DERLEME
DOI:10.4274/nts.galenos.2026.95866
Nucl Med Semin 2026;12:215-225

Dijital İkizler ve İlaç Geliştirme

Digital Twins and Drug Development

Ali Kibar[1], Mustafa Avcı[2], Fuat Dede[3]

[1]Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
[3]Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Dijital ikizler, biyolojik sistemlerin, hastaya özgü verilerin ve tıbbi cihazların dinamik biçimde modellenmesine olanak tanıyan veri temelli sanal temsillerdir. Bu derlemede, dijital ikizlerin nükleer tıp ve ilaç geliştirme süreçlerindeki kullanım alanları ele alınmıştır. İlaç geliştirmede dijital ikizler, çip-üstü-organ gibi platformlardan elde edilen verilerle preklinik bulguların insan fizyolojisine aktarımını destekleyebilir; aday moleküllerin etkinlik, biyodağılım ve toksisite özelliklerinin daha erken aşamada değerlendirilmesine ve hayvan deneylerine duyulan gereksinimin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Nükleer tıpta ise anatomik, fonksiyonel ve farmakokinetik verilerin ortak bir modelleme ortamında birleştirilmesi, kişiselleştirilmiş dozimetri ve tedavi planlaması açısından yeni olanaklar sunmaktadır. [^{177}Lu]Lu-DOTATATE ve [^{177}Lu]Lu-PSMA gibi radyofarmasötik tedavilerde fizyolojiye dayalı farmakokinetik modellerin, hastaya özgü görüntüleme verilerinin ve Monte Carlo tabanlı doz hesaplamalarının birlikte kullanılması, tedavi yanıtı ve normal doku toksisitesinin daha bireysel biçimde değerlendirilmesine katkı sağlayabilir. Pozitron emisyon tomografi ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi sistemlerine yönelik enstrümantasyon dijital ikizleri de sistem tasarımı, görüntü rekonstrüksiyonu, kalite kontrol ve protokol optimizasyonunda önemli bir araştırma alanıdır. Bununla birlikte, fiziksel sistem ile model arasında çift yönlü veri akışı bulunmayan bazı uygulamalar kavramsal olarak dijital gölge düzeyinde kalmaktadır. Dijital ikizlerin güvenilir klinik karar destek araçlarına dönüşebilmesi için doğrulama, validasyon ve belirsizlik kantifikasyonunun yanı sıra teknik, etik ve düzenleyici boyutların birlikte ele alınması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nükleer tıp, yapay zeka, ilaç geliştirme, radyofarmasötikler, hastaya özgü modelleme

Abstract

Digital twins are data-driven virtual representations that enable the dynamic modeling of biological systems, patient-specific data, and medical devices. This review discusses the applications of digital twins in nuclear medicine and drug development. In drug development, digital twins may support the translation of preclinical findings to human physiology using data from platforms such as organ-on-a-chip systems, allowing the efficacy, biodistribution, and toxicity of candidate molecules to be assessed at an earlier stage and potentially reducing the need for animal experiments. In nuclear medicine, the integration of anatomical, functional, and pharmacokinetic data within a common modeling environment may offer new opportunities for personalized dosimetry and treatment planning. In radiopharmaceutical therapies such as [^{177}Lu]Lu-DOTATATE and [^{177}Lu]Lu-PSMA, the combined use of physiologically based pharmacokinetic models, patient-specific imaging data, and Monte Carlo-based dose calculations may contribute to a more individualized assessment of treatment response and normal tissue toxicity. Instrumentation digital twins for positron emission tomography and single-photon emission computed tomography systems also represent a developing research area for system design, image reconstruction, quality control, and protocol optimization. In some applications, the absence of continuous bidirectional data exchange between the physical system and the model may make the concept closer to a digital shadow than a fully integrated digital twin. Further clinical translation will require attention to verification, validation, uncertainty quantification, and the associated technical, ethical, and regulatory considerations.

Keywords: Nuclear medicine, artificial intelligence, drug development, radiopharmaceuticals, patient-specific modeling

Sorumlu Yazar/Corresponding Author
Prof. Dr. Fuat Dede, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: fuatdede@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1985-616X

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2026 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04.11.2026 **Yayınlanma Tarihi/Publication Date:** 26.11.2026
Cite this article as/Atıf: Kibar A, Avcı M, Dede F. Digital twins and drug development. Nucl Med Semin. 2026;12:215-225

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.
Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution Non-Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

Giriş ve Kavramsal Çerçeve

Dijital ikiz (Dİ), fiziksel bir varlık ya da sistemin gerçek verilerle güncellenebilen sanal temsilidir. Klasik simülasyonlardan farklı olarak gerçek sistemden gelen veriler modele aktarılır ve model çıktıları sistemin izlenmesinde, anlaşılmasında ve optimize edilmesinde kullanılır (1,2,3). Daha kapsamlı Dİ sistemlerinde bu ilişki çift yönlüdür; model çıktıları karar sürecine katılır, yeni veriler tekrar modele beslenir. Bu geri bildirimin bulunmadığı yapılar "dijital gölge" olarak tanımlanabilir (4). Yapay zeka ve ileri görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle Dİ'ler sağlık alanında giderek daha fazla ilgi görmektedir (3,5).

Sağlık alanında sanal hasta, sanal popülasyon ve Dİ kavramlarının ayrılması önemlidir. Sanal hasta, belirli bir parametre kümesiyle oluşturulan olası bir bireyi; sanal popülasyon, bir klinik kohortun değişkenliğini yansıtan sanal hasta grubunu; Dİ ise bireysel hasta verileriyle kalibre edilen ve güncellenebilen dinamik modeli ifade eder (2). Farklı müdahale senaryolarının ayrı modellerde simüle edildiği Dİ kohortları, kişiselleştirilmiş *in silico* (bilgisayar ortamında gerçekleştirilen) çalışmalar için kullanılabilir ve klinik, cihaz ve görüntüleme verilerini aynı çerçevede birleştirebilir (4,5,6).

İlaç geliştirmede Dİ'ler, aday moleküllerin etkinlik, biyodağılım ve toksisite özelliklerini erken değerlendirerek geliştirme sürecinin hızlanmasına ve translasyonel boşluğun azaltılmasına katkı sağlayabilir. Nicel sistemler farmakolojisi (QSP), fizyoloji tabanlı farmakokinetik (PBPK) modelleme, sanal popülasyonlar ve yapay zeka birlikte kullanıldığında, geleneksel preklinik modellerin insan fizyolojisini yansıtmadaki sınırlılıkları kısmen azaltılabilir (2,7,8). Çip-üstü-organ (organ fizyolojisini mikro ölçekte taklit eden deneysel platformlar) ve diğer mikrofizyolojik sistemlerin bu modellerle bütünleştirilmesi de bu aktarıma katkı sağlayabilir (8,9).

Nükleer tıp, moleküler görüntüleme, biyokinetik modelleme ve dozimetriyi bir araya getiren yapısı nedeniyle Dİ'ler için uygun bir alandır. Teranostik uygulamalarda tümör yükü, hedef ekspresyonu, biyokinetik özellikler ve organ fonksiyonları hastalar arasında belirgin farklılık gösterebilir; hesaplamalı nükleer onkoloji bu değişkenliğin tedavi planlamasına yansıtılmasını amaçlar (10,11,12). Teranostik Dİ'ler, pozitron emisyon tomografi/tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (PET/SPECT) verilerini farmakokinetik ve radyobiyolojik modellerle birleştirerek radyofarmasötik seçimi, aktivite, tedavi aralığı ve dozimetri kararlarının bireyselleştirilmesine ve tedavi yanıtının öngörülmesine katkı sağlayabilir (1,12,13). Bu derlemede Dİ'lerin ilaç geliştirme ve klinik nükleer tıptaki rolü; teranostik uygulamalar, radyofarmasötik dozimetri, görüntüleme sistemleri ve model güvenilirliği başlıkları altında ele alınacaktır.

1. İlaç Araştırma ve Geliştirme (Ar-Ge) Sürecinde Dijital Dönüşüm

İlaç endüstrisi, azalan Ar-Ge verimliliği, artan maliyetler, uzun geliştirme süreleri ve geç faz klinik başarısızlıklar nedeniyle önemli sorunlarla karşı karşıyadır (14). Ar-Ge maliyetleri artarken üretkenliğin azalması "Eroom Yasası" olarak tanımlanmaktadır (15). Veri kaynaklarının parçalı yapısı, düzenleyici gereklilikler ve geleneksel preklinik modellerin insan fizyolojisini yansıtmadaki sınırlılıkları da bu tabloya katkıda bulunmaktadır (2,9,15). Dİ'ler, mekanistik modelleme ve yapay zeka ile birlikte kullanılarak biyolojik verilerin bütüncül değerlendirilmesini ve sanal hasta yaklaşımlarının sürece dahil edilmesini destekleyebilir; hedef keşfinden aday molekül seçimine, preklinik çalışmalardan klinik çalışma tasarımına ve düzenleyici değerlendirmelere kadar farklı aşamalarda kullanılabilir (2,7).

Bu dönüşüm, Ar-Ge sürecinin yalnızca dijitalleşmesini değil, deneysel biyolojik veriler ile hesaplamalı modellerin daha yakın biçimde bütünleştirilmesini ifade eder. Geleneksel preklinik yaklaşımlar ile Dİ destekli yaklaşımlar arasındaki temel farklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Dİ destekli yaklaşımlar, geleneksel preklinik modellerin yerini almaktan çok, biyolojik veri entegrasyonu ve translasyonel öngörü açısından onları tamamlayan bir çerçeve sunmaktadır.

1.1. Çip-Üstü-Organ Sistemleri ve Biyolojik Arayüzler

Dİ'ler, deneysel biyoloji ile hesaplamalı modelleme arasında doğrudan bir bağ kurulmasına olanak sağlar. Çip-üstü-organ ve diğer mikrofizyolojik sistemler, klasik *in vitro* yöntemlere göre insan fizyolojisine daha yakın deneysel veriler sağlayarak ilaç etkisi, toksisite ve farmakokinetik davranışın farklı senaryolar altında değerlendirilmesine olanak sağlar (8,9). Bu yaklaşımda "karbon dünyası" gerçek biyolojik sistemleri, "silikon dünyası" ise bunların hesaplamalı temsillerini ifade eder (Şekil 1) (8).

Bu entegrasyon, translasyonel boşluğun ve hayvan deneylerine bağımlılığın azaltılmasına katkı sağlayabilir (8,9). Bu yaklaşım nükleer tıp açısından da önemlidir; çünkü radyofarmasötik tedavilerin etkinliği ve toksisitesi

hedef lezyon tutulumunun yanı sıra böbrek, kemik iliği, karaciğer ve tükürük bezleri gibi normal dokulardaki biyodağılım ve retansiyona da bağlıdır (13,16,17). İnsan hücrelerine dayalı biyolojik sistemlerin dijital modellerle bütünleştirilmesi, bu hedef dışı etkilerin preklinik aşamada incelenmesine olanak sağlayabilir (8,9).

Bu nedenle çip-üstü-organ ve diğer mikrofizyolojik sistemler, klasik ilaç geliştirmenin yanı sıra radyofarmasötik ve teranostik yaklaşımların araştırılmasında Dİ'lerle birlikte kullanılabilecek biyolojik platformlar olarak değerlendirilebilir (4,8,9).

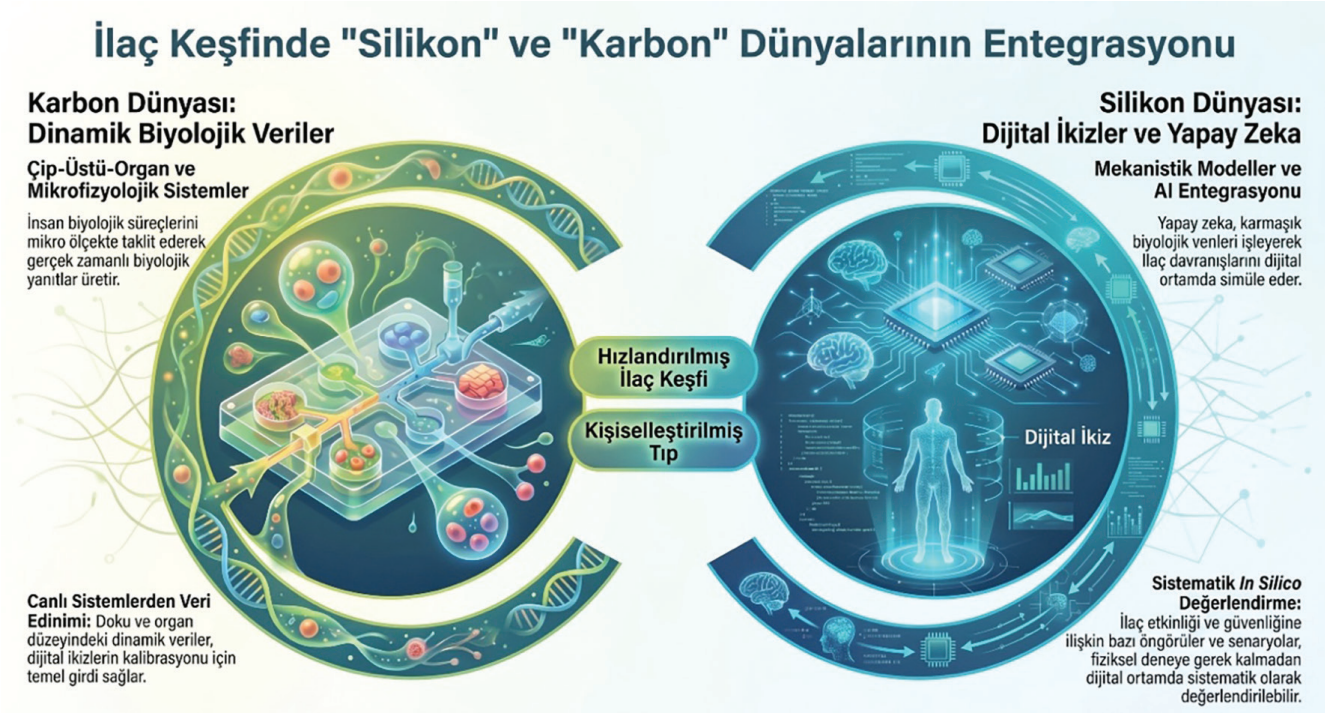
1.2. QSP, PBPK ve Yapay Zeka Entegrasyonu

İlaç geliştirmede yapay zeka yöntemleri giderek daha fazla mekanistik modellerle birlikte kullanılmaktadır (2,7). Üretken yapay zeka, yeni molekül tasarımı ve önceliklendirilmesinde, ayrıca bağlanma afinitesi, sentezlenebilirlik ve ADMET (absorpsiyon, dağılım,

Tablo 1. Geleneksel preklinik yaklaşımlar ile dijital ikiz destekli yaklaşımların genel karşılaştırması

Karşılaştırma ölçütü	Geleneksel preklinik yaklaşım	Dijital ikiz destekli yaklaşım
Biyolojik modelleme altyapısı	Ağırlıklı olarak 2D/3D hücre kültürleri ve hayvan modellerine dayanır	Çip-üstü-organ ve diğer mikrofizyolojik sistemlerden elde edilen veriler; sanal hasta/popülasyonlar ve hesaplamalı modellerle bütünleştirilebilir
Veri entegrasyonu	Deneysel veriler çoğu zaman parçalıdır ve platformlar arası entegrasyon sınırlıdır	Deneysel ve klinik veriler mekanistik modeller ve yapay zeka yöntemleriyle bütünleştirilebilir
Öngörü ve risk değerlendirmesi	Etkinlik ve toksisiteye ilişkin bazı sorunlar preklinik modellerde yeterince öngörülemeyebilir	Etkinlik, toksisite ve yanıt değişkenliği *in silico* senaryolarla daha erken araştırılabilir
Doz ve tedavi şeması geliştirme	Bireysel biyolojik farklılıkların doz ve tedavi şemalarına yansıtılması sınırlıdır	Biyolojik, farmakokinetik ve biyobelirteç verilerine göre daha kişiselleştirilmiş stratejiler modellenebilir
Translasyonel etki	İnsan fizyolojisine aktarımda sınırlılıklar bulunabilir	İnsan odaklı biyolojik sistemlerle hesaplamalı modellerin entegrasyonu translasyonel boşluğu azaltabilir

2D: İki boyutlu, 3D: Üç boyutlu



Şekil 1. Çip-üstü-organ ve diğer mikrofizyolojik sistemlerden elde edilen dinamik verilerin yapay zeka ve mekanistik modellerle bütünleştirilmesi gösterilmektedir
AI: *Artificial intelligence*

metabolizma, ekskresyon, toksisite) profillerinin erken değerlendirilmesinde kullanılabilir (14,15).

QSP, biyolojik yolakları, ilaç-hedef ilişkilerini ve hastalık mekanizmalarını birlikte ele alan mekanistik bir modelleme yaklaşımıdır. PBPK modeller ise organ ve dokuların fizyolojik özelliklerine dayanarak ilacın vücuttaki dağılımını ve zaman içindeki değişimini modeller. Yapay zeka, veri işleme, parametre tahmini ve model çıktılarının yorumlanmasında bu yaklaşımlarla birlikte kullanılabilir (2,7). Hedef doku tutulumu, normal organ dağılımı ve biyokinetik özellikler tedavi etkinliği ve toksisiteyi belirleyen temel faktörler olduğundan, bu yöntemler radyofarmasötik ve teranostik ajan geliştirmede de birbirini tamamlayan araçlar olarak kullanılabilir (7,13,16,17). Ancak klinik kullanıma geçiş için veri kalitesi, model açıklanabilirliği, doğrulama, validasyon, belirsizlik kantifikasyonu ve düzenleyici kabul gibi sorunların ele alınması gerekir (7,13,15).

1.3. Preklinik Modellerden Klinik Uygulamaya Geçiş

Dİ'lerin ilaç geliştirmedeki temel katkılarından biri, sanal hasta ve sanal popülasyonlar aracılığıyla biyolojik değişkenliğin simülasyon ortamında incelenebilmesidir. Fizyolojik özellikler, hastalık biyolojisi, farmakokinetik parametreler ve biyobelirteç profilleri aynı model içinde değerlendirilerek farklı hasta alt gruplarının olası yanıtları klinik faza geçilmeden önce *in silico* araştırılabilir (2,7).

Bu yaklaşım nükleer tıp ve teranostik uygulamalar açısından da önemlidir; çünkü radyoligandların hedef tutulumu, normal organ dağılımı ve biyokinetiği hastalar arasında belirgin değişkenlik gösterebilir ve bu değişkenlik dijital modellerle daha sistematik incelenebilir (12,13). Bununla birlikte klinik kullanıma geçiş için model çıktılarının farklı hasta gruplarında doğrulanması, veri gizliliğinin korunması ve sonuçların klinisyenlerce yorumlanabilir olması gerekir (2,7,13).

Çip-üstü-organ ve *in silico* modelleme gibi teknolojilerin ilaç Ar-Ge süreçlerine entegrasyonu güncel düzenleyici gelişmelerle de desteklenmektedir. ABD'de Aralık 2022'de yürürlüğe giren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) *Modernization Act* 2.0, hayvan deneylerine alternatif non-klinik yöntemlerin kullanılabilmesine yasal zemin sağlamış (18); bu yönelim Nisan 2025'te yayımlanan FDA Preklinik Hayvan Testlerini Azaltma Yol Haritası (19) ve Aralık 2025'te ABD Senatosu'ndan geçen FDA *Modernization Act* 3.0 tasarısı (20) ile devam etmiştir. Avrupa'da ise *European Medicines Agency*'nin 2024 tarihli İlaç Yaşam Döngüsünde Yapay Zeka Kullanımı Yansıma Raporu (21) ile *Avicenna Alliance* ve *Virtual Physiological Human Initiative* gibi girişimler, *in silico* modelleme ve dijital sağlık uygulamalarının bilimsel ve düzenleyici gelişimini desteklemektedir. Bu modellerin düzenleyici değerlendirmesinde doğrulama, validasyon ve belirsizlik kantifikasyonu temel unsurlar arasında yer almaktadır (22). Bu nedenle söz konusu uygulamaların klinik ve ticari potansiyeli bu çerçeveler ışığında değerlendirilmelidir.

2. Klinik Nükleer Tıp ve Radyofarmasötik Uygulamalarında Dİ'ler

Klinik nükleer tıpta Dİ'ler, standart protokollerden daha kişiselleştirilmiş görüntüleme ve tedavi stratejilerine geçişte kullanılabilir (1,10,11,17). Dİ'lerin başlıca alanları görüntüleme tabanlı tanı ve evreleme, radyofarmasötik dozimetri, teranostik tedavilerin kişiselleştirilmesi ve PET/SPECT sistemlerinin dijital modellenmesidir (4,12,13,23,24). PET ve SPECT'ten elde edilen kantitatif veriler; metabolizma, reseptör ekspresyonu ve hipoksi gibi biyolojik süreçleri tanımlayan modellere girdi sağlayarak doku ve tümörlerin zamansal-uzamsal özelliklerinin incelenmesine olanak tanır (4).

2.1. Görüntüleme Tabanlı Tanı ve Evrelemede Dİ'ler

Klinik nükleer tıpta Dİ kurgusunun ilk basamağı, hastanın görüntüleme verilerinden hesaplanabilir bir temsilinin çıkarılmasıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT)/manyetik rezonans görüntülemeden elde edilen anatomik segmentasyon, PET/SPECT'ten elde edilen kantitatif parametrelerle birleştirildiğinde tümör yükü, hedef ekspresyonu ve doku heterojenliği hasta düzeyinde sayısal olarak tanımlanabilir (5,6). Böyle bir temsil, evrelemede elde edilen bilginin sonraki tedavi ve izlem adımlarında yeniden kullanılmasına imkan verir. Ardışık çekimlerin aynı modelde biriktirilmesi, lezyon düzeyinde yanıt değerlendirmesini ve hastalık seyrinin izlenmesini sağlar; yapay zeka destekli segmentasyon ve kantifikasyon araçları da tekrarlanabilirliği artırır (3,4,10,17). Bununla birlikte bazı modellerde veri akışı ağırlıklı olarak görüntüden modele doğru gerçekleşir, modelden protokole sürekli bir geri bildirim bulunmayabilir; bu tek yönlü uygulamalar Giriş bölümünde tanımlanan dijital gölge yapısına daha yakındır (4).

2.2. Radyofarmasötik Dozimetrisinde Dİ Modellemesi

Radyofarmasötik dozimetri, radyonüklid tedavide tümör dozu ile normal doku dozları arasındaki dengeyi değerlendirmeyi amaçlar. Dİ'ler, hastaya özgü verilerle farklı aktivite ve tedavi senaryolarının sanal

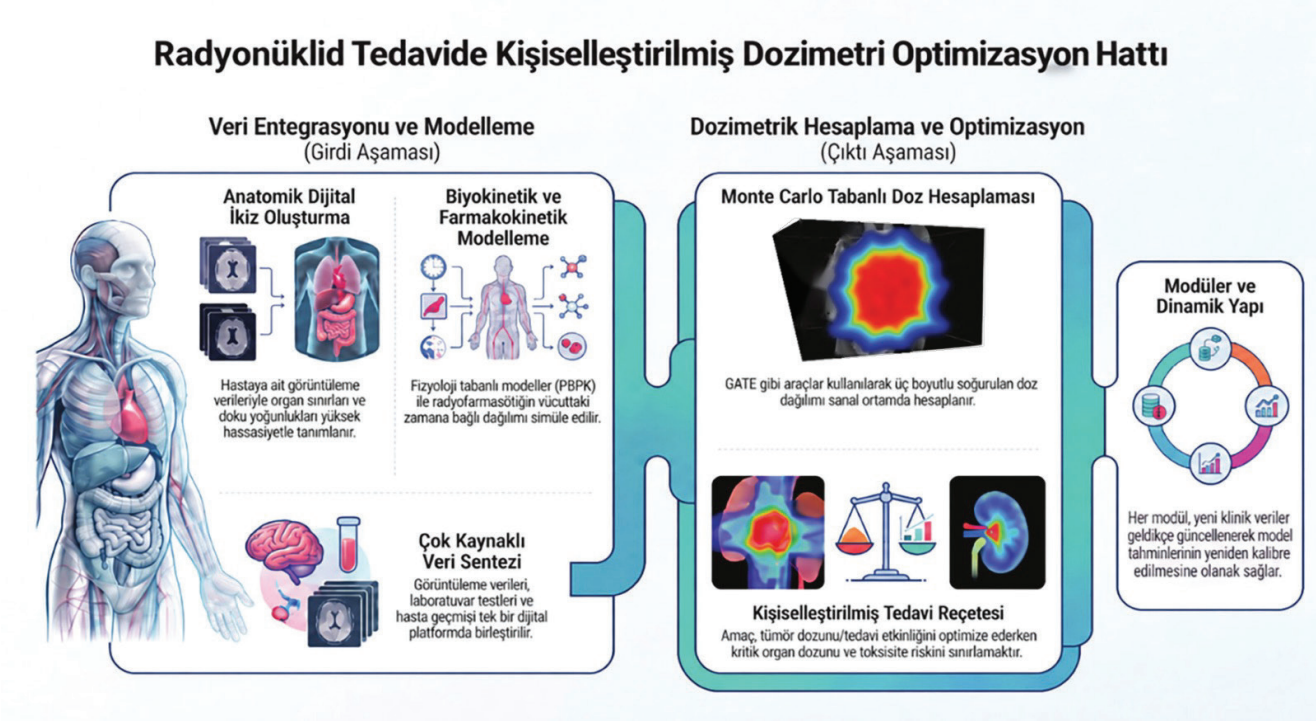
karşılaştırılmasına, böylece sabit aktivitenin ötesinde kişiselleştirilmiş dozimetri stratejilerinin araştırılmasına olanak sağlayabilir (1,12,13,25).

Bu amaçla önerilen modüler iş akışı; anatomik modelleme, PBPK tabanlı farmakokinetik modelleme ve doz simülasyonunu aynı çerçevede birleştirerek radyofarmasötiğin yalnızca anlık dağılımını değil, zamana bağlı biyokinetiğini ve soğurulan doza etkisini de değerlendirmeyi amaçlar (Şekil 2) (13,25).

Bu yapıda anatomik model, BT görüntülerinden elde edilen organ segmentasyonuna dayalı hastaya özgü bir temsil oluşturur. Farmakokinetik model radyofarmasötiğin zamana bağlı biyodağılımını simüle ederken, GATE gibi Monte Carlo tabanlı araçlar üç boyutlu soğurulan doz dağılımının hesaplanmasında kullanılabilir (11,25).

Bu yaklaşım, [^{177}Lu]Lu-DOTATATE ve [^{177}Lu]Lu-PSMA radyoligand tedavileri gibi uygulamalarda hastaya özgü dozimetri ve protokol optimizasyonu açısından potansiyel taşımaktadır (11,12,13,16,25). Bununla birlikte hesaplama yöntemleri, geçmiş verilere dayalı varsayımlar, radyofarmasötiklerin biyokinetik farklılıkları ve radyobiyolojiye ilişkin bilgi eksiklikleri doz tahminlerini etkileyebileceğinden, modellerin doğrulama, validasyon ve belirsizlik kantifikasyonu (*verification, validation, uncertainty quantification* - VVUQ) süreçlerinden geçirilmesi gerekir (4,13).

Kavramsal düzeyde tartışılan bu yaklaşımların bir kısmı hâlihazırda klinik dozimetri yazılımlarında karşılığını bulmaktadır. MIM SurePlan MRT ve Hermia Voxel Dosimetry gibi ticari platformlar, hastaya özgü voksel tabanlı dozimetri iş akışları sunmaktadır (25). Voximetry Torch, Monte Carlo tabanlı doz hesaplaması için FDA tarafından 510(k) kapsamında uygun bulunmuş bir yazılım iken (26), OpenDose3D ücretsiz ve açık kaynaklı hastaya özgü dozimetri yazılımı olarak geliştirilmiştir (27). Kişiselleştirilmiş dozimetriye duyulan ilginin teknolojik olduğu kadar düzenleyici bir dayanağı da vardır. Avrupa Birliği'nin temel güvenlik standartlarını belirleyen 2013/59/Euratom sayılı Konsey Direktifi'nin 56. maddesi, tedavi amaçlı nükleer tıp uygulamaları dahil radyoterapötik uygulamalarda hedef hacimlerin bireysel olarak planlanmasını ve uygulamanın uygun biçimde doğrulanmasını öngörür (28); *European Association of Nuclear Medicine*'in bu maddeye ilişkin görüş belgesi ise



Şekil 2. Dijital ikiz tabanlı radyofarmasötik tedavi modellemesinin temel bileşenleri: anatomik ve hastaya özgü biyokinetik/farmakokinetik veriler radyofarmasötiğin zamana bağlı dağılımını modeller; bu veriler üç boyutlu doz simülasyonu ve Monte Carlo yöntemleriyle kişiselleştirilmiş dozimetri ve tedavi optimizasyonunda kullanılabilir (11,13,25)

uygulamaları standardizasyon düzeyine göre sınıflandıran kademeli bir yaklaşım önermekte ve uzun vadeli hedef olarak dozimetri güdümlü hastaya özgü reçetelemeyi tanımlamaktadır (29). Dİ yaklaşımlarının klinik dozimetrideki değeri, bireysel planlamayı rutin iş akışında uygulanabilir kılan modelleme çözümlerine bağlıdır.

2.3. Teranostik Yaklaşımlarda Kişiselleştirilmiş Tedavi

Teranostik Dİ'ler, hastanın anatomik, fizyolojik, patofizyolojik özelliklerini yansıtan ve PET/SPECT verileriyle güncellenebilen dinamik modellerdir. Temel amaç, sabit protokoller yerine hastanın biyolojik ve klinik özelliklerine göre şekillenen tedavi stratejileri geliştirmektir (1,10,11,12). Bu modellerin başlıca katkıları üç başlıkta özetlenebilir:

• **Tedavi Simülasyonu:** Farklı aktivite, uygulama aralığı ve tedavi şemaları sanal ortamda karşılaştırılarak tümör kontrolü-toksisite riski dengesi hasta özelinde değerlendirilebilir.

• **Dinamik İzleme ve Öngörü:** Tedavi sırasında elde edilen görüntüleme, laboratuvar ve klinik veriler modele eklendikçe hastanın yanıtı yeniden değerlendirilebilir ve sonraki uygulamalar buna göre uyarlanabilir.

• **Veri İşleme ve İş Akışı Optimizasyonu:** Yapay zeka destekli görüntü analizi, segmentasyon, kantifikasyon ve dozimetri araçları verilerin hızlı işlenmesini sağlayarak iş akışını sadeleştirebilir.

Daha kapsamlı teranostik Dİ'lerde farmakokinetik, radyobiyolojik ve immünolojik bileşenler birlikte ele alınabilir. Radyofarmakokinetik model, biyodağılımı ve zamana bağlı kinetiği tanımlarken; dozimetri modeli, bu bilgilerden soğurulan dozu tahmin eder. Radyobiyolojik modellemede radyoduyarlılık, onarım ve proliferasyon gibi süreçler dikkate alınırken, immünolojik modellemede tümör mikroçevresi ve immün yanıtla ilişkili değişkenler değerlendirilebilir. Vaskülarizasyon, hipoksi ve hedef ekspresyonunun uzamsal dağılımı da radyofarmasötik tutulumu ve soğurulan dozun tümör içindeki dağılımını etkileyebilir (4,12,30).

Bu yaklaşım kişiselleştirilmiş tedavi planlaması için önemli bir potansiyel taşısa da rutin klinik kullanıma geçiş, modellerin klinik iş akışına uyarlanmasını, çıktıların doğrulanmasını ve belirsizliklerin açık değerlendirilmesini gerektirir (10,13,25).

2.4. Cihaz ve Görüntüleme Düzeyinde Dİ'ler

Nükleer tıpta Dİ uygulamaları yalnızca biyolojik süreçlerle sınırlı değildir; görüntüleme sistemlerinin fiziksel yapısı ve performansı da modellenebilir. Enstrümantasyon Dİ'leri (iDİ), PET/SPECT sistemlerinin dedektör geometrisini ve malzemelerini, elektronik işleme zincirini ve veri toplama koşullarını; SPECT sistemlerinde ayrıca kolimatör geometrisini de içerecek şekilde sistem davranışını sayısal ortamda temsil edebilir (23,24).

Bu yaklaşımda fiziksel tarayıcıya ait geometrik özellikler, sistem konfigürasyonu ve kalibrasyon parametreleri dijital modele aktarılır; simülasyon çıktıları sistem tasarımı, görüntü rekonstrüksiyonu ve protokol değerlendirmesinde kullanılabilir (Şekil 3). Monte Carlo simülasyonları, cihazın fiziksel davranışının gerçekçi modellenmesinde temel araçlardan biridir (23,24).

iDİ'lerin başlıca araştırma ve potansiyel kullanım alanları Tablo 2'de özetlenmiştir.

iDİ'lerin daha geniş kullanıma ulaşabilmesi için teknik verilere erişim, üretici bağımlılığı, telemetri entegrasyonu ve model doğrulamanın standardizasyonu gibi sorunların ele alınması gerekir. Güncel uygulamaların önemli bir bölümü hâlen simülasyon tabanlı dijital replika veya üreticiye özgü prototip düzeyindedir. Bununla birlikte bu modeller, PET/SPECT sistemlerinin tasarımı, performans değerlendirmesi ve protokol optimizasyonu için önemli bir hesaplamalı çerçeve sunmaktadır (23,24).

3. Zorluklar ve Gelecek Perspektifleri

3.1. Model Güvenilirliği: Doğrulama, Validasyon ve Belirsizlik Kantifikasyonu

Dİ'lerin klinik karar desteğinde kullanılabilmesi için teknik performansın yanında modelin güvenilirliği sistematik ve tekrarlanabilir biçimde gösterilmelidir. Bu gereklilik, model çıktılarının tedavi planını, normal doku dozlarını ve hasta güvenliğini etkileyebildiği nükleer tıp uygulamalarında özellikle önemlidir. Doğrulama, validasyon ve belirsizlik kantifikasyonunu kapsayan VVUQ yaklaşımı, bu güvenilirliğin değerlendirilmesi için temel bir çerçeve sunar (1,11,13).

Şekil 4'te özetlenen güvenilirlik süreci üç temel bileşenden oluşur:

• **Doğrulama (*verification*):** Modelin matematiksel yapısının, yazılımının ve sayısal algoritmalarının amaçlandığı biçimde uygulanıp uygulanmadığını değerlendirir. PBPK modellerinde model yapısı, denklemler, parametreler, birim tutarlılığı ve simülasyonların doğru çalışması bu kapsamda incelenir (13).

• **Validasyon** (***validation***)**:** Model çıktılarının, amaçlanan kullanım bağlamında deneysel veya klinik referans verilerle ne ölçüde uyumlu olduğunu değerlendirir. Nükleer tıpta bu süreç, simüle edilen sonuçların gerçek verilerle karşılaştırılmasını içerebilir (13,25).

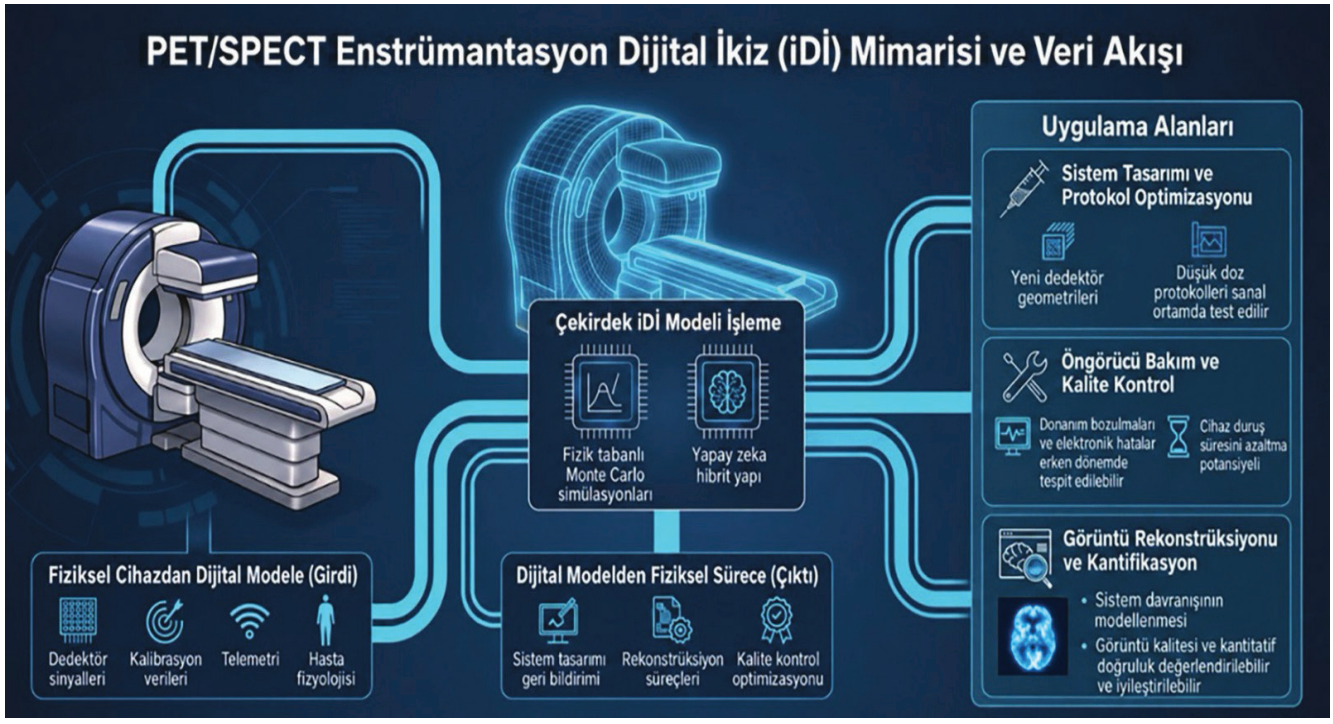
• **Belirsizlik Kantifikasyonu** (***uncertainty quantification***)**:** Girdi verileri, model parametreleri ve varsayımlardaki belirsizliğin sonuçlara yansımasını değerlendirir. Biyolojik değişkenlik, görüntüleme protokolü, ölçüm farklılıkları ile görüntü gürültüsü ve segmentasyon/rekonstrüksiyon kaynaklı değişkenlik başlıca kaynaklardır. Bu belirsizliklerin değerlendirilmesi ve raporlanması, özellikle hastaya özgü dozimetri ve tedavi optimizasyonunda önem taşır (13,16,24,25).

VVUQ, model geliştirmenin sonunda uygulanan tek seferlik bir kontrol değildir. Dİ yeni verilerle güncellendikçe bu değerlendirmelerin de tekrarlanması gerekir (13).

3.2. Etik, Düzenleyici ve Sosyoekonomik Boyutlar

Dİ'lerin klinik pratiğe aktarılması yalnızca teknik olarak güvenilir modeller geliştirilmesine bağlı değildir. Hassas klinik veriler, boylamsal görüntüleme kayıtları, biyobelirteçler ve hastaya özgü model çıktıları birlikte kullanıldığında veri güvenliği ve mahremiyet daha fazla önem kazanır. Ayrıca model destekli önerilerin klinik kararlara nasıl yansıtılacağı, olası hatalarda sorumluluğun hekim, kurum ve yazılım geliştirici arasında nasıl paylaşılacağı ve düzenleyici denetimin nasıl yürütüleceği açık biçimde tanımlanmalıdır (1,2,3). Başlıca sorunlar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Altyapı, hesaplama kapasitesi, nitelikli personel ve geri ödeme sorunları, Dİ uygulamalarına erişimde sağlık sistemleri ve hasta grupları arasında farklılıklara yol açabilir. Bu nedenle veri standardizasyonu, birlikte çalışabilirlik ve çok merkezli paylaşım mekanizmaları klinik yaygınlaşma açısından önemlidir. Sonuç olarak Dİ'lerin nükleer tıp kliniklerine entegrasyonu; teknik güvenilirlik, veri yönetişimi, etik sorumluluk ve düzenleyici uyumun birlikte ele alınmasını gerektirir (1,10).



Şekil 3. Gelişmiş bir iDİ mimarisinde fiziksel tarayıcı ile dijital model arasında kurulabilecek çift yönlü veri ve geri bildirim akışı kavramsal olarak gösterilmektedir. Sistem ve performans verileri dijital modelde işlenirken, simülasyon çıktıları sistem tasarımı, rekonstrüksiyon, kalite kontrol ve protokol optimizasyonunda kullanılabilir (23,24)
PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

3.3. Yapay Zeka Entegrasyonu ve Gelecek Perspektifleri

Dİ'lerin gelecekteki gelişiminde, yapay zeka yöntemleri ile mekanistik biyolojik modellerin daha yakın bütünleştirilmesi önemli olacaktır (4,7). Güncel uygulamalarda veri akışı çoğu zaman sınırlı ve ayrık klinik zaman noktalarına dayanırken, gelecekte görüntüleme, laboratuvar ve klinik bilgileri birlikte kullanan daha dinamik sistemlerin öne çıkması beklenmektedir. Nükleer tıpta görüntüleme, dozimetri ve tedavi planlaması aynı hesaplamalı çerçevede ele alınabilir (4,10). Bununla birlikte PET/SPECT verileri genellikle sınırlı sayıda klinik zaman noktasında elde edildiğinden hastalık sürecinin kesintisiz biçimde modellenmesi güçleşir. Üretken ve olasılıksal yöntemler eksik bilgilerin tahmininde yardımcı olabilir, ancak bu tahminlere ilişkin belirsizliğin açıkça raporlanması gerekir (4).

Dİ'lerin farklı merkezlerde kullanılabilmesi için verilerin standart, güvenli ve birlikte çalışabilir hale getirilmesi de önemlidir. Federe öğrenme gibi dağıtık yapay zeka öğrenme yaklaşımları, hasta verilerini merkezileştirmeden çok merkezli model geliştirilmesini destekleyebilir. Bu yaklaşım, ham hasta verilerinin kurum dışına çıkarılmasını azaltarak veri gizliliği risklerini sınırlayabilir; ancak tek başına tam veri güvenliği sağlamaz ve ek mahremiyet yöntemleri gerektirebilir (1). Model açıklanabilirliği, dış validasyon ve birlikte çalışabilir altyapılar da klinik güven ve genellenebilirlik açısından önemlidir (1,4,6).

Önümüzdeki dönemde görüntüleme zamanlamasının sadeleştirilmesi, dozimetri hesaplarının yapay zeka ile desteklenmesi ve klinik karar süreçlerinin model tabanlı araçlarla güçlendirilmesi beklenebilir (10,17). Daha ileri aşamada ise Dİ'ler risk öngörüsü, erken tanı ve kişiselleştirilmiş izlemde rol oynayabilir (3). Bu gelişmelerin klinik pratiğe yansıması, veri kalitesi, model güvenilirliği, etik yönetişim, düzenleyici kabul ve eşit erişim alanlarındaki ilerlemeye bağlıdır (1,2,3).

Tablo 2. Nükleer tıpta enstrümantasyon dijital ikizlerinin başlıca araştırma ve potansiyel kullanım alanları

Uygulama alanı	Temel işlev	Olası katkı
Sistem tasarımı ve optimizasyonu	Dedektör, kolimatör ve sistem konfigürasyonlarının simülasyonla değerlendirilmesi	Fiziksel prototipleme öncesinde tasarım seçeneklerinin karşılaştırılması
Görüntü rekonstrüksiyonu	Sistem davranışının rekonstrüksiyon algoritmalarına yansıtılması	Görüntü kalitesi ve kantitatif doğruluğun değerlendirilmesi
Kalite kontrol ve öngörücü bakım	Performans verileri ve olası donanım arızalarının simülasyonla değerlendirilmesi	Erken arıza göstergelerinin belirlenmesi ve öngörücü bakım yaklaşımlarının geliştirilmesi
Düşük doz/protokol optimizasyonu	Farklı çekim ve rekonstrüksiyon stratejilerinin simülasyonla sınanması	Düşük doz protokollerinin değerlendirilmesi ve yapay zeka tabanlı görüntü işleme yöntemleri için simülasyon verisi sağlanması

Tablo 3. Dijital ikizlerin klinik kullanımında başlıca etik, düzenleyici ve sosyoekonomik sorunlar

Kategori	Temel zorluk	Gerekli yaklaşım/olası çözüm
Veri gizliliği ve güvenliği	Genetik veriler, çok zamanlı görüntüleme kayıtları ve hastaya özgü model çıktılarının yetkisiz kullanımı	Anonimleştirme, bilgilendirilmiş onam, veri yönetişimi ve güvenli paylaşım altyapıları
Hukuki sorumluluk ve hesap verebilirlik	Model destekli bir kararda hata oluşması halinde sorumluluğun paylaşımındaki belirsizlik	Paydaş rollerinin ve sorumluluklarının açık biçimde tanımlanması, izlenebilir karar süreçleri ve açıkça tanımlanmış sözleşmesel ve düzenleyici çerçeveler
Model güvenilirliği ve düzenleyici kabul	Modellerin yeterince doğrulanmamış, standardize edilmemiş veya yeterince yorumlanabilir olmaması	VVUQ süreçleri, standart raporlama ve kullanım amacına uygun validasyon
Sosyoekonomik eşitsizlik	Altyapı, hesaplama ve uzmanlık gereksinimleri ile geri ödeme sorunlarının teknolojiye erişimi sınırlaması	Standardizasyon, çok merkezli iş birlikleri, erişilebilir/paylaşımlı platformlar ve eşit erişimi destekleyen politikalar
Algoritmik önyargı	Eğitim verilerindeki dengesizliklerin belirli hasta gruplarında performansı düşürmesi	Çeşitlendirilmiş ve temsili veri kümeleri, farklı hasta gruplarında validasyon ve düzenli önyargı/performans analizi

VVUQ: *Verification, validation, uncertainty quantification*



Şekil 4. Bu şemada bir dijital ikiz modelinin güvenilirliğinin değerlendirilmesinde temel olan üç boyut ortaya konulmuştur: Modelin doğru uygulanması, amaçlanan kullanım için gerçek verilerle uyumu ve belirsizliklerin model çıktıları üzerindeki etkisi (1,13)
VVUQ: *Verification, validation, uncertainty quantification*

Sonuç

Dİ'ler, deneysel biyoloji ile hesaplamalı modellemeyi bir araya getirerek ilaç geliştirme ve klinik nükleer tıpta yeni olanaklar sunmaktadır. İlaç araştırmalarında çip-üstü-organ sistemleri, sanal hasta modelleri, yapay zeka, QSP ve PBPK gibi yöntemlerin birlikte kullanılması, aday moleküllerin daha erken aşamada değerlendirilmesine katkı sağlayabilir ve geleneksel preklinik yaklaşımları tamamlayabilir (2,7,8,9). Nükleer tıpta ise Dİ'ler; moleküler görüntüleme, biyokinetik modelleme, hastaya özgü dozimetri ve tedavi planlamasını ortak bir çerçevede birleştirerek özellikle radyofarmasötik tedavilerde farklı senaryoların hasta özelinde değerlendirilmesi potansiyeli taşır (1,10,11,12,13,25). iDİ'ler de sistem tasarımı, rekonstrüksiyon ve protokol optimizasyonunda ayrı bir uygulama alanı oluşturmaktadır (23,24). Bununla birlikte, fiziksel sistem ile model arasında sürekli ve çift yönlü veri akışı bulunmayan bazı uygulamalar kavramsal olarak dijital gölge düzeyinde kalabilmektedir. Dİ'lerin klinik pratiğe güvenli biçimde aktarılması için doğrulama, validasyon ve belirsizliklerin değerlendirilmesinin yanı sıra veri gizliliği, hukuki-düzenleyici konular, eşit erişim, standart veri altyapıları ve çok merkezli iş birliklerinin birlikte ele alınması gerekmektedir (1,3,6,13).

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Yapay Zeka (AI) Kullanım Beyanı: Bu makalenin hazırlanması sırasında Gemini (Google) ve ChatGPT (OpenAI) dil ve anlatım düzenlemesine yardımcı olmak amacıyla kullanılmıştır. Makalede yer alan görseller Gemini Notebook (Google), Claude (Anthropic) ve ChatGPT (OpenAI) aracılığıyla oluşturulmuştur/düzenlenmiştir. Yapay zeka destekli tüm içerik ve görseller yazarlar tarafından kontrol edilmiş ve gerekli düzeltmeler yapılmıştır. Makalenin bilimsel içeriği ve doğruluğuna ilişkin sorumluluk yazarlara aittir.

Kaynaklar

1. Strigari L, Schwarz J, Bradshaw T, et al. Computational nuclear oncology toward precision radiopharmaceutical therapies: ethical, regulatory, and socioeconomic dimensions of theranostic digital twins. J Nucl Med. 2025;66:748-756.
2. Venkatapurapu SP, Clegg L, Nowojewski A, et al. Digital twins for accelerating drug discovery and development: opportunities and challenges. Drug Discov Today. 2026;31:104617.
3. Zhang Y, Shi K, Li B. A brief history of digital twin technology. PET Clin. 2026;21:143-151.
4. Cavinato L, Sollini M, Papp L, et al. Digital twins in computational medicine with a specific focus on nuclear oncology. Where do we stand? EANM Innovation. 2026;2:100022.
5. Zhao F, Wu Y, Hu M, et al. Current progress of digital twin construction using medical imaging. J Appl Clin Med Phys. 2025;26:e70226.
6. Faiella E, Pileri M, Ragone R, Grasso RF, Zobel BB, Santucci D. Digital twins in radiology: a systematic review of applications, challenges, and future perspectives. Eur J Radiol. 2025;189:112166.
7. Goryanin I, Goryanin I, Demin O. Revolutionizing drug discovery: Integrating artificial intelligence with quantitative systems pharmacology. Drug Discov Today. 2025;30:104448.
8. Akbarialiabad H, Seyyedi MS, Paydar S, Habibzadeh A, Haghighi A, Kvedar JC. Bridging silicon and carbon worlds with digital twins and on-chip systems in drug discovery. NPJ Syst Biol Appl. 2024;10:150.
9. Roy N, Cucullo L. Organs-on-chips in drug development: engineering foundations, artificial intelligence, and clinical translation. Biosensors (Basel). 2026;16:155.
10. Rahmim A, Shi K, Saboury B. From computation to care: realizing a patient-centered future in clinical nuclear oncology and theranostics. PET Clin. 2026;21:xv-xvii.
11. Yusufaly T, Roncali E, Brosch-Lenz J, et al. Computational nuclear oncology toward precision radiopharmaceutical therapies: current tools, techniques, and uncharted territories. J Nucl Med. 2025;66:509-515.
12. Ryhiner M, Song Y, Saboury B, Glatting G, Rahmim A, Shi K. Mathematical and computational nuclear oncology: toward optimized radiopharmaceutical therapy via digital twins. PET Clin. 2026;21:117-131.
13. Zaid NRR, Hardiansyah D, Yusufaly T, Rahmim A. Verification, validation, and uncertainty quantification (VVUQ) of physiologically based pharmacokinetic models for theranostic digital twins: toward reliable model-informed treatment planning for radiopharmaceutical therapies. PET Clin. 2026;21:101-115.
14. Wan Y, Nakayama M, Aldana CF, Alvino F. Persona-driven generative AI in pharmaceuticals. Drug Discov Today. 2025;30:104520.
15. Herdiana Y, Mohammed AFA, Kautsar AP, Sopyan I, Wathoni N. Artificial intelligence as a disruptive force in pharmaceutical innovation: transforming discovery, development, and manufacturing. Drug Des Devel Ther. 2026;20:588295.
16. Costa G, Yousefzadeh-Nowshahr E, Vasic V, et al. Digital twins for radiopharmaceutical dosimetry: PBPK modelling of [^{177}Lu] Lu-rhPSMA-10.1 in a preclinical mCRPC model. Cancers (Basel). 2025;17:3957.
17. Currie GM, Rohren E. The role of artificial intelligence in theranostics. J Nucl Med Technol. 2025;53(Suppl 1):82S-91S.
18. United States Congress. Consolidated Appropriations Act, 2023. Public Law 117-328. Washington (DC): US Government Publishing Office; 2022. Available from: https://www.congress.gov/117/plaws/publ328/PLAW-117publ328.pdf
19. U.S. Food and Drug Administration. Roadmap to reducing animal testing in preclinical safety studies. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2025. Available from: https://www.fda.gov/files/newsroom/published/roadmap_to_reducing_animal_testing_in_preclinical_safety_studies.pdf
20. United States Congress. FDA Modernization Act 3.0. S. 355, 119th Congress. Washington (DC): United States Congress; 2025. Available from: https://www.congress.gov/bill/119th-congress/senate-bill/355
21. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-artificial-intelligence-ai-medicinal-product-lifecycle-en.pdf
22. Viceconti M, Pappalardo F, Rodriguez B, Horner M, Bischoff J, Musuamba Tshinanu F. In silico trials: verification, validation and uncertainty quantification of predictive models used in the regulatory evaluation of biomedical products. Methods. 2021;185:120-127.
23. Azimi MS, Karakatsanis NA, Sabet H, et al. Instrumentation digital twins in PET and SPECT imaging: current status, challenges, and future directions. Comput Struct Biotechnol J. 2026;35:0046.
24. Pommranz CM, Elmoujarkach EA, Lan W, et al. A digital twin of the Biograph Vision Quadra long axial field of view PET/CT: Monte Carlo simulation and image reconstruction framework. EJNMMI Phys. 2025;12:31.
25. Sinsoilliez N, Magnier B, Piron B, Bardiès M, Janaqi S, Boudousq V. Digital twins in nuclear medicine: a proposition of a modular pipeline for dosimetry protocol optimization in molecular radiotherapy. Comput Struct Biotechnol J. 2025;28:306-311. Erratum in: Comput Struct Biotechnol J. 2025;28:371.
26. U.S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification: Torch Software (K220630). Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2022. Available from: https://

www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K220630

27. Fragoso-Negrín JA, Vergara-Gil A, Rahman Hakim A, et al. OpenDose3D: a free, open-source clinical dosimetry software for patient-specific dosimetry. J Nucl Med. 2026;67:276-282.
28. Council of the European Union. Council Directive 2013/59/Euratom of 5 December 2013 laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation. Brussels: European Union; 2014. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj/eng
29. Konijnenberg M, Herrmann K, Kobe C, et al. EANM position paper on article 56 of the Council Directive 2013/59/Euratom (basic safety standards) for nuclear medicine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021;48:67-72.
30. Yusufaly T, Abdollahi H, Saboury B, Rahmim A. Quantitative and computational radiobiology for precision radiopharmaceutical therapies. PET Clin. 2026;21:133-142.