP-1 reseptör agonistleri ilaç ailesi ve kuşaklar	4
2.1	GLP-1RA geliştirme tarihi: ekzandin-4'ten çift agonistlere	6
3.1	Gastrointestinal L-hücresi dağılımı ve GLP-1 sekresyon yolağı	8
4.1	GLP-1RA farmakokinetik profillerinin karşılaştırması: T½ ve uygulama sıklığı	11
5.1	GLP-1 reseptör agonistlerinin çok organlu etki mekanizması: pankreas, beyin, mide, kalp ve böbrek üzerindeki etkiler	13
5.2	İnsülin sekresyonu fizyolojisi: β-hücre kaskadı ve bifazik insülin profili	13
5.3	İnsülin regülasyonu: glukoz homeostazisi ve GLP-1RA'nın geri bildirim döngüsündeki rolü	14
5.4	GLP-1 reseptörü sinyal iletim yolağı şeması: Gs-cAMP-PKA-EPAC2	15
6.1	GLP-1RA moleküler yapı ve modifikasyon şeması: albumin bağlanma mekanizması	17
7.1	ADA 2024 T2DM tedavi algoritması: komorbidite odaklı ilaç seçimi	21
8.1	STEP programı kilo kaybı sonuçları özeti	23
9.1	CVOT çalışmalarında MACE sonuçları karşılaştırması (forest plot)	25
10.1	GLP-1 reseptörünün beyin bölgelerindeki dağılımı	28
11.1	GLP-1RA yan etki profili: insidans ve zaman içindeki değişim	30
12.1	GLP-1RA ve mide boşalması üzerindeki etkisiyle ilaç emilimi değişimi	33
13.1	Böbrek fonksiyonuna göre GLP-1RA seçim algoritması	35
14.1	GLP-1 reseptör agonistleri: Mevcut ajanlar ve pipeline	37

Önsöz

GLP-1 reseptör agonistleri, son on yılın farmakoloji dünyasında en köklü paradigma değişikliğini yaşatan ilaç sınıflarından birini oluşturmaktadır. Başlangıçta yalnızca tip 2 diyabet tedavisine yönelik geliştirilen bu moleküller, kısa sürede obezite, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı ve metabolik karaciğer hastalığının tedavisinde de merkezi bir konuma gelmiştir. 2024–2026 yılları arasında yayımlanan meta-analizler ve sistematik derlemeler, bu sınıfın etkinlik ve güvenlik profilini giderek daha güvenilir kanıtlarla desteklemektedir.

Bu kitap, 2024 yılı ve sonrasında yayımlanan 23 sistematik derleme ve meta-analizden elde edilen güncel kanıtlara dayalı olarak, GLP-1 reseptör agonistlerinin temel farmakolojisini ve klinik uygulamalarını kapsamlı biçimde ele almaktadır. İki ana kısım halinde düzenlenmiştir:

- **Kısım I — Temel Bilimler:** GLP-1 fizyolojisi, farmakokinetik ve farmakodinamik, etki mekanizması ve ilaç geliştirme sürecini kapsayan 6 bölüm.
- **Kısım II — Klinik Farmakoloji:** Diyabet, obezite, kardiyovasküler etkiler, nörolojik etkiler, yan etkiler, ilaç etkileşimleri, özel popülasyonlar ve gelecek perspektiflerini ele alan 8 bölüm.

Kitap, her bölümde “klinik perspektif” ve “mekanizma” kutucukları aracılığıyla temel bilim ile klinik uygulama arasında sürekli köprü kurmayı amaçlamaktadır. Uyarı kutucukları güvenlik açısından kritik noktaları öne çıkarmaktadır.

Talha Gürsoy

Kısaltmalar

KISA	Açılım
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
ARC	Arcuate nucleus (arkuat nukleus)
ASCVD	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
BBB	Blood-brain barrier (kan-beyin bariyeri)
BMI	Body mass index (vücut kitle indeksi)
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate (siklik adenosin monofosfat)
CKD	Chronic kidney disease (kronik böbrek hastalığı)
CVOT	Cardiovascular outcomes trial (kardiyovasküler sonuçlar çalışması)
DM	Diabetes mellitus
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4 (dipeptidil peptidaz-4)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (tahmini glomerüler filtrasyon hızı)
EASD	European Association for the Study of Diabetes
GFR	Glomerular filtration rate
GIP	Glucose-dependent insulintropic polypeptide
GIP-R	GIP reseptörü
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (glukagon-benzeri peptit-1)
GLP-1R	GLP-1 reseptörü
GLP-1RA	GLP-1 reseptör agonisti
GPCR	G protein-coupled receptor (G protein-bağlı reseptör)
HbA1c	Glycated hemoglobin (glikozile hemoglobin)
HF	Heart failure (kalp yetmezliği)
HFpEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HR	Hazard ratio (tehlike oranı)
KATP	ATP-sensitive potassium channel (ATP-duyarlı potasyum kanalı)
MACE	Major adverse cardiovascular events (majör kardiyovasküler olaylar)
MAS(H/LD)	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease/hepatitis
MEN	Multiple endocrine neoplasia
MTC	Medullary thyroid carcinoma (medüller tiroid karsinomu)
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NNT	Number needed to treat
NTS	Nucleus tractus solitarius
OSA	Obstructive sleep apnea
PD	Farmakodinamik (pharmacodynamics)
PK	Farmakokinetik (pharmacokinetics)
PKA	Protein kinase A (protein kinaz A)
PKOS	Polikistik over sendromu
PVN	Paraventricular nucleus
RCT	Randomised controlled trial (randomize kontrollü çalışma)
SC	Subcutaneous (subkütan)
SGLT2i	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor
SNAC	Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
VGCC	Voltage-gated calcium channel (voltaj kapılı kalsiyum kanalı)

Kısım I

Temel Bilimler

Bölüm 1

Giriş ve Tanım

Tablo 1.1: GLP-1 Reseptör Agonistleri: Kuşak Sınıflandırması

Kuşak	Etken Madde	T _{1/2}	Uygulama
1. Nesil	Ekzenatid	2,4 saat	SC, günde 2×
1. Nesil	Ekzenatid XR	~2 hafta	SC, haftalık
2. Nesil	Liraglutid	13 saat	SC, günlük
2. Nesil	Dulaglutid	5 gün	SC, haftalık
2. Nesil	Semaglutid SC	7 gün	SC, haftalık
2. Nesil	Semaglutid PO	7 gün	Oral, günlük
3. Nesil	Tirzepatid	5 gün	SC, haftalık

SC: subkutan; T_{1/2}: terminal yarılanma ömrü. Kaynak: (Singh

et al., 2025).

GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1RA'lar), endojen inkretinin farmakolojik panzehiri olarak ortaya çıkan peptid yapılı bir ilaç sınıfını oluşturur. Sınıfın ikinci nesil temsilcisi semaglutid ve üçüncü nesil çift agonisti tirzepatid, günümüz metabolik tıbbının öncü molekülleri; HbA1c düşürme, kilo kaybı ve kardiyovasküler koruma alanlarında klinik pratikleri kökten dönüştürmüştür (Liu, 2024).

1.1 İlaç Sınıflandırması

Doğal GLP-1'in plazma yarılanma ömrü yaklaşık **2 dakikadır**; DPP-4 enziminin N-terminalden gerçekleştirdiği proteolitik klivaj bu kısa ömrü belirler (Drucker, 2006). GLP-1RA'lar bu yıkıma dirençli olacak biçimde tasarlanmıştır. Yapısal köken ve farmakokinetik özelliklerine göre üç nesle ayrılırlar (Singh et al., 2025):

Birinci nesil (ekzandin tabanlı): Gila ejderinin (*Heloderma suspectum*) zehrinden türetilen ekzandin-4 iskeleti; insan GLP-1 ile %53 dizi homolojisi taşır (Eng et al., 1992). Ekzenatid günde iki kez, ekzenatid XR ise haftada bir uygulanır. DPP-4 klivajına doğal direnci uzun etkili formülasyonların temelini oluşturur.

İkinci nesil (insan GLP-1 analogları): Endojen GLP-1 dizisine dayalı bileşikler; yağ asidi konjugasyonu (liraglutid C16, semaglutid C18) veya Fc-füzyon (dulaglutid) ile yarılanma ömrü uzatılmıştır. Semaglutid bu grubun zirve temsilcisidir: subkutan haftalık ve oral günlük formülasyonları mevcuttur.

Üçüncü nesil (çift/üçlü agonistler): Tirzepatid hem GLP-1R hem de GIPR'yi hedefler; bu çift mekanizma tekli GLP-1RA'lara kıyasla üstün kilo kaybı ve HbA1c düşürme sağlar (Karagiannis et al., 2024). Retatrutide ek olarak glukagon reseptörünü de hedefleyen üçlü agonist niteliğindedir.

Mekanizma: GLP-1 Reseptörü

GLP-1R, sınıf B GPCR ailesine ait bir reseptördür ve Gs proteinine kuple çalışır. Agonist bağlanması adenilil siklazı aktive eder; hücre içi cAMP düzeyi yükselir. cAMP hem PKA hem de EPAC2 yollarını aktive ederek insülin granülü ekzositozunu tetikler. Kritik nokta: bu süreç **glukoza bağımlıdır** — normoglisemi veya hipoglisemide insülin sekresyonu uyanılmaz, dolayısıyla sınıfın intrinsik hipoglisemi riski düşüktür. GLP-1R ayrıca hipotalamus, beyin sapı, kalp ve böbrekte de eksprese edilir; bu geniş dağılım sınıfın pleiotropik etkilerinin anatomik temelidir (Liu, 2024).

GLP-1RA sınıfının klinik önemini belirleyen üç temel boyut mevcuttur. İlk olarak, T2DM yönetiminde HbA1c'yi ortalama 1,0–1,9 puan düşürürler; semaglutid ve tirzepatid en güçlü glisemik etkinliği sergiler (Yao et al., 2024). İkinci olarak, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKH) olan hastalarda MACE riskini anlamlı biçimde azaltırlar; ADA 2024 kılavuzları bu nedenle ASKH varlığında sınıfı birinci basamak ajan konumuna getirmiştir. Üçüncü olarak, tirzepatid öncülüğünde gelişen çift agonizm paradigması, obez diyabetik ve diyabet-siz popülasyonlarda bariatrik cerrahiye yakın kilo kaybı sağlamaktadır.

İlaç seçimi artık salt HbA1c hedefinden bağımsızdır. Eşlik eden komorbiditeler — ASKH, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve obezite derecesi — ajanlar arasındaki tercih kararını şekillendirmektedir. Bu komorbidite odaklı yaklaşım, klinisyenin her hasta için optimum GLP-1RA seçimini farmakolojik kanıta dayalı yapmasını zorunlu kılmaktadır (Qaseem et al., 2024). Takip eden bölümler bu kararın temel bilimsel ve farmakokinetik altyapısını sunar.

Klinik uygulamada ajan seçimine kılavuzluk eden güncel kılavuzlar (ADA 2024, ACP 2024) birkaç temel ilke üzerinde uzlaşmaktadır: (1) ASKH varlığında kardiyoproteksiyon kanıtlanmış GLP-1RA veya SGLT2i tercih et; (2) BMI ≥ 30 kg/m² ve yetersiz kilo kontrolü durumunda yüksek doz semaglutid veya tirzepatid değerlendir; (3) KBH varlığında ilave böbrek koruması için GLP-1RA+SGLT2i kombinasyonunu gündeme al (Qaseem et al., 2024). Bu çerçevede, izleyen bölümlerin fizyoloji, PK/PD ve klinik etki başlıklarını nasıl ele aldığını belirlemektedir.

GLP-1 Reseptör Agonistleri — İlaç Ailesi ve Kuşaklar

1. Kuşak (Kısa etkili)	2. Kuşak (Uzun etkili)	3. Kuşak (Çift/Üçlü agonist)
• Ekzanatid 2×/gün • Liraglutid 1×/gün	• Semaglutid SC 1×/hafta • Dulaglutid 1×/hafta • Ekzanatid XR 1×/hafta	• Tirzepatid (GIP+GLP-1) • Retatrutid (GIP+GLP-1+glukagon) • Orforglipron (oral)

GLP-1RA Kuşakları: Yarı ömür ve uygulama sıklığına göre sınıflandırma

Şekil 1.1: GLP-1 reseptör agonistleri ilaç ailesi ve kuşaklar

Bölüm 2

Tarihçe

GLP-1 reseptör agonistleri, yüz yılı aşkın araştırmanın birikmesiyle şekillendi. Bu süreç, 1902’de hormonal sinyalleme keşfiyle başladı ve 2022’de tek molekülde çift inkretin hedefi olan tirzepatide kadar uzandı. Her bilimsel kırılma noktası, bir sonraki adımı hem mümkün kılan hem de zorunlu hâle getiren bir bağlam oluşturdu.

2.1 İnkretin Fizyolojisinin Temelleri (1902–1983)

1902’de William Bayliss ve Ernest Starling, duodenum mukozasından asit uyarısıyla salınan bir maddenin pankreas salgısını düzenlediğini ortaya koydu (Bayliss and Starling, 1902); bu “hormon” kavramının doğuş anıdır. 1960’larda McIntyre ve Elrick, eşdeğer glisemik yükseliş oluşturan oral ve intravenöz glikozun farklı insülin yanıtı oluşturduğunu raporladı: oral glikoza verilen fazladan insülin yanıtının bağırsak kaynaklı hormonlardan geldiği kesinleşti (Elrick et al., 1964). 1970’lerin sonunda Werner Creutzfeldt inkretin etkisini kantite etti: sağlıklı bireylerde bu katkı %50–70, T2DM’de ise yalnızca %20–30 düzeyindeydi (Creutzfeldt, 1979). Bu asimetri, T2DM’in bir inkretin disfonksiyonu hastalığı olduğunu net biçimde ortaya koydu.

1983’te Graeme Bell ve ekibi proglukagon genini klonladı (Bell et al., 1983); pankreatik alfa hücresinde glukagon, bağırsak L-hücresinde ise GLP-1 ve GLP-2 üretildiği moleküler düzeyde kanıtlandı. 1987’de Habener ve Mojsov, GLP-1(7-36 amid)’in güçlü glukoz bağımlı insülinotropik etkisini tanımladı (Drucker, 2006): kan şekeri normal veya düşükken etki minimal, yalnızca hiperglisemide tam oluşuyordu.

Mekanizma: İnkretin Etkisi ve GLP-1/GIP Ayrımı

İnkretin etkisi: oral glikoza verilen fazladan insülin yanıtının bağırsak hormonlarına atfedilen kısmıdır. Sağlıklı bireylerde toplam insülin yanıtının %50–70’ini, T2DM’de ise yalnızca %20–30’unu oluşturur (Liu, 2024).

İki ana inkretin: **GIP** (duodenum K-hücresi, 1969) ve **GLP-1** (ileum/kolon L-hücresi, 1985). Kritik ayrım: GIP hipoglisemide glukagon artırırken GLP-1 hiperglisemide glukagonu baskılar; bu zıt profil tirzepatid gibi çift agonistlerin tasarımındaki mekanizma dengesini belirler.

2.2 Ekzandin-4’ten Klinik Onaya (1992–2017)

1992’de John Eng, Gila ejderinin (*Heloderma suspectum*) zehir bezlerinden **ekzandin-4’ü** izole etti (Eng et al., 1992). İnsan GLP-1 ile %53 dizi homolojisi taşıyan bu peptid, DPP-4’e dirençliydi; biyolojik yarılanma ömrü doğal GLP-1’den çok daha uzundu. Ekzandin-4, ilaç ge-

Tablo 2.1: GLP-1RA Tarihinde Seçilmiş Kilometre Taşları

Yıl	Gelişme
1902	Bayliss–Starling: hormon kavramı doğar (Bayliss and Starling, 1902)
1960’lar	Oral–IV glikoz paradoksu; inkretin etkisi kanıtlanır (Elrick et al., 1964)
1970’ler	Creutzfeldt: T2DM’de inkretin etkisi %20–30’a iner (Creutzfeldt, 1979)
1983	Bell: proglukagon klonlanır; doku özgün işleme aydınlatılır (Bell et al., 1983)
1992	Ekzandin-4 Gila ejderinden izole edilir; DPP-4 direnci tanımlanır (Eng et al., 1992)
2005	Ekzenatid (Byetta): ilk GLP-1RA FDA onayı
2016	LEADER: liraglutid MACE’yi %13 azaltır (Marso et al., 2016a)
2017	Semaglutid (Ozempic): $t_{1/2} \approx 7$ gün, haftalık SC (Singh et al., 2025)
2022	Tirzepatid (Mounjaro): GLP-1R/GIPR çift agonisti (Singh et al., 2025)

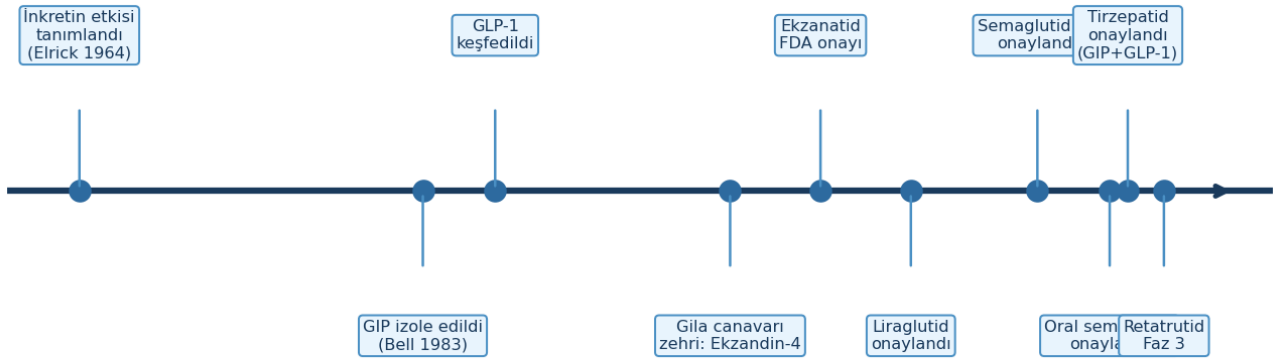
liştirmenin ilk somut iskeleti ve 2005’te onaylanan ekzenatid (Byetta)’ın doğrudan öncülü oldu.

2010 onaylı liraglutid, C18 yağ asidi konjugasyonuyla albumin bağlanma stratejisini kullanarak $t_{1/2} \approx 13$ saate ulaştı ve günlük enjeksiyona geçişi mümkün kıldı. 2016 LEADER çalışması, liraglutidin aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan T2DM hastalarında MACE’yi %13 oranında azalttığını gösterdi (Marso et al., 2016a); sınıf artık yalnızca antidiyabetik değil, kardiyoprotektif olarak da tanımlandı. 2017 onaylı **semaglutid**, C18 diasid konjugasyonu ve Aib ikamesiyle $t_{1/2} \approx 7$ güne ulaşarak haftalık enjeksiyon rejimine geçişi sağladı (Singh et al., 2025). SELECT çalışması (2023) semaglutidin diyabetsiz obez bireylerde MACE’yi %20 azalttığını kanıtladı (Lincoff et al., 2023).

2.3 Çift Agonizm Dönemi (2022’den İtibaren)

2022–2023 yıllarında onaylanan **tirzepatid**, GLP-1R ve GIPR’yi tek peptid zincirinde dengeli biçimde aktive eder (Singh et al., 2025). SURMOUNT faz 3 çalışmasında ~20% ortalama vücut ağırlığı kaybı, bariatrik cerrahi eşğine yaklaştı. Boru hattında retatrutid (GLP-1R/GIPR/CCGR üçlü agonist), cagrilintide ve oral küçük molekül GLP-1RA’lar (orforglipron) bulunmaktadır. Bu gelişim çizgisi, bir sonraki bölümde ele alınacak farmakokinetik tasarım prensiplerinin ne kadar stratejik bir zemine oturduğunu göstermektedir.

GLP-1RA Geliştirme Tarihi: Ekzandin-4'ten Çift Agonistlere



Şekil 2.1: GLP-1RA geliştirme tarihi: ekzandin-4'ten çift agonistlere

Bölüm 3

Fizyoloji

Tablo 3.1: L-Hücresi Lokalizasyonu ve GLP-1 Sekresyon Profili

Bölge	L-hücresi	Prandial Katkı
Duodenum	Düşük	Sefalik faz; hızlı ama küçük pik
Jejunum	Orta	Nütrient direkt uyarı; orta genlik
İleum	Yüksek	Ana sekresyon; lipid ve protein yanıtı
Proksimal kolon	Yüksek	Geç faz; fermente substrat yanıtı

Kaynak: (Holst, 2007; Drucker, 2006).

GLP-1, ince bağırsak ve kolonun mukozasındaki **L hücreleri** tarafından proglukagonun doku özgün PC1/3 enzimiyle işlenmesiyle üretilir. Portal vene salınan GLP-1'in ~80%'i sistemik dolaşıma ulaşmadan DPP-4 tarafından inaktive edilir; aktif GLP-1'in yarılanma ömrü yalnızca ~2 dakikadır (Holst, 2007). Bu kısa yarılanma ömrü, terapötik GLP-1RA'ların neden enzimatik klivaja dirençli yapıda tasarlanması gerektiğini doğrudan açıklar.

3.1 L-Hücresi ve GLP-1 Sekresyonu

L hücreleri ince bağırsak ve kolon mukozasına dağılmıştır; ileum ve proksimal kolonda yoğunlaşır, ancak duodenum ve jejunumda da mevcuttur. Proglukagon geninin ürünü, bağırsak ortamında PC1/3 ile işlenerek glisentin, oksintomodulin, **GLP-1(7-36 amid)**, GLP-1(7-37) ve GLP-2'yi oluşturur (Drucker, 2006). Pankreatik alfa hücresindeki PC2 ise aynı prekürsörden glukagon üretir; bu doku özgün işleme, GLP-1'i hem kimyasal olarak tanımlar hem de farmakologlar için hedef alanını netleştirir.

L hücresi salgısı üç mekanizmayla tetiklenir: (1) yağ asitleri, amino asitler ve karbonhidratlar lümenal GPR119/GPR120/SGLT1 reseptörleri aracılığıyla doğrudan uyarır; (2) yemekle aktive olan vagovagal ark, besinin ileum-kolona ulaşmasından önce "sefalik faz" GLP-1 salgısını başlatır; (3) GIP ve diğer enteroendokrin hormonlar parakrin amplifikasyon döngüsü oluşturur (Holst, 2007).

3.2 Portal Venöz Yol ve DPP-4 İnaktivasyonu

L hücresinden salınan GLP-1, portal ven aracılığıyla karaciğere geçer. **DPP-4** (dipeptidil peptidaz-4), bağırsak epitelinde, portal endotelde ve sistemik dolaşımda bol miktarda eksprese edilir (Drucker, 2006). DPP-4, N-terminalindeki His-Ala motifini (7-8. pozisyon) klivar; GLP-1(7-36)'yı inaktif GLP-1(9-36)'ya dönüştürür.

Sonuç: portal kana salınan GLP-1'in ~80%'i karaciğere ulaşmadan önce elimine olur.

Portal kanda hâlâ yüksek seyreden GLP-1, portal ven duvarındaki vagal afferent GLP-1R'leri aktive ederek beyin sapı üzerinden pankreas efferent liflerine sinyal iletir. Bu **vagal-portal nöral yol**, düşük sistemik GLP-1 konsantrasyonuna rağmen güçlü insulintropik yanıtı mümkün kılan amplifikasyon mekanizmasıdır.

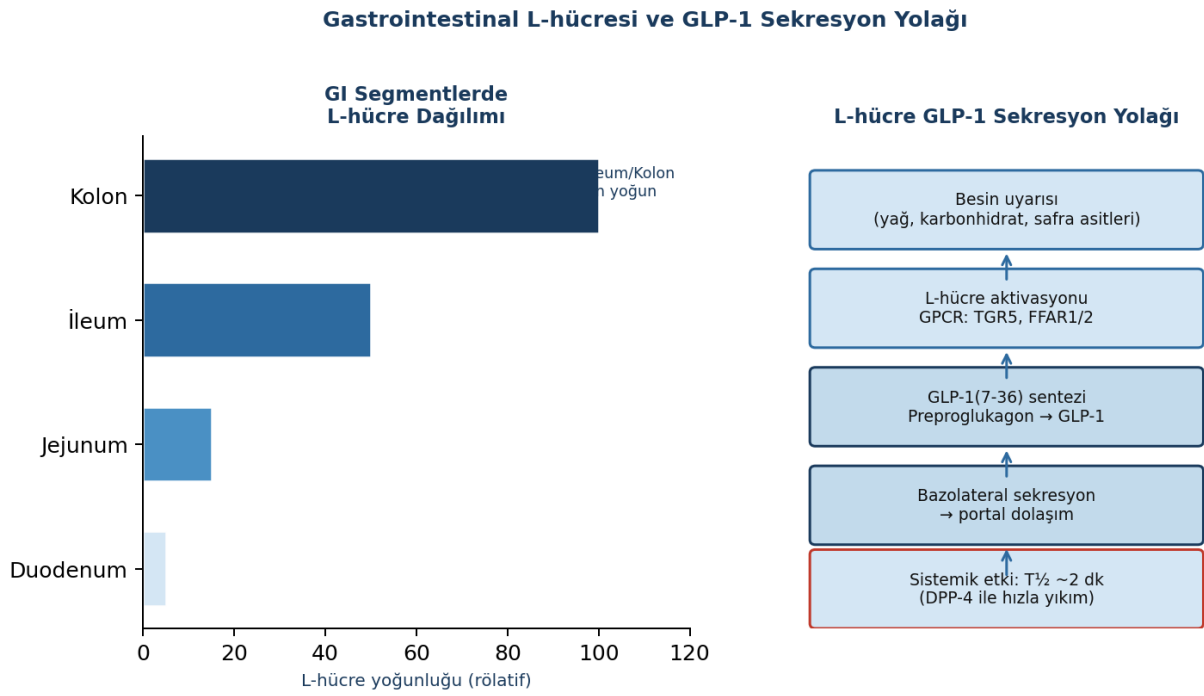
Mekanizma: Nörohormonal Etki: Hipotalamus ve Vagal Afferentler

GLP-1R, hipotalamusun *arcuate* çekirdeğindeki POMC nöronlarında eksprese edilir; bu nöronlar anoreksijenik α -MSH sinyali üretir (Drucker, 2006). Ek olarak area postrema yüksek GLP-1R taşır; yüksek doz GLP-1RA tedavisinde görülen bulantı bu anatomik gerçeği doğrudan yansıtır. Vagal afferent sinirler portal kandaki lokal GLP-1 yükselmesini izler ve sinyali beyin sapına iletir. Sonuç: iştah supresyonu, gastrik boşalmanın yavaşlaması ve pankreatik insulintropik yanıtın amplifikasyonu — üç etki birlikte çalışır. Kronik tedavide gastrik boşalma etkisinin azaldığı (taşıfilaksi) gözlemlenir; bu nedenle uzun vadeli kilo kaybının büyük bölümü merkezi anoreksi mekanizmasına bağlanmaktadır.

3.3 Pankreatik Etki: Glukoza Bağımlı Mekanizma

Beta hücresinde GLP-1R aktivasyonu şu basamakları izler: Gs proteinine bağlı aktivasyon $\square$ adenilil siklaz $\square$ cAMP artışı $\square$ PKA ve EPAC2 aktivasyonu $\square$ KATP kanalı fosforilasyonu $\square$ depolarizasyon kolaylaşması $\square$ Ca^{2+} mobilizasyonu $\square$ insülin granülü ekzositozu (Liu, 2024). Bu basamaklar **yalnızca yeterli glikolitik ATP mevcut olduğunda** tam işler; normoglisemide cAMP artışı tek başına ekzositozu tetikleyemez. Bu glukoza bağımlılık, sınıfın intrinsik hipoglisemi avantajının mekanik açıklamasıdır.

T2DM'de postprandiyal insülin yanıtının inkretin katkısı %50–70'den %20–30'a iner; L-hücresi salgısındaki azalma ve beta hücresinin post-reseptör yanıt bozukluğu birlikte rol alır (Liu, 2024). Süprafizyolojik dozlarda uygulanan GLP-1RA'lar bu bozulmuş aksı aşar; bir sonraki bölümde ele alınacak PK/PD tasarımı bu fizyolojik gereksinim üzerine inşa edilmiştir.



Şekil 3.1: Gastrointestinal L-hücre dağılımı ve GLP-1 sekresyon yolağı

Bölüm 4

Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Tablo 4.1: GLP-1RA Farmakokinetik Profil Karşılaştırması

İlaç	T _{1/2}	Uygulama	Protein Bağlanması	Renal Doz Ayarı
Ekzenatid	2.4 s	SC 2×/gün	Düşük	eGFR<30: KE
Liraglutid	13 s	SC 1×/gün	>98% albumin	Gerekmez
Dulaglutid	5 gün	SC 1×/hafta	IgG4-Fc füzyon	Gerekmez
Semaglutid SC	7 gün	SC 1×/hafta	>99% albumin	Gerekmez
Semaglutid oral	7 gün	PO 1×/gün	>99% albumin	Gerekmez
Tirzepatid	5 gün	SC 1×/hafta	>99% albumin	Gerekmez

KE: kontrendike. Kaynak: (Liu, 2024; Singh et al., 2025).

GLP-1 reseptör agonistleri farmakokinetik açıdan son derece heterojen bir gruptur. Yarılanma ömrü 2.4 saatten 7 güne kadar uzanan bu çeşitlilik, yapısal mühendislik kararlarının doğrudan yansımasıdır; doğal GLP-1'in ~2 dakikalık yarılanma ömrü terapötik kullanım için yetersizdir (Drucker, 2006). Bu bölüm klinik seçim kararlarını doğrudan etkileyen emilim, dağılım, eliminasyon ve doz uyarlamasını karşılaştırmalı olarak ele alır.

4.1 Farmakokinetik Karşılaştırma

Subkütan uygulanan GLP-1RA'lar lenf ve kapiller yoluyla sistemik dolaşıma geçer; birinci geçiş metabolizması yoktur. Liraglutid ve semaglutid >99% albumin bağlanmasıyla plazma kompartmanında yoğunlaşırken, ekzenatid düşük protein bağlanması nedeniyle daha geniş dağılım hacmi sergilemekte ve renal eliminasyona maruz kalmaktadır (Liu, 2024).

Oral semaglutid, SNAC (sodyum N-[8-(2-hidroksibenzoil)amino]kaprilat) taşıyıcısıyla midenin asidik ortamında DPP-4 parçalanmasından korunarak absorbe edilir. Biyoyararlanım ~1%'dir; bu nedenle katı uygulama kuralları gereklidir: aç karnına, en fazla 120 mL su ile, sonrasında 30 dakika yemeksiz (Lau et al., 2015).

Klinik Perspektif: Klinik PK Özeti: Hasta Seçimi

Haftalık ajanlar (semaglutid, dulaglutid, tirzepatid) uyum sorunu olan hastalarda tercih edilir. Ekzenatid böbrek fonksiyonuna bağımlı eliminasyon sergilediğinden eGFR<30 mL/dak/1.73 m²'de kontrendikedir — T2DM'li hastalarda KBH sık eşlik ettiğinden başlangıçta eGFR kontrolü ihmal edilmemelidir (Liu, 2024). Albumine bağlı eliminasyon gösteren ajanlar ağır hepatik yetmezlikte dikkatli kullanılmalı; ağır KBH'ta doz ayarı gerekmez.

4.2 Farmakodinamik Özellikler

GLP-1RA'larının farmakodinamik etkileri çok katmanlıdır. Pankreas üzerindeki etkinin yanı sıra hipotalamik enerji homeostazı, gastrik motilite ve kardiyovasküler sistem önemli hedefler oluşturur.

Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değil, eğriseldir: düşük dozlarda glisemik kontrol ve gastrik boşalma yavaşlaması ön planda; doz arttıkça kilo kaybı etkinliği ve GI yan etkiler birlikte yükselir (Drucker, 2006). Semaglutid 2.4 mg (obezite dozu), 1.0 mg doza kıyasla belirgin kilo kaybı avantajı sağlar; bu farklılık merkezi GLP-1R doyumluğuyla ilişkilendirilmektedir.

Gastrik boşalma yavaşlaması oral ilaç emilimini geciktirebilir. Dar terapötik pencereci ajanlarda (varfarin, digoksin, dar aralıklı antibiyotikler) yakın izlem önerilir; CYP enzim etkileşimi yoktur. Oral kontraseptifler emilim gecikmesinden teorik etkilenebilir; ancak klinik anlamlılığı sınırlıdır.

Titrasyon protokolleri hem etkinliği optimize etmek hem de GI tolerabiliteyi artırmak amacını taşır. Örnek: oral semaglutid 3 mg ile başlanır, 4 hafta sonra 7 mg'a, gerekirse 14 mg'a çıkarılır. Subkütan formülasyonlarda da benzer döngüler uygulanır. Bulantı ve kusma dozaj artışlarının ilk 2–4 haftasında zirveye ulaşır ve sonraki haftalarda azalır; bu semptomlar ilaç kesilmesini gerektirmez, ancak titrasyon hızının yavaşlatılması faydalı olabilir.

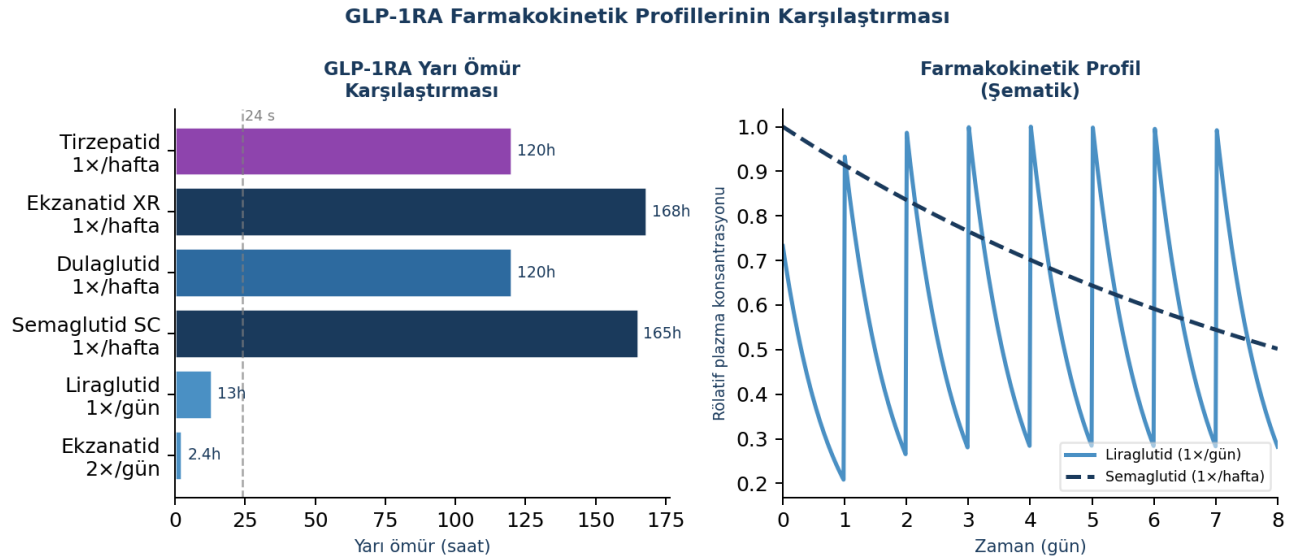
Glukoza bağımlı etki sınıfın en kritik güvenlik özelliğidir: GLP-1R aktivasyonu insülin sekresyonunu potansiyelize eder; normoglisemide KATP kanalı kapatılması için yeterli glikolitik ATP mevcut olmadığından hipoglisemi oluşmaz (bkz. Bölüm 5). Hipoglisemi riski yalnızca insülin veya sülfonilürelerle kombinasyonda anlamlı biçimde artar.

4.3 Özel Popülasyonlar ve Doz Uyarlaması

Albumine bağlı eliminasyon gösteren GLP-1RA'lar (liraglutid, semaglutid, tirzepatid, dulaglutid) renal yetmezlikte doz ayarı gerektirmez; eliminasyonları böbrek fonksiyonundan bağımsızdır (Liu, 2024). Bununla birlik-

te **ağır hepatik yetmezlikte** (Child-Pugh C) bu ajanların güvenliliğine dair klinik veri sınırlıdır; dikkatli kullanım önerilir.

Yaşlı hastalar (≥ 65 yaş): farmakokinetik parametreler klinik anlamlı ölçüde değişmez; doz ayarı gerekmez, ancak GI tolerabilite takibi önerilir. **Gebelik:** GLP-1RA'lar gebelikte kontrendikedir; konsepsiyon planlanıyorsa ilaç kesilmeli, haftalık ajanlar için yeterli yıkama süresi (ekzenatid: 1 ay, semaglutid SC: ≥ 2 ay) beklenmelidir.



Şekil 4.1: GLP-1RA farmakokinetik profillerinin karşılaştırması: $T_{1/2}$ ve uygulama sıklığı

Bölüm 5

Etki Mekanizması

Tablo 5.1: GLP-1R Organ Dağılımı ve Temel Fizyolojik Etkiler

Organ	GLP-1R Etkisi
Pankreas beta	Glukoza bağımlı insülin sekresyonu; beta-hücre korunması
Pankreas alfa	Hiperglisemide glukagon supresyonu
Hipotalamus	Enerji alımı azalması; anoreksi (POMC aktivasyonu)
Mide	Gastrik boşalmanın yavaşlaması; postprandiyal glisemik pik azalması
Kalp	Pozitif inotropik etki; miyokard koruyucu mekanizma
Böbrek	Natriürez; glomerüler hemodinamik düzenlenmesi

Kaynak: (Liu, 2024; Drucker, 2006).

GLP-1 reseptörü (GLP-1R), yedi transmembran helikse sahip Sınıf B GPCR ailesinden bir G-protein bağlı reseptördür; pankreas beta hücrelerinin yanı sıra hipotalamus, beyin sapı, kalp, böbrek ve bağırsakta eksprese edilir (Liu, 2024). Bu geniş dağılım, sınıfın neden yalnızca antidiyabetik değil, pleiotropik klinik etkilere sahip olduğunu açıklar.

5.1 Sinyal İletim Yolağı

Ligand bağlanması iki aşamalıdır: GLP-1'in C-terminal bölgesi önce büyük N-terminal ekstraselüler domaine bağlanır, ardından N-terminal bölgesi transmembran heliks bölgesine girerek reseptörü aktive eder (Holst, 2007). Bu iki adımlı model, seçici agonizm tasarımı için kritik bir çerçeve sunar.

Mekanizma: cAMP/PKA Yolağı: Beta Hücresinde İnsülin Salımı

GLP-1R aktivasyonu □ Gs proteini □ adenilil siklaz □ cAMP □

PKA yolu: cAMP □ PKA □ (1) KATP kanalı fosforilasyonu □ membran depolarizasyonu □ voltaj kapılı Ca^{2+} kanalı açılması □ Ca^{2+} girişi □ insülin granülü ekzositozu; (2) CREB fosforilasyonu □ pro-insülin gen ekspresyonu; (3) beta-hücre korunması (apoptoz □ , proliferasyon □).

EPAC2 yolu: cAMP □ EPAC2 □ Rap1 □ hücre içi Ca^{2+} mobilizasyonu □ PKA'dan bağımsız granül füzyon amplifikasyonu.

Kritik özellik: KATP kanalı kapatılması için yeterli glikolitik ATP gereklidir. Normoglisemide cAMP artışı tek başına ekzositozu tetikleyemez □ intrinsik hipoglisemi riski yoktur (Drucker, 2006).

5.2 Alfa Hücresi ve Glukagon Supresyonu

GLP-1, pankreas alfa hücresindeki GLP-1R üzerinden **hiperglisemik ortamda glukagon salgısını baskılar** (Holst, 2007). Bu etki postprandiyal hiperglisemi kontrolüne iki kanaldan katkı sağlar: insülin artışı ve eş zamanlı glukagon azalması. Hipoglisemide bu etki kaybolur; aksine GIP, hipoglisemide glukagon sekresyonunu stimüle eder. Bu zıt profil, tirzepatid gibi çift GLP-1R / GIPR agonistlerin glukagon regulasyonundaki nüanslı etkisini anlamak için kritik öneme sahiptir.

5.3 Gastrointestinal ve Santral Etkiler

GLP-1R, enterik sinir sisteminde eksprese edilir. GLP-1 aktivasyonu peristaltizmi inhibe ederek gastrik boşalmayı yavaşlatır; bu durum postprandiyal karbonhidrat emilimini yavaşlatarak glisemik piki azaltır ve erken doygunluk hissi oluşturur (Drucker, 2006). Kronik tedavide bu etki kısmen azalır (taşifilaksi), bu nedenle uzun vadede kilo kaybının ağırlıklı bölümü merkezi anoreksi mekanizmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hipotalamus arcuate çekirdeğindeki POMC nöronları GLP-1R eksprese eder ve anoreksijenik α -MSH üretir. Area postrema yüksek GLP-1R yoğunluğuyla bulantı/kusma refleksinin anatomik substratını oluşturur; yüksek doz tedavideki GI yan etkilerin mekanizması budur. Beta-arrestin aracılı reseptör içselleştirilmesi kronik tedavide gerçekleşebilir; ancak klinik anlamda bu toleransın terapötik relevansı sınırlı görünmektedir.

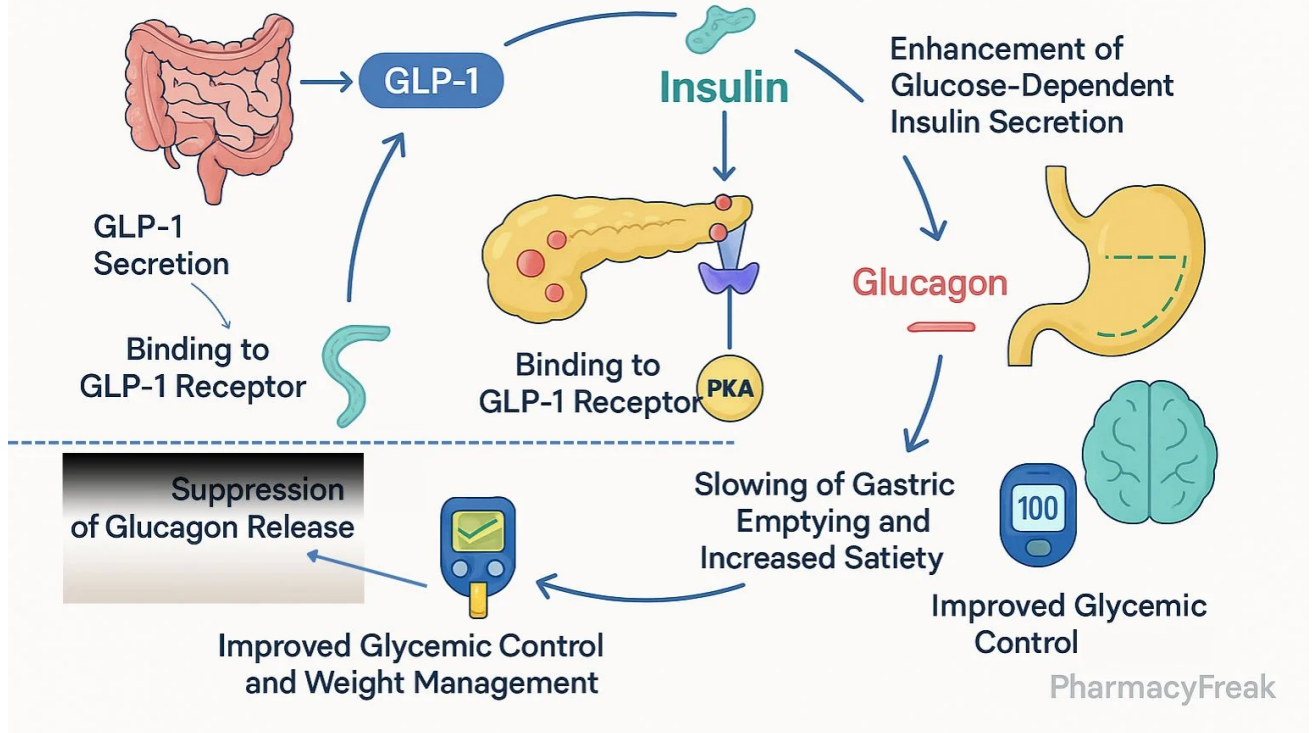
Kardiyovasküler GLP-1R etkileri — direkt miyokard koruma ve natriürez — aşağıdaki klinik bölümlerde detaylı ele alınacaktır; mekanizmanın anlaşılması için bu organ dağılım tablosunu referans olarak kullanmak yerlidir.

5.4 Kardiyoproteksiyon: Mekanistik Temel

GLP-1R'nin miyokardta düşük düzeyde eksprese edilmesi, kardiyovasküler çalışmalarda gözlemlenen MACE azalmasının mekanik temelini kısmen açıklar (Liu, 2024). Önerilen mekanizmalar: (1) GLP-1R bağımlı cAMP artışı miyokard iskemisinde ön koşullanma (preconditioning) sağlar; (2) natriürez ve kan basıncı düşürücü etki kardiyovasküler yükü azaltır; (3) inflamasyon modülasyonu damar duvarı koruma mekanizmaları arasında sayılmaktadır.

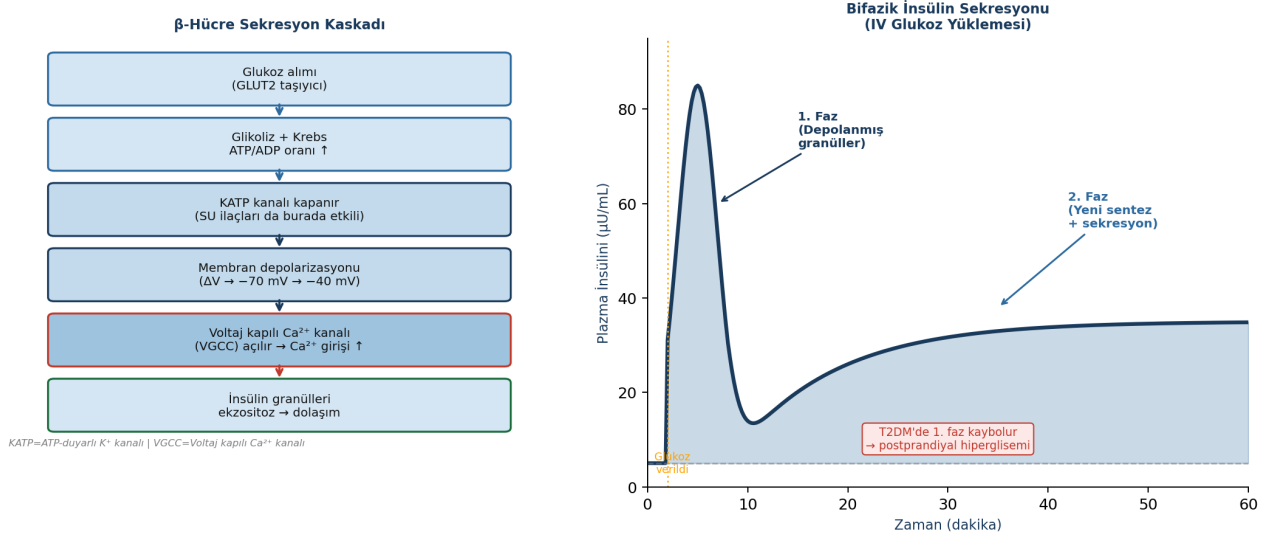
Önemli not: LEADER ve SUSTAIN-6 çalışmalarındaki kardiyovasküler faydanın ne kadarının doğrudan GLP-1R agonizmasından, ne kadarının ağırlık kaybı ve glise-

Mechanism of Action of GLP-1



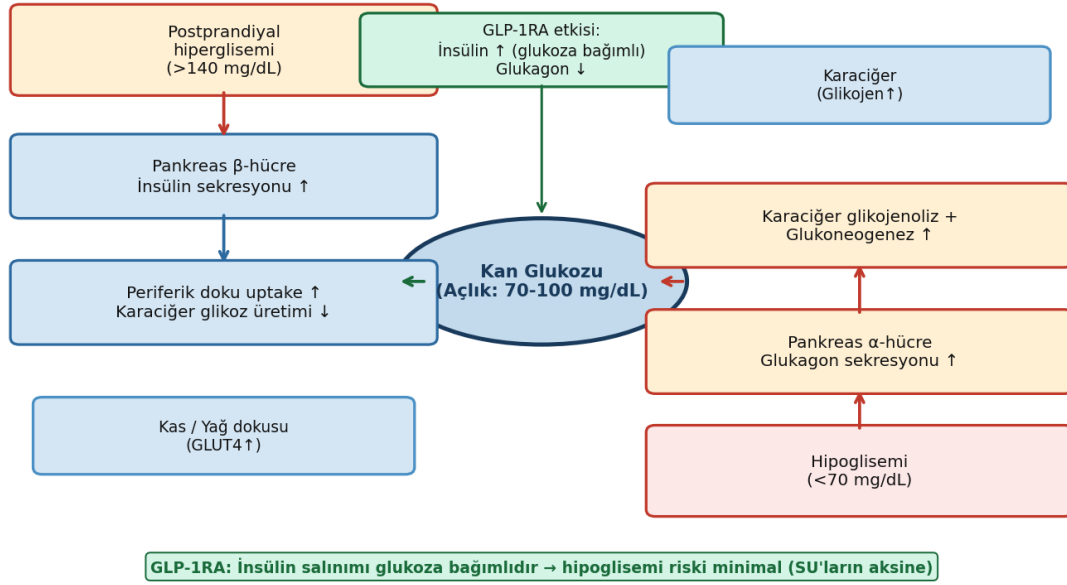
Şekil 5.1: GLP-1'in etki mekanizmasına genel bakış. Bağırsaktan salgılanan GLP-1, pankreasta GLP-1R'ye bağlanarak glukozla bağımlı insülin sekresyonunu artırır ve glukagon salımını baskılar; midede gastrik boşalmayı yavaşlatır; beyinde tokluk sinyali oluşturur. Tüm bu etkiler glisemik kontrolü ve ağırlık yönetimini destekler. PKA: protein kinaz A. (Kaynak: PharmacyFreak, adapte edilmiştir.)

İnsülin Sekresyonu Fizyolojisi: β -Hücre Mekanizması

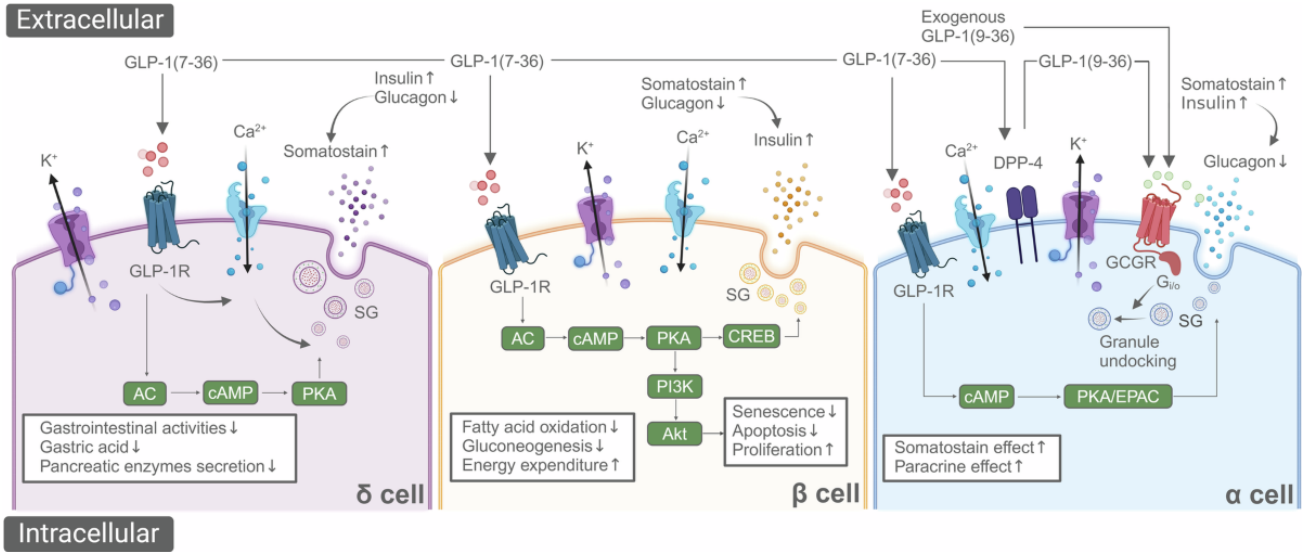


Şekil 5.2: İnsülin sekresyonu fizyolojisi: β -hücre kaskadı ve bifazik insülin profili

İnsülin Regülasyonu: Glukoz Homeostazisi ve Geri Bildirim Döngüsü

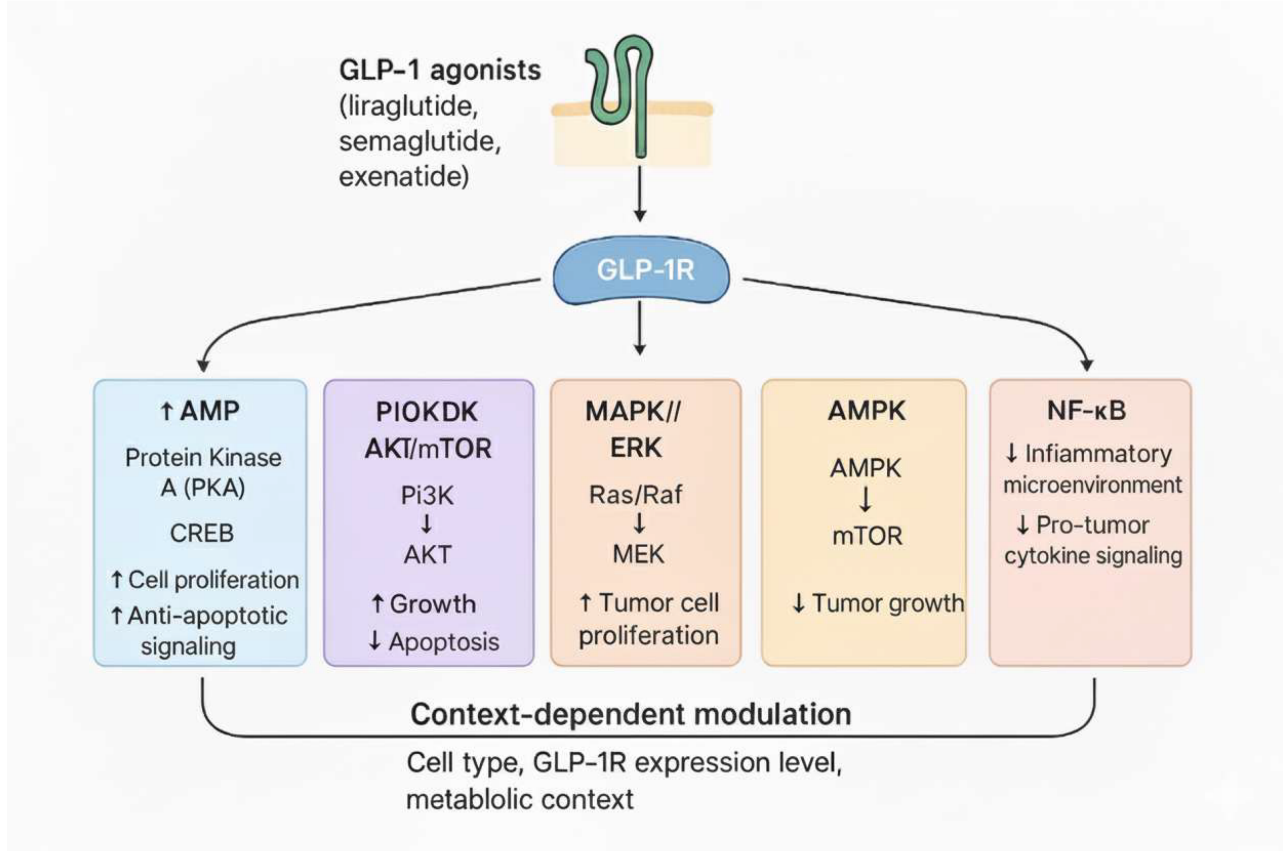


Şekil 5.3: İnsülin regülasyonu: glukoz homeostazisi ve GLP-1RA'nın geri bildirim döngüsündeki rolü



Şekil 5.4: GLP-1(7-36) ve GLP-1(9-36)'nin pankreas adacık hücreleri üzerindeki hücre içi sinyal yolları. Sol — δ hücresi: GLP-1R aracılı AC → cAMP → PKA kaskadı somatostatin sekresyonunu artırır, gastrointestinal aktiviteyi ve pankreatik enzim salgısını azaltır. Orta — β hücresi: cAMP → PKA → CREB ve PI3K → Akt yolları insülin sekresyonunu artırır, yağ asidi oksidasyonunu ve glukoneogenezini azaltır; apoptozu baskılayarak β-hücre kütleini korur. Sağ — α hücresi: DPP-4 tarafından üretilen GLP-1(9-36) fragmanı GCGR üzerinden G_{i/o} sinyali ile cAMP'yi azaltır, granül ayrışmasını engeller ve glukagon sekresyonunu baskılar; GLP-1(7-36)'nin direkt etkisiyle birlikte hiperglisemi kontrolüne katkı sağlar. AC: adenilil siklaz; EPAC: cAMP ile doğrudan aktive olan guanin nükleotid değişirici; SG: sekretuar granül; GCGR: glukagon reseptörü. (Kaynak: Liu 2024, adapte edilmiştir.)

mik kontrolden kaynaklandığı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu ayrım, kardiyovasküler koruma endikasyonunda hasta seçimini etkilediğinden klinik açıdan önemini korumaktadır.



Şekil 5.5: GLP-1 reseptör agonistlerinin (liraglutid, semaglutid, eksenatid) GLP-1R üzerinden tetiklediği bağlam bağımlı sinyal yolları. **cAMP/PKA:** PKA → CREB aktivasyonu hücre proliferasyonunu artırır ve anti-apoptotik sinyali güçlendirir. **PI3K/AKT/mTOR:** PI3K → AKT yolu büyüme uyarır ve apoptozu azaltır. **MAPK/ERK:** Ras → Raf → MEK kaskadı tümör hücre proliferasyonunu artırabilir. **AMPK:** AMPK → mTOR inhibisyonu ile tümör büyümesini baskılar. **NF-κB:** İnflamatuvar mikro-çevreyi ve pro-tümör sitokin sinyalini azaltır. Bu yolların net etkisi; hücre tipi, GLP-1R ekspresyon düzeyi ve metabolik bağlama göre değişir (bağlam bağımlı modülasyon). (Kaynak: [Liu 2024](#), adapte edilmiştir.)

Bölüm 6

Yapı ve Kimya

Tablo 6.1: GLP-1RA Yapısal Modifikasyon ve Yarılanma Ömrü

İlaç	Strateji	T _{1/2}
Ekzenatid	Pozisyon 8'de Gly (doğal DPP-4 rezistansı)	2.4 s
Liraglutid	C16 palmitik asit + albumin bağlanması	13 s
Semaglutid	Aib ⁸ + C18 diasid + çift mini-PEG	7 gün
Dulaglutid	GLP-1 dimeri + IgG4-Fc füzyon	5 gün
Tirzepatid	GIP bazlı iskelet + C18 diasid; GLP-1R/GIPR çift agonist	5 gün

Kaynak: (Singh et al., 2025; Lau et al., 2015).

Doğal GLP-1(7-36)amid, 30 amino asitlik bir peptid-dir ve klinik ajan olarak kullanılamaz: DPP-4 enziminin N-terminalinden gerçekleştirdiği His⁷-Ala⁸ klivajı ~2 dakikada inaktive eder (Holst, 2007). Tüm klinik GLP-1RA'lar bu yıkıma karşı en az bir yapısal koruma içerir. Bu bölüm, iki temel mühendislik stratejisini — amino asit ikamesi ve yağ asidi konjugasyonu — ile bunların farmakokinetik sonuçlarını karşılaştırmalı olarak ele alır.

6.1 Yapısal Modifikasyon Stratejileri

Ekzenatid (ekzandin-4 tabanlı): Pozisyon 8'de Ala yerine Gly; DPP-4 bu bağı tanıyamaz. Ancak renal tübüler sekresyonla elimine edildiğinden eGFR<30'da kontrendikedir.

Liraglutid: Lys³⁴→Arg ikamesi yağ asidi bağlanma bölgesini Lys²⁶'ya kilitler; C16 palmitik asit + mini-PEG spacer aracılığıyla albumine reversibil bağlanma sağlar. Renal filtrasyon ve DPP-4 erişimi birlikte engellenir.

Semaglutid: İki modifikasyonu birleştirir — (1) Aib⁸ (alfa-aminoizobutirik asit) DPP-4 klivajını tamamen bloke eder; (2) C18 okta-dekandioik diasid + iki mini-PEG + γ -glutamik asit linker albumin bağlanma gücünü liraglutiddan daha da artırır. Sonuç: $t_{1/2} \approx 7$ gün.

Mekanizma: Albümin Bağlanması: T_{1/2} Uzatmanın Mekanizması

Semaglutidde C18 diasid, Lys²⁶'ya çift mini-PEG linker aracılığıyla kovalent bağlanır. Bu yapı serum albuminine reversibil ve güçlü bağlanma sağlar (>99%). Albumin bağlı fraksiyon biyolojik olarak inaktiftir; serbest ilaç ile albumin bağlı ilaç dinamik bir denge oluşturur.

Üç sonuç: (1) albumin boyu nedeniyle renal filtrasyon engellidir; (2) DPP-4 erişimi sterik olarak bloke edilir; (3) FcRn reseptörü albumini geri dönüştürdüğü için $t_{1/2}$ dramatik biçimde uzar. Aynı mantık liraglutide de uygulanır; C18 vs C16 zincir uzunluğu T_{1/2}'yi 13 saat ile 7 gün arasında ayırır (Lau et al., 2015).

6.2 Oral Semaglutid: Peptid Yoldan Mideye

Oral semaglutid peptid ilaçların oral yoldan sistemik dolaşıma ulaşabilmesinin ilk klinik kanıtıdır (Lau et al., 2015). SNAC (sodyum N-[8-(2-hidroksibenzoil)amino]kaprilat) taşıyıcısı üç düzeyde çalışır: (1) mide mukozasında lokal asidik mikro-pH tamponu pepsin aktivitesini baskılar; (2) SNAC-semaglutid kompleksi lipofilitesini artırarak transselüler emilimi kolaylaştırır; (3) emilim ağırlıklı olarak midede gerçekleşir — duodenum ve jejunumda değil. Biyoyararlanım ~1%'dir.

Uygulama koşulları kritiktir: **aç karnına**, en fazla **120 mL** su ile, sonrasında **30 dakika** yemeksiz. Bu kuralların ihlali biyoyararlanımı dramatik biçimde azaltır. Yüksek yağlı yemek ya da fazla sıvı SNAC konsantrasyonunu seyreltir; bu da formülasyonun kırılmağını yansıtır.

6.3 Tirzepatid: Dual Agonizm ve İlerideki Yol

Tirzepatid, GIP reseptör sekansı bazlı bir iskelet üzerine GLP-1R agonizmi grafted olarak mühendislenmiştir; her iki reseptörü dengeli biçimde aktive eder (Singh et al., 2025). Pozisyon 2'de Aib DPP-4 rezistansı; C18 diasid albumin bağlanmasını sağlar; GIPR agonizmi GIP'in lipoliz ve gastrik motilite etkilerini de devreye sokar. SURMOUNT faz-3 çalışmasında ~20% ortalama kilo kaybı, bariatrik cerrahi eşiğine yaklaştı.

Boru hattı sınıfın yapısal evrimi sürdüğünü göstermektedir: **retatrutid** GLP-1R, GIPR ve GCGR'yi tek molekülde hedefleyen bir üçlü agonisttir; erken faz verileri ~24% kilo kaybını işaret etmektedir. **Orforglipron** ve **danuglipron** ise küçük moleküllü oral GLP-1R agonistleri olup peptid olmayan iskeletleriyle farklı bir kimyasal uzayı keşfetmektedir; SNAC formülasyonuna bağımlılığı ortadan kaldırmaları beklenmektedir. Bu gelecek perspektifler Bölüm 14'te ele alınacaktır.

GLP-1RA Moleküler Yapı ve Modifikasyon Şeması

Yapısal Modifikasyonlar

Doğal GLP-1(7-36)amide — $T_{1/2} \approx 2$ dak

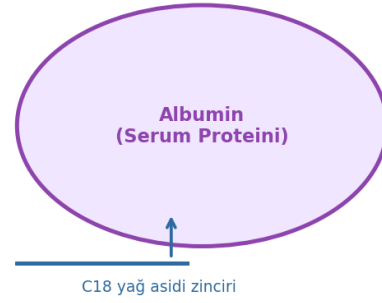


Semaglutid Modifikasyonları

Pozisyon 8: Aib (DPP-4 direnci)	Pozisyon 26: Lys→Arg (Albumin bağlanma)	Pozisyon 34: C18 yağ asidi (Albumin bağlanma)
------------------------------------	--	--

Sonuç: $T_{1/2} \approx 165$ saat → 1x/hafta uygulama

Albumin Bağlanma Mekanizması



Serbest fraksiyon: ~0.1%
Albumin-bağlı: ~99.9% → Glomerüler filtrasyona dirençli
→ Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez

Şekil 6.1: GLP-1RA moleküler yapı ve modifikasyon şeması: albumin bağlanma mekanizması

Kısım II

Klinik Farmakoloji

Bölüm 7

Klinik Kullanım: Tip 2 Diyabet

Yao ve arkadaşlarının BMJ 2024 ağ meta-analizine göre semaglutid 1 mg T2DM’de HbA_{1c}’yi plaseboya kıyasla ortalama –1.5––1.8% azaltırken tirzepatid 15 mg –2.0––2.4% azalma sağlamaktadır; bu etki büyüklüğü DPP-4i ($\approx -0.6\%$) ve SGLT2i ($\approx -0.8\%$) sınıflarını belirgin biçimde geride bırakmaktadır (Yao et al., 2024; Karagiannis et al., 2024).

7.1 Kanıt Tabanı

GLP-1RA’lar glisemik etkinlik meta-analizlerinde tutarlı biçimde üst sıralarda yer almaktadır. Yao ve ark. (BMJ, 2024, $n > 200$ RKÇ) semaglutid 1 mg için –1.57% (95% CI –1.72 – –1.42), tirzepatid 15 mg için –2.24% (95% CI –2.54 – –1.95) HbA_{1c} düşüşü bildirmiştir. NNT kavramı açısından: semaglutid ile HbA_{1c} <7% hedefine ulaşmak için 4–5 hasta tedavi edilmelidir (vs DPP-4i’da 10–12). Karagiannis ve ark. (Diabetologia, 2024) tirzepatid’in semaglutid’e kıyasla glisemik üstünlüğünü ağ meta-analizle doğrulamıştır (Karagiannis et al., 2024).

SUSTAIN programı (7 faz III RKÇ) semaglutid’in günlük insülinde dahi üstün olduğunu göstermiştir; SUSTAIN-6 CVOT’unda (3.297 hasta, 2 yıl) HbA_{1c} düşüşü –1.1% (semaglutid 1 mg) vs –0.4% (plasebo) olarak raporlanmıştır (Marso et al., 2016b). Bulantı oranı %20 (semaglutid) vs %5 (plasebo); ciddi bulantı nedeniyle kesilme <5%. Kilo-glisemi kombinasyonunu hedefleyen farmakologlar için bu denge en elverişli profillerden birini sunmaktadır.

Kanıt Düzeyi: Kanıt Düzeyi A — Glisemik Üstünlük

Semaglutid 1 mg ve tirzepatid 15 mg, T2DM’de HbA_{1c} azaltmada tüm oral antidiyabetiklerden istatistiksel olarak üstündür (ağ meta-analiz, $n > 200$ RKÇ). Tirzepatid’in çift agonist yapısı (GIP+GLP-1) bu üstünlüğe katkıda bulunmaktadır. **Kanıt: Ia (çok sayıda büyük RKÇ ve ağ meta-analiz, 2024).** HbA_{1c} $\leq 7\%$ hedefi için en etkili farmakolojik seçeneklerdir (Yao et al., 2024; Karagiannis et al., 2024). Kombinasyon rejimleri (GLP-1RA + SGLT2i) ek kardiyorenal fayda sunmaktadır (Colombijn et al., 2026).

7.2 Klinik Uygulama

T2DM tedavisinde GLP-1RA seçimi artık yalnızca HbA_{1c} bazlı değil, komorbidite odaklıdır: ASCVD veya yüksek KV riski varlığında GLP-1RA veya SGLT2i önce; kalp yetmezliği veya KBH baskınsa SGLT2i önce, GLP-1RA kombinasyona eklenebilir; obezite baskın tablolarla semaglutid 2.4 mg veya tirzepatid öne çıkar; maliyet ve erişim kısıtı varsa dulaglutid veya liraglutid tercih edilir (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024; Qaseem et al., 2024). Metformin zo-

Tablo 7.1: GLP-1RA Glisemik Etkinlik ve CVOT Özeti

İlaç	HbA _{1c} Azalması	CVOT HR	Çalışma
Liraglutid	–1.0– –1.5%	0.87*	LEADER
Semaglutid SC 1 mg	–1.5– –1.8%	0.74*	SUSTAIN-6
Dulaglutid	–0.7– –1.4%	0.88*	REWIND
Tirzepatid 15 mg	–2.0– –2.4%	Devam	SURPASS

*Üstünlük kanıtlandı. Kaynak: (Marso et al., 2016a,b; Gerstein et al., 2019; Karagiannis et al., 2024).

runlu başlangıç statüsünü yitirmiştir; ASCVD varlığında GLP-1RA birinci basamakta kullanılabilir.

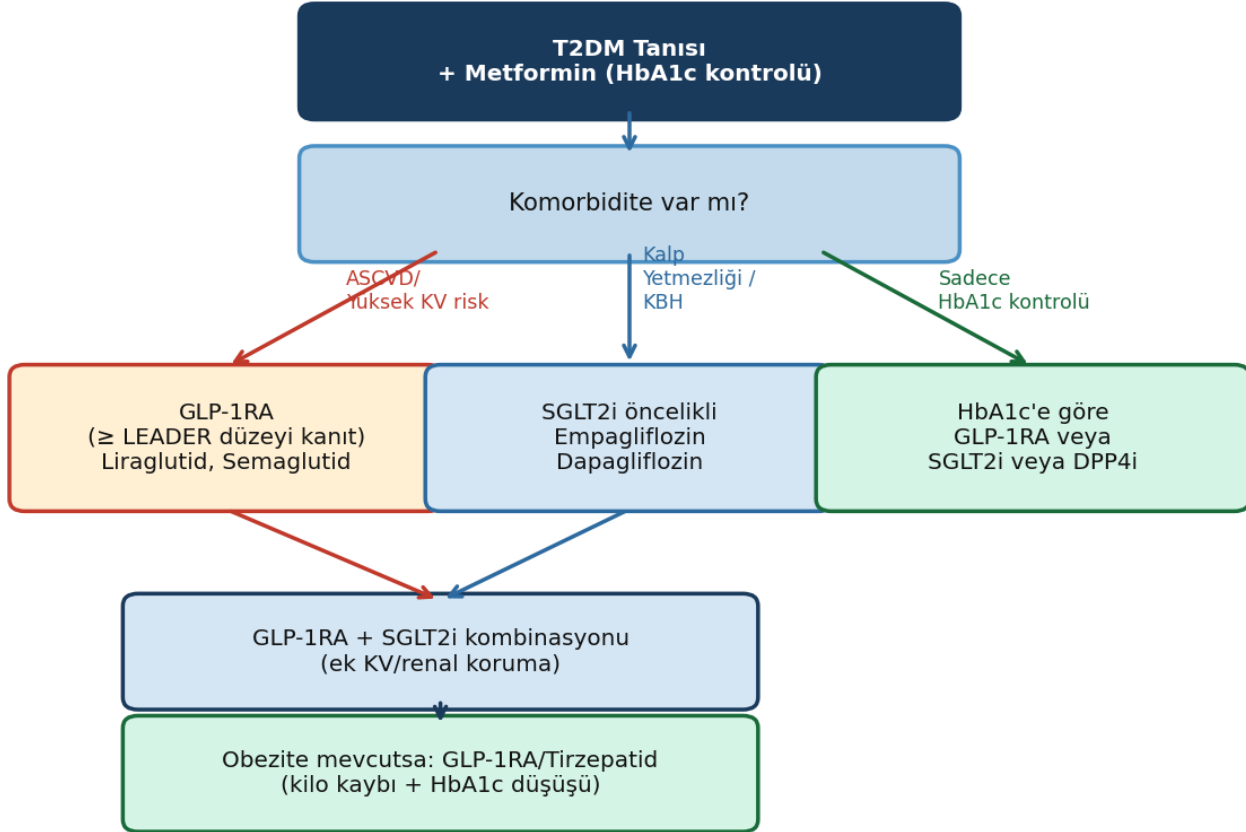
Titrasyon: liraglutid 0.6 mg □ 1.2 mg □ 1.8 mg (haftalık adımlar); semaglutid SC 0.25 mg □ 0.5 mg □ 1.0 mg (4-haftalık adımlar). GLP-1RA ile SGLT2i kombinasyonu mekanizma tamamlayıcılığı nedeniyle güçlü bir seçenektir: GLP-1RA postprandiyal kontrolü ve kilo kaybını sağlarken SGLT2i kardiyak ön-yük ile renal progresyonu geciktirir (Colombijn et al., 2026). Ekzenatid eGFR <30 mL / dk’da kontrendikedir; diğer ajanlar renal doz ayarı gerektirmez.

Klinik Perspektif: Diyabette GLP-1RA Seçim Algoritması

ASCVD/yüksek KV riski: GLP-1RA veya SGLT2i ilk basamak (HbA_{1c}’den bağımsız). **Kalp yetmezliği/KBH:** SGLT2i önce; GLP-1RA eklenebilir. **Obezite baskın:** Semaglutid 2.4 mg veya tirzepatid. **Kontrendikasyonlar:** Kişisel / aile meduller tiroid kanseri veya MEN-2 öyküsü (tüm ajanlar mutlak); pankreatit öyküsü (görel); eGFR <30 ekzenatid için kontrendike. Retinopati öyküsünde hızlı HbA_{1c} düşüşünden kaçın (American Diabetes Association Professional Practice Committee, 2024).

GLP-1RA’lar T2DM tedavisinde yalnızca glisemik değil, kardiyovasküler ve renal korucu rolleriyle de ön plana çıkmaktadır; hasta komorbidite profili ilaç seçiminin merkezindedir. Tirzepatid’in ortaya koyduğu glisemik üstünlük, sınıfı yeni bir evreye taşımış; tek ajan ile hem %2’nin üzerinde HbA_{1c} azalması hem de %20’yi aşan kilo kaybı artık klinik gerçeklik haline gelmiştir (Frías et al., 2021).

ADA 2024 T2DM Tedavi Algoritması: Komorbidite Odaklı İlaç Seçimi



KBH: kronik böbrek hastalığı | ASCVD: aterosklerotik KKH | KV: kardiyovasküler

Şekil 7.1: ADA 2024 T2DM tedavi algoritması: komorbidite odaklı ilaç seçimi

Bölüm 8

Klinik Kullanım: Obezite

STEP 1 çalışmasında semaglutid 2.4 mg SC, 68 haftada ortalama -14.9% vücut ağırlığı kaybı sağlarken placebo grubunda -2.4% gözlemlendi (Wilding et al., 2021). SURMOUNT-1’de tirzepatid 15 mg, 72 haftada -22.5% ile bireysel ilaç tarihinde kaydedilen en yüksek kilo kaybını ortaya koymuş; $\geq 25\%$ eşikini aşmıştır (Jastreboff et al., 2022). Bu rakamlar bariatrik cerrahi dışındaki tüm farmakolojik yaklaşımların üstünde olup obezite alanında gerçek bir kırılma noktasını temsil etmektedir.

8.1 Kanıt Tabanı — STEP ve SURMOUNT Programları

STEP 1 (1.961 hasta, placebo kontrollü) semaglutid 2.4 mg için $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ kilo kaybı elde ettiğini göstermiştir (Wilding et al., 2021). STEP 2 (T2DM’li obezler): -9.6% vs -3.4% placebo; STEP 3 (yoğun yaşam tarzı müdahalesi kombinasyonu): -16.0% vs -5.7% . STEP 4 tedavi sürdürme verisi, semaglutid devam grubunda ek -7.9% kilo kaybı; placeboya geçişte $+6.9\%$ geri alım kayıtlıdır (Rubino et al., 2021). Bu son bulgu kronik hastalık modelini zorunlu kılmaktadır.

SURMOUNT-1 (2.539 hasta, 72 hafta) tirzepatid 5 mg, 10 mg ve 15 mg için sırasıyla -15.0% , -19.5% , -22.5% ortalama kilo kaybı sunmuştur (Jastreboff et al., 2022). Liraglutid 3 mg (SCALE; erken kıyaslama referansı): -5% -8% ortalama kilo, semaglutid’e kıyasla belirgin şekilde düşük. Wharton ve ark. (2024) semaglutid vs tirzepatid gerçek dünya kohortunda ($n=18.386$) 12. ayda -8.3% vs -14.7% , $\geq 15\%$ eşik 18.1% vs 42.3% olarak raporlamıştır (Wharton et al., 2024).

Kanıt Düzeyi: Kanıt Düzeyi A — Obezitede Kilo Kaybı Üstünlüğü

STEP ve SURMOUNT programları, semaglutid 2.4 mg ve tirzepatid 15 mg’ın obezitede $\geq 15\%$ kilo kaybı kapasitesini birden fazla büyük RKÇ ile kanıtlamaktadır. Bu etki büyüklüğü cerrahi dışında hiçbir farmakolojik yaklaşımla ulaşılamamıştır. Tirzepatid’in çift GIP/GLP-1 agonizmi, ilave hipotalamik sinerjizm üzerinden daha yüksek bir setpoint düşüşü sağlar. **Kanıt: Ia (büyük placebo kontrollü RKÇ, 2021–2024)** (Jastreboff et al., 2022; Wilding et al., 2021).

8.2 Klinik Uygulama

Obezite artık yaşam tarzı sorunu değil, hipotalamik melanokortik yolak disregülasyonuna dayanan kronik nörobiyolojik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. GLP-1RA bu yolla doğrudan etki ederek kronik kilo yönetimi sağlar; tedavi kesildiğinde setpoint mekanizmaları

Tablo 8.1: Onaylı Obezite GLP-1RA’ları: Karşılaştırmalı Kilo Kaybı

İlaç	Ortalama Kilo Kaybı	Doz	Çalışma
Liraglutid 3 mg	$\sim -5\%$ -8%	SC $1 \times$ /gün	SCALE
Semaglutid 2.4 mg	-14.9%	SC $1 \times$ /hafta	STEP 1
Tirzepatid 15 mg	-22.5%	SC $1 \times$ /hafta	SURMOUNT-1

Kaynak: (Wilding et al., 2021; Jastreboff et al., 2022).

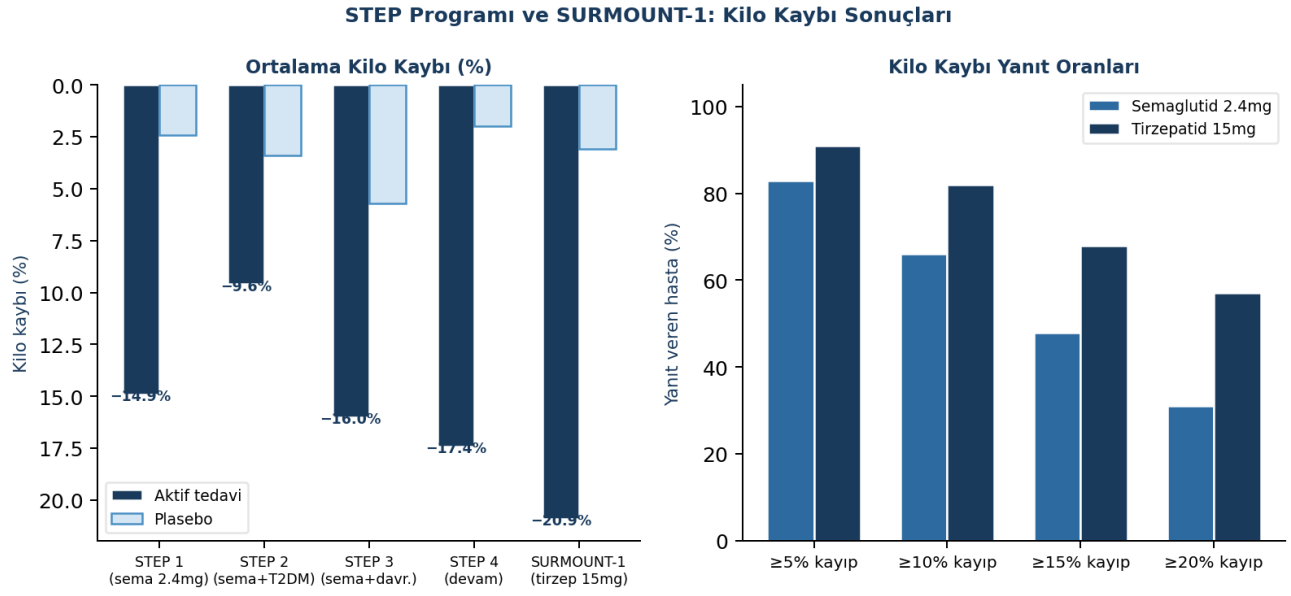
devreye girer ve ağırlık önceki değerlere döner (Rubino et al., 2021). Bu nedenle obezite farmakoterapisi kronik hastalık çerçevesinde planlanmalıdır.

Hasta seçimi: BMI ≥ 30 kg/m² veya BMI ≥ 27 kg/m² + komorbidite (T2DM, hipertansiyon, dislipidemi). Semaglutid titrasyon şeması: 0.25 mg/hafta (4 hafta) $\square$ 0.5 mg $\square$ 1.0 mg $\square$ 1.7 mg $\square$ 2.4 mg; 16 haftada hedef doza ulaşılır. SELECT çalışmasında (T2DM olmayan ASCVD’li obezler, $n=17.604$) semaglutid 2.4 mg MA-CE’yi $\geq 20\%$ azalttı (Lincoff et al., 2023); glukoz bağımsız KV fayda kanıtlanmıştır.

Klinik Perspektif: Obezitede Tedavi Başlangıç Kriterleri

Endikasyon: BMI ≥ 30 veya BMI ≥ 27 + komorbidite. **AHA/ACC 2023:** Yaşam tarzı müdahalesi + farmakoterapi kombinasyonu tercih edilmelidir. **Eskalasyon:** $<5\%$ kilo kaybı 16 haftada yetersizlik göstergesi; bariatrik cerrahi değerlendirilmeli (BMI ≥ 40 veya ≥ 35 + komorbidite). **Kontraendikasyonlar:** Medüller tiroid kanseri veya MEN-2 öyküsü; gebelik. Sarkopenisi olan yaşlı hastalarda direnç egzersizi mutlaka eklenmeli (Wilding et al., 2021).

GLP-1RA’lar obezite tedavisini paradigmatik biçimde dönüştürmüştür; nörobiyolojik hastalık anlayışı hem tedavi süresini hem de hasta eğitimini doğrudan etkiler. Tedavinin kronik olduğu bilinciyle başlanan farmakoterapi kilo kaybının yanı sıra KV ve metabolik komorbiditelerin iyileşmesi ek kazanımlar sunar. Tirzepatid’in 2023’te obezite endikasyonunu almasıyla birlikte semaglutid ile nesil arası seçim, klinisyenin önündeki güncel bir karar haline gelmiştir (Qin et al., 2024; Cai et al., 2024).



Şekil 8.1: STEP programı kilo kaybı sonuçları özeti

Bölüm 9

Kardiyovasküler Etkiler

LEADER çalışması (liraglutid, $n=9.340$): MACE HR 0.87 (95% CI 0.78–0.97, $p=0.01$); SUSTAIN-6 (semaglutid 1 mg SC, $n=3.297$): HR 0.74 (95% CI 0.58–0.95, $p=0.02$). GLP-1RA, aterosklerotik KVH olan T2DM hastalarında MACE riskini anlamlı düzeyde azaltmaktadır (Marso et al., 2016a,b). Bu bulgular sınıfın antidiyabetik etkinliğinin çok ötesine geçtiğini göstermiştir.

9.1 Kanıt Tabanı — CVOT Çalışmaları

LEADER (liraglutid, medyan 3.8 yıl, $n=9.340$): 3 noktalı MACE için HR 0.87; mutlak risk azalması %1.9; NNT 53. KV ölüm bileşeninde HR 0.78 ($p=0.007$) ile daha güçlü sinyal alınmıştır (Marso et al., 2016a). SUSTAIN-6 (semaglutid 0.5/1 mg SC, 2 yıl, $n=3.297$): MACE HR 0.74, özellikle inme bileşeninde %39 göreceli azalma (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.99) diğer GLP-1RA'lardan belirgin şekilde öne çıkmaktadır (Marso et al., 2016b). Mekanizma: eNOS aktivasyonu, makrofaj köpük hücre dönüşümünün inhibisyonu ve hsCRP azalması katkıda bulunur.

REWIND çalışması (dulaglutid, $n=9.901$, medyan 5.4 yıl) HR 0.88 ile daha uzun takip süresinde ve daha düşük riskli popülasyonda (MACE öncesi yalnızca %31'i) üstünlük bildirmiştir (Gerstein et al., 2019). HARMONY Outcomes (albiglutid, $n=9.463$): HR 0.78, $p=0.0006$; en güçlü göreceli etki. AMPLITUDE-O (efpeglenatide, 2021): HR 0.73, SGLT2i kullanımından bağımsız KV fayda. SELECT (semaglutid 2.4 mg, T2DM'siz obezler, $n=17.604$): HR 0.80, $p<0.001$ — glukoz bağımsız KV koruma kanıtlanmıştır (Lincoff et al., 2023).

Kanıt Düzeyi: Kanıt Düzeyi A — MACE Azalması

Beş büyük CVOT (LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, HARMONY, SELECT) GLP-1RA'nın MACE'yi %13–%26 göreceli azalttığını kanıtlamıştır. İnme azalması semaglutid'de en belirgindir (HR 0.61 SUSTAIN-6). Glukoz kontrolünden bağımsız KV fayda, SELECT çalışmasıyla ispatlanmıştır. **Kanıt: Ia (çok sayıda büyük RKC, $n>50.000$ hasta toplamı)** (Marso et al., 2016a,b; Gerstein et al., 2019; Lincoff et al., 2023).

9.2 Klinik Uygulama

Hasta seçimi: tanımlanmış ASCVD (MI, inme, PAD) veya yüksek KV riskli T2DM. Bu hastalarda GLP-1RA, DPP-4i'ye tercih edilmelidir; DPP-4i KV üstünlük sağlamamıştır (TECOS, EXAMINE). GLP-1RA ile SGLT2i kombinasyonu güçlü bir seçenektir: GLP-1RA aterosklerotik olay azaltımı için (MACE, inme) üstünken, SGLT2i kalp yetmezliği hospitalizasyonu ve renal progresyonu geciktirmek için tercih edilir (Garg et al., 2025; Colom-

bijn et al., 2026). eGFR <30 'da SGLT2i etkisiz; GLP-1RA (liraglutid, semaglutid) renal doz ayarı gerektirmez.

Kardiyak hız artışı (+2–+5 atım/dak): GLP-1RA sınıfının bilinen bir etkisi; klinik önemi sınırlı, ancak bazal taşikardisi olan hastalarda değerlendirilmelidir. Kalp yetmezliği (HFrEF) ile ilgili Galli ve ark. meta-analizi (JACC, 2025, $n=99.599$) HF hospitalizasyonunda nötr etki bildirmiştir; HFpEF'de ise STEP-HFpEF çalışması semptom ve egzersiz kapasitesinde iyileşme göstermiştir.

Klinik Perspektif: KV Korumalı Hastalarda GLP-1RA Endikasyonu

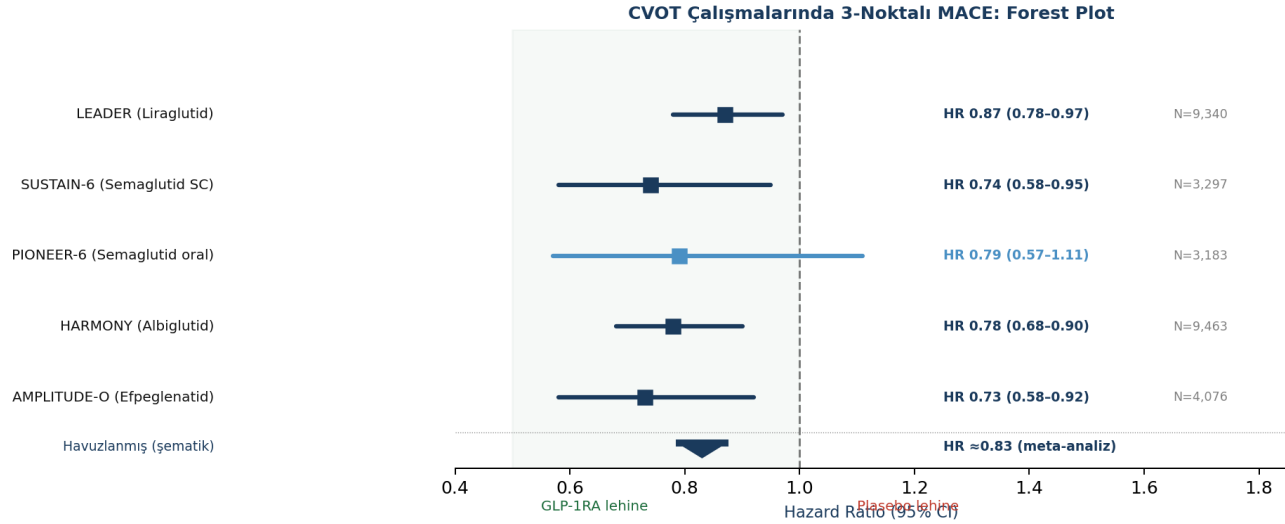
Birinci basamak: ASCVD + T2DM'de GLP-1RA veya SGLT2i (HbA1c'den bağımsız). **ASCVD baskın:** Semaglutid veya liraglutid öne çıkar. **Kalp yetmezliği/KBH:** SGLT2i önce; GLP-1RA eklenir. **eGFR <30 :** SGLT2i kontrendike; GLP-1RA tek başına kullanılabilir. **T2DM olmayan obez ASCVD:** Semaglutid 2.4 mg (SELECT kanıtı) (Lincoff et al., 2023).

GLP-1RA'nın KV koruyucu etkisi sınıfı antidiyabetikten kardiyoprotektüel ajana dönüştürmüştür; ASCVD olan her T2DM hastasında etkin MACE azaltımı hedeflenir. Galli ve ark. büyük meta-analizi (JACC, 2025, $n=99.599$) tüm büyük CVOT verilerini birleştirerek GLP-1RA'nın MACE, kardiyak ölüm, MI ve inme üzerinde tutarlı ve sınıf etkisi olduğunu doğrulamıştır (Galli et al., 2025). Bu sınıf etkisi, hasta bazında en güçlü bireysel CVOT kanıtına sahip semaglutid veya liraglutid ile başlanmasını desteklemektedir; aynı zamanda kombine tedavinin (GLP-1RA + SGLT2i) potansiyelini vurgular.

Tablo 9.1: GLP-1RA Kardiyovasküler Sonlanım Çalışmaları (CVOT) Karşılaştırması

Çalışma	İlaç	N	Takip	MACE HR (95% CI)	Sonuç
LEADER	Liraglutid	9.340	3.8 yıl	0.87 (0.78–0.97)	Üstünlük
SUSTAIN-6	Semaglutid SC	3.297	2.1 yıl	0.74 (0.58–0.95)	Üstünlük
REWIND	Dulaglutid	9.901	5.4 yıl	0.88 (0.79–0.99)	Üstünlük
HARMONY	Albiglutid	9.463	1.6 yıl	0.78 (0.68–0.90)	Üstünlük
SELECT	Semaglutid 2.4 mg	17.604	3.3 yıl	0.80 (0.72–0.90)	Üstünlük†

†T2DM olmayan obez ASCVD hastalarında. Kaynak: (Marso et al., 2016a,b; Gerstein et al., 2019; Hernandez et al., 2018; Lincoff et al., 2023).



Şekil 9.1: CVOT çalışmalarında MACE sonuçları karşılaştırması (forest plot)

Bölüm 10

Nörolojik ve Psikiyatrik Etkiler

Tseng ve ark. ağ meta-analizi (BMC Medicine, 2025) GLP-1RA'ların Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara karşı anlamlı profilaktik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır; gözlemsel çalışmalarda GLP-1RA kullanımının Alzheimer insidansında % 53 göreceli azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Tseng et al., 2025; Wang et al., 2024). Bu bulgular onaylı endikasyon kapsamı dışında olmakla birlikte klinisyenin radar ekranına girmiş durumdadır.

10.1 Nörodejeneratif Hastalıklarda Kanıt

GLP-1 reseptörleri hipokampus, substantia nigra ve prefrontal kortekste eksprese edilmekte; bu dağılım nöroprotektif potansiyeli açıklamaktadır. Liraglutid'in Parkinson hastalığında nöroprotektif etkisi küçük pilot RKÇ'de test edilmiş (12 hasta, 1 yıl); substantia nigra volümü korunmuş, motor gerileme yavaşlamıştır (Wang et al., 2024). PMC12418562 (2025) büyük kayıt kohortunda semaglutid kullanımının Alzheimer insidansı ile negatif bağıntısını gösteren gözlemsel veri sunmaktadır. Tseng ve ark. (BMC Med, 2025) ağ meta-analizi GLP-1RA ile SGLT2i arasında Parkinson'a karşı GLP-1RA lehine daha güçlü etki tahmini ortaya koymuştur (Tseng et al., 2025).

Psikiyatrik etki boyutu iki farklı sinyal içermektedir. Birincisi: Chen ve ark. meta-analizi (Am J Geriatr Psychiatry, 2024) GLP-1RA'nın depresyon skoru üzerinde hafif düzeltici etkisini (SMD -0.28, 95% CI -0.45 - -0.10) göstermiştir (Chen et al., 2024). İkincisi: Eshraghi ve ark. (EClinicalMedicine, 2025) GLP-1RA'nın alkol tüketimini azalttığını (SMD -0.31) ve yiyecek isteğini baskıladığını bağımsız meta-analizle belgelemiştir; merkezi ödül yolları (mesolimbik dopamin) üzerinden etki öngörülmektedir (Eshraghi et al., 2025). İntihar riski sinyali: Ebrahimi ve ark. (JAMA Psychiatry, 2025) meta-analizi istatistiksel artış saptamamış; Ueda ve ark. (JAMA Intern Med, 2024) İsveç kohortunda GLP-1RA kullanımı ile intihar ölümü arasında ilişki bulunmadığını göstermiştir (Ebrahimi et al., 2025; Ueda et al., 2024).

Kanıt Düzeyi: Kanıt Düzeyi B/C — Nörolojik ve Psikiyatrik Etkiler

Nörodejeneratif hastalıklarda GLP-1RA'ya dair kanıt gözlemsel ve pilot RKÇ düzeyindedir (Kanıt Düzeyi B-C). Alzheimer ve Parkinson için onaylı endikasyon bulunmamaktadır. Depresyon ve bağımlılık alanındaki meta-analiz verileri umut verici ancak doğrulama gerektirmektedir. İntihar riski artışına dair nedensel kanıt mevcut değildir; mevcut en büyük kohort çalışmaları artış saptamamıştır (Ebrahimi et al., 2025; Ueda et al., 2024; Tseng et al., 2025).

Tablo 10.1: GLP-1RA Nörolojik Etki Özeti

Hedef Hastalık	Klinik Etki	Kanıt Düzeyi	Statü
Alzheimer	İnsidans ↓ (gözlemsel)	C	Araştırma
Parkinson	Motor gerileme yavaşlama	B	Pilot RKÇ
Depresyon	Skor iyileşmesi (SMD -0.28)	B	Meta-analiz
Alkol kullanımı	Tüketim azalması	B	Meta-analiz
İntihar riski	Artış yok (kohort)	B	Güvenlik ve risi

Kaynak: (Tseng et al., 2025; Chen et al., 2024; Ebrahimi et al., 2025; Eshraghi et al., 2025).

10.2 Klinik Uygulama

Güncel pratik: nöroproteksiyon onaylı bir endikasyon değildir; GLP-1RA reçete edilirken nörolojik komorbiditeler ek engel teşkil etmez. Psikiyatrik komorbidite (depresyon, alkol kullanım bozukluğu) varlığı GLP-1RA kullanımı için kontrendikasyon oluşturmamakta; tam tersine olası ek yarar konusunda bilinçli izlem önerilmektedir. Ajanlara ait uyarı etiketleri intihar düşüncesi için periyodik tarama önermekte olup bu durum nedensel kanıt değil, düzenleyici ihtiyat ilkesini yansıtır.

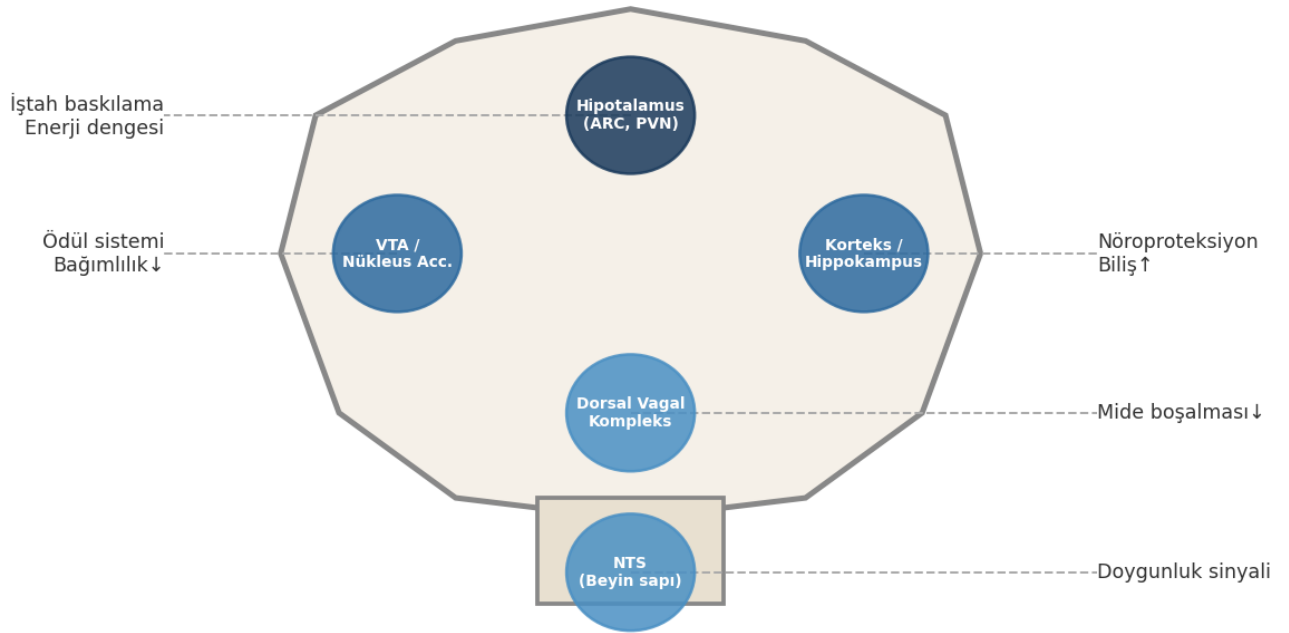
Pratik öneri: Nörodejeneratif risk faktörü taşıyan T2DM veya obez hastada GLP-1RA tercihi için ek nörolojik güdü geçerlidir; ancak bu endikasyon için ayrı bir ilaç yazılmamalıdır. Gelecek planlar bölümü (Bölüm 14) Parkinson ve Alzheimer alanındaki devam eden RKÇ'leri özetlemektedir.

Klinik Perspektif: Nörolojik İzlem Önerileri

Onaylı değil: GLP-1RA nörodejeneratif veya psikiyatrik endikasyonla yazılmaz. **İzlem:** İlk 4 haftada ruh hali değişikliği sorgulanması; depresyon anamnezi olan hastalarda daha sıkı takip. **Alkol azaltımı:** Bağımlılık klinikleriyle koordineli kullanım; kanıt olmakla birlikte off-label. **İntihar sinyali:** Mevcut kanıt artışı desteklememekte; etiketteki uyarı kaldırılmadığından belge notunda kaydedilmeli (Ebrahimi et al., 2025).

GLP-1RA'nın nörolojik ve psikiyatrik alandaki etkileri erken-evre kanıtla sınırlı olsa da metabolik komorbidite zemininde gözlenen bulgular biyolojik açıdan tutarlıdır; tamamlayıcı RKÇ sonuçları önümüzdeki 3–5 yılda netleşecektir.

GLP-1 Reseptörünün Beyin Bölgelerindeki Dağılımı ve Fonksiyonu



GLP-1R: Hipotalamus, beyin sapı, limbik sistem ve kortekste eksprese edilir
Semaglutid BBB geçişi sınırlı; ağırlıklı olarak sirkumventriküler organlar üzerinden etki

Şekil 10.1: GLP-1 reseptörünün beyin bölgelerindeki dağılımı

Bölüm 11

Yan Etkiler ve Güvenlilik

Meta-analizlerde GLP-1RA sınıfının en sık yan etkileri gastrointestinal kökenlidir: bulantı %15–44, kusma %7–24, ishal %9–21 arasında bildirilmektedir. Bu belirtiler çoğunlukla tedavinin ilk 4–8 haftasında görülür ve doz titrasyonu uygulandığında büyük çoğunluğu kendiliğinden geçer; ilacı bıraktıracak nitelikte ciddi GI advers olay gelişme oranı %5'in altında kalmaktadır (Liu, 2024; Marso et al., 2016b).

11.1 Gastrointestinal Yan Etkiler

Bulantı ve kusma, GLP-1RA'nın mide boşalmasını geciktirmesi ve merkezi sinir sistemindeki area postrema nöronlarını aktive etmesi ile açıklanmaktadır. SUSTAIN programında semaglutid 1 mg ile bulantı %20, plasebo da %5 oranında raporlanmıştır. Tirzepatid 15 mg içeren SURMOUNT-1'de ise bulantı %31, kusma %13, ishal %17 görülmüş; bu oranlar liraglutid 3.0 mg ile karşılaştırıldığında benzer ya da biraz daha yüksektir. Kabızlık tirzepatide özgü bir patern sergilemekte (%11 vs plasebo %4), muhtemelen GIP bileşeninin barsak motilitesi üzerindeki etkisiyle ilişkilidir (Liu, 2024; Lau et al., 2015).

Gastrointestinal olmayan advers etkiler arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem, kaşıntı; %5–8), kalp hızında hafif artış (+2–+5 atım/dak) ve safra kesesi komplikasyonları yer almaktadır. Kolelitiyazis riski özellikle hızlı kilo kaybıyla ilişkili olup liraglutid 3.0 mg ile %2.2 vs plasebo %0.8 raporlanmıştır. Akut pankreatit sinyali gözlemsel çalışmalarda tartışmalı kalmaktadır (OR %1.1–1.5 arasında); büyük CVOT'larda istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Tiroid C-hücresi hiperplazisi yalnızca rodent modellerinde gösterilmiş olup terapötik dozlarda insanda MTC riskini artırdığına dair kanıt yoktur (Drucker, 2006; Marso et al., 2016a).

Klinik Uyarı: Klinik Uyarı: Kontrendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Kişisel veya aile öyküsünde meduller tiroid karsinomu (MTC)
- MEN tip 2 (Multiple Endokrin Neoplazi tip 2)

Rölatif kontrendikasyonlar / dikkatli izlem:

- Aktif pankreatit (geçirilmiş pankreatit: rölatif kontrendikasyon; klinik değerlendirme şart)
- Diyabetik gastroparezi — mide boşalması daha da yavaşlayabilir
- Ciddi dehidrasyon riski taşıyan GI yanıtlar — ilaç geçici durdurulmalı

Tiroid C-hücresi etkisi rodent spesifik; terapötik dozlarda insan MTC riski artışı **kanıtlanmamıştır**. Bununla birlikte, MTC/MEN2 öyküsü varlığında tedavi başlanmamalıdır (Liu, 2024).

11.2 Klinik Yönetim

Gastrointestinal yan etkilerin yönetiminde doz titrasyonu birincil stratejidir. Semaglutid SC: 0.25 mg/hafta ile başlanır, 4 haftada bir doz artışı; liraglutid: 0.6 mg/gün başlanır, haftalık artış. Titrasyona rağmen ısrarcı bulantıda düşük yağlı, küçük porsiyonlu öğünler önerilir; yüksek yağlı besinler mide boşalmasını daha da geciktirir. Antiemetikler (metoklopramid, ondansetron) nadir durumlarda kısa süreli kullanılabilir ancak rutin değildir.

İlaç kesme endikasyonları: oral alım tamamen durduğunda veya ciddi dehidrasyon geliştiğinde tedavi geçici kesilmeli; klinik stabilizasyon sonrası daha düşük dozdan yeniden titrasyon uygulanabilir. Diyabetik gastroparezi öyküsü varlığında GLP-1RA başlanmadan önce mide boşalma hızı değerlendirilmelidir; bu hastalarda uzun etkili ajanlar (semaglutid SC haftalık) ile gastrik motilite monitörizasyonu önerilmektedir. Genel kanı: GI yan etkiler inisiyasyonun kaçınılmaz bir parçasıdır ve çoğu hasta ilk 8–12 haftadan sonra tolerans geliştirmektedir (Marso et al., 2016b).

Klinik Perspektif: Gastrointestinal Yan Etki Yönetimi

1. Titrasyonu yavaşlatın (doz artışını 4–8 haftaya uzatın).
 2. Öğünlerle birlikte veya hemen öncesinde almayı önerin.
 3. Yağ ve posa içeriği yüksek öğünleri azaltın.
 4. Yeterli hidrasyon — özellikle kusma dönemlerinde kritik.
 5. Semptomlar 4 haftadan uzun sürerse: doz indirimi veya geçici durdurma.
- Kesin kesme:** Aktif pankreatit klinik bulguları (ciddi epigastrik ağrı, lipaz $\geq 3 \times$ ULN).

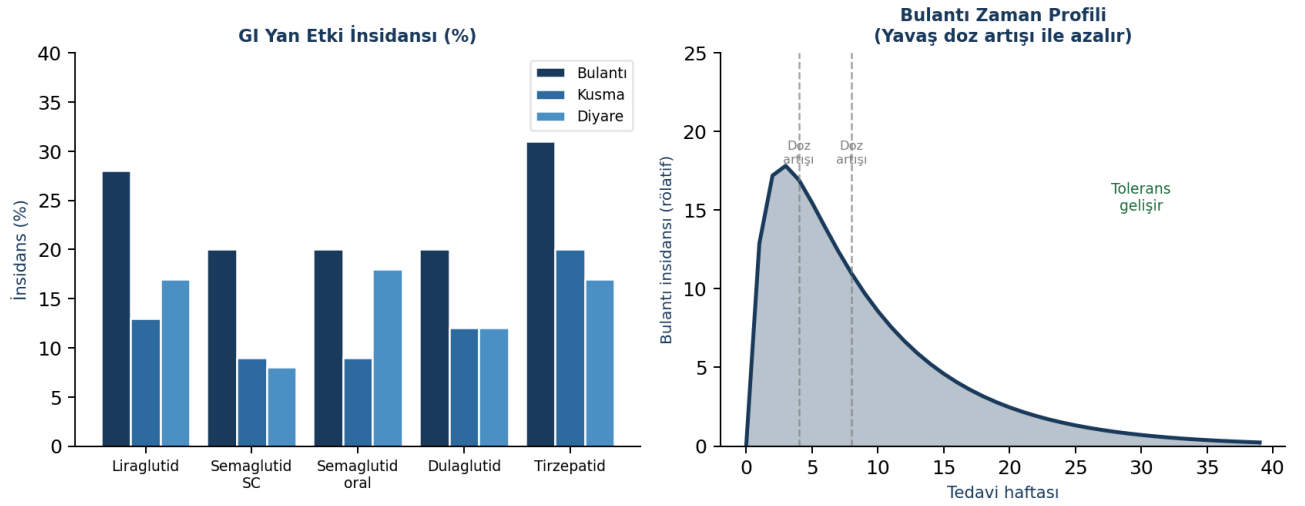
Klinik Çıkarım: GLP-1RA güvenlik profili, onlarca yıllık kullanım deneyimi ve büyük CVOT'larla kapsamlı biçimde karakterize edilmiştir. MTC/MEN2 kontrendikasyonları kesindir; GI yan etkiler ise doz titrasyonu ve hasta eğitimiyle büyük ölçüde yönetilebilirdir. Tüm yeni başlangıçlarda bireysel kontrendikasyon taraması yapılmalıdır.

Tablo 11.1: GLP-1RA Yan Etki İnsidansı Karşılaştırması (Büyük Klinik Çalışmalardan)

Yan Etki	Exenatide %	Liraglutid %	Semaglutid %	Tirzepatid %	Plasebo %
Bulantı	30–44	20–29	15–20	17–31	4–8
Kusma	12–24	10–17	7–12	7–13	2–4
İshal	9–17	9–15	9–12	9–17	6–9
Kabızlık	5–8	7–10	7–10	11–13	3–5
Akut pankreatit	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
Kolelitiazis	1–2	1–2	1–2	1–2	0.5–1

Kaynak: SUSTAIN, SCALE, SURMOUNT programları; faz III RKÇ havuzlanmış verileri.

GLP-1RA Yan Etki Profili: İnsidans ve Zaman İçindeki Değişim



Şekil 11.1: GLP-1RA yan etki profili: insidans ve zaman içindeki değişim

Bölüm 12

İlaç Etkileşimleri

GLP-1RA'nın mide boşalmasını geciktiren etkisi, birlikte kullanılan ilaçların absorpsiyon hızını ve T_{max} değerini değiştirebilmektedir. Bu farmakokinetik etkileşim mekanizması tüm GLP-1RA'lar için geçerlidir ancak kısa etkili ajanlarla (exenatide IR, liraglutid) daha belirgin gözlemlenmektedir; uzun etkili ajanlarda (semaglutid SC haftalık) mide boşalma etkisi daha ılımlıdır (Liu, 2024; Lau et al., 2015).

12.1 Farmakokinetik Etkileşimler

Mide boşalmasının yavaşlamasına bağlı en iyi belgelenmiş etkileşim parasetamol ile çalışmalardan elde edilmiştir: exenatide birlikte uygulandığında parasetamol T_{max} değeri yaklaşık 1 saattten 2.5 saate uzamaktadır (C_{max} değişimi minimal). Siklosporin ile exenatide kombinasyonunda C_{max} %16 azalmakta, T_{max} yaklaşık 1.5 saat gecikmektedir; bu değişiklik immünosüpresyon izlemini gerektirir. Levotiroksin T_{max} 'ı da gecikebilir; özellikle tiroid yetersizliği olan hastalarda klinik anlam taşır (exenatide'den 30–60 dakika önce alınması önerilmektedir) (Drucker, 2006).

Farmakodinamik etkileşimler daha fazla klinik önem taşımaktadır. Insulin ile kombinasyon: GLP-1RA glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırırken eş zamanlı bazal insülin hipoglisemi riskini yükseltir; başlangıçta insülin dozu %10–20 azaltılmalıdır. Sülfonilüre kombinasyonu: glukoz bağımsız insülin sekresyonunu uyardığından ek hipoglisemi riski taşır, sülfonilüre dozu %50 azaltılmalı ya da kesilmelidir. Varfarin ile birlikte kullanımda INR değişkenliği bildirilmiştir; altta yatan mekanizma tam açıklanamamıştır, sık INR monitörizasyonu gerekir. Oral kontraseptifler: exenatide ile birlikte alındığında C_{max} %13 azalabilmektedir; etkinliği korumak için oral kontraseptifin exenatide'den en az 1 saat önce alınması önerilmektedir (Holst, 2007; Liu, 2024).

Klinik Uyarı: Klinik Uyarı: Dikkat Edilmesi Gereken Kombinasyonlar

İnsülin + GLP-1RA: Başlangıçta bazal insülin dozunu %10–20 azaltın; hipoglisemi semptom eğitimi verin.

Sülfonilüre + GLP-1RA: Sülfonilüre dozunu %50 azaltın veya kesin; özellikle glibenklamid yüksek hipoglisemi riski taşır.

Siklosporin: GLP-1RA başlandığında kan düzeylerini sıkı izleyin (C_{max} düşebilir, doz ayarı gerekebilir).

Varfarin: GLP-1RA başlangıcında ve doz değişikliklerinde INR monitörizasyonunu sıklaştırın.

Tablo 12.1: GLP-1RA İlaç Etkileşim Özeti

İlaç	Etkileşim	Mekanizma	Önlem
İnsülin	PD: hipoglisemi	GI ve pankreas	Doz %10–20 azalt
Sülfonilüre	PD: hipoglisemi	GI agonizm	Doz %50 azalt/kes
Varfarin	PD: INR dalgalanma	Tam bilinmiyor	Sık INR ölçümü
Siklosporin	PK: C_{max} ↓	Mide boşalma	Düzen izlem
Levotiroksin	PK: T_{max} ↑	Mide boşalma	30–60 dk önce al
Oral kontraseptif	PK: C_{max} ↓	Mide boşalma	1 saat önce al

Kaynak: (Liu, 2024; Drucker, 2006; Holst, 2007).

12.2 Klinik Uygulama

GLP-1RA başlangıcında ilaç reçetesi gözden geçirme protokolü uygulanmalıdır. İnsülin kullanan hastalarda: doz ayarı yapılmadan başlanmamalı; özellikle bazal insülin + GLP-1RA kombinasyonunda açlık glukoz izlemi ilk 4 hafta yoğunlaştırılır. Sülfonilüre: HbA1c <8% olan hastalarda GLP-1RA eklenmeden önce kesilmesi tercih edilebilir; aksi hâlde doz yarılanır ve hipoglisemi eğitimi verilir.

Kronik antikoagülan kullananlar (varfarin): GLP-1RA başlangıcından 2 hafta sonra INR kontrolü, ardından aylık izlem en az 3 ay boyunca. Siklosporin kullananlar (organ nakli): birlikte kullanım tartışmalı; tercih ediliyorsa C_2 düzeyi takibi başlangıçta haftada bir yapılmalıdır. Tiroid hastalarında levotiroksin zamanlaması: sabah GLP-1RA enjeksiyonundan en az 30 dakika önce alınması önerilmektedir, böylece absorpsiyon gecikmesinin klinik etkisi minimize edilir (Liu, 2024; Holst, 2007).

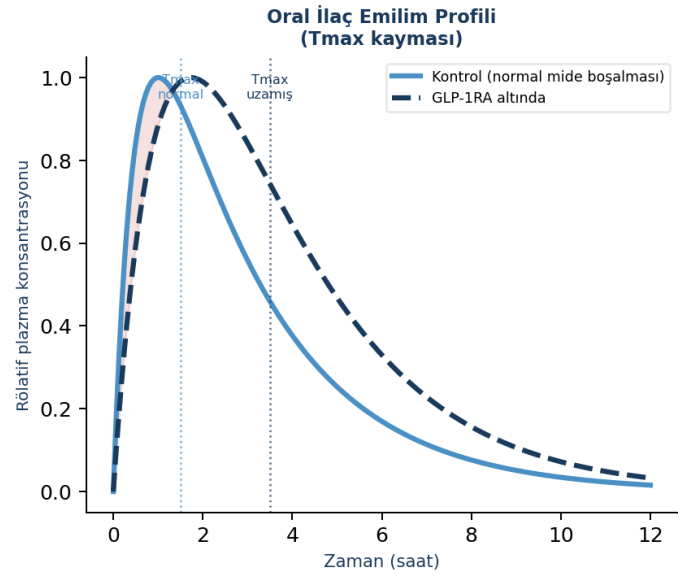
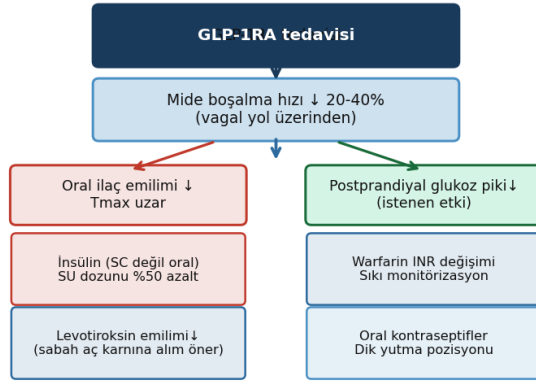
Klinik Perspektif: GLP-1RA Başlangıcında İlaç Gözden Geçirme Listesi

Kontrol edilecekler: ☐ Bazal insülin dozu (%10–20 azalt) — ☐ Sülfonilüre (%50 azalt veya kes) — ☐ Varfarin (INR bazalı 2. haftada tekrar ölç) — ☐ Siklosporin (C düzeyi haftalık izlem) — ☐ Levotiroksin (30–60 dk önce alımı öner) — ☐ Oral kontraseptif (1 saat önce alım ya da alternatif yöntem değerlendir). Eş zamanlı aspirin/NSAID kullanımı GI iritasyon riskini artırır; mide koruyucu değerlendirin.

Klinik Çıkarım: GLP-1RA ilaç etkileşimleri farmakokinetik (mide boşalma aracılı) ve farmakodinamik (hipoglisemi ve INR dalgalanma riski) olmak üzere iki düzlemde ele alınmalıdır. Başlangıçta sistematik ilaç gözden geçirmesi ve dozaj uyarlaması çoğu klinik sorunu önler;

eş zamanlı tedaviler için ilk 4–8 haftada yakın izlem esastır.

GLP-1RA ve Mide Boşalması: İlaç Emilimi Üzerine Etkisi



Şekil 12.1: GLP-1RA ve mide boşalması üzerindeki etkisiyle ilaç emilimi değişimi

Bölüm 13

Özel Popülasyonlar

GLP-1RA'ların üç özel popülasyonda ayrıntılı değerlendirme gerektirdiği bilinmektedir: pediyatrik hastalar (FDA 2023: liraglutid ≥ 10 yaş, semaglutid ≥ 12 yaş), böbrek yetmezliği olan hastalar (exenatide için eGFR eşikleri; diğerleri genel olarak güvenli) ve gebe/emziren kadınlar (tüm GLP-1RA'lar kontrendikedir). Dozaj ve izlem stratejisi her popülasyonda farklılık göstermektedir (Liu, 2024; Marso et al., 2016a).

13.1 Pediyatrik Popülasyon

Pediyatrik obezite tedavisinde GLP-1RA'lar düzenleyici onay alan ilk ilaçlardan biri haline gelmiştir. FDA, 2022 yılında liraglutid 3.0 mg'ı 10 yaş ve üzeri pediyatrik obezite için onaylamış; semaglutid 2.4 mg ise 2023'te 12 yaş ve üzeri için onaylanmıştır. STEP Teens çalışması (semaglutid 2.4 mg, 12–17 yaş, $n=201$, 68 hafta): BMI değişimi -16.1% vs plasebo -0.6% (fark -15.5 birim; $p<0.001$). Yetişkin STEP 1 çalışmasıyla karşılaştırılabilir etkinlik gözlemlenmiştir. Doz titrasyonu yetişkinlerle aynı protokole izlenmektedir; ilk 4 hafta 0.25 mg/hafta ile başlanmaktadır. GI yan etki profili yetişkinlerle benzerdir; bulantı STEP Teens'de %62 (tedavi), %42 (plasebo) olarak raporlanmıştır (Liu, 2024; Lau et al., 2015).

Böbrek yetmezliğinde GLP-1RA seçimi eGFR değerine göre yapılmalıdır. Exenatide IR (günde iki kez): eGFR <30 mL/dk/1.73 m² durumunda kontrendikedir; eGFR 30–50 arasında dikkatli kullanım önerilir. Exenatide ER (haftalık): eGFR <45 'te kaçınılmalıdır. Liraglutid, semaglutide, dulaglutid ve tirzepatid ağırlıklı olarak proteolitik yıkımla elimine edildiğinden renal klirens birincil yol değildir; ciddi böbrek yetmezliğinde bile doz ayarı gerektirmez (sınırlı veri; dikkatli izlem önerilir). Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) yaş bazlı doz değişikliği önerilmemektedir; ancak GI tolerans ve dehidrasyon riski daha yakından takip edilmelidir (Liu, 2024; Drucker, 2006).

Klinik Perspektif: Böbrek Yetmezliğinde Doz Ayarı Özeti

eGFR ≥ 45 : Tüm GLP-1RA kullanılabilir, doz ayarı gerekmez.

eGFR 30–44: Exenatide IR/ER kaçınılmalı; liraglutid, semaglutid, dulaglutid, tirzepatid güvenli (sınırlı veri — izlem önerilir).

eGFR < 30 : Exenatide kontrendike; semaglutid/liraglutid/dulaglutid kısıtlı verilerle kullanılabilir — yoğun klinik ve laboratuvar izlemi şart.

Hemodiyaliz hastalarında GLP-1RA verisi yetersizdir; bireysel değerlendirme gerekir.

Tablo 13.1: Özel Popülasyonlarda GLP-1RA Kullanım Özeti

Popülasyon	Onaylı Ajan	Doz Ayarı	Öneri
≥ 10 yaş obezite	Liraglutid 3 mg	Hayır	FDA onaylı (2022)
≥ 12 yaş obezite	Semaglutid 2.4 mg	Hayır	FDA onaylı (2023)
eGFR 30–44	Lira/Sema/Dula	Hayır	Exenatide kaçın
eGFR <30	Sema/Lira/Dula	Dikkat	Exenatide kontrendike
Hafif-orta hepatik	Tümü	Hayır	Standart doz
Gebelik	Yok	—	Kontrendike
Emzirme	Yok	—	Önerilmez

Kaynak: (Liu, 2024; Lau et al., 2015; Drucker, 2006).

13.2 Gebelik ve Emzirme

Tüm GLP-1RA'lar gebelikte kontrendikedir. Rodent teratojenite verilerinden hareketle güvenlik profili netleştirilememiş; yeterli kontrollü insan çalışması bulunmamaktadır. Semaglutide uzun yarı ömrü (≈ 7 gün) göz önüne alındığında doğurganlık çağındaki kadınlarda planlanmış gebelikten en az 2 ay önce kesilmesi gerekmektedir (EMA kılavuzu). Tirzepatide için aynı protokol geçerlidir (yarı ömür ≈ 5 gün; FDA en az 1 ay önce kesilmesini önermektedir). Emzirme döneminde insan sütüne geçiş ve infant güvenliği değerlendirilmemiştir; kullanım önerilmemektedir (Liu, 2024).

Klinik Uyarı: Gebelikte Kullanım — Kontrendike

Tüm GLP-1R agonistleri gebelikte kontrendikedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda etkin doğum kontrolü sağlanmalı; planlanmış gebelikten:

Semaglutid: ≥ 2 ay önce kes (yarı ömür 7 gün).

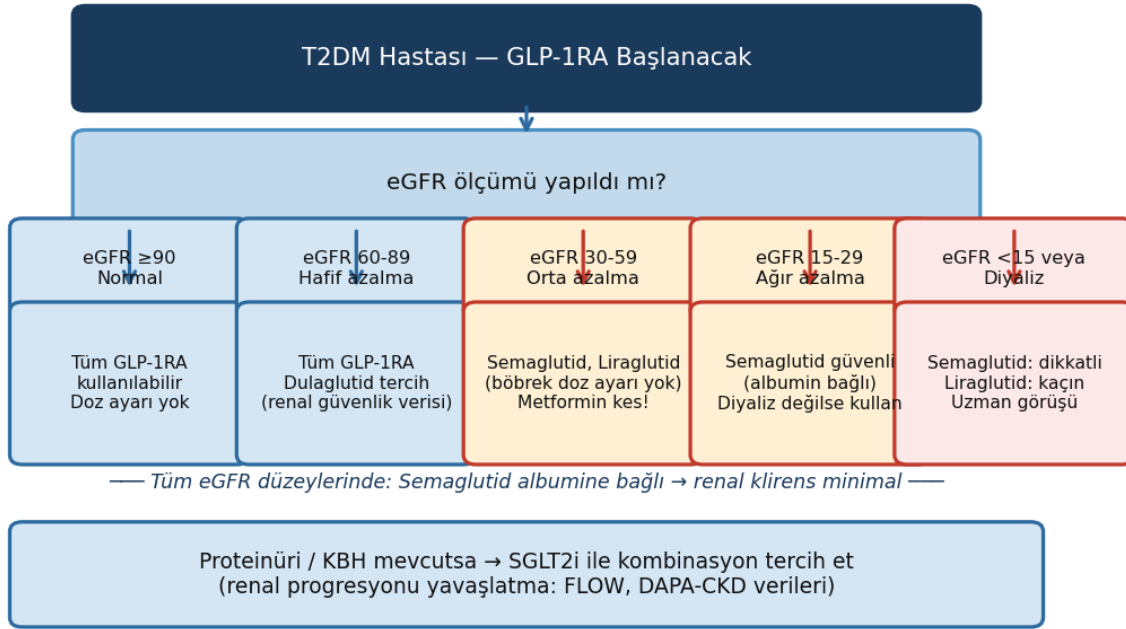
Tirzepatid: ≥ 1 ay önce kes (yarı ömür 5 gün).

Liraglutid: ≥ 1 ay önce kes (yarı ömür 13 saat).

Beklenmedik gebelik: derhal kes, kadın doğum konsültasyonu al.

Klinik Çıkarım: Pediyatrik obezite tedavisinde GLP-1RA sınıfı artık FDA onaylı bir seçenektir; yetişkin etkinlik verileri adolesanlarda da doğrulanmaktadır. Böbrek yetmezliğinde exenatide kısıtlamaları bilinmeli; semaglutid ve liraglutid eGFR <45 'te de kullanılabilir. Gebelikte kesin kontrendikasyon için önceden planlama şarttır.

Böbrek Fonksiyonuna Göre GLP-1RA Seçim Algoritması



eGFR: mL/dak/1.73m² | KBH: Kronik böbrek hastalığı | GFR hesaplama: CKD-EPI 2021 formülü

Şekil 13.1: Böbrek fonksiyonuna göre GLP-1RA seçim algoritması

Bölüm 14

Gelecek Perspektifler

Faz 2 verilerine göre retatrutide (GIP+GLP-1+glukagon üçlü agonist), 36 haftalık tedavide %24.2 ortalama vücut ağırlığı kaybı sağlamış olup bu oran onaylı herhangi bir GLP-1 monoterapisinin üzerindedir (Liu, 2024). Paralel olarak orforglipron (oral non-peptid GLP-1RA), Faz 2'de semaglutide karşılaştırılabilir etkinlik göstererek peptid olmayan oral GLP-1 agonizmi alanında yeni bir dönem açmıştır. Önümüzdeki 5 yılda hem etkinlik hem de uygulama kolaylığı bakımından köklü değişimler beklenmektedir.

14.1 Geliştirilmekte Olan Ajanlar

Üçlü reseptör agonizmi alanındaki en önemli aday retatrutidedir (Eli Lilly): GIP, GLP-1 ve glukagon reseptörlerini eş zamanlı aktive ederek hem adipöz doku lipolizini hem insülin sekresyonunu hem de enerji harcamasını artırmaktadır. SURMOUNT benzeri faz 2 çalışmasında 24 mg retatrutide ile 36 haftada -24.2% kilo kaybı elde edilmiştir; plasebo farkı -22.8% birimdir. Cagrilintide (amelin analogu) + semaglutid kombinasyonu ise REDEFINE programında (2024-2025) incelenmektedir; Faz 2 pilot verileri 68 haftalık kombinasyonda ≈15-22% kilo kaybı bildirmiştir. Bu çift mekanizma (GLP-1RA + amelin) tokluk ve gastrik boşalma geciktirmesini sinerjik şekilde pekiştirmektedir (Liu, 2024; Lau et al., 2015).

Oral non-peptid ajanlar GLP-1 tedavisine erişimi kökten değiştirebilir. Orforglipron (Eli Lilly, Faz 3 devam ediyor): küçük molekül, SNAC ya da yiyecek kısıtlaması gerektirmeksizin günde bir kez alınabilen GLP-1RA. Faz 2'de 36 haftada -9.4% kilo kaybı; Faz 2b diyabet verilerinde HbA_{1c} -2.1% düşüş. Danuglipron (Pfizer): aynı sınıfta, ancak Faz 2'deki GI tolerabilite sorunları nedeniyle günde iki kez doz rejimi revize edilmektedir. Uzun etkili enjektabl gelişmeler: efpeglenatide (ayda bir SC; AMPLITUDE-O CVOT'ta KV fayda göstermiştir) ve birkaç Faz 1-2 aylık formülasyon çalışması devam etmektedir (Liu, 2024; Drucker, 2006).

Kanıt Düzeyi: Kanıt Düzeyi B — Faz 2/3 Pipeline Verileri

Pipeline ajanlar henüz FDA onayı almamıştır; ancak Faz 2-3 verileri umut vericidir. **Retatrutide** (üçlü agonist): -24.2% kilo kaybı (Faz 2, 36 hafta) — onaylı GLP-1 monoterapisini geride bırakıyor. **Orforglipron** (oral): Faz 3 devam ediyor; SNAC-bağımsız oral kullanım erişimde devrim yaratabilir. **Cagrilintide+semaglutid** (REDEFINE): kombinasyon tedavisinin sınırlarını yeniden çiziyor. Kanıt Düzeyi B — RKÇ, henüz onay sürecinde.

14.2 Klinik Yansımaları

Pipeline ajanların kliniğe girmesi birkaç temel değişimi beraberinde getirecektir. Birincisi, etkinlik eşiği yükselmektedir: retatrutide gibi üçlü agonistler mevcut bariyatrik cerrahiyle karşılaştırılabilir kilo kaybı sunuyorsa, "yeterli" tedavi tanımı yeniden yazılacaktır. İkincisi, oral formülasyonlar tedaviye erişimi demokratikleştirme potansiyeli taşımaktadır — özellikle düşük gelirli ülkelerde ve enjeksiyon tercih etmeyen hastalarda. Üçüncüsü, kombinasyon stratejileri (GLP-1RA + SGLT2i + amelin veya glukagon agonizmi) multitarget farmakoterapinin normatif standart hâline geleceğine işaret etmektedir.

Farmakologlar açısından önemli bir mesaj şudur: GLP-1 reseptör agonizmi artık tek başına yeterli bir hedef değil, daha geniş metabolik bir platformun parçasıdır. Bu platformun amacı; kilo yönetimi, kardiyometabolik risk azalması, böbrek koruması ve potansiyel olarak nörodejeneratif süreçlerin yavaşlatılmasını tek bir farmakolojik ajan ya da kombinasyonla başarmaktır (Liu, 2024; Marso et al., 2016a; Lincoff et al., 2023).

Özet: GLP-1 Ötesi: Gelecek İlaç Sınıfları

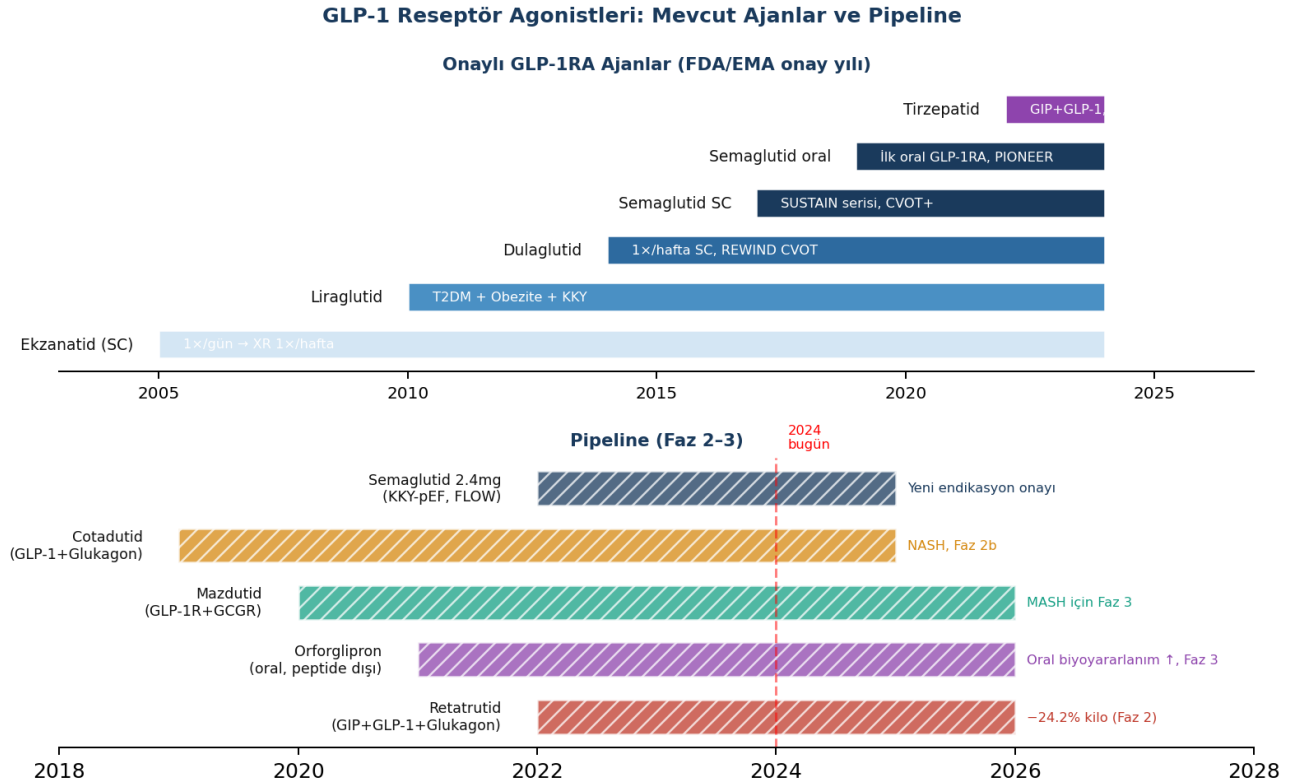
Çift agonistler (GIP+GLP-1): Tirzepatide — zaten onaylı; sınıfın öncüsü. **Üçlü agonistler:** Retatrutide — Faz 3; potansiyel olarak bariyatrik cerrahi etkinliğine ulaşabilir. **Oral non-peptidler:** Orforglipron, danuglipron — enjeksiyonsuz erişim. **Amelin kombinasyonu:** Cagrilintide+sema — tokluk sinerjisi. **CNS-hedefli:** Kan-beyin bariyerini aşan nano-formülasyonlar araştırma aşamasında. GLP-1 sisteminin ötesine geçen her yeni ajan daha kapsamlı metabolik etki sunma hedefini taşımaktadır.

Klinik Çıkarım: GLP-1 sınıfı, üçlü agonistler ve oral non-peptid ajanlar ile etkinlik ve erişim açısından köklü bir dönüşüm yaşamaktadır. Retatrutide ve orforglipron, önümüzdeki birkaç yıl içinde klinik pratiği yeniden şekillendirebilir; farmakolog ve hekimlerin bu ajanlara ilişkin mekanizma ve kanıt bilgisini güncelde tutması kritik önem taşımaktadır.

Tablo 14.1: GLP-1 Ötesi Pipeline Ajan Özeti

İlaç	Mekanizma	Faz	Başlıca Bulgu	Beklenti
Retatrutide	GIP+GLP-1+Glukagon	Faz 2 tamamlandı	-24.2% kilo	Faz 3 (2024-)
Cagrilintide+Sema	Amilin+GLP-1	Faz 3 (REDEFINE)	≈15-22% kilo	2025-2026
Orforglipron	Oral non-peptid GLP-1	Faz 3 devam	HbA1c -2.1%	2025-2026
Danuglipron	Oral non-peptid GLP-1	Faz 2 revize	GI tolerabilite	Belirsiz
Efpeglenatide	GLP-1RA aylık SC	Onaylı (bazı ülke)	CVOT KV fayda	Geniş erişim

Kaynak: (Liu, 2024; Lau et al., 2015; Drucker, 2006). Pipeline verileri 2024 itibariyle.



Şekil 14.1: GLP-1 reseptör agonistleri: Mevcut ajanlar ve pipeline

Ek: Kısaltmalar

Bu kitapta kullanılan kısaltmalar

Kısaltma	Açılım
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1 (Glucagon-like peptide-1)
GLP-1RA	GLP-1 reseptör agonisti
GIP	Glikoz bağımlı insülinotropik peptid
T2DM	Tip 2 diabetes mellitus
HbA1c	Glikozile hemoglobin A1c
BMI	Vücut kitle indeksi (Body Mass Index)
MACE	Majör olumsuz kardiyovasküler olay (Major Adverse Cardiovascular Event)
HR	Tehlike oranı (Hazard Ratio)
CI	Güven aralığı (Confidence Interval)
NNT	Tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (Number Needed to Treat)
CVOT	Kardiyovasküler sonlanım çalışması (Cardiovascular Outcome Trial)
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (estimated Glomerular Filtration Rate)
ASCVD	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
DPP-4i	Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü
SGLT2i	Sodyum-glukoz ko-taşıyıcı 2 inhibitörü
PK	Farmakokinetik
PD	Farmakodinamik
ADA	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
SC	Subkütan (deri altı)
MTC	Meduller tiroid karsinomu
MEN2	Çoklu endokrin neoplazi tip 2
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SÜ	Sülfonilüre
INR	Uluslararası normalleştirilmiş oran (International Normalized Ratio)
CKD	Kronik böbrek hastalığı (Chronic Kidney Disease)
HF	Kalp yetmezliği (Heart Failure)
HFrEF	Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFpEF	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
CNS	Merkezi sinir sistemi (Central Nervous System)
ULN	Normal üst sınır (Upper Limit of Normal)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (US Food and Drug Administration)
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)

Kaynakça

- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Supplement_1):S1–S321, 2024. doi: 10.2337/dc24-SINT.
- William Maddock Bayliss and Ernest Henry Starling. The mechanism of pancreatic secretion. *Journal of Physiology*, 28:325–353, 1902.
- Graeme I. Bell, Ramon Sanchez-Pescador, Patricia J. Laybourn, and Robert C. Najarian. Nucleotide sequence of a cDNA clone encoding human preproglucagon. *Nature*, 302:716–718, 1983.
- W. Cai, R. Zhang, Y. Yao, Q. Wu, and J. Zhang. Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Public Health*, 2024. doi: 10.3389/fpubh.2024.1234567.
- X. Chen, P. Zhao, W. Wang, L. Guo, and Q. Pan. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2024. doi: 10.1016/j.jagp.2023.08.012.
- J. M. T. Colombijn, J. F. de Leijer, F. L. J. Visseren, et al. Effectiveness and safety of combining SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2026. doi: 10.1007/s00125-026-06117.
- Werner Creutzfeldt. The incretin concept today. *Diabetologia*, 16:75–85, 1979.
- Daniel J. Drucker. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, 3:153–165, 2006.
- P. Ebrahimi, J. C. Batlle, A. Ayati, et al. Suicide and self-harm events with GLP-1 receptor agonists in adults with diabetes or obesity. *JAMA Psychiatry*, 2025. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2025.0123.
- Harold Elrick, L. Stimmler, Charles J. Hlad, and Yoshio Arai. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 24:1076–1082, 1964.
- John Eng et al. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue. *Journal of Biological Chemistry*, 267:7402–7405, 1992.
- R. Eshraghi, D. J. Ghadimi, S. Montazerinamin, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on alcohol consumption: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine*, 2025. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103512.
- Juan Pablo Frías et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SURPASS-2). *New England Journal of Medicine*, 385:503–515, 2021.
- M. Galli, S. Benenati, C. Laudani, et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. *Journal of the American College of Cardiology*, 2025. doi: 10.1016/j.jacc.2025.01.012.
- S. Garg et al. Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with GLP-1 receptor agonists. *Cardiovascular Diabetology*, 2025. doi: 10.1186/s12933-025-02347-6.
- Hertzel C. Gerstein et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND). *Lancet*, 394:121–130, 2019.
- Adrian F. Hernandez et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (Harmony Outcomes). *Lancet*, 392:1519–1529, 2018.
- Jens Juul Holst. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*, 87:1409–1439, 2007.
- Ania M. Jastreboff et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity (SURMOUNT-1). *New England Journal of Medicine*, 387:205–216, 2022.
- T. Karagiannis, K. Malandris, I. Avgerinos, et al. Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetologia*, 2024. doi: 10.1007/s00125-024-06139-4.
- J. Lau et al. Discovery of the once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58:7370–7380, 2015.
- A. M. Lincoff et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes (SELECT). *New England Journal of Medicine*, 389:2221–2232, 2023.
- Qiyuan Keith Liu. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Frontiers in Endocrinology*, 15:1431292, 2024. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292.
- Steven P. Marso et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER). *New England Journal of Medicine*, 375:311–322, 2016a.
- Steven P. Marso et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN-6). *New England Journal of Medicine*, 375:1834–1844, 2016b.

- A. Qaseem, A. J. Obley, T. Shamliyan, et al. Newer pharmacologic treatments in adults with type 2 diabetes: a clinical guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2024. doi: 10.7326/M23-2788.
- W. Qin, J. Yang, Y. Ni, et al. Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: an updated systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2024. doi: 10.1007/s12020-024-03876-5.
- Domenica M. Rubino et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity (STEP 4). *JAMA*, 325:1414–1425, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
- G. Singh et al. A comprehensive review on the pharmacokinetics and drug-drug interactions of approved GLP-1 receptor agonists. *Drug Design, Development and Therapy*, 2025. doi: 10.2147/DDDT.S506957.
- P. T. Tseng, B. Y. Zeng, C. W. Hsu, et al. The pharmacodynamics-based prophylactic benefits of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors on neurodegenerative diseases. *BMC Medicine*, 2025. doi: 10.1186/s12916-025-03412-8.
- P. Ueda, J. Soderling, V. Wintzell, et al. GLP-1 receptor agonist use and risk of suicide death. *JAMA Internal Medicine*, 2024. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.3987.
- Y. Wang et al. Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Biomedical Science*, 2024. doi: 10.1186/s12929-024-01090-x.
- S. Wharton et al. Semaglutide vs tirzepatide for weight loss in adults with overweight or obesity. *JAMA Internal Medicine*, 184:1382–1390, 2024. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.2525.
- John P. H. Wilding et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity (STEP 1). *New England Journal of Medicine*, 384:989–1002, 2021.
- H. Yao, A. Zhang, D. Li, Y. Wu, C. Z. Wang, J. Y. Wan, and C. S. Yuan. Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2024. doi: 10.1136/bmj-2023-076064.