



DERLEME / REVIEW

Semaglutide, infertilite ve gebelikte kullanımı

Semaglutide, infertility, and use during pregnancy

Hatice Kübra Taşdemir¹ , Ayşe Koçak Sezgin¹

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya, Türkiye

Abstract

Ozempic (semaglutide), a GLP-1 receptor agonist, is a widely used medication for diabetes treatment. In recent years, its prescription-free use for obesity treatment has also increased. GLP-1 agonists manage metabolism by lowering blood sugar levels and support weight loss. Additionally, their benefits for cardiovascular diseases, kidney diseases, and obesity are increasingly being investigated. Semaglutide is also a topic of significant discussion regarding its potential effects on infertility, particularly in conditions such as obesity and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). While obesity negatively impacts ovulation and reproductive health, weight loss has positive effects on fertility. The role of semaglutide in infertility is not yet fully clear, but more research is needed in this area in the future.

Keywords: Ozempic, semaglutide, GLP-1 receptor agonist, diabetes treatment, infertility, polycystic ovary syndrome (PCOS), reproductive health

Öz

Ozempic (semaglutid), Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) reseptör agonisti olarak, diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Son yıllarda, obezite tedavisinde de reçetesiz kullanımı yaygınlaşmıştır. GLP-1 agonistleri, serum glikoz seviyelerini düşürerek metabolizmayı yönetir ve hastaların kilo kaybı yaşamasını sağlar. Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar, böbrek hastalıkları ve obezite gibi durumlardaki faydaları giderek daha fazla araştırılmaktadır. Semaglutid, özellikle obezite ve polikistik over sendromu (PKOS) gibi durumlarla ilişkilendirilen infertilite üzerindeki potansiyel etkileri konusunda da önemli bir tartışma konusudur. Obezite, yumurtlama ve üreme sağlığı üzerinde olumsuz etkilere yol açabilirken, kilo kaybı doğurganlık üzerindeki olumlu etkileriyle dikkat çekmektedir. Semaglutid'in infertilite üzerindeki rolü henüz tam olarak netleşmemiştir, ancak gelecekte bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ozempic, semaglutid, GLP-1 reseptör agonisti, diyabet tedavisi, infertilite, polikistik over sendromu (PKOS), üreme sağlığı

GİRİŞ

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonisti olan Semaglutid(Ozempic), diyabet tedavisi için reçete edilmektedir¹. Obezite tedavisinde reçetesiz olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. Bir ilaç sınıfı olarak, bu endokrin hastalıklar için çeşitli farmakolojik seçenekler arasındadırlar. GLP-1 agonistlerinin işlevi, serum glikoz seviyelerini düşürmek ve böylece etkilenen hastalarda metabolizmayı yönetmektir². Şu anda, GLP-1RA'lar, hemogloblin A1c (HbA1c) hedefin $\geq 1,5$ üzerinde (T2DM'de %7-8), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) veya kronik böbrek hastalığı olan T2DM'li hastalarda kullanım için onaylanmıştır. İnsülin ile kombinasyon

halinde ve metforminli veya metforminsiz olarak verilebilirler. Ortalama olarak, HbA1c azalması bir yıl içinde %0,8 ile %1,6 arasındadır. Hastalar ilacı aldıkları bir yıl boyunca 3 ila 10 kg kaybedebilir ve bazı bireyler daha da yüksek kilo yaşarlar³.

GLP-1 RA'ların faydaları artık diyabet yönetiminin çok ötesine uzanıyor. Glukagon benzeri peptid 1 (GLP1) reseptör agonistleri ile tedavi, ateroskleroz ve kalp yetmezliğinin önlenmesi de dahil olmak üzere çeşitli yararlı kardiyovasküler etkiler göstermiştir⁴. Semaglutid'in ayrıca son zamanlarda infertilite için de faydalı olabileceği bir tartışma konusudur.

30 kg/m²'ye eşit veya üzeri vücut kitle indeksi olarak tanımlanan obezite, ABD'deki en sık görülen tıbbi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe Koçak Sezgin, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 11.02.2025 Kabul tarihi/Accepted: 19.03.2025

komplikasyonlardan biridir ve prevalansı artmaya devam etmektedir. 2020'de ABD'li yetişkinlerin %41,9'u obez olarak kabul edildi. Obez hastalar, kardiyovasküler hastalık, diyabet, yumurtlama disfonksiyonu ve infertilite dahil olmak üzere daha yüksek komorbidite oranlarına sahiptir³. Kilo verme, doğurganlığı ve hamilelik sonuçlarını etkileyen en önemli faktörü temsil eder. Mevcut deneysel ve klinik kanıtlar, obezite, GLP-1 kinetik değişiklikleri ve PKOS patogenezi arasında altta yatan bir patofizyolojik bağlantının varlığını göstermektedir⁵. Üreme çağındaki kadınların benzersiz sağlık ihtiyaçları bağlamında anti obezite ilaçlarının riskleri ve faydaları hakkında daha fazla araştırma, bu popülasyonun obezite için etkili tedavilere erişimini iyileştirmede önemli bir adımdır⁶. Bu çalışmada Semaglutid'in çalışma mekanizması, hangi hastalıklarda kullanılabileceği ve infertiliteye etkisini inceleyeceğiz.

ETKİ MEKANİZMASI

Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) reseptör agonistleri semaglutide, aslen diyabet tedavisi ve obezitenin tıbbi yönetimi için kullanılan bir ilaç sınıfıdır¹. Semaglutide, GLP-1 reseptör agonistidir. GLP-1, besinlerin, özellikle glikoz ve diğer karbonhidratların tüketiminden sonra distal ileum ve kolondaki nöroendokrin L hücreleri tarafından bífazik bir düzende salgılanan bir inkretin hormonudur. GLP-1 reseptörleri, esas olarak pankreas, merkezi sinir sistemi (hipotalamus) ve gastrointestinal sistemde, aynı zamanda kalp ve böbreklerde meydana gelen çok sayıda organda ifade edilir. GLP-1, β -pankreas hücrelerinden insülin salgısını glikoza bağlı bir şekilde uyarır, ayrıca β -pankreas hücre hayatta kalmasını ve çoğalmasını teşvik eder. Ayrıca, GLP-1, somatostatin stimülasyonu ve β -pankreas hücreleri üzerindeki insülinotropik etkileri içeren karmaşık endokrin mekanizmalar yoluyla α -pankreas hücreleri tarafından glukagon sekresyonunu azaltır. GLP-1, mide boşalmasını yavaşlatarak kan şekeri ve iştahı daha da azaltır. İştah üzerindeki bu etki sadece gecikmiş mide boşalmasına değil, aynı zamanda bir nörotransmitter olarak hipotalamus, özellikle lateral hipotalamus ve paraventriküler ve kemerli çekirdek üzerindeki etkisine de atfedilir⁷. GLP-1 reseptör agonisti olan semaglutide, bu hormonun etkisini taklit ederek kan glikoz düzeylerinin kontrolünü sağlar ve iştah kesici görevi görür¹.

Son yıllarda, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve glikoz

regülasyonunun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, yenilikçi araştırmalara ve yeni tedavi paradigmalarına yol açmıştır. Diyabetli hastaların yaklaşık %90'ı, insülin direncinin yaygın sendromlar arasında olduğu T2D kategorisine aittir. İnsülin direnci, alkolsüz yağlı karaciğer hastalıkları (NAFLD), metabolik sendromlar (MS) ve bazı kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dahil olmak üzere diğer metabolik bozukluklar için de yaygındır⁸. Şu anda, GLP-1RA'lar, hemoglobin A1c (HbA1c) hedefin $\geq$ %1,5 üzerinde (T2DM'de %7-8), aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASCVD) veya kronik böbrek hastalığı olan obezite ve T2DM'li hastalarda kullanım için onaylanmıştır. İnsülin ile kombinasyon halinde ve metforminli veya metforminsiz olarak verilebilirler. Ortalama olarak, HbA1c azalması bir yıl içinde %0,8 ile %1,6 arasındadır. Hastalar ilacı aldıkları bir yıl boyunca 3 ila 10 kg kaybedebilir ve bazı bireyler daha da yüksek kilo alabilirler³.

Obezite için en umut verici GLP-1 reseptör agonistleri, Liraglutid ve Semaglutid'dir. GLP-1 Agonistleri sadece insülin salınımını artırmakla kalmaz, aynı zamanda mide boşalmasını geciktirerek oral alımının azalmasına ve dolayısıyla kilo kaybına neden olur. Semaglutid haftalık deri enjeksiyonudur¹¹. Semaglutid, T2DM'li ve diyabetsiz hastalarda kilo kaybında etkili olduğunu göstermiştir.

SEMAGLUTİD VE İNFERTİLİTE

Obezite infertilite riskinden sorumludur. Obez hastalar, kardiyovasküler hastalık, diyabet, yumurtlama disfonksiyonu ve infertilite dahil olmak üzere daha yüksek komorbidite oranlarına sahiptir³. Obez kadınlar gebe kalma şekline bağımsız olarak daha kötü üreme sonuçları gösterir ve daha yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) daha kötü doğurganlık prognozu ile ilişkilidir. Obez kadınların, özellikle merkezi obezitesi olanların, döngü başına gebe kalma olasılıkları daha düşüktür. Polikistik over sendromu (PKOS), infertilitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve PKOS'lu birçok kadın da fazla kilolu veya obezdir⁵. Obezite sadece tip II diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik bozukluklarla sonuçlanmakla kalmaz, aynı zamanda kronik inflamasyon ve oksidatif strese de sorumlu olabilir. Birkaç çalışma, yumurtalıktaki inflamasyon ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) steroidogenezi değiştirdiğini ve anovülasyona neden olabileceğini, ayrıca oosit mayotik olgunlaşmasını etkileyerek bozulmuş oosit kalitesine ve embriyo gelişim yeterliliğine yol açabileceğini göstermiştir. Obezite yumurtlamayı

bozar, ancak endometrial gelişimi ve implantasyonu da olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir. Kadın obezitesinin insan üremesi üzerindeki olumsuz etkisi geçmişte tartışma konusu olsa da, kadın obezitesi ile artan infertilite riski arasında bir bağlantı olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır¹¹. Kilo verme, doğurganlığı ve hamilelik sonuçlarını etkileyen en önemli faktördür⁵. Diyet, egzersiz ve ilaçlarla elde edilen kısa süreli kilo kaybı, yumurtlama indüksiyonu, intrauterin yapay dölleme veya in vitro fertilizasyon (IVF) geçiren kadınlarda döngü başına gebe kalma veya canlı doğum oranlarını iyileştirmez ancak doğal gebe kalma oranını artırabilir. Cerrahi müdahalelerle elde edilen uzun süreli kilo kaybı, özellikle polikistik over sendromu olan kadınlar arasında kendiliğinden gebe kalmayı artırabilir¹². Tek başına kilo kaybı doğurganlık sonuçlarını iyileştirebilir ve bu nedenle genellikle %5 ila %10 kilo kaybı önerilir. Yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin temel dayanakları olsa da, birçok hasta tıbbi ve cerrahi yönetimi tercih eder. Bariatrik cerrahi, morbid obezitenin başarılı tedavisi ve daha sonra polikistik over sendromu (PKOS) insidansında iyileşme ve yumurtlama disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir³.

Semaglutid anti-obezite ajanlarının hiçbirisi tek başına PKOS için onaylanmamış olsa da kilo kaybı ve insülin direnci üzerindeki etkileri onları gelecekteki potansiyel olarak önemli PKOS tedavileri haline getirir. Anti obezite ilaçları, üreme çağındaki kadınlara reçete ederken, hekimler hem bu ilaçların kardiyometabolik faydalarını hem de anti obezite ilaçların hormonal kontrasepsiyon, hamilelik veya emzirme üzerindeki potansiyel etkilerini göz önünde bulundurmalıdır¹³.

KLİNİKTE KULLANIMI İÇİN YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

Semaglutide, 1 mg'a kadar dozlarda tip 2 diabetes mellitusun (T2DM) tedavisi için onaylanmış bir glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleridir (GLP-1-RA'lar). Randomize kontrol denemelerinden ve gerçek dünya çalışmalarından elde edilen sonuçlar, haftalık Semaglutid'in HbA1c ve vücut ağırlığında önemli gelişmelerle ilişkili olduğunu ortaya koydu. Bazı GLP-1 reseptör agonistleri, diyabet için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı olsa da, yalnızca kilo kaybı için etiket dışı olarak da kullanılır¹⁴.

İnfertilite üzerine yapılan çalışmalardan henüz net sonuçlar elde edilememiştir. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyon yapıldıktan sonraki bir yıl içinde

GLP-1 agonist maruziyetinin yakınlığına göre alınan oositlerin sayısında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bununla birlikte, obez hastalarda oosit verimini optimize etmek için GLP-1 agonistlerinin bir rolü olabilir. GLP-1 agonist kullanımının oosit alma ve embriyo oluşturma sonuçları sırasında aspirasyon riski üzerindeki potansiyel etkilerini açıklığa kavuşturmak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır¹⁵.

Semaglutid, yalnızca diyabet tedavisinde onaylı olarak kullanılmaktadır. Obezite, kardiyovasküler sistem hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve infertilite üzerine etkileri henüz tam olarak araştırılmamıştır. Bu hastalıklar üzerindeki etkileri için çalışmalar devam etmektedir.

GEBELİKTE KULLANIMI

Hamilelikte glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerine maruz kalan deney hayvanı çalışmalarında, fetal büyümenin azalması, iskelet ve visceral anomalileri ve embriyonik ölüm de dahil olmak üzere yavrularda olumsuz sonuçlara dair kanıtlar vardır. İnsanlarda prospektif çalışma olmamasına rağmen, vaka raporları, kohort çalışmaları ve popülasyon temelli çalışmalar bebeklerde konjenital anomaliler göstermemiştir. Yakın zamanda yapılan büyük, gözlemsel, popülasyon temelli bir kohort çalışması, tip 2 diabetes mellitustan etkilenen 938 gebeliği inceledi ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerine ve insüline perikonsepsiyonel maruz kalmanın sonuçlarını karşılaştırdı. Yazarlar, maternal glisemik kontrol veya diyabetik fetopati hakkında hiçbir bilgi olmamasına rağmen, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri alan hastalarda majör konjenital malformasyon riskinin önemli ölçüde artmadığı sonucuna varmıştır³. Şu anda, hastalara hamilelik sırasında glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistlerinin perikonsepsiyonel maruziyetinin herhangi bir olumsuz etkisini veya eksikliğini tahmin etmek için yeterli kanıt yoktur. Kadınlarda, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri kullanırken; istenmeyen gebeliği önlemek için kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmektedir³.

SEMAGLUTİDE YAN ETKİLERİ

Semaglutide ile en sık ilişkili yan etkiler arasında bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve kabızlık gibi gastrointestinal sorunlar bulunur. Ayrıca, semaglutide diğer farmakolojik Semaglutideik ajanlarla birlikte

alındığında bu etkiler daha da kötüleşebilir¹⁶. Kemirgenlerdeki farmakolojik çalışmalar, GLP-1 RA'ların kullanımı ile medüller tiroid kanseri (MTC) gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir ve bu durum için risk altındaki hastalarda bu ajanlar için kara kutu uyarısı ile sonuçlanır. Yine de, GLP-1 RA'lar ve MTC olmayanlar arasındaki ilişki tartışmalı olmaya devam ediyor. Kanıtlanmamış tiroid kanseri riskiyle ilgili aşırı endişe, aksi takdirde önemli faydalar yaşayabilecek hastalarda GLP-1 RA'ların yetersiz kullanılmasına yol açabilir¹⁷.

Bu ilaçlarla hızlı kilo ve yağ kaybı, sosyal medyada ve yüz hacminin ve yağın tükendiği, kırışıklıklara ve sarkma cilde neden olan sıradan basında "Ozempic Face" olarak adlandırılan şeye yol açabilir. Reçete yazanlar nadiren hastalara yüz üzerindeki potansiyel etki hakkında tavsiyelerde bulunur ve plastik cerrahi topluluğu, hızlı kilo kaybıyla ilişkili yüz değişikliklerini yönetmede bir zorlukla karşı karşıyadır¹⁸.

SONUÇ

Semaglutid, yalnızca diyabet için onaylanmış bir ilaçtır. Obezitede kullanımı ile ilgili henüz araştırmalar devam etmektedir. Bunun dışında obezitenin infertiliteye etkisinden kaynaklı olarak dolaylı yoldan infertiliteyi de etkilediği düşünülmektedir. Henüz tartışma konusu olan yan etkileri de mevcuttur. İlacın gebelikte kullanımı ile ilgili henüz net sonuçlar elde edilemiştir. Bütün bu konular ile ilgili araştırmalar ve çalışmalar henüz devam etmektedir. Bu yüzden ilacın diyabet dışında kullanımlarında ve perikonsepsiyonel dönemde kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Yazar Katkıları: Çalışma konsepti/Tasanımı: HKT; Veri toplama: HKT; Veri analizi ve yorumlama: HKT; Yazı taslağı: HKT; İçerinin eleştirel incelenmesi: AKS; Son onay ve sorumluluk: HKT, AKS; Teknik ve malzeme desteği: HKT; Süpervizyon: AKS; Fon sağlama (mevcut ise): yok.

Etik onay: Çalışma bir derleme çalışması olduğu için etik onaya ihtiyaç yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Fong S, Carollo A, Lazuras L, Corazza O, Esposito G. Ozempic (Glucagon-like peptide 1 receptor agonist) in social media posts: unveiling user perspectives through reddit topic. *Emerging Trends Drugs Addict Healt*. 2024;4:100-57.
2. Collins L, Costello RA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. In: StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2025.
3. Rosa F, Drummond MD, Karl E, Seif MD, E. Albert Reece, MD, PhD, MBA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232:17-25.
4. Quagliariello V, Canale ML, Bisceglia I, Iovine M, Giordano V, Giacobbe I. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in cardio-oncology: pathophysiology of cardiometabolic outcomes in cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2024;25:11299.
5. Cena H, Chiovato L, Nappi RE. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2695-709.
6. Nuako A, Tu L, Reyes KJC, Chhabria SM, Stanford FC. Pharmacologic treatment of obesity in reproductive aged women. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2023;12:138-46.
7. Tilinca MC, Tiuca RA, Niculas C, Varga A, Tilea I. Future perspectives in diabetes treatment: Semaglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Exp Ther Med*. 2021;22:1167.
8. Feng JN, Tianru J. Hormones that are involved in metabolic homeostasis: Overview of the past century and future perspective. *Obes Med*. 2022;32:100422.
9. Mukhtar BB. Semaglutide (Ozempic) a potent weapon in the fight against obesity. *Pak Postgrad Med J*. 2024;35:44-5.
10. Sciorio R, Bellaminutti S, Tramontano L, Esteves SC. Impact of obesity on medically assisted reproductive treatments. *Zygote*. 2022;30:431-39.
11. Vitek WS, Hoeger KM. Worth the wait? Preconception weight reduction in women and men with obesity and infertility: a narrative review. *Fertil Steril*. 2022;118:447-55.
12. Goldberg A, Graca S, Liu J, Rao V, Witchel SF, Pena A et al. Anti-obesity pharmacological agents for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis to inform the 2023 international evidence-based guideline. *Obes Rev*. 2024;25:e13704.
13. Tan X, Divino V, Amamoo J, Xie L, Coyle KB, Gamble CL et al. Real world effectiveness of once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists (OW GLP-1RAs) in comparison with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4is) for glycemic control and weight outcomes in type 2 diabetes mellitus (RELATE). *Clin Drug Investig*. 2024;44:271-84.
14. Lobkovich A, Kale-Pradhan P, Lipari M. Incretin analogs for weight management in adults without diabetes. *Ann Pharmacother*. 2024;58:398-406.
15. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Front Endocrinol*. 2021;12:645563.
16. Espinosa De Ycaza AE, Brito JP, McCoy RG, Shao H, Singh Ospina N. Glucagon-Like peptide-1 receptor agonists and thyroid cancer: a narrative review. *Thyroid*. 2024;34:403-18.

17. Mansour MR, Hannawa OM, Yaldo MM, Nageeb EM, Chaiyasate K. The rise of “Ozempic Face”: Analyzing trends and treatment challenges associated with rapid facial weight loss induced by GLP-1 agonists. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2024;96:225-7.