

*"Unutulanları
değil,
hatırlamayı
hak edenler için..."*

ALZHEİMER HASTALIĞI TANI VE TEDAVİSİNDE SON GELİŞMELER

Prof. Dr. Fazilet Aksu

YDÜ Tıp Fakültesi

Farmakoloji Anabilim Dalı

DESAM Nörodejeneratif Hastalıklar Gurubu



21 EYLÜL
DÜNYA
ALZHEİMER GÜNÜ

DAHA FAZLA FARKINDALIK, DAHA İYİ BİR GELECEK

UNUTMA
FARK ET
DESTEK OL

Alzheimer: Sessiz Bir Salgın, Hızla Artan Bir Yük

Daha uzun yaşam, daha fazla Alzheimer vakası...

"Bugünün farkındalığı,
daha sağlıklı bir yarın için."



TÜM DÜNYADA



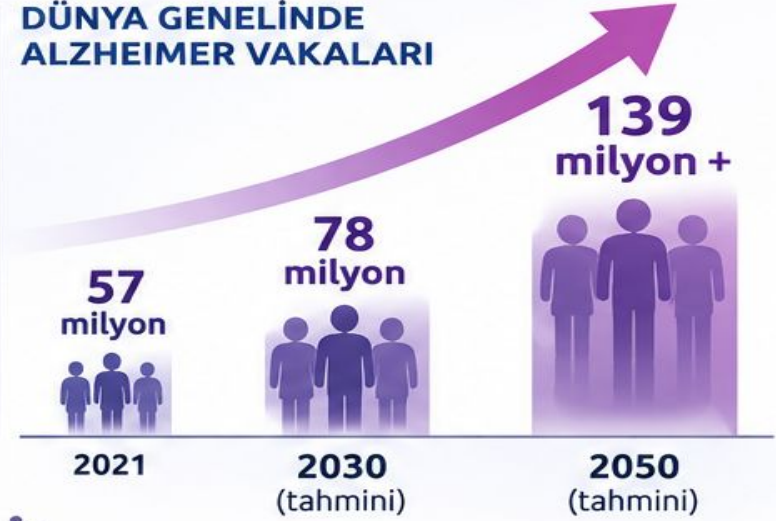
57 MİLYON

kişi Alzheimer hastalığından etkilenmektedir.

Alzheimer, günlük hayatı etkileyen ve zihinsel yeteneklerde bozulmalara neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır.

DEMANS VAKALARI
DÜNYA GENELİNDE HIZLA ARTIYOR

DÜNYA GENELİNDE ALZHEIMER VAKALARI



TÜRKİYE'DE



700 BİN

kişi Alzheimer hastalığından etkilenmektedir.



2050 yılına kadar dünya genelinde Alzheimer vaka sayısının **139 milyondan fazla** olması bekleniyor.

ALZHEIMER VAKALARI HIZLA ARTIYOR!

Erken tanı, risk faktörlerinin kontrolü ve farkındalık, daha sağlıklı bir gelecek için önemli.



Unutmayalım:

Daha fazla farkındalık, daha fazla umut.



**21 EYLÜL
DÜNYA ALZHEIMER GÜNÜ**



Hafızayı koruyalım,
geleceği aydınlatalım.

Alzheimer Hastalığının Hızlı Artışının Başlıca Nedenleri

Daha uzun yaşam, değişen yaşam tarzı, artan risk faktörleri ve daha iyi tanı olanakları Alzheimerın vaklaarsına artmasına yol açmaktadır.

"Daha sağlıklı
bir gelecek
mümkün..."

1 Nüfusun yaşlanması



Yaş, demans için en güçlü risk faktörüdür.
Daha uzun yaşam süresi → Alzheimer görülebilecek yaşlara ulaşan kişi sayısı artıyor.
Topluman yaşlanması toplam vaka sayısını belirgin şekilde artırıyor.

2 Kardiyometabolik hastalıkların yaygınlaşması



- Hipertansiyon
- Diyabet
- Obezite
- Hiperlipidemi
- İnme
- Fiziksel hareketsizlik

Kalp-damar sağlığı = beyin sağlığı

3 Sigara ve alkol kullanımı



- Sigara kullanımı demans riskini artırır.
- Zararlı düzeyde alkol kullanımı bilişsel gerileme ile ilişkilidir.
- Bu faktörler hem damar sağlığını hem de nöronal hasarı olumsuz etkiler.

4 Fiziksel inaktivite ve sosyal izolasyon

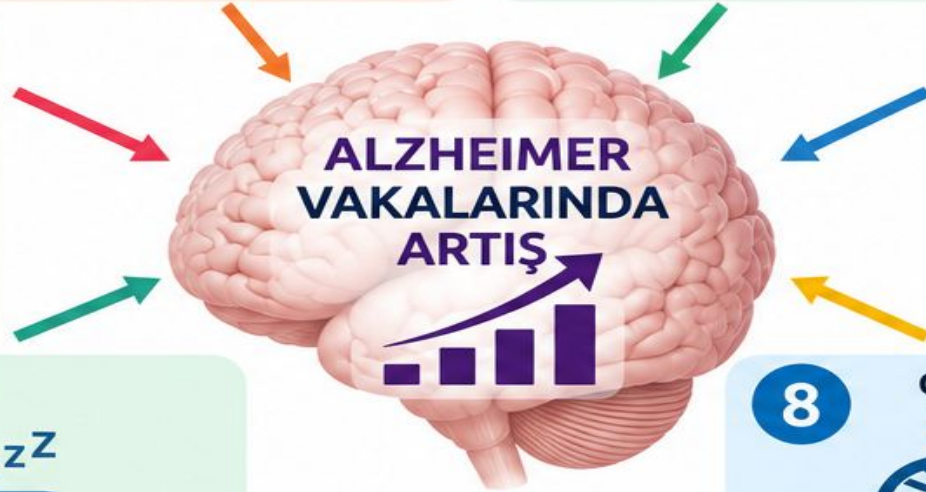


- Hareketsiz yaşam tarzı riski artırır.
- Sosyal izolasyon ve düşük sosyal etkileşim bilişsel rezervi azaltır.
- Fiziksel, sosyal ve bilişsel aktivite koruyucu olabilir.

5 İşitme kaybı



- İşitme kaybı bilişsel yükü artırır.
- Sosyal izolasyona yol açabilir.
- Uygun kişilerde işitme cihazı kullanımı riski azaltabilir.



6 Hava kirliliği ve çevresel faktörler



- Özellikle ince partikül madde (PM2.5) demans riski ile ilişkilidir.
- Çevresel toksinler ve yaşam ortamı beyin sağlığını etkileyebilir.

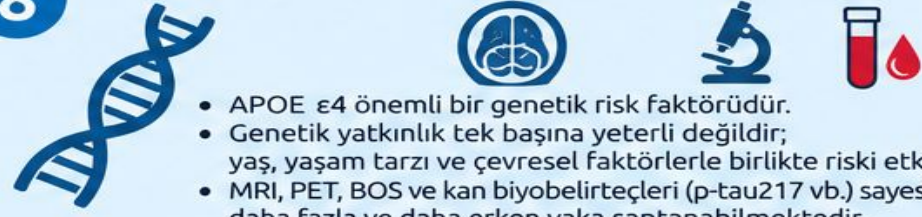
7 Depresyon, travmatik beyin hasarı ve uyku sorunları



- Depresyon demans riskini artırabilir.
- Travmatik beyin hasarı uzun dönemde riski yükseltir.
- Yetersiz veya kötü kaliteli uyku bilişsel işlevleri olumsuz etkileyebilir.

*Daha iyi anlamak,
daha fazla önlemek
mümkün...*

8 Genetik yatkınlık ve daha iyi tanı olanakları



- APOE ε4 önemli bir genetik risk faktörüdür.
- Genetik yatkınlık tek başına yeterli değildir; yaş, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle birlikte riski etkiler.
- MRI, PET, BOS ve kan biyobelirteçleri (p-tau217 vb.) sayesinde daha fazla ve daha erken vaka saptanabilmektedir.
- Artan farkındalık, tarama ve tanı olanakları istatistiklerdeki artışı da açıklar.



WHO (2026):

Demans riskinin %45'e kadarının değiştirilebilir risk faktörleriyle ilişkili olabileceğini ve önlenebileceğini veya geciktirilebileceğini belirtmektedir.

*"Bugünün önlemleri,
daha sağlıklı bir yarın için."*

**21 EYLÜL
DÜNYA ALZHEIMER GÜNÜ**



21 Eylül

Dünya Alzheimer Günü

Mor Farkındalık

*Daha fazla farkındalık,
daha iyi bir gelecek...*

1984

Alzheimer's Disease International (ADI) kuruldu.

1992

ADI, WHO ile resmi çalışma ilişkisine girdi.

21 Eylül 1994

İskoçya'nın Edinburgh kentinde ADI 10. Uluslararası Konferansı'nın açılış gününde Dünya Alzheimer Günü ilan edildi.



**21 EYLÜL
DÜNYA
ALZHEIMER
GÜNÜ**

AMAÇ



Toplum farkındalığını artırmak



Yanlış inanış ve damgalamayı azaltmak



Hastalar ve ailelerine yönelik desteği güçlendirmek



Araştırma, erken tanı ve bakım konularına dikkat çekmek



Hükümetleri ve sağlık sistemlerini demans konusunda harekete geçirmek

*"Unutulanlar değil,
hatırlanmayı hak edenler için..."*



**Alzheimer's
Disease International**
The global voice on dementia



**World Health
Organization**

*"Daha güçlü toplumlar,
daha kapsayıcı bir gelecek için..."*

1-30 EYLÜL DÜNYA ALZHEİMER AYI

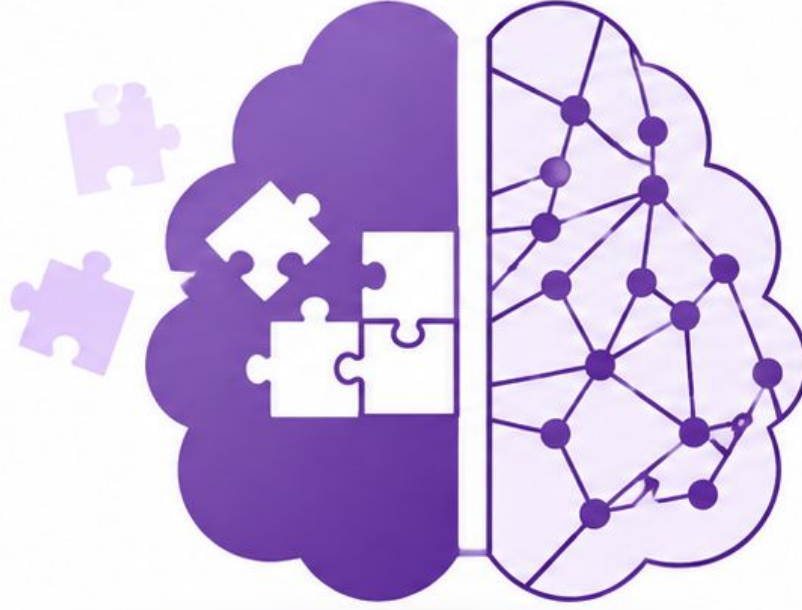


MOR FARKINDALIK

“Anılar eksilebilir,
sevgimiz değil.”

Alzheimer hastalığı ve demans
konusunda farkındalık oluşturmak.

Hastaları, aileleri ve bakım verenleri
desteklemek.



NEDEN ÖNEMLİ?

FARKINDALIK

Erken belirtileri tanımak

DAYANIŞMA

Hasta ve bakım verenleri
desteklemek

ARAŞTIRMA

Yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarını
geliştirmek

TÜRKİYE'DE



21 EYLÜL
Alzheimer Günü

*Alzheimer hastalarına
ve ailelerine destek olmak için
harekete geç!*

Alzheimer Derneği, hasta yakınları ve Alzheimer hastalığı konusunda uzman hekimler tarafından **1997** yılında kurulmuş bir sivil toplum örgütüdür ve Türkiye genelinde **22 şubesiyle** hizmet vermektedir.



Bağış Yapın



Alzheimer
Hakkında



Hasta
Yakınları İçin



Sizin
Destekleriniz



Hakkımızda



İletişim

*"Unutulanlar
değil,
hatırlamayı
rak edenler için..."*



*Daha güçlü toplumlar,
daha sağlıklı yarınlar...*

FARKINDALIK | DAYANIŞMA | DAHA İYİ BİR GELECEK

KIBRIS'TA



ALZHEİMER
DERNEĞİ

ALZHEİMER'S
ASSOCIATION

Demansla daha bilinçli bir toplum için...

Türkiye Alzheimer
Derneğinin 22
temsilciliğinden biri

Temsilcilik Kuruluş Tarihi:
23.05.2019



*"Unutulanlar
değil,
hatırlamayı
hak edenler için..."*



0542 850 25 77



alzdernegi



info@alzdernegi.org



*Daha güçlü toplumlar,
daha sağlıklı yarınlar...*

FARKINDALIK | DAYANIŞMA | DAHA İYİ BİR GELECEK

TANI



DAHA SAĞLIKLI YARINLAR...



TANI

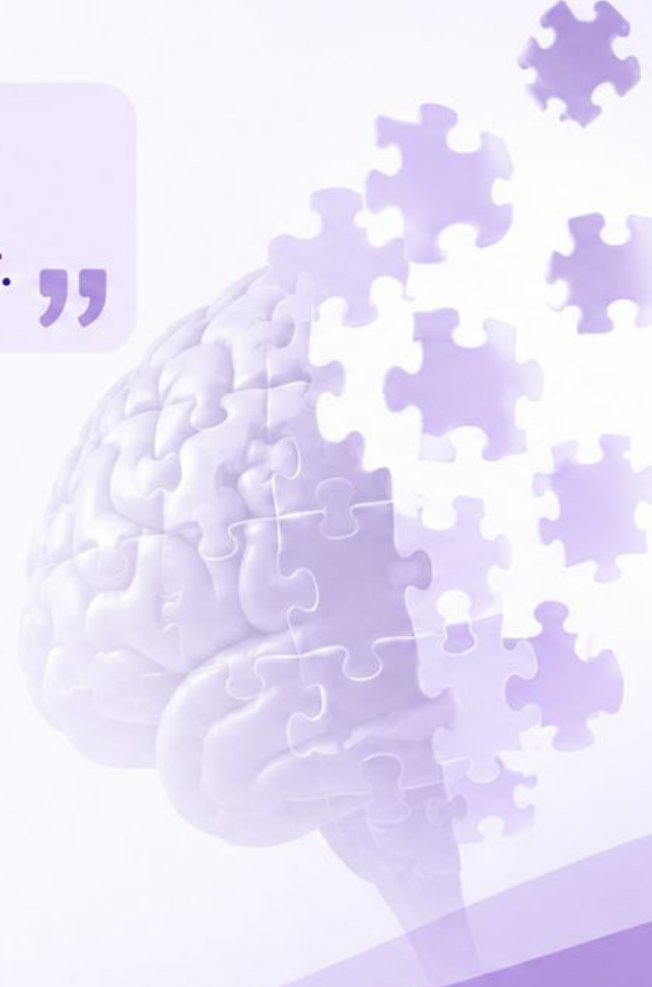
“ İnsanların Alzheimer hastalığına ilişkin doğru teşhisi daha erken almalarına yardımcı olan her ilerleme önemlidir. ”

Joanne Pike, DrPH, Alzheimer Derneği Başkanı

Alzheimer hastalığının kesin teşhisini koyan tek bir test yoktur; tanı, klinik değerlendirmeler, bilişsel testler, gelişmiş tıbbi görüntüleme teknikleri ve kan testleri birlikte kullanıldığı multidisipliner bir süreçle konur.



Semptomların diğer olası nedenleri (vitamin eksiklikleri, tiroid hastalıkları, tümörler vb.) elendikten sonra tanı konur.



TANI

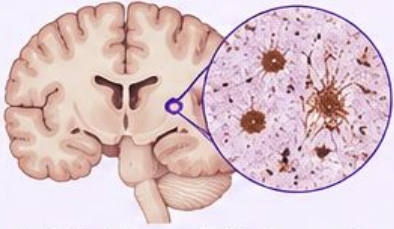


- Alzheimer hastalığı ve buna bağlı demans türleri beyin hastalıklarıdır; ancak diğer organları etkileyen hastalıkların aksine, beyindeki değişiklikleri **pahalı veya vücuda müdahale gerektiren (invaziv) testler olmaksızın ölçmek zordur.** ADDF (Alzheimer's Drug Discovery Foundation) tarafından sağlanan başlangıç fonuyla 2012 yılında geliştirilen **Amyvid PET** taraması önemli bir atılım olmuştur; bu yöntem, araştırmacıların Alzheimer klinik çalışmalarına katılan hastaların gerçekten bu hastalığa sahip olduklarından emin olmalarını sağlamıştır. Bununla birlikte; daha güvenilir, uygun maliyetli ve erişilebilir tanı yöntemleri, hastalığın seyrini daha iyi anlamamıza, klinik çalışmalar için uygun kişileri daha kolay belirlememize ve tedavilere verdikleri yanıtı daha doğru bir şekilde izlememize olanak tanıyacaktır.



- Bu ihtiyacı karşılamak amacıyla ADDF, Temmuz 2018'de Bill Gates ile iş birliği yaparak, Alzheimer hastalığının daha erken ve daha iyi teşhis edilmesine yönelik cesur ve yeni fikirleri hayata geçiren **“Diagnostics Accelerator” (Tanı Hızlandırma Girişimi)** projesini başlattı. Girişim; finansman, bilimsel uzmanlık ve kaynak sağlayarak yenilikçi yaklaşımlar ve fikirlerle sınırları zorlamayı hedeflemektedir.

1 Ölüm Sonrası İnceleme (1906 Alois Alzheimer'ın ilk tanısı)



Amiloid plaklar ve nörofibriler yumaklar
(β -amiloid ve tau)

- Biyobelirteçlerin kullanıma girmesinden önce, kesin tanı için mevcut tek yöntem ölüm sonrası incelemeydi.
- Alois Alzheimer, 1906 yılında ilk tanıyı koymuştur.
- Beyinde amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların gösterilmesiyle tanı konulur.
- Ancak bu yöntem sadece ölümden sonra mümkündür ve günümüzde araştırma amaçlı değerini korumaktadır.

2 Klinik ve Nöropsikolojik Değerlendirmeler



Tıbbi Öykü (Anamnez)

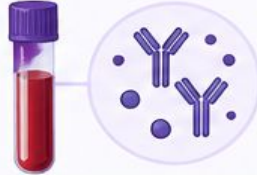
Hastanın ve yakınlarının gözlemlediği unutkanlık, davranış değişiklikleri ve günlük yaşam aktivitelerindeki bozulmalar detaylıca dinlenir.



Bilişsel ve Zihinsel Testler

Bellek, dikkat, problem çözme ve dil yeteneklerini ölçmek amacıyla standardlaştırılmış nöropsikolojik testler (Mini Mental Durum Testi - MMSE gibi) uygulanır.

3 Laboratuvar Testleri ve Biyobelirteçler



Kandan yeni nesil
Alzheimer biyobelirteçleri

- **Kan Testleri**
Genellikle B12 vitamini eksikliği veya tiroid fonksiyon bozukluğu gibi hafıza kaybına yol açabilecek diğer tedavi edilebilir hastalıkları elemek için istenir.
- Son yıllarda, Alzheimer'a özgü amiloid ve tau proteinlerini doğrudan kandan tespit edebilen yeni nesil erken tanı kan testleri üzerindeki çalışmalar hız kazanmış ve klinik kullanıma girmeye başlamıştır.
- Kan testlerinin, amiloid PET veya beyin omurilik sıvısı (BOS) testlerine göre daha erişilebilir olduğu düşünülmektedir. Ancak bu testlerin performansı değişmekte olup, klinik yarar için gereken minimum doğruluk oranı halen araştırılmaktadır.



- **Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Analizi**
Bel bölgesinden alınan sıvı örneğinde anormal amiloid ve tau protein düzeylerinin incelenmesiyle, hastalığın varlığı yüksek doğrulukla saptanabilir.

4 Diğer Yardımcı Yöntemler



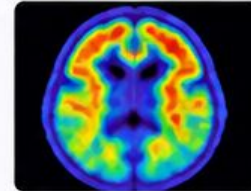
Elektroansefalografi (EEG)

Beyindeki elektriksel aktiviteyi ölçerek semptomların arkasında yatabilecek epileptik aktiviteleri veya diğer ensefalopatileri ayırt etmek için kullanılabilir.



Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Beyin bölgelerinin (özellikle hafıza merkezi olan hipokampusun) ayrıntılı yapısını incelemek ve küçülmeyi (atrofi) tespit etmek için en sık tercih edilen yöntemlerden biridir.



Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

BT, yapısal değişiklikleri gösterebilir. PET ise beyin fonksiyonel aktivitesini ve glikoz metabolizmasını ölçer. Ayrıca amiloid PET veya tau PET taramaları sayesinde, Alzheimer'ın biyolojik kanıtı olan anormal protein birikimleri doğrudan görüntülenebilir.

3

Laboratuvar Testleri ve Biyobelirteçler



Kandan yeni nesil biyobelirteçler

- **Kan Testleri:** Genellikle B12 vitamini eksikliği veya tiroid fonksiyon bozukluğu gibi hafıza kaybına yol açabilecek diğer tedavi edilebilir hastalıkları elemek için istenir.
- **Yeni nesil erken tanı kan testleri:** Son yıllarda, Alzheimer'a özgü amiloid ve tau proteinlerini doğrudan kandan tespit edebilen yeni nesil erken tanı kan testleri üzerindeki çalışmalar hız kazanmış ve klinik kullanıma girmeye başlamıştır.
- **Klinik kullanım ve doğruluk:** Uzmanlar, Alzheimer teşhisi için kullanılan bu kan testlerinin, amiloid PET veya beyin omurilik sıvısı (BOS) testlerine göre daha erişilebilir olduğunu düşünüyor. Şu anda klinik olarak birden fazla kan testi olmasına rağmen, bu testlerin performansı büyük ölçüde değişiyor ve bir testin klinik olarak yararlı olması için gereken minimum doğruluk oranının ne olması gerektiği sorusunu gündeme getiriyor.
- **Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Analizi:** Bel bölgesinden alınan sıvı örneğinde anormal amiloid ve tau protein düzeylerinin incelenmesiyle, hastalığın varlığı yüksek doğrulukla saptanabilir.

4

Diğer Yardımcı Yöntemler



- **Elektroansefalografi (EEG):** Beyindeki elektriksel aktiviteyi ölçerek semptomların arkasında yatabilecek epileptik aktiviteleri veya diğer ensefalopatileri ayırt etmek için kullanılabilir.
- **PET ve beyin omurilik sıvısı analiziyle değerlendirilen biyobelirteçler:** PET ve BOS analizleri ile ölçülen β -amiloid ve tau homeostazındaki düzensizliği gösteren biyobelirteçler, moleküler düzeyde tanı konulmasına olanak tanımaktadır; bu da yakın zamanda onaylanan anti-amiloid tedavilere uygunluğun belirlenmesinde zorunlu bir adımdır.
- **Gelecek perspektifi:** Hâlihazırda bazı ülkelerde mevcut olan ve kolayca erişilebilen kan biyobelirteçlerinin, yeni bir tanı devrimine yol açacağı ve dünya genelindeki sağlık sistemlerinde köklü değişiklikler yaratacağı öngörülmektedir.

TANI

Alzheimer hastalığında tanı yöntemleri

DAHA SAĞLIKLI YARINLAR...

2 Bilişsel Testler



- Süresi **10 dakika** kadar kısa olabilen bu testler; bir dizi soru, ezberleme egzersizleri ve saat çizimi gibi basit görevleri içerir.



- Bellek, dikkat, problem çözme ve dil gibi **bilişsel işlevleri değerlendirmek** amacıyla uygulanır.



- Tek başına hastalığın kesin tanısını koymak için yeterli değildir.**

Bilişsel Değerlendirme

- ☐ Hatırlama
- ☐ Dikkat
- ☐ Dil
- ☐ Saat çizimi
- ☐ Yürütücü işlevler



Alzheimer'da Bilişsel Testler

Erken Tanı, Doğru Değerlendirme, Daha İyi Yaşamlar

"Bilişsel testler tanının bir parçasıdır; hastalığın biyolojisi ile birlikte daha anlamlıdır."

Bilişsel değerlendirilmede tarihsel gelişim

1970'ler
MMSE

1990'lar
Daha kapsamlı
nöropsikolojik testler

2000'ler
MoCA, Mini-Cog

2010'lar
ADAS-Cog, dijital testler

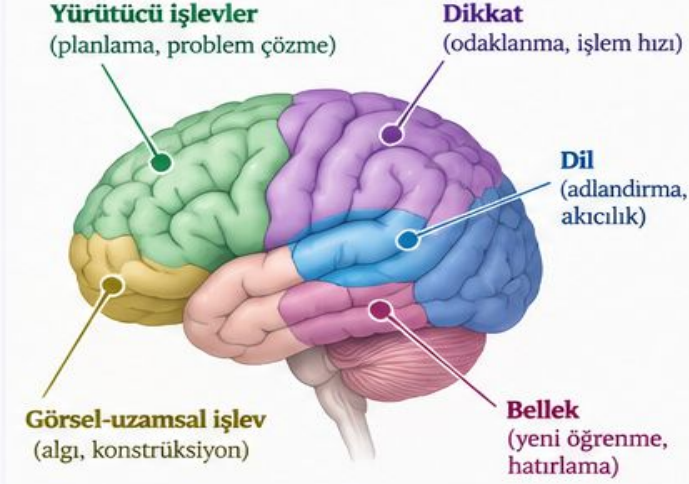
2020'ler
Tablet/smartphone tabanlı
dijital bilişsel testler

Günümüz
Yapay zeka destekli
değerlendirme

Alzheimer'da Sık Kullanılan Bilişsel Testler

Test	Kısaltma / Açılım	Yaklaşık süre	Başlıca değerlendirdiği alanlar	Alzheimer açısından kullanım	Örnek / Özellik
Mini-Mental State Examination	MMSE	5-10 dk	Oryantasyon, kayıt, dikkat, hatırlama, dil, görsel-uzamsal	En yaygın tarama ve izlem testi. Orta-ileri evrede daha duyarlı.	30 puan. Eğitim düzeyinden etkilenir.
Montreal Cognitive Assessment	MoCA	~10 dk	Bellek, yürütücü işlev, dikkat, dil, görsel-uzamsal	Hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve erken evre değişikliklerin taranmasında MMSE'ye göre daha duyarlı.	30 puan. Eğitim düzeyine göre düzeltme önerilir.
Mini-Cog	Mini-Cog	3-5 dk	3 kelime hatırlama + saat çizme	Çok kısa tarama testi. Birinci basamak için uygundur.	Toplam 5 puan. Kolay uygulanır.
Saat Çizme Testi	Clock Drawing Test (CDT)	2-5 dk	Görsel-uzamsal işlev, yürütücü işlev	Hızlı yardımcı test. Tek başına kullanılmamalıdır.	
Addenbrooke's Cognitive Examination	ACE-III	15-20 dk	Dikkat, bellek, sözel akıcılık, dil, görsel-uzamsal işlev	Daha ayrıntılı bilişsel profil. Erken evrede duyarlı.	Toplam 100 puan.
Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive	ADAS-Cog	30-45 dk	Bellek, dil, praksi, dikkat	Daha çok klinik araştırmalarda. Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır.	Daha yüksek puan daha kötü performans.
Clinical Dementia Rating	CDR	~30 dk	Bellek ve günlük yaşam fonksiyonları	Hastalığın klinik evresini/şiddetini belirlemede.	0: normal, 0.5: çok hafif, 1: hafif, 2: orta, 3: ağır
Nöropsikolojik test bataryaları	(ör. Rey, Trail Making, Stroop, vb.)	1-3 saat	Episodik bellek, yürütücü işlev, dil, dikkat, görsel-uzamsal işlev, işlem hızı	Ayrıntılı tanısal değerlendirme ve ayırıcı tanı.	Hastaya özel batarya seçilir.
Dijital bilişsel testler	(ör. Cogstate, CNS Vital Signs, Cambridge Brain Sciences)	10-30 dk	Bellek, dikkat, işlem hızı, yürütücü işlev, reaksiyon zamanı	Erken değişiklikleri saptamada umut verici. Uzakta ve tekrarlı değerlendirme imkanı sağlar.	Tablet/smartphone tabanlı. Otomatik puanlama.
Yapay zeka destekli analiz	AI tabanlı platformlar	Değişken	Çoklu bilişsel ölçütlerin entegrasyonu	Daha hassas, kişiye özel değerlendirme ve progresyon tahmini.	Bilişsel test + görüntüleme + biyobelirteç entegrasyonu.

Değerlendirilen Bilişsel Alanlar



Alzheimer'da tipik sıralama

- Erken dönemde en belirgin: episodik bellek (yeni öğrenme ve gecikmeli hatırlama)
- Hastalık ilerledikçe: dil, görsel-uzamsal işlev, yürütücü işlevler, dikkat ve günlük yaşam fonksiyonları etkilenir.

Klinik Değerlendirmede Kullanım



Unutulmaması Gereken Noktalar

- ✓ Bilişsel testler tek başına Alzheimer tanısı koydurmaz.
- ✓ Eğitim düzeyi, yaş, kültürel faktörler ve diğer tıbbi durumlar sonuçları etkiler.
- ✓ Normal bir test skoru Alzheimer'ı tamamen dışlamaz.
- ✓ Bilişsel testler, biyolojik belirteçler ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir.
- ✓ Düzenli izlem, zaman içindeki değişimi değerlendirmek açısından önemlidir.



Daha erken tanı,
daha fazla zaman,
daha iyi yaşam."

NÖROGÖRÜNTÜLEME

Alzheimer hastalığında tanı yöntemleri



PET

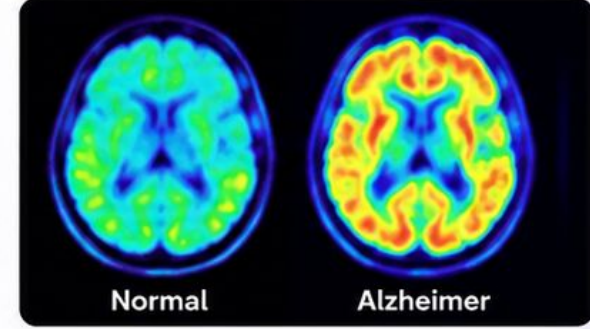
- Amyvid gibi **PET taramaları**, **beyindeki plakları** görüntüler ve bunları Alzheimer belirtileri ortaya çıkmadan onlarca **yıl önce tespit edebilir**. Bu testler pahalıdır ve şu anda sigorta kapsamında değildir. Alzheimer ile ilişkili diğer biyolojik beyin değişikliklerini görüntülemeye yönelik başka PET taramaları da geliştirilmektedir.



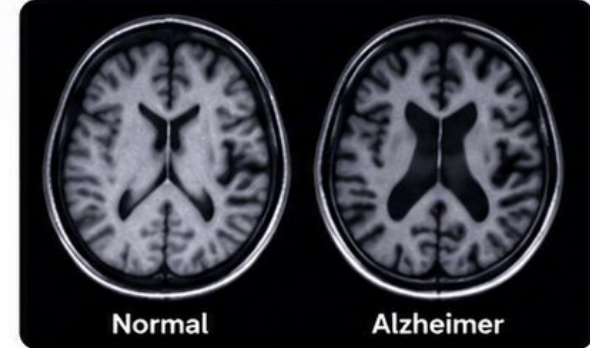
MRG

- “MRG Alzheimer’a bağlı **beyin atrofisini** gösterebilir, ancak tek başına hastalığa özgü tanı koydurmaz.”

PET: Amiloid plakların görüntülenmesi



MRG: Beyin atrofisi



Alzheimer Tanısında Nörogörüntüleme Yöntemleri

Yapıdan moleküler düzeye: Daha erken tanı, daha doğru değerlendirme

"Görüntüleme, Alzheimer'ın biyolojisini görmemizi sağlar; klinik değerlendirmeyi tamamlar."

Nörogörüntüleme neden kullanılır?



Beyin atrofisini ve hacim değişikliklerini değerlendirmek



Amiloid ve tau gibi hastalık biyobelirteçlerini görselleştirmek



Diğer nedenleri dışlamak (tümör, vasküler lezyon vb.)



Hastalığın evresini ve ilerleme riskini değerlendirmek



Tedavi yanıtını ve klinik araştırmalardaki katılımcıları belirlemek

Nörogörüntüleme tanıyı tek başına koydurmaz; klinik değerlendirme ve biyobelirteçlerle birlikte yorumlanmalıdır.

	MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)	BT (Bilgisayarlı Tomografi)	FDG-PET (18F-florodeoksiglukoz)	Amiloid PET (örn. 18F-florbetapir – Amyvid)	Tau PET (örn. 18F-florotauçipir)	SPECT (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
Görüntü örneği						
Ne gösterir?	Beyin yapısını, atrofiyi ve hacim değişikliklerini	Beyin yapısını	Beyin glukoz metabolizmasını (nöronal aktivite)	Beyindeki fibriller β -amiloid birikimini	Beyindeki patolojik tau birikimini	Beyin perfüzyonunu (kan akımı)
Başlıca bulgular	Medial temporal (hipokampus) ve kortikal atrofi, ventrikül genişlemesi	Atrofi, ventrikül genişlemesi, infarkt, kanama, tümör vb.	Posterior singulat ve parietotemporal bölgelerde hipometabolizma	Kortikal gri cevherde artmış tutulum	Medial temporal bölgede erken tutulum, ilerleyen evrelerde neokortikal yayılım	Parietotemporal bölgelerde azalmış perfüzyon
Alzheimer'da değeri	Nörodejenerasyonu gösterir (N)	Spesifik değildir; özellikle akut durumların dışlanmasında kullanılır	Hastalıkla uyumlu metabolik patern	Amiloid patolojisini gösterir (A)	Hastalığın evresi ve yayılımı hakkında bilgi, klinik seyirle ilişkili	Fonksiyonel değişiklikleri gösterir, spesifik değildir
Kullanım alanı	Tanıda destek, diğer nedenleri dışlama, prognoz, tedavi yanıtı	Acil durumlar, diğer nedenleri dışlama	Klinik olarak şüpheli olgularda tanıya destek, prognoz değerlendirme	Tanıda destek (özellikle atipik olgular), erken tanı, araştırma ve ilaç çalışmalarında katılımcı seçimi	Araştırma ve seçilmiş klinik olgular	Alternatif yöntem olarak, özellikle PET'in erişilebilir olmadığı durumlarda
Avantajları	- Yaygın erişim - Radyasyon yok - Yüksek anatomik detay	- Hızlı - Yaygın erişim - Kalsifikasyon ve kanamayı iyi gösterir	- Erken dönemde fonksiyonel değişiklikleri gösterir - Demans tiplerini ayırmada yardımcı	- Alzheimer patolojisine daha doğrudan kanıt - Negatif sonuç dışlayıcıdır	- Hastalık evresini daha iyi yansıtır - Klinik semptomlarla korelasyon daha yüksektir	- Daha yaygın ve daha ucuz - Demans tiplerini ayırmada yardımcı olabilir
Sınırlılıkları	Alzheimer'a özgü değil, erken evrede normal olabilir	Radyasyon, düşük yumuşak doku kontrastı, Alzheimer'a özgü değil	Radyasyon, maliyet, spesifik değil (diğer demanslarda da değişiklik olabilir)	Pozitif sonuç tek başına Alzheimer tanısı değildir (yaşlılarda da pozitif olabilir), radyasyon, maliyet	Henüz yaygın klinik kullanımda değil, maliyet, standardizasyon eksikliği	Daha düşük çözünürlük, spesifik değil, radyasyon

Örnek Görüntüler: Normal ve Alzheimer

	MRG (koronal)	BT (aksial)	FDG-PET (metabolizma)	Amiloid PET (18F-florbetapir)	Tau PET (18F-florotauçipir)	SPECT (perfüzyon)
Normal						
Alzheimer						
	Hipokampal atrofi	Ventrikül genişlemesi	Parietotemporal hipometabolizma	Kortikal amiloid tutulumu	Medial temporal ve neokortikal tau tutulumu	Parietotemporal hipoperfüzyon

AT(N) Biyobelirteç Çerçevesinde Nörogörüntüleme

A

Amiloid patolojisi
Amiloid PET
(örn. Amyvid)

T

Tau patolojisi
Tau PET

N

Nörodejenerasyon
MRG (atrofi)
FDG-PET (hipometabolizma)

V

Vasküler patoloji
MRG / BT
(Beyaz cevher lezyonları, infarktler)

Klinik Uygulamada Seçim



Klinik değerlendirme ile birlikte kullanılır.



Atipik olgularda tanıya destek sağlar.



Erken tanı ve araştırmalarda önemli rol oynar.



Negatif amiloid PET, Alzheimer patolojisini dışlama olasılığını artırır.



Pozitif sonuç tek başına tanı koydurmaz.

Daha doğru görüntüleme → Daha erken tanı → Daha iyi bakım → Daha iyi yaşam kalitesi



"Beyni anlamak, geleceği değiştirmek için ilk adımdır."

SIVI BAZLI TESTLER

Alzheimer hastalığında biyobelirteçler

1 Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)



Lomber ponksiyon
ile BOS örneği

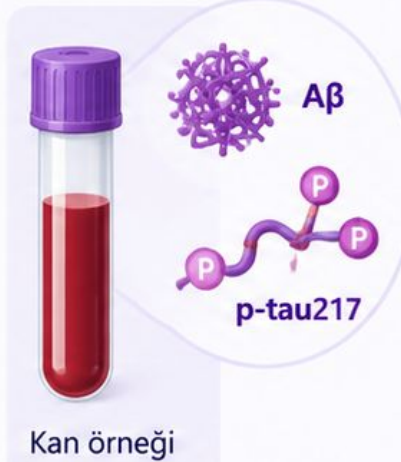
- Amiloid β ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$) ve fosforile tau (p-tau) gibi biyobelirteçlerin seviyeleri BOS'ta ölçülebilir.
- BOS örneği, lomber ponksiyonla alındığı için kan testlerine göre **daha invazivdir**.
- BOS testleri, PET bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde **Alzheimer biyolojisini destekleyebilir**.



Amaç: Daha erken, doğru ve erişilebilir tanı yöntemleri ile Alzheimer hastalığının seyrini değiştirmek.

Daha
invaziv
→
Daha
erişilebilir

2 Kan Biyobelirteçleri



Kan örneği

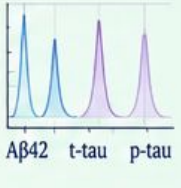
- p-tau217 başta olmak üzere kan bazlı biyobelirteçler, artık **yalnızca geliştirme aşamasında değildir**.
- 2025'te FDA, semptomatik 55 yaş ve üzeri erişkinlerde amiloid patolojisini değerlendirmeye yardımcı olmak üzere **Lumipulse G pTau217/ β -Amyloid 1-42 Plasma Ratio** testini pazarlama için onayladı (cleared).
- 2026'da **Roche Elecsys Phospho-Tau (217P) Plasma**, FDA tarafından 510(k) clearance aldı.
- Bu testler **tarama testi veya tek başına kesin tanı testi değildir**; klinik bilgiler ve gerektiğinde diğer değerlendirmelerle birlikte yorumlanmalıdır.



Alzheimer Tanısında Sıvı Bazlı Testlerin Tarihsel Gelişimi

BOS analizinden kan testlerine: Daha erişilebilir, daha erken, daha kişiselleştirilmiş tanı

“Biyobelirteçler, Alzheimer’ı daha erken görmek ve daha iyi anlamak için pencerimizi genişletiyor.”

1980’ler	1990’lar	2000’lar	2010’lar	2010’lar sonu	2020’ler	2020’ler	2020’ler	Günümüz	Gelecek
BOS Aβ42 düzeyleri 	BOS total tau (t-tau) 	BOS fosforile tau (p-tau) 	Çoklu biyobelirteç panelleri (BOS) 	Kan Aβ42/Aβ40 oranı 	Plazma fosforile tau (p-tau181) 	Plazma p-tau217 	Nörofilament hafif zinciri (NfL) 	Çoklu kan biyobelirteç panelleri 	Yeni nesil biyobelirteçler ve kişiselleştirilmiş tanı 
- Alzheimer’da BOS’ta Aβ42 düzeyinin düşük olduğu gösterildi. - İlk güvenilir biyokimyasal biyobelirteçlerden biri olarak kabul edildi. - Araştırma amaçlı kullanım.	- Nöronal hasarın göstergesi olarak BOS t-tau’nun arttığı bulundu. - Tanısallı duyarlılık arttı.	- Tau patolojisine daha spesifik bir belirteç olarak BOS p-tau tanımlandı. - Aβ42/t-tau ve Aβ42/p-tau oranları tanısallı doğruluğu artırdı.	- BOS biyobelirteçleri rutin klinik kılavuzlara girmeye başladı. - Automatize immünoassay yöntemleri geliştirildi. - Tanısallı doğruluk daha da arttı.	- Yüksek duyarlılıklı yöntemlerle plazma Aβ42/Aβ40 oranının Alzheimer patolojisini yansıtabileceği gösterildi. - Erken araştırma çalışmaları.	- Plazma p-tau181 Alzheimer patolojisi için yüksek doğrulukta bir belirteç olarak doğrulandı. - Klinik çalışmalarda yaygın kullanılmaya başlandı.	- p-tau217, Alzheimer’a daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlıyor. - Erken evrede bile patolojiyi saptayabilme potansiyeli. - Klinik kullanım için yol alıyor.	- NfL, nöronal hasarı yansıtan genel bir belirteç. - Hastalık progresyonu ve diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırmada yararlı.	- Çoklu biyobelirteç panelleri ile tanısallı doğruluk artıyor. - Yapay zekâ ve makine öğrenmesi ile risk tahmini yapılabiliyor. - Klinik kullanıma hızla giriyor.	- Exozomlar, mikroRNA’lar, proteomik ve metabolomik yaklaşımlar. - Hastalığın çok erken evrelerinde saptama hedefi. - Kişiselleştirilmiş risk profili ve tedavi seçimi.
BOS Aβ42 ↓	BOS t-tau ↑	BOS p-tau ↑ Aβ42/p-tau oranı ↓	BOS Aβ42 ↓ t-tau ↑ p-tau ↑	Plazma Aβ42/Aβ40 ↓	Plazma p-tau181 ↑	Plazma p-tau217 ↑	Plazma NfL ↑	Çoklu belirteç paneli + AI	Daha erken tanı, daha etkili tedavi

Başlıca Sıvı Bazlı Biyobelirteçler

Aβ42 	Total tau (t-tau) 	Fosforile tau (p-tau181, p-tau217) 	NfL 	GFAP 
- Amiloid patolojisini yansıtır. - BOS’ta ↓ - Kanda Aβ42/Aβ40 oranı ↓	- Nöronal hasar belirteci. - BOS’ta ↑ - Kanda sınırlı tanı değeri.	- Tau patolojisine daha spesifik. - BOS’ta ↑ - Kanda p-tau181 ve özellikle p-tau217 ↑	- Nöronal hasarın genel göstergesi. - Kanda ↑ - Hastalık progresyonu ile ilişkili.	- Astroisit aktivasyon belirteci. - Kanda ↑ - Amiloid pozitifliği ile ilişkili.

Avantajlar

- ✓ Minimal invaziv (kan)
- ✓ Daha geniş popülasyonda tarama imkanı
- ✓ Daha erken evrede saptama potansiyeli
- ✓ Takip ve hastalık progresyonunu izleme
- ✓ Kombine panellerle yüksek tanısallı doğruluk
- ✓ Yapay zekâ ile risk tahmini ve kişiselleştirilmiş tanı

Sınırlılıklar

- ! Standardizasyon ve laboratuvar farklılıkları
- ! Kesme değerlerinin netleşmemiş olması
- ! Bazı belirteçlerin diğer nörolojik hastalıklarda da artabilmesi
- ! Klinik tanı ve diğer biyobelirteçlerle birlikte yorumlanma gerekliliği

Klinik Süreçte Yeri





Alzheimer Hastalığı İçin FDA Onaylı Kan Bazlı Testler

Beyin biyobelirteçleri artık kanda: Daha erişilebilir, daha erken, daha doğru değerlendirme

"Basit bir kan testi,
beyin patolojisine açılan
yeni bir pencere."

FDA onay süreci: Dört önemli adım

16 Mayıs 2025



İlk FDA onaylı
Alzheimer kan testi

8 Ekim 2025



p-tau181 testi
FDA onayı

19 Ağustos 2026



PrecivityAD2
FDA onayı

19 Ağustos 2026



p-tau217 testi
FDA onayı

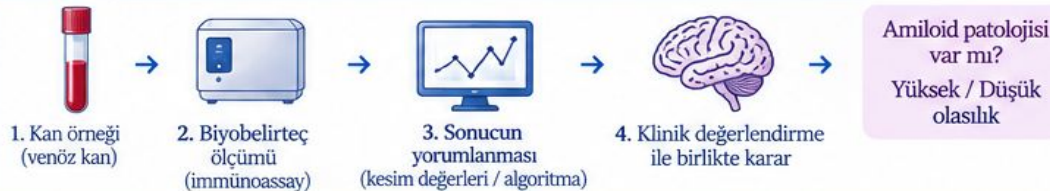
2025-2026:
Alzheimer tanısında
kan bazlı biyobelirteçler
klinik kullanıma girdi.



FDA Onaylı Alzheimer Kan Testlerinin Karşılaştırması

	Lumipulse G pTau217/Aβ1-42 Plasma Ratio FUJIREBIO	Elecsys® pTau181 Roche	PrecivityAD2® C2N DIAGNOSTICS	Elecsys® pTau217 Roche
Üretici	Fujirebio Inc. (Japonya)	Roche Diagnostics (İsviçre)	C2N Diagnostics (ABD)	Roche Diagnostics (İsviçre)
FDA onay tarihi	16 Mayıs 2025	8 Ekim 2025	19 Ağustos 2026	19 Ağustos 2026
Ölçülen biyobelirteç	p-tau217 / Aβ1-42 oranı	p-tau181	Aβ42/40 oranı + %p-tau217 (algoritma: Amyloid Probability Score 2, APS2)	p-tau217
Test yöntemi	Kemilüminesans immünoassay (Lumipulse platformu)	Elektrokemilüminesans immünoassay (Elecsys)	İmmünoassay + algoritmik analiz (APS2)	Elektrokemilüminesans immünoassay (Elecsys)
Endikasyon (FDA)	55 yaş ve üzeri, bilişsel bozukluk belirti/bulguları olan bireylerde Alzheimer ile ilişkili amiloid patolojisinin değerlendirilmesi	55 yaş ve üzeri, bilişsel bozukluk belirti/bulguları olan bireylerde Alzheimer ile ilişkili amiloid patolojisinin değerlendirilmesi (özellikle dışlamaya yardımcı)	40 yaş ve üzeri, bilişsel bozukluk belirti/bulguları olan bireylerde Alzheimer ile ilişkili amiloid patolojisinin değerlendirilmesi	55 yaş ve üzeri, bilişsel bozukluk belirti/bulguları olan bireylerde Alzheimer ile ilişkili amiloid patolojisinin değerlendirilmesi
Klinik kullanım amacı	Amiloid patolojisinin varlığını desteklemek (rule-in)	Amiloid patolojisinin dışlamaya yardımcı olmak (rule-out)	Amiloid patolojisinin varlığını desteklemek (APS2 skoru ile)	Amiloid patolojisinin varlığını desteklemek veya dışlamaya yardımcı olmak (rule-in ve rule-out)
Öne çıkan özellik	FDA onaylı ilk Alzheimer kan testi	Geniş erişimli otomatik platform (Elecsys)	İki biyobelirteci birleştiren tanısal algoritma (APS2)	Güncel ve yüksek performanslı biyobelirteç (p-tau217)

Nasıl çalışır?



Önemli noktalar

- ✓ Bu testler tek başına Alzheimer tanısı koymaz, klinik değerlendirme ile birlikte yorumlanmalıdır.
- ✓ Amiloid PET'e erişimi kolaylaştırabilir, uygun hastaların seçilmesine yardımcı olabilir.
- ✓ Erken dönemde değerlendirme imkanı sağlar.
- ✓ Klinik araştırmalarda ve rutin klinik pratikte kullanımı artmaktadır.

Geleceğe bakış

- ✓ Daha fazla biyobelirteç (NfL, GFAP, vb.)
- ✓ Çoklu belirteç panelleri
- ✓ Yapay zekâ destekli algoritmalar
- ✓ Daha erken tanı, kişiselleştirilmiş tedavi



"Kandaki biyobelirteçler, Alzheimer'ın sessiz ilerleyişini daha erken yakalamamıza yardımcı olabilir."

Daha erişilebilir tanı, daha fazla zaman, daha iyi yaşam.

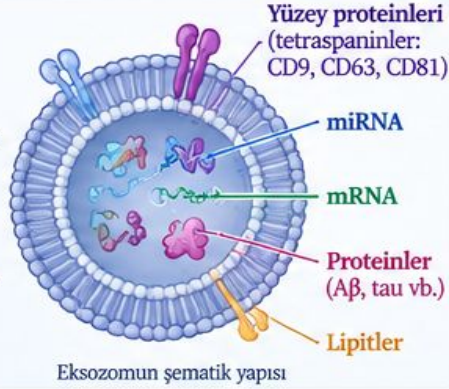
Eksozomlar: Alzheimer Tanısında Yeni Bir Pencere

Küçük veziküller, büyük bilgiler

"Eksozomlar, beynin moleküler mesajlarını periferi taşıyan nanovesiküllerdir."

1. Eksozom nedir?

- Hücreler tarafından salınan 30–150 nm büyüklüğünde nanovesiküllerdir.
- Protein, lipid, mRNA, miRNA ve diğer biyomolekülleri taşırlar.
- Kan-beyin bariyerini geçebilir, beynin moleküler içeriğini periferik sıvılara yansıtabilirler.



Eksozomun şematik yapısı

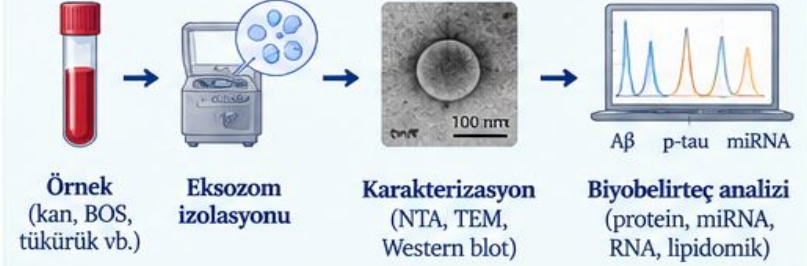
2. Alzheimer'da eksozom kaynağı

Nöronlar ve glial hücreler tarafından salınan eksozomlar, beyin patolojisini yansıtan biyobelirteçler içerir.



3. Alzheimer tanısında eksozom analizi

Vücut sıvılarından izole edilen eksozomlarda Alzheimer ile ilişkili biyobelirteçler ölçülür.



4. Eksozomlarda ölçülen başlıca Alzheimer biyobelirteçleri



Proteinler

- Aβ42, Aβ40
- Toplam tau (t-tau)
- Fosforile tau (p-tau)
- α-sinüklein (ayırıcı tanı)
- Nörofilament hafif zinciri (NfL)



miRNA'lar

- miR-21 ↑
- miR-29a ↓
- miR-125b ↑
- miR-146a ↑
- miR-9 ↓
- diğer Alzheimer ilişkili miRNA imzaları



Diğer içerikler

- mRNA'lar (APP, BACE1, MAPT vb.)
- Lipid profili (kolesterol, sfingolipidler)
- Metabolitler
- DNA parçaları

5. Tanısal performans

Çalışmalar, eksozom biyobelirteçlerinin Alzheimer'ı sağlıklı kontrollerden ve MCI'dan ayırt etmede yüksek doğruluk sağlayabileceğini göstermektedir.

Biyobelirteç (eksozom)	AUC	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Aβ42/Aβ40	0.85–0.95	80–92	78–90
p-tau181	0.86–0.94	82–90	80–88
NfL	0.80–0.92	75–88	73–87
miR-21	0.78–0.90	72–85	70–84
Çoklu belirteç paneli	0.90–0.98	85–95	83–92

*Değerler, farklı çalışmalardan bildirilen aralıklardır.

6. Klinik kullanım alanları



Erken tanı

Preklinik ve MCI evresinde hastalığı saptama



Hastalık ilerlemesinin izlenmesi

Biyobelirteç düzeylerinin zamana göre değişimi



Tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Anti-amiloid/anti-tau tedavilerinde biyobelirteç izlenimi



Risk belirleme

Yüksek riskli bireylerin tanımlanması



Ayırıcı tanı

Diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırma

7. Avantajları

- ✓ Minimal invaziv (kan testi ile değerlendirme imkanı)
- ✓ Beyin kaynaklı moleküler bilgi sunar
- ✓ Multipl biyobelirteç analizi yapılabilir
- ✓ Erken tanı ve risk belirlemede potansiyel
- ✓ Tedavi yanıtını izlemek için uygundur

8. Sınırlılıklar ve zorluklar

- ❗ İzolasyon ve analiz yöntemlerinde standardizasyon eksikliği
- ❗ Heterojen eksozom popülasyonları
- ❗ preanalitik ve analitik değişkenler
- ❗ Büyük ölçekli, çok merkezli validasyon çalışmalarına ihtiyaç
- ❗ Henüz klinik rutinde yaygın kullanımda değil

9. Gelecek perspektifi

- 🎯 Çoklu biyobelirteç panelleri ile daha yüksek doğruluk
- ⚙️ Yapay zeka ve makine öğrenmesi ile veri analizi
- 📱 Standart, yüksek hassasiyetli tanısal platformların geliştirilmesi
- 👥 Risk taramasında ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinde kullanım



"Eksozomlar, Alzheimer tanısını daha erken, daha doğru ve daha kişiselleştirilmiş hale getirme potansiyeline sahiptir."



Erken tanı.
Daha fazla zaman.
Daha iyi bir gelecek.

Yapay Zekâ (YZ)

Alzheimer hastalığının tanısında yeni nesil yaklaşım

DAHA SAĞLIKLI
YARINLAR...



Neden önemli?

YZ, Alzheimer hastalığının tanısında **2025–2026** döneminde en hızlı ilerleyen alanlardan biridir. Ancak YZ'nin tek başına MR görüntüsünden "Alzheimer var/yok" demesi yerine, **çoklu biyobelirteçleri bir araya getiren multimodal modeller** daha yüksek performans göstermektedir.



Amaç

Alzheimer tanısında daha erken, doğru ve kişiselleştirilmiş değerlendirme sağlamak.

Alzheimer tanısında YZ bugün nerelerde kullanılıyor?

YZ algoritmaları; MRI, amiloid-PET/tau-PET, bilişsel testler, plazma biyobelirteçleri ve genetik verileri birlikte analiz etmeye yöneliyor. 2026 tarihli sistematik değerlendirmelerde, multimodal modellerin tek bir veri kaynağı kullanan modellere göre erken AD/MCI ayırımında daha yüksek performans gösterdiği bildiriliyor; ancak dış doğrulama ve farklı popülasyonlara genellenebilirlik hâlâ temel sorunlardır.

Genel yaklaşım

Klinik / bilişsel
değerlendirme

MRI

Kan

YZ
entegrasyonu

AD
patolojisi
olasılığı
(gerekirse PET/CSF
ile doğrulama)

YZ ile öne çıkan yaklaşımlar

1

MRI + deep learning



Deep-learning modelleri, insan gözünün kolayca değerlendiremeyeceği **kortikal kalınlık, hipokampal hacim ve bölgesel atrofi bulgularının** uzamsal paternlerini analiz edebiliyor.

2

Amiloid-PET ve Tau-PET + YZ



YZ yalnızca PET'i "pozitif/negatif" sınıflandırmak için değil; **otomatik segmentasyon, tracer uptake ölçümü ve bölgesel amiloid/tau paterni** gibi bilgilerle hastalık evresi/ progresyon tahmini için kullanılabilir.

3

Kan biyobelirteçleri + YZ



Alzheimer tanısının geleceği açısından en önemli alanlardan biri. YZ; **p-tau217 + Aβ42/Aβ40 + GFAP + NfL + yaş + APOE + bilişsel test** gibi değişkenleri birlikte değerlendirerek tanı performansını artırmayı hedefliyor.

4

MCI → Alzheimer dönüşüm tahmini



Çoklu biyobelirteçleri bir araya getiren YZ modelleri, MCI hastalarında ileride Alzheimer'a dönüşüm riskini tahmin etmede daha yüksek performans gösterebiliyor.



Özet: YZ, farklı veri kaynaklarını birleştirerek Alzheimer tanısında daha erken, daha doğru ve bireyselleştirilmiş değerlendirme imkânı sunan güçlü bir araçtır; ancak klinik uygulamaya geçişte daha fazla doğrulama çalışmasına ihtiyaç vardır.

Yapay Zekâ (YZ)

Alzheimer tanısında yeni nesil yaklaşım

Çoklu biyobelirteçlerle
daha erken ve doğru tanı



YZ, Alzheimer hastalığının tanısında **2025–2026** döneminde çok hızlı ilerleyen alanlardan biridir. En önemli gelişme, YZ'nin tek başına MR görüntüsünden “Alzheimer var/yok” demesinden ziyade, **çoklu biyobelirteçleri bir araya getiren multimodal modeller** yönündedir.

Alzheimer tanısında YZ bugün nerelerde kullanılıyor?

YZ algoritmaları, MRI, PET, bilişsel testler, plazma biyobelirteçleri ve genetik verileri birlikte analiz ederek erken AD/MCI ayrımında daha yüksek performans göstermektedir.

1 MRI + deep learning



Deep-learning modelleri, insan gözünün kolayca değerlendiremeyeceği **kortikal kalınlık, hipokampal hacim, bölgesel atrofi** gibi **uzamsal paternleri** analiz edebiliyor.



2 Amyloid-PET ve Tau-PET + YZ



YZ yalnızca PET'i “pozitif/negatif” sınıflandırmak için değil; **otomatik segmentasyon, tracer uptake ölçümü ve bölgesel amyloid/tau paterni** gibi bilgilerle hastalık evresi/ progresyon tahmininde kullanılabiliyor.



3 Kan biyobelirteçleri + YZ



Alzheimer tanısının geleceği açısından en önemli alanlardan biri. **YZ, p-tau217 + Aβ42/Aβ40 + GFAP + NfL + yaş + APOE + bilişsel test** gibi değişkenleri birlikte değerlendirerek tanı performansını artırıyor.



4 MCI → Alzheimer dönüşümünün tahmini



Çoklu biyobelirteçleri bir araya getiren YZ modelleri, MCI hastalarında ileride Alzheimer'a dönüşüm riskini daha yüksek doğrulukla tahmin edebiliyor.



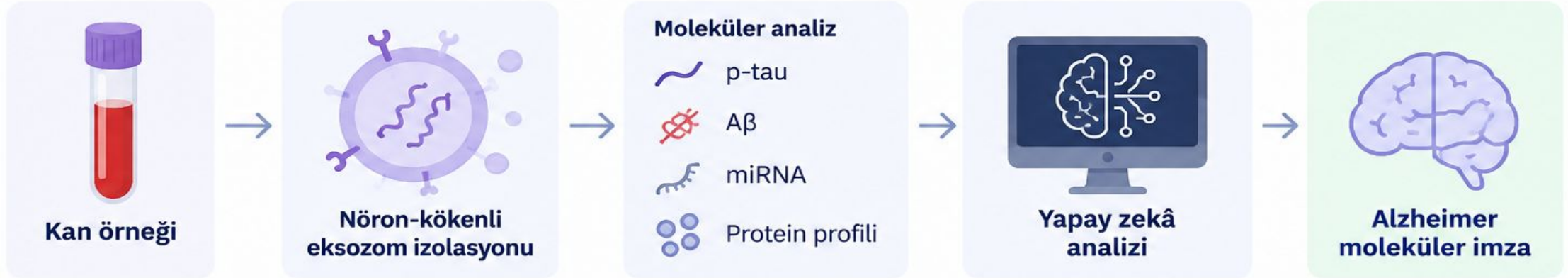
Sonuç: YZ, farklı veri kaynaklarını birleştirerek Alzheimer tanısında daha erken, daha doğru ve bireyselleştirilmiş değerlendirme imkânı sunmaktadır; ancak klinik uygulamaya geçişte daha fazla doğrulama çalışmasına ihtiyaç vardır.

Eksozomlar + YZ

Alzheimer araştırmalarında yeni bir alan

Gelecekte, Alzheimer tanısında kan örneğinden izole edilen nöron-kökenli eksozomlar; p-tau, A β , miRNA ve protein profili ile birlikte yapay zekâ (YZ) modellerinde analiz edilebilir. Bu yaklaşım, YZ'nun eksozom yüzey proteinleri, miRNA ve diğeri EV özellikleri arasındaki paternleri aynı anda değerlendirmesine olanak tanır.

Ancak bu yaklaşım, řu anda **araştırma düzeyindedir**; klinik rutine geçmiş bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmemelidir.



“Multimodal AI”

MRI + PET + kan biyobelirteçleri + bilişsel test + genetik + klinik veri + YZ
→ bireyselleştirilmiş biyolojik AD değerlendirmesi



YZ bugün Alzheimer tanısında **hekimin yerini alan bağımsız bir tanı sistemi değildir.**

Gerçek yaşam verilerinde dış doğrulama, cihaz/merkez farklılıkları, algoritmik bias, açıklanabilirlik ve kalibrasyon hâlâ önemli sorunlardır.



Gelecek perspektifi

YZ destekli eksozom analizi, Alzheimer moleküler imzasının daha erken ve doğru saptanmasına yönelik umut vadeden bir araştırma alanıdır.

Alzheimer Tanısının Geleceği: Kan Biyobelirteçleri + Eksozomlar + Yapay Zekâ

Daha erken tanı → Daha doğru değerlendirme → Daha kişiselleştirilmiş tedavi → Daha iyi yaşam kalitesi

“Biyoloji, görüntüleme ve yapay zekânın bulunduğu yerde Alzheimer tanısının geleceği şekilleniyor.”

1. Kan Biyobelirteçleri ve Eksozomlar: Minimal İnvaziv, Büyük Bilgi

Kan biyobelirteçleri

Plazma/serumda ölçülen biyobelirteçler Alzheimer patolojisini yansıtır.

En çok kullanılanlar:

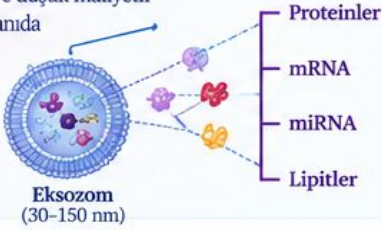
- p-tau217 (en yüksek doğruluk)
- p-tau181
- Aβ42/40 oranı
- NFL (nöronal hasar)
- GFAP (astroglial aktivasyon)

Avantajları:

- Minimal invaziv
- Daha erişilebilir ve düşük maliyetli
- Tarama ve erken tanıda kullanılabilir



Kan örneği



Eksozomlar

- Nöron ve glial hücrelerden salınan 30–150 nm'lik nanoveziküllerdir.
- Protein, lipid, mRNA, miRNA ve diğer molekülleri taşırlar.
- Beyindeki patolojik süreçleri periferik kanda yansıtabilirler.
- Alzheimer için eksozom belirteçleri:
 - Eksozomal Aβ42/Aβ40
 - Eksozomal p-tau (özellikle p-tau217)
 - Tau mRNA/miRNA (miR-21, miR-125b vb.)
 - Nöron özgül eksozom belirteçleri (L1CAM, NCAM)

Avantajları:

- Beyin kökenli, hastalığa özgü sinyal
- Erken patolojik değişiklikleri yakalayabilir
- Kan biyobelirteçlerine ek değer sağlar

2. Yapay Zekâ: Çok Katmanlı Veriden Anlamlı Tanı

Hangi veriler?

- Kan biyobelirteçleri (p-tau217, Aβ42/40, NFL, GFAP)
- Eksozom verileri (protein, miRNA, mRNA profilleri)
- MR görüntüleri (atrofi, bağlantısallık)
- PET görüntüleri (amiloid, tau birikimi)
- Klinik ve demografik veriler (yaş, genetik, bilişsel testler)

Yapay zekâ ne yapar?

- Çok boyutlu veriyi entegre eder
- Karmaşık örüntüleri tanıır
- Hastalığın erken evresini tahmin eder
- Bireysel risk ve progresyon modelleri oluşturur
- Kişiselleştirilmiş tanı ve tedavi planına yol gösterir

Klinik faydalar

- Daha erken tanı
- Daha yüksek doğruluk
- Hastalığın seyrini tahmin etme
- Tedavi yanıtını öngörme
- Kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları

“Yapay zekâ, biyobelirteçler ve görüntüleme verilerini bir araya getirerek Alzheimer tanısında daha doğru, daha erken ve daha kişiselleştirilmiş kararlar alınmasını sağlar.”

3. Entegratif Yaklaşım: Kan → Eksozom → MRI/PET → Yapay Zekâ → Erken Alzheimer Tanısı

1. Kan örneği



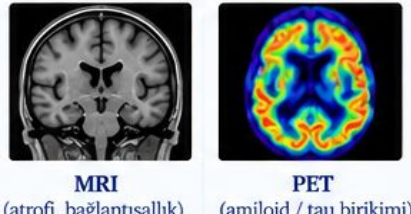
Periferik kandan minimal invaziv örnekleme

2. p-tau217 / Eksozom analizi



Alzheimer ile ilişkili moleküler sinyallerin ölçümü

3. MRI / PET görüntüleme



Yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin değerlendirilmesi

4. Yapay zekâ ile entegrasyon

- Kan biyobelirteçleri
 - Eksozom verileri
 - MRI
 - PET
 - Klinik veriler
- Yapay zekâ modeli (Makine öğrenmesi / Derin öğrenme)
- Çok katmanlı verinin entegrasyonu ve risk tahmini

5. Erken Alzheimer tanısı

- Erken Alzheimer tanısı (preklinik / MCI evresi)
- ✓ Daha erken müdahale
 - ✓ Hastalık progresyonunun yavaşlatılması
 - ✓ Kişiselleştirilmiş tedavi planı



Biyobelirteçler, eksozomlar, nöro görüntüleme ve yapay zekâ birlikte kullanıldığında, Alzheimer tanısı artık daha erken, daha doğru ve daha ulaşılabilir hale geliyor.

Bilim bugün daha yakın bir geleceğe işaret ediyor: Erken tanı, daha fazla zaman, daha fazla yaşam.

TEDAVİ



DAHA SAĞLIKLI YARINLAR...



Alzheimer Patogenezi

Karmaşık ve çok faktörlü bir süreç

DAHA FAZLA
BİLGİ DAHA İYİ
YARINLAR...

Alzheimer hastalığının tanımı, dinamik bir değişim süreci içindedir ve henüz tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Pratik açıdan bakıldığında, klinik uygulamada Alzheimer hastalığı; hastalığın nöropatolojik ayırt edici özellikleri olan kümelenmiş β -amiloidden oluşan **amiloid plaklar** ve kümelenmiş tau proteininden oluşan **nörofibriler yumaklar** ile ilişkili biyobelirteç kanıtlarının eşlik ettiği bilişsel bozulmadır.

Çok faktörlü bir süreç



Alzheimer patogenezi çok faktörlüdür ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

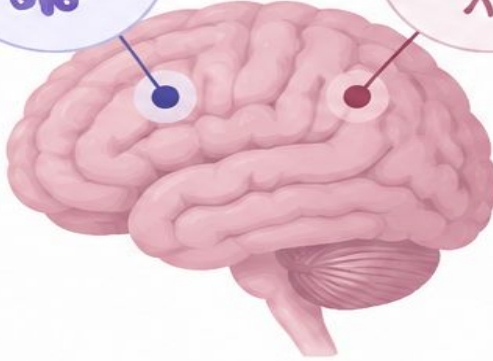


Hastalığın gelişiminde rol oynayan patojenik yollar ortaya atılmıştır.

Amiloid plaklar
 β -amiloid ($A\beta$)



Nörofibriler yumaklar
Tau proteini



Temel mekanizmalar

- 1 Kolinerjik ve glutamaterjik hipotezler
- 2 Amiloid-beta ($A\beta$) birikimi
- 3 Tau proteini fosforilasyonu
- 4 Nörofibriler yumakların (NFT'ler) oluşumu
- 5 Nöroinflamasyon
- 6 Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres

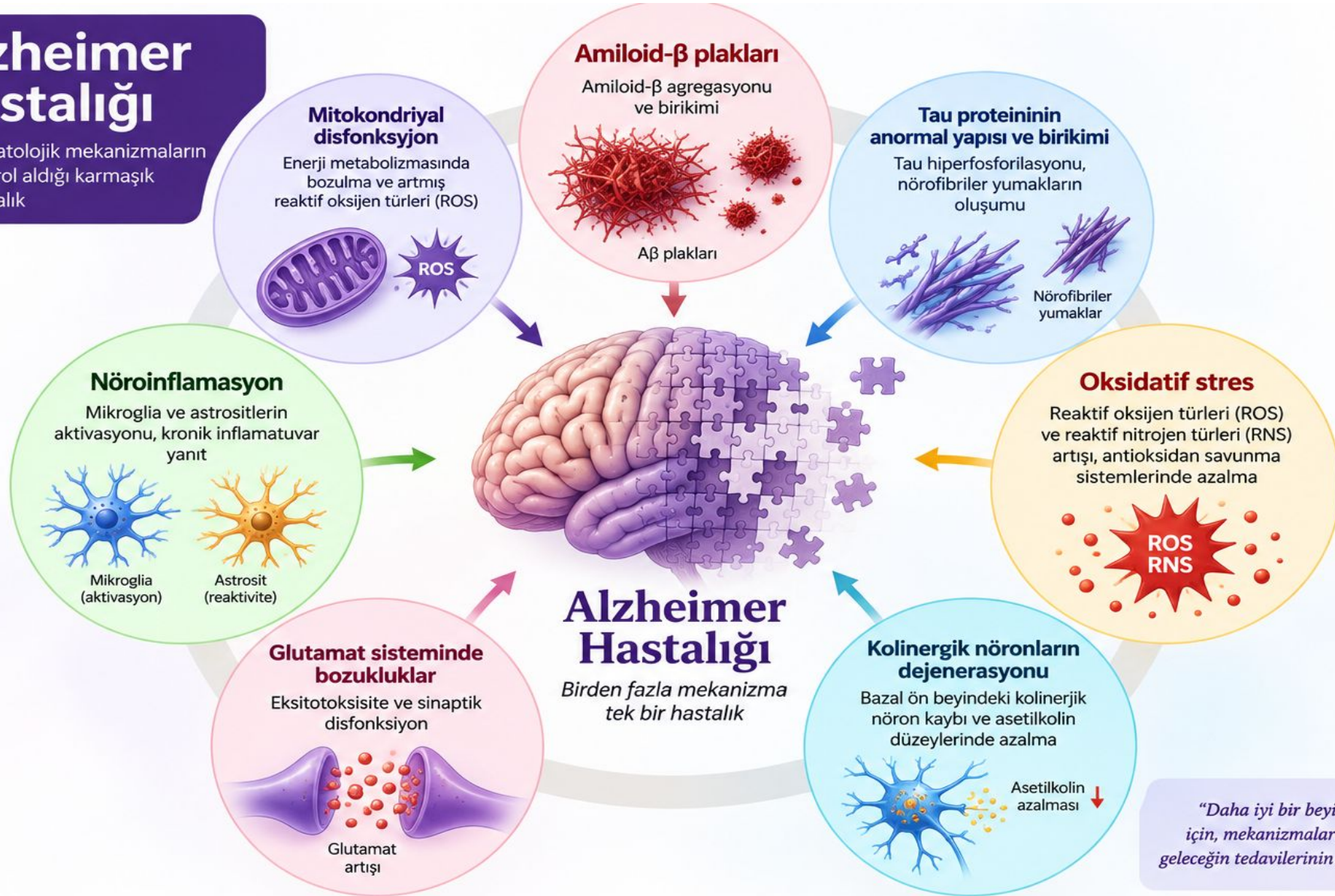


Güncel literatür

Alzheimer patogenezinin açıklayan temel süreçler, hastalığın ayrılmaz ve birbirini pekiştiren bileşenleri olarak ele alınmaktadır.

Alzheimer Hastalığı

Çoklu patolojik mekanizmaların birlikte rol aldığı karmaşık bir hastalık



"Daha iyi bir beyin sağlığı için, mekanizmaları anlamak geleceğin tedavilerinin yolunu açar."

Kolinerjik Hipotez

Alzheimer hastalığında kolinerjik sistemin rolü



Temel görüş

Kolinerjik nöronların dejenerasyonunun Alzheimer hastalığının (AH) temel bir unsuru olduğu ve bilişsel gerilemeyle yakından ilişkili olduğunu varsayan hipotezdir.



Asetilkolinin rolü

Asetilkolin (ACh), öğrenme ve hafıza süreçlerinde kritik bir nörotransmitterdir; beyin fonksiyonlarında hayati bir rol oynar.



AH'da neler olur?

AH sürecinde kolinerjik nöronal aktivite azalır ve kolinerjik nöronlar ölür. Bu durum, korteks ve hipokampusta kolinerjik iletimin bozulmasına yol açar; sonuçta bilişsel işlevler etkilenir.



Tedavi yaklaşımı

Bu hipoteze dayanarak, **rivastigmin**, **galantamin** ve **donepezil** gibi asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler) tedaviye girmiştir.



Mekanizma

Asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesini inhibe ederek sinaptik aralıkta ACh'nin yıkımını önler. Kolinerjik etkileri artırır, nöronal aktiviteyi destekler ve hafıza ile öğrenme yeteneklerini geliştirir.



Sınırlılıklar

Etkileri sınırlıdır ve hastalığın ilerlemesini durdurmazlar. Bu ilaçlar, orta dereceli demans tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır.



Sonuç

Kolinerjik hipotez, AH patogenezi açıklayan ilk hipotezlerden biridir; ancak hastalığın birincil nedenlerini değil, yalnızca semptomlarını açıklar. Günümüzde kısmen doğru kabul edilmekle birlikte, patogenezin tek mekanizması olarak yetersiz görülmektedir.

Birinci Kuşak Kolinesteraz İnhibitörleri

Kolinerjik hipotezi klinik uygulamaya dönüştüren dört ilaç, 1993–2001)

Asetilkolin düzeyini artırarak kognitif semptomlarda geçici iyileşme sağlarlar.



“Kolinerjik sistemin desteği, semptomatik tedavinin temel taşlarından biridir.”

	Takrin	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
İlaç	1993	1996	2000	2001
Onay yılı	AChE + BuChE (seçici olmayan)	AChE (seçici)	AChE + BuChE	AChE + allosterik nikotinik modülasyon
Enzim inhibisyonu	Tablet/kapsül	Tablet, orodispersibl tablet	Kapsül, oral solüsyon, transdermal bant	Tablet, uzatılmış salım kapsül
Formülasyon	Oral, günde 4l	Oral, günde tek doz	Oral veya transdermal bant	Oral, günde 1–2 kez (uzatılmış salım)
Uygulama	Oral, günde 4 kez	Bulantı, bradikardi	Gastrointestinal yan etkiler (oral), cilt reaksiyonları (bant)	Gastrointestinal yan etkiler
Önemli yan etkiler	Hepatotoksisite (en ciddi yan etki)			
Yapısal özellik				
Klinik not	İlk FDA onaylı Alzheimer ilacı.	En yaygın kullanılan kolinesteraz inhibitörü.	Oral ve transdermal formu bulunur; GI yan etkiler daha azdır.	Ek olarak nikotinik reseptör pozitif allosterik modülatörüdür.



Ortak kısıtlılık

- Altta yatan nörodejenerasyonu durdurmazlar.
- Tamamen **semptomatik ve geçici fayda** sağlarlar (ortalama ADAS-Cog iyileşmesi ~2–4 puan).
- Etkileri tipik olarak **6–12 ay sonra azalma eğilimindedir** (“etki tavanı”).
- Yaşlı hastalarda **periferik kolinerjik yan etkiler** sık görülür (bulantı, ishal, bradikardi, senkop).

Sınırlı
semptomatik
fayda



Klinik mesaj

- ✓ Hafif–orta evre Alzheimer’da semptom kontrolü için yararlıdır.
- ✓ Hastaya ve tolere edilebilirliğe göre kişiselleştirilmiş seçim yapılmalıdır.
- ✓ Kognitif, davranışsal ve günlük yaşam aktivitelerinde geçici iyileşme sağlar.

“Daha iyi bir yaşam kalitesi için, doğru hastada, doğru zamanda.”



Semptomatik tedaviden hastalık modifiye edici tedavilere doğru...

Glutamaterjik Hipotez

Alzheimer hastalığında glutamaterjik sistemin rolü



Temel görüş

Glutamaterjik hipotez, santral sinir sistemindeki (SSS) temel uyarıcı nörotransmitter olan glutamatin (Glu) disregülasyonunun, Alzheimer hastalığının (AH) patogenezinde kilit bir rol oynadığını öne sürmektedir.



Normal glutamaterjik iletim

Normal koşullar altında glutamat; sodyum ve kalsiyum girişine aracılık etmek üzere N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive eder. Magnezyum, aşırı uyarılmayı önlemek amacıyla NMDA kanalını bloke eder.



Alzheimer'da NMDA aşırı aktivitesi

Alzheimer hastalığında NMDA reseptörlerinin aşırı aktivitesi, magnezyumun yerinden uzaklaşmasıyla nöronlara aşırı iyon girişine neden olur.



Sonuç: Eksitotoksisite

Aşırı kalsiyum girişi nöronal hasara yol açar; sinaptik aralıktaki uyarıcı amino asitlerin nörotoksitesini artırır ve nöronal apoptozu tetikler.



Tedavi yaklaşımı

Memantin gibi NMDA reseptör antagonistleri kullanılarak bir tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Memantin, orta ila ileri evre demans tedavisi için ruhsatlandırılmış olup hem tek başına hem de Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) ile kombinasyon hâlinde kullanılmaktadır.



Güncel görüş

Memantin genellikle ikinci basamak tedavi ilacı olarak tercih edilmektedir. Glutamaterjik sistemdeki bozukluklar, hastalığın bağımsız bir nedeni olarak ele alınmak yerine; sıklıkla diğer mekanizmaları destekleyen, ikincil ve henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış bir olgu olarak değerlendirilmektedir.

İkinci Kuşak: Glutamaterjik Yolun Hedeflenmesi

Memantin

(Ticari adı: Namenda®)

Non-kompetitif bir NMDA reseptör antagonisti

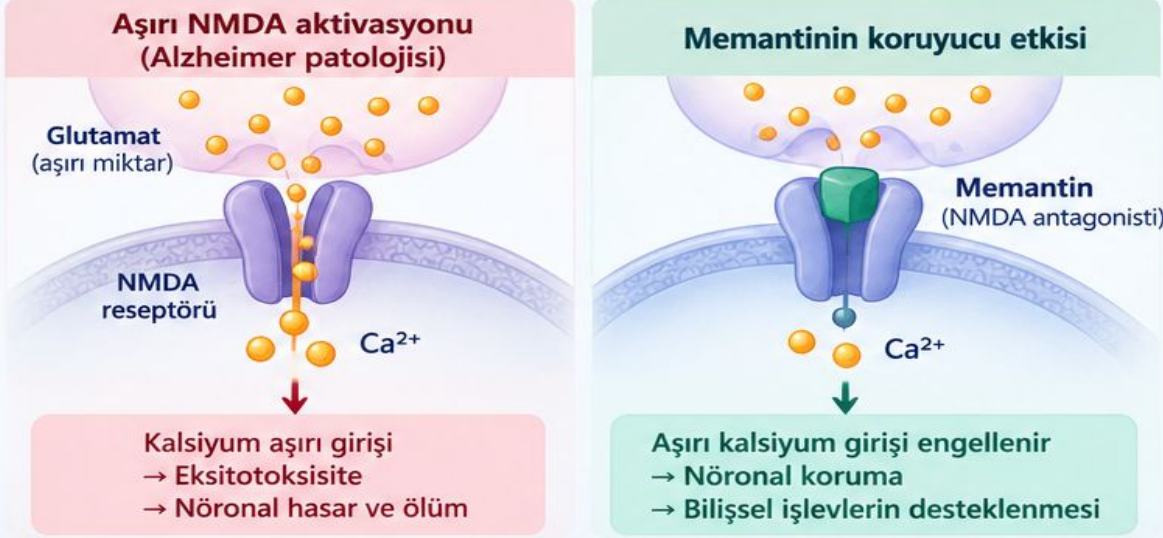
 **2003**
FDA onayı

*"Glutamaterjik eksitotoksisiteyi
azaltarak nöronları korur
ve bilişsel işlevleri destekler."*



Etki Mekanizması

Alzheimer'da, sinaps dışı glutamat tarafından NMDA reseptörlerinin kronik ve aşırı uyarılması, hücre içine aşırı kalsiyum girişi, oksidatif stres ve nöronal ölüme (eksitotoksisite) yol açar. Memantin, orta afiniteli, voltaja bağlı, non-kompetitif bir NMDA reseptör antagonisti olarak, kanalı açık durumdayken bloke eder ve hızlı ayrışma kinetiği sayesinde normal sinaptik iletimi önemli ölçüde bozmaz.



Klinik Özellikler

 Onay yılı	2003
 Formülasyon	Tablet, oral uygulama
 Günlük doz	Orta-şiddetli Alzheimer'da, günde 1-2 kez (standart doz 20 mg/gün)

Klinik Bulgular

- Orta-şiddetli Alzheimer'da semptomları iyileştirir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir.
- Kolinerjik sınıfın aksine, yaygın yan etkileri baş dönmesi, baş ağrısı ve kabızlıktır.
- Hafıza, dikkat ve günlük yaşam aktivitelerinde fayda sağlayabilir.

Yaygın Yan Etkiler



Bulantı



Baş dönmesi



Kabızlık



Tedavideki Yeri

Genellikle kolinerjik inhibitörlerle kombinasyon halinde kullanılır ve orta-şiddetli Alzheimer hastalarında önerilir.



Önemli Nokta:

Kolinesteraz inhibitörleriyle rekabet etmez, onları tamamlar — tamamen bağımsız bir mekanizma ile etki gösterir.

Farklı mekanizmalar, daha iyi bir gelecek için.



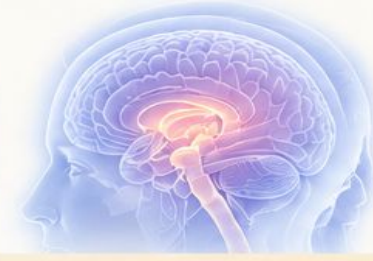
Nöronları korumak,
yaşam kalitesini desteklemek.

İkinci Kuşak: Kombinasyon Tedavisi

Donepezil + Memantin (Namzaric®)

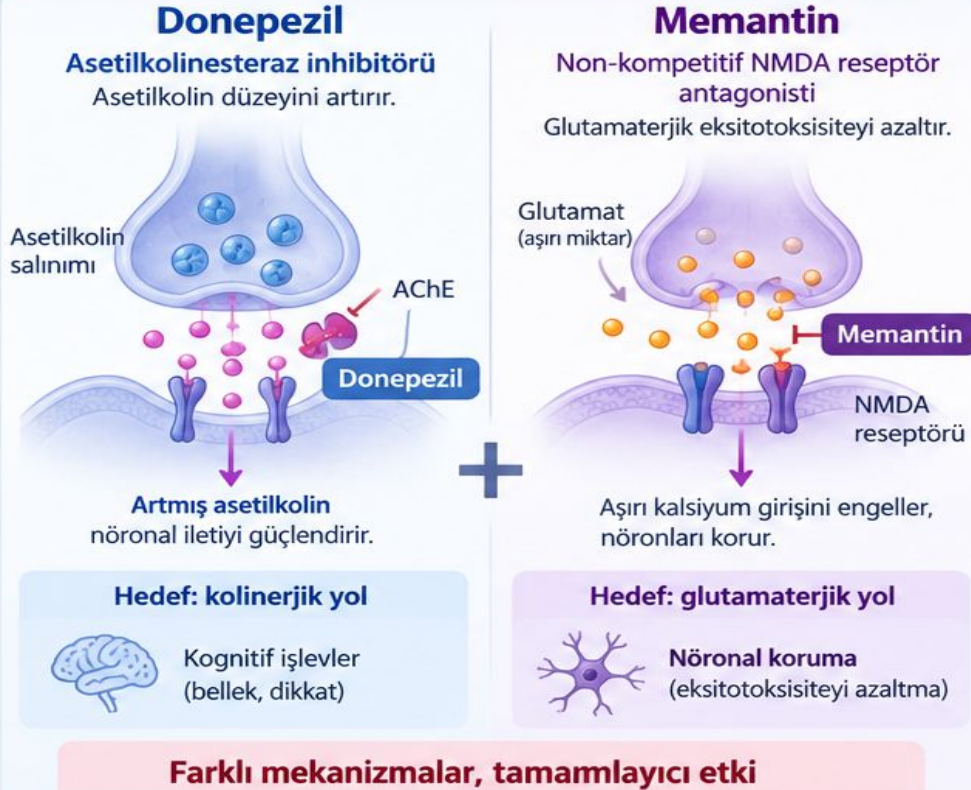
İki bağımsız yolu hedefleyerek Alzheimer tedavisinde sinerjik etki

2014
FDA onayı



"Farklı mekanizmalarla daha iyi bir klinik yanıt."

İki Tamamlayıcı Mekanizma



Bu Kombinasyon Neden Mantıklı?

- ✓ Kolinerjik inhibitörler ve memantin, tamamen bağımsız iki patofizyolojik yol (kolinerjik ve glutamaterjik) üzerinden etki eder.
- ✓ Etkileri rekabetçi değil, katkısaldır.
- ✓ Aynı dönemde yapılan çalışmalarda, denenen diğer semptomatik yaklaşımlara göre daha üstünlük gösteremese de, kombinasyon tedavisi iyi tolere edilen ve klinik olarak anlamlı fayda sağlayan bir seçenektir.
- ✓ Yaşlı hastalarda sık görülen komorbiditelerle uyumlu, pratik bir tedavi yaklaşımıdır.



Beklenen Klinik Fayda

- Kognitif işlevlerde iyileşme / stabilizasyon
- Günlük yaşam aktivitelerinde yarar
- Hastalığın ilerlemesini yavaşlatma potansiyeli

Tarihçe ve Klinik Notlar



2014

Donepezil + memantin kapsülü (Namzaric®) FDA tarafından orta-şiddetli (hafif değil) Alzheimer için onaylandı.



Hedef hasta grubu

Orta-şiddetli Alzheimer hastaları



Klinik veriler

Orta-şiddetli Alzheimer çalışmalarında donepezil monoterapisine kıyasla küçük ama anlamlı bir iyileşme gösterdi; klinik fark sınırlıdır.



Güvenlilik

Genellikle iyi tolere edilir.



Plaseboya Üstünlük Gösterilemeyen Yaklaşımlar

Aynı dönemde yapılan çalışmalarda, aşağıdaki tedavilerin Alzheimer'da plaseboya anlamlı üstünlük sağlayamadığı gösterilmiştir:

- Yüksek doz E vitamini
- Ginkgo biloba
- Statinler
- NSAİ'ler (non-steroid antiinflamatuar ilaçlar)



Temel hedef:

İlaç rejimini basitleştirmek ve tedaviye uyumu artırmak.



"Daha iyi bir bilişsel işlev, daha bağımsız bir yaşam."

A β Plak Hipotezi

Alzheimer hastalığında amiloid-betanin rolü



Temel görüş

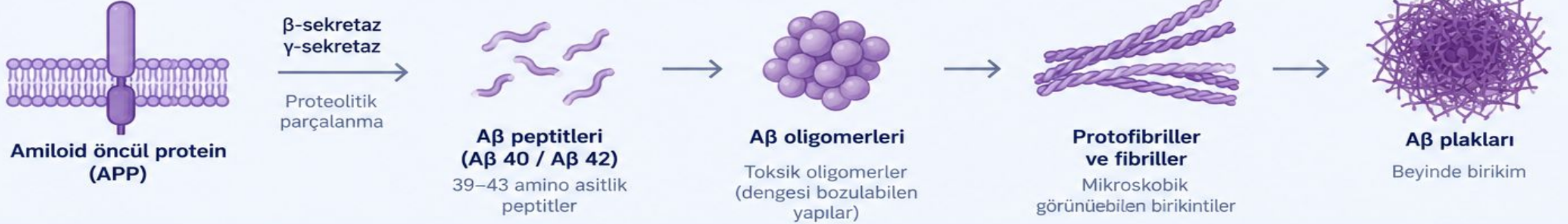
A β 'nin birikimi, sinapslarda ve bunların bağlantılarında atrofiye yol açarak nöron ölümüne neden olur.



A β nedir?

A β , amiloid öncül proteininden (APP) α -sekretaz, β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimlerinin rol aldığı proteolitik bir parçalanma süreciyle oluşan, suda çözünen küçük bir peptiddir.

A β oluşum süreci



Nasıl hasar verir?

- A β peptitleri nörotoksisiteye yol açar.
- İyon kanalları, membran proteinleri ve reseptörlerle etkileşerek normal hücre sinyal iletimini bozar.
- Oligomerler sinaptik disfonksiyona neden olur.
- Bunun sonucunda nöron ölümü gerçekleşir.



Genetik ve diğer faktörler

- Presenilin-1 (PS1) genindeki mutasyonlar A β üretimini artırabilir.
- APP'nin parçalanmasındaki anormallikler, özellikle A β 40 ve A β 42 gibi toksik oligopeptitlerin oluşumunu kolaylaştırır.



Başlıca sonuçlar



Oksidatif stres

Hücre hasarı



Mitokondriyal disfonksiyon

Enerji metabolizmasında bozulma



Nöroinflamasyon
İnflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi



Sinaptik disfonksiyon
Hücreler arası iletimde bozulma



Eksitotoksisite
Aşırı uyarılma ile nöronal hasar

Alzheimer Hastalığında Mitokondriyal Disfonksiyon ve Oksidatif Stres

Hücresel enerji bozukluğu ve oksidatif hasarın rolü



Temel görüş

Alzheimer hastalığının (AH) erken evrelerinde belirginleşen oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, çeşitli patojenik yolların kesişim noktasını oluşturur.



Mitokondrinin normal işlevleri

Mitokondri; hücresel enerji (ATP) üretimi, redoks homeostazının korunması, apoptoz, steroid biyosentezi ve kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar.

AH'de patojenik süreç



Mitokondriyal disfonksiyon

A β ve tau birikimi enzimatik işlevleri bozar.



Reaktif oksijen türleri (ROS) artışı

Mitokondriyal membran potansiyeli bozulur, ATP sentezi azalır.



Oksidatif stres

ROS ve RNS birikimi lipid peroksidasyonu, protein ve nükleik asit hasarına yol açar.



Hücresel hasar

Oksidanların üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki dengesizlik nöronal hasarı hızlandırır.



Nöron ölümü

Oklıkla oksidatif hasar gözlenir; bu durum yaşlanma sürecini ve nöronal ölümü hızlandırır.



Beynin özel durumu

Beyin, diğer organlara kıyasla yaklaşık %20 daha fazla oksijen tüketir; bu da onu ROS ve reaktif nitrojen türlerine (RNS) karşı özellikle savunmasız kılar.



Sonuç

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, AH'de nöronal hasarın önemli bir nedenidir ve A β ile nörofibriler yumaklar gibi diğer patojenik mekanizmalarla yakından ilişkilidir.

Alzheimer Hastalığında Nöroenflamasyon

Mikroglial aktivasyon ve inflamatuvar yanıtın rolü



Temel görüş

Nöroenflamasyon ve mikroglial aktivasyon, Alzheimer hastalığının (AH) patogenezi ve ilerlemesinde temel bileşenler olarak yaygın biçimde kabul edilmektedir.



Mikroglial aktivasyon

Merkezi sinir sisteminde (MSS) bağışıklık yanıtları, mikrogliaların A β 'yi tanımasıyla tetiklenir. Bu durum, proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve hücre ölümü yollarının aktivasyonuna yol açar.



Kronik inflamasyonun etkileri

Başlangıçta koruyucu olabilen inflamatuvar yanıt, mikrogliaların kronik aktivasyonu ile A β temizliğini bozar, tau hiperfosforilasyonunu teşvik eder, plak birikimi ile nöronal hasara katkıda bulunur.



NLRP3 inflamazomu

Mikroglialarda A β , NOD benzeri reseptör ailesi pirin alanı içeren 3 (NLRP3) inflamazomunun aktivasyonunu teşvik eder. Bu, A β ile etkileşime giren ve böylece A β agregasyonunu artıran, CARD içeren apoptoz ilişkili benek benzeri protein (ASC) kümelerinin salınmasını tetikler.



Sonuç

Nöroenflamasyon; proinflamatuvar sitokinlerin artışı, A β birikimi, tau patolojisi ve nöronal hasar ile sonuçlanarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur.

Üçüncü Kuşak - Amiloid Karşıtı İmmünoterapi

İmmünoterapi Çağı: Başarıdan Önce On Yıllarca Süren Başarısızlıklar

2000'den sonra ilaç endüstrisinin odağı doğrudan beta-amiloidi hedeflemeye kaydı; ancak on yılı aşkın süre her büyük yaklaşım Faz 3'te başarısız oldu.

"Amiloidi hedeflemek mantıklı görünüyordu, ancak erken monoklonal antikorlar klinik fayda sağlayamadı."

	Bapineuzumab	Solanezumab	Semagacesat	Verubeseset
İlaç	Bapineuzumab	Solanezumab	Semagacesat	Verubeseset
Hedef / Mekanizma	Anti-A β antikor (N-terminal epitop)	Çözünür monomerik A β 'ya karşı antikor	Gama-sekretaz inhibitörü (A β üretimini azaltır)	BACE1 (beta-sekretaz) inhibitörü
Şematik gösterim				
Çalışma sonucu	Anlamli kognitif fayda yok; yüksek beyin ödemi (ARIA-E)	Üç Faz 3 çalışması (EXPEDITION) birincil sonlanıma ulaşamadı	Kognisyonda kötüleşme ve deri kanserinde artış	Klinik fayda yok; bazı kognitif ölçümlerde kötüleşme
Durdurulma yılı	2012 (Faz 3'te durduruldu)	2016 ve 2020 (Faz 3'te durduruldu)	2010 (Faz 3'te durduruldu)	2018 (Faz 3'te durduruldu)



Önemli ders:

Sadece amiloid üretimini azaltmak (sekretaz inhibisyonu) yeterli değildir ve zararlı da olabilir; mevcut amiloidi temizlemek ve hastalığın daha erken evrelerinde müdahale etmek daha başarılı bir yaklaşım olduğunu kanıtladı — bu ders, yeni kuşak amiloid karşıtı antikorların tasarımını şekillendirdi.



Yeni yaklaşımlar

- ✓ Daha seçici antikorlar (ör. lecanemab, donanemab)
- ✓ Erken evrede müdahale
- ✓ Biyobelirteçlerle hasta seçimi
- ✓ Amiloid dışı hedeflerin de entegrasyonu



"Geçmişteki deneyimler, daha başarılı ve güvenli tedavilere yol gösterir."

Başarısızlıklar da ilerlemenin bir parçasıdır.

Aducanumab (Aduhelm®)

Ticari adı Aduhelm® — onaylanan ilk amiloid karşıtı antikor

“Amiloid hedeflemek
Alzheimer tedavisinde
yeni bir dönemin başlangıcı oldu.”



7 Haziran 2021
FDA hızlandırılmış onay



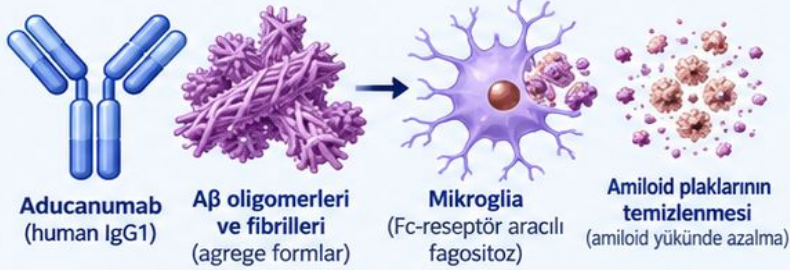
1 Kasım 2024
FDA onayı geri çekildi

2026 itibarıyla
Aducanumab (Aduhelm®)
FDA onaylı değildir.



Etki Mekanizması

Aducanumab, beta-amiloidin agrege formlarına (özellikle **oligomerler ve fibriller**) seçici olarak bağlanan **human IgG1** monoklonal antikorudur. Fc-reseptör aracılı mikrogial fagositozu aktive ederek beyin plaklarının temizlenmesini sağlar ve amiloid yükünü azaltır.



Klinik Çalışmalar (EMERGE ve ENGAGE, Faz III)

Her iki çalışmada da aducanumab doz bağımlı olarak amiloid PET görüntülemesinde plak yükünü anlamlı şekilde azalttı.

Çalışma	Primer sonlanım	Sonuç
EMERGE (n≈1.600)	Klinik yarar (kognitif/yetiyimi)	Yüksek dozda anlamlı yarar gösterdi
ENGAGE (n≈1.600)	Klinik yarar (kognitif/yetiyimi)	Primer sonlanıma ulaşamadı



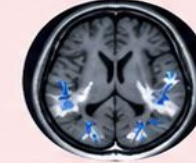
Sonuç: Amiloid PET'teki azalma her iki çalışmada tutarlı olmakla birlikte, klinik etkinlik sonuçları uyumsuzdu.



Güvenlilik

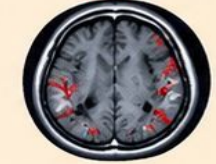
Aducanumab ile en önemli riskler amiloid ilişkili görüntüleme anomalileridir (**ARIA**):

ARIA-E (vazojenik ödem)



- Genellikle asemptomatik
- Baş ağrısı, konfüzyon, görme bozukluğu görülebilir

ARIA-H (mikrohemoraji, hemosiderin birikimi)



- Mikrohemoraji
- Sıklıkla asemptomatik



**TEDAVİ SIRASINDA DÜZENLİ
MRI İLE İZLEM ÖNERİLİR.**



Düzenleyici Süreç ve Tarihçe



7 Haziran 2021

FDA hızlandırılmış onay

Amiloid plak azalması (surrogate sonlanım) temelinde onay verildi.



31 Ocak 2024

Biogen, geliştirme ve ticarileştirme faaliyetlerini durdurdu

Stratejik öncelikler ve kaynak dağılımı nedeniyle; güvenlik veya etkinlik endişeleriyle ilişkili olmadığı belirtildi.



1 Kasım 2024

FDA, hızlandırılmış onayı geri çekti

Klinik fayda doğrulanmadığı için onay resmen geri çekildi.



Klinik Notlar

- Onay, amiloid plak azalmasına dayanarak verilmiş, ancak klinik fayda yeterince kanıtlanamamıştır.
- Orta-şiddetli Alzheimer hastalarında çalışılmıştır.
- Biyobelirteç değişimi ile klinik yarar arasındaki ilişkinin karmaşıklığını göstermiştir.



Bilimsel mirası: Aducanumab, anti-amiloid tedaviler için yeni bir dönemin kapısını açtı; ancak klinik yarar ile biyobelirteç değişimi arasındaki ilişkinin önemini de gösterdi.

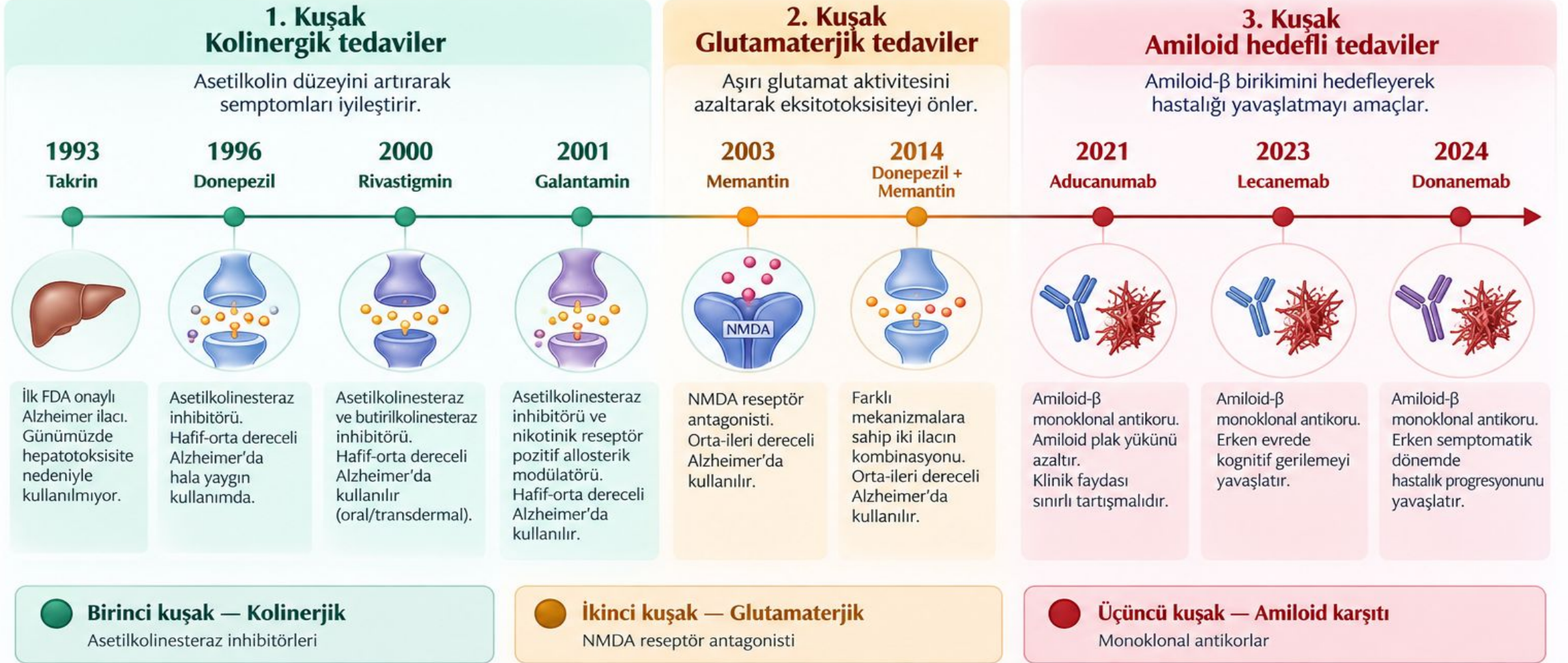
FDA Onaylı Alzheimer İlaçlarının Zaman Çizelgesi

1993'ten 2024'e — Moleküler hedeflere göre üç farklı ilaç kuşağı

Semptomatik tedavilerden hastalık modifiye edici tedavilere doğru...

"Alzheimer tedavisinde
her yeni ilaç, daha iyi bir gelecek için
atılmış önemli bir adımdır."

Daha erken tanı
Daha etkili tedavi
Daha iyi yaşam kalitesi



Geçmişten geleceğe, Alzheimer tedavisinde bilim ilerliyor.

Daha erken tanı

Daha etkili tedaviler

Daha iyi yaşam kalitesi

TEDAVİ

Alzheimer hastalığında güncel durum ve gelecekteki yaklaşımlar



1 Onaylanan hastalık modifiye edici tedaviler

- Anti-amiloid monoklonal antikörler Alzheimer tedavisinde önemli bir değişim oluşturmıştır.
- Leqembi** (lecanemab) 2023'te, **Kisunla** (donanemab) 2024'te FDA onayı almıştır.
- Bu tedaviler, hafif bilişsel bozukluk veya hafif demans evresindeki Alzheimer hastalarında başlanmaktadır.



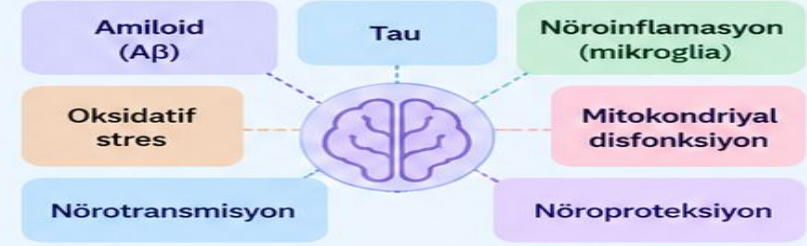
Leqembi®
(lecanemab)
FDA onayı: 2023



Kisunla®
(donanemab)
FDA onayı: 2024

2 Araştırmalar amiloidin ötesine genişliyor

- 2026 ilaç geliştirme programları yalnızca A β 'yi değil; **tau**, **nöroinflamasyon**, **oksidatif stres**, **metabolik/mitokondriyal mekanizmalar**, **nörotransmisyon** ve **nöroprotektif yollar** gibi çok sayıda hedefi araştırmaktadır.
- Aktif programlarda küçük moleküller, biyolojik tedaviler ve yeniden konumlandırılan ilaçlar birlikte yer almaktadır.



3 İmmünoterapi önemli bir araştırma alanı

- Pasif immünoterapinin yanında aktif immünizasyon/aşı yaklaşımları da araştırılmaktadır.
- 2026 pipeline'ında tau **hedefli** aktif immünoterapi adayları klinik geliştirme aşamasındadır.



Aşı
(aktif immünizasyon)



Monoklonal antikörler
(pasif immünoterapi)

4 2026 Alzheimer ilaç pipeline'ı

1 Ocak 2026 itibarıyla (Alzheimer's Association verileri)



158
ilaç adayı



192
klinik çalışma

Klinik gelişim evreleri

36
Faz III

84
Faz II

45
Faz I



Adayların yaklaşık %73'ü hastalığın ilerlemesini yavaşlatmayı hedefleyen hastalık-hedefli tedavilerdir.



Geleceğin yaklaşımı

Tek bir hedef yerine, Alzheimer'ın çok faktörlü patofizyolojisini hedefleyen biyobelirteç temelli ve kombinasyon tedavileri.



Aşı stratejileri

1. Aktif immünizasyon (Profilaktik/Terapötik aşılar)



- Vücutta kendi antikor üretimini uyarır
- Uzun süreli bağışıklık sağlayabilir
- Amiloid- β veya tau'ya karşı geliştirilmektedir

Örnekler: ACI-24, CAD106, UB-311

2. Pasif immünizasyon (monoklonal antikorlar)



- Dışarıdan hazır antikor verilir
- Hızlı etki başlangıcı
- Düzenli uygulama gerekir
- Daha çok tedavi ama 'aşı benzeri' yaklaşım

Örnekler: aducanumab, lecanemab, donanemab

3. Çoklu hedefli / yeni nesil aşılar



- Hem amiloid hem tau'yu hedefleme
- Nöroinflamasyonu modüle etme
- T hücre yanıtını düzenleme
- Daha güvenli ve etkili tasarımlar

Örnekler: ALZ-101, BNT116 (mRNA)



Hedef

Alzheimer hastalığının başlamasını önlemek, ilerlemesini yavaşlatmak veya hastalığın erken evrelerinde beyin hasarını sınırlamak.

"Daha sağlıklı bir gelecek..."

Aşı / Aday	Hedef	Platform	Geliştirme Aşaması (2025-2026)	Temel Özellik / Not
ACI-24 (AC Immune)	Amiloid- β (A β)	Peptid aşı	Faz IIb	Erken Alzheimer'da bilişsel bozulmayı yavaşlatma potansiyeli. Güvenlik profili iyi.
CAD106 (Novartis)	Amiloid- β (A β)	Peptid aşı (VLP)	Faz IIb (aktif)	Güçlü antikor yanıtı, uzun süreli immünite.
UB-311 (Vaxxinity)	Amiloid- β (A β)	Peptid aşı	Faz II	Erken evre Alzheimer'da plak birikimini azaltma hedefi.
BNT116 (BioNTech)	Tau	mRNA aşı	Faz I/II (aktif)	Tau'ya karşı güçlü immün yanıt hedefleniyor. Kanser aşılardaki mRNA teknolojilerine dayanıyor.
ALZ-101 (Alzheon)	Amiloid- β + Tau	Peptid aşı (çoklu hedef)	Faz I/II	Hem A β hem tau'ya karşı bağışıklık yanıtı.
AD-α-syn (Araştırma)	α -sinüklein (vasküler/demans ilişkili patolojiler)	Peptid aşı	Preklinik	Karışık patolojilerde kullanım potansiyeli.

Karşılaşılan Zorluklar



Sınırlı klinik etkinlik



Otoimmün yanıt riski (meningoensefalit)



Kan-beyin bariyerini aşma zorluğu



Heterojen hasta popülasyonu



Erken evrede tanı gerekliliği



Gelecek Perspektifi

- Daha güvenli ve etkili yeni nesil aşılar (mRNA, nanopartikül, çoklu hedefli aşılar)
- Erken tanı biyobelirteçleri ile birlikte kişiselleştirilmiş aşı stratejileri
- Önleyici (risk altındaki bireylerde) kullanım potansiyeli
- Kombinasyon yaklaşımları (aşı + monoklonal antikor + yaşam tarzı müdahaleleri)
- 2030'a doğru, hastalığı değiştiren (disease-modifying) aşılardan klinik kullanıma girmesi umut ediliyor.

"Umut Mükün..."

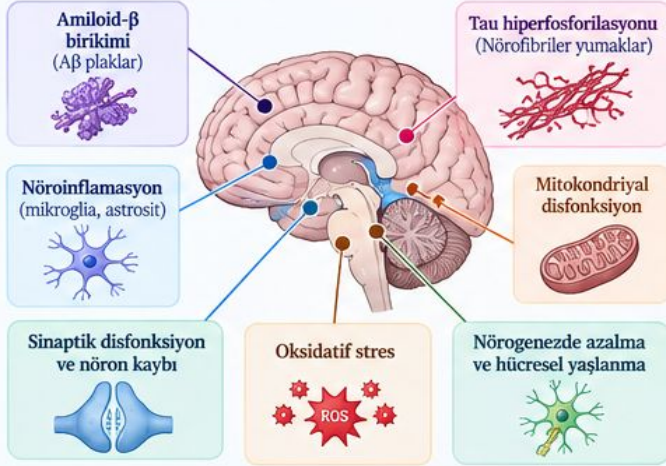
Alzheimer Hastalığında Yeni Tedavi Yaklaşımları

Daha Fazla Hedef, Daha Büyük Umud

“Alzheimer tedavisinin geleceği tek bir hedefte değil, çoklu hedefli yaklaşımlardadır.”
Kruk-Slomka et al. Pharmaceuticals 2025

1. Alzheimer Patofizyolojisi ve Tedavi Hedefleri

Alzheimer, çok faktörlü bir hastalıktır; bu nedenle çoklu hedefli tedaviler gereklidir.



2. Anti-Amiloid Monoklonal Antikorlar (Pasif İmmünoterapi)

Aβ plaklarını hedefleyerek hastalık sürecini yavaşlatmayı amaçlar.

İlaç	Hedef	Klinik durum (2025)	Temel bulgular
Aducanumab	Aβ agregatları	Onaylı (ABD, hızlandırılmış)	Amiloid yükünü azaltır, klinik fayda sınırlı
Lecanemab	Aβ protofibriller	Onaylı (ABD, diğer ülkeler)	Erken evrede bilişsel gerilemeyi yavaşlatır
Donanemab	Aβ piroglutamat formu	Onaylı (ABD vb.)	Amiloid klirensi yüksek, klinik fayda gösterir
Gantenerumab	Aβ fibrilleri	Faz 3	Amiloid azalması ve klinik yarar sinyali
Remternetug	Piroglutamat-Aβ	Faz 3	Yüksek özgüllük, umut verici sonuçlar
Solanezumab	Aβ monomerleri	Sonlandırıldı	Klinik fayda gösterilemedi

Önemli noktalar

- ✓ Amiloid yükünü azaltır, erken evrede daha etkilidir.
- ✓ ARIA (ödem, mikrohemoraji) riski vardır.
- ✓ APOE ε4 taşıyıcılarında ARIA riski daha yüksektir.
- ✓ Düzenli MRG ile güvenlik izlemi gereklidir.



ARIA-E: vazojenik ödem
ARIA-H: mikrohemoraji
(Özellikle APOE ε4 taşıyıcılarında)

3. Alzheimer Aşıları (Aktif İmmünoterapi)

Kendi bağışıklık sistemini Aβ ve/veya tau'ya karşı antikor üretmesi için uyarır.

Aşı / Aday	Hedef	Klinik durum (2025)	Öne çıkan özellik
AN1792	Aβ1-42	Erken faz (durduruldu)	Bazı hastalarda meningoensefalit, ancak ilk önemli kanıt
ABvac40	Aβ1-40	Faz 2	Güvenli, immün yanıt; daha iyi tolerabilite
ACI-24 (CAD106)	Aβ1-15 + taşıyıcı protein	Faz 2b	Uzun süreli immün yanıt, iyi güvenlik profili
UB-311	Aβ peptid fragmanları	Faz 1/2	Çoklu epitope, güçlü immün yanıt
Tau aşıları (ör. ACI-35)	Tau peptidleri	Faz 1/2	Tau patolojisine yönelik aktif immünoterapi

Avantajları

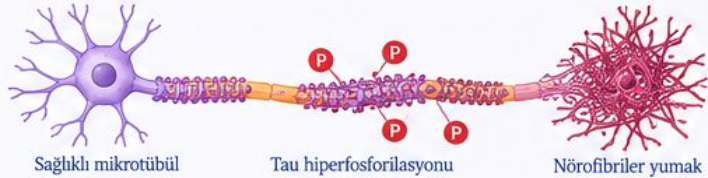
- ✓ Uzun süreli immün yanıt potansiyeli
- ✓ Daha maliyet-etkin olabilir
- ✓ Hastalığı önleme veya çok erken evrede müdahale imkanı

Zorlukları

- ❗ Otoimmün reaksiyon riski
- ❗ Uygun antijen ve adjuvan seçimi
- ❗ Klinik etkinliğin gösterilmesi

4. Tau Hedefli Tedaviler

Tau agregasyonunu, fosforilasyonunu ve yayılımını hedefler.

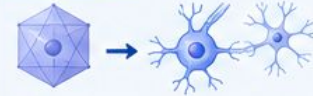


Yaklaşım	Örnek ilaç / strateji	Klinik durum (2025)	Açıklama
Anti-tau antikorları	Zagotenemab, Semorinemab	Faz 2/3	Patolojik tau'ya bağlanma ve yayılımı azaltma
Tau aşıları	ACI-35	Faz 1/2	Tau'ya karşı aktif immün yanıt
Kinaz inhibitörleri	Tideglusib, Safinamid (dolaylı)	Faz 2/3	GSK-3β gibi kinazları inhibe etme
Mikrotübül stabilizatörleri	Epothilon D analogları	Preklinik / Faz 1	Nöronal stabiliteyi artırma
Antisense oligonükleotidler	MAPT ASO'ları	Erken faz	Tau ekspresyonunu azaltma

5. Gen ve Hücresel Tedaviler

Hastalığın temel mekanizmalarını hedefleyen yenilikçi yaklaşımlar.

Gen tedavisi



- Aβ veya tau üretimini azaltma
- Nöroprotektif faktörlerin ekspresyonunu artırma (ör. BDNF, GDNF)
- CRISPR/Cas9 ile risk genlerini hedefleme (ör. APOE, APP, PSEN1/2)

Klinik durum

- ✓ Çoğu yaklaşım şu anda preklinik veya erken klinik fazdadır.
- ✓ Güvenlik, etkinlik ve hedefe yönelik teslimat önemli zorluklardır.
- ✓ Yeni nesil viral vektörler ve gen düzenleme teknolojileri umut vericidir.

Hücresel tedaviler



- Mezenkimal kök hücreler (MSC)
- Nöral kök hücreler (NSC)
- Nöroinflamasyonu azaltma
- Nörogenez ve sinaptik plastisiteyi artırma
- Nöral ağların yeniden yapılandırılmasını destekleme

6. Diğer Yenilikçi Yaklaşımlar

Hastalık patogenezinin farklı yönlerini hedefler.



Nöroinflamasyon modülasyonu
Mikroglia inhibitörleri (ör. CSF1R inhibitörleri), NLRP3 inflamazom inhibitörleri



Mitokondri hedefli tedaviler
Mitokondriyal fonksiyonu destekleyen moleküller (ör. MitoQ, CoQ10, NAD+ artırıcılar)



Tirozin kinaz inhibitörleri
Aβ ve tau sinyal yollarını modüle etme (ör. masitinib, nilotinib)



Sinaptik disfonksiyonun hedeflenmesi
Glutamaterjik ve GABAerjik sistem modulatorleri (ör. memantin kombinasyonları)



Nörogenez ve sinaptik plastisite artışı
BDNF agonistleri, Wnt sinyal yolu modulatorleri, egzersiz ve diyetle desteklenen farmakolojik yaklaşımlar



“Gelecekte Alzheimer tedavisi, tek bir ilaca değil, birden fazla mekanizmayı hedefleyen kombine tedavilere yönelecektir.”



Bilim ilerliyor, umut büyüyor: Daha erken tanı, daha etkili tedaviler, daha iyi bir gelecek

Kruk-Slomka et al. Pharmaceuticals 2025, 18, 1117.

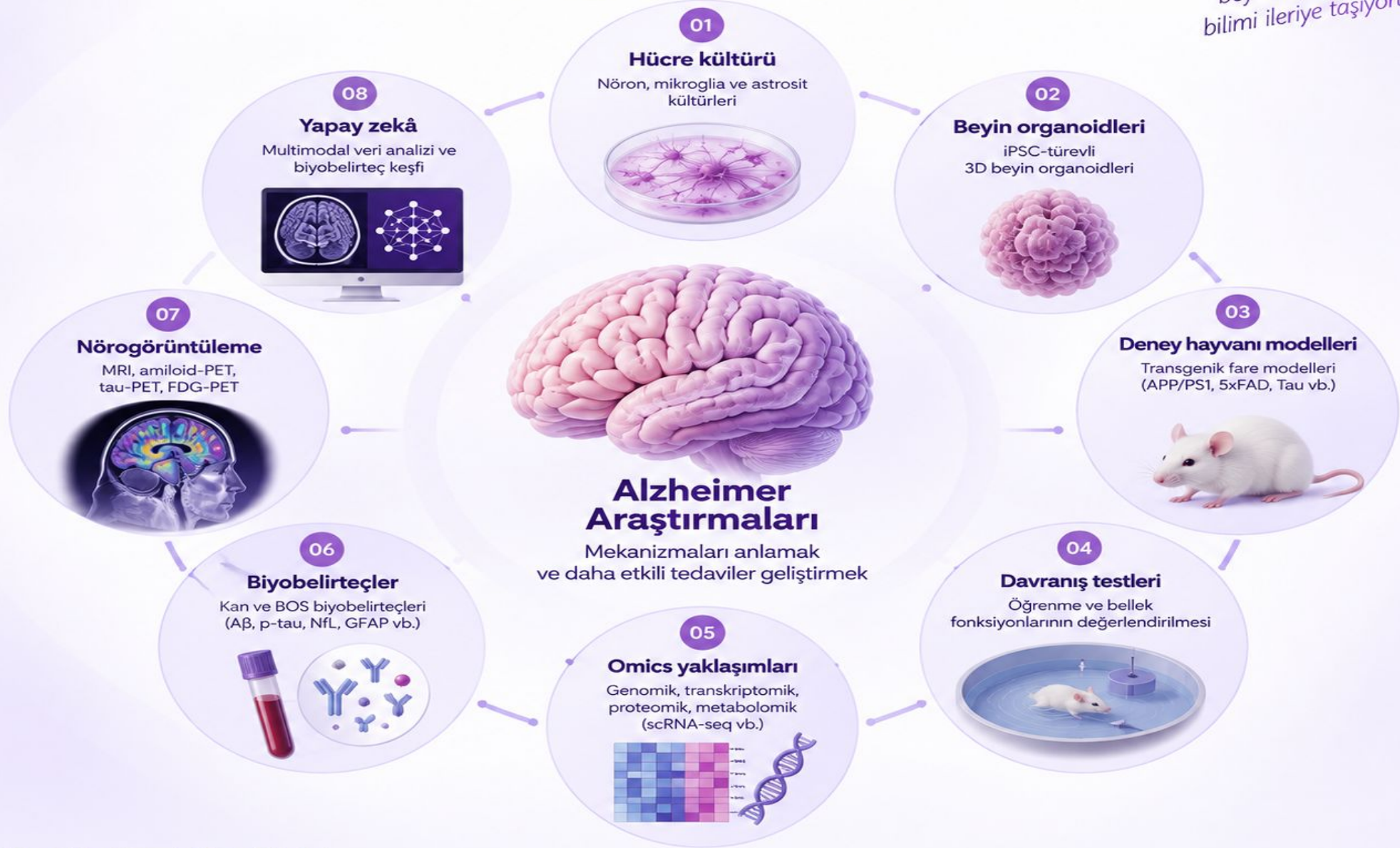
DAHA SAĞLIKLI YARINLAR...

DENEYSEL YÖNTEMLER

FARKINDALIK | DAYANIŞMA | ARAŞTIRMA | DAHA İYİ BİR GELECEK

Alzheimer Araştırmalarında Deneysel Yöntemler

Daha iyi bir
beyin sağlığı için
bilimi ileriye taşıyoruz...



Alzheimer Araştırmalarını Kimler Destekliyor?

Kamu fonları + hayırseverlik + vakıflar + endüstri iş birlikleri

"Daha fazla araştırma,
daha parlak bir gelecek."



BUGÜN
ARAŞTIRMA
YARIN
DAHA SAĞLIKLI
ZİHNLER



Önde Gelen Hayırseverler

Vizyoner bağışlarla araştırmalara ivme kazandırıyorlar.



Leonard A. Lauder / Lauder ailesi
ADDF'nin kurucu destekçilerinden.
Lauder ailesi, ADDF'ye 200 milyon dolar bağış açıkladı.



Bill Gates
Leonard A. Lauder ile 2018'de
Diagnostics Accelerator girişiminin ilk destekçilerinden. Erken ve erişilebilir biyobelirteç/diagnostik geliştirilmesini destekliyor.



Jeff Bezos ve MacKenzie Scott
Diagnostics Accelerator'a katılan önemli hayırsever destekçiler.



Dolby ailesi ve Charles & Helen Schwab Foundation
Diagnostics Accelerator destekçileri arasında.



Vakıflar ve Kâr Amacı Gütmeyen Kuruluşlar

Araştırma, farkındalık ve yenilik için küresel destek sağlıyorlar.



Alzheimer's Drug Discovery Foundation (ADDF)

- İlaç keşfi, biyobelirteçler ve Diagnostics Accelerator.
- Diagnostics Accelerator 2018'de başladı, Mart 2026 itibarıyla toplam 150 milyon dolarlık küresel girişimin üçüncü fazına geçti.



Alzheimer's Association

- Küresel araştırma hibeleri.
- 2026 itibarıyla 59 ülkede 1.200'den fazla aktif projeye 450 milyon doların üzerinde yatırım bildirmektedir.



Association for Frontotemporal Degeneration (AFTD)

- FTD ve diğer nörodejenerasyon hastalıklarında biyobelirteç çalışmalarını destekler.
- Araştırma, eğitim ve hasta desteği sağlar.



Kamu Kurumları

Büyük ölçekli fonlarla araştırma ekosisteminin temelini oluştururlar.



NIH / National Institute on Aging (NIA)

- Alzheimer ve ilişkili demans araştırmalarının en büyük kamu fon sağlayıcısıdır.
- FY2027 profesyonel bütçe tahmininde toplam AD/ADR araştırma kaynak ihtiyacı yaklaşık 4,05 milyar dolardır.
- NIA, 2026'da 466 aktif AD/ADR klinik çalışma ve araştırmasını desteklediğini bildirmektedir.



Üniversiteler ve NIA destekli Alzheimer's Disease Research Centers (ADRC)

- Temel, translaşyonel ve klinik araştırmalar için altyapı sağlar.
- Yeni tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunur.



Endüstri ve Ortaklıklar

İlaç geliştirme ve yenilik için güçlerini birleştiriyorlar.



Biyofarma Şirketleri

Biogen, Eli Lilly ve diğer ilaç şirketleri Diagnostics Accelerator destekçileri arasında yer alır.



ve diğerleri...



Akademi + Kamu + Vakıf + Biyoteknoloji Ortaklıkları

Bu iş birlikleri, ilaç geliştirme, kan biyobelirteçleri, görüntüleme, dijital biyobelirteçler ve yapay zekâ çalışmalarını hızlandırır.



İlaç geliştirme



Kan biyobelirteçleri



Görüntüleme



Yapay zekâ ve dijital biyobelirteçler



Destekten Daha Fazlası: Gerçek Etki

Farklı paydaşların katkıları bir araya gelerek Alzheimer araştırmalarında somut ilerlemeler sağlar.

Hayırseverler

Vakıflar

Kamu kurumları

Endüstri



Araştırma fonu (sağlanır)



Temel bilim (hastalığı anlamak)



Biyobelirteçler & erken tanı (yeni testler)



Klinik çalışmalar (güvenlik ve etkinlik)



Yeni tedaviler (hastalar için umut)



Daha güçlü iş birlikleri.
Daha hızlı ilerleme.
Daha sağlıklı yarınlar.

**Alzheimer araştırmalarındaki ilerleme,
kamu ve özel sektörün küresel iş birliğiyle hızlanıyor.**



"Bilim, birlikte daha güçlüdür."

Not: Veriler halka açık kaynaklardan derlenmiştir (ADDF, Alzheimer's Association, AFTD, NIH/NIA, şirket duyuruları). Güncel bilgiler için ilgili kurumların web siteleri incelenmelidir.

Maria, neydi o
benim aklımı
başımdan alan
Almanın adı ..?

ALZHEIMER..!!



Dinlediğiniz için teşekkürler

