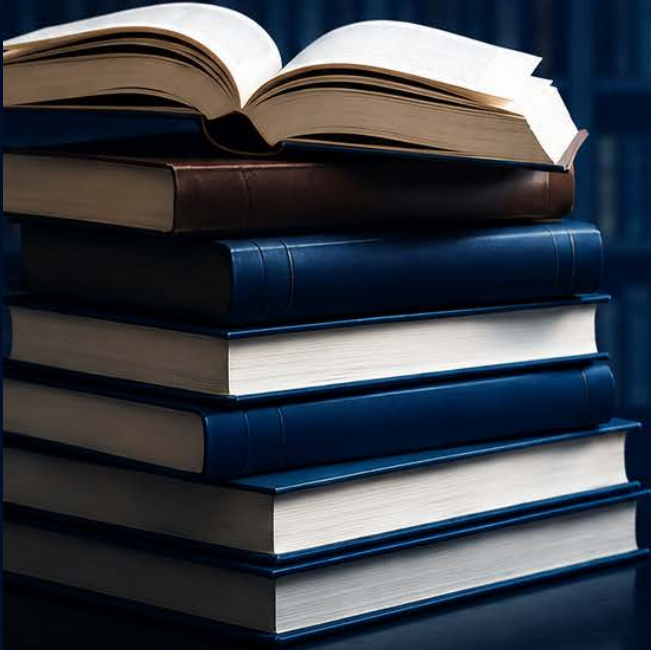


TIBBİ FARMAKOLOJİ ALANINDA  
GÜNCEL KONULAR VE  
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER

Editör: Prof.Dr. Uğur ÇAKILCIOĞLU



yaz  
yayınları

**Tıbbi Farmakoloji Alanında Güncel Konular ve  
Akademik Değerlendirmeler**

**Editör**

Prof.Dr. Uğur ÇAKILCIOĞLU

**yaz**  
yayınları

**2026**

**Tıbbi Farmakoloji Alanında Güncel  
Konular ve Akademik Değerlendirmeler**

Editör: Prof.Dr. Uğur ÇAKILCIOĞLU

---

**© YAZ Yayınları**

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

---

E\_ISBN 978-625-5450-33-3

Ekim 2026 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3  
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

[www.yazyayinlari.com](http://www.yazyayinlari.com)

[yazyayinlari@gmail.com](mailto:yazyayinlari@gmail.com)

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Diyabetik Nöropatide Ağrı Modülasyonu:<br/>Monoaminerjik Mekanizmalar ve Mirtazapin.....</b>                                                  | <b>1</b>  |
| <i>Murat BÜYÜKŞEKERCİ</i>                                                                                                                        |           |
| <b>Gastrik Mukozal Savunma: Yeni Farmakolojik<br/>Hedefler ve Tedavi Stratejileri.....</b>                                                       | <b>17</b> |
| <i>Melis KILIÇ</i>                                                                                                                               |           |
| <b>Yaşlılarda Potansiyel Olarak Uygunsuz İlaç Kullanımı:<br/>Beers ve STOPP/START Kriterleri Ekseninde Klinik<br/>Yaklaşım.....</b>              | <b>35</b> |
| <i>Fatma Peyman ERTUĞ, Özlem ÖZÜ</i>                                                                                                             |           |
| <b>Biyobenzerler ve Biyolojik Ajanlar: Üretim<br/>Teknolojilerinden İmmünojenisite ve Güvenlilik<br/>Profillerine Farmakolojik Yaklaşım.....</b> | <b>61</b> |
| <i>Azad MAMMADOV</i>                                                                                                                             |           |
| <b>Allium euphraticum'un Farklı Ekstraktlarının<br/>Antioksidan Kapasitesinin Değerlendirilmesi .....</b>                                        | <b>82</b> |
| <i>Uğur ÇAKILCIOĞLU, Osman GÜLER, Nisanur TALU</i>                                                                                               |           |
| <b>Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistlerinin<br/>Farmakolojik Özellikleri ve Olası Yan Etkileri .....</b>                                | <b>94</b> |
| <i>Özlem YORULMAZ-ÖZÜ, F. Peyman UÇAR-ERTUĞ</i>                                                                                                  |           |

*"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."*

# **DIYABETİK NÖROPATİDE AĞRI MODÜLASYONU: MONOAMİNERJİK MEKANİZMALAR VE MİRTAZAPİN<sup>1</sup>**

**Murat BÜYÜKŞEKERCİ<sup>2</sup>**

## **1. GİRİŞ**

Diyabetik nöropati, diyabetin en sık ve en yıkıcı kronik komplikasyonlarından biri olup, hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde azaltan nöropatik ağrı ile karakterizedir. Bu ağrı, periferik sinir hasarına bağlı olarak gelişen ve klasik nosiseptif ağrıdan farklı patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkan, tedaviye dirençli bir klinik tablo oluşturur. Diyabetik nöropatik ağrı yalnızca somatik bir duysal bozukluk değil, aynı zamanda uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik eşlikçilerle iç içe geçmiş karmaşık bir durumdur. Bu çok boyutlu yapı, tedavi yaklaşımlarında yalnızca periferik ağrı iletimini değil, santral ağrı modülasyon mekanizmalarını da hedefleyen stratejilerin önemini artırmaktadır..

Bu bağlamda antidepresanlar, başlangıçta duygu durum bozukluklarının tedavisi amacıyla geliştirilmiş olmalarına rağmen, santral sinir sistemi üzerindeki etkileri sayesinde nöropatik ağrının kontrolünde önemli bir farmakolojik seçenek olarak öne çıkmaktadır. Antidepresanların analjezik etkileri, diyabetik nöropati ağrısının tedavisinde bütüncül ve mekanizma

---

<sup>1</sup> Tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir. (*Diyabetik nöropati oluşturulmuş sıçanlarda mirtazapinin antinosiseptif etkisi ve muhtemel etki mekanizması* Murat Büyükşekerci Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, Kayseri, 2005).

<sup>2</sup> Uzman Doktor, Ankara Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji, ORCID: 0000-0001-9921-0507.

temelli bir yaklaşımın temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir.

## **2. NÖROPATİK AĞRI TANIMI, NEDENLERİ VE PATOFİZYOLOJİSİ**

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sisteminin periferik ya da santral düzeyde bir lezyonu veya hastalığı sonucu ortaya çıkan, özgün klinik ve patofizyolojik özelliklere sahip bir ağrı türüdür. Bu ağrı tipi, nosiseptif ağrıdan farklı olarak, doğrudan sinir dokusunun yapısal veya fonksiyonel bozulmasına bağlıdır ve genellikle kronik, tedaviye dirençli bir seyir gösterir. Klinik olarak yanıcı, batıcı, elektrik çarpması tarzında ağrı, paresteziler, allodini ve hiperaljezi gibi pozitif duyu belirtiyle birlikte, hipoestezi veya duyu kaybı gibi negatif belirtilerin bir arada bulunmasıyla karakterizedir (Baron ve ark., 2010).

Nöropatik ağrıya yol açan nedenler oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Periferik sinir sistemini tutan diyabetik polinöropati, postherpetik nevralji, travmatik sinir yaralanmaları ve kemoterapiye bağlı nöropatiler en sık karşılaşılan nedenler arasında yer alırken; santral sinir sistemi kaynaklı nedenler arasında inme sonrası ağrı sendromları, spinal kord yaralanmaları ve multipl skleroz bulunmaktadır. Bu heterojen etiyolojiye rağmen, klinik belirtilerin büyük ölçüde benzerlik göstermesi, altta yatan ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığına işaret etmektedir (Attal ve ark., 2023). Patofizyolojik açıdan nöropatik ağrı, periferik ve santral düzeyde gelişen çok sayıda mekanizmanın etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Periferik sinir hasarı sonrasında, primer afferent liflerde spontan ektopik deşarjlar gelişir ve voltaj kapılı sodyum kanallarının ekspresyonunda artış meydana gelir. Bu durum, ağrı sinyallerinin dış uyaran olmaksızın oluşmasına ve paroksizmal

ağrı ataklarına yol açar. Aynı zamanda, hasarlı ve komşu sağlam sinir lifleri arasında ephaptik iletim gelişerek duyuşal sinyallerin anormal yayılımına katkıda bulunur (Baron ve ark., 2010)

Santral düzeyde ise spinal dorsal boynuzda ve supraspinal yapılarda santral sensitizasyon önemli bir rol oynar. Tekrarlayan veya sürekli afferent girdi, ikinci sıra nöronların uyarılabilirliğini artırarak, normalde ağrı oluşturmıyan uyarıların ağrı olarak algılanmasına neden olur. Bu süreçte glutamaterjik iletim, NMDA reseptör aktivasyonu ve inhibitör descenden yolların yetersizliği belirleyici faktörlerdir. Ayrıca glial hücre aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin salınımı, kronik nöropatik ağrının sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir (Cohen ve Mao, 2014).

Nöropatik ağrının bir diğer önemli özelliğı, duyuşal, emosyonel ve bilişsel bileşenlerin iç içe geçmiş olmasıdır. Limbik sistem, prefrontal korteks ve insula gibi beyin bölgelerinin ağrı algısındaki rolü, nöropatik ağrının depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları ile sık birlikteliğini açıklamaktadır. Bu çok boyutlu yapı, nöropatik ağrının yalnızca periferik sinir hasarının bir sonucu olmadığını, aynı zamanda merkezi ağrı modülasyon sistemlerindeki maladaptif değişikliklerle şekillenen bir klinik tablo olduğunu ortaya koymaktadır (Cohen ve Mao, 2014).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, nöropatik ağrının mekanizma temelli alt gruplara ayrılmasının, daha hedefe yönelik ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak mevcut farmakolojik tedavilerin sınırlı etkinliğı, nöropatik ağrının karmaşık patofizyolojisinin henüz tam olarak çözölememiş olduğunu ve yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır (Attal ve ark., 2023).

### **3. NÖROPATİK AĞRIDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Nöropatik ağrının tedavisi, altta yatan etiyolojinin çoğu zaman geri döndürülemez olması nedeniyle esas olarak semptom kontrolüne odaklanmaktadır. Bu nedenle tedavi yaklaşımları, ağrının şiddetini azaltmayı, fonksiyonel kapasiteyi artırmayı ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi hedefleyen çok boyutlu stratejiler şeklinde ele alınmalıdır. Güncel yaklaşımlar, farmakolojik tedavilerin yanı sıra non-farmakolojik ve girişimsel yöntemlerin de entegre edildiği basamaklı algoritmaları önermektedir (Bates ve ark., 2019).

Tedavi planının ilk aşamasında, mümkün olduğunda nöropatik ağrıya yol açan altta yatan nedenin tedavisi amaçlanır. Diyabetik nöropatide glisemik kontrolün sağlanması, herpes zoster sonrası dönemde erken antiviral tedavi veya sinir basısı durumlarında cerrahi yaklaşımlar bu kapsama girmektedir. Bununla birlikte, birçok olguda etiyolojik tedavi ağrı kontrolü açısından yeterli olmadığından, semptomatik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (Cavalli ve ark., 2019).

Farmakolojik tedavi, nöropatik ağrı yönetiminin temelini oluşturur ve çoğu uluslararası kılavuzda birinci basamak yaklaşım olarak önerilmektedir. Kanıta dayalı kılavuzlar, trisiklik antidepresanlar, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), gabapentinoidler ve topikal ajanları birinci basamak tedaviler olarak sınıflandırmaktadır (Dworkin ve ark., 2010)

Bu ilaçların etkinliği, farklı nöropatik ağrı alt tiplerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiştir; ancak hiçbir ajanın tüm hastalarda yeterli analjezi sağlamadığı ve yan etki profillerinin tedaviyi sınırlayabildiği bilinmektedir.

Trisiklik antidepresanlar ve SNRI'lar, santral ağrı modülasyonunda rol oynayan monoaminerjik iniş yollarını

güçlendirerek analjezik etki gösterir. Bu ilaçların analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden bağımsız olduğu ve genellikle daha düşük dozlarda ortaya çıktığı bildirilmektedir. Gabapentin ve pregabalin gibi gabapentinoidler ise voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\text{-}\delta$  alt birimine bağlanarak eksitator nörotransmitter salınımını azaltır ve özellikle diyabetik nöropati ve postherpetik nevraljide yaygın olarak kullanılmaktadır (Dworkin ve ark., 2010) .

Topikal tedaviler, özellikle lokalize periferik nöropatik ağrılarda sistemik yan etkilerden kaçınmak amacıyla tercih edilmektedir. Lidokain yamaları, ektopik sinir deşarjlarını baskılayarak analjezi sağlarken, yüksek konsantrasyonlu kapsaisin yamaları TRPV1 reseptörleri üzerinden duyuşal liflerde fonksiyonel desensitizasyona yol açar. Bu ajanlar genellikle ikinci basamak veya destekleyici tedavi olarak konumlandırılmaktadır (Cavalli ve ark., 2019) .

Farmakolojik tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda multimodal ve basamaklı yaklaşımlar önerilmektedir. Kombinasyon tedavileri, farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların birlikte kullanılmasıyla daha etkili analjezi sağlamayı amaçlar. Opioidler ve tramadol, seçilmiş olgularda kısa süreli veya düşük dozda kullanılabilirle birlikte, bağımlılık ve yan etki riskleri nedeniyle genellikle ileri basamaklara ayrılmaktadır (Dworkin ve ark., 2010) .Farmakolojik olmayan tedaviler, nöropatik ağrının yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Multidisipliner yaklaşımlar; hasta eğitimi, psikolojik destek, fizyoterapi ve yaşam tarzı düzenlemelerini içermekte olup, ağrının emosyonel ve fonksiyonel boyutlarını hedeflemektedir. Bu yöntemlerin tek başına ya da farmakolojik tedavilere ek olarak uygulanması, uzun dönem sonuçlar açısından anlamlı katkılar sağlayabilmektedir (Bates ve ark., 2019) .

Refrakter olgularda ise girişimsel yöntemler ve nöromodülasyon teknikleri gündeme gelmektedir. Spinal kord stimülasyonu ve hedefe yönelik ilaç dağıtım sistemleri, seçilmiş hastalarda ağrı kontrolü ve fonksiyonel iyileşme sağlayabilen ileri tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (Bates ve ark., 2019) Tüm bu yaklaşımlar, nöropatik ağrının heterojen yapısı nedeniyle bireyselleştirilmiş bir tedavi planı çerçevesinde değerlendirilmelidir.

#### **4. ANTİDEPRESANLARIN ANALJEZİK MEKANİZMALARI VE NÖROPATİK AĞRIDA KULLANIMLARI**

Antidepresanlar, başlangıçta duygu durum bozukluklarının tedavisi amacıyla geliştirilmiş olmalarına rağmen, günümüzde nöropatik ağrının farmakolojik tedavisinde temel ajanlar arasında yer almaktadır. Klinik ve deneysel çalışmalar, antidepresanların analjezik etkilerinin antidepresan etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıktığını ve çoğu zaman daha kısa sürede geliştiğini göstermektedir (Obata, 2017). Bu durum, ağrı modülasyonunda farklı ve özgül etki mekanizmalarının rol oynadığını düşündürmektedir.

Antidepresanların analjezik etkilerinin merkezinde, santral sinir sistemindeki inen inhibitör ağrı yollarının güçlendirilmesi yer almaktadır. Özellikle noradrenalin ve serotonin içeren monoaminerjik yollar, spinal dorsal boynuz düzeyinde ağrı iletiminin baskılanmasında kritik rol oynar. Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), bu nörotransmitterlerin sinaptik aralıktaki düzeylerini artırarak analjezik etki oluşturur. Deneysel nöropatik ağrı modellerinde, noradrenerjik sistemin bu süreçte serotonerjik sistemden daha baskın olduğu gösterilmiştir (Obata, 2017).

Noradrenalinin spinal düzeydeki analjezik etkisi, başlıca  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptörlerin aktivasyonu, presinaptik olarak eksitator nörotransmitter salınımını azaltırken, postsinaptik nöronlarda hiperpolarizasyona yol açar. Nöropatik ağrı durumunda bu reseptörlerin fonksiyonel özelliklerinde meydana gelen plastik değişiklikler, antidepresanların özellikle allodini ve hiperaljezi üzerinde belirgin etkiler göstermesini açıklar (Obata, 2017).

Antidepresanların analjezik etkileri yalnızca monoamin geri alım inhibisyonu ile sınırlı değildir. TCA'ların voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederek ektopik sinir deşarjlarını baskıladığı, NMDA reseptörleri üzerinden glutamaterjik iletimi azalttığı ve santral sensitizasyonu zayıflattığı bildirilmiştir (Sindrup ve ark., 2005). Bu çoklu etki profili, TCA'ların nöropatik ağrıda "altın standart" olarak kabul edilmesinin temel nedenlerinden biridir.

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri, özellikle duloksetin ve venlafaksin, daha iyi tolere edilebilir yan etki profilleri ile nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanların analjezik etkileri, monoaminerjik iniş yollarının güçlendirilmesine ek olarak, santral sinir sisteminde nöroplastisiteyi etkileyen mekanizmalarla da ilişkilendirilmektedir (Dharmshaktu ve ark., 2012). Buna karşılık, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) analjezik etkinliği daha sınırlı ve tutarsızdır.

Nöropatik ağrı ile depresyon arasındaki güçlü çift yönlü ilişki, antidepresanların bu hasta grubunda rasyonel kullanımını daha da önemli hale getirmektedir. Ağrı ve depresyonun ortak nörobiyolojik alt yapılar paylaşması; limbik sistem, prefrontal korteks ve monoaminerjik sistemler üzerinden açıklanmaktadır. Bu ortak zemin, antidepresanların hem emosyonel hem de

duyusal ağrı bileşenleri üzerinde etkili olmasını sağlamaktadır (Bonilla-Jaime ve ark., 2022).

Klinik uygulamada, TCA'lar ve SNRI'lar nöropatik ağrı tedavisinde birinci basamak ajanlar olarak önerilmektedir. Bununla birlikte, yan etki profilleri, eşlik eden hastalıklar ve ilaç etkileşimleri tedavi seçiminde belirleyici olmaktadır. Bazı olgularda antidepresanların opioidlerle veya diğer analjeziklerle kombinasyonu, analjezik etkinliği artırabilmektedir; ancak bu yaklaşım dikkatli hasta seçimi gerektirir (Reinert ve ark., 2023).

Sonuç olarak antidepresanlar, çoklu etki mekanizmaları sayesinde nöropatik ağrının patofizyolojik süreçlerine farklı düzeylerde müdahale edebilen, güçlü ve vazgeçilmez farmakolojik ajanlardır. Bu özellikleri, özellikle mekanizma temelli tedavi yaklaşımlarının ön plana çıktığı güncel nöropatik ağrı yönetiminde antidepresanların önemini pekiştirmektedir (Sindrup ve ark., 2005).

## **5. MİRTAZAPİNİN FARMAKOLOJİK PROFİLİ VE ANALJEZİK ETKİLERİ, NÖROPATİK AĞRIDA KULLANIMI**

Mirtazapin, klasik monoamin geri alım inhibitörlerinden farklı olarak, özgün ve çok yönlü bir farmakolojik profile sahip atipik bir antidepresandır. Temel etki mekanizması, presinaptik  $\alpha_2$ -adrenerjik otoresptörlerin antagonizmi yoluyla noradrenalin salınımını artırması ve bunun sonucunda serotonerjik iletimin dolaylı olarak güçlenmesidir. Buna ek olarak, postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke ederek 5-HT<sub>1</sub> reseptör aracılı inhibitör serotonerjik iletimi baskın hale getirir. Bu benzersiz etki profili, mirtazapini nöropatik ağrı açısından farmakolojik olarak rasyonel bir aday haline getirmektedir (Anttila ve Leinonen, 2001).

Mirtazapinin analjezik etkileri, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve hem santral hem de spinal düzeyde gerçekleşmektedir. Deneysel çalışmalarda, mirtazapinin akut nosiseptif ağrıdan ziyade persistan ve nöropatik ağrı modellerinde belirgin antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle kronik konstriksiyon hasarı (CCI) ile oluşturulan nöropatik ağrı modellerinde, mirtazapinin mekanik hiperaljeziyi anlamlı biçimde azalttığı gösterilmiştir (Bomholt ve ark., 2005).

Mirtazapinin analjezik etkilerinde noradrenerjik sistemin merkezi rolü vurgulanmaktadır. Presinaptik  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör antagonizmi ile artan noradrenalin salınımı, spinal dorsal boynuzda  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörler üzerinden ağrı iletimini baskılayan inen inhibitör yolları güçlendirmektedir. Deneysel orofasiyal nöropatik ağrı modellerinde, intratekal uygulanan mirtazapinin mekanik allodiniyi doza bağımlı olarak tersine çevirdiği ve bu etkinin gabapentin ve pregabalin ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (Nakai ve ark., 2014).

Serotonerjik sistem de mirtazapinin analjezik etkilerinde önemli bir tamamlayıcı rol oynamaktadır. 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptör blokajı sayesinde, spinal düzeyde pronosiseptif serotonerjik etkiler baskılanmakta ve 5-HT<sub>1</sub> reseptör aracılı inhibitör etki ön plana çıkmaktadır. Bu mekanizma, santral sensitizasyonun azalmasına ve nöropatik ağrının sürekliliğinin kırılmasına katkı sağlamaktadır (Bomholt ve ark., 2005).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mirtazapinin yalnızca periferik nöropatik ağrıda değil, yaygın kronik ağrı sendromlarında da etkili olabileceğini göstermektedir. Fibromiyalji benzeri ağrı modellerinde, tekrarlayan mirtazapin uygulamasının hiperaljeziyi tamamen tersine çevirdiği ve opioid analjeziye direnç gelişmiş durumlarda morfin etkinliğini

yeniden kazandırdığı bildirilmiştir. Bu etkilerin özellikle santral  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör blokajı ve habenular ağrı modülasyonu (ağrının emosyonel yükünü düzenleyen santral devreler üzerinden, inen inhibitör ağrı yollarının kontrol edilmesi) ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Neyama ve ark., 2020).

Mirtazapinin analjezik etkilerinin opioid sistemle de etkileşim içinde olduğu öne sürülmektedir. Deneysel çalışmalarda, mirtazapinin  $\mu$  ve  $\kappa$  opioid reseptörleri üzerinden dolaylı antinosiseptif etkiler oluşturabileceği gösterilmiş; bu durum, mirtazapinin nöropatik ağrı ve depresyon birlikteliğinde potansiyel avantajlarını desteklemiştir (Chaudhary ve ark., 2015). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda mirtazapinin analjezik etkinliğinin doza ve kullanılan ağrı modeline bağlı olarak değişkenlik gösterebildiği vurgulanmıştır (Bomholt ve ark., 2005).

Sonuç olarak mirtazapin, özgün farmakolojik profili sayesinde monoaminerjik, serotonerjik ve opioid sistemler üzerinden çok düzeyli analjezik etki gösterebilen bir antidepressandır. Deneysel nöropatik ağrı modellerinde elde edilen bulgular, mirtazapinin özellikle santral ağrı modülasyon mekanizmalarını hedefleyen rasyonel bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır. Bu özellikler, mirtazapini diyabetik nöropati gibi kronik nöropatik ağrı tablolarında araştırılmaya değer bir farmakolojik seçenek haline getirmektedir.

## **6. DİYABETİK NÖROPATİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA MİRTAZAPİNİN ANTİNOSİSEPTİF ETKİSİ: DENEYSEL BULGULARIN KLİNİK VE MEKANİSTİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diyabetik nöropatiye bağlı gelişen nöropatik ağrı, mevcut tedavi seçeneklerine sıklıkla yetersiz yanıt veren, kronik

ve karmaşık bir klinik tablodur. Önceki bölümlerde ele alındığı üzere, bu ağrı tipinde periferik sinir hasarına ek olarak santral sensitizasyon ve inen inhibitör ağrı yollarındaki yetersizlik belirleyici rol oynamaktadır. Bu bağlamda, santral monoaminerjik sistemleri hedefleyen farmakolojik yaklaşımlar, özellikle antidepresanlar, rasyonel tedavi seçenekleri olarak öne çıkmaktadır. Bu deneysel çalışma, mirtazapinin diyabetik nöropatik ağrı üzerindeki antinosiseptif etkisini ve bu etkinin olası mekanizmalarını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir (Büyükşekerci, 2005)

Çalışmada streptozosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, diyabetin ardından gelişen hiperaljezi hot-plate testi ile objektif olarak gösterilmiş ve nöropatik ağrı modeli doğrulanmıştır. Bu modelde mirtazapinin farklı dozları değerlendirilmiş; 10 ve 15 mg/kg dozlarında anlamlı antinosiseptif etki elde edilirken, 5 mg/kg dozunun etkisiz olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, mirtazapinin antinosiseptif etkisinin doza bağımlı olduğunu ve belirli bir eşik dozun üzerinde ortaya çıktığını göstermektedir (Büyükşekerci, 2005).

Çalışmanın dikkat çekici yönlerinden biri, mirtazapinin analjezik etkisinin olası mekanizmalarının farmakolojik antagonistlerle sorgulanmış olmasıdır. Opioid reseptör antagonisti nalokson, serotonerjik reseptör antagonisti metergolin ve  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör antagonisti BRL 44408'in mirtazapin ile birlikte uygulanması, mirtazapinin antinosiseptif etkisini anlamlı biçimde antagonize etmiştir. Buna karşılık, bu antagonistlerin tek başlarına antinosiseptif etki göstermemesi, mirtazapinin analjezik etkinliğinin çoklu nörotransmitter sistemlerin eş zamanlı katkısı ile ortaya çıktığını düşündürmektedir (Büyükşekerci, 2005).

Bu bulgular, önceki bölümlerde tartışılan mirtazapinin farmakolojik profili ile uyumlu bir biçimde, adrenerjik,

serotonerjik ve opioiderjik sistemlerin birlikte rol aldığı bir santral ağrı modülasyonu mekanizmasına işaret etmektedir. Özellikle  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler üzerinden inen inhibitör ağrı yollarının güçlendirilmesi, diyabetik nöropatide bozulmuş olan santral ağrı kontrolünün yeniden tesis edilmesine katkı sağlamaktadır. Serotonerjik sistemin ve opioid sistemin bu etkiye eşlik etmesi ise, mirtazapinin analjezik etkisinin tek bir yolakla sınırlı olmadığını göstermektedir.

Deneyssel veriler, mirtazapinin antinosiseptif etkisinin motor koordinasyon veya sedasyon gibi yan etkilerle ilişkili olmadığını da ortaya koymuştur. Rota-rod testinde sensoriomotor performansın korunmuş olması, elde edilen analjezinin özgül bir antinosiseptif etki olduğunu desteklemektedir. Bu özellik, mirtazapinin diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde klinik açıdan avantajlı bir aday olabileceğini düşündürmektedir (Büyükşekerci, 2005).

Sonuç olarak bu tez çalışması, mirtazapinin diyabetik nöropatiye bağlı nöropatik ağrıda belirgin antinosiseptif etki gösterdiğini ve bu etkinin adrenerjik, serotonerjik ve opioiderjik sistemlerin etkileşimiyle ortaya çıktığını deneyssel olarak ortaya koymuştur. Bu bulgular, mirtazapinin nöropatik ağrı tedavisinde mekanizma temelli ve rasyonel bir seçenek olabileceğini destekleyen özgün ve değerli kanıtlar sunmaktadır.

## **7. SONUÇ**

Bu bölümde ele alınan bulgular ve tartışmalar bir arada değerlendirildiğinde, diyabetik nöropatik ağrının yalnızca periferik sinir hasarına indirgenemeyecek kadar karmaşık, çok düzeyli ve santral mekanizmalarla yakından ilişkili bir klinik tablo olduğu açıkça görülmektedir. Nöropatik ağrının patofizyolojisinde santral sensitizasyon, inen inhibitör ağrı yollarındaki yetersizlik ve monoaminerjik sistemlerdeki

denge-sizlikler temel belirleyiciler olarak öne çıkmaktadır. Bu çerçevede antidepresanlar, özellikle monoaminerjik iletimi çok yönlü biçimde modüle edebilen ajanlar, nöropatik ağrı tedavisinde rasyonel ve mekanizma temelli seçenekler sunmaktadır. Mirtazapinin özgün farmakolojik profili;  $\alpha 2$ -adrenerjik reseptör antagonizmi, serotonerjik reseptör alt tiplerine seçici etkileri ve opioid sistemle dolaylı etkileşimi sayesinde, santral ağrı modülasyonunu birden fazla düzeyde etkileyebilen bir ajan olduğunu düşündürmektedir. Bu kitap bölümünde sunulan deneysel veriler, mirtazapinin diyabetik nöropati modelinde belirgin ve doza bağımlı antinosiseptif etki gösterdiğini ve bu etkinin adrenerjik, serotonerjik ve opioiderjik sistemlerin birlikte katkısı ile ortaya çıktığını ortaya koymaktadır. Klinik perspektiften bakıldığında bu bulgular, mirtazapinin diyabetik nöropatik ağrı ve eşlik eden depresif semptomların birlikte bulunduğu hasta gruplarında teorik olarak avantajlı bir seçenek olabileceğine işaret etmektedir. Sedatif ve anksiyolitik özelliklerinin, uyku bozukluğu ve emosyonel yükün ön planda olduğu olgularda ek fayda sağlayabileceği de göz ardı edilmemelidir. Bununla birlikte, deneysel hayvan modellerinden elde edilen bu verilerin doğrudan klinik uygulamaya aktarılabilmesi için dikkatli yorumlanması gerektiği açıktır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, mirtazapinin farklı nöropatik ağrı alt tiplerindeki etkinliğinin, doz–yanıt ilişkilerinin ve kombinasyon tedavilerindeki yerinin kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca santral ağrı modülasyonunda rol oynayan spesifik devreler ve reseptör alt tipleri düzeyinde yapılacak araştırmalar, nöropatik ağrı tedavisinde daha hedefe yönelik ve bireyselleştirilmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKÇA

- Anttila, S. A., & Leinonen, E. V. J. (2001). A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Reviews*, 7(3), 249–264.
- Attal, N., Bouhassira, D., & Colvin, L. (2023). Advances and challenges in neuropathic pain: A narrative review and future directions. *British Journal of Anaesthesia*, 131(1), 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.04.021>
- Baron, R., Binder, A., & Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9(8), 807–819.
- Bates, D., Schultheis, B. C., Hanes, M. C., Jolly, S. M., Chakravarthy, K. V., Deer, T. R., ... Hunter, C. W. (2019). A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Medicine*, 20(Suppl 1), S2–S12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz075>
- Bomholt, S. F., Mikkelsen, J. D., & Blackburn-Munro, G. (2005). Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain. *Neuropharmacology*, 48(2), 252–263. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.09.012>
- Bonilla-Jaime, H., Sánchez-Salcedo, J. A., Estevez-Cabrera, M. M., Molina-Jiménez, T., Cortes-Altamirano, J. L., & Alfaro-Rodríguez, A. (2022). Depression and pain: Use of antidepressants. *Current Neuropharmacology*, 20(2), 384–402. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210609161447>
- Büyükşekerci, M. (2005). *Diyabetik nöropati oluşturulmuş sıçanlarda mirtazapinin antinosiseptif etkisi ve muhtemel*

*etki mekanizması* (Tıpta uzmanlık tezi). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi.

- Cavalli, E., Mammana, S., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 33, 1–10. <https://doi.org/10.1177/2058738419838383>
- Chaudhary, P. K., Jain, A., Pathak, A., Sharma, N., Mishra, A. K., Maurya, A. K., & Gaur, V. (2015). Evaluation of antidepressant and analgesic activity of tapentadol with mirtazapine: An experimental study. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 4(3), 414–418.
- Cohen, S. P., & Mao, J. (2014). Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ*, 348, f7656. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7656>
- Dharmshaktu, P., Tayal, V., & Kalra, B. S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: A review. *Journal of Clinical Pharmacology*, 52(1), 6–17. <https://doi.org/10.1177/0091270010394852>
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Audette, J., Baron, R., Gourlay, G. K., Haanpää, M. L., ... Wells, C. D. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clinic Proceedings*, 85(3 Suppl), S3–S14. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649>
- Nakai, K., Nakae, A., Hashimoto, R., Mashimo, T., & Hosokawa, K. (2014). Antinociceptive effects of mirtazapine, pregabalin, and gabapentin after chronic constriction injury of the infraorbital nerve in rats.

*Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 61–67.

- Neyama, H., Dozono, N., Uchida, H., & Ueda, H. (2020). Mirtazapine, an  $\alpha_2$  antagonist-type antidepressant, reverses pain and lack of morphine analgesia in fibromyalgia-like mouse models. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. <https://doi.org/10.1124/jpet.120.265942>
- Nudell, Y., Dym, H., Sun, F., Benichou, M., Malakan, J., & Halpern, L. R. (2021). Pharmacologic management of neuropathic pain. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 34, 61–81. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2021.09.002>
- Obata, H. (2017). Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
- Reinert, J. P., Veronin, M. A., & Medina, C. (2023). Tricyclic antidepressants in nociceptive and neuropathic pain: A review of their analgesic properties in combination with opioids. *Journal of Pharmacy Technology*, 39(1), 35–40. <https://doi.org/10.1177/87551225221139699>
- Sindrup, S. H., Otto, M., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2005). Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 96(6), 399–409. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto\\_96696601.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x)

# **GASTRİK MUKOZAL SAVUNMA: YENİ FARMAKOLOJİK HEDEFLER VE TEDAVİ STRATEJİLERİ**

**Melis KILIÇ<sup>1</sup>**

## **1. GİRİŞ**

Gastrointestinal sistemin bölümlerinden biri olan mide, hidroklorik asit ve pepsin gibi agresif etkenlere karşı epitel hücre yenilenmesi, mukus-bikarbonat bariyeri gibi çok katmanlı savunma mekanizmalarıyla doku bütünlüğünü korumaktadır. Temel olarak mukozanın korunmasındaki süreçte mukozal kan akımı ve endojen prostaglandinler gibi faktörler ele alınsa da yapılan güncel araştırmalarda, gastrik mukozal korunmanın hücresel ve moleküler düzeyde oldukça farklı ve komplike mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği söylenebilir. Buna karşılık nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, savunma mekanizmalarını bozarak mukozal hasara zemin hazırlayan başlıca etkenler arasındadır. Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), hipoksi ile indüklenbilir faktör-1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ) ve geçici reseptör potansiyeli vanilloid 1 (TRPV1) gibi moleküler hedefler ile yeni nesil asit baskılayıcı ilaçlar, gastrik mukozal korunma ve tedavi açısından giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu kitap bölümünün amacı, gastrik mukozal savunmada rol oynayan temel faktörleri, yeni moleküler hedefleri ve güncel farmakolojik tedavi stratejilerini ele almaktır.

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0002-7437-7890.

## **2. GASTRİK MUKOZAL BARIYER VE KORUNMA**

Gastrointestinal sistem, lümendeki asidin olumsuz etkilerine karşı kendisini çok katmanlı mukozal savunma mekanizmaları vasıtasıyla korumaktadır. Mukozal kan akımının düzenlenmesi epitel bariyerinin güçlendirilmesi, epitel hücre yüzeyindeki pH'ın düzenlenmesi ve  $\text{HCO}_3^-$  (bikarbonat) sekresyonu gibi birçok faktör sayılmaktadır (Ham and Kaunitz 2008).

### **2.1. Prostaglandinler**

Prostaglandinler, özellikle  $\text{PGE}_2$ , gastroduodenal bikarbonat sekresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Prostaglandinler bikarbonat sekresyonunu artırırken, NSAİİ'ler gibi prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçlar bu sekresyonu azaltırlar. Takeuchi ve ark. sıçan ve knockout fare çalışmalarında, gastrik bikarbonat sekresyonunun hücre içi kalsiyumu artıran EP1 reseptörleri, duodenal bikarbonat sekresyonunun ise cAMP ve kalsiyum düzeylerini artıran EP3 ve EP4 reseptörleri aracılığıyla düzenlendiğini tespit etmişlerdir. Deneyisel bulgular,  $\text{PGE}_2$ 'nin gastrik bikarbonat sekresyonunu ağırlıklı olarak kalsiyum aracılığıyla düzenlediğini göstermektedir (Takeuchi et al. 2010).

## **3. OKSİDATİF STRES VE GASTROPROTEKTİF MEKANİZMALAR**

### **3.1. Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Hasar**

Gastrik mukozada serbest oksijen radikali (ROS) birikimine birçok farklı mekanizmalar eşlik etmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzimlerin düzeylerinin azalması özellikle gastrik mukozada oksidatif stresin artmasına sebep olabilmektedir (Bhattacharyya et al.

2014). Etanol kaynaklı gastrik hasarda ROS oluşumu ve lipid peroksidasyonu artarken, *H. pylori* enfeksiyonunda mukozaya göç eden nötrofil ve makrofajlar da önemli miktarda ROS üretebilir. Bu süreçler epitel hasarı, inflamasyon ve hücrel stres yanıtlarının sürdürülmesine katkıda bulunur (Herna and Va 2000).

### **3.2. Nrf2 Sinyal Yolağı**

Nrf2 (Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2), çeşitli mekanizmalar aracılığıyla hücreleri oksidatif stresten ve bu stres kaynaklı meydana gelen inflamasyona karşı koruyucu rolü bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, oksidatif stres gastrik epitel hücrelerinde ciddi hasara neden olmakla birlikte sitoplazmada Keap1'e (Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1) bağlı ve inaktif halde bulunan Nrf2'nin serbestleşmesine ve nükleusa translokasyonuna da sebep olmaktadır (Pérez et al. 2017). Sisplatin ile oluşturulan deneysel gastrik mukozal hasar modelinde, Wei-Tong-Xin (WTX) formülasyonunun lipid peroksidasyonu, mitofaji ve apoptozu azalttığı ve Nrf2/hem oksijenaz-1 (HO-1) sinyal yolağını aktive ettiği gösterilmiştir. Nrf2 inhibitörü ML385 uygulandığında ise WTX'in koruyucu etkilerinin azalması, Nrf2/HO-1 sinyal yolağının WTX aracılı gastrik mukozal korunmada rol oynadığını düşündürmektedir (Zhang et al. 2023). Bu bulgular neticesinde, Nrf2 yolağının oksidatif stres ve hücrel hasarın önlenmesinde gastrik mukozal korunma açısından potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir. Başka bir çalışmada ise, aspirin ile oluşturulan deneysel gastrik mukozal hasar modelinde, Xiaojianzhong dekoksasyonunun (XJZ) gastrik mukozal hasarı, oksidatif stresi ve ferroptozu azalttığı tespit edilmiştir (Chen et al. 2022). Bu bulgulardan yola çıkarak gastrik mukozal bütünlüğünün korunmasında Nrf2 yolağının önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir.

## **4. GASOTRANSMİTTERLER VE GASTRİK MUKOZAL KORUNMA**

### **4.1. NO**

Nitrik oksit (NO), midedeki kan akımının düzenlenmesi, ülser iyileştirme ve gastroprotektif gibi birçok farklı rolü bulunmaktadır (Bian and Murad 2014). Yapılan araştırmalarda, S-nitrozo-N-asetil-D,L-penisilamin (SNAP)'ın etanol kullanımı sonucu oluşan gastrik lezyonlara karşı gastroprotektif etki gösterdiği ve bu etkinin gastrik kan akımındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Konturek et al. 2001). Bununla birlikte NO'nun gastrik mukoza üzerindeki etkileri miktarına ve biyolojik ortamına bağlı olarak değiştiği bilinmekte olup buna yönelik yapılan bir araştırmada yüksek doz NO donörü SNAP uygulamasının etanol kaynaklı gastrik hasarı artırabildiği bildirilmiştir (Konturek et al. 2001). Ek olarak, NO gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında önemli bir gastroprotektif rol oynadığı tespit edilmiştir.

### **4.2. H<sub>2</sub>S**

H<sub>2</sub>S, gastrik mukozal homeostazın düzenlenmesinde rol oynayan ve çeşitli olumsuz etkenlere karşı gastroprotektif etki gösteren endojen gasotransmitterlerden birisidir (Wallace 2010). Yapılan çalışmalarda, H<sub>2</sub>S donörlerinin NSAİİ ve aspirin kaynaklı gastrik mukozal hasarı azaltabildiği tespit edilmiştir (Blackler et al. 2012; Liu et al. 2012; Wallace 2007). GPBAR1'in farmakolojik aktivasyonunun NSAİİ kaynaklı gastrointestinal hasara karşı koruyucu olduğu ve bu etkinin endojen H<sub>2</sub>S senteziyle ilişkili bulunduğu bildirilmiştir; dolayısıyla GPBAR1-H<sub>2</sub>S eksenini potansiyel bir koruyucu mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Fiorucci et al. 2013). Bunun dışında, H<sub>2</sub>S'nin gastrik mukozada lipid peroksidasyonunu ve stres kaynaklı mide lezyonlarını hafiflettiği de bildirilmiştir (Lou et al. 2008). Önceki çalışmalarda, H<sub>2</sub>S'in gastrik epitel hücrelerini

oksidatif hasara karşı koruyucu etkisinin MAPK/JNK (mitojenle aktive olan protein kinaz/c-Jun N-terminal kinaz) sinyal yoluyla bağlantılı olabileceği tespit edilmiştir (Yonezawa et al. 2007). Ayrıca H<sub>2</sub>S'nin gastrik kan akımını artırabildiği ve kan akımını artırmasıyla mukozal bütünlüğün korunmasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Kubo, Kajiwar, and Kawabata 2007). Tüm bu bulgulara bakıldığında, H<sub>2</sub>S'nin gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında birçok farklı mekanizma üzerinden rol oynayabileceğini ve gastrik hasarın önlenmesi ve tedavisinde potansiyel bir farmakolojik hedef olabileceğini göstermektedir.

## **5. GASTRİK MUKOZAL SAVUNMADA MİKROBİYOTA**

### **5.1. Gastrik mikrobiyota**

Mide, çok düşük pH'a sahip olmakla birlikte aynı zamanda gastrik sıvının proteolitik aktivitesi, tükürükteki nitratın bakteriyel dönüşümü sonucunda meydana gelen nitrik oksidin antimikrobiyal etkisi nedeniyle uzun yıllardır bakterinin gelişimi için yetersiz bir ortam olarak bilinmektedir (Ceu et al. 2020). H. Pylori enfeksiyonu, özellikle kronik atrofik gastritin başlıca nedeni olarak kabul edilmiş olup gastrik mikrobiyotanın temel araştırma basamaklarından biri haline gelmiştir (Yang et al. 2016). Son yıllarda, sağlıklı ve patolojik mide arasındaki farklılıklar bulunup bulunmadığını ortaya koymayı amaçlayan gastrik mikrobiyotaya yönelik birçok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Bu bağlamda, araştırmacıların çoğu çalışmalarını spesifik olarak gastrik kanser ve otoimmün gastrit (AIG) hastalarının gastrik mikrobiyotası üzerine yoğunlaştırmıştır. Örneğin; gastrik kanser, H. pylori ilişkili atrofik gastritin uzun dönemli komplikasyonlarından biri olarak kabul edilmesinin yanı sıra gastrik kanser öncesi durum değerlendirildiğinde, H. pylori ilişkili atrofik gastritte gastrik mikrobiyota bileşimi, otoimmün

gastrite kıyasla daha detaylı olarak tanımlanmıştır. Önceki araştırmalarda, *H. pylori* kaynaklı atrofik gastritin sağlıklı mideye kıyasla daha düşük bakteriyel çeşitliliği barındırdığı ve diğer mikrobiyal grupların çokluğunun azalması ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (Wang et al. 2014).

## **5.2. Mikrobiyota–mukoza etkileşimi**

Gastrik mukozal bariyer birçok farklı patofizyolojik süreçlerde ve olumsuz yönde etkileyecek etkenlerin sonucunda önemli hasar görebilmektedir. Birçok faktör etkili olmakla birlikte, örneğin hipoklorhidrik durumlarla, özellikle de korpusa sınırlı otoimmün gastrit ile karakterize gastrik hastalıklarda, bağışıklığın da etkelediği patolojik mekanizma sonucunda gastrik mukozal bariyer giderek bozulmaktadır (Ceşu et al. 2020; Parsons et al. 2017). Parsons ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *H. pylori* kaynaklı atrofik gastrit ve AIG dahil olmak üzere farklı hipoklorhidrik durumlarda gastrik mikrobiyal çeşitliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmış ve AIG'li hastaların normal mideye kıyasla daha yüksek mikrobiyal çeşitlilik ve bakteriyel üreme yönünden artış gösterdiği tespit edilmiştir (Parsons et al. 2017)., Maldonado-Contreras ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, gastrik mikrobiyotanın *H. pylori* enfeksiyonuyla birlikte önemli derecede değiştiği gösterilmiş olup, *H. pylori* pozitif bireylerde Proteobacteria, Spirochaetes ve Acidobacteria filumları artarken, Actinobacteria, Bacteroidetes ve Firmicutes filumlarının miktarında azalma saptanmıştır (Maldonado-contreras et al. 2011). Bu çalışmalardan yola çıkıldığında, gastrik mikrobiyotadaki değişikliklerin yalnızca hastalıklarla ilişkili bir sonuç olmadığını, aynı zamanda gastrik mukozadaki inflamatuvar yanıt ve epitel bütünlüğü ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

## **6. YENİ NESİL ASİT BASKILAYICILAR**

### **6.1. P-CAB'ler**

Potasyum rekabetçi asit blokerleri (P-CAB), asit baskılayıcı ilaçların yeni sınıflarından biridir ve proton pompa inhibitörlerine (PPI) kıyasla daha güçlü bir asit baskılayıcı etkisi bulunduğu bilinmektedir. PPI'lar gibi gastrik  $H^+/K^+$ -ATPaz enzimini inhibe ederek etki göstermesiyle birlikte daha hızlı etki başlangıcı yaparlar (Savarino et al. 2016). Vonoprazan fumarat,  $H^+/K^+$ -adenozin trifosfataz (ATPaz) enzimini geri dönüşümlü  $K^+$ -kompetitif iyonik bağlanma yoluyla inhibe ederek mide asit sekresyonunu baskılayan bir P-CAB'dır. Vonoprazan, PPI'lardan farklı olarak asit aktivasyonuna ihtiyaç duymadığı bilinmektedir. Bu sebeple vonoprazan, PPI'lara kıyasla mide asit sekresyonunu daha güçlü ve daha uzun süreli baskılayabilme fonksiyonuna sahiptir (Hori et al. 2010). Enfekte bireylerin neredeyse tamamında *H. pylori* tedavisi önerilmesine rağmen antibiyotik direncine sahip *H. pylori* suşlarının sayısı artmış ve eradikasyon oranları azalış göstermiştir. Bu noktada, vonoprazan bu enfeksiyonunun tedavisinde önemli bir kurtarıcı rol haline gelmiştir. *H. pylori* eradikasyonunda vonoprazan temelli rejimler özellikle son yıllarda önemli bir seçenek hâline gelmiştir. Randomize faz III bir çalışmada, vonoprazan-amoksisilin-klaritromisin üçlü tedavisiyle eradikasyon oranı %92,6 iken lansoprazan temelli karşılaştırma kolunda %75,9 bulunmuştur; advers olayların genel sıklığı gruplar arasında benzer bulunmuştur (Murakami et al. 2016). Son yıllarda, P-CAB kullanımının gastrik mukoza üzerindeki etkileri de araştırılmış olup özellikle vonoprazan kullanımıyla ilişkili ağ benzeri mukus görünümü ve bazı karakteristik gastrik mukozal değişiklikler bildirilmiştir (Kubo, Kimura, and Kato 2024). Sonuç olarak, P-CAB'lar, güçlü asit baskılayıcı etkileriyle güncel farmakoterapide önemli bir seçenek olmakla birlikte, uzun süreli kullanımına bağlı olarak gastrik mukozadaki morfolojik ve histopatolojik

özellikleri üzerindeki etkileri güncel araştırmalarda yerini almaktadır.

## **7. GASTRİK MUKOZAL SAVUNMANIN MOLEKÜLER HEDEFLERİ**

### **7.1. NF- $\kappa$ B**

Nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), çok fazla sayıda genin ekspresyonunu artırabilen veya baskılayabilen birçok farklı transkripsiyon faktörünü ifade etmektedir (Neumann and Naumann 2007). Yapılan çalışmalarda, *H. pylori*'nin gastrik epitel hücrelerinde NF- $\kappa$ B'yi hızlı şekilde aktive ettiği ve bunun sonucunda da p50/RelA ve p50/p50 dimerlerinin nükleusa geçişini ve IL-8 ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir (Keates et al. 1997). Ayrıca NF- $\kappa$ B'nin *H. pylori* kaynaklı sitokin ve kemokin üretiminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Aihara et al. 1997; H. Isomoto, M. Miyazaki 2000). Yapılan çalışmaların neticesinde, NF- $\kappa$ B'nin *H. pylori*-ilişkili gastrik inflamasyonda önemli bir moleküler aracı olduğu ve potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir.

### **7.2. HIF-1 $\alpha$**

Hipoksi, hücrelerde hipoksi indüklenebilir faktörün (HIF-1) birikimine sebep olmaktadır. HIF-1, omurgalı hücrelerde oksijen homeostazının sağlanmasında rol oynamasıyla birlikte aynı zamanda lokal iskemi ile tümörler gibi hipoksik bölgelerde kan damarlarının yeniden oluşumunda önemli rol oynayan ana bir hücrel hipoksi sensörüdür (Wang et al. 1995; Ziello, Jovin, and Huang 2007). Gastrik ülser modellerinde, doğal bileşiklerin VEGF düzeylerini artırarak granülasyon dokusunun gelişmesini ve ülser iyileşmesinin hızlanmasını sağladığı bildirilmiştir (Liang et al. 2021). Bir çalışmada, mide ülseri iyileşmesi sırasında HIF-

1 $\alpha$  ile anjiyogenik ve vazoaaktif faktörler arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, HIF-1 $\alpha$ , endotelin-1, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) mRNA ekspresyonlarının ülser olduğu durumda arttığı; endotelin-1 ve VEGF protein ile NO seviyelerinin iyileşme döneminde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmada HIF-1 $\alpha$  protein düzeyleri saptanamamış ve HIF-1 $\alpha$  mRNA düzeyleri ülser evreleri arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Hashimoto et al. 2004). Bu nedenle HIF-1 $\alpha$ 'nın gastrik ülser iyileşmesindeki rolü biyolojik olarak anlamlı bir hipotez oluştursa da, mevcut insan verileri doğrudan ve kesin bir nedensel ilişki kurmak için sınırlıdır.

### **7.3. TRPV1**

TRPV1 (Geçici reseptör potansiyel vanilloid 1 reseptörü) aktivasyonunun CGRP (Kalsitonin gen ilişkili peptit) sentezini ve ekspresyonunu artırması sebebiyle, TRPV1 agonistleri gastrik ülser tedavisi için tercih edilecek potansiyel bir ajan olarak görülmüştür. Günümüze kadar birçok farklı TRPV1 agonistlerinin, CGRP salınımını artırarak gastrik mukoza üzerinde koruyucu etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir (Bin, Zhong, and Yang 2013). Histamin H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin, gastrik asidin agresif etkisini inhibe ederek ülser iyileşmesini olumlu yönde etki ettiği bilinmektedir. Bununla beraber, famotidin veya simetidin gibi histamin H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin gastroprotektif etkilerinin sınırlı olduğu ve yeni bir H<sub>2</sub> reseptör antagonisti olan lafutidinin stres kaynaklı gastrik mukozal hasara karşı koruyucu etkisinin bu ilaçlara nazaran daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Sato et al. 2003). Sıçanlarda etanol ile oluşturulan gastrik mukozal hasar modeline yönelik bir araştırmada, kapsiatın etanol kaynaklı mukozal hasar üzerinde koruyucu bir etki oluşturduğu gösterilmekle birlikte bu etkinin, TRPV1'in aktivasyonu yoluyla CGRP salınımının uyarılmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmış olup TRPV1 antagonisti olan

kapsazepin varlığı durumunda kapsiatın koruyucu etkisinin azaldığı ortaya koyulmuştur (Li et al. 2012).

## **8. SONUÇ**

Gastrik mukozal savunma, sadece asit ve pepsine karşı fiziksel bir bariyer oluşturan faktörler olmamakla birlikte oksidatif stres, inflamasyon, hücrel yanıt ve mikrobiyotadaki etkileşimlerle şekillenen komplike bir süreçtir. Özellikle antioksidan savunma, gasotransmitterler, inflamatuvar sinyal yolları, mikrobiyotaya ile ilişkili mekanizmalar, gelecekteki farmakolojik yaklaşımlar açısından dikkat çekici hale gelmektedir. Bununla birlikte, P-CAB'ler güçlü asit baskılama özellikleriyle gastroprotektif tedavi seçeneklerini genişletirken, gastrik mukozal savunmada rol oynayan birçok farklı faktörleri hedefleyen yeni tedavi stratejileri için de potansiyel taşımaktadır.

## KAYNAKÇA

- Aihara, M., D. Tsuchimoto, H. Takizawa, A. Azuma, H. Wakebe, Y. Ohmoto, K. Imagawa, M. Kikuchi, N. Mukaida, and K. Matsushima. 1997. "Mechanisms Involved in Helicobacter Pylori-Induced Interleukin-8 Production by a Gastric Cancer Cell Line, MKN45." *Infection and Immunity* 65(8):3218–24. doi:10.1128/iai.65.8.3218-3224.1997.
- Bhattacharyya, Asima, Ranajoy Chattopadhyay, Sankar Mitra, Sheila E. Crowe, A Bhattacharyya, R Chattopadhyay, S Mitra, Crowe Se, and Oxidative Stress. 2014. "OXIDATIVE STRESS : AN ESSENTIAL FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF GASTROINTESTINAL MUCOSAL DISEASES." 329–54. doi:10.1152/physrev.00040.2012.
- Bian, Ka, and Ferid Murad. 2014. "SGC-CGMP Signaling : Target for Anticancer Therapy." 5–13. doi:10.1007/978-1-4939-1031-1.
- Bin, Xiu-ju Luo, Liu Zhong, and Dai Zhi-chun Yang. 2013. "Stimulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Release Through Targeting Capsaicin Receptor : A Potential Strategy for Gastric Mucosal Protection." 320–25. doi:10.1007/s10620-012-2362-6.
- Blackler, Rory, Stephanie Syer, Manlio Bolla, Ennio Ongini, and John L. Wallace. 2012. "Gastrointestinal-Sparing Effects of Novel NSAIDs in Rats with Compromised Mucosal Defence." 7(4):1–8. doi:10.1371/journal.pone.0035196.
- Ceu, Mirjana Rajilic-stojanovic, Figueiredo Annemieke, Smet Richard, Juozas Kupcinskas, Theo Rokkas, Leif Andersen, Jose C. Machado, Gianluca Ianiro, Antonio Gasbarrini, Marcis Leja, Javier P. Gisbert, and Georgina

- L. Hold. 2020. "Systematic Review : Gastric Microbiota in Health and Disease." (December 2019):582–602. doi:10.1111/apt.15650.
- Chen, Juan, Jiaxiang Zhang, Ting Chen, Shengchuan Bao, Jingtao Li, Hailiang Wei, Xin Hu, Yan Liang, Fanrong Liu, and Shuguang Yan. 2022. "Biomedicine & Pharmacotherapy Xiaojianzhong Decoction Attenuates Gastric Mucosal Injury by Activating the P62 / Keap1 / Nrf2 Signaling Pathway to Inhibit Ferroptosis." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 155(August):113631. doi:10.1016/j.biopha.2022.113631.
- Denisse Bravo, Anilei Hoare, Cristopher Soto, Manuel A Valenzuela, Andrew FG Quest. 2018. "Helicobacter Pylori in Human Health and Disease: Mechanisms for Local Gastric and Systemic Effects." 9327(28).
- Fiorucci, Stefano, Sabrina Cipriani, Andrea Mencarelli, Angela Bruno, Barbara Renga, Eleonora Distrutti, Luca Santucci, and Franco Baldelli. 2013. "Correspondence Activation of the Bile Acid Receptor GPBAR1 Protects against Gastrointestinal Injury Caused by Non- Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Aspirin in Mice." 225–37. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.02128.x.
- H. Isomoto, M. Miyazaki, Y. Mizuta. 2000. "Expression of Nuclear Factor- $\kappa$ B in Helicobacter Pylori-Infected Gastric Mucosa Detected with Southwestern Histochemistry." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 35(3):247–54. doi:10.1080/003655200750024092.
- Ham, Maggie, and Jonathan D. Kaunitz. 2008. "Gastroduodenal Mucosal Defense." doi:10.1097/MOG.0b013e328311cd93.

- Hashimoto, Hiroshi, Masumi Akimoto, Atsushi Maeda, Mutsuo Shigemoto, and Katsuko Yamashita. 2004. "Relation of Hypoxia-Inducible Factor-1  $\alpha$  to Vascular Endothelial Growth Factor and Vasoactive Factors During Healing of Gastric Ulcers." 44(November):407–9. doi: 10.1097/01.fjc.0000166305.79055.ad
- Herna, Rolando, and Olivia Va. 2000. "Gastric Mucosal Cell Proliferation in Ethanol-Induced Chronic Mucosal Injury Is Related to Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Rats." 80(8):1161–69. doi:10.1038/labinvest.3780124.
- Hori, Yasunobu, Akio Imanishi, Jun Matsukawa, Yasuhiro Tsukimi, Haruyuki Nishida, Yasuyoshi Arikawa, Keizo Hirase, Masahiro Kajino, and Nobuhiro Inatomi. 2010. "1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(Pyridin-3-Ylsulfonyl)-1H-Pyrrol-3-Yl]-N-Methylmethanamine Monofumarate (TAK-438), a Novel and Potent Potassium-Competitive Acid Blocker for the Treatment of Acid-Related Diseases." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 335(1):231–38. doi:10.1124/jpet.110.170274.
- Keates, S., YS Hitti, M. Upton, and CP Kelly. 1997. "Helicobacter Pylori Infection Activates NF-Kappa B in Gastric Epithelial Cells." *Gastroenterology* 113(4):1099–1109. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9322504.
- Konturek, P. C., T. Brzozowski, H. Meixner, A. Ptak, E. G. Hahn, and S. J. Konturek. 2001. "CENTRAL AND PERIPHERAL NEURAL ASPECTS OF GASTROPROTECTIVE AND ULCER HEALING EFFECTS." 611–23.
- Kubo, Kimitoshi, Noriko Kimura, and Mototsugu Kato. 2024. "Potassium-Competitive Acid Blocker-Associated

- Gastric Mucosal Lesions.” *Clinical Endoscopy* 57(4):417–23. doi:10.5946/ce.2023.279.
- Kubo, S., M. Kajiwara, and A. Kawabata. 2007. “Inflammopharmacology Research Article Dual Modulation of the Tension of Isolated Gastric Artery and Gastric Mucosal Circulation by Hydrogen Sulfide in Rats.” 15:288–92. doi:10.1007/s10787-007-1590-4.
- Liang, Tian-yu, Ru-ming Deng, Xiang Li, Xiang Xu, and Gang Chen. 2021. “The Role of Nitric Oxide in Peptic Ulcer : A Narrative Review.” doi:10.4103/2045-9912.310059.
- Liu, Lei, Jie Cui, Cheng-jie Song, Jin-song Bian, Anna Sparatore, Piero Del Soldato, Xin-yu Wang, and Chang-dong Yan. 2012. “H ( 2 ) S-Releasing Aspirin Protects against Aspirin-Induced Gastric Injury via Reducing Oxidative Stress.” 7(9):1–10. doi:10.1371/journal.pone.0046301.
- Lou, Li-xia, Bin Geng, Jun-bao Du, and Chao-shu Tang. 2008. “HYDROGEN SULPHIDE-INDUCED HYPOTHERMIA ATTENUATES STRESS-RELATED ULCERATION IN RATS.” (55):223–28. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04812.x.
- Maldonado-contreras, Ana, Kate C. Goldfarb, Filipa Godoy-vitorino, Ulas Karaoz, Martin J. Blaser, Eoin L. Brodie, and Maria G. Dominguez-bello. 2011. “Structure of the Human Gastric Bacterial Community in Relation to Helicobacter Pylori Status.” 574–79. doi:10.1038/ismej.2010.149.
- Münzenmaier, A., C. Lange, E. Glocker, A. Covacci, A. Moran, S. Bereswill, P. A. Baeuerle, M. Kist, and H. L. Pahl. 1997. “A Secreted/Shed Product of Helicobacter Pylori Activates Transcription Factor Nuclear Factor-Kappa B.” *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*

159(12):6140–47.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9550415>.

- Murakami, Kazunari, Yuuichi Sakurai, Madoka Shiino, Nobuo Funao, Akira Nishimura, and Masahiro Asaka. 2016. “Vonoprazan, a Novel Potassium-Competitive Acid Blocker, as a Component of First-Line and Second-Line Triple Therapy for *Helicobacter Pylori* Eradication: A Phase III, Randomised, Double-Blind Study.” *Gut* 65(9):1439–46. doi:10.1136/gutjnl-2015-311304.
- Neumann, Manfred, and Michael Naumann. 2007. “Beyond IκBs: Alternative Regulation of NF-κB Activity.” *The FASEB Journal* 21(11):2642–54. doi:10.1096/fj.06-7615rev.
- Nian-Sheng Li, Xiu-Ju Luo, Zhong Dai, Bin Liu, Yi-Shuai Zhang, Zhi-Chun Yang, Jun Peng. 2012. “Beneficial Effects of Capsiate on Ethanol-Induced Mucosal Injury in Rats Are Related to Stimulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Release.” 24–30.
- Parsons, Bryony N., Umer Z. Ijaz, Rosalinda D. Amore, Michael D. Burkitt, Richard Eccles, Luca Lenzi, Carrie A. Duckworth, Andrew R. Moore, Laszlo Tiszlavicz, Andrea Varro, Neil Hall, and D. Mark Pritchard. 2017. “Comparison of the Human Gastric Microbiota in Hypochlorhydric States Arising as a Result of *Helicobacter Pylori* -Induced Atrophic Gastritis , Autoimmune Atrophic Gastritis and Proton Pump Inhibitor Use.” 1–18.
- Pérez, Salvador, Raquel Taléns-visconti, Sergio Rius-pérez, Isabela Finamor, and Juan Sastre. 2017. “Free Radical Biology and Medicine Redox Signaling in the Gastrointestinal Tract.” *Free Radical Biology and Medicine* 104(January):75–103. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.048.

- Sato, Hiroshi, Kousaku Kawashima, Mika Yuki, Hideaki Kazumori, Mohammad Azharul, Karim Rumi, Cesar Francisco Ortega-cava, Shunji Ishihara, and Yoshikazu Kinoshita. 2003. "Lafutidine, a Novel Histamine H<sub>2</sub>-Receptor Antagonist, Increases Serum Calcitonin Gene-Related Peptide in Rats after Water Immersion-Restraint Stress." 102–5. doi:10.1067/mlc.2003.12.
- Savarino, Edoardo, Irene Martinucci, Manuele Furnari, Chiara Romana, Gaia Pellegatta, Alessandro Moscatelli, Giorgia Bodini, Elisa Marabotto, Vincenzo Savarino, Nicola de Bortoli, and Corrado Blandizzi. 2016. "Vonoprazan for Treatment of Gastroesophageal Reflux: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Considerations." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 12(11):1333–41. doi:10.1080/17425255.2016.1214714.
- Stanislaw J. Konturek, Tomasz Brzozowski, Jolanta Majka, Jolanta Pytko-Polonczyk and Jerzy Stachura. 1993. "Inhibition of Nitric Oxide Synthase Delays Healing of Chronic Gastric Ulcers." 239:215–17.
- Takeuchi, Koji, Masafumi Koyama, Shusaku Hayashi, and Eitaro Aihara. 2010. "Prostaglandin EP Receptor Subtypes Involved in Regulating HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> Secretion from Gastroduodenal Mucosa." 1241–51.
- Wallace, John L. 2007. "Hydrogen Sulfide-Releasing Anti-Inflammatory Drugs." 28(10). doi:10.1016/j.tips.2007.09.003.
- Wallace, John L. 2010. "Physiological and Pathophysiological Roles of Hydrogen Sulfide in the Gastrointestinal Tract." 12(9).
- Wang, G. L., B. H. Jiang, E. A. Rue, and G. L. Semenza. 1995. "Hypoxia-Inducible Factor 1 Is a Basic-Helix-Loop-

- Helix-PAS Heterodimer Regulated by Cellular O<sub>2</sub> Tension.” *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92(12):5510–14. doi:10.1073/pnas.92.12.5510.
- Wang, Li-li, Xin-juan Yu, Shu-hui Zhan, Sheng-jiao Jia, Zi-bin Tian, and Quan-jiang Dong. 2014. “Participation of Microbiota in the Development of Gastric Cancer.” 20(17):4948–52. doi:10.3748/wjg.v20.i17.4948.
- Yang, Ines, Sabrina Woltemate, M. Blanca Piazuelo, Luis E. Bravo, Maria Clara Yopez, Judith Romero-gallo, Alberto G. Delgado, Keith T. Wilson, Richard M. Peek, Pelayo Correa, Christine Josenhans, James G. Fox, and Sebastian Suerbaum. 2016. “Different Gastric Microbiota Compositions in Two Human Populations with High and Low Gastric Cancer Risk in Colombia.” *Nature Publishing Group* (January):1–10. doi:10.1038/srep18594.
- Yonezawa, Daiki, Fumiko Sekiguchi, Misato Miyamoto, and Eiichi Taniguchi. 2007. “A Protective Role of Hydrogen Sulfide against Oxidative Stress in Rat Gastric Mucosal Epithelium.” 241:11–18. doi:10.1016/j.tox.2007.07.020.
- Zhang, Xiaoying, Shiyu Wang, Yanjun Jin, Jinyu Wang, Ruixuan Wang, Xihan Yang, Shuanglin Zhang, Tingxu Yan, and Ying Jia. 2023. “Wei-Tong-Xin Ameliorated Cisplatin-Induced Mitophagy and Apoptosis in Gastric Antral Mucosa by Activating the Nrf2 / HO-1 Pathway.” *Journal of Ethnopharmacology* 308(January):116253. doi:10.1016/j.jep.2023.116253.
- Ziello, Jennifer E., Ion S. Jovin, and Yan Huang. 2007. “Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 Regulatory Pathway and Its Potential for Therapeutic Intervention in Malignancy and Ischemia.” *The Yale Journal of Biology and Medicine*

80(2):51–60.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160990>.

# **YAŞLILARDA POTANSİYEL OLARAK UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI: BEERS VE STOPP/START KRİTERLERİ EKSENİNDE KLİNİK YAKLAŞIM**

**Fatma Peyman ERTUĞ<sup>1</sup>**

**Özlem ÖZÜ<sup>2</sup>**

## **1. GİRİŞ**

Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte yaşlı bireylerde kronik hastalık ve multimorbidite sıklığı artmaktadır. İki veya daha fazla kronik hastalığın eş zamanlı bulunması, çoğu zaman birden fazla ilacın kullanılmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte ilaç sayısındaki artış tek başına uygunsuz reçeteleme anlamına gelmemekte; kullanılan ilaçların endikasyonu, etkinliği, güvenliliği ve hastanın tedavi hedefleri birlikte değerlendirilmelidir.

2024 yılında yayımlanan küresel sistematik derleme ve meta-analizde, 60 yaş ve üzerindeki bireylerde beş veya daha fazla ilacın eş zamanlı kullanımını polifarmasi olarak tanımlayan çalışmalar incelenmiş ve polifarmasinin yaşlı nüfusta yaygın olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2024).

Yaşlanma; böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında değişiklik, toplam vücut suyunda ve yağsız vücut kitlesinde azalma, yağ dokusunda göreceli artış ve homeostatik rezervlerde

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8911-2935.

<sup>2</sup> Öğr. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-6297-9865.

azalma gibi fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon süreçlerini etkileyebilir (Drenth-van Maanen, Wilting ve Jansen, 2020; Mangoni, Woodman ve Jarmuzewska, 2025; Ngcobo, 2025; Thürmann, 2020). Ayrıca bazı ilaçlara karşı farmakodinamik duyarlılığın değişmesi, aynı ilaç konsantrasyonunda genç bireylere kıyasla farklı klinik yanıtların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Bu nedenle yaşlı bireylerde farmakoterapi planlanırken kronolojik yaşın yanı sıra renal ve hepatik fonksiyonlar, vücut kompozisyonu, kırılabilirlik, bilişsel ve fonksiyonel durum, eşlik eden hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar ve tedavi hedefleri birlikte değerlendirilmelidir.

## **2. YAŞLANMANIN FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİKLİKLERİ**

### **2.1. Emilim**

Yaşlanmayla birlikte gastrointestinal sistemde mide asiditesinde, gastrointestinal motilitede, mide boşalmasında ve splanknik kan akımında değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler bazı ilaçların emilim hızını etkileyebilmekle birlikte, çoğu ilaçta emilimin toplam derecesi ve biyoyararlanım üzerindeki klinik etkileri sınırlıdır (Mangoni ve ark., 2025; Ngcobo, 2025).

Emilim üzerinde klinik olarak belirgin etkisi olabilecek özel hastalıklar, ilaç özellikleri ve eş zamanlı tedaviler ayrıca değerlendirilmelidir.

### **2.2. Dağılım**

Yaşlanma ile toplam vücut suyu ve yağsız vücut kitlesi azalırken yağ dokusunun göreceli oranı artabilir. Bu

değişiklikler ilaçların dağılım hacmini ve eliminasyon yarı ömrünü etkileyebilir (Ngcobo, 2025; Thürmann, 2020).

Suda çözünen ilaçlarda dağılım hacminin azalması plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açabilirken, lipofilik ilaçlarda artan yağ dokusu dağılım hacmini ve ilacın vücutta kalış süresini artırabilir. Özellikle uzun yarı ömürlü santral sinir sistemi ilaçlarında birikim ve uzamış etki açısından dikkatli olunmalıdır.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarda ise albümin düzeyi ve klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle malnütrisyon veya hipoalbüminemi bulunan bireylerde serbest ilaç fraksiyonundaki değişiklikler klinik açıdan önem taşıyabilir.

### **2.3. Hepatik Metabolizma**

Yaşlanmayla birlikte karaciğer kütlesi ve hepatik kan akımı azalabilir. Bu değişikliklerin ilaç metabolizmasına etkisi, ilacın hepatik ekstraksiyon oranına, metabolik yoluna ve bireysel karaciğer fonksiyonuna bağlıdır (Mangoni ve Jackson, 2004; Mangoni ve ark., 2025; Ngcobo, 2025).

Özellikle yüksek hepatik ekstraksiyon oranına sahip ilaçlarda hepatik kan akımındaki azalma klirensi etkileyebilir. Faz I metabolizma reaksiyonları bazı ilaçlarda yaşlanmadan daha fazla etkilenebilirken, faz II reaksiyonları genellikle daha sınırlı etkilenmektedir. Bununla birlikte “yaşlı hastada hepatik metabolizma mutlaka azalır” şeklinde genelleyici bir yaklaşım doğru değildir. İlaç ve hasta özellikleri temelinde bireysel değerlendirme yapılmalıdır.

### **2.4. Renal Eliminasyon**

Böbrek fonksiyonu, yaşlılarda ilaç doz optimizasyonunun en önemli bileşenlerinden biridir. Yaşlanmayla birlikte renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon

azalabilir; buna bağlı olarak renal yolla elimine edilen ilaçların klirensi düşebilir ve ilaç veya aktif metabolitlerin birikme riski artabilir (Mangoni ve ark., 2025; Ngcobo, 2025).

Özellikle terapötik aralığı dar ilaçlarda bu durum toksisite açısından önem taşımaktadır. Yaşlı bireylerde kas kütlelerinin azalması nedeniyle serum kreatinin düzeyi böbrek fonksiyonunu olduğundan daha iyi gösterebilir (Corsonello ve ark., 2005). Bu nedenle ilaç dozlamasında serum kreatinin tek başına değerlendirilmemeli; böbrek fonksiyonunun uygun bir yöntemle değerlendirilmesi ve ilacın renal eliminasyon özelliklerinin birlikte dikkate alınması gerekmektedir.

Dehidratasyon, hipotansiyon ve akut hastalık gibi durumlar renal fonksiyonu daha da bozabileceğinden, bu dönemlerde ilaç tedavisi yeniden değerlendirilmelidir. Renal fonksiyona göre doz veya kullanım önerileri bulunan ilaçlarda uygun doz ve doz aralığının belirlenmesi, ilaç güvenliliğinin temel bileşenlerinden biridir (American Geriatrics Society [AGS] 2023 Beers Criteria® Update Expert Panel, 2023).

### **3. YAŞLILARDA FARMAKODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER**

Farmakodinamik değişiklikler, aynı ilaç konsantrasyonunda yaşlı bireyin verdiği klinik yanıtın değişmesini ifade eder. Yaşlanmayla birlikte reseptör duyarlılığı, hücresel sinyal iletimi ve homeostatik kontrol mekanizmalarında meydana gelen değişiklikler ilaç etkilerinin artmasına veya azalmasına yol açabilir (Mangoni ve Jackson, 2004; Thürmann, 2020; Turnheim, 2003).

Özellikle santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarda farmakodinamik değişiklikler klinik açıdan önemlidir. Benzodiazepinler, sedatif-hipnotikler, opioidler ve diğer bazı

psikotrop ilaçlar sedasyon, bilişsel bozulma, deliryum ve psikomotor performansta azalmaya neden olabilir. Bu etkiler düşme ve kırık riskini de artırabilir.

Yaşlı bireylerde homeostatik rezervlerin azalması da ilaçlara bağlı hipotansiyon, elektrolit bozuklukları ve sedasyon gibi durumların daha ciddi sonuçlara yol açmasına neden olabilir. Örneğin antihipertansif ve diüretik tedavilerde ortostatik hipotansiyon ve dehidratasyon açısından dikkatli olunmalıdır.

Farmakodinamik değişiklikler tüm ilaçlarda etki artışı şeklinde ortaya çıkmaz. Bazı ilaçlarda reseptör duyarlılığındaki veya fizyolojik yanıt mekanizmalarındaki değişiklikler terapötik yanıtın azalmasına yol açabilir. Bu nedenle standart dozlardan ziyade bireysel klinik yanıt ve tolerans dikkate alınmalıdır. Yaşlanmaya bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik değişikliklerin özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1. Yaşlanmanın Farmakokinetik ve Farmakodinamik Değişiklikleri**

| Süreç                     | Yaşlanmayla temel değişiklik                             | Olası klinik etki                                                         | Klinik yaklaşım                                               |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Emilim                    | Gastrointestinal motilite, pH ve kan akımında değişiklik | Çoğu ilaçta sınırlı klinik etki                                           | Özel durumlar dışında rutin doz değişikliği yapılmaz          |
| Vücut suyu                | Azalma                                                   | Hidrofilik ilaçlarda plazma konsantrasyonunda artış                       | Düşük başlangıç dozu ve dikkatli titrasyon                    |
| Yağ dokusu                | Göreceli artış                                           | Lipofilik ilaçlarda dağılım hacmi ve yarı ömründe artış                   | Birikim ve uzamış etki açısından dikkat                       |
| Albümin                   | Bazı bireylerde azalma                                   | Yüksek protein bağlı ilaçlarda serbest fraksiyon artışı                   | Klinik durum ve gerekirse serbest ilaç düzeyi değerlendirilir |
| Karaciğer                 | Kütle ve kan akımında azalma                             | Bazı ilaçlarda klirens azalması                                           | İlaça özgü doz titrasyonu                                     |
| Böbrek                    | GFR ve renal kan akımında azalma                         | İlaç birikimi ve toksisite                                                | Renal fonksiyona göre doz ayarı                               |
| Homeostatik rezerv        | Azalma                                                   | Hipotansiyon, sedasyon ve elektrolit bozukluklarının daha ciddi sonuçları | Yakın klinik izlem                                            |
| Farmakodinamik duyarlılık | İlaça göre artış veya azalma                             | Sedasyon, düşme, hipotansiyon veya yetersiz terapötik yanıt               | Bireysel yanıt ve toleransa göre doz titrasyonu               |

Sonuç olarak yaşlanmaya bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, ilaçların etkisini ve güvenlik profilini bireysel düzeyde değiştirebilir. Bu nedenle yaşlılarda farmakoterapi planlanırken “düşük dozla başla, yavaş artır” yaklaşımı yararlı olmakla birlikte, doz kararları yalnızca yaşa göre değil; ilacın özellikleri, renal ve hepatik fonksiyonlar, eşlik eden hastalıklar, kırılganlık ve klinik yanıt temelinde verilmelidir.

#### **4. POLİFARMASİ VE YAŞLILARDA İLAÇ KULLANIMI**

Polifarmasi yaşlı bireylerde sık karşılaşılan bir durumdur ve çoğunlukla multimorbiditenin tedavisi için gerekli olabilir. Bununla birlikte ilaç sayısının artması; advers ilaç reaksiyonları, ilaç-ilac ve ilaç-hastalık etkileşimleri, tedaviye uyumsuzluk, düşme ve bilişsel veya fonksiyonel bozulma gibi ilaçla ilişkili sorunların ortaya çıkma riskini artırabilir (Jackson, Mangoni ve Batty, 2004; Rankin ve ark., 2018; Wang ve ark., 2024).

#### **5. YAŞLILARDA POTANSİYEL OLARAK UYGUNSUZ İLAÇ KULLANIMI**

Potansiyel olarak uygunsuз ilaç (Pİİ), yaşlı bireylerde beklenen yararına kıyasla zarar verme olasılığı daha yüksek olan veya daha güvenli ve etkili alternatifleri bulunan ilaçları ifade eder. Ancak bir ilacın Pİİ olarak sınıflandırılması, ilacın her yaşlı birey için kesin olarak uygunsuз veya kontrendike olduğu anlamına gelmez.

İlacın uygunluğu; hastanın klinik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, renal ve hepatik fonksiyonları, kullanılan diğer ilaçlar, tedavi amacı, doz ve tedavi süresi ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu nedenle Pİİ kriterleri, bireysel klinik

değerlendirmenin yerine geçmekten çok ilaç güvenliliğini değerlendirmeye yardımcı olan araçlar olarak kullanılmalıdır (AGS, 2023).

Pİİ kullanımı ile advers ilaç olayları ve fonksiyonel gerileme arasında ilişki bildirilmiş olmakla birlikte, bu ilişkinin tüm klinik sonuçlar açısından aynı düzeyde olmadığı ve doğrudan nedensellik olarak yorumlanmaması gerektiği unutulmamalıdır (Mekonnen, Redley, de Courten ve Manias, 2021). Yaş, multimorbidite, kırılabilirlik, hastalık şiddeti ve polifarmasi gibi faktörler hem Pİİ kullanımını hem de olumsuz klinik sonuçları etkileyebilir.

## **6. AGS BEERS KRİTERLERİ**

Kapsamlı ilaç değerlendirmesinin başlangıç noktalarından biri olarak değerlendirilen Beers Kriterleri, ilk olarak 1991 yılında huzurevlerinde yaşayan bireylerde potansiyel olarak zararlı ilaçları belirlemek amacıyla geliştirilmiş, sonraki güncellemelerle kapsamı tüm yaşlı bireylere genişletilmiştir (American Geriatrics Society 2019 Beers Criteria® Update Expert Panel, 2019; Beers, 1997; Beers ve ark., 1991).

2023 AGS Beers Kriterleri, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde ayaktan, akut ve kurumsal bakım ortamlarında kullanılmak üzere güncellenmiştir; hospis ve yaşam sonu bakımına yönelik değildir (AGS, 2023).

2023 AGS Beers Kriterleri; “Çoğu durumda potansiyel olarak uygunsuz kabul edilen ilaçlar, belirli hastalık veya sendromlarda kaçınılması gereken ilaçlar, dikkatle kullanılması gereken ilaçlar, klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimleri, böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanması veya kaçınılması gereken ilaçlar” olmak üzere beş temel kategoriden

oluşmaktadır (AGS, 2023). 2023 AGS Beers Kriterleri kapsamında yer alan seçilmiş ilaç grupları Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 2. 2023 AGS Beers Kriterleri Kapsamında Seçilmiş İlaç Grupları**

| <b>İlaç/ilaç grubu</b>                | <b>Temel risk</b>                                                          | <b>Klinik yaklaşım</b>                        |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Birinci kuşak antihistaminikler       | Güçlü antikolinerjik etki, konfüzyon, kabızlık, üriner retansiyon ve düşme | Mümkün olduğunca kaçınılmalı                  |
| Trisiklik antidepressanlar            | Antikolinerjik etki, sedasyon, ortostatik hipotansiyon                     | Alternatifler değerlendirilmelidir            |
| Benzodiazepinler                      | Sedasyon, bilişsel bozulma, düşme ve kırık                                 | Özel endikasyonlar dışında kaçınılmalı        |
| Z-ilaçlar                             | Deliryum, düşme ve kırık; sınırlı uyku yararı                              | Kaçınılmalı                                   |
| NSAİİ'ler                             | Gastrointestinal kanama, ülser ve renal hasar                              | Özellikle uzun süreli kullanımdan kaçınılmalı |
| Bazı antipsikotikler                  | Demansı olan bireylerde inme ve mortalite riskinde artış                   | Özel durumlar dışında kaçınılmalı             |
| Güçlü antikolinerjikler               | Bilişsel bozulma, deliryum, kabızlık ve üriner retansiyon                  | Toplam antikolinerjik yük azaltılmalı         |
| Bazı renal fonksiyona duyarlı ilaçlar | İlaç birikimi ve toksisite                                                 | Böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanmalı      |

## **7. BEERS KRİTERLERİNİN KLİNİK KULLANIMI**

Beers Kriterleri kullanılırken öncelikle hastanın tüm ilaçları ve bu ilaçların endikasyonları belirlenmelidir. Daha sonra ilaçların etkinliği, güvenliliği, doz uygunluğu, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri ile renal ve hepatik fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Kriterlerde yer alan ilaçlar için daha güvenli farmakolojik ve farmakolojik olmayan alternatif tedavi

seçenekleri de tanımlanmıştır (American Geriatrics Society Beers Criteria® Alternatives Panel, 2025).

Özellikle benzodiazepin, güçlü antikolinergik, opioid, sedatif, bazı antihipertansif ve hipoglisemik ilaçlarda; düşme, deliryum, hipotansiyon ve hipoglisemi riski açısından toplam ilaç yükü dikkate alınmalıdır. Bilişsel bozukluk veya demansı olan yaşlılarda en sık görülen Pİİ'ler antikolinergikler, benzodiazepinler ve benzodiazepin dışı sedatiflerdir. (Sharma ve ark., 2024).

## **8. STOPP/START KRİTERLERİ**

STOPP, “Screening Tool of Older Persons' Prescriptions”; START ise “Screening Tool to Alert to Right Treatment” ifadelerinin kısaltmasıdır. STOPP/START yaklaşımı yaşlılarda hem potansiyel olarak uygunsuz ilaçları hem de gerekli olmasına rağmen başlanmamış tedavileri belirlemeyi amaçlamaktadır (Gallagher, Ryan, Byrne, Kennedy ve O'Mahony, 2008; O'Mahony, 2020; O'Mahony ve ark., 2023).

Bu yaklaşım iki temel soruya yanıt vermeyi sağlar:

**STOPP:** Hangi ilaç gereksiz veya potansiyel olarak zararlı?

**START:** Hangi gerekli tedavi eksik?

2023 yılında yayımlanan üçüncü versiyon (v3), önceki versiyonun güncellenmesiyle oluşturulmuş ve yeni kanıtlar doğrultusunda kriterlerin kapsamı genişletilmiştir (O'Mahony ve ark., 2023). STOPP/START kriterlerine ilişkin klinik örnekler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3. STOPP/START Kriterlerine Klinik Örnekler**

| <b>Sistem</b>         | <b>STOPP – potansiyel olarak uygunsuz tedavi</b>         | <b>START – potansiyel tedavi eksikliği</b>               |
|-----------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Kardiyovasküler       | Klinik duruma göre uygunsuz veya gereksiz tedavi         | Uygun endikasyonda koruyucu tedavinin başlanmamış olması |
| Antitrombotik         | Gereksiz veya yüksek riskli antitrombotik kombinasyonlar | Uygun endikasyonda antikoagülasyonun başlanmamış olması  |
| Santral sinir sistemi | Uzun süreli veya riskli sedatif tedaviler                | Gerekli tedavinin verilmemesi                            |
| Gastrointestinal      | Uzun süreli ve endikasyonsuz PPI kullanımı               | Uygun endikasyonda gastroproteksiyonun eksikliği         |
| Kas-iskelet           | Uzun süreli veya riskli NSAİİ kullanımı                  | Osteoporoz/kırık riskinde uygun tedavinin eksikliği      |
| Endokrin              | Yüksek hipoglisemi riski taşıyan tedaviler               | Uygun diyabet veya osteoporoz tedavisinin eksikliği      |
| Renal                 | Böbrek fonksiyonuna göre dozlanmamış ilaçlar             | Uygun renal koruyucu tedavinin eksikliği                 |

STOPP/START kriterlerinin önemli avantajı, yalnızca uygunsuz ilaç kullanımını değil, reçetelemedeki eksiklikleri de değerlendirmesidir. Bu nedenle yaşlılarda rasyonel farmakoterapi yalnızca gereksiz veya zararlı ilaçların azaltılmasını değil, klinik olarak gerekli tedavilerin eksik bırakılmamasını da içermelidir. STOPP/START uygulamasının uygunsuz reçetelemeyi azalttığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir (Frankenthal, Lerman, Kalendaryev ve Lerman, 2014; Hill-Taylor ve ark., 2016); ancak SENATOR ve OPERAM gibi büyük çok merkezli çalışmalarda advers ilaç reaksiyonları, mortalite ve ilaçla ilişkili hastaneye yeniden yatışlarda anlamlı azalma saptanmamıştır (McGettigan, Curtin ve O’Mahony, 2023).

## 9. BEERS VE STOPP/START KRİTERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Beers ve STOPP/START kriterleri birbirinin alternatifi olarak değil, ilaç tedavisinin farklı yönlerini değerlendiren tamamlayıcı araçlar olarak ele alınabilir (Corsonello ve ark., 2012; Thomas ve Thomas, 2019). İki kriter setinin temel özellikleri Tablo 4'te karşılaştırılmıştır.

**Tablo 4. AGS Beers ve STOPP/START v3 Kriterlerinin Karşılaştırılması**

| Özellik                         | AGS Beers Kriterleri             | STOPP/START v3                          |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| Temel amaç                      | Pİİ'leri belirlemek              | Pİİ ve tedavi eksikliklerini belirlemek |
| STOPP yaklaşımı                 | Yok                              | Var                                     |
| START yaklaşımı                 | Yok                              | Var                                     |
| İlaç-hastalık ilişkileri        | Var                              | Var                                     |
| İlaç-ilaç etkileşimleri         | Var                              | Var                                     |
| Renal dozlama                   | Ayrı kriter grubu                | Renal kriterler içerisinde              |
| Temel yapı                      | İlaç/ilaç sınıfı ve klinik durum | Sistem ve klinik durum temelli          |
| Coğrafi yaklaşım                | ABD merkezli                     | Avrupa uzman konsensüsü temelli         |
| Klinik kararın yerine geçer mi? | Hayır                            | Hayır                                   |

Her iki kriter seti de yaşlı bireylerde ilaç tedavisinin sistematik biçimde değerlendirilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte kriterlerin saptadığı her durum otomatik olarak ilaç kesilmesini gerektirmez. Kriterlerin klinik bağlam içerisinde, bireysel yarar-zarar dengesi ve hasta tercihleri ile birlikte yorumlanması gerekir (AGS, 2023; O'Mahony ve ark., 2023).

## 10. KLİNİK YAKLAŞIM

İlaç için güncel ve geçerli bir endikasyon bulunması, tedavinin beklenen klinik yararının değerlendirilmesi, advers ilaç reaksiyonlarının ve ilaç-ilaç/ilaç-hastalık etkileşimlerinin

araştırılması, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına göre doz uygunluğunun değerlendirilmesi, düşme, deliryum, bilişsel bozulma, hipotansiyon ve hipoglisemi gibi geriatrik risklerin göz önünde bulundurulması, eksik veya başlanmamış gerekli tedavilerin araştırılması, hastanın tedavi hedefleri, fonksiyonel durumu, kırılabilirliği ve tercihleri ile tedavinin uyumunun değerlendirilmesi göz önünde bulundurulması gereken unsurlardır.

Bu yaklaşım doğrultusunda her ilaç için “Bu ilaç neden kullanılıyor?”, “Hastaya halen yarar sağlıyor mu?”, “Zarar verme riski nedir?” ve “Daha güvenli veya uygun bir alternatif var mı?” soruları yanıtlanmalıdır.

Sonuç olarak Beers ve STOPP/START kriterleri, yaşlı bireylerde farmakoterapinin güvenliğini ve uygunluğunu değerlendirmek için yapılandırılmış bir çerçeve sağlar. Ancak bu kriterler tek başına ilaç başlama, sürdürme veya sonlandırma kararı vermek için kullanılmamalı; bireysel klinik değerlendirmeyi destekleyen araçlar olarak ele alınmalıdır.

### **10.1. İlaçların Sistemik Olarak Gözden Geçirilmesi**

Yapılandırılmış ilaç gözden geçirmesi; kullanılan tüm ilaçların belirlenmesi, her ilacın endikasyon, etkinlik, güvenlik ve doz açısından değerlendirilmesi, olası ilaç ilişkili sorunların saptanması ve tedavinin bireyin hedefleri doğrultusunda yeniden düzenlenmesini amaçlayan hasta merkezli bir süreçtir (Carollo ve ark., 2026; Hung, Kim ve Pavon, 2024). Amaç yalnızca ilaç sayısını azaltmak değil, her ilacın birey açısından gerekliliğini ve yarar/zarar dengesini belirleyerek uygun farmakoterapiyi sağlamaktır.

İlk aşamada reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, gerektiğinde kullanılan preparatlar, vitamin-mineral destekleri ve bitkisel ürünler dahil olmak üzere hastanın fiilen kullandığı tüm ilaçlar belirlenmeli; ilaçların adı, dozu, kullanım sıklığı, uygulama yolu

ve kullanım amacı kaydedilmelidir (Hung ve ark., 2024; Scott ve ark., 2015). Daha sonra her ilaç için güncel bir endikasyonun bulunup bulunmadığı, beklenen klinik yararın sağlanıp sağlanmadığı ve tedavinin güvenli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Advers ilaç reaksiyonları, ilaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, bilişsel bozulma, düşme ve organ toksisiteleri özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Potansiyel olarak uygunsuz ilaçlar, önemli ilaç-ilaç etkileşimleri ve böbrek fonksiyonuna göre doz ayarlanması gereken ilaçların belirlenmesinde yardımcı olan 2023 AGS Beers Kriterleri, bireysel klinik değerlendirmenin yerine geçemez (AGS, 2023).

Doz değerlendirmesinde böbrek ve karaciğer fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar, yaşlanmaya bağlı farmakokinetik değişiklikler ve klinik yanıt dikkate alınmalıdır. Özellikle renal fonksiyondaki azalma, renal yolla elimine edilen ilaçların birikmesine ve toksisite riskinin artmasına neden olabilir (Ngcobo, 2025). Multimorbidite, kırılganlık veya sınırlı yaşam beklentisi bulunan bireylerde uzun vadeli koruyucu tedavilerin yararı ile tedavi yükü ve advers etki riski yeniden değerlendirilmelidir (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2016).

İlaç gözden geçirmesi tek seferlik bir işlem değildir; klinik durum, tedavi hedefleri veya ilaç listesinde değişiklik olduğunda tekrarlanmalıdır. Böylece tedavinin güvenlilik ve etkinliği sürdürülebilirken gereksiz tedavi yükü ve ilaç kaynaklı riskler azaltılabilir (Hung ve ark., 2024; NICE, 2016).

## **10.2. Deprescribing (İlaç Azaltma)**

Deprescribing, klinik yararı sınırlı, gereksiz veya potansiyel zararı yararından fazla olan ilaçların kontrollü biçimde azaltılması ya da kesilmesidir. Süreç; tüm ilaçların belirlenmesi, endikasyon ve güncel yararın değerlendirilmesi,

potansiyel zararların belirlenmesi, tedavi hedeflerinin ortaya konması, önceliklendirme, gerektiğinde kademeli doz azaltımı ve kesme sonrası izlem aşamalarını içerir (Hung ve ark., 2024; Quek ve ark., 2026; Scott ve ark., 2015).

Özellikle benzodiazepin reseptör agonistleri gibi yoksunluk veya rebound riski bulunan ilaçlarda ani kesme yerine kontrollü ve kademeli doz azaltımı gerekebilir (Ng, Le Couteur ve Hilmer, 2018; Pottie ve ark., 2018).

Güncel kanıtlar, ilaç gözden geçirme ve deprescribing müdahalelerinin ilaç sayısını ve potansiyel olarak uygunsuz ilaç kullanımını azaltabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte, uzun süreli bakım kuruluşlarında yaşayan yaşlı bireylerde bu müdahalelerin düşme, hastaneye yatış veya mortalite üzerindeki etkileri konusunda sonuçlar tutarlı değildir (Carollo ve ark., 2026). Bu nedenle deprescribing başarısı yalnızca ilaç sayısındaki azalma ile değil; tedavi yükünün azaltılması, klinik yararın korunması ve ilaç kaynaklı zararın azaltılması ile değerlendirilmelidir. Yaşlılarda deprescribing sürecinin adımları Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5. Yaşlılarda Deprescribing Algoritması**

| Aşama                      | Temel soru                              | Klinik yaklaşım                                                          |
|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1. İlaçları belirle        | Hasta gerçekte ne kullanıyor?           | Reçeteli/reçetesiz, bitkisel ve gerektiğinde kullanılan ilaçları belirle |
| 2. Endikasyonu değerlendir | Bu ilaç neden kullanılıyor?             | Güncel endikasyonu olmayanları saptama                                   |
| 3. Hedefi belirle          | Tedavi hastanın hedefleriyle uyumlu mu? | Yaşam beklentisi, fonksiyon ve öncelikleri dikkate alma                  |
| 4. Yararı değerlendir      | Klinik yarar devam ediyor mu?           | Yanıt ve tedavi hedeflerini değerlendirme                                |
| 5. Zararı değerlendir      | Potansiyel zarar nedir?                 | Düşme, deliryum, hipotansiyon, kanama ve renal toksisite vb.             |
| 6. Uygunluğu değerlendir   | Uygunsuz ilaç veya etkileşim var mı?    | Beers/STOPP gibi araçlardan yararlanma                                   |
| 7. Önceliklendir           | Hangi ilaç önce değiştirilmeli?         | En düşük yarar/en yüksek riskli ilaçları belirleme                       |
| 8. Kesme planı             | Anı mi, kademeli mi?                    | Yoksunluk/rebound riski varsa tapering                                   |
| 9. İzle                    | Kesme sonrası ne oldu?                  | Semptom, hastalık kontrolü ve advers etkileri izleme                     |
| 10. Yeniden değerlendir    | İlaç tekrar gerekli mi?                 | Tedaviyi klinik duruma göre güncelleme                                   |

### 10.3. Yaşlılarda İlaç Kullanımına Bağlı Düşme Riski

Düşme, yaşlı bireylerde fonksiyon kaybı, kırık ve hastaneye yatış gibi önemli sonuçlara yol açabilen geriatrik sendromlardan biridir.

Özellikle sedatif, hipotansif veya denge ve postüral kontrolü olumsuz etkileyebilen ilaçların eşzamanlı kullanımı, düşme riski açısından dikkate alınması gereken önemli bir faktördür.

Benzodiazepinler, sedatif-hipnotikler, antipsikotikler, opioidler, bazı antidepresanlar, gabapentinoidler, antihipertansifler, diüretikler,  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör blokörleri, antikolinergikler, insülin ve sülfonilüreler ile antiepileptikler bireysel risk değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gereken öncelikli ilaçlardır (Stewart ve ark., 2021; Woolcott ve ark., 2009). Risk yalnızca tek bir ilaca bağlı olmayabilir, özellikle birden fazla santral sinir sistemi etkili ilacın birlikte kullanımında kümülatif sedatif, hipotansif ve psikomotor etkiler değerlendirilmelidir. Yaşlılarda düşme riskini artırabilecek başlıca ilaç grupları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Yaşlılarda Düşme Riskini Artırabilecek Başlıca İlaç Grupları**

| İlaç grubu                              | Başlıca risk                                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Benzodiazepinler ve sedatif-hipnotikler | Sedasyon, ataksi, psikomotor yavaşlama                     |
| Antipsikotikler                         | Sedasyon, ortostatik hipotansiyon, ekstrapiramidal etkiler |
| Antidepresanlar                         | Ortostatik etkiler, baş dönmesi, hiponatremi               |
| Opioidler                               | Sedasyon, baş dönmesi, hipotansiyon                        |
| Gabapentin/pregabalin                   | Sedasyon, ataksi; renal fonksiyonla ilişkili birikim       |
| Antihipertansifler/diüretikler          | Hipotansiyon, hipovolemi ve elektrolit bozuklukları        |
| Alfa-1 blokerler                        | Ortostatik hipotansiyon                                    |
| Antikolinergikler                       | Konfüzyon, görme bozukluğu, sedasyon                       |
| İnsülin/sülfonilüreler                  | Hipoglisemi, baş dönmesi, senkop                           |
| Antiepileptikler/kas gevşeticiler       | Sedasyon, ataksi, kas güçsüzlüğü                           |
| Çoklu CNS-aktif ilaç kullanımı          | Kümülatif sedasyon ve psikomotor bozulma                   |

#### **10.4. Antikolinerjik Yük**

Yaşlı bireylerde antikolinerjik ilaçlara karşı duyarlılık artabileceğinden toplam antikolinerjik yükün değerlendirilmesi önemlidir (Cardwell, Hughes ve Ryan, 2015). Antikolinerjik etkiler ağız kuruluğu, kabızlık, üriner retansiyon, görme bozukluğu ve taşikardinin yanı sıra bilişsel bozulma, konfüzyon ve deliryuma yol açabilir (Ruxton, Woodman ve Mangoni, 2015). Bu nedenle ilaç değerlendirmesinde yalnızca tek tek ilaçların uygunluğu değil, birden fazla antikolinerjik ilacın birlikte oluşturduğu toplam yük de dikkate alınmalıdır.

#### **10.5. Böbrek Fonksiyonu ve Doz Optimizasyonu**

Yaşlanmayla birlikte böbrek fonksiyonu azalabilir; ayrıca kas kütleindeki azalma serum kreatinin düzeyinin renal fonksiyon bozukluğunu olduğundan daha az gösterebilmesine neden olabilir. Bu nedenle yaşlı bireylerde ilaç dozlamasında serum kreatininin tek başına değerlendirilmemeli, uygun renal fonksiyon hesaplamaları ve klinik durum birlikte dikkate alınmalıdır (Corsonello ve ark., 2005; Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] CKD Work Group, 2024; Ngcobo, 2025).

Renal fonksiyondaki azalma, özellikle böbrekten elimine edilen ilaçların klirensini azaltarak yarı ömrünün uzamasına, birikimine ve toksisite riskinin artmasına neden olabilir (Mangoni ve ark., 2025; Ngcobo, 2025). Dehidratasyon, enfeksiyon ve hemodinamik değişiklikler de akut böbrek hasarı gelişme riskini artırabilir. Bu nedenle doz optimizasyonunda kronolojik yaşın yanı sıra renal fonksiyon, ilacın renal eliminasyon oranı ve terapötik aralığı dikkate alınmalıdır. Renal fonksiyona göre doz azaltılması veya kaçınılması gereken bazı ilaçlar 2023 AGS Beers Kriterleri'nde tanımlanmıştır (AGS, 2023).

## **10.6. Kırılgnlık ve Farmakoterapi**

Farmakoterapide kronolojik yaş tek başına yeterli bir belirleyici değildir. Aynı yaştaki bireyler kas kütlesi, bilişsel ve fonksiyonel durum, renal fonksiyon, beslenme, komorbiditeler ve homeostatik rezerv açısından önemli farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle kırılgnlık, tedavi planlamasında bireysel özelliklerin dikkate alınmasını gerektirir (Hilmer, Wu ve Zhang, 2019).

Kırılgn bireylerde küçük farmakolojik değişiklikler dahi belirgin fonksiyonel sonuçlara yol açabilir (Hilmer ve Kirkpatrick, 2021). Bu nedenle tedavi hedefleri yalnızca hastalık kontrolüne değil, fonksiyonel kapasitenin ve yaşam kalitesinin korunmasına da odaklanmalıdır.

## **10.7. Klinik Yaklaşım ve Sonuç**

Yaşlı bireylerde güvenli farmakoterapi; ilaçların doğru belirlenmesi, endikasyonun doğrulanması, yarar ve zararın değerlendirilmesi, doz ve renal fonksiyonun kontrolü, düşme ve antikolinerjik yükün değerlendirilmesi, tedavi hedeflerinin belirlenmesi, gerektiğinde deprescribing, izlem ve yeniden değerlendirme basamaklarını içeren dinamik bir süreç olarak ele alınmalıdır.

Sonuç olarak, yaşlılarda ilaç yönetiminin temel amacı ilaç sayısını mümkün olduğunca azaltmak değil; her ilacın gerekliliğini, etkinliğini, güvenliğini ve bireyin hedefleriyle uyumunu düzenli olarak değerlendirmektir. Sistemik ilaç gözden geçirmesi ve uygun hastalarda deprescribing yaklaşımı; polifarmasiye bağlı risklerin azaltılmasına, tedavi yükünün hafifletilmesine ve bireye uygun farmakoterapinin sürdürülmesine katkı sağlayabilir. Bu süreçte düşme riski, antikolinerjik yük, renal fonksiyon ve kırılgnlık birlikte değerlendirilmelidir (AGS, 2023; Carollo ve ark., 2026; Hung

ve ark., 2024; Ngcobo, 2025; O'Mahony ve ark., 2023; Quek ve ark., 2026).

### **10.8. Klinik Uygulamada Temel İlkeler**

Yaşlılarda akılcı farmakoterapinin temelini ilaç sayısından çok ilaçların uygunluğu oluşturur. Her ilaç için geçerli bir endikasyon bulunmalı; doz belirlenirken kronolojik yaşın yanı sıra böbrek ve karaciğer fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar ve klinik yanıt dikkate alınmalıdır. İlaç-ilaç ve ilaç-hastalık etkileşimleri ile düşme, delirium, bilişsel bozulma, antikolinergik ve sedatif ilaç yükü değerlendirilmelidir.

Bunun yanında yalnızca gereksiz tedaviler değil, klinik olarak gerekli olduğu halde eksik bırakılmış tedaviler de araştırılmalıdır. Beers ve STOPP/START kriterleri bu değerlendirmeyi destekleyen araçlardır; ancak bireysel klinik kararın yerine geçmez. Deprescribing ise planlı, kontrollü ve gerektiğinde kademeli doz azaltımı ile yürütülmeli ve sonrasında klinik izlem yapılmalıdır.

## **11. SONUÇ**

Yaşlı bireylerde farmakoterapi; yaşlanmaya bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler, multimorbidite, polifarmasi ve advers ilaç reaksiyonları nedeniyle bireyselleştirilmiş bir yaklaşım gerektirir. Kronolojik yaş tek başına tedavi veya doz belirleyicisi olmamalı; bireyin klinik durumu, kırılabilirliği, fiziksel ve bilişsel işlevleri ile renal ve hepatik fonksiyonları birlikte değerlendirilmelidir (Hilmer ve ark., 2019; Ngcobo, 2025).

2023 AGS Beers Kriterleri, yaşlılarda potansiyel olarak uygunsuz ilaçların ve bazı yüksek riskli ilaç kullanım durumlarının belirlenmesine yardımcı olurken, STOPP/START kriterleri hem uygunsuz ilaçları hem de klinik olarak gerekli

olabilecek eksik tedavileri değerlendirmeye olanak sağlar (AGS, 2023; O'Mahony ve ark., 2023). Her iki yaklaşım da klinik kararın yerine geçmeyen, karar verme sürecini destekleyen araçlar olarak kullanılmalıdır.

Deprescribing, gereksiz veya potansiyel olarak zararlı ilaç maruziyetini azaltarak tedavi yükünü hafifletmeyi ve klinik yararı korumayı amaçlar (Carollo ve ark., 2026; Hung ve ark., 2024; Scott ve ark., 2015). Bu nedenle başarılı farmakoterapi, ilaç sayısını en aza indirmekten çok doğru ilacın, doğru dozda ve uygun sürede; hastanın tedavi hedefleri, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesi ve tercihleriyle uyumlu biçimde kullanılması olarak değerlendirilmelidir.

## KAYNAKÇA

- American Geriatrics Society 2019 Beers Criteria® Update Expert Panel. (2019). American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. doi:10.1111/jgs.15767
- American Geriatrics Society 2023 Beers Criteria® Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2052–2081. doi:10.1111/jgs.18372
- American Geriatrics Society Beers Criteria® Alternatives Panel. (2025). Alternative treatments to selected medications in the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria®. *Journal of the American Geriatrics Society*, 73(9), 2657–2677. doi:10.1111/jgs.19500
- Beers, M. H. (1997). Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly: An update. *Archives of Internal Medicine*, 157(14), 1531–1536. doi:10.1001/archinte.157.14.1531
- Beers, M. H., Ouslander, J. G., Rollinger, I., Reuben, D. B., Brooks, J., & Beck, J. C. (1991). Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Archives of Internal Medicine*, 151(9), 1825–1832.
- Cardwell, K., Hughes, C. M., & Ryan, C. (2015). The association between anticholinergic medication burden and health related outcomes in the ‘oldest old’: A

systematic review of the literature. *Drugs & Aging*, 32(10), 835–848.

- Carollo, M., Cristini, I., Crisafulli, S., Fontana, A., Forti, A., Lanaro, A., . . . Trifirò, G. (2026). Evaluating the impact of medication review and deprescribing on prescribing appropriateness and clinical outcomes in older people residing in long-term care facilities: A systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 55(4), afag084. doi:10.1093/ageing/afag084
- Corsonello, A., Onder, G., Abbatecola, A. M., Guffanti, E. E., Gareri, P., & Lattanzio, F. (2012). Explicit criteria for potentially inappropriate medications to reduce the risk of adverse drug reactions in elderly people: From Beers to STOPP/START criteria. *Drug Safety*, 35(Suppl. 1), 21–28. doi:10.1007/BF03319100
- Corsonello, A., Pedone, C., Corica, F., Mussi, C., Carbonin, P., & Antonelli Incalzi, R. (2005). Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine*, 165(7), 790–795. doi:10.1001/archinte.165.7.790
- Drenth-van Maanen, A. C., Wilting, I., & Jansen, P. A. F. (2020). Prescribing medicines to older people—How to consider the impact of ageing on human organ and body functions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 86(10), 1921–1930. doi:10.1111/bcp.14094
- Frankenthal, D., Lerman, Y., Kalendaryev, E., & Lerman, Y. (2014). Intervention with the screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: A randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(9), 1658–1665.

- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment): Consensus validation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(2), 72–83. doi:10.5414/CP46072
- Hill-Taylor, B., Walsh, K. A., Stewart, S., Hayden, J., Byrne, S., & Sketris, I. S. (2016). Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 41(2), 158–169. doi:10.1111/jcpt.12372
- Hilmer, S. N., & Kirkpatrick, C. M. J. (2021). New horizons in the impact of frailty on pharmacokinetics: Latest developments. *Age and Ageing*, 50(4), 1054–1063.
- Hilmer, S. N., Wu, H., & Zhang, M. (2019). Biology of frailty: Implications for clinical pharmacology and drug therapy in frail older people. *Mechanisms of Ageing and Development*, 181, 22–28. doi:10.1016/j.mad.2019.111119
- Hung, A., Kim, Y. H., & Pavon, J. M. (2024). Deprescribing in older adults with polypharmacy. *BMJ*, 385, e074892. doi:10.1136/bmj-2023-074892
- Jackson, S. H. D., Mangoni, A. A., & Batty, G. M. (2004). Optimization of drug prescribing. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(3), 231–236. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02018.x
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. (2024). KDIGO 2024 clinical practice

guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4S), S117–S314.

Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. D. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(1), 6–14. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x

Mangoni, A. A., Woodman, R. J., & Jarmuzewska, E. A. (2025). Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in older people: What we know so far. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 21(7), 811–829. doi:10.1080/17425255.2025.2503848

McGettigan, S., Curtin, D., & O'Mahony, D. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: Uptake and clinical impact. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 16(12), 1175–1185. doi:10.1080/17512433.2023.2280219

Mekonnen, A. B., Redley, B., de Courten, B., & Manias, E. (2021). Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(11), 4150–4172. doi:10.1111/bcp.14870

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). *Multimorbidity: Clinical assessment and management* (NICE guideline NG56). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>

- Ng, B. J., Le Couteur, D. G., & Hilmer, S. N. (2018). Deprescribing benzodiazepines in older patients: Impact of interventions targeting physicians, pharmacists, and patients. *Drugs & Aging*, 35(6), 493–521. doi:10.1007/s40266-018-0544-4
- Ngcobo, N. N. (2025). Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients: A review. *Clinical Pharmacokinetics*, 64(3), 335–367. doi:10.1007/s40262-024-01466-0
- O'Mahony, D. (2020). STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: Origin and progress. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(1), 15–22. doi:10.1080/17512433.2020.1697676
- O'Mahony, D., Cherubini, A., Guiteras, A. R., Denking, M., Beuscart, J.-B., Onder, G., . . . Curtin, D. (2023). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 3. *European Geriatric Medicine*, 14(4), 625–632. doi:10.1007/s41999-023-00777-y
- Pottie, K., Thompson, W., Davies, S., Grenier, J., Sadowski, C. A., Welch, V., . . . Farrell, B. (2018). Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, 64(5), 339–351.
- Quek, H. W., Reus Perello, X., Lee, K., Abraham, A., Adams, L., Almeida, O. P., . . . Page, A. T. (2026). Deprescribing in older people: A clinical practice guideline summary. *Medical Journal of Australia*, 224(4), e70174. doi:10.5694/mja2.70174

- Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., . . . Hughes, C. (2018). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9), CD008165.
- Ruxton, K., Woodman, R. J., & Mangoni, A. A. (2015). Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(2), 209–220.
- Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., . . . Martin, J. H. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Internal Medicine*, 175(5), 827–834. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0324
- Sharma, R., Gill, J. K., Chhabra, M., Carter, C., Alkabbani, W., Vidyasagar, K., . . . Patel, T. (2024). Prevalence of potentially inappropriate medications in older adults with cognitive impairment or dementia attending memory clinics: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 101(4), 1107–1120. doi:10.3233/JAD-240575
- Stewart, C., Taylor-Rowan, M., Soiza, R. L., Quinn, T. J., Loke, Y. K., & Myint, P. K. (2021). Anticholinergic burden measures and older people's falls risk: A systematic prognostic review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 12, 20420986211016645. doi:10.1177/20420986211016645
- Thomas, R. E., & Thomas, B. C. (2019). A systematic review of studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 criteria in patients  $\geq 65$

- years. *Current Aging Science*, 12(2), 121–154. doi:10.2174/1874609812666190516093742
- Thürmann, P. A. (2020). Pharmacodynamics and pharmacokinetics in older adults. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 33(1), 109–113. doi:10.1097/ACO.0000000000000814
- Turnheim, K. (2003). When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology*, 38(8), 843–853. doi:10.1016/S0531-5565(03)00133-5
- Wang, Z., Liu, T., Su, Q., Luo, H., Lou, L., Zhao, L., . . . Nie, Y. (2024). Prevalence of polypharmacy in elderly population worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 33(8), e5880. doi:10.1002/pds.5880
- Woolcott, J. C., Richardson, K. J., Wiens, M. O., Patel, B., Marin, J., Khan, K. M., & Marra, C. A. (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, 169(21), 1952–1960. doi:10.1001/archinternmed.2009.357

# **BİYO BENZERLER VE BİYOLOJİK AJANLAR: ÜRETİM TEKNOLOJİLERİNDEN İMMÜNOJENİSİTE VE GÜVENLİLİK PROFİLLERİNE FARMAKOLOJİK YAKLAŞIM**

**Azad MAMMADOV<sup>1</sup>**

## **1. GİRİŞ**

Biyolojik ilaçlar çoğunlukla canlı hücre sistemlerinde üretilir ve kimyasal sentezle elde edilen küçük molekülü ilaçlara göre daha büyük ve yapısal olarak daha karmaşıktır; bu sınıf insülin ve büyüme hormonundan eritropoietine, interferonlara, pıhtılaşma faktörlerine ve infliksimab, trastuzumab gibi monoklonal antikorlara kadar uzanır (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ], 2022; Kuriakose, Chirmule ve Nair, 2016; McCamish ve Woollett, 2011). Bu ürünler sıklıkla sürekli tedavi gerektiren kronik hastalıklarda kullanılır ve birim maliyetleri yüksektir; biyobenzerlerin tedavi maliyetini düşürmesi ve hastaların bu ilaçlara erişimini kolaylaştırması beklenmektedir (DSÖ, 2022; McCamish ve Woollett, 2011).

Biyobenzer, referans biyolojik ürüne kalite, etkinlik ve güvenlik bakımından yüksek düzeyde benzerliği gösterilmiş takip ürünü olarak tanımlanır (McCamish ve Woollett, 2011; Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu [TİTCK], 2026). Jenerik ilaç referans ürünle kimyasal olarak özdeş olabilir; biyobenzer ise kendi üretim süreciyle elde edilen ve referans ürünle klinik açılan

---

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-2416-5745.

anlamli farklılık göstermediği kademeli karşılaştırmalarla ortaya konulan ayrı bir üründür (DSÖ, 2022).

## **2. ÜRETİM VE KARŞILAŞTIRILABİLİRLİK**

### **2.1. Hücre Hattına Bağımlılık ve Mikroheterojenite**

Üretimde konak hücre olarak bakteri (ör. *Escherichia coli*) veya memeli hücreleri (ör. Çin hamsteri over hücreleri) kullanılabilir; konak hücrenin tipi, yukarı ve aşağı akış üretim süreci ve hücre kültürü besiyeri, transkripsiyon sonrası modifikasyonlar dâhil nihai ürünün kalite özelliklerini etkileyebilir (DSÖ, 2022; Kuriakose ve ark., 2016). Transkripsiyon sonrası modifikasyon profili konak hücreye, üretim sürecine, formülasyona ve saklama koşullarına bağılıdır; glikosilasyon, oksidasyon ve deamidasyon gibi modifikasyonlar üretim ve saflaştırma sırasında ortaya çıkabilir (Kuriakose ve ark., 2016). Biyolojik ilaçlara özgü bu mikroheterojenite nedeniyle referans ürünün piyasadaki serileri arasında da belirli bir değişkenlik aralığı bulunur (DSÖ, 2022; TİTCK, 2026).

Biyobenzer geliştiricisi referans ürünün üretim sürecine ilişkin gizli ayrıntılara normalde erişemediğinden süreci bağımsız olarak geliştirir; bu süreç referans ürününden farklı olacağı için elde edilen ürünün kapsamlı analitik karakterizasyonla referans ürünle karşılaştırılması gerekir (DSÖ, 2022). TİTCK (2026) kılavuzu bütün kalite özelliklerinin özdeş olmasını şart koşmaz; farklılıkların gerekçelendirilmesini ve klinik performansı etkilemediğinin gösterilmesini ister.

### **2.2. Analitik Karşılaştırılabilirliğin Değerlendirilmesi**

Analitik benzerlik, yapısal ve işlevsel özelliklerin birlikte ölçülmesiyle değerlendirilir. MabThera ile iki rituksimab biyobenzer adayının karşılaştırıldığı bir çalışmada (Wang ve ark., 2021) amino asit dizisi, moleküler ağırlık, izoelektrik nokta,

translasyon sonrası modifikasyonlar, disülfid bağları ve saflık incelenmiş; işlevsel karşılaştırma antijen ve Fc reseptörü bağlanmasını, kompleman aracılı ve antikora bağımlı hücresel sitotoksiteyi kapsamıştır. Adaylardan biri referans ürünle özdeş amino asit dizisine ve yüksek düzeyde benzer birincil yapı, saflık ve işlevsel etkinliğe sahip bulunmuştur. Diğer adayda sabit bölgede amino asit değişikliği ile farklı glikozilasyon ve saflık profili saptanmış; bu aday işlevsel testlerde referans ürüne benzer biyolojik etkinlik gösterse de birincil yapısı referans ürünle özdeş olmadığı için biyobenzer olarak önerilmemiştir. Çalışmada referans ürünün tek bir serisi kullanılmıştır (Wang ve ark., 2021); TİTCK (2026) kılavuzu ise biyobenzerin en az üç serisinin referans ürünün en az üç farklı serisiyle karşılaştırılmasını ister; farklı referans serilerine ulaşamadığı gerekçelendirilirse bu koşul aranmayabilir.

### **2.3. Kademeli Karşılaştırılabilirlik Egzersizi ve Kanıtın Bütünlüğü**

Karşılaştırılabilirlik egzersizi, aday ürünün analitik, klinik dışı, farmakokinetik/farmakodinamik ve gerekli görüldüğünde karşılaştırmalı klinik verilerinin referans ürünle kademeli olarak değerlendirilmesine dayanır; her basamakta kalan belirsizlik bir sonraki basamakta incelenir ve sonuç, analitik benzerlikten klinik sonuçlara uzanan kanıtın bütününe göre yorumlanır (DSÖ, 2022; Guillen ve ark., 2025; TİTCK, 2026). Monoklonal antikorların ilk biyobenzeri olan CT-P13, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından benzerlik verilerinin bütünü temel alınarak onaylanmıştır (Araújo, Gonçalves ve Fonseca, 2016; Kurki, Barry, Bourges, Tsantili ve Wolff-Holz, 2021; Reinisch, Louis ve Danese, 2015).

Analitik yöntemlerin gelişmesiyle karşılaştırmalı klinik çalışmalara duyulan gereksinim yeniden değerlendirilmektedir. Avrupa düzenleyici otoritelerinde görevli uzmanlara göre güçlü bir fizikokimyasal ve işlevsel test paketi, uygun tasarlanmış

farmakokinetik çalışmalarla birlikte çoğu durumda biyobenzerliği göstermeye yeterli kanıt sağlar; etki mekanizması ya da ürün heterojenitesi yeterince anlaşılamıyorsa karşılaştırmalı etkililik çalışması gerekebilir (Guillen ve ark., 2025). EMA'nın 16 Mart 2026'da kabul ettiği yansıtma belgesine (reflection paper) göre bu uyarlanmış klinik yaklaşımın biyobenzer adaylarının çoğuna uygulanabilir olması beklenmekte, yeterince duyarlı analitik yöntemlerin bulunmadığı ya da etki mekanizmasının anlaşılmadığı durumlarda ise karşılaştırmalı etkililik çalışmasından vazgeçilmesi kabul edilmemektedir (Avrupa İlaç Ajansı [EMA], 2026). ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) de bu gereksinimin değerlendirilmesine ilişkin güncellenmiş önerilerini Ekim 2025'te taslak kılavuz olarak yayımlamıştır (U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2025). Yürürlükteki TİTCK (2026) kılavuzu da karşılaştırmalı etkililik çalışmasından feragati etki mekanizmasının kapsamlı biçimde bilinmesi ve kritik kalite özelliklerinin ortogonal ve güncel yöntemlerle ayrıntılı karakterize edilebilmesi gibi koşullara bağlar; bu yolda genellikle altı veya daha fazla biyobenzer serisinin test edilmesi tavsiye edilmekte, genel olarak en az on referans ürün serisinin kullanılması beklenmektedir.

## **2.4. Endikasyon Ekstrapolasyonu**

Karşılaştırılabilirlik egzersizinin en somut klinik sonucu endikasyon ekstrapolasyonudur: Bir endikasyonda biyobenzerliği gösterilen ürüne, bilimsel gerekçelendirme koşuluyla, referans ürünün diğer endikasyonları için ayrı klinik çalışma yapılmaksızın onay verilebilir (Reinisch ve ark., 2015; TİTCK, 2026). CT-P13, Eylül 2013'te inflamatuvar bağırsak hastalığı dâhil referans ürünün tüm endikasyonları için EMA onayı almıştır; bu onay, infliksimabın farklı endikasyonlardaki başlıca etki mekanizmasının aynı olduğunun kabulüne, kapsamlı bir klinik dışı çalışma programına ve romatoid artrit ile ankilozan

spondilit hastalarında yürütülen iki klinik çalışmaya dayanmıştır (Reinisch ve ark., 2015).

TİTCK (2026) kılavuzu her endikasyon için bilimsel gerekçelendirme ister ve immünojenisitenin bir endikasyondan ya da uygulama yolundan diğerine ekstrapolasyonunun ayrıca gerekçelendirilmesini şart koşar. Reinisch ve arkadaşlarına (2015) göre ekstrapolasyon biyobenzer geliştirmenin temel bir bileşenidir ve bilimsel dayanağı geçerlidir; ancak mevcut tüm verilerin dikkatle incelenmesinden sonra vaka bazında uygulanmalıdır ve onay sürecindeki kullanımı hâlâ belirli ölçüde tartışma konusudur.

### **3. İMMÜNOJENİSITE BİLİMİ**

#### **3.1. İlaça Karşı Antikor Oluşum Mekanizmaları**

İmmünojenisite, bir ürünün kendisine karşı bağışıklık yanıtı oluşturma potansiyelidir; terapötik proteinlere verilen yanıt antikor oluşumunun yanı sıra T hücresi aktivasyonu ve doğuştan bağışıklık yanıtlarını da içerebilir (EMA, 2017). Biyobenzerlerin immünojenik potansiyeli, karşılaştırılabilirlik gösterildikten sonra bile referans üründen farklı olabileceğinden referans ürünle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmelidir (Kuriakose ve ark., 2016; TİTCK, 2026). İlaça karşı antikor (İKA) oluşumu, T hücresine bağımlı ya da bağımsız yanıtlarla gelişebilir: Birincisinde antijen sunan hücreler ilaç molekülünü işleyip T hücrelerine sunar ve bu, B hücrelerinin yüksek afiniteli, sınıf değiştirmiş antikorlar üretmesiyle sonuçlanır; ikincisi ise özellikle protein agregatlarında olduğu gibi molekülün yüzeyinde tekrarlayan epitoplar bulunduğunda B hücrelerinin doğrudan aktive olmasıyla ortaya çıkabilir (Kuriakose ve ark., 2016). Bağışıklık sisteminin kendi proteinlerine karşı geliştirdiği toleransın kırılması da İKA oluşumuna zemin hazırlayabilir (Kuriakose ve ark., 2016).

### 3.2. Risk Etkenleri ve Moleküller Arası Değişkenlik

İmmünojenisite riskini etkileyen etkenler ürüne (molekülün doğal veya üretim sürecinde kazanılan özellikleri), hastaya (genetik profil dâhil bireysel bağışıklık özellikleri) ve uygulama yoluna bağlı olmak üzere üç grupta toplanabilir (Kuriakose ve ark., 2016). DSÖ (2022) de glikozilasyon örüntüsü, yük, agregat ve konak hücre proteinleri gibi safsızlıklardaki farklılıkların immünojenik potansiyeli etkileyebileceğini belirtir. Kronik inflamatuvar hastalıklardaki biyolojik ajanları inceleyen geniş bir sistematik derlemede, arka planda immünoşüpresif/antiproliferatif tedavi alanlarda immünojenisitenin azaldığı gösterilmiştir (Strand ve ark., 2017).

Aynı derlemede 443 yayından elde edilen İKA oranları, bazı ajanlarda neredeyse sıfırdan çoğunluğa uzanan aralıklara yayılırken bazılarında dar ve düşük bir bantta kalmıştır (Tablo 1); yazarlar, tayin yöntemleri ve çalışma tasarımlarındaki heterojenlik nedeniyle bu oranların ajanlar arasında doğrudan karşılaştırmayacağını vurgular. Bildirilen İKA'ların çoğu nötralize edici nitelikte bulunmuş; abatasept ve etanersepte karşı gelişenler ise çoğunlukla nötralize edici olmamıştır (Strand ve ark., 2017).

**Tablo 1. İnflamatuvar Hastalıklarda Kullanılan Seçilmiş Biyolojik Ajanlarda Bildirilen İKA Oranları**

| Ajan                             | Bildirilen İKA oranı aralığı |
|----------------------------------|------------------------------|
| İnfliksımab                      | %0-83                        |
| İnfliksımab biyobenzeri (CT-P13) | %21-52                       |
| Adalimumab                       | %0-54                        |
| Golimumab                        | %0-19                        |
| Etanersept                       | %0-13                        |
| Ustekinumab                      | %1-11                        |
| Sekukinumab                      | %0-1                         |

**Not:** Strand ve ark. (2017) verilerinden derlenmiştir; aralıklar farklı hastalık, popülasyon ve ölçüm yöntemi kullanan çalışmalara dayanır.

### **3.3. İmmünojenisitenin Ölçülmesi: Kademeli Tayin Yaklaşımı**

İKA ölçümünde kullanılan yöntemler, Tablo 1'deki geniş oran aralıklarının nedenlerinden biridir (Strand ve ark., 2017). DSÖ'nün (2022) çok kademeli yaklaşımında önce bağlayıcı antikorlar bir immünolojik testle taranır, pozitif sonuçlar doğrulanır, ardından antikor düzeyi ve nötralizasyon kapasitesi değerlendirilir; eritropoietinler, enzim replasman tedavileri ve pıhtılaşma faktörleri gibi yüksek riskli ürünlerde nötralize edici İKA'ların gerçek zamanlı değerlendirilmesi de önerilmektedir. İki ürüne karşı gelişen antikorları eşit duyarlılıkla ölçmek, biyobenzer karşılaştırmalarının başlıca yöntem sorunlarından; bu nedenle iki kolda çoğunlukla biyobenzer etkin maddesini antijen olarak kullanan ortak bir test uygulanır ve yöntemin referans ürüne ve biyobenzer karşı gelişen antikorları benzer ölçüde saptayabildiği gösterilmelidir (DSÖ, 2022). TİTCK (2026) kılavuzuna göre kronik kullanımda ruhsat öncesi genellikle bir yıllık izlem gerekir; referans ürünün immünojenisite profiliyle gerekçelendirilebildiğinde en az altı aylık izlem de kabul edilebilir. DSÖ (2022) ise kronik kullanımda aşırı immünojenisiteyi dışlamak için genellikle altı aylık veriyi kabul edilebilir bulmakla birlikte, bazı durumlarda ruhsat öncesinde daha uzun bir değerlendirme süresinin uygun olabileceğini belirtir. İKA'ların etkinliği azaltma derecesi, hiç azaltmamaktan etkinliğin tümüyle kaybına kadar değişebilir (EMA, 2017). Chamberlain (2013), referans ürünlerde istenmeyen immünojenisitenin uzun dönem klinik etkisine ilişkin mevcut belirsizlik nedeniyle, biyobenzer terapötik monoklonal antikorlarda saptanan İKA'ların sıklığı ve düzeyine dayalı önceden belirlenmiş bir kabul edilebilir fark sınırı olamayacağını ve saptanan farkların klinik parametrelerle ilişkili olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtir.

### **3.4. Epoetin ve Saf Kırmızı Hücre Aplazisi**

İmmünojenisitenin biyobenzerlere özgü olmadığını gösteren bir örnek, epoetin alfa ile ilişkili antikor aracılı saf kırmızı hücre aplazisidir (PRCA): 1998 öncesinde çok nadir olan bu tablo 1999-2002 döneminde dünya genelinde belirgin biçimde artmış, 2003'ten itibaren azalmıştır (Macdougall, 2005). Bildirilen 208 olgunun incelendiği çalışmada olguların %94,7'sinde şüpheli ürün EPREX (Avrupa'da farklı ticari adlarla da satılan epoetin alfa), yine %94,7'sinde aneminin nedeni kronik böbrek yetmezliği olarak kaydedilmiş; tek bir uygulama yolunun belirtildiği 190 olguda EPREX ve ilişkili markalar için subkütan ve intravenöz olgu sayıları sırasıyla 164 ve 3 olmuştur (Evens, Bennett ve Luminari, 2005). Artışın kesin nedeni kanıtlanmamıştır ve antikor aracılı PRCA gelişiminin immünolojik mekanizması bilinmemektedir (Macdougall, 2005). Olgu sayısındaki azalma, hastalığa ilişkin farkındalığın artması ve ilacın kullanımında ve uygulanma biçiminde yapılan değişikliklerle, özellikle diyaliz hastalarında subkütan yoldan intravenöz yola geçişle eş zamanlı gerçekleşmiştir (Evens ve ark., 2005; Macdougall, 2005); Evens ve arkadaşları (2005) bu stratejilerin başarılı görüldüğünü, ancak nedenselliğin kanıtlanmasının güç olduğunu belirtir. Macdougall'a (2005) göre formülasyon, üretim süreci, taşıma ve saklama koşulları ile uygulama yolu epoetinin immünojenisitesini etkileyebilecek etkenler arasındadır ve bu deneyim pazarlama sonrası sürveyansın gerekliliğini vurgulamıştır.

## **4. İMMÜNOJENİSİTENİN KLİNİK KARŞILIĞI**

### **4.1. Etkinlik Kaybı, Farmakokinetik Değişim ve İnfüzyon Reaksiyonları**

Nötralize edici antikorlar ilacın biyolojik etkinliğini engelleyebilir; hem nötralize edici hem de nötralize edici

olmayan antikorlar klerensi değiştirerek ilaç maruziyetini etkileyebileceğinden nötralizasyon ve farmakokinetik değişim ayrı değerlendirilmelidir (EMA, 2017). Aşırı duyarlılık tipinde infüzyon reaksiyonları da görülebilir; örneğin intravenöz uygulanan monoklonal antikor setuksimabla gelişen ağır reaksiyonlar, tedavi öncesinde var olan ve  $\alpha$ -Gal epitopuna özgü IgE antikorlarıyla ilişkilendirilmiştir (Kuriakose ve ark., 2016). Strand ve arkadaşlarının (2017) derlemesinde İKA pozitifliği adalimumab, golimumab, infliksimab, rituksimab, ustekinumab ve CT-P13 için daha düşük klinik yanıtla ilişkili bulunmuş, infliksimab ve CT-P13 kullanan İKA pozitif hastalarda infüzyon reaksiyonları da daha sık bildirilmiştir. EMA (2017) ise immünojenisitenin değerlendirilmesinin immünolojik, farmakokinetik, farmakodinamik ve klinik etkinlik ile güvenlik verilerinin bütünleşik analizine dayanması gerektiğini belirtir.

#### **4.2. Gerçek Dünya Farmakovijilans Verisi**

İtalya'nın beş bölgesinde 2015-2017 dönemine ait 459 bireysel vaka güvenlik raporunun incelendiği çalışmanın düzeltilmiş analizinde, infliksimab biyobenzerleri için orijinatöre göre bildirim odds oranı (ROR) infüzyon reaksiyonu için 4,09 (%95 güven aralığı [GA] 1,26-13,32), etkinlik kaybı için 0,35 (%95 GA 0,20-0,61), enfeksiyon için 0,33 (%95 GA 0,12-0,89) bulunmuştur (Scavone ve ark., 2018). Bu oranlar spontan bildirimlerdeki göreceli dağılımları yansıtır, hasta başına olay riskini göstermez; eksik ve seçici bildirim ile ürün kullanımındaki farklılıklar nedeniyle tek başına iki ürünün güvenliğini sıralamak için kullanılamaz.

#### **4.3. İzlenebilirlik ve Ürün Kimliği**

Bir advers etki bildirimini doğru ürüne atfedebilmek, hastaya uygulanan ürünün ve seri numarasının doğru kaydedilmesine bağlıdır; bu, farklı üreticilerin ürünleri ortak bir uluslararası jenerik ad (INN) altında anıldığında ve ayırt edici

marka adı veya kodla desteklenmediğinde güçleşir (Grampp ve Felix, 2015). Ürünleri ayırt etmek için INN'ye ayırt edici bir sonek eklenmesi gibi adlandırma yaklaşımları önerilmiştir (Grampp ve Felix, 2015). TİTCK (2026) kılavuzu da şüpheli bir advers reaksiyon bildirimine konu olan biyolojik tıbbi ürünün ticari adı ve seri numarasıyla açık biçimde tanımlanması için tüm uygun önlemlerin alınmasını şart koşar.

## **5. GEÇİŞ (SWITCHING) VE DEĞİŞTİRİLEBİLİRLİK**

### **5.1. Kavram Ayrımı**

Geçiş (switching), hastanın tedavisinin hekim kararıyla referans üründen biyobenzer veya biyobenzerden referans ürüne değiştirilmesidir (EMA, 2023). Değiştirilebilirlik (interchangeability) ise ABD düzenleyici sisteminde, eyalet hukukunun izin verdiği koşullarda eczacının reçeteyi yazan hekime danışmadan ikame yapabilmesini sağlayan ayrı bir statüdür; bir ürünün biyobenzer olarak ruhsatlandırılması, kendiliğinden bu statüyü kazandığı anlamına gelmez (McCamish ve Woollett, 2011; Samy, Mouslim, Bennett ve Trujillo, 2026; FDA, 2024c).

### **5.2. Düzenleyici Çerçevenin Ayrışması: ABD ve Avrupa Birliği**

Samy ve arkadaşlarının (2026) FDA Purple Book arşivinin Eylül 2025 kesitine dayanan çözümlemesi, ABD'de 26 biyobenzer değiştirilebilirlik statüsü verildiğini bildirmektedir. FDA'nın 20 Haziran 2024 tarihli açıklamasına göre o tarihte onaylı 13 değiştirilebilir biyobenzerin 9'u ek klinik (geçiş çalışması) verisi olmadan onaylanmıştır (FDA, 2024b); dolayısıyla geçiş çalışması bu statü için her başvuruda aranmamıştır. FDA (2024c) da değiştirilebilir biyobenzerlerin

biyobenzerlerden daha güvenli ya da etkili olmadığını vurgular. FDA'nın Haziran 2024 tarihli, bağlayıcı olmayan öneriler içeren taslak kılavuzu ise başvuru sahiplerinin karşılaştırmalı analitik ve klinik verilerin geçiş standardını neden karşıladığını açıklayan bir değerlendirme sunabilmesini öngörür (FDA, 2024a).

AB'de ise EMA ile Avrupa İlaç Kurumları Başkanlarının (Heads of Medicines Agencies, HMA) ortak bildirisine göre onaylanmış biyobenzerler bilimsel olarak değiştirilebilir kabul edilir ve bu kabul için ayrıca sistematik geçiş çalışmaları gerekmez; değişimin hekim denetimindeki geçişle mi, eczane ikamesiyle mi uygulanacağını ise üye ülkeler belirler (EMA, 2023). Bildirinin dayandığı kaynaklar arasında yer alan ve beş Avrupa ülkesinin ilaç düzenleyici kurumlarında görevli uzmanlarca yapılan çözümlemede, adalimumab, infliksimab, etanersept, rituksimab, bevasizumab ve trastuzumab biyobenzerlerine ait Avrupa Kamu Değerlendirme Raporlarında ölümcül advers olaylar, tedavinin bırakılmasına yol açan olaylar, ciddi advers olaylar ve başlıca immün aracılı advers olaylar referans ürünlerle karşılaştırılabilir bulunmuş; yedi yıla varan pazarlama sonrası izlemde biyobenzere özgü advers etki saptanmamış, hiçbir ürün güvenlilik gerekçesiyle çekilmemiştir (Kurki ve ark., 2021).

### **5.3. Geçişin Klinik Kanıt Tabanı**

Sistematik derlemeler ve düzenleyici veriler genel olarak geçişle ilişkili klinik açıdan önemli bir etkinlik veya güvenlilik sinyali göstermemiştir (Feagan, Lam, Ma ve Lichtenstein, 2019; Gisbert ve Chaparro, 2018; Kurki ve ark., 2021). İnflamatuvar bağırsak hastalığında 24 çalışmayı ve 1.326 hastayı kapsayan sistematik derlemede hastalık kontrolünün korunma oranı %88 (%95 GA %86-89) bulunmuş ve beklenmedik advers etki bildirilmemiştir; ancak çalışmaların çoğu retrospektiftir, yalnızca biri randomizedir ve izlem en fazla 12 aydır (Gisbert ve Chaparro,

2018). İnfliksimab geçişine ilişkin literatürü inceleyen sistematik derlemede yayınların çoğu kontrolsüz gözlemsel çalışmalardan oluşmuş, çalışmaların tamamı yalnızca tek geçişi incelemiştir (Feagan ve ark., 2019). AB ruhsat dosyalarında çoklu geçiş yalnızca üç adalimumab biyobenzeri programında incelenmiş; geçiş çalışmaları pivot etkililik ve güvenliklik çalışmalarının uzantıları olarak yürütülmüş ve etkililik için yeterli güçte tasarlanmamıştır (Kurki ve ark., 2021).

#### **5.4. TNF- $\alpha$ İnhibitörlerinin Ötesinde Kanıt**

Neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda anti-VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) biyobenzerlerini inceleyen bir Cochrane derlemesinde (dokuz randomize çalışma, 3.814 katılımcı) biyobenzerler ile referans ürünler (ranibizumab veya aflibersept) arasında görme keskinliği değişiminde ve ciddi oküler advers olaylarda çok az fark bulunmuş ya da hiç fark bulunmamış, kümülatif İKA insidansında da fark saptanmamıştır (risk oranı [RR] 0,84; %95 GA 0,58-1,22). Yazarlar tahminlerdeki belirsizlik nedeniyle bu son bulgunun kanıt kesinliğini düşük saymış; kanıtın, özellikle aflibersept karşılaştırmasında, sınırlı sayıda çalışmaya dayandığını ve uzun dönem güvenliklik verisinin seyrek olduğunu vurgulamıştır; dâhil edilen çalışmaların tamamı sanayi desteklidir (Sunaga ve ark., 2024).

Onkoloji monoklonal antikorlarında kanıt hacmi daha büyüktür: Bevasizumab, rituksimab ve trastuzumab biyobenzerlerini referans ürünlerle karşılaştıran baş başa randomize çalışmaların Cochrane derlemesine 55 çalışma ve 22.046 erişkin dâhil edilmiştir. Bevasizumab biyobenzerleri akciğer ve kolorektal kanserde progresyonsuz sağkalım (tehlike oranı [HR] 1,00; %95 GA 0,91-1,09), genel sağkalım (HR 1,06; %95 GA 0,94-1,19) ve ciddi advers olaylar (RR 0,98; %95 GA 0,93-1,03) açısından referans ürüne benzer bulunmuş; non-

Hodgkin lenfomada rituksimab (mortalite) ve meme kanserinde trastuzumab (ciddi advers olaylar) biyobenzerleri de referans ürünlerle örtüşen sonuçlar vermiştir. Derleme yazarlarına göre kanıtın genel kesinliği orta düzeydedir; dâhil edilen 55 çalışmanın tamamı ilaç üreticisi tarafından finanse edilmiş, genel yanlılık riski ise düşük olarak değerlendirilmiştir (Galvao, Livinalli, Lopes, Zimmermann ve Silva, 2024).

### **5.5. Nosebo Etkisi ve Yönetimi**

Geçişle ilişkili bir diğer klinik fenomen nosebo etkisidir: Hastanın biyobenzerle ilişkin olumsuz algısı, ilacın farmakolojik etkisiyle ilgisi olmayan olumsuz beklentiler yoluyla semptomların kötüleşmesine, algılanan tedavi yararının azalmasına veya advers olayların artmasına yol açabilir (Car ve ark., 2024). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan 81 hastanın izlendiği çalışmada, tıbbi olmayan gerekçelerle biyobenzer infliksimaba geçirilen 47 hastada 16. haftada hasta bildirimli hastalık kontrolünde, biyobenzerle başlayıp sürdüren 34 hastaya göre anlamlı olumsuz değişim gözlenmiş (ortalama görsel analog skala değişimi  $-8,21$ 'e karşı  $1,26$ ;  $p = 0,03$ ), fark 32. haftada ortadan kalkmıştır ( $p = 0,58$ ); klinik ve objektif biyobelirteç ölçümleri iki kohort arasında farksızdır (Dutt, Srinivasan ve Van Langenberg, 2022).

Biyobenzer geçişi bağlamında nosebo etkisini azaltmaya yönelik kanıt ise sınırlıdır: Bir sistematik derlemede iletişim, eğitim, paylaşılan karar alma ve geçiş sürecinin organizasyonu gibi alanlarda 13 strateji tanımlanmış ve biyobenzer dışı bağlamda olumlu iletişim uygulayan çalışmaların yaklaşık yarısı nosebo etkisinin azaltılabildiğini bildirmiştir; ancak 60 çalışmanın yalnızca 10'u (%17) doğrudan biyobenzer geçişi bağlamında yürütülmüş ve yazarlara göre kanıt stratejilerin etki büyüklüğü hakkında kesin sonuca varmaya yetmemektedir (Car ve ark., 2024).

## **6. MALİYET VE ERİŞİM**

Polonya'nın ulusal veri tabanına dayanan sekiz yıllık bir analizde biyobenzer tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerinin kullanımıyla gerçekleşen kamu ödeyici tasarrufu romatoloji, gastroenteroloji ve dermatoloji alanlarında toplam 133 milyon avro (romatolojide 107 milyon avro) olarak hesaplanmıştır. Yazarların senaryosuna göre 2021 yılında romatolojide gerçekleşen tasarrufun tamamı bu ilaçların ek geri ödemesine aktarılsaydı, o yıl romatolojik hastalıklar için tedavi edilebilecek toplam hasta sayısı yaklaşık 45.000'e ulaşabilirdi; bu sayı gerçekleşmiş bir erişim artışını değil, yeniden yatırım varsayımına dayanan olası kapasiteyi gösterir (Stajszczyk, Obarska, Jeka ve Batko, 2023).

## **7. SONUÇ**

Biyobenzerler, referans ürünle moleküler olarak özdeş olmamakla birlikte kalite, etkinlik ve güvenlik bakımından yüksek düzeyde benzerliği kademeli karşılaştırılabilirlik egzersiziyle gösterilen ürünlerdir. Bölümde ele alınan sistematik derlemeler ve düzenleyici veriler, immünojenisite ve klinik sonuçlar bakımından biyobenzerler ile referans ürünler arasında genel olarak belirgin bir fark bildirmemektedir; gözlemsel verilerdeki bir istisna, yani spontan bildirimlerde infüzyon reaksiyonlarının biyobenzer infliksimab için görece olarak daha sık bildirilmesi (Scavone ve ark., 2018), doğrudan güvenlik farkı olarak yorumlanamaz. Kanıtın önemli bir bölümü düşük veya orta kesinliktedir ve geçiş literatürü büyük ölçüde tek geçiş senaryolarına dayanmaktadır.

EMA (2023), AB'de onaylanmış biyobenzerleri bilimsel olarak değiştirilebilir kabul ederken eczane ikamesini üye ülkelere bırakmaktadır; ABD'de ise ayrı değiştirilebilirlik statüsü ile eczane ikamesine ilişkin eyalet kuralları birlikte

değerlendirilmelidir (FDA, 2024c). İKA oluşumu birçok biyolojik ajanda daha düşük klinik yanıtla, infliksimab ve CT-P13'te daha sık infüzyon reaksiyonuyla ilişkili bulunduğundan (Strand ve ark., 2017), beklenmedik etkinlik kaybı veya infüzyon reaksiyonu geliştiğinde İKA oluşumu olası nedenler arasında değerlendirilmeli, ancak karar tek bir antikör tayinine değil, klinik bulguların bütününe dayanmalıdır. Şüpheli advers reaksiyon bildirimlerinde biyolojik ürünün ticari adı ve seri numarasıyla tanımlanması, güvenlik verisinin doğru ürüne atfedilebilmesinin ön koşuludur (Grampp ve Felix, 2015; TİTCK, 2026). Belgelenen tasarrufların hasta erişimine dönüşmesi ise tasarrufun tedaviye yeniden yatırılmasına ilişkin geri ödeme kararlarına bağlıdır (Stajszczyk ve ark., 2023).

## KAYNAKÇA

- Araújo, F., Gonçalves, J., & Fonseca, J. E. (2016). Biosimilar DMARDs: What does the future hold? *Drugs*, 76(6), 629–637. doi:10.1007/s40265-016-0556-5
- Avrupa İlaç Ajansı. (2017). *Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins* (EMA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1). Erişim adresi:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf)
- Avrupa İlaç Ajansı. (2023). *Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU* (EMA/627319/2022). Erişim adresi:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/statement-scientific-rationale-supporting-interchangeability-biosimilar-medicines-eu_en.pdf)
- Avrupa İlaç Ajansı. (2026). *Reflection paper on a tailored clinical approach in biosimilar development* (EMA/CHMP/BMWP/60916/2025). Erişim adresi:  
<https://www.ema.europa.eu/en/reflection-paper-tailored-clinical-approach-biosimilar-development>
- Car, E., Vandenplas, Y., Lacosta, T. B., Simoens, S., Huys, I., Vulto, A. G., & Barbier, L. (2024). Mitigating the nocebo effect in biosimilar use and switching: A systematic review. *Pharmaceutical Medicine*, 38(6), 429–455. doi:10.1007/s40290-024-00541-y
- Chamberlain, P. (2013). Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: Regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis*, 5(5), 561–574. doi:10.4155/bio.13.6

- Dutt, K., Srinivasan, A., & Van Langenberg, D. (2022). The nocebo effect in a non-medical switching program from originator to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease. *BioDrugs*, 36(5), 639–644. doi:10.1007/s40259-022-00548-4
- Dünya Sağlık Örgütü. (2022). *Guidelines on evaluation of biosimilars: Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 977* (WHO Technical Report Series, No. 1043, Ek 3, s. 131–182). Dünya Sağlık Örgütü Biyolojik Standardizasyon Uzman Komitesinin 4–8 Nisan 2022 tarihli 75. toplantısında kabul edilmiştir. Erişim adresi: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/who\\_trs\\_1043\\_annex-3\\_biosimilars\\_tk.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/who_trs_1043_annex-3_biosimilars_tk.pdf)
- Evens, A. M., Bennett, C. L., & Luminari, S. (2005). Epoetin-induced pure red-cell aplasia (PRCA): Preliminary results from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) group. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 18(3), 481–489. doi:10.1016/j.beha.2005.01.017
- Feagan, B. G., Lam, G., Ma, C., & Lichtenstein, G. R. (2019). Systematic review: Efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(1), 31–40. doi:10.1111/apt.14997
- Galvao, T. F., Livinalli, A., Lopes, L. C., Zimmermann, I. R., & Silva, M. T. (2024). Biosimilar monoclonal antibodies for cancer treatment in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(11), CD013539. doi:10.1002/14651858.CD013539.pub2
- Gisbert, J. P., & Chaparro, M. (2018). Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with

- inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterología y Hepatología*, 41(6), 389–405. doi:10.1016/j.gastrohep.2018.04.005
- Grampp, G., & Felix, T. (2015). Pharmacovigilance considerations for biosimilars in the USA. *BioDrugs*, 29(5), 309–321. doi:10.1007/s40259-015-0137-2
- Guillen, E., Barry, S., Jost, N., Ekman, N., Knippel, V., Kuhlmann-Gottke, J., . . . Kirsch-Stefan, N. (2025). The tailored biosimilar approach: Expectations and requirements. *Drugs*, 85(5), 601–608. doi:10.1007/s40265-025-02168-y
- Kuriakose, A., Chirmule, N., & Nair, P. (2016). Immunogenicity of biotherapeutics: Causes and association with posttranslational modifications. *Journal of Immunology Research*, 2016, 1298473. doi:10.1155/2016/1298473
- Kurki, P., Barry, S., Bourges, I., Tsantili, P., & Wolff-Holz, E. (2021). Safety, immunogenicity and interchangeability of biosimilar monoclonal antibodies and fusion proteins: A regulatory perspective. *Drugs*, 81(16), 1881–1896. doi:10.1007/s40265-021-01601-2
- Macdougall, I. C. (2005). Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): Epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(Suppl. 4), iv9–iv15. doi:10.1093/ndt/gfh1087
- McCamish, M., & Woollett, G. (2011). Worldwide experience with biosimilar development. *mAbs*, 3(2), 209–217. doi:10.4161/mabs.3.2.15005
- Reinisch, W., Louis, E., & Danese, S. (2015). The scientific and regulatory rationale for indication extrapolation: A case study based on the infliximab biosimilar CT-P13. *Expert*

*Review of Gastroenterology & Hepatology*, 9(Suppl. 1), S17–S26. doi:10.1586/17474124.2015.1091306

- Samy, P. J., Mouslim, M. C., Bennett, C. L., & Trujillo, A. J. (2026). Regulatory requirements for interchangeable biosimilar designation. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 60(2), 346–348. doi:10.1007/s43441-025-00897-6
- Scavone, C., Sessa, M., Clementi, E., Corrao, G., Leone, R., Mugelli, A., . . . Capuano, A. (2018). Real world data on the utilization pattern and safety profile of infliximab originator versus biosimilars in Italy: A multiregional study. *BioDrugs*, 32(6), 607–617. doi:10.1007/s40259-018-0313-2
- Stajszczyk, M., Obarska, I., Jeka, S., & Batko, B. (2023). Budget impact analysis and treatment availability with biosimilar TNF inhibitors in rheumatic diseases in Poland: Real-world evidence using a nationwide database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(9), 1171–1180. doi:10.1136/ard-2022-223696
- Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., Barile-Fabris, L., Horiuchi, T., Takeuchi, T., . . . Marshall, L. (2017). Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: A systematic review. *BioDrugs*, 31(4), 299–316. doi:10.1007/s40259-017-0231-8
- Sunaga, T., Maeda, M., Saulle, R., Ng, S. M., Sato, M. T., Hasegawa, T., . . . Ota, E. (2024). Anti-vascular endothelial growth factor biosimilars for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(6), CD015804. doi:10.1002/14651858.CD015804.pub2

- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. (2026). *Biyobenzer tıbbi ürünlerin geliştirilmesi ve ruhsatlandırılmasına dair kılavuz* (Doküman No. IRD-KLVZ-12, Revizyon No. 04; yürürlük tarihi 21 Nisan 2026). Erişim adresi: [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2026/legislation/BiyobenzerTbbirlerKlavuzu21022026\\_c0225e19-dff9-4613-bfee-5d4526dc0c1a.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2026/legislation/BiyobenzerTbbirlerKlavuzu21022026_c0225e19-dff9-4613-bfee-5d4526dc0c1a.pdf)
- U.S. Food and Drug Administration. (2024a). *Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: Update* (Draft guidance). Erişim adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-update>
- U.S. Food and Drug Administration. (2024b, 20 Haziran). *FDA updates guidance on interchangeability*. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/drugs/drug-alerts-and-statements/fda-updates-guidance-interchangeability>
- U.S. Food and Drug Administration. (2024c). *Switching between biosimilars and their reference counterparts with Dr. Sarah Yim* [Podcast dökümü]. Erişim adresi: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/switching-between-biosimilars-and-their-reference-counterparts-dr-sarah-yim>
- U.S. Food and Drug Administration. (2025). *Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: Updated recommendations for assessing the need for comparative efficacy studies* (Draft guidance). Erişim adresi: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product-updated-recommendations>

Wang, H., Wu, L., Wang, C., Xu, J., Yin, H., Guo, H., . . . Chen, G. (2021). Biosimilar or not: Physicochemical and biological characterization of MabThera and its two biosimilar candidates. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 790–801. doi:10.1021/acsptsci.0c00225

# **ALLIUM EUPHRATICUM ‘UN FARKLI EKSTRAKTLARININ ANTİOKSİDAN KAPASİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ<sup>1</sup>**

**Uğur ÇAKILCIOĞLU<sup>2</sup>**

**Osman GÜLER<sup>3</sup>**

**Nisanur TALU<sup>4</sup>**

## **1. GİRİŞ**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), özellikle gelişmekte olan ülkelerde, nüfusunun yaklaşık %80' ni birincil sağlık ihtiyaçları için bitkisel ilaçların kullandığını tahmin etmektedir (WHO, 1993). Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda bitkisel ilaçların kullanılmasına yönelik çeşitli kullanımlar vardır (Çakılcıoğlu vd., 2011; McEwen, 2015; Kawarty vd., 2020; Selvi vd., 2022). Hücrel mekanizmaların korunmasından sorumlu olan antioksidan bileşikler insan sağlığı için önem arz etmektedir (Olas, 2018). Bitkilerle yapılan çeşitli çalışmalarda, bitkilerin antioksidan aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Turkoglu vd., 2010; Khatun vd., 2011; Uba vd., 2022; Erecevit Sönmez ve Çakılcıoğlu, 2024).

*Allium* L. cinsine ait bitkiler genellikle soğan sarımsak isimleri ile bilinir (Akgül vd. 2016; Babacan vd. 2022). *Allium*

---

<sup>1</sup> Çalışma, Tübitak 2209-A destek programı kapsamında desteklenmiştir.

<sup>2</sup> Prof. Dr. Munzur Üniversitesi Pertek Sakine Genç MYO. Tunceli, Türkiye ORCID: 0000-0002-3627-3604.

<sup>3</sup> Doç. Dr. Munzur Üniversitesi Pertek Sakine Genç MYO. Tunceli, Türkiye ORCID: 0000-0003-4562-1719.

<sup>4</sup> Ecz. Munzur Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü., Tunceli, Türkiye ORCID: 0000-0003-4562-1719.

L. cinsi Amaryllidaceae familyasından olup familyasındaki en büyük cinstir, Friesen vd. (2006) tarafından 15 alt cinse ve 72 bölüme ayrılmıştır, ancak alt cinslerin bazıları monofiletik olmayabilir (Li vd. 2010). Günümüzde kuzey yarımkürede doğal olarak dağılmış 1078 kabul edilmiş tür bulunmaktadır ([https://powo.science.kew.org/resultsf=species\\_f%2Caccepted\\_names&q=allium](https://powo.science.kew.org/resultsf=species_f%2Caccepted_names&q=allium)).

*Allium* L., Güneybatı ve orta Asya ile Akdeniz bölgesinde tür çeşitliliği fazladır (Friesen vd. 2006, Li vd. 2010; Chase vd. 2016). 2023 yılında yapılan *Allium* revizyonu ile Türkiye'de 225 tür tanımlanmış, sonra tanımlanan türler ile birlikte sayıları 235'e yükselmiştir (Koyuncu vd. 2023; Sonay vd. 2024). Komşu ülkelere baktığımızda, Yunanistan'da 100 civarı (Trigas ve Bareka, 2020; Ioannidis ve Tzanoudakis, 2022), İran'da yaklaşık 155 (Dolatyari vd. 2020), Lübnan ve Suriye'de toplam 68 ve Irak'ta 43 *Allium* L. cinsine ait tür bulunmaktadır (<https://checklistbuilder.science.kew.org/reportbuilder.do>).

*Allium* L. cinsine ait olan bitkiler baharat, yoğurtlu yemeklerde ve salatası yapılarak tüketilmektedir (Kawarty vd., 2021). Kapadokya (Nevşehir) çevresinde sarımsak, antiseptik, iştah açıcı, hipertansiyon için (Akgül vd., 2016), ayrıca hayvan hastalıklarının tedavisinde de yoğun olarak kullanılmaktadırlar (Babacan vd., 2022). Çeşitli *Allium* ekstresinin yapılan çalışmalarda DPPH radikal giderme aktivitesi, lipid peroksidasyonunu önleme, patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu etkilerin bitkinin içeriğindeki flavonoid, fenolik ve sülfür gibi biyoaktif bileşenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Koçak vd. 2020).

Çalışmamızda *Allium euphraticum*'un yapraklarından elde edilen farklı ekstraktların antioksidan aktivitesi farklı mekanizmalara dayanan in vitro testler ile kapsamlı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla elde edilen

ekstraktlarının toplam fenolik ve flavonoid içeriklerinin belirlenmesi ve farklı testler ile antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu proje çalışması ile bitki yan ürünün olan *A. euphraticum* yapraklarının gıda ve ilaç gibi farklı endüstrilerde kaynak olarak değerlendirilme potansiyeli üzerine ön bilgiler sunulmuştur. Ek olarak *A. euphraticum* yaprakları üzerine yapılacak daha sonraki çalışmalar için bilimsel bir kaynak oluşturulmuştur.

## **2. MATERYAL VE METOT**

### **2.1. Bitki materyali**

*Allium euphraticum* Balos, Sonay & U. Çakılcıoğlu yaprakları 2024 yılında Elazığ Harput mahallesinden toplanmıştır. Bitki yaprakları herbaryum ortamda kurutulmuş toz haline getirilerek yapraklar ekstraksiyon yapılmaya hazır hale getirildi.

### **2.2. Bitki ekstraktının hazırlanması**

Bitki ekstraktları metanol ve su kullanılarak elde edilecektir. Metanol ekstraktı için maserasyon yöntemi kullanılacaktır. Su ekstraktı infüzyon yöntemi ile hazırlanacaktır. Maserasyon ile ekstraksiyon: bitki materyali solvent ile 24 saat karıştırılarak hazırlanacaktır. Ekstrakt filtre kağıdından süzildükten sonra solvent uzaklaştırmak için 40 °C de evapore edilecektir. İnfüzyon ile ekstraksiyon: bitki materyali 20 dk kaynar suda bekletilerek hazırlanacaktır. Ekstraktlar filtre kâğıdından süzildükten sonra liyofilize edilecektir. Elde edilen ekstraktlar analiz edilinceye kadar +4 °C de saklanacaktır (Uysal vd., 2017).

### **2.3. Bitki ekstraktının toplam biyoaktif içeriği**

Toplam fenolik (Folin – Ciocalteu) ve flavonoid madde tayini (AlCl<sub>3</sub>): Bitkilerde bulunan fenolik bileşikler antioksidan

kapasitesi üzerine katkıda bulunan önemli bileşiklerdendir. Folin - Ciocalteu metodu, toplam fenolik içerik tayini için kullanılan metotların başındadır. Fenolik bileşiklerin alkali ortamda ilgili reaktifi indirgeyip mavi renkte kompleksler oluşturur. Bu amaçla bitkisel ekstraktı Folin reaktifi ile karıştırılacak ve sonrasında ortamı bazik hale getirmek için  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  eklenecektir. Gallik asit standart olarak kullanılacak ve sonuçlar gallik asit eşdeğeri olarak verilecektir. Flavonoidler fenoliklerin en büyük grubunda olup antioksidan kapasitesi oldukça önemlidir. Toplam flavonoid madde tayini için bitkisel ekstrakt metanolik  $\text{AlCl}_3$  ile karıştırılacak ve absorbanslar 415 nm’de kaydedilecektir. Rutin standart olarak kullanılacak ve sonuçlar rutin eşdeğeri olarak verilecektir (Uysal vd., 2017).

## **2.4. Antioksidan kapasitesinin testleri**

### **2.4.1. Serbest radikal süpürme etkinliği (ABTS ve DPPH testleri)**

Bitkisel ekstraktın serbest radikal giderici etkinliğinin belirlenmesinde DPPH ve ABTS radikalleri kullanılmıştır. ABTS test sisteminde öncelikle ABTS ve potasyum persülfat karıştırılarak 12. saat sonunda radikalın oluşumu sağlanacaktır. Bitkisel ekstraktı ve ABTS radikal çözeltileri ile karıştırılacaktır. 30 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra karışımların absorbansları 734 nm’de okunacaktır. DPPH ise stabil bir radikal olup hazırlanan metanolik çözeltisi doğrudan bitkisel ekstrakt ile karıştırılacak ve 30 dk. sürede oda sıcaklığında bekletilip sonra absorbanslar 517 nm’de okunmuştur. Troloks standart olarak kullanılacak ve sonuçlar troloks eşdeğeri olarak verilecektir (Uysal vd., 2017).

### **2.4.2. İndirgeme gücü tayini (FRAP ve CUPRAC testleri)**

İndirgeme gücü antioksidan parametreler içerisinde önemli bir yere sahiptir. Bu amaç doğrultusunda çalışılacak bitki

ekstraktının indirgeme güçleri FRAP ve CUPRAC testleri kullanılmıştır. FRAP testi asidik ortamda  $\text{Fe}^{3+}$ -TPTZ kompleksi içindeki  $\text{Fe}^{(III)}$ 'ün  $\text{Fe}^{(II)}$ 'ye indirgenmesine dayanmaktadır. Bitkisel ekstrakt FRAP reaktifi (Tampon/ $\text{Fe}^{3+}$ /TPTZ: 10/1/1) ile karıştırılacak ve 30 dk oda sıcaklığında inkübasyon sonrası 595 nm'de okunacaktır. CUPRAC testinde ise nispeten nötral ortamda  $\text{Cu}^{2+}$ -neocuproine kompleksindeki  $\text{Cu}^{2+}$ 'nin  $\text{Cu}^{+}$  e indirgenmesine dayanmaktadır. Troloks standart olarak kullanılacak ve sonuçlar troloks eşdeğeri olarak verilecektir (Uysal vd., 2017).

### 3. SONUÇ

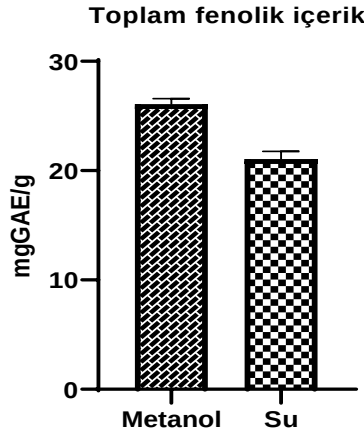
#### 3.1. Bitki ekstraktlarının toplam biyoaktif içeriği (Toplam fenolik ve flavonoid içerik)

*Allium euphraticum*' dan farklı çözücüler kullanılarak elde ettiğimiz ekstraktların toplam fenolik ve flavonoid içeriği Tablo1'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde *A. euphraticum* metanol ekstraktının (26.08 mgGAE/g) daha yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu görülmüştür (Şekil 1). Flavonoid içerik incelendiğinde ise *A. euphraticum* metanol ekstraktının (83.89 mgRE/g) daha yüksek içeriğe sahip olduğu görülmüştür.

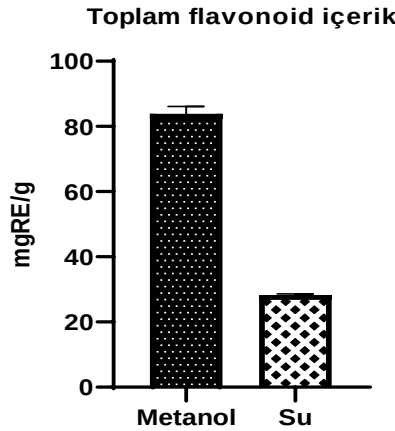
**Tablo 1. *A. euphraticum* ekstraktların toplam fenolik ve flavonoid içeriği**

| Ekstraktlar<br>( <i>A. euphraticum</i> ) | Toplam fenolik içerik<br>(mgGAE/g) <sup>a</sup> | Toplam flavonoid içerik<br>(mgRE/g) <sup>b</sup> |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Metanol                                  | 26.08±0.55                                      | 83.89±1.73                                       |
| Su                                       | 21.06±2.84                                      | 28.30±2.20                                       |

<sup>a</sup>GAE: gallik asit eşdeğer, <sup>b</sup>RE: rutin eşdeğer



**Şekil 1. *A. euphraticum* ekstraktlarının toplam fenolik içeriği**



**Şekil 2. *A. euphraticum* ekstraktlarının toplam flavonoid içeriği**

### **3.2. Bitki ekstraktlarının antioksidan kapasiteleri**

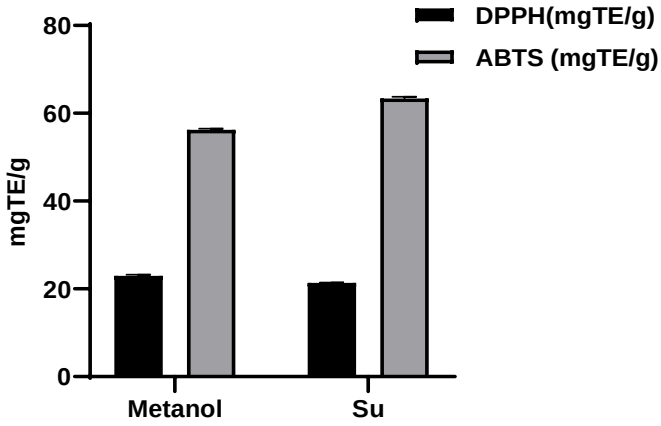
*Allium euphraticum*'dan iki farklı çözücü kullanılarak elde edilen ekstraktların antioksidan kapasitesi farklı in vitro testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *A. euphraticum* ekstraktlarının elde edilmesinde metanol ve su olmak üzere iki

çözücü kullanılmış ve çözücünün antioksidan kapasite üzerinde etkisi değerlendirilmiştir. Ekstraktların antioksidan kapasite sonuçları Tablo 2 'de verilmiştir. *A. euphraticum* ekstraktlarının radikal süpürme aktivitesi DPPH ve ABTS testleri ile değerlendirilmiştir (Şekil 3). DPPH testi sonuçları incelendiğinde *A. euphraticum* metanol ekstraktının daha yüksek aktivite sergilediği görülmüştür (22.95 mgTE/g). ABTS testinde ise *A. euphraticum* su ekstraktı (63.36 mgTE/g) daha yüksek radikal süpürme aktivitesi sergilemiştir. Ekstraktların indirgeme gücü aktivitesi CUPRAC ve FRAP testleri ile değerlendirilmiştir (Şekil 4). İndirgeme gücü testleri incelendiğinde, *A. euphraticum* su ekstraktının (CUPRAC: 67.92 mgTE/g) ve *A. euphraticum* metanol ekstraktının FRAP: 42.43 mgTE/g) daha yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür. Genel olarak antioksidan aktivite sonuçları değerlendirildiğinde *A. euphraticum* ekstraktların yüksek antioksidan kapasitede olduğu görüldü.

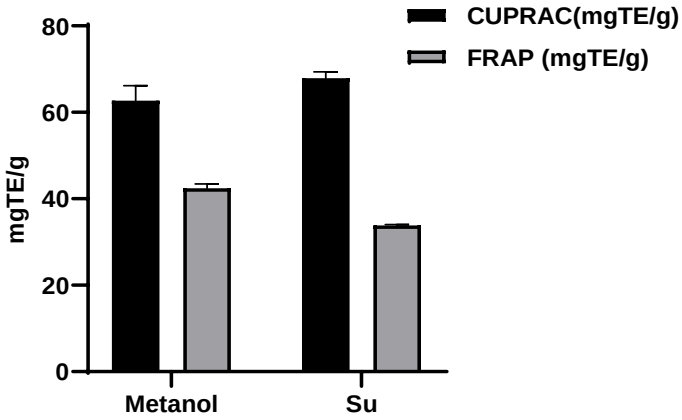
**Tablo 2. *A. euphraticum* ekstraktların antioksidan aktivitesi**

|                              | <i>A. euphraticum</i><br>Metanol | <i>A. euphraticum</i><br>Su |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| DPPH (mgTE/g) <sup>a</sup>   | 22.95±0.68                       | 21.36±2.89                  |
| ABTS (mgTE/g) <sup>a</sup>   | 56.22±2.66                       | 63.36±5.23                  |
| CUPRAC (mgTE/g) <sup>a</sup> | 62.70±6.42                       | 67.92±2.46                  |
| FRAP (mgTE/g) <sup>a</sup>   | 42.43±4.85                       | 33.83±3.69                  |

<sup>a</sup>TE:troloks eşdeğer



**Şekil 3. *A. euphraticum* ekstraktlarının radikal süpürme aktivitesi**



**Şekil 4. *A. euphraticum* ekstraktlarının indirgeme gücü aktivitesi**

## KAYNAKÇA

- Akgül, G., Yılmaz, N., Celep, A., Celep, F. & Çakılcıoğlu, U. (2016). Ethnobotanical purposes of plants sold by herbalists and folk bazaars in the center of Cappadocia (Nevşehir, Turkey). *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 15, 103-108.
- Babacan, E. Y., Polat, R., Güler, O., Moyan, A., Paksoy, M. Y. & Cakilcioglu, U. (2022). An ethno-veterinary study on plants used for the treatment of livestock diseases in Genç (Bingöl-Turkey). *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 21, 81-88.
- Çakılcıoğlu, U., Khatun S., Türkoğlu I., & Hayta S. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Maden (Elazığ-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137 (1), 469-486.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.05.046>
- Chase, M. W., Christenhusz M. J. M., Fay, M. F., Byng, J. W., Judd, W. S., Soltis, D. E., Mabberley, D. J., Sennikov, A. N., Soltis, P. S. & Stevens, P. F. (2016). An update of the angiosperm phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 181, 1-20.
- Dolatyari, A., Moazzeni, H., Hosseini, S., Blattner, F. R. & Fritsch, R. M. (2020). *Allium schisticola*, a new species with peculiar morphological characters and an unexpected phylogenetic position *Phytotaxa*, 450, 246-256.
- Ereçevit Sönmez, P. & Çakılcıoğlu, U. (2024). The antioxidant, antimicrobial, anticancer effects of turkish-grown traditional plant *Centaurea behen* L. In: *International Research in the Field of Biology*, (Eds) Taşar, G. E, &

Taşar, Ö. C. Eğitim Publ., İstanbul, pp. 175-188. (ISBN: 978-625-5971-67-8)

Friesen, N., Fritsch, R. M. & Blattner, F. R. (2006). Phylogeny and new intrageneric classification of *Allium* (Alliaceae) based on nuclear ribosomal DNA ITS sequences. *Aliso*, 22, 372-395.

Ioannidis, V. & Tzanoudakis, D. (2022). *Allium goumenissanum* a new autumnal species of *Allium* sect. *Codonoprasum* (Amaryllidaceae) from north Greece. *Phytotaxa*, 554, 59-69.

Kawarty, A.M.A.M.A., Behçet, L., & Çakılcıoğlu, U. (2020). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Ballakayati (Erbil, North Iraq). *Turkish Journal of Botany* 44, 345-357. <https://doi.org/10.3906/bot-1910-39>

Kawarty, A.M.A.M.A., Behçet, L. & Çakılcıoğlu, U. (2021). Ballakayati'nin (Erbil - Kuzey Irak) yabani gıda bitkileri hakkında geleneksel bilgiler. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 21, 520-531.

Khatun, S., Chatterjee, N. C. & Çakılcıoğlu, U. (2011). Antioxidant activity of the medicinal plant *Coleus forskohlii* Briq. *African Journal of Biotechnology*, 10, 2530-2535.

Koçak, Y., Oto, G., Meydan, İ. & Seçkin, H. (2020). Van bölgesinde yetişen *Allium schoenoprasum* L. bitkisinin toplam flavonoid, DPPH radikal söndürme, lipid peroksidasyonu ve antimikrobiyal aktivitesinin araştırılması. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tarım Bilimleri Dergisi*, 30, 147-155.

Koyuncu, M., Özhatay, N., Koçyiğit Avcı, M. & Bona, G. E. (2023). *Allium*. — In: Güner, A., Kandemir, A.,

- Menemen, Y., Yıldırım, H., Aslan, S., Çimen, A. Ö., Güner, I., Bona, G. E. & Gökmen, F. Ş. (Eds.), Resimli Türkiye florası, vol. 3b: 66–530. ANG Vakfı Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, İstanbul.
- Li, Q. Q., Zhou, S. D., He, X. J., Yu, Y., Zhang, Y. C. & Wei X. Q. (2010). Phylogeny and biogeography of *Allium* (Amaryllidaceae: Allieae) based on nuclear ribosomal internal transcribed spacer and chloroplast rps16 sequences, focusing on the inclusion of species endemic to China. *Annals of Botany*, 106, 709-733.
- McEwen, B. J. (2015). The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 41, 300-314.
- Olas, B. (2018). Berry phenolic antioxidants–implications for human health? *Frontiers in Pharmacology*, 9, 78.
- Selvi, S., Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Celep, F., Dirmenci, T. & Ertuğ, Z. F. (2022). An ethnobotanical review on medicinal plants of the Lamiaceae family in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 46 (4), 283-332. <https://doi.org/10.55730/1300-008X.2712>
- Sonay, V., Mehmet Maruf Balos, M. M. & Çakılcıoğlu, U. (2024). *Allium euphraticum* (Amaryllidaceae), a New Species in Sect. *Codonoprasum* from Eastern Anatolia, Turkey. *Annales Botanici Fennici*, 61, 245-253. <https://doi.org/10.5735/085.061.0134>
- Trigas, P. & Bareka, P. (2020). *Allium stamatiadae*, a new species of A. sect. *Codonoprasum* (Amaryllidaceae) from Andros island (Aegean Archipelago, Greece). *Phytotaxa*, 443, 287-294.
- Turkoglu, S., Celik, S., Turkoglu, I., Çakılcıoğlu, U. & Bahsi, M. (2010). Determination of the antioxidant properties of

ethanol and water extracts from different parts of *Teucrium parviflorum* Schreber. African Journal of Biotechnology, 9, 6797-6805.

- Uba, A. I., Zengin, G., Montesano, D., Cakilcioglu, U., Selvi, S., Ulasan, M. D., Caprioli, G., Sagratini, G., Angeloni, S., Jugreet, S., Hasan, M. M. & Mahoomodally, M. F. (2022). Antioxidant and enzyme inhibitory properties, and HPLC–MS/MS profiles of different extracts of *Arabis carduchorum* Boiss.: An endemic plant to Turkey. Applied Sciences, 12, 6561.
- Uysal, S., Zengin, G., Locatelli, M., Bahadori, M. B., Mocan, A., Bellagamba, G., Luca, E. De, Mollica, A. & Aktumsek, A. (2017). Cytotoxic and enzyme inhibitory potential of two *Potentilla* species (*P. speciosa* L. and *P. reptans* Willd.) and their chemical composition. Frontiers in Pharmacology, 8, 290.

## **GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 RESEPTÖR AGONİSTLERİNİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE OLASI YAN ETKİLERİ**

**Özlem YORULMAZ-ÖZÜ<sup>1</sup>**

**F. Peyman UÇAR-ERTUĞ<sup>2</sup>**

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA), tip 2 diabetes mellitus ve obezite tedavisinde son yıllarda giderek daha fazla kullanılan ilaç grubudur.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), gastrointestinal sistemde üretilen ve inkretin olarak bilinen doğal hormonal peptittir (Holst, 2007; Liu, 2024) Endojen GLP-1'in başlıca fizyolojik etkileri glukoz bağımlı insülin sekresyonunun artırılması, glukagon sekresyonunun baskılanması, gastrik boşalmanın yavaşlatılması ve merkezi sinir sistemi aracılığıyla iştahın azaltılmasıdır (Campbell & Drucker, 2013; Drucker, 2018; Holst, 2007, 2019; Nauck et al., 2011, 2021). Farmakolojik olarak kullanılan GLP-1 reseptör agonistleri ise bu fizyolojik mekanizmaları daha uzun süreli ve daha güçlü biçimde taklit eden ilaç molekülleridir. Bu ilaçların kullanımı sonucunda gözlenen etkiler, glisemik kontrolün iyileşmesi, gastrik boşalmanın yavaşlaması, iştah ve enerji alımının azalması ve vücut ağırlığında düşme olarak sayılabilir.

GLP-1 RA grubu içerisinde ekzenatid, liraglutid, liksisenatid, dulaglutid, albiglutid ve semaglutid gibi ajanlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar moleküler yapıları, reseptör sinyal

---

<sup>1</sup> Öğr. Gör. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-6297-9865.

<sup>2</sup> Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı.

yolakları, etki süreleri, uygulama yolları ve farmakokinetik özellikleri bakımından birbirlerinden ayrılır. Kısa etki süreli ajanlar gastrik boşalma ve postprandiyal glukoz kontrolü üzerinde daha belirgin etki gösterirken, uzun etki süreli ajanların açlık glisemisi ve glukagon baskılanması üzerindeki etkileri daha belirgindir.

GLP-1 RA'nin tedavide en sık görülen advers etkileri; bulantı, kusma, diyare, kabızlık, karın ağrısı ve erken doyma (kısa sürede doyma; tokluk hissi) gibi gastrointestinal yakınmalardır. Bu etkiler çoğunlukla doz artırımını sırasında ortaya çıkmakta ve zaman içerisinde azalabilmektedir. Bununla birlikte safra taşı ve safra kesesi hastalıkları, akut pankreatit, dehidratasyona bağlı akut böbrek hasarı, diyabetik retinopati komplikasyonları ve perioperatif dönemde mide içeriğinin rezidüel kalmasına bağlı aspirasyon riski gibi daha ciddi veya klinik açıdan önemli sorunlar yaratabilecek yan etkiler görülebilmektedir. Preklinik ve klinik verilerin kesin bir nedensellik ortaya koyamadığı olası önemli bir yan tesir ise troid kanseridir.

## **1. GİRİŞ**

19. yüzyılın sonlarında Banting ve Best tarafından, pankreastan izole edilip saflaştırılan insülin hormonunun diyabetli bir kişinin tedavisinde kullanılması ve bu tedavinin başarılı olması, diyabet tedavisinde bir milattır. Bir süre sonra, bir İngiliz araştırma grubu, bağırsaktan izole edilen ve daha sonra adı inkretin olarak isimlendirilen moleküllerin kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde düşürebileceğini keşfetti (Rosen & Ingelfinger, 2026). Ancak yüksek glikoz seviyelerine sahip diyabet hastalarının tedavisinde insülinin farmakolojik olarak önemli etkinliğinin gözlenmesi, inkretinler üzerindeki çalışmaların gölgede kalmasına neden oldu. Bununla birlikte Habener, Drucker, Holst, Bloom ve arkadaşlarının inkretinlerin

güçlü insülinotropik moleküller olduğunu gösteren öncü çalışmaları bu moleküllerin tedavi edici özelliklerinin gündeme gelmesinde önemli bir rol oynadı (Rosen & Ingelfinger, 2026). Bu çalışmalar sonucunda, bağırsak L hücrelerinde glukagondan (7 ila 37 amino asit) ayrılan bir peptit ürünü olan glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) tanımlandı ve karakterize edildi.

1990 yılında ise John Eng, Gila canavarı (*Heloderma suspectum*) kertenkelesinin zehrinden, yapısal olarak endojen GLP-1'e benzeyen, insülin salgısını uyaran ve GLP-1'den daha uzun bir yarılanma ömrüne sahip olan exendin-4 adlı doğal bir peptidi izole etti (Rosen & Ingelfinger, 2026). İzole edilen bu peptidin önemli bir özelliği de GLP-1 reseptörüne afinitesinin olmasıdır. Gerçekten de Exendin-4'ün hipoglisemik etkileri klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (Rosen & Ingelfinger, 2026).

2005 yılında ise exendin-4 adlı doğal bir peptidi taklit eden ekzenatid, tip 2 diyabet tedavisinde onaylanan ilk inkretin analogu oldu (Rosen & Ingelfinger, 2026). Eş zamanlı olarak, çeşitli ilaç şirketleri tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere exendin-4'ün amino asit diziliminde yapılan modifikasyonlar yoluyla GLP-1'in metabolizasyonunda rol alan “dipeptidil peptidaz-4 enzimine” dayanıklılığı arttırarak GLP-1 yarı ömrünü uzatan sentetik GLP reseptör analogları üretmeye odaklandı (Rosen & Ingelfinger, 2026).

## **2. GLUKAGON BENZERİ PEPTİD-1 (GLP-1) VE RESEPTÖR AGONİSTLERİ**

Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA'lar), inkretin taklit edici ilaçlar olarak sınıflandırılan peptid hormon türevi analoglardır. İnkretinler, yiyecek tüketiminden sonra kan dolaşımına salınan ve pankreas  $\beta$  hücrelerinde insülin salgılanmasını artırarak yüksek kan şekeri seviyelerinin

düşmesine yardımcı olan bağırsak hormonlarıdır. Bu nedenle, GLP-1 RA'leri ilk olarak tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir (Min et al., 2025).

Ancak Endojen GLP-1'in klinik kullanım açısından önemli bir dezavantajı dolaşımdaki aktif hormonun çok kısa sürede dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından parçalanmasıdır (Deacon, 2011). Endojen GLP-1'in dolaşımdaki yarı ömrünün yalnızca birkaç dakika olması, doğal hormonun doğrudan terapötik ajan olarak kullanılmasını sınırlandırmaktadır. GLP-1 reseptör agonistleri ise, yapılarındaki moleküler modifikasyonlar aracılığıyla DPP-4'e dayanıklı hale getirildiklerinde etki süreleri daha GLP-1'in kendisine göre daha uzundur (Deacon, 2011, 2019; Drucker & Nauck, 2006; Holst et al., 2009; Meier, 2012; Vilsbøll & Holst, 2004).

GLP-1 reseptör agonistleri, mide boşalmasını geciktirir, glukagon salgısını baskılar ve faydalı bağırsak mikrobiyomuna katkıda bulunarak kan şekeri seviyelerini dolaylı olarak düşürür. Ayrıca hipotalamik çekirdekler üzerinde doğrudan etki göstererek tokluk hissini artırır ve kilo kaybını destekler (Rosen & Ingelfinger, 2026).

Bununla birlikte GLP-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) başlangıçta tip 2 diabetes mellitus tedavisi için kullanılmakla birlikte, günümüzde obezite tedavisindeki etkinlikleri nedeniyle metabolik tedavinin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Kardiyovasküler etkileri ile ilgili çalışmalarda belirli GLP-1 RA'ların majör advers kardiyovasküler olayları azaltabildiğinin gösterilmesi, bu ilaçların yalnızca glisemik kontrol sağlayan ajanlar olarak değerlendirilmemesi gerektiğini göstermiştir (Gerstein et al., 2019; Hernandez et al., 2018; Holman et al., 2017; Husain et al., 2019; Kristensen et al., 2019; Mann et al., 2016; Marso et al., 2016; Pfeffer et al., 2015; Sattar et al., 2021; Yoshiji et al., 2022).

Klinik olarak kullanıma ilk giren GLP-1 reseptör agonisti ekzenatidin ardından günlük veya haftalık uygulanabilen çok sayıda molekül geliştirilmiştir. Liraglutid, dulaglutid ve semaglutid gibi uzun etkili ajanların yanı sıra kısa etkili liksisenatid formülasyonları da klinik kullanımda önemli yer edinmiştir (Buse et al., 2009; Drucker et al., 2008; Knudsen et al., 2000; Lau et al., 2015; Lorenz et al., 2013; Trujillo et al., 2015).

### **2.1. GLP-1'in Fizyolojisi**

Yemek sonrasında ortamda artan glikoz, amino asitler ve yağ asitleri bağırsak L hücreleri tarafından emilir (Drucker, 2018; Holst, 2007). Glikoz, L hücrelerinin yüzeyinde bulunan SGLT-1 (Sodyum-Glikoz Kotransporter-1) taşıyıcıları aracılığıyla sodyum ( $\text{Na}^+$ ) iyonları ile birlikte hücre içine alınır. Sodyum iyonlarının ( $\text{Na}^+$ ) glikozla birlikte hücre içine girmesi, hücre zarının elektriksel dengesini değiştirerek membran depolarizasyonuna (zar potansiyelinin azalmasına) neden olur. Aynı zamanda hücre içinde ATP üretiminin artması da potasyum kanallarını etkileyerek bu depolarizasyonu destekler (Doyle & Egan, 2007). Hücre zarındaki bu elektriksel değişim (depolarizasyon), voltaj bağımlı kalsiyum ( $\text{Ca}^{2+}$ ) kanallarının açılmasını sağlar (Doyle & Egan, 2007). Hücre dışından içeriye hızla kalsiyum iyonu akışı başlar. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması, GLP-1 hormonu barındıran vezikülleri (kesecikleri) hücre zarına doğru harekete geçirir. Kesecikler hücre zarıyla birleşir ve ekzositoz yoluyla GLP-1 hormonu kan dolaşımına salıverilir (Campbell & Drucker, 2013; Doyle & Egan, n.d.; Holst, 2019; Nauck et al., 2011, 2021).

GLP-1, preproglukagon geni tarafından kodlanır ve GLP-1 (7–37) veya GLP-1 (7–36) amid 'in kısaltılmış formlarında bulunur. Preproglukagon geni iki farklı şekilde işlenir: bağırsak L hücrelerinde prohormon konvertaz 1/3 (PC1/3) tarafından GLP-1, GLP-2 ve glisentine dönüştürülürken, pankreas adacık  $\alpha$

hücrelerinde PC2 tarafından ana proglukagon fragmanı (MPGF) ve glukagona dönüştürülür. GLP-1'in ayrıca beyinde de bulunduğu belirtilmektedir. GLP-1, immünoreaktif sinir lifleri ve terminalleri beyin boyunca yaygın olarak dağılmıştır; en yüksek yoğunluk hipotalamus, talamus ve septal bölgelerde, en düşük yoğunluk ise korteks ve beyin sapında görülür (Rosen & Ingelfinger, 2026; Yada et al., 2025).

GLP-1'in etkileri, glukagon, GLP-2 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) reseptörlerini kodlayan ilgili B sınıfı reseptör ailesi üyelerine benzer yapı ve sinyal özelliklerine sahip tek bir GLP-1R tarafından iletilir. GLP-1R'ler ilk olarak adacık  $\beta$  hücrelerinde ve merkezi sinir sisteminde (MSS) tanımlanmıştır. Daha sonra, GLP-1R'nin ekspresyonu adacık ve pankreas ekzokrin hücrelerinde, otonom ve enterik sinir sistemlerinde, kan damarlarında, Brunner bezlerinde ve sinoatriyal düğümde tanımlanmıştır (Drucker, 2018).

Dolaşımdaki GLP-1'in, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) tarafından hızla metabolize edilmesi nedeniyle yarı ömrü son derece kısadır (2 dk). Bu nedenle, amino asit dizisi ikamesi, bir bağlayıcı ile yağ asidi konjugasyonu, albümin veya IgG fragmanının kristalleştirilebilir (Fc) bölgesinin füzyonu gibi stratejiler kullanarak GLP-1 RA'ların yarı ömrünü uzatmak için çeşitli biyoteknolojik yöntemler geliştiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Min et al., 2025; Rosen & Ingelfinger, 2026).

GLP-1'in vücuttaki farklı dokularda lokalize reseptörleri bulunmaktadır. GLP-1 reseptörü (GLP-1R), adı verilen bu reseptörler, G proteinine kenetli reseptörler ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörlerin agonistleri ile gözlenen birincil etkinin glikoza bağımlı bir şekilde insülin salınımı olması dolayısıyla pankreas beta hücreleri GLP-1 reseptörlerinin en yoğunlukta bulunduğu bölgedir (Rosen & Ingelfinger, 2026). GLP-1, insülin salgısını doğrudan artırırken, glucagon salınımı üzerinde inhibe edici etki

gösterir. Adacık hücre kütleini korumak için beta hücrelerinin hayatta kalma ve çoğalma mekanizmalarını uyarır (McLean et al., 2021; Nauck & Müller, 2023).

### **2.1.1. GLP-1 Bağımlı İnsülin Sekresyonu**

GLP-1, G-proteinine bağlı reseptörüne bağlanarak aktive olur ve bu da pankreas beta hücrelerinde hücre içi siklik AMP (cAMP) düzeyini artırır ve adenil siklaz aktivasyonunu tetikler (Rosen & Ingelfinger, 2026). Bu olay, voltaja bağımlı kalsiyum kanalları yoluyla artan  $Ca^{2+}$  alımını ve beta hücresinde Epac2 (cAMP tarafından doğrudan aktive edilen değişim proteini 2) aktivasyonunu içeren hücre içi depolardan  $Ca^{2+}$  salınımının uyarılmasını sağlar (Campbell & Drucker, 2013; Drucker, 2018; Nauck et al., 2021) ve glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır. Glukoz bağımlı insülin sekresyonu, hipoglisemi riskinin sülfonilüre ve insülin gibi glukozdan bağımsız insülin artırıcı tedavilere göre daha düşük olmasını sağlar (Holst, 2007; Liu, 2024).

### **2.1.2. GLP-1 Bağımlı Glukagon Baskılanması**

GLP-1, pankreas  $\beta$  hücreleri üzerindeki insülinotropik etkilerine ek olarak,  $\alpha$  hücrelerinin glukoz bağımlı olarak glukagon salgılanmasını baskılar ve glikoz homeostazını düzenler (Gastaldelli et al., 2017; Liu, 2024).

Tip 2 diabetes mellitusta glukagon sekresyonu hiperglisemi nedeninin önemli bileşenlerinden biridir. GLP-1 RA'leri özellikle hiperglisemik durumda glukagon sekresyonunu baskılayarak hepatik glukoz üretiminin azalmasına katkıda bulunur (Gastaldelli et al., 2017; Liu, 2024)

GLP-1 RA'ların tek başına kullanımında hipoglisemi riskinin düşük olmasının temel nedenlerinden biri, pankreasta bulunan alfa hücreleri üzerindeki etkisinin büyük ölçüde glukoz bağımlı olmasıdır. Hiperglisemi sırasında glukagon sekresyonu

baskılanırken, hipoglisemi sırasında glukagon yanıtı tamamen ortadan kaldırılmaz (Holst, 2007; Liu, 2024).

### **2.1.3. Gastrik Boşalmanın Geciktirilmesi**

GLP-1'in gastrointestinal sistem üzerindeki önemli etkilerinden biri gastrik boşalmanın yavaşlatılmasıdır. Fundus gevşemesi, antral kontraksiyonların azalması ve pilorik tonusun artması sonucunda mide içeriğinin duodenuma geçişi yavaşlar. Mide boşalmasının hızı, besin karbonhidratlarının emilimiyle yakından bağlantılı olduğundan, yavaşlayan mide boşalması, yemeklerden sonra glisemik artışların azalması ve/veya gecikmesi anlamına gelir (Nauck et al., 2021). Böylece özellikle postprandiyal dönemde glukozun dolaşıma geçişi gecikir (Marathe et al., 2013; Rosen & Ingelfinger, 2026). Gastrik boşalmanın yavaşlaması postprandiyal glukoz yükselmesini azaltırken erken doyma ve iştah azalmasına da katkıda bulunur (Marathe et al., 2013; Nauck et al., 2011). Etki bu grup ilaçların sınıflandırılmasına göre farklılık gösterir. Kısa etkili GLP-1 RA'ların gastrik boşalma üzerindeki etkileri genellikle daha belirgindir. Uzun etkili ajanlarda ise kronik tedavi ile kısmi taşiflaksi gelişebileceği bildirilmiştir (Marathe et al., 2013; Nauck et al., 2011).

GLP-1 reseptör agonistlerinin bağırsak mikrobiyotasını modüle edebileceğine ve böylece glukoz toleransını iyileştirebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Kanbay et al., 2025).

### **2.1.4. İştah ve Enerji Alımı**

GLP-1 reseptör agonistlerinin karakteristik özelliği hipotalamik bölgede hem glikoz kontrolü hem de kilo kontrolünü düzenlenmektir. İnsan beyin sapında ve hipotalamusunda pre-proglukagon geni ve GLP-1 ekspresyonu tespit edilmiştir. GLP-1, beyinde tokluk hissini iletmede rol oynayan tanımlanmış bir nörotransmitterdir. GLP-1 üreten nöronlar, GLP-1 reseptörlerinin

yoğun bulunduğu hipotalamusta etkilerini gösterir. GLP-1 reseptörleri ayrıca sirkumventriküler organlarda, arka beyinde ve talamusta da bulunur (Liu, 2024). GLP-1 reseptörleri, agouti ile ilişkili protein ve nöropeptid Y hücrelerini içeren arkuat çekirdekte ve GLP-1'in eksprese edildiği hipotalamik bölgelerde bol miktarda bulunur (Müller et al., 2019). Hipotalamik ve beyin sapındaki nöronal yolların aktivasyonu sonucunda tokluk hissi artar ve enerji alımı azalır (Drucker, 2018; Nauck et al., 2021; Secher et al., 2014).

GLP-1 RA kullanımı ile gözlenen kilo kaybı yalnızca glukoz kontrolünün sonucu değildir. Enerji alımındaki azalma, öğün miktarının ve öğün aralarındaki besin alımının azalması ve tokluk süresinin uzaması kilo kaybına önemli katkı sağlar (M. Davies et al., 2021; M. J. Davies et al., 2015a; Garvey et al., 2022; Pi-Sunyer et al., 2015; Rubino et al., 2021; Wadden et al., 2021; Wilding et al., 2021).

GLP-1 RA'ların obezite tedavisindeki etkileri, son yıllarda bu ilaçların kullanımında büyük bir değişime neden olmuştur. Liraglutidin obezite dozunda kullanıldığı SCALE programında anlamlı kilo kaybı gösterilmiştir (M. J. Davies et al., 2015b; Pi-Sunyer et al., 2015). Semaglutidin 2,4 mg haftalık dozunun değerlendirildiği STEP çalışmalarında ise vücut ağırlığında daha belirgin azalmalar ortaya konmuştur (M. Davies et al., 2021; Garvey et al., 2022; Rubino et al., 2021; Wadden et al., 2021; Wilding et al., 2021).

### **2.1.5. Glisemik Etkiler**

GLP-1 RA'leri HbA1c düzeylerinde klinik olarak anlamlı düşüş sağlayabilir. Etkinin büyüklüğü kullanılan moleküle, doza, başlangıç HbA1c düzeyine ve eşlik eden tedavilere göre değişmektedir (Buse et al., 2013; Dungan et al., 2014; Federbusch, 2018; Maselli & Camilleri, 2021; Trujillo et al., 2015). Tek başına kullanıldıklarında hipoglisemi riski genellikle

düşüktür. Bunun temel nedeni insülin sekresyonunun glukoz bağımlı olmasıdır. Bununla birlikte GLP-1 RA'nın insülin veya sülfonilüre gibi hipoglisemi riski taşıyan ilaçlarla kombinasyonu hipoglisemi olasılığını artırabilir (C. Eng et al., 2014; Nauck et al., 2007).

### **2.1.6. Kardiyovasküler Etkiler**

GLP-1 hiperglisemi sırasında glukagonostatik etkisine ilaveten dolaylı olarak lipolizi teşvik eder; bu durum sağlıklı yağ hücrelerini korur, ektopik yağ dağılımını azaltır ve yağ hücrelerinden adiponektin üretimini ve salgılanmasını artırır. Bunların sonucunda hem hiperglisemiyi hem de hipoglisemiyi önler, dislipidemiyi hafifletir ve tip 2 diyabet ve obeziteye sahip bireylerde kardiyovasküler hastalık riskini azaltır (Liu, 2024)

GLP-1, endotel fonksiyonunu artırarak, vazodilatasyona neden olur ve sistemik vasküler direnci azaltarak mikrovasküler kan akışını iyileştirir (Rosen & Ingelfinger, 2026). GLP-1 reseptör agonistlerinin tip 2 diyabetli hastalarda kan basıncını doğrudan ve dolaylı olarak kilo kaybı ve sempatik çıktı yoluyla düşürebileceğini öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (Rosen & Ingelfinger, 2026).

GLP-1 RA'ların kardiyovasküler güvenliğini değerlendirmek amacıyla çok sayıda kardiyovasküler çalışmaları yapılmış olup örnekler sunulmuştur. ELIXA çalışmasında liksisenatid, akut koroner sendrom öyküsü bulunan tip 2 diyabetli hastalarda majör kardiyovasküler olaylar açısından plaseboya göre farklılık göstermezken (Pfeffer et al., 2015), LEADER çalışmasında liraglutid ile kardiyovasküler sonuçlarda olumlu etkiler bildirilmiştir (Mann et al., 2016). SUSTAIN-6 çalışmasında semaglutid, majör kardiyovasküler olayların azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. HARMONY çalışmasında albiglutid, kardiyovasküler hastalığı bulunan tip 2 diyabetli hastalarda majör kardiyovasküler olaylarda azalma ile

ilişkilendirilmiştir (Hernandez et al., 2018). REWIND çalışmasında dulaglutid ile de majör kardiyovasküler olaylarda azalma gösterilmiştir (Gerstein et al., 2019). PIONEER 6 çalışmasında ise oral semaglutid kardiyovasküler güvenlik açısından üstün bulunmamıştır (Husain et al., 2019). Bu çalışmaların toplu değerlendirmeleri GLP-1 RA sınıfının kardiyovasküler sonuçlar açısından heterojen ancak genel olarak olumlu bir profile sahip olduğunu göstermektedir (Kristensen et al., 2019; Sattar et al., 2021; Yoshiji et al., 2022; Zelniker et al., 2019).

### **2.1.7. Renal Etkiler**

GLP-1 RA'ların renal etkileri başlangıçta sekonder sonuçlar olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte klinik öneminin artmakta olduğu bildirilmektedir. Kardiyovasküler sonuç çalışmalarında özellikle albuminüride azalma dikkat çekmiştir (Kristensen et al., 2019; Sattar et al., 2021; Yoshiji et al., 2022; Zelniker et al., 2019). Son çalışmalar, GLP-1 RA tedavisinin renal fonksiyon kaybının ilerlemesi üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceğini düşündürmektedir. FLOW çalışması, kronik böbrek hastalığı ve tip 2 diyabeti olan hastalarda semaglutidin renal sonuçlar üzerindeki etkisini doğrudan değerlendiren bir çalışmadır. Bu çalışma, GLP-1 RA tedavisinin kardiyometabolik etkinin ötesinde böbrek sonuçları açısından da önem taşıyabileceğini göstermiştir (Perkovic et al., 2024; Tuttle et al., 2024). Güncel meta-analizlerde GLP-1 RA'larla renal sonuçlarda iyileşme bildirilmekle birlikte, gastrointestinal advers etkilerin daha sık olduğu da belirtilmektedir (Sasaki et al., 2026).

## **2.2. GLP-1 Reseptör Agonistlerinin Sınıflandırılması ve Farmakolojik Özellikleri**

GLP-1 RA'lar farmakokinetik ve moleküler özelliklerine göre genel olarak kısa ve uzun etkili ajanlar şeklinde

sınıflandırılabilir. Bu moleküller parenteral (s.c.) olarak kullanılmaktadır

**Kısa etkili ajanlara;** Ekzenatid (günde iki defa kullanım), Liksisenatid, Kısa etkili Ekzenatid formülasyonları örnek olarak verilebilir.

Bu ilaçların etkileri özellikle gastrik boşalmanın geciktirilmesi ve postprandiyal gliseminin azaltılması ile ilişkilidir (Meier, 2012; Nauck et al., 2011).

**Uzun etkili ajanlara;** Liraglutid, Dulaglutid, Haftalık Ekzenatid (Eksenatid ER), Semaglutid, Albiglutid örnek olarak verilebilir.

Uzun etkili ajanlarda reseptör uyarısının sürekli olması nedeniyle açlık glisemisi, bazal glukagon sekresyonu ve insülin sekresyonu üzerindeki etkiler daha belirgindir (Buse et al., 2009; J. Eng et al., 1992; Lau et al., 2015; Lorenz et al., 2013; Nauck et al., 2011; Trujillo et al., 2015).

**Oral semaglutid:** Diğer GLP-1 agonistlerinden farklı olarak, Semaglutidin oral formu da bulunmaktadır. Peptid yapılı bir molekülün gastrointestinal sistemden sistemik dolaşıma geçişini artırmak amacıyla emilim artırıcı bir yardımcı madde kullanılması GLP-1 RA tedavisinde enjeksiyon dışı bir uygulama seçeneği sağlamıştır (Buckley et al., 2018; Granhall et al., 2018).

### **2.2.1. Farmakokinetik Özellikler**

GLP-1 RA'ların farmakokinetik profilleri, çeşitli yapılarla sahip olmaları nedeniyle farklılık göstermektedir. Büyük moleküler ağırlıkları ve yüksek polariteleri nedeniyle, peptid yapılı ilaçlar düşük membran geçirgenliğine sahiptir ve bu da genel olarak nispeten küçük bir sanal dağılım hacmi (Vd) ile sonuçlanır (Min et al., 2025).

İnsan GLP-1'ine kıyasla, GLP-1 RA'larında (liraglutid hariç) N-terminalin ikinci pozisyonundaki alanin residüsü, DPP-

4 tarafından metabolize edilmesini önlemek için ikame edilmiştir (Min et al., 2025).

GLP-1 RA'lardan Ekzenatid nispeten hızlı böbrek klerensi ve kısa bir yarılanma ömrüne sahipken, ekzenatidin ER formülasyonu, zaman içinde plazmada ilaç konsantrasyonunun sürekliliğini sağlar. Bağlayıcı veya kristalleştirilebilir (Fc) bir IgG fragmanı kullanılarak yağ asidi konjugasyonu içeren liraglutid, dulaglutid, semaglutid ve tirzepatid, minimal böbrek klerensi ve uzun yarılanma ömrüne sahiptir (Min et al., 2025).

### **2.2.2. Ekzenatid**

Ekzenatid, *Heloderma suspectum*'un tükürüğünden izole edilen bir peptit olan ekzendin-4'ten eksendin-4 türevli bir GLP-1 reseptör agonistidir. 39 amino asit (aa) uzunluğunda sentetik bir peptit ilaçtır. DPP-4'e doğal GLP-1'den daha dirençli olduğundan daha uzun süreli biyolojik aktivite gösterir (Liu, 2024). Kısa etkili formülasyonu olan Exenatide IR hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmaks) genellikle deri altı enjeksiyonundan yaklaşık 2 saat sonra ulaşılır. Günde iki kez uygulanır. Bununla birlikte, uzatılmış salınımlı formülasyonu Exenatide ER ise, ilacın kademeli ve uzun süreli salınımını sağlayan tıbbi sınıf poli-(D,L-laktid-ko-glikolid) mikroküreler içine kapsüllenmiştir ve haftada bir uygulanır. Klinik öncesi çalışmalarda, ekzenatid esas olarak glomerüler filtrasyon yoluyla atılmış ve ardından böbrek tübülüslerinde proteolitik inaktivasyon meydana gelmiştir. İnsanlarda, ekzenatidin doza bağımsız ortalama görünür klirensi 9,1 L/saattir (Min et al., 2025).

### **2.2.3. Liraglutid**

Liraglutid, 16 karbonlu yağ asitlerine bağlı 31 amino asit uzunluğunda sentetik bir peptit ilaçtır (Min et al., 2025). İnsan GLP-1'ine yüksek oranda benzerlik gösterir ve yağ asidi zinciri eklenmesi sayesinde albümine bağlanması artırılmış bir

moleküldür. Bu özellik renal filtrasyonu ve DPP-4 aracılı yıkımı azaltarak etki süresini uzatır (Buse et al., 2009). Liraglutidin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %55'tir; ayrıca, yavaş emilime sahiptir (  $T_{max}$  : yaklaşık 12 saat). Yarı ömrü ( $t_{1/2}$  ) yaklaşık 13 saattir (11–15 saat) (Malm-Erfjelt et al., 2010). Yarılanma ömrünün uzunluğu, insan GLP-1'in 16 karbonlu yağ asitleriyle konjuge edilmiş yapısından kaynaklanmaktadır; bu da serum albüminine kovalent olmayan bağlanmaya neden olarak böbrek klirensini azaltır. Liraglutidin metabolizması esas olarak DPP-4 ve nötral endopeptidaz tarafından düzenlenir. Değişmemiş liraglutid ne idrarda ne de dışkıda tespit edilmiştir; bu da liraglutidin vücutta tamamen metabolize edildiğini göstermektedir (Min et al., 2025).

#### **2.2.4. Dulaglutid**

Dulaglutid, her biri modifiye edilmiş insan IgG4 ağır zincirinden türetilmiş tek bir Fc parçasına kovalent olarak bağlanmış iki özdeş 31 amino asit zincirinden oluşan rekombinant bir füzyon proteindir (Min et al., 2025). Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 5 gün olması nedeniyle haftada bir uygulanabilir (Geiser et al., 2016). Dulaglutid yavaş emilir ve ortalama  $T_{max}$  değeri 48 saattir. Dulaglutidin öncelikle genel protein katabolizması yoluyla metabolize edilmesi ve bu süreçte bileşen amino asitlerine ayrılması beklenmektedir. Dulaglutidin kararlı durumdaki görünür klirensi, hem 0,75 mg hem de 1,5 mg'lık haftada bir kez uygulanan dozlar için yaklaşık 0,1 L/saattir. Dulaglutidin yarı ömrü ( $t_{1/2}$  ), 0,75 mg ve 1,5 mg'lık haftada bir kez uygulanan dozlar için yaklaşık 5 gündür ve bu da haftada bir kez uygulanmasını desteklemektedir (Min et al., 2025).

#### **2.2.5. Semaglutid**

Semaglutid 18 karbonlu yağ asitleriyle bağlantılı 31 amino asitten oluşan bir peptid ilaştır. GLP-1 analoguna yağ asidi

yan zinciri eklenmesiyle albumin bağlanmasının artırılması ve metabolik klirensin azaltılması esasına dayanan uzun etkili bir ajandır. Subkutan semaglutidin yarılanma ömrünün yaklaşık bir hafta olması (Granhall et al., 2019; Lau et al., 2015) haftada tek doz uygulama olanağı sağlamakla birlikte advers etkilerin ortaya çıkması halinde ilacın sistemik etkisinin kısa sürede ortadan kalkmaması açısından klinik önem taşır. Subkutan yolla uygulanan semaglutidin mutlak biyoyararlanımı ( $F$ ) %89'dur. Emilim artırıcı ile birlikte formüle edilmesine rağmen, oral yolla uygulanan semaglutidin mutlak biyoyararlanımı nispeten düşük olup %0,8'dir. Absorbsiyon düzeyinin düşük olması semaglutidin moleküler yapısının büyük olmasından kaynaklanabilir (Min et al., 2025).

Oral semaglutid, semaglutidin mide mukozasından transselüler mekanizmalarla absorpsiyonunu artıran bir emilim güçlendirici olan sodyum N-(8-[2-hidroksibenzoil] amino) kaprilat (salkaprozat sodyum; SNAC) ile birleştirilmiştir. Oral yolla uygulanan semaglutidin  $T_{max}$  değeri 2-2,5 saattir. Buna karşılık, subkutan yolla uygulanan semaglutid daha yavaş emilir ve  $T_{max}$  değeri 36 ila 59,8 saat arasında değişir. Yaklaşık 7 günlük bir yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) olması haftada bir kez uygulanabilmesini sağlar (Min et al., 2025).

Semaglutid, liraglutidden (C-16 yağ asitleri) daha uzun bir yağ asidi zincirine (C-18 yağ asitleri) sahiptir; bu da ilacın albümine daha fazla bağlanmasına yol açar. Ek olarak, semaglutidde 8. pozisyondaki alanin, 2-amino izobütirik asit ile değiştirilmiştir; bu da ilacın DPP-4'e karşı direncini artırır (Min et al., 2025).

Liraglutid ve semaglutid arasındaki bu yapısal farklılıklar, semaglutidin daha uzun bir yarılanma ömrüne ve doz aralığının daha geniş olmasına neden olabilir. Semaglutidin görünür klirensi

ve dağılım hacmi sırasıyla 0,05 L/saat ve 12,5 L'dir (Min et al., 2025).

Semaglutid, proteoliz ve yağ asidi oksidasyonu ile metabolize edilir ve idrarda %3,1 oranında değişmemiş semaglutid tespit edilmiştir (Min et al., 2025).

### **2.2.6. Tirzepatid**

Tirzepatid, C20 yağ asitleriyle konjuge edilmiş 39 amino asitlik bir peptittir (MW: 4813 g/mol). Ortalama mutlak biyoyararlanımı %80'dir ve tip 2 diyabetli hastalarda t max değeri 8-72 saattir. Tirzepatidin metabolizması öncelikle peptidin hidrolizi ve yağ asidinin beta-oksidasyonu yoluyla gerçekleşir. Tirzepatidin görünür klirensi 0,061 L/saattir ve yarılanma ömrünün ( $t_{1/2}$ ) yaklaşık 5 gün olması haftada bir kez kullanılmasını sağlar. Metabolitler esas olarak idrar ve dışkı yoluyla atılırken, değişmemiş tirzepatid idrar ve dışkıda tespit edilmemiştir. İlaçların farmakokinetiğinin sağlıklı bireyler ve tip 2 diyabetli hastalar arasında benzer olduğu bulunmuştur (Min et al., 2025).

### **2.2.7. Farmakodinamik özellikler**

GLP-1 RA'ları, hücre membranında bulunan reseptörleriyle etkileşime girerek farmakolojik etkilerini gösterirler. Yedi transmembranlı G proteinine bağlı reseptörlerin B sınıfı olan GLP-1 reseptörleri, beyin, gastrointestinal sistem, pankreas, böbrekler, akciğerler, meme ve tiroid bezi dahil olmak üzere çeşitli organlarda eksprese edilir. GLP-1 reseptörleri ayrıca, özellikle böbrekler ve akciğerler olmak üzere belirli organlardaki kan damarlarında da bulunur (Min et al., 2025).

Son çalışmalar, GLP-1 reseptör mRNA transkriptlerinin hem kalp odacıklarında hem de kalp kası hücrelerinde de bulunduğunu bildirmiştir (Min et al., 2025).

Pankreas  $\beta$ -hücrelerinin insülin salgılanmasıyla sağlanan glikoz düşürücü etkiye ve merkezi sinir sistemi aracılığıyla oluşan gecikmiş mide boşalması ve tokluk etkilerine ek olarak, bazı GLP-1 RA'ların kardiyoprotektif, renoprotektif ve hepatoprotektif etkileri olduğu da bildirilmiştir. Çalışmalar, kardiyovasküler sonuç çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanarak, GLP-1 RA'ların tip 2 diyabetli hastalarda majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riskini azalttığını veya kardiyak güvenlik üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, liraglutid, dulaglutid ve semaglutid endikasyonları, MACE riski taşıyan tip 2 diyabetli hastaların tedavisini de kapsayacak şekilde genişletilmiştir. GLP-1 RA'lar ile gözlenen kan glikoz düzeyini azaltma, kilo kaybı, kan basıncını düşürme ve lipid profilinin düzelmesi gibi farmakolojik etkiler, bu kardiyovasküler sonuçlara kısmen katkıda bulunabilir (Min et al., 2025).

### **3. GLP-1 RA'ların Yan Etkileri**

GLP-1 RA'nin yarılanma ömrü uzadıkça gastrointestinal veya metabolizma ve beslenme ile ilgili yan etki görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Bu yan etkiler arasında mide bulantısı, ishal, kabızlık ve kusmadır ve tedavinin başlangıcında daha belirgindir (Filippatos et al., 2015). GLP-1 reseptör agonistlerinin etki mekanizması, glikoz emilimini azaltmak amacıyla mide ve bağırsak hareketliliğini yavaşlatmak olduğundan, bu ajanların mide bulantısı ve kabızlığa neden olması şaşırtıcı değildir. Bu advers olayları azaltmak için, bazı GLP-1 RA'ların dozları dikkatlice ayarlanmaktadır (Min et al., 2025). GLP-1 reseptör agonistleriyle nadir görülen bir yan etki olarak pankreatit vakaları bildirilmiştir, muhtemelen kolesistit sonucu ortaya çıkmaktadır; ancak uzun süreli randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, bu ajanlar ile plasebo

arasında klinik bir fark göstermemektedir (Filippatos et al., 2015; Min et al., 2025).

Obez hastalara GLP-1 RA uygulanması, bupropion-naltrekson ile tedavi edilenlere kıyasla pankreatit, bağırsak tıkanıklığı ve gastroparezi riskinde önemli ölçüde artışa yol açmıştır. Tip 2 diyabetli hastalarda safra kesesi hastalığı riskinde de artış gözlemlenmiştir (Min et al., 2025).

Son çalışmalar, diyabetik retinopati ile GLP-1 RA tedavisi arasındaki ilişkiyi vurgulayarak, altta yatan mekanizmaların daha kapsamlı bir şekilde araştırılması ve daha fazla kanıt elde edilmesi ihtiyacını ortaya koymuştur (Min et al., 2025). GLP-1 RA tedavisiyle ilişkili olarak gastrointestinal ve oküler bozukluklar, akut pankreatit ve tiroid kanseri gibi yan etkilerin riskinde artış olduğuna dair yeni raporlar ortaya çıkmıştır (Min et al., 2025).

### **3.1. Gastrointestinal Advers Etkiler**

En sık bildirilen advers etkiler: bulantı, kusma, diyare, kabızlık, karın ağrısı, dispepsi, erken doyma, gastroözofageal reflü semptomlarıdır. Bu etkiler özellikle tedavinin başlangıcında ve doz artırımı sırasında görülür. Doz titrasyonunun yavaş yapılması gastrointestinal tolerabiliteyi artırabilir (Kim & Yoo, 2025; Meier, 2012; Meier & Nauck, 2015; Smits & Van Raalte, 2021).

Güncel randomize kontrollü çalışma meta-analizleri GLP-1 RA kullanımının özellikle kolelitiazis ve gastroözofageal reflü açısından artmış risk olabileceğini göstermektedir.

### **3.2. Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları**

GLP-1 RA tedavisinde klinik olarak önemli bir diğer güvenlik konusu safra kesesi hastalıklarıdır. GLP-1, kolesistokinin salgısını inhibe ederek safra kesesi hareketliliğini engeller ve safra kesesi boşaltımını geciktirir (Kim & Yoo, 2025).

2022 yılında yayımlanan ve 76 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde GLP-1 RA kullanımı ile safra kesesi veya safra yolları hastalıkları arasında artmış risk bildirilmiştir. Özellikle kolelitiazis ve kolesistit açısından artış gözlenmiş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (He et al., 2022).

Bu duruma hızlı ve belirgin kilo kaybı, safra kesesi motilitesinde değişiklik, safra kesesi boşalmasının etkilenmesi, tedavi süresi ve ilaç dozunun artışı neden olabilir. Bu nedenle özellikle hızlı kilo kaybı yaşayan veya daha önceden safra taşı bulunan hastalarda biliyer semptomların değerlendirilmesi önemlidir (He et al., 2022).

### **3.3. Pankreatit ve Pankreas Kanseri**

GLP-1 RA tedavisinin akut pankreatit ile ilişkisi uzun süredir tartışılmaktadır. Ekzokrin pankreas hücrelerinde GLP-1 reseptörlerinin sürekli aktivasyonu, pankreasta lokalize hiperplaziye yol açabilir ve sonuç olarak displastik lezyonların ve pankreatitin oluşumunu hızlandırabilir (Kim & Yoo, 2025).

Erken dönem farmakovijilans verilerinde pankreatit bildirimleri dikkat çekmiş olsa da randomize kontrollü çalışmaların büyük kısmında kesin bir ilişki ortaya konmamıştır (Masson et al., 2024; Nreu et al., 2023; Wen et al., 2025). Bununla birlikte şiddetli ve persistan üst abdominal ağrı, sırta yayılan ağrı veya tekrarlayan kusma gibi pankreatit düşündüren semptomların varlığında klinik değerlendirme gereklidir (Kim & Yoo, 2025).

### **3.4. Tiroid Hastalıkları ve Medüller Tiroid Karsinomu**

GLP-1 RA'ların tiroid kanseri ile ilişkisi özellikle prelinik çalışmalardan sonra gündeme gelmiştir. İnsanlara doğrudan ekstrapolasyonu kesin olmamakla birlikte kemirgenlerde yapılan çalışmalarda GLP-1R aktivasyonunun tiroid C hücrelerinde proliferasyon ve kalsitonin artışıyla ilişkili

olabileceği gösterilmiştir. (Aroda, 2018; Filippatos et al., 2015; McLean et al., 2021).

Mevcut çalışmalar GLP-1 RA'ların insanlarda medüller tiroid karsinomuna neden olduğunu kesin olarak göstermemektedir. Ancak kişisel veya ailesel medüller tiroid karsinomu ya da multipl endokrin neoplazi tip 2 öyküsü bulunan kişilerde bu tip kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır (Meier, 2012).

### **3.5. Diyabetik Retinopati**

Semaglutidin ile yürütülen SUSTAIN-6 çalışmasında diyabetik retinopati komplikasyonlarında artış gözlenmesi önemli bir güvenlik sinyali oluşturmuştur (Marso et al., 2016). Ancak daha sonraki analizler bu bulgunun doğrudan toksik retinal etkiden ziyade gliseminin kısa sürede ve belirgin biçimde düzelmesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Kim & Yoo, 2025; Vilsbøll et al., 2018). 23 randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde semaglutid ile retinopati riskinde genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır (Wang et al., 2022).

Bu nedenle özellikle başlangıç HbA1c düzeyi çok yüksek olan ve ileri diyabetik retinopatisi bulunan hastalarda hızlı glisemik düşüş açısından dikkatli titrasyon ve uygun oftalmolojik izlem önemlidir.

### **3.6. Hipoglisemi**

GLP-1 RA'ların tek başına kullanılması ciddi hipoglisemi açısından düşük risklidir. Bunun temel nedeni GLP-1 aracılı insülin sekresyonunun glukoz bağımlı olmasıdır (Drucker, 2018; Nauck et al., 2007). Bununla birlikte: insülin, sülfonilüreler, bazı diğer insülin sekretagoları ile birlikte kullanımda hipoglisemi riski artabilir. Bu durumda özellikle insülin veya sülfonilüre dozlarının yeniden düzenlenmesi gereklidir.

### **3.7. Akut Böbrek Hasarı ve Dehidratasyon**

Bulantı, kusma ve diyare sonucunda sıvı kaybı gelişir, bu durum özellikle yaşlı, kronik böbrek hastalığı bulunan veya diüretik kullanan hastalarda renal fonksiyonları olumsuz etkileyebilir (Granhall et al., 2018). Bu nedenle şiddetli gastrointestinal advers etki gelişen hastalarda; oral sıvı alımı, kan basıncı, serum kreatinini, eGFR ve elektrolitler klinik duruma göre değerlendirilmelidir.

GLP-1 RA'ların doğrudan nefrotoksik ilaçlar olduğu düşünülmektedir; renal risk çoğunlukla gastrointestinal sıvı kaybı ve eşlik eden klinik durumlarla ilişkilidir.

### **3.8. Gastroparezi ve Gastrointestinal Motilite**

GLP-1 RA'ların terapötik mekanizmalarından biri gastrik boşalmanın geciktirilmesidir. Bu nedenle önceden ciddi gastroparezi bulunan hastalarda semptomların kötüleşmesi söz konusu olabilir. Güncel çalışmalarda GLP-1 RA kullanımı ile mide boşalmasının gecikmesi arasındaki ilişki güçlü biçimde desteklenmektedir (Marathe et al., 2013). Ancak klinik olarak semptomatik gastroparezinin ne ölçüde arttığı konusunda ilaçlar ve hasta grupları arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle persistan kusma, erken doyma, postprandiyal dolgunluk ve ciddi beslenme intoleransı gelişen hastalarda gastroparezi açısından değerlendirme yapılmalıdır.

### **3.9. Anestezi ve Aspirasyon Riski**

Son yıllarda GLP-1 RA'ların perioperatif güvenliliği önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bunun temel nedeni ilaçların gastrik boşalmayı geciktirmesidir. Gastrik ultrasonografi çalışmalarında GLP-1 RA kullanan bazı hastalarda standart açlık süresine rağmen daha fazla rezidüel mide içeriği saptanmıştır (Chang et al., 2024; Nersessian et al., 2024).

2025 tarihli bir sistematik derleme ve meta-analizde 23 gözlemsel çalışma ve 262.018 hasta değerlendirilmiş; GLP-1 RA kullanıcılarında rezidüel gastrik içerik riskinde belirgin artış bulunurken aspirasyon pnömonisi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Baig et al., 2025). Bu farklılıklar, aspirasyon konusundaki kanıtların halen heterojen olduğunu göstermektedir.

Güncel perioperatif önerilerde hastanın kullandığı GLP-1 RA'nın türü, doz artırım döneminde olup olmadığı, gastrointestinal semptomları, diyabet kontrolü ve işlemin niteliğinin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (Çitilcioğlu & Özdoğan, 2026; Hocking et al., 2025). Anestezi veya derin sedasyon planlanan hastalarda GLP-1 RA kullanımı mutlaka sağlık ekibine bildirilmelidir.

### **3.10. Sarkopeni**

GLP-1 RA'larla ilişkili kilo kaybının yaklaşık %40'ı yağsız vücut kütlelerinden kaynaklanmasından dolayı iskelet kası fonksiyonu üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri dikkate alınmalıdır (Kim & Yoo, 2025).

## **4. SONUÇ**

GLP-1 reseptör agonistleri, son dönem inkretin temelli (inkretin mimetik) ilaçlar olup tip 2 diabetes mellitus ve obezite tedavisinde farmakolojik öneme sahiptir. Bu ilaçlar glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırmak, glukagon sekresyonunu baskılamak, gastrik boşalmayı yavaşlatmak ve merkezi iştah kontrolünü değiştirmek yoluyla güçlü metabolik etkiler oluştururlar.

Grup üyelerinden ekzenatid, liraglutid, dulaglutid, semaglutid ve diğer GLP-1 RA'lar arasında moleküler yapı, yarılanma ömrü, etki süreleri, uygulama sıklığı ve yan etkiler bakımından önemli farklılıklar bulunmaktadır.

En sık görülen advers etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir. Bulantı, kusma, diyare ve kabızlık çoğunlukla tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve doz titrasyonunun uygun yapılmasıyla azaltılabilir. Bunun yanında safra taşı ve safra kesesi hastalıkları açısından kanıtlar daha belirgindir. Pankreatit konusunda mevcut randomize kontrollü çalışmalar genel olarak kesin bir nedensel ilişki göstermemektedir; ancak klinik olarak pankreatit düşündüren semptomların dikkate alınması gerekir. Tiroid kanseri konusunda özellikle medüller tiroid karsinomu açısından halen belirsizlik bulunmaktadır ve mevcut klinik veriler kesin nedensellik ortaya koymamaktadır.

Uzun etki süreli GLP-1 RA'lar, inkretin mimetik grubu ilaçların kullanımının kolaylaşmasına ve yaygınlaşmasına yol açmıştır. Etki sürelerinin uzunluğu, albüminin GLP-1 RA'ların yağ asidi rezidülerine bağlanması ve amino asit ikameleri nedeniyle proteaz metabolizmasından kaçabilme yetenekleriyle açıklanabilir. Vücutta uzun süre kalmaları nedeniyle mide boşalmasını yavaşlatma, yağ kütlesini ve iltihabı azaltma, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) ve renal plazma akışını artırma gibi etkiler aracılığıyla ilaç etkileşimlerine yol açabilir ve birlikte kullanılan ilaçların farmakokinetiğinde değişime yola açabileceği dikkate alınmalıdır (Min et al., 2025).

Semaglutid gibi güçlü GLP-1 RA'ların hızlı glisemik düzelme sağlaması, önceden mevcut diyabetik retinopatisi bulunan hastalarda özel dikkat gerektiren bir durumdur. Ayrıca GLP-1 RA ilaçları ile gastrik boşalmanın yavaşlaması nedeniyle anestezi ve endoskopi sırasında rezidüel mide içeriği güvenlilik açısından önem teşkil etmektedir.

Sonuç olarak GLP-1 RA ile tedavide güvenli bir terapi için kullanılan molekül, kullanılan doz, tedavi süresi, kilo kaybının hızı, eşlik eden hastalıklar, eş zamanlı kullanılan ilaçlar ve yan etkiler birlikte değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalar,

GLP-1 RA'ların önemli terapötik yararları yanında güvenlik profilinin yönetilmesi gerekliliğini göstermektedir.

## KAYNAKÇA

- Aroda, V. R. (2018). A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20, 22–33. <https://doi.org/10.1111/DOM.13162>
- Baig, M. U., Piazza, A., Lahooti, A., Johnson, K. E., Rangwani, S., Gouda, Z., Mahadev, S., Newberry, C., Hanscom, M., Sampath, K., Kumar, S., Anca, D., Schulman, A. R., Carr-Locke, D. L., & Sharaiha, R. Z. (2025). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and the risk of residual gastric contents and aspiration in patients undergoing GI endoscopy: a systematic review and a meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 101(4), 762-771.e13. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.12.019>
- Buckley, S. T., Bækdal, T. A., Vegge, A., Maarbjer, S. J., Pyke, C., Ahnfelt-Rønne, J., Madsen, K. G., Schéele, S. G., Alanentalo, T., Kirk, R. K., Pedersen, B. L., Skyggebjerg, R. B., Benie, A. J., Strauss, H. M., Wahlund, P. O., Bjerregaard, S., Farkas, E., Fekete, C., Søndergaard, F. L., ... Knudsen, L. B. (2018). Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Science Translational Medicine*, 10(468). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>
- Buse, J. B., Nauck, M., Forst, T., Sheu, W. H. H., Shenouda, S. K., Heilmann, C. R., Hoogwerf, B. J., Gao, A., Boardman, M. K., Fineman, M., Porter, L., & Schernthaner, G. (2013). Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *The Lancet*, 381(9861), 117–124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61267-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61267-7)

- Buse, J. B., Rosenstock, J., Sesti, G., Schmidt, W. E., Montanya, E., Brett, J. H., Zychma, M., & Blonde, L. (2009). Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*, 374(9683), 39–47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60659-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60659-0)
- Campbell, J. E., & Drucker, D. J. (2013). Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metabolism*, 17(6), 819–837. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>
- Chang, M. G., Ripoll, J. G., Lopez, E., Krishnan, K., & Bittner, E. A. (2024). A Scoping Review of GLP-1 Receptor Agonists: Are They Associated with Increased Gastric Contents, Regurgitation, and Aspiration Events? *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 1–41. <https://doi.org/10.3390/jcm13216336>
- Çitilcioğlu, U. S., & Özdoğan, H. K. (2026). Perioperative Management of Patients using GLP-1 Receptor Agonists Current Evidence, Risks, and Practical Recommendations-A Narrative Review. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 54(3), 150–160. <https://doi.org/10.4274/TJAR.2026.262459>
- Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., Rosenstock, J., Shimomura, I., Viljoen, A., Wadden, T. A., & Lingvay, I. (2021). Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 397(10278), 971–984. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00213-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0)
- Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin,

- A., Skjøth, T. V., Andreasen, A. H., Jensen, C. B., DeFronzo, R. A., Valensi, P., Levy, M., Benabdallah, S., Serusclat, P., Courreges, J. P., Gouet, D., Clavel, S., Cariou, B., Tyler, K., Hanefeld, M., ... Zimmerman, T. S. (2015a). Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: The SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 314(7), 687–699. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9676>
- Davies, M. J., Bergenstal, R., Bode, B., Kushner, R. F., Lewin, A., Skjøth, T. V., Andreasen, A. H., Jensen, C. B., DeFronzo, R. A., Valensi, P., Levy, M., Benabdallah, S., Serusclat, P., Courreges, J. P., Gouet, D., Clavel, S., Cariou, B., Tyler, K., Hanefeld, M., ... Zimmerman, T. S. (2015b). Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(7), 687–699. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.9676>
- Deacon, C. F. (2011). *diabetes : a comparative review*. 7–18.
- Deacon, C. F. (2019). Physiology and Pharmacology of DPP-4 in Glucose Homeostasis and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 10(February). <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00080>
- Doyle, M. E., & Egan, J. M. (n.d.). *Mechanisms of Action of GLP-1 in the Pancreas*.
- Drucker, D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Drucker, D. J., Buse, J. B., Taylor, K., Kendall, D. M., Trautmann, M., Zhuang, D., & Porter, L. (2008).

- Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *The Lancet*, 372(9645), 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61206-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61206-4)
- Drucker, D. J., & Nauck, M. A. (2006). The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 368(9548), 1696–1705. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)
- Dungan, K. M., Povedano, S. T., Forst, T., González, J. G. G., Atisso, C., Sealls, W., & Fahrbach, J. L. (2014). Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*, 384(9951), 1349–1357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60976-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60976-4)
- Eng, C., Kramer, C. K., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2014). Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 384(9961), 2228–2234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61335-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61335-0)
- Eng, J., Kleinman, W. A., Singh, L., Singh, G., & Raufman, J. P. (1992). Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom: Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *Journal of Biological Chemistry*, 267(11), 7402–7405. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)42531-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)42531-8)
- Federbusch, M. (2018). Semaglutide versus dulaglutide: SUSTAIN 7—a head-to-head trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetologie*, 14(3), 177–179.

<https://doi.org/10.1007/s11428-018-0323-1>

- Filippatos, T. D., Panagiotopoulou, T. V., & Elisaf, M. S. (2015). Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *The Review of Diabetic Studies : RDS*, 11(3), 202. <https://doi.org/10.1900/RDS.2014.11.202>
- Garvey, W. T., Batterham, R. L., Bhatta, M., Buscemi, S., Christensen, L. N., Frias, J. P., Jódar, E., Kandler, K., Rigas, G., Wadden, T. A., & Wharton, S. (2022). Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nature Medicine*, 28(10), 2083–2091. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02026-4>
- Gastaldelli, A., Gaggini, M., & DeFronzo, R. (2017). Glucose kinetics: An update and novel insights into its regulation by glucagon and GLP-1. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 20(4), 300–309. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000384>
- Geiser, J. S., Heathman, M. A., Cui, X., Martin, J., Loghin, C., Chien, J. Y., & de la Peña, A. (2016). Clinical Pharmacokinetics of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes: Analyses of Data from Clinical Trials. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(5), 625–634. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0338-3>
- Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., Probstfield, J., Riesmeyer, J. S., Riddle, M. C., Rydén, L., Xavier, D., Atisso, C. M., Dyal, L., Hall, S., Rao-Melacini, P., Wong, G., Avezum, A., Basile, J., Chung, N., ... Zigrang, W. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193), 121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

- Granhall, C., Donsmark, M., Blicher, T. M., Golor, G., Søndergaard, F. L., Thomsen, M., & Bækdal, T. A. (2019). Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(6), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0728-4>
- Granhall, C., Søndergaard, F. L., Thomsen, M., & Anderson, T. W. (2018). Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Oral Semaglutide in Subjects with Renal Impairment. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(12), 1571–1580. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0649-2>
- He, L., Wang, J., Ping, F., Yang, N., Huang, J., Li, Y., Xu, L., Li, W., & Zhang, H. (2022). 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 Internal Medicine*, 182(5), 513–519. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>
- Hernandez, A. F., Green, J. B., Janmohamed, S., D’Agostino, R. B., Granger, C. B., Jones, N. P., Leiter, L. A., Rosenberg, A. E., Sigmon, K. N., Somerville, M. C., Thorpe, K. M., McMurray, J. J. V., Del Prato, S., Califf, R. M., Holman, R., DeMets, D., Riddle, M., Goodman, S., McGuire, D., ... Mandal, T. (2018). Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 392(10157), 1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
- Hocking, S. L., Scott, D. A., Remedios, M. L., Horowitz, M.,

- Story, D. A., Greenfield, J. R., Boussioutas, A., Devereaux, B., Andrikopoulos, S., Shaw, J. E., & Olesnick, B. L. (2025). 2025 ADS/ANZCA/GESA/NACOS clinical practice recommendations on the peri-procedural use of GLP-1/GIP receptor agonists. *Anaesthesia and Intensive Care*, 53(5), 300–306. <https://doi.org/10.1177/0310057X251355288>
- Holman, R. R., Bethel, M. A., Mentz, R. J., Thompson, V. P., Lokhnygina, Y., Buse, J. B., Chan, J. C., Choi, J., Gustavson, S. M., Iqbal, N., Maggioni, A. P., Marso, S. P., Öhman, P., Pagidipati, N. J., Poulter, N., Ramachandran, A., Zinman, B., & Hernandez, A. F. (2017). Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(13), 1228–1239. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612917>
- Holst, J. J. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological Reviews*, 87(4), 1409–1439. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006>
- Holst, J. J. (2019). The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 96, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.014>
- Holst, J. J., Vilsbøll, T., & Deacon, C. F. (2009). The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 297(1–2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012>
- Husain, M., Birkenfeld, A. L., Donsmark, M., Dungan, K., Eliaschewitz, F. G., Franco, D. R., Jeppesen, O. K., Lingvay, I., Mosenzon, O., Pedersen, S. D., Tack, C. J., Thomsen, M., Vilsbøll, T., Warren, M. L., & Bain, S. C.

- (2019). Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(9), 841–851. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901118>
- Kanbay, M., Al-Shiab, R., Shah, E., Ozbek, L., Guldán, M., Ortiz, A., & Fouque, D. (2025). Gut microbiota modulation in GLP-1RA and SGLT-2i therapy: clinical implications and mechanistic insights in type 2 diabetes. *Clinical Kidney Journal*, 18(12). <https://doi.org/10.1093/CKJ/SFAF351>
- Kim, J. A., & Yoo, H. J. (2025). Exploring the Side Effects of GLP-1 Receptor Agonist: To Ensure Its Optimal Positioning. *Diabetes and Metabolism Journal*, 49(4), 525–541. <https://doi.org/10.4093/dmj.2025.0242>
- Knudsen, L. B., Nielsen, P. F., Huusfeldt, P. O., Johansen, N. L., Madsen, K., Pedersen, F. Z., Thøgersen, H., Wilken, M., & Agersø, H. (2000). Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(9), 1664–1669. <https://doi.org/10.1021/jm9909645>
- Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., Køber, L., Petrie, M. C., & McMurray, J. J. V. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(10), 776–785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30249-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30249-9)
- Lau, J., Bloch, P., Schäffer, L., Pettersson, I., Spetzler, J., Kofoed, J., Madsen, K., Knudsen, L. B., McGuire, J., Steensgaard, D. B., Strauss, H. M., Gram, D. X., Knudsen, S. M., Nielsen, F. S., Thygesen, P., Reedtz-Runge, S., & Kruse,

- T. (2015). Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(18), 7370–7380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00726>
- Liu, Q. K. (2024). Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Frontiers in Endocrinology*, 15(July). <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1431292>
- Lorenz, M., Evers, A., & Wagner, M. (2013). Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(14), 4011–4018. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.022>
- Malm-Erjefält, M., Björnsdóttir, I., Vanggaard, J., Helleberg, H., Larsen, U., Oosterhuis, B., Van Lier, J. J., Zdravkovic, M., & Olsen, A. K. (2010). Metabolism and Excretion of the Once-Daily Human Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide in Healthy Male Subjects and Its In Vitro Degradation by Dipeptidyl Peptidase IV and Neutral Endopeptidase. *Drug Metabolism and Disposition*, 38(11), 1944–1953. <https://doi.org/10.1124/DMD.110.034066>
- Mann, J. F. E., Nauck, M. A., Nissen, S. E., Pocock, S., Ph, D., Zinman, B., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., & Ph, D. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 54(9), 101. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603827>
- Marathe, C. S., Rayner, C. K., Jones, K. L., & Horowitz, M. (2013). Relationships between gastric emptying, postprandial glycemia, and incretin hormones. *Diabetes Care*, 36(5), 1396–1405. <https://doi.org/10.2337/dc12-1609>

- Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., Lingvay, I., Rosenstock, J., Seufert, J., Warren, M. L., Woo, V., Hansen, O., Holst, A. G., Pettersson, J., & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1834–1844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607141>
- Maselli, D. B., & Camilleri, M. (2021). Effects of GLP-1 and Its Analogs on Gastric Physiology in Diabetes Mellitus and Obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1307(February), 171–192. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2020\\_496](https://doi.org/10.1007/5584_2020_496)
- Masson, W., Lobo, M., Barbagelata, L., Lavallo-Cobo, A., & Nogueira, J. P. (2024). Acute pancreatitis due to different semaglutide regimens: An updated meta-analysis. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, 71(3), 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.01.001>
- McLean, B. A., Wong, C. K., Campbell, J. E., Hodson, D. J., Trapp, S., & Drucker, D. J. (2021). Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocrine Reviews*, 42(2), 101–132. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA032>
- Meier, J. J. (2012). GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(12), 728–742. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>
- Meier, J. J., & Nauck, M. A. (2015). Incretin-based therapies: where will we be 50 years from now? *Diabetologia*, 58(8), 1745–1750. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3608-6>
- Min, J. S., Jo, S. J., Lee, S., Kim, D. Y., Kim, D. H., Lee, C. Bin, & Bae, S. K. (2025). A Comprehensive Review on the

- Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *Drug Design, Development and Therapy*, 19, 3509–3537.  
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S506957>
- Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D’Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72.  
<https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2019.09.010>
- Nauck, M. A., Kemmeries, G., Holst, J. J., & Meier, J. J. (2011). Rapid tachyphylaxis of the glucagon-like peptide 1-induced deceleration of gastric emptying in humans. *Diabetes*, 60(5), 1561–1565.  
<https://doi.org/10.2337/db10-0474>
- Nauck, M. A., Meininger, G., Sheng, D., Terranella, L., Stein, P. P., Tesone, P., Davis, T., Colagiuri, S., Prager, R., Scherthaner, G., Toplak, H., Wascher, T., Coucke, F., De Meulemeester, M., Ducobu, J., Gross, J., Zanella, M. T., Godoy, G., Hernandez, E., ... Yale, S. (2007). Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9(2), 194–205.  
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x>
- Nauck, M. A., & Müller, T. D. (2023). Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023 66:10, 66(10), 1780–

1795. <https://doi.org/10.1007/S00125-023-05956-X>

- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism*, 46(October 2020), 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
- Nersessian, R. S. F., da Silva, L. M., Carvalho, M. A. S., Silveira, S. Q., Abib, A. C. V., Bellicieri, F. N., Lima, H. O., Ho, A. M. H., Anjos, G. S., & Mizubuti, G. B. (2024). Relationship between residual gastric content and peri-operative semaglutide use assessed by gastric ultrasound: a prospective observational study. *Anaesthesia*, 79(12), 1317–1324. <https://doi.org/10.1111/anae.16454>
- Nreu, B., Dicembrini, I., Tinti, F., Mannucci, E., & Monami, M. (2023). Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Endocrinology*, 48(2), 206–213. <https://doi.org/10.23736/S2724-6507.20.03219-8>
- Perkovic, V., Tuttle, K. R., Rossing, P., Mahaffey, K. W., Mann, J. F. E., Bakris, G., Baeres, F. M. M., Idorn, T., Bosch-Traberg, H., Lausvig, N. L., & Pratley, R. (2024). Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 391(2), 109–121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2403347>
- Pfeffer, M. A., Claggett, B., Diaz, R., Dickstein, K., Gerstein, H. C., Køber, L. V., Lawson, F. C., Ping, L., Wei, X., Lewis, E. F., Maggioni, A. P., McMurray, J. J. V., Probstfield, J. L., Riddle, M. C., Solomon, S. D., & Tardif, J.-C. (2015). Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*,

373(23), 2247–2257.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1509225>

- Pi-Sunyer, X., Astrup, A., Fujioka, K., Greenway, F., Halpern, A., Krempf, M., Lau, D. C. W., le Roux, C. W., Violante Ortiz, R., Jensen, C. B., & Wilding, J. P. H. (2015). A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*, 373(1), 11–22. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411892>
- Rosen, C. J., & Ingelfinger, J. R. (2026). GLP-1 Receptor Agonists. *New England Journal of Medicine*, 394(13), 1313–1324. <https://doi.org/10.1056/nejmra2500106>
- Rubino, D., Abrahamsson, N., Davies, M., Hesse, D., Greenway, F. L., Jensen, C., Lingvay, I., Mosenzon, O., Rosenstock, J., Rubio, M. A., Rudofsky, G., Tadayon, S., Wadden, T. A., & Dicker, D. (2021). Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(14), 1414–1425. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3224>
- Sasaki, T., Giang, S. M. L., Wu, J., Yokoo, T., Gallagher, M., Bellomo, R., & Wang, A. Y. (2026). The effect of GLP-1 receptor agonists on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 41(4), 681–691. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf193>
- Sattar, N., Lee, M. M. Y., Kristensen, S. L., Branch, K. R. H., Del Prato, S., Khurmi, N. S., Lam, C. S. P., Lopes, R. D., McMurray, J. J. V., Pratley, R. E., Rosenstock, J., & Gerstein, H. C. (2021). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The Lancet Diabetes and*

*Endocrinology*, 9(10), 653–662.  
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)

Secher, A., Jelsing, J., Baquero, A. F., Hecksher-Sørensen, J., Cowley, M. A., Dalbøge, L. S., Hansen, G., Grove, K. L., Pyke, C., Raun, K., Schäfer, L., Tang-Christensen, M., Verma, S., Witgen, B. M., Vrang, N., & Knudsen, L. B. (2014). The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *Journal of Clinical Investigation*, 124(10), 4473–4488.  
<https://doi.org/10.1172/JCI75276>

Smits, M. M., & Van Raalte, D. H. (2021). Safety of Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*, 12(July).  
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645563>

Trujillo, J. M., Nuffer, W., & Ellis, S. L. (2015). GLP-1 receptor agonists: A review of head-to-head clinical studies. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 6(1), 19–28. <https://doi.org/10.1177/2042018814559725>

Tuttle, K. R., Bain, S. C., Bosch-Traberg, H., Khunti, K., Rasmussen, S., Sokareva, E., & Cherney, D. Z. (2024). Effects of Once-Weekly Semaglutide on Kidney Disease Outcomes by KDIGO Risk Category in the SUSTAIN 6 Trial. *Kidney International Reports*, 9(7), 2006–2015.  
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.04.028>

Vilsbøll, T., Bain, S. C., Leiter, L. A., Lingvay, I., Matthews, D., Simó, R., Helmark, I. C., Wijayasinghe, N., & Larsen, M. (2018). Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(4), 889–897.  
<https://doi.org/10.1111/dom.13172>

Vilsbøll, T., & Holst, J. J. (2004). Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 47(3), 357–366.

<https://doi.org/10.1007/s00125-004-1342-6>

- Wadden, T. A., Bailey, T. S., Billings, L. K., Davies, M., Frias, J. P., Koroleva, A., Lingvay, I., O’Neil, P. M., Rubino, D. M., Skovgaard, D., Wallenstein, S. O. R., & Garvey, W. T. (2021). Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults with Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(14), 1403–1413. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1831>
- Wang, F., Mao, Y., Wang, H., Liu, Y., & Huang, P. (2022). Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Drug Investigation*, 42(1), 17–28. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01110-w>
- Wen, J., Nadora, D., Bernstein, E., How-Volkman, C., Truong, A., Joy, B., Kou, M., Muttalib, Z., Alam, A., & Frezza, E. (2025). Evaluating the Rates of Pancreatitis and Pancreatic Cancer Among GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 8(5). <https://doi.org/10.1002/edm2.70113>
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2032183>;ISSUE:ISSUE:DOI
- Yada, T., Dezaki, K., & Iwasaki, Y. (2025). GLP-1 and ghrelin

inversely regulate insulin secretion and action in pancreatic islets, vagal afferents, and hypothalamus for controlling glycemia and feeding. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 328(6), C1793–C1807. <https://doi.org/10.1152/AJPCELL.00168.2025>

Yoshiji, S., Minamino, H., Tanaka, D., Yamane, S., Harada, N., & Inagaki, N. (2022). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(6), 1029–1037. <https://doi.org/10.1111/dom.14666>

Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., Furtado, R. H. M., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., & Sabatine, M. S. (2019). Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of cardi.... *Circulation*, 139(17), 2022–2031. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868>;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;WEBSITE:WEBSITE:AHA-SITE;ISSUE:ISSUE:DOI

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ALANINDA  
GÜNCEL KONULAR VE  
AKADEMİK DEĞERLENDİRMELER**

**yaz**  
yayınları

YAZ Yayınları  
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3  
İscehisar / AFYONKARAHİSAR  
Tel : (0 531) 880 92 99  
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com