



Klinik Öncesi Modellemede Yapay Zeka

Artificial Intelligence in Preclinical Modeling

✉ Fadime Demir, ✉ Hilal Yıldız, ✉ Seyhan Karaçavuş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Klinik öncesi araştırma yöntemlerinin insan biyolojisini tam olarak yansıtamaması, ilaç geliştirme süreçlerinde yüksek maliyet, zaman kaybı ve etik tartışmalar gibi önemli sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle Avrupa Parlamentosu'nun hayvandı dışı yöntemlere öncelik verilmesine yönelik çağrıları ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yürürlüğe giren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Modernizasyon Yasası 2.0 gibi düzenlemeler, alternatif araştırma modellerine geçişi hızlandırmıştır. Bu süreçte yapay zeka (YZ), yalnızca destekleyici bir teknoloji değil, klinik öncesi modellemenin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir. Makine öğrenmesi ve derin öğrenme yöntemleri; biyomedikal verilerin analizi, ilaç adaylarının değerlendirilmesi, toksisite tahmini ve görüntüleme verilerinin yorumlanması gibi alanlarda araştırmacılara önemli avantajlar sağlamaktadır. Özellikle bilgisayar tabanlı toksisite ve ilaç değerlendirme sistemleri, başarısız ilaç adaylarının erken aşamada belirlenmesine yardımcı olarak deney süreçlerini hızlandırmakta ve hayvan kullanımını azaltmaktadır. Bunun yanında dijital ikiz teknolojileri, bireylerin klinik ve biyolojik verilerini kullanarak sanal insan modelleri oluşturmakta; farklı tedavi senaryolarının güvenli biçimde test edilmesine olanak sağlamaktadır. Çip-üstü-organ sistemleri ise insan organlarının laboratuvar ortamındaki küçük modelleri olarak çalışarak ilaçların etkilerini daha gerçekçi şekilde inceleme imkanı sunmaktadır. YZ destekli otomasyon sistemleri sayesinde bu platformlar daha hızlı, ölçeklenebilir ve verimli hale gelmektedir. Ayrıca genetik, metabolik ve görüntüleme verilerinin birlikte değerlendirilmesiyle biyolojik süreçlerin daha kapsamlı modellenmesi mümkün olmakta, hastaya özel ilaç yanıtlarının önceden tahmin edilmesine yönelik çalışmalar

Abstract

The inability of preclinical research methods to fully reflect human biology leads to significant challenges in drug development, including high costs, time losses, and ethical concerns. Consequently, regulatory shifts such as the European Parliament's calls to prioritize non-animal methods and the enactment of the Food and Drug Administration Modernization Act 2.0 in the United States have accelerated the transition toward alternative research models. In this context, artificial intelligence (AI) has emerged not merely as a supportive technology, but as a fundamental component of preclinical modeling. Machine learning and deep learning methods provide researchers with substantial advantages in areas such as biomedical data analysis, evaluation of drug candidates, toxicity prediction, and interpretation of imaging data. In particular, computer-based toxicity and drug evaluation systems help identify failing drug candidates at an early stage, thereby accelerating experimental processes and reducing animal use. In addition, digital twin technologies generate virtual human models using personalized clinical and biological data, enabling different treatment scenarios to be tested safely. Organ-on-chip systems, functioning as miniaturized laboratory models of human organs, offer a more realistic means of examining drug effects. Through AI-powered automation systems, these platforms are becoming faster, more scalable, and more efficient. Furthermore, the integrated analysis of genetic, metabolic, and imaging data enables more comprehensive modeling of biological processes and strengthens efforts to predict patient-specific drug responses in advance. Nevertheless, challenges such as data heterogeneity, model reliability, and interpretability

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Seyhan Karaçavuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

E-posta: seyhankaracavus@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0651-6441

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Demir F, Yıldız H, Karaçavuş S. Artificial intelligence in preclinical modeling. Nucl Med Semin. 2026;12:156-164



Copyright © 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (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 AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

güç kazanmaktadır. Bununla birlikte veri heterojenliği, model güvenilirliği ve yorumlanabilirlik gibi sorunlar halen önemli sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Sonuç olarak YZ, yalnızca araştırma süreçlerini hızlandıran bir araç değil; hayvan deneylerini azaltmayı, insan biyolojisine daha yakın modeller geliştirmeyi ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını desteklemeyi amaçlayan yeni bir bilimsel yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yapay zeka, klinik öncesi modelleme, ilaç geliştirme, kişiselleştirilmiş tıp, tümör görüntüleme

remain significant limitations. In conclusion, AI stands out not merely as a tool for accelerating research processes, but as a new scientific paradigm aimed at reducing animal experimentation, developing models that more closely reflect human biology, and supporting personalized medicine applications.

Keywords: Artificial intelligence, preclinical modeling, drug development, personalized medicine, tumor imaging

Giriş

Geleneksel klinik öncesi araştırma yöntemleri, türler arası fizyolojik farklılıklar nedeniyle insan klinik çalışmalarına transasyonda sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Bu durum, ilaç geliştirme süreçlerinde etik tartışmaların yanı sıra, büyük finansal ve zaman kayıplarına yol açmıştır (1). Avrupa Parlamentosu'nun 2021 tarihli kararı, canlı hayvan kullanımının bilimsel ve regülasyonel testlerde aşamalı olarak azaltılması ve valide edilmiş hayvan-dışı yöntemlere öncelik verilmesi yönünde Avrupa Birliği düzeyinde stratejik bir eylem planı çağrısı yapmıştır (2). Ayrıca 2022 yılı sonunda Amerika Birleşik Devletleri'nde yürürlüğe giren Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Modernizasyon Yasası 2.0 ile hayvan deneyi zorunluluğunun esnetilmesiyle yasal bir değişim başlatmıştır (3). Bunun sonucu olarak yapay zekanın (YZ) klinik öncesi modellemede kullanımı artık bir seçenek değil, bir gereklilik haline gelmiştir.

YZ algoritmaları, özellikle makine öğrenmesi [*machine learning* (ML)] ve derin öğrenme [*deep learning* (DL)] teknikleri, biyomedikal verilerin analizinde ve karmaşık biyolojik süreçlerin modellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Böylece ilaç keşfi, klinik öncesi güvenlik ve etkinlik değerlendirmelerinde verimliliği artırmaktadır (4,5). Ayrıca YZ destekli dijital ikizler [*digital twins* (DT)] ve çip-üstü-organ [*organ-on-chip* (OoC)] teknolojileri, insan biyolojisini laboratuvar ortamında veya dijital simülasyonlarda modelleyerek hayvan deneylerine güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Bu modeller, ilaçların vücuttaki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini geleneksel yöntemlerden daha yüksek bir hassasiyetle tahmin edebilmektedir (6,7).

İlaç geliştirmede YZ, hedef belirleme, molekül tasarımı ve toksikoloji tahmini gibi alanlarda kullanılmakta olup, deneysel süreçlerin sürelerini kısaltmakta ve maliyetleri azaltmaktadır. Ayrıca klinik denemelerde başarısızlık

oranını düşürerek ilaç geliştirme sürecinin genel başarı oranını artırmaktadır. Bununla birlikte, YZ modellerinin şeffaflığı ve yorumlanabilirliği konuları, bu teknolojilerin güvenilirliğini artırmak için dikkat edilmesi gereken önemli başlıklardır (5,8).

YZ ve Alt Alanları

YZ, bilgisayar sistemlerinin insan bilişsel süreçleriyle ilişkilendirilen öğrenme, örüntü tanıma, karar verme, problem çözme ve öngörü üretme işlevlerinin hesaplamalı sistemler aracılığıyla modellenmesini ifade eden geniş kavramdır. Bu alandaki alt disiplinler arasında özellikle ML ve DL öne çıkar (9). ML, açık programlama gerektirmeden, geçmiş verilerden örüntüler öğrenerek tahmin ve sınıflandırma yapabilen algoritmalar bütünüdür. Buna karşılık, DL, ML'nin bir alt kümesi olup, çok katmanlı yapay sinir ağları kullanarak özellikle büyük, karmaşık veri kümelerinde üstün başarı gösterir (10).

ML

ML verilerden öğrenerek yeni verilere ilişkin tahmin veya kararlar alabilen algoritmalar geliştiren YZ alt alanıdır. Geleneksel programlama yaklaşımlarından farklı olarak, ML algoritmaları açıkça programlanmadan, deneyim verileriyle performanslarını iyileştirirler (11).

ML üç temel kategoriye ayrılır;

- Denetimli öğrenme: Girdi ve doğru çıktı verileri kullanılarak model eğitilir.
- Denetimsiz öğrenme: Etiketlenmemiş verilerle örüntü keşfi yapılır.
- Pekiştirmeli öğrenme: Bir ajanın belirli bir çevre içinde eylemler yaparak, bu eylemlerin sonucunda aldığı ödül veya ceza sinyallerine göre en uygun davranış stratejisini öğrenmesidir (11).

Klinik öncesi modelleme aşamasında ML, büyük ve karmaşık veri setlerinden öğrenerek tanı, prognoz ve

tedavi önerileri geliştirebilir (12). Ayrıca klinik öncesi modellemede temel olarak sınıflandırma, regresyon, kümeleme, boyut indirgeme, anomali saptama ve optimizasyon görevlerinde kullanılır. Sınıflandırma modelleri, bir bileşiğin aktif/inaktif, toksik/non-toksik veya yanıt veren/yanıt vermeyen kategorilerine ayrılmasını sağlayabilir. Regresyon modelleri ise IC50 (belirli bir biyolojik yanıtı veya enzimatik/reseptör aktivitesini %50 oranında inhibe ettiği konsantrasyonu), EC50 (bir agonist veya aktif molekülün, maksimum biyolojik etkinin %50'sini oluşturduğu konsantrasyon), Ki (bir inhibitörün hedef moleküle bağlanma afinitesini tanımlayan inhibisyon sabiti), bağlanma afinitesi, yarı ömür, klirens, dağılım hacmi, biyoyararlanım veya tümör hacmi değişimi gibi sürekli değişkenleri tahmin etmekte kullanılabilir. Kümeleme ve boyut indirgeme yöntemleri, omik profillerin (bir hücre, doku, tümör veya organizmaya ait çok sayıda biyolojik molekülün topluca ölçülmesiyle elde edilen veri seti) alt gruplara ayrılması, fenotipik heterojenitenin (aynı hastalık veya aynı tümör tipi içinde farklı biyolojik davranışlara sahip alt gruplar) tanımlanması ve biyobelirteç (fenotipik heterojenitenin tanımlanması ve potansiyel biyobelirteç adaylarının belirlenmesinde önem taşır) adaylarının belirlenmesinde önem taşır (13).

ML aynı zamanda deneysel tasarım optimizasyonunda da kullanılır. Aktif öğrenme (modelin “hangi yeni veriye en çok ihtiyacım var?” sorusunu sorabilmesi), Bayesian optimizasyon (deneyi en az deneme ile optimize etmeye çalışan yöntem) yaklaşımları ile, yüksek maliyetli deneylerin sayısını azaltarak en bilgilendirici deney koşullarını seçmeye yardımcı olur. Böylece gereksiz hayvan deneylerinin azaltılmasına ve biyolojik olarak daha rasyonel deney planlarının geliştirilmesine katkı sağlar (14).

DL

DL, ML'nin bir alt dalı olup, insan beynindeki sinir ağları yapısını taklit eden yapay sinir ağlarını kullanarak çok katmanlı (derin) modeller eğitir. Böylece karmaşık ve yüksek boyutlu verilerde, çok başarılı sonuçlar elde edilir (15). Temel özelliği, ham veya yarı işlenmiş veriden anlamlı özellikleri araştırmacının manuel olarak tanımlamasına gerek kalmadan, modelin bu özellikleri kendi içinde hiyerarşik biçimde öğrenebilmesidir (16).

DL'nin temelini yapay sinir ağları oluşturur. Bu ağlar, veriyi birbirini izleyen katmanlardan geçirerek işler. İlk katmanlar genellikle daha basit özellikleri öğrenirken,

daha derin katmanlar daha karmaşık ve soyut temsiller üretir. Örneğin bir histopatoloji görüntüsünde ilk katmanlar kenar, kontrast ve doku yoğunluğu gibi düşük düzeyli görsel özellikleri; orta katmanlar hücresel düzen, glandüler yapı veya nekroz alanlarını; daha ileri katmanlar ise tümör alt tipi, invazyon paterni veya tedavi yanıtıyla ilişkili kompleks morfolojik örüntüleri öğrenebilir. Bu nedenle DL, yalnızca sınıflandırma yapan bir yöntem değil, aynı zamanda temsil öğrenimi sağlayan bir modelleme yaklaşımıdır (16).

DL, klinik öncesi modellemede yüksek boyutlu, heterojen ve çoğu zaman doğrusal olmayan biyomedikal verilerin temsili, analizi ve öngörülmesi için giderek daha önemli bir yöntem haline gelmiştir. Klasik ML yaklaşımlarında özellik çıkarımı çoğunlukla araştırmacı tarafından önceden tanımlanırken, DL mimarileri çok katmanlı yapay sinir ağları aracılığıyla veriden doğrudan hiyerarşik temsiller öğrenebilir (17). Klinik öncesi modellemede DL'nin en güçlü kullanım alanlarından biri moleküler yapıların ve biyolojik etkileşim ağlarının modellenmesidir. Böylece graf sinir ağları küçük molekül özellik tahmini, ilaç-hedef etkileşimi, polifarmakoloji, toksisite öngörüsü, biyomedikal bilgi grafikleri ve kombinasyon tedavilerinde sinerji tahmini için uygun bir mimari sunar (18).

DL ayrıca; histopatoloji kesitleri, immünohistokimya görüntüleri, floresan mikroskopi, autoradyografi, pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT), tek foton emisyon BT (SPECT)/BT, manyetik rezonans görüntüleme ve optik görüntüleme gibi verilerde otomatik özellik çıkarımı yapabilir. Böylece, tümör mikroçevresi, nekroz, proliferasyon, hipoksi, anjiyogenez, immün hücre infiltrasyonu veya radyofarmasötik tutulum paternlerinin nicel değerlendirilmesine imkan sağlar. Özellikle küçük hayvan PET/SPECT görüntülemede DL; düşük sayım istatistiği, parsiyel volüm etkisi, gürültü, hareket artefaktı ve rekonstrüksiyon belirsizlikleri gibi teknik sorunların azaltılmasında potansiyel taşır (19).

Hayvan Çalışmalarına Alternatif Olarak Başarılı YZ Modelleri

Klinik öncesi modellemede YZ, hayvan çalışmalarını doğrudan ve tamamen ortadan kaldıran bir yöntem olmaktan daha çok, hayvan kullanımını azaltan, deney tasarımını sadeleştiren ve insan biyolojisine daha yakın tahmin sistemleri oluşturan tamamlayıcı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Bu alandaki en başarılı örneklerden biri, *in silico* toksisite ve absorpsiyon,

dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET) tahmin modelleridir. Bu modeller ML, DL ve grafik tabanlı sinir ağları, kimyasal yapı-biyolojik etki ilişkilerini analiz ederek hepatotoksisite, kardiyotoksisite, genotoksisite, karsinogenisite ve organ-spesifik toksisiteyi öngörebilmektedir (20). Diğer güçlü alanlar ise OoC sistemleri ile organoid ve YZ destekli insan-temelli hastalık modelleridir. OoC platformları, mikroakışkan sistemler içinde insan dokularının fizyolojik mikroçevresini taklit ederken, YZ ise bu sistemlerden elde edilen yüksek hacimli görüntüleme, sensör, omik ve fonksiyonel yanıt verilerini analiz ederek ilaç etkisini daha ölçeklenebilir ve nesnel biçimde yorumlar (21). Organoidler ise kök hücrelerden türetilen üç boyutlu yapılar olarak doku mimarisini, hücresel heterojenliği ve hastaya özgü genetik özellikleri klasik hücre kültürlerine kıyasla daha iyi temsil eder. YZ ile birlikte kullanıldığında bu platformlar, ilaç yanıtının kantitatif analizi, hasta alt gruplarının belirlenmesi ve kişiselleştirilmiş klinik öncesi tarama için güçlü bir altyapı oluşturur (22).

***In Silico* Toksisite ve ADMET Tahmin Modelleri**

In silico toksisite tahmini, kimyasal bileşiklerin organlardaki potansiyel toksik etkilerini önceden belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Çok parametrelili modeller, fizikokimyasal özellikler, QSAR (bir molekülün kimyasal yapısı ile biyolojik aktivitesi, toksisitesi veya farmakolojik etkisi arasındaki kantitatif ilişki modellemesi) ve moleküler docking (bir ilaç adayının, ligandın veya inhibitörün protein, enzim, reseptör ya da nükleik asit gibi hedef bir makromoleküle hangi konumda, hangi oryantasyonda ve ne kadar güçlü bağlanabileceğini bilgisayar ortamında tahmin eden model) skorlarını birleştirerek toksisite öngörülerini sunar. Bu yöntemler hücre toksisitesi, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri anlamaya ve deneysel çalışmalara rehberlik etmeye olanak sağlar (23). Ayrıca, ML ve DL yaklaşımları gibi gelişmiş YZ teknikleri, toksikofor (toksisite riski taşıyan yapısal motiflerin belirlenmesi) ve farmakofor (etkinliği sağlayan yapısal özelliklerin belirlenmesi) analizleriyle desteklenmekte, böylece toksisite tahminlerinin doğruluğu artmaktadır (23,24).

Son yıllarda YZ ve özellikle DL tabanlı çoklu görevli sinir ağları, ADMET tahminlerindeki başarılarıyla ön plana çıkmıştır. Bu yöntemler, farklı ADMET özelliklerini aynı anda modelleyerek verilerin az olduğu durumlarda bile performans artışı sağlamaktadır. Özellikle insan metabolik kararlılık, hücre geçirgenliği ve lipofiliklik

gibi farmakokinetik parametrelerin tahmininde derin çoklu görevli sinir ağları, tek görevli modellere göre daha doğru sonuçlar vermekte ve yapısal fragmentlerin özelliklere katkısını görselleştirmeye olanak tanımaktadır (25). ADMET modellemede verinin kapsamı ve kalitesi, model başarısı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Bu nedenle bazı çalışmalar, büyük endüstriyel ADMET veri setleri kullanarak hem tekil hem de çoklu görevli ağ modellerini karşılaştırmış ve veri setlerine özgü modellere yönelmenin önemini vurgulamıştır (26). ML tekniklerinin kullanımı, özellikle uyum ve açıklanabilirlik konularında iyileştirmeler getirerek, ilaç adayı moleküllerin güvenlik ve etkinlik profillerinin erken aşamada optimize edilmesini mümkün kılmaktadır (27).

DT

DT konsepti; ilk olarak Michael Grieves tarafından 2002 yılında ürün yaşam döngüsü yönetimi için önerilmiş olup; fiziksel bir sistem, bu sistemin dijital ortamda oluşturulan sanal modeli ve iki yapı arasında sürekli veri aktarımını sağlayan çift yönlü iletişim mekanizmasından oluşan üçlü bir mimariyi temsil eder (28). Fiziksel ile dijital dünyayı birbirine bağlayan bu bütünleşmiş yapı, süreçlerin hem geçmişteki hem de güncel durumlarını incelemeye olanak tanırken ileriye dönük öngörüler üretmeyi de mümkün kılar (29). Öncelikle havacılık ve imalat gibi sektörlerde olgunlaşan DT teknolojisi, günümüzde sağlık bilimlerindeki karmaşık süreçlerin modellenmesinde önemli bir dönüşüm yaşamış; özellikle modern sağlık hizmetlerinde artan veri miktarı ve kişiselleştirilmiş tedavi gereksinimi, bu teknolojilerin biyomedikal araştırmalarda giderek daha yaygın kullanılmasına zemin hazırlamıştır (30,31).

Biyomedikal alanda geliştirilen DT teknolojileri, büyük ölçüde fizyoloji temelli farmakokinetik ve farmakodinamik (PBPK/PD) modellerinin gelişimi doğrultusunda şekillenmiştir. Endüstriyel DT'lerden farklı olarak biyolojik DT'ler; yaşamın doğrusal olmayan, değişken ve öngörülmesi güç dinamiklerini yansıtabilmek zorundadır. Bu kapsamda PBPK modelleri, bir ilacın vücut içerisindeki emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini fizyolojik parametreler üzerinden matematiksel olarak tanımlarken; farmakodinamik modeller ilacın biyolojik sistem üzerindeki etkilerini açıklamaktadır. Bu modellerin DT sistemleriyle bütünleşmesi, klinik öncesi araştırmalarda ilaçların organizma içerisindeki dağılımının ve biyolojik etkilerinin deneysel uygulama öncesinde sanal ortamda öngörülmesini mümkün hale getirmiştir (32).

DT sistemleri; hastaya ait klinik veriler, görüntüleme bulguları, genetik özellikler, biyobelirteçler ve çeşitli fizyolojik parametrelerin bir araya getirilmesiyle oluşturulmaktadır. Böylece her birey için gerçeğe yakın sanal biyolojik modeller geliştirilmekte ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının altyapısı güçlendirilmektedir (33). Bu yaklaşım sayesinde hem deneysel süreçlerin maliyeti azaltılmakta hem de insan ve hayvan denekler üzerindeki olası riskler en aza indirilmektedir (34).

Klinik uygulamalarda DT'ler, hastaya özgü modeller oluşturularak kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını desteklemektedir (35). Elektronik sağlık kayıtları, görüntüleme yöntemleri ve nesnelerin interneti cihazlarından elde edilen verilerin bir araya getirilmesiyle oluşturulan bu modeller, bireyin fizyolojik özelliklerini ve tıbbi geçmişini kapsamlı biçimde yansıtmaktadır (33). Böylece klinisyenler hastaya özel tedavi stratejileri geliştirebilmekte, tedavi etkinliği ve klinik sonuçlar iyileştirilebilmektedir. Ayrıca DT'ler, farklı tedavi senaryolarının klinik uygulama öncesinde sanal ortamda risksiz biçimde test edilmesine olanak sağlayarak hem deneme-yanılma kaynaklı risklerin hem de sağlık hizmeti maliyetlerinin azaltılmasına katkı sunmaktadır (34). DT'lerin gerçek zamanlı veriyle sürekli güncellenebilmesi, sağlık alanındaki önemini daha da artırmaktadır. Bu sayede sağlık profesyonelleri olası sağlık sorunlarını erken dönemde öngörebilmekte ve hızlı müdahalelerde bulunabilmektedir (36).

DT teknolojileri, klinik öncesi deney tasarımında sanal hasta kohortlarının oluşturulmasına olanak sağlamaktadır. Yaş, genetik yapı, komorbiditeler ve fizyolojik özellikler bakımından farklı bireyleri temsil eden bu dijital popülasyonlar sayesinde, tedavi yanıtları gerçek klinik çalışmalara geçilmeden önce değerlendirilebilmektedir. Ayrıca PBPK tabanlı modeller ile farklı doz rejimlerinin farmakokinetik etkileri önceden simüle edilerek uygun tedavi aralıkları belirlenebilmektedir. DT sistemleri; toksisite, düşük etkinlik ve hasta heterojenitesine bağlı başarısızlık risklerinin sanal ortamda öngörülmesini sağlayarak maliyetli deney süreçlerinin ve deney hayvanı kullanımının azaltılmasına katkı sunmaktadır (36).

DT teknolojileri; kardiyojoloji, nöroloji, onkoloji, solunum sistemi hastalıkları ve metabolik hastalıklar başta olmak üzere sağlık bilimlerinin birçok alanında kullanılmaktadır. Kardiyojoloji alanında dijital kalp modelleri hemodinamik analiz, cerrahi planlama ve

antiaritmik tedavi seçiminde klinik karar süreçlerini desteklemektedir (37). Nörolojide ise Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve beyin tümörleri gibi hastalıkların ilerleyişinin modellenmesinde kullanılmaktadır (38).

Solunum sistemi uygulamalarında DT'ler, akciğer biyomekaniğinin analizine ve solunum örüntülerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (39). Metabolik hastalıklarda ise özellikle diyabet yönetiminde glukoz takibi ve tedavi planlamasında önemli katkılar sunmaktadır (40). Onkoloji alanında tümör segmentasyonu, radyoterapi planlaması ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kullanılmaktadır (41,42). Ayrıca klinik operasyon yönetimi, erken uyarı sistemleri ve cerrahi planlama gibi alanlarda da sağlık hizmetlerinin verimliliğini artıran önemli araçlar olarak kullanılmaktadır (43).

DT sistemlerinin klinik öncesi araştırmalarda güvenilir biçimde kullanılabilmesi için doğrulama ve geçerlilik süreçleri kritik önem taşımaktadır. Doğrulama, geçerleme ve belirsizlik miktarının belirlenmesi çerçeveleri, DT'lerin klinik uygulamaya entegrasyonu için temel unsurlar olarak kabul görmektedir. Bu doğrultuda FDA, tıbbi cihaz başvurularında kullanılan fizik tabanlı ve mekanistik modeller için risk odaklı bir güvenilirlik değerlendirme çerçevesi yayımlamış; Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ise prognostik kovaryat düzeltmesi tekniğini kullanan YZ destekli DT modellerini nitelendirerek klinik deneylerdeki kontrol gruplarının güçlendirilmesine olanak tanımıştır (44).

Bununla birlikte mevcut sistemler önemli sınırlılıklar barındırmaktadır. Bireyler arası fizyolojik değişkenlik, model yapısına ilişkin kararlar ve heterojen verilerin bütünleştirilmesindeki güçlükler nedeniyle klasik PBPK modelleri, gerçek özne farklılıklarını tam olarak yansıtamamaktadır. Bunun yanı sıra DT'lerin dinamik yapısı ve yorumlanabilirlik eksikliği, mevcut düzenleyici çerçevelerin bu sistemlere tam anlamıyla yanıt verememesine yol açmaktadır (33).

OoC

Biyomedikal mühendislik ile mikroakışkan sistemlerin entegrasyonu; karaciğerden deriye, beyinden kalbe kadar birçok organın hücresel ve fonksiyonel mimarisini taklit eden OoC teknolojisini doğurmuştur. İnsanın karmaşık fizyolojik yanıtlarını *in vitro* (laboratuvar) ortamda başarıyla yeniden üreten bu mikro-ölçekli sistemler, geleneksel yöntemlerin ötesine geçerek ilaç geliştirme çalışmalarına ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına yeni ve güçlü bir yön vermektedir (45).

OoC sistemlerinde mikrokanallar üzerinden kontrollü sıvı dolaşımı sağlanarak hücrelerin gerçek doku ortamındaki biyomekanik kuvvetlere benzer koşullara maruz kalması mümkün olmaktadır. Bu sayede hücrel polarizasyon, metabolik işlevler ve hücreler arası etkileşimler fizyolojik özelliklerini koruyarak sürdürülebilmektedir. Huh ve ark. (46) tarafından tasarlanan akciğer-*on-chip* modeli, mikroakışkan sistemler literatüründe bir dönüm noktasıdır. Alveol-kapiller yapının yapay ortamda yeniden üretildiği ve solunum dinamiklerinin mekanik gerilmelerle taklit edildiği bu çalışma; enfeksiyon, enflamasyon ve toksisite araştırmalarında OoC sistemlerinin yeteneklerini kanıtlamıştır. Konvansiyonel hayvan modellerine kıyasla insan biyolojisine daha sadık sonuçlar vermesi, araştırma maliyetlerini düşürmesi ve biyoetik avantajlar sunması, bu platformları modern klinik öncesi çalışmaların vazgeçilmez birer bileşeni haline getirmiştir (47).

Günümüz biyomedikal literatüründe OoC teknolojisi; hücrel mikrodinamikleri simüle edebilme yeteneği sayesinde geniş bir organ yelpazesine uyarlanmıştır. Bu bağlamda, akciğer modelleri inhalasyon toksisitesi ve viral patogeneze araştırmalarında; barsak platformları ise bariyer bütünlüğü ile konak-mikrobiyota etkileşimlerinin analizinde kritik roller üstlenmektedir. Ksenobiyotik biyotransformasyonunun izlenmesinde karaciğer-*on-chip* düzenekleri ilaç metabolizması ve hepatotoksisite profillerini öngörmede merkezî bir işlev görürken; beyin modelleri nörodejeneratif patolojilerin ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinin taranmasına olanak tanımaktadır. Onkoloji alanında ise tümör-*on-chip* sistemleri, tümör mikroçevresi ile immün yanıt dinamiklerini *in vitro* şartlarda simüle ederek terapötik ajanların etkinliğini değerlendirmede gerçekçi platformlar sunmaktadır (48).

Teknolojinin ulaştığı güncel fazda, bağımsız doku nişlerinin mikroakışkan kanallarla entegrasyonu esasına dayanan çok organlı *body-on-chip* sistemleri geliştirilmiştir. Bu biyomimetik yaklaşım; bir terapötik ajanın barsaktan emilimini, karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını ve böbrekler vasıtasıyla eliminasyonunu (ADME kaskadı) tek bir platformda eş zamanlı modelleyerek sistemik farmakokinetik süreçlerin bütüncül analizine imkan tanımaktadır. Organlar arası fizyolojik iletişimin gerçeğe yakın kopyalanması, klinik öncesi araştırmaların translasyonel değerini ve tahmin gücünü maksimize ederek geleceğin kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarına stratejik bir zemin hazırlamaktadır (49).

YZ destekli otomasyon sistemleri, OoC platformlarının ölçeklenebilirliği açısından önemli bir rol oynamaktadır. Robotik sıvı transfer sistemleri, otomatik görüntüleme teknolojileri ve aktif öğrenme algoritmaları sayesinde deneysel süreçler büyük ölçüde otomatikleştirilebilmektedir. Özellikle aktif öğrenme yaklaşımlarında YZ, deney sonuçlarını analiz ederek en uygun sonraki deney koşullarını belirleyebilmekte ve süreçlerin adaptif biçimde optimize edilmesini sağlamaktadır. Bu yaklaşım, deney süreçlerinin YZ tarafından yönlendirildiği otonom laboratuvar sistemlerinin temelini oluşturmaktadır (50,51).

Bununla birlikte OoC sistemlerinin yaygın kullanımının önünde çeşitli sınırlılıklar bulunmaktadır. Mikroakışkan tasarımlar, cihaz altyapıları ve veri formatları arasındaki standardizasyon eksikliği, farklı platformlar arasında uyum sorunlarına yol açmaktadır. Ayrıca büyük veri kümelerindeki heterojenlik, YZ modellerinin genellenabilirliğini azaltabilmektedir. FDA ve EMA gibi düzenleyici kurumlar alternatif yöntemleri desteklemeye başlamış olsa da validasyon süreçleri ve standart protokollerin geliştirilmesi halen devam etmektedir (52).

YZ'nin OoC ve DT Modellerinin Geliştirilmesindeki Spesifik Roller

YZ teknolojileri, DT ve OoC sistemlerinin doğruluk ve ölçeklenebilirliğini artırarak klinik öncesi araştırmalarda belirleyici bir dönüşüm sağlamaktadır. *Physics-informed neural networks*, fizyolojik denklemleri sinir ağı mimarileriyle bütünleştirerek farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerin hesaplama maliyeti düşürülmüş biçimde simüle edilmesine olanak tanımaktadır (53). Bayesian kalibrasyon ve üretici çekişmeli ağlar ise hasta-özü parametre tahmini ve sentetik kohort oluşturma yoluyla veri yetersizliği sorunlarının aşılmasına katkı sunmaktadır (54).

OoC platformlarında ML algoritmaları; hücrel davranışların, toksisite yanıtlarının ve moleküler değişikliklerin erken dönemde tespitini mümkün kılmaktadır. Çok görevli öğrenme modelleri birden fazla biyolojik çıktının eş zamanlı değerlendirilebilmesini, *reinforcement learning* ve evrimsel optimizasyon yöntemleri ise mikrokanal tasarımı ve deney koşullarının otomatik iyileştirilmesini sağlamaktadır (43).

DT ile OoC sistemlerinin entegrasyonu, kapalı döngü araştırma altyapılarının geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. OoC platformlarından elde edilen gerçek

zamanlı veriler DT modellerinin sürekli güncellenmesinde kullanılmakta; bu sayede biyolojik doğruluk artırılmakta ve deney süreçleri daha hedefe yönelik hale getirilmektedir. Bununla birlikte YZ modellerinin yorumlanabilirliği önemli bir kısıtlılık olmayı sürdürmektedir. “Kara kutu” olarak nitelendirilen modellerin şeffaflığını artırmak amacıyla SHAP ve LIME gibi açıklanabilir YZ yöntemleri giderek yaygınlaşmaktadır (45).

Sonuç ve Gelecek Vizyonu

Klinik öncesi araştırmalarda YZ teknolojileri, ilaç geliştirme süreçlerini bilimsel ve etik açıdan dönüştürmektedir. Geleneksel hayvan modellerinin translasyon sorunları, yüksek maliyetleri ve etik sınırlılıkları; ML, DT’ler, *in silico* ADMET sistemleri ve OoC platformlarının entegrasyonu sayesinde giderek daha fazla aşılabilmektedir. Bu sistemler artık birbirinden bağımsız araçlar değil, bütüncül bir araştırma altyapısının parçaları olarak değerlendirilmektedir.

In silico toksisite ve ADMET modelleri, ilaç adaylarının biyolojik etkilerini deneysel aşamaya geçmeden önce yüksek doğrulukla tahmin edebilmekte; böylece başarısız bileşiklerin erken dönemde elenmesine ve hayvan deneylerinin azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle DL destekli QSAR modelleri hepatotoksisite ve kardiyotoksisite gibi alanlarda dikkat çekici performans göstermektedir (23). DT teknolojileri ise PBPK/PD modellerinin YZ ile güçlendirilmesi sayesinde sanal hasta kohortlarının oluşturulmasına olanak tanımakta; doz optimizasyonu ve toksisite analizlerinde zaman ve maliyet avantajı sunmaktadır (32).

OoC sistemleri, insan dokularının fizyolojik mikroçevresini mikro ölçekte taklit ederek ilaç etkilerinin daha gerçekçi biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır. YZ destekli otomasyon ve aktif öğrenme algoritmaları sayesinde bu platformlar daha hızlı, ölçeklenebilir ve adaptif hale gelmektedir. Özellikle çok organlı *body-on-chip* sistemleri, sistemik farmakokinetik değerlendirmelerde klasik *in vitro* modellere göre daha yüksek translasyonel değer sağlamaktadır (45,49).

Bununla birlikte model yorumlanabilirliği, veri heterojenitesi ve düzenleyici standartların eksikliği gibi sorunlar, YZ tabanlı sistemlerin yaygın kullanımının önündeki temel engellerdir. FDA ve EMA gibi kurumların açıklanabilirlik ve doğrulanabilirlik odaklı yeni düzenleyici çerçeveler geliştirmesi, bu dönüşümün kurumsal düzeyde kabul gördüğünü göstermektedir (44).

Gelecekte klinik öncesi araştırmaların; DT’ler ile OoC platformlarının gerçek zamanlı veri akışıyla entegre edildiği kapalı döngü sistemlere dönüşmesi beklenmektedir. Bu yapıların hipotez üretiminden deneysel doğrulamaya kadar olan süreci büyük ölçüde hızlandıracağı öngörülmektedir. Ayrıca genetik, protein, metabolizma ve tıbbi görüntüleme verilerinin çok modaliteli YZ sistemleriyle birlikte değerlendirilmesi, biyolojik süreçlerin hücre düzeyinden tüm vücut düzeyine kadar daha kapsamlı biçimde modellenmesini mümkün kılacaktır. Hastaya özgü hücresel modellerin YZ analizleriyle birleştirilmesi ise kişiselleştirilmiş ilaç yanıtlarının klinik öncesi aşamada öngörülmesini sağlayarak kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımını ilaç geliştirme süreçlerinin erken evrelerine taşıyacaktır (45).

Sonuç olarak YZ’nin klinik öncesi modelleme sistemlerine entegrasyonu, yalnızca araştırma süreçlerini hızlandıran bir teknolojik gelişme değil; insan biyolojisini merkeze alan, hayvan deneylerini azaltmayı hedefleyen ve kişiselleştirilmiş tıbbi destekleyen yeni bir bilimsel paradigma oluşturmaktadır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Hartung T. The (misleading) role of animal models in drug development. *Front. Drug Discov.* 2024;4:1355044.
2. European Parliament. Resolution on plans and actions to accelerate the transition to innovation without the use of animals in research, regulatory testing and education. Procedure No: 2021/2784(RSP), Reference No: T9-0387/2021. Legislative Observatory [Internet]. 2021. Available from: [https://oeil.europarl.europa.eu/oeil/en/procedure-file?reference=2021/2784\(RSP\)](https://oeil.europarl.europa.eu/oeil/en/procedure-file?reference=2021/2784(RSP))
3. US Congress. S.5002 - FDA Modernization Act 2.0. 117th Congress (2021-2022). *Congress.gov* [Internet]. 2022. Available from: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/senate-bill/5002>
4. Holey VS, Baitule AW. A wide application of artificial intelligence in pharma field. *Asian Journal of Pharmaceutical Research.* 2024;14:403-410.
5. Uriti SV. A systematic review of AI-driven innovations in drug development, precision medicine, and healthcare. *Journal of Pharma Insights and Research.* 2025;3:220-230.
6. Gangwal A, Lavecchia A. Artificial intelligence in preclinical research: enhancing digital twins and organ-on-chip to reduce animal testing. *Drug Discov Today.* 2025;30:104360.

7. Kandhare P, Kurlekar M, Deshpande T, Pawar A. A review on revolutionizing healthcare technologies with AI and ML applications in pharmaceutical sciences. *Drugs Drug Candidates*. 2025;4:9.
8. Qadri YA, Shaikh S, Ahmad K, Choi I, Kim SW, Vasilakos AV. Explainable artificial intelligence: a perspective on drug discovery. *Pharmaceutics*. 2025;17:1119.
9. Mian SM, Khan MS, Shawez M, Kaur A. Artificial intelligence (AI), machine learning (ML) & deep learning (DL): a comprehensive overview on techniques, applications and research directions. In: 2024 2nd International Conference on Sustainable Computing and Smart Systems (ICSCSS); 2024; Coimbatore, India. New York: IEEE; 2024. p. 1404-1409.
10. Del Rosso MP, Ullo S, Sebastianelli A, et al. Artificial intelligence, machine learning and deep learning. London: Institution of Engineering and Technology; 2021. p. 39-61.
11. Hügler M, Omoumi P, van Laar JM, Boedecker J, Hügler T. Applied machine learning and artificial intelligence in rheumatology. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4:rkaa005.
12. Esengönül M, Marta A, Beirão J, Pires IM, Cunha A. A systematic review of artificial intelligence applications used for inherited retinal disease management. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:504.
13. Ferreira FJN, Carneiro AS. AI-driven drug discovery: a comprehensive review. *ACS Omega*. 2025;10:23889-23903.
14. Ekert JE, Deakynne J, Pribul-Allen P, et al. Recommended Guidelines for Developing, Qualifying, and Implementing Complex In Vitro Models (CIVMs) for Drug Discovery. *SLAS Discov*. 2020;25:1174-1190.
15. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521:436-444.
16. Tropsha A, Isayev O, Varnek A, Schneider G, Cherkasov A. Integrating QSAR modelling and deep learning in drug discovery: the emergence of deep QSAR. *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23:141-155.
17. Besharatifard M, Vafaee F. A review on graph neural networks for predicting synergistic drug combinations. *Artif Intell Rev*. 2024;57:49.
18. Hashimoto F, Onishi Y, Ote K, Tashima H, Reader AJ, Yamaya T. Deep learning-based PET image denoising and reconstruction: a review. *Radiol Phys Technol*. 2024;17:24-46.
19. Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, Zou Q, Zhang Y. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform*. 2025;26:bbaf533. Erratum in: *Brief Bioinform*. 2025;26:bbaf708.
20. Deng S, Li C, Cao J, et al. Organ-on-a-chip meets artificial intelligence in drug evaluation. *Theranostics*. 2023;13:4526-4558.
21. Zhou L, Chen S, Liu J, et al. When artificial intelligence meets organoids and organs-on-chips: game-changer for drug discovery and development? *The Innovation Life*. 2025;3:100115.
22. Patel CN, Kumar SP, Rawal RM, Patel DP, Gonzalez FJ, Pandya HA. A multiparametric organ toxicity predictor for drug discovery. *Toxicol Mech Methods*. 2020;30:159-166.
23. Bueso-Bordils JI, Antón-Fos GM, Martín-Algarra R, Alemán-López PA. Overview of computational toxicology methods applied in drug and green chemical discovery. *J Xenobiot*. 2024;14:1901-1918.
24. Wenzel J, Matter H, Schmidt F. Predictive multitask deep neural network models for ADME-tox properties: learning from large data sets. *J Chem Inf Model*. 2019;59:1253-1268.
25. Kearnes S, Goldman B, Pande V. Modeling industrial ADMET data with multitask networks. *arXiv [stat.ML]*. 2016;1606.08793.
26. Venkataraman M, Rao GC, Madavareddi JK, Maddi SR. Leveraging machine learning models in evaluating ADMET properties for drug discovery and development. *ADMET DMPK*. 2025;13:2772.
27. Grieves M. Digital twin: manufacturing excellence through virtual factory replication [White paper]. 2014. p. 1-7.
28. Erol T, Mendi AF, Doğan D. Digital transformation revolution with digital twin technology. In: 2020 4th International Symposium on Multidisciplinary Studies and Innovative Technologies (ISMSIT); 2020. p. 1-7.
29. Kritzing W, Karner M, Traar G, Henjes J, Sihn W. Digital twin in manufacturing: a categorical literature review and classification. *IFAC PapersOnLine*. 2018;51:1016-1022.
30. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised medicine-implementation to the healthcare system in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023;13:380.
31. Gonçalves M, Barata P, Vale N. From population-based PBPK to individualized virtual twins: clinical validation and applications in medicine. *J Clin Med*. 2026;15:1210.
32. Jacoby M, Usländer T. Digital twin and internet of things—current standards landscape. *Appl. Sci*. 2020;10:6519.
33. Shah N, Nagar J, Desai K, Bhatt N, Bhatt N, Mewada H. Machine learning-enabled digital twins for diagnostic and therapeutic purposes. In: Tyagi AK, editor. *Artificial Intelligence-Enabled Blockchain Technology and Digital Twin for Smart Hospitals*. Beverly: Wiley; 2024. p. 77-97.
34. Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Medicine*. 2020;12:4.
35. Bruynseels K, Santoni de Sio F, van den Hoven J. Digital twins in health care: ethical implications of an emerging engineering paradigm. *Front Genet*. 2018;9:31.
36. Vallée A. Digital twin for healthcare systems. *Front Digit Health*. 2023;5:1253050.
37. Hwang T, Kwon O, Lim B, et al. Clinical application of virtual antiarrhythmic drug test using digital twins in patients who recurred atrial fibrillation after catheter ablation. *Europace*. 2023;25(Suppl 1):euaad122.076.
38. Weickenmeier J, Jucker M, Goriely A, Kuhl E. A physics-based model explains the prion-like features of neurodegeneration in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic

- lateral sclerosis. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2019;124:264-281.
39. Khan S, Alzaabi A, Ratnarajah T, Arslan T. Novel statistical time series data augmentation and machine learning based classification of unobtrusive respiration data for respiration Digital Twin model. *Comput Biol Med*. 2024;168:107825.
 40. Herrgårdh T, Simonsson C, Ekstedt M, et al. A multi-scale digital twin for adiposity-driven insulin resistance in humans: diet and drug effects. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15:250.
 41. Eminaga O, Abbas M, Kunder C, et al. Critical evaluation of artificial intelligence as a digital twin of pathologists for prostate cancer pathology. *Sci Rep*. 2024;14:5284.
 42. Pandey H, Amod A, Shivang. Digital twin ecosystem for oncology clinical operations. *arXiv [cs.AI]*. 2024;2409.17650.
 43. Sel K, Hawkins-Daarud A, Chaudhuri A, et al. Survey and perspective on verification, validation, and uncertainty quantification of digital twins for precision medicine. *NPJ Digit Med*. 2025;8:40.
 44. Bédard P, Gauvin S, Ferland K, et al. Innovative human three-dimensional tissue-engineered models as an alternative to animal testing. *Bioengineering (Basel)*. 2020;7:115.
 45. Ingber DE. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. *Nat Rev Genet*. 2022;23:467-491.
 46. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*. 2010;328:1662-1668.
 47. Leung CM, de Haan P, Ronaldson-Bouchard K, et al. A guide to the organ-on-a-chip. *Nature Reviews Methods Primers*. 2022;2:33.
 48. Picollet-D'hahan N, Zuchowska A, Lemeunier I, Le Gac S. Multiorgan-on-a-chip: a systemic approach to model and decipher inter-organ communication. *Trends Biotechnol*. 2021;39:788-810.
 49. Riordon J, Sovilj D, Sanner S, Sinton D, Young EWK. Deep learning with microfluidics for biotechnology. *Trends Biotechnol*. 2019;37:310-324.
 50. McIntyre D, Lashkaripour A, Fordyce P, Densmore D. Machine learning for microfluidic design and control. *Lab Chip*. 2022;22:2925-2937.
 51. Low LA, Tagle DA. Microphysiological systems ("organs-on-chips") for drug efficacy and toxicity testing. *Clin Transl Sci*. 2017;10:237-239.
 52. Li J, Chen J, Bai H, et al. An overview of organs-on-chips based on deep learning. *Research (Wash D C)*. 2022;2022:9869518.
 53. De Chiara F, Ferret-Miñana A, Ramón-Azcón J. The synergy between organ-on-a-chip and artificial intelligence for the study of NAFLD: from basic science to clinical research. *Biomedicines*. 2021;9:248.
 54. Friedman N, Geiger D, Goldszmidt M. Bayesian network classifiers. *Mach Learn*. 1997;29:131-163.