

Kişiselleştirilmiş Tıp İçin Dijital İkiz: Sistematik Derleme

The Digital Twin for Personalised Medicine: A Systematic Review

Dilek ALAY¹

ÖZ

Amaç: Kişiselleştirilmiş tıp, tıbbın her alanında ilgi görmeye başlayan bir sağlık modelidir. Bu model için dijital ikiz tamamlayıcı bir strateji olarak görülmektedir. Kişiselleştirilmiş tıp için dijital ikiz kullanımı hasta, hastanın dijital kopyası ve bu ikisi arasındaki etkileşimi içermektedir. Bu modellerle birçok hastalık gerçekleşmeden fark edilerek önlenilebilir. Bu çalışmanın amacı, kişiselleştirilmiş tıp için dijital ikizlerin uygunluğu ve önemini görmeye yarayacak bir çerçeve sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu bağlamda sistematik derleme yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada Pubmed ve Scopus veri tabanlarından faydalanılmıştır. Çalışmanın tasarımı PRISMA kontrol listesi ve akış diyagramındaki adımlar takip edilerek oluşturulmuştur. Belirli dahil etme ve dışlama kriterleri kullanılarak ara-malar yapılmıştır. Aramalar bittikten sonra elemeler yapılmış ve 14 çalışma tam metin incelemesine dahil edilmiştir.

Bulgular ve Sonuç: Çalışma sonucunda kişiselleştirilmiş tıp için dijital ikizlerin birçok tıp alanında uygulanabilir olduğu, maliyetleri düşürmek ve sağlığı iyileştirmek gibi birçok faydalarının olduğu, karmaşık örüntüler, mahremiyet, maliyet, ayrımcılık gibi birçok zorluk ve sorunun olduğu görülmüştür. Daha iyi sonuçlar alabilmek için bu çalışmanın deneysel ortamda uygulanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dijital ikiz, Kişiselleştirilmiş tıp, Sağlık

ABSTRACT

Aim: Personalized medicine is a health model that is gaining traction in all areas of medicine. The digital twin is seen as a complementary strategy for this model. The use of a digital twin for personalized medicine involves the patient, the digital copy of the patient and the interaction between the two. With these models, many diseases can be recognized and prevented before they occur. The aim of this study is to provide a framework to see the relevance and importance of digital twins for personalized medicine.

Method: In this context, a systematic review method was used. Pubmed and Scopus databases were utilized in the study. The design of the study was created by following the steps in the PRISMA checklist and flow diagram. Searches were conducted using specific inclusion and exclusion criteria. After the searches were completed, 14 studies were included in the full text review.

Results and Conclusion: As a result of the study, it was seen that digital twins for personalized medicine are applicable in many medical fields, have many benefits such as reducing costs and improving health, but there are many challenges and problems such as complex patterns, privacy, cost, discrimination. It is recommended to apply this study in an experimental setting to get better results.

Key words: Digital twin, Personalized medicine, Health

Giriş

Modern tıp, bekle ve tepki göster, tedavi edici bir sistemden hastalara kişiselleştirilmiş, sistematik ve kesin tedavi planlamasını amaçlayan önlleyici ve disiplinler arası bir sisteme geçiş yapmaktadır (1).

Kişiselleştirilmiş tıp (KT), kavramsal olarak 20. yüzyıl sonlarında ortaya çıkmıştır (2). KT, *önleyici, kişiselleştirilmiş, katılımcı ve öngörücü önlemlerin birleşiminden oluşan bir sağlık hizmeti modelidir* (3). Bireyin önemli olduğu KT

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.10.2023 **Çevrimiçi Yayın Tarihi/Available Online Date:** 29.02.2024 **DOI:** 10.57224/jhpr.1342561

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Isparta, ORCID: 0000-0002-3221-560X, mail: dilek-alay3@gmail.com

Cite this article as: Alay D. The Digital Twin for Personalised Medicine: A Systematic Review. J Health Pro Res 2024;6(1):28-43.

modelinde hizmetler tanı, tedavi ve takip esnasında hastanın kişisel, çevresel ve genetik özelliklerine ve tercihlerine göre şekillenerek sunulabilmektedir (4). Bu model, hekimlerin teşhis testleri kullanarak hastanın belirli biyolojik belirteçlerini tanımladığı ve hasta için hangi tedavinin ve prosedürün istenen iyi sonucu vereceğini belirlemek için yardımcı olmaktadır (5). Ayrıca bireyi kendine özgü klinik, genomik, genetik ve çevresel bilgileriyle bilgilendirilmektedir (6). Kanser, alzheimer, kalp hastalıkları, hepatit gibi birçok hastalığın teşhisinde kullanılabilir olan KT (3), bütün tıp disiplinlerinin klinik ve araştırma ortamlarında gittikçe artan bir öneme sahip olmaktadır (7). KT benimsemesinde güven önemli bir faktördür. KT benimsemesi halinde sağlık maliyetleri ve tedavi hataları daha çok azaltılabilir, sağlık hizmetinde iyileştirmeler arttırılabilir (8).

Dijital ikiz (Dİ) kavramsal olarak 2003 yılında ortaya atılmıştır (9). NASA'ya göre Dİ, "mevcut en iyi fiziksel modelleri, sensör güncellemelerini, filo geçmişini vb., karşılık gelen uçan ikizinin ömrünü yansıtmak için" kullanılmaktadır (10). Fiziksel nesnelere, sanal nesnelere ve bağlantılı veriler olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır (11). Kısaca kavram olarak Dİ, gerçek bir nesnenin dijital ortamda kopyasının oluşturulması olarak belirtilebilir. Dİ karmaşıklık düzeyi ve formu amaca bağlı değişmektedir (12). Dİ bireyin normal (sağlıklı) ve hasta olma durumunu tanımlayabilecek çözünürlüğü ve kapsamlılığı ciddi oranda arttırma potansiyeline sahiptir (13). Sağlık hizmetlerinde dijital ikiz, istatistiksel modeller ve mekanik modeller kullanılarak bir kişi için zamanla elde edilen klinik verileri tutarlı ve dinamik bir şekilde bütünleştiren kapsamlı, sanal bir araç vizyonunu ifade etmektedir (14). Dİ sağlık alanında üç şekilde kullanılabilir. Bunlar; sağlık kurumunda belirli ölçümlerin yapılması için sensörlerle Dİ oluşturmak, hastalıklı bir bölgeyi izlemek ve tedavi denemeleri için bir Dİ oluşturmak ve sonucunu hastanın genel sağlık durumunu takip etmek için sağlık verilerinden bir Dİ oluşturmak (15,16). Hastane ve hasta bakımında kullanılabilen Dİ'lerin birçok faydası vardır. Bunlardan başlıcaları; sağlık hizmetlerinde karar vermek, klinik yorumlanabilirliğini arttırmak ve demografik heterojenliği analiz etmek için büyük veriden yararlanılabilinmesidir Aynı zamanda hasta sonuçlarının tahmini, kişiye özel tedavi için hasta seçimi ve müdahale planlamasıyla verilerin değeri maksimize edilebilir, klinik ve düzenleyici kanıtları hızlandırarak klinik

verilerin entegrasyonu ve arttırılması, hastalığın mekanik iç görüleri ve yeni terapötik hedeflerin tahmini sağlanabilmektedir (17). Diğer yandan gizlilik, teknolojiye erişim, sorumluluk alanları ayrımı, yanlış kontrol, güvenlik duygusu, manipülasyon riski (18), verilere erişim, onay ve gizlilik gibi organizasyonel ve toplumsal zorluklar, algoritmik tahminlere güvensizlik, makinelerin işlerini ellerinden alma korkusu gibi potansiyel mesleki sorunlar, kültürel sorunlar, irksal veya toplumsal önyargıları oluşturabilecek etik sorunlar bulunmaktadır (17). Dİ diyabet modelleri (19,20), pediatrik kardiyak (21,22), yapay pankreas (23,24), sağlık sistemi (25), kalp için kardiyak Dİ (26), covid-19 için aşı üretimi (27), viral enfeksiyon (28), radyoloji (29) ve kas-iskelet dokuları sağlığı (30) gibi birçok sağlık alanında kullanılmaya başlanmıştır.

Dİ çok yönlü uygulamalara sahip olduğu için KT'ta uygulanması doğal, tamamlayıcı bir strateji olarak görülmekte (31), sağlık sektöründe öncü bir teknolojiye dönüşmekte ve kişiselleştirilmiş çözümler için büyük bir talep oluşturmaktadır. Dİ kavramını sağlık hizmetlerine dahil etme girişiminde bir veri girişi yapılmalıdır. Bu veri girişi ile bireyin benzersiz özellikleri göz önünde bulundurularak sağlık bilgileri elde edilerek kişiselleştirilmiş sağlık izleme, teşhis, prognoz, önleme ve tedavi gerçekleştirilmektedir (32). KT temel olarak, *karmaşık ve büyük veri kümelerinin bir araya getirilmesinin yanı sıra verilerden öğrenmek ve sonuç değişkenlerinin tahminlerini iyileştirmek için makine öğrenimi tekniklerinin uygulanması* (33) üzerine kurulmuştur. KT yaklaşımının oluşturulması ve uygulanması için, hasta, hastanın Dİ'si ve aralarında çift yönlü etkileşimden oluşturulmuş bir Dİ sistemi önerilmektedir (7). KT için Dİ'lerin tanımına dair ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bunun nedeni olarak üretilme amacının farklılığı ve kişiselleştirmenin belirsiz olması görülebilmektedir. KT için Dİ, "*belirli bir kişinin sağlık koşullarını uygun şekilde simüle eden veya tahmin eden sağlıkla ilgili bilgileri sunmayı amaçlayan, veri odaklı, etkileşimli bilgisayarlı bir model*" (32) olarak tanımlanmaktadır. Kişiselleştirilmiş sağlık hizmetleri, yapılan tanımdaki bilgisayarlı modelleme ile e-sağlıktan, etkileşim gerekliliği ile belirli kişilerin dijital görüntülerini oluşturan tıbbi teknolojilerden ayrılmıştır (32). Örneğin, bilgisayarlı tomografi sanal denemeler yapılmasına izin vermez. Bu yüzden KT bir Dİ değildir fakat bir Dİ ile birleştirilerek kullanılabilir. Diğer

yandan kalp modeli (ultrason görüntüleme kullanılmış)(34) veya vücut için üretilen MeDiGiT (35) bu alandaki Dİ'lere örnek verilebilmektedir. Dİ üzerinde sanal deneyler (yaşam tarzı, farmasötik müdahale, cerrahi yaklaşım vb.) tasarlayıp test edilebilmektedir. Kapsamlı bir kişiselleştirilmiş Dİ, spor, hobi, beslenme gibi 'fiziksel aktiviteler'; düşünme, fikir, bilgi gibi 'zihinsel aktiviteler'; biyolojik ölçekler (kalp, beyin, mide, böbrek) gibi 'hayati organlar' ve instagram, facebook, twitter gibi 'sosyal ağları' içermektedir (36). Viral enfeksiyonların önüne geçebilmek (28), hassas psikiyatri (33), hassas beslenme (37) gibi birçok alan için dijital ikizden faydalanılabilir. Diğer yandan Dİ'nin uygulanabilmesi için, tıbbi, teknik, etik ve teorik zorluklar bulunmaktadır (38). Bu çalışma bu bağlamda KT için Dİ'nin kullanılabilirliğine, kullanım alanlarına, faydalarına, etkilerine, tehlikelerine ve gelecekteki kullanım alanlarına dair genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada kişiselleştirilmiş tıpta dijital ikizlerin yerini görmek amaçlanmıştır. Bu bağlamda araştırmada; kişiselleştirilmiş tıp için dijital ikizler kullanılabilir mi, faydaları var mı, hangi alanlarda etkili, gelecekteki yeri ne olabilir, tehlikeleri var mıdır; kimler için uygundur sorularına yanıt bulmak için sistematik derleme yapılmıştır. Çalışmada arama tarihi 1973 (başlangıç) yılından başlatılıp 1 Haziran 2023 tari-

hinde sona erdirilmiştir. Sistematik derleme, belirli bir araştırma sorusunun cevabını bulmak için farklı veri tabanlarında o alanda yayınlanmış tüm yayınların detaylıca taranarak, belirli dahil etme ve hariç tutma kriterleri kullanılarak ve yayınların konuyla ilişkisi değerlendirilerek derlemeye alınacak yayınların belirlenmesini ve bu yayınların bulgularının sentezlenmesi olarak tanımlanmaktadır (39).

Araştırmanın tasarımı PRISMA kontrol listesi ve akış diyagramındaki adımlar takip edilerek oluşturulmuştur. Çalışmada Scopus ve Pubmed veri tabanları kullanılarak yayınlar zaman sınırı konulmadan sistematik olarak taranmıştır. Pubmed, küresel ve/veya bireysel olarak sağlığı iyileştirmek için, biyotıp, sağlık, yaşam ve davranış bilimleri gibi birçok disiplinde milyonlarca alıntı ve literatürü ücretsiz olarak sunan büyük bir veri tabanıdır (40). Sağlık alanında kullanılan önemli bir veri tabanı olmasından ötürü çalışma için uygun bulunmuştur. Scopus, disiplinler arası en geniş veri tabanıdır. Yüzlerce disiplini kaplamakta ve disiplinler arası büyük bir derinlik ve genişliğe sahip, özet ve atıf içeren bir veri tabanıdır. Scopus veri tabanı, kapsamının derinliği ve genişliğinden dolayı çalışma için uygun bulunmuştur (41). Araştırmaya benzer amaçla yapılan derleme ve sistematik derleme çalışmaları da dahil edilmeye uygun bulunmuştur. Tarama yapılırken konu kapsamında dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Araştırmada Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

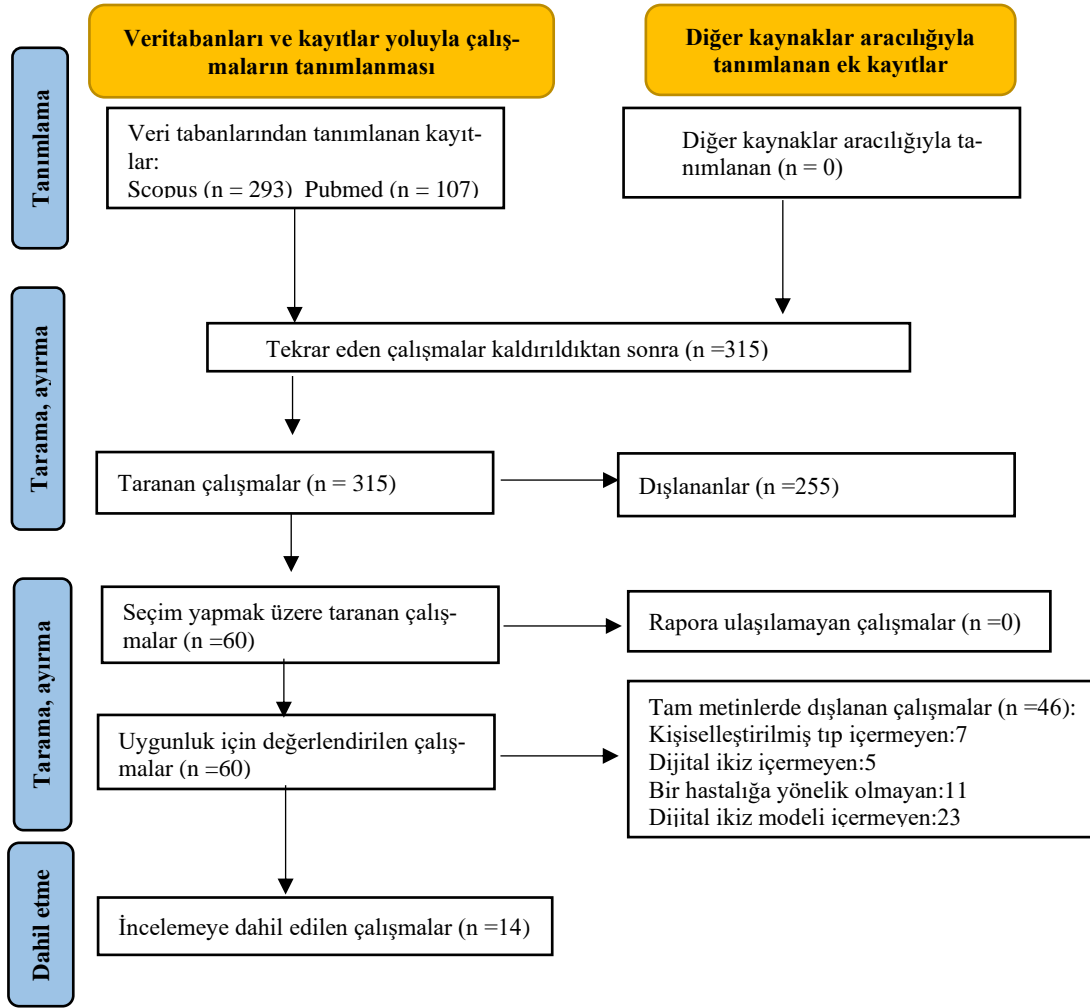
	Kapsam	Dahil	Dışlama
Dil	İngilizce	İngilizce	İngilizce olmayanlar
Kişiselleştirilmiş tıp	Personalized medicine, health, precision medicine	Personalized medicine, health, precision medicine	
Dijital ikiz	Digital twin*	Digital twin*	
Yayın şekli		Tam açık erişim	
Doküman tipi	Makale, derleme, sistematik derleme, randomize kontrollü deneme, klinik çalışma, meta-analiz, kitap, kitap bölümü, mektup, konferans belgesi	Makale, derleme, sistematik derleme, randomize kontrollü deneme, klinik çalışma, meta-analiz	Kitap, kitap bölümü, mektup, konferans belgesi
Yıl	1973-2023	1973-2023	-

Araştırma yapılırken konuyla ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunun İngilizce olduğu görülmüş ve İngilizce dil sınırlaması konulmuştur. Kişiselleştirilmiş tıp kapsamında personalized medicine, precision medicine ve health terimleri; dijital ikiz kapsamında digital twin* terimi dahil edilmiştir. Veri tabanlarında tarama yapılırken 'personalized medicine',

'precision medicine' 'health' ve 'digital twin*' anahtar kelime kombinasyonlarıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma tam açık erişimli yayınlar olarak sınırlandırılmıştır. Belge türlerinden makale, derleme, sistematik derleme, randomize kontrollü deneme, klinik çalışma ve meta analiz tipleri dahil edilmiş, geriye kalan kitap, kitap

bölümü, mektup ve konferans belgesi dışlanmıştır. Veri kaybı yaşamamak için zaman sınırlaması konulmayarak ilk yayından itibaren 1973-2023 yılları dahil edilmiştir. Tarama bittikten sonra yayınların başlıkları incelenmiş ve aynı olan (duplike olanlar) yayınlar elenmiştir. Daha sonra başlıklar taranıp konuya ilişkin ol-

mayan yayınlar elenmiştir. Son olarak yazar tarafından özetler incelenmiş ve çalışmanın konusuyla ilgili olmayanlar elenmiştir. Geriye kalan yayınların çalışmaya dahil edilmek üzere tam metinleri incelenmiştir. Sistematik literatür taramasını kapsayan PRISMA akış diyagramı Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. PRISMA akış diyagramı

Yapılan tarama sonucunda Scopus ve Pubmed veri tabanlarından 400 yayın bulunmuştur. Ardından tekrar eden yayınlar dışlanarak geri kalan 315 yayın incelemeye alınmıştır. Tekrar eden yayınlar dışlandıktan sonra kalan yayınların başlık ve özetleri incelenerek konuya yönelik olmayan 255 yayın dışlanmıştır. Özet ve başlık incelemeleri doğrultusunda kalan 60 yayından 46 tanesi daha dışlanmıştır. Kalan 14 yayının tam metinleri incelenmiştir. Çalışma kapsamına alınan 14 yayının verileri belirli dahil etme ve dışlama kriterleri çerçevesinde, kapsamlı

tam metin incelemesi için tarafsız olarak incelenmiş ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmada incelemeye dahil edilen tam metin incelemelerinin bazı kriterleri bulunmaktadır. Bunlar;

- Kişiselleştirilmiş tıp için uygulanmış bir dijital ikiz olmalı
- Model (insana ilişkin dijital ikiz modeli) olmalı
- Yöntemi somut açık bir şekilde verilmiş olmalı
- Bir hasta grubu veya hastalık için düzenlenmiş olması

Bulgular

Yayınların üçü Almanya, birer tanesi Avusturya, Avustralya, İtalya, İngiltere, Danimarka olmak üzere 8 tanesinin birer ülkede, kalan 6 çalışmanın birden fazla ülkeden katılan çalışmacılar tarafından gerçekleştirildiği ve bunlardan 4 tanesinde ABD 2 tanesinde Kanada ve 1'er tanesinde Belçika, İngiltere, Yemen, Avustralya, İtalya ve Çin'den katılımcı olduğu görülmüştür. Çalışmaların yayın yılına bakıldığında 4 çalışmanın 2023 yılında, 5 çalışmanın 2022 yılında,

3 çalışmanın 2021 yılında, kalan iki çalışmadan bir tanesinin 2020 bir tanesinin de 2019 yılında gerçekleştirildiği görülmüştür. Yayınların yapılmış olduğu tıp alanlarına bakıldığında 3'er çalışmanın kardiyoloji ve geriatri, 2'şer çalışmanın radyoloji ve sağlık sektörü, kalan çalışmalar ise 1'er onkoloji, nöroloji, beslenme, genel cerrahi ve gastroenteroloji alanında düzenlenmiştir. Aşağıda Tablo 2'de incelenen çalışmalara ait bilgiler verilmiştir.

Tablo 2. İncelenen Çalışmalara Ait Bilgiler

Yazar	Ülke- yıl	Popülasyon	Kişiselleştirilmiş Tıp Alanı
Currie vd.	ABD, Avustralya-2023	-	Radyoloji*
Thamotharan vd.	ABD, İtalya-2023	15 hasta	Geriatri
Abeltino vd.	İtalya-2023	10 kullanıcı üzerinde test	Beslenme
Azzolin vd.	Almanya-2023	29 hastaya özgü model	Kardiyoloji
Rahmim vd.	ABD, Kanada-2022	-	Radyoloji onkolojisi
Wickramasinghe vd.	Avustralya-2022	-	Geriatri*/ Demans
Sahal vd.	İrlanda, Yemen-2022	-	Sağlık sektörü*
Pinton	Danimarka-2022	-	Genel cerrahi ve Gastroentoloji
Jung vd.	Avusturya-2022	7 insan	Kardiyoloji
Barbiero vd.	İngiltere-2021	2 klinik vaka senaryosu	Sağlık sektörü*/Bütün İnsan Vücudu
Voight vd.	Almanya-2021	-	Nöroloji
Geissler vd.	Almanya-2021	200 kişi kayıt- 101 hasta üzerinde kullanıldı	Radyoloji*
Corral-Acero vd.	İngiltere, Belçika-2020	-	Kardiyoloji
Liu vd.	ABD, Kanada, Çin-2019	2 vaka çalışması- 100 ve 200 yatak sayısı	Geriatri

Tablo 3. İncelenen Çalışmalara Ait Bilgiler

Yazar	Tasarım, Amaç	Yöntem	Sonuç
Currie vd.	Derleme, radyasyon dozimetresinde yapay zekâ ve Dİ'lerin önemini görmek.	Mevcut literatür incelenmiş ve kişiselleştirilmiş radyasyon dozimetresi detaylandırılmıştır.	Kişiselleştirilmiş radyasyon dozimetresinin hassas teranostikleri yürütmekte önemli olduğu, sonuçları iyileştirebileceği ve teranostikte kişiselleştirilmiş tedavi dozları sağlayabileceği belirtilmiştir.
Thamotharan vd.	Makale, yaşlı tip 2 diyabetin (E-T2D) yönetimi için hastanın çeşitli verilerini kullanan ve kişiselleştirilmiş diyabet tedavisi için tahmin ve yönetim için verileri kullanan bir insan Dİ (İDİ) çerçevesi oluşturmak.	İDİ hasta, sanal ikiz ve arayüzlerden oluşturulmuş, uygulama yönleri veri, tahmin, teşhis ve yönetim modülleri ile açıklanmıştır. Daha sonra simülasyon çalışma örnekleriyle İDİ'nin E-T2D'yi yönetme yeteneği, hasta modelleri geliştirmek için klinik deneyler ve hassas insülinin iletimi gösterilmiştir.	İDİ ile kişiselleştirmenin diyabet tedavisinde zaman aralığını iyileştirdiği, diyabet yönetiminde etkinliğini gösteren insülin difüzyonunu ve hiper ve hipo durumlarını azalttığı görülmüştür.

Tablo 3. İncelenen Çalışmalara Ait Bilgiler

Yazar	Tasarım, Amaç	Yöntem	Sonuç
Abertino vd.	Makale, tekrarlayan birim (GRU) sinir ağları kullanılarak ağırlık tahmini, diyetlere kişiselleştirilmiş tepkileri tahmin etmek için kişiselleştirilmiş metabolik avatar (KMA) adı verilen Dİ geliştirmek, derin öğrenme ve istatistiksel modelleri karşılaştırmak.	KMA için en iyi stratejinin seçilmesi için derin öğrenme modelleri olarak öz yinelemeli sinir ağları, transforme modeli ile istatistiksel modelleri temsilen SARIMAX karşılaştırılmıştır.	SARIMAX istatistiksel modelinin derin öğrenme ağlarından daha kısa sürede hesaplama yaptığı görülmüştür. Diğer yandan zaman serisi tahmini, sınırlı veri kümeleri üzerindeki ve veri uzunluğuna karşı performans analizine bakıldığında derin öğrenme modellerinin istatistiksel modelden daha iyi olduğu görülmüştür.
Azzolin vd.	Makale, kalıcı atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastaların atriyal Dİ'lerinde özel ablasyonlar için bir teknoloji geliştirmek. Anatomik ve fonksiyonel atriyal Dİ'lerinde birçok yerde kişiselleştirilmiş indüklemeye protokolleri uygulayarak AF'nin sürdürülebilir alanlarını görmek.	Haritalama sistemi ve tomografik görüntüleme elde edilen verilerle hastaya özel artırılmış kulakçık (AugmentA) model, istatistiksel şekil modeli uydurularak oluşturulur. Buraya orijinal bilgiler, anatomik yapılar notu ve lif oryantasyonu da eklenir. Daha sonra PEERP protokolü uygulanır ve optimal ablasyon hedefleri belirlenir. İndüklenebilir modeller, kurtarılan kadar tekrarlı bir biçimde tedavi edilir. Yeniden test edilir ve son olarak kişisel plan kardiyoloğa sunulmaktadır.	Dİ modeliyle hastaya özel tedavi sunabilecek, tekrarlanabilen, kapsamlı ve geleneksel yöntemlerden daha iyi performans gösteren bir platform geliştirilmiştir. PersonAL ile hasta kohortunda AF'nin sonlandırılması sağlanmış ve tekrarlanması önlenmiştir.
Rahmim vd.	Perspektif belgesi, kişiselleştirilmiş radyofarmasötik tedaviler için teranostik Dİ önermek.	Teranostik dijital ikizler (TDİ), paradigmlar ve mimarileriyle birlikte verilmiştir.	TDİ hastalara terapötik sonuçları en ideal düzeye getirmeye yönelik gerçekten kişiselleştirilmiş tedavi kararları sağlayacaktır.
Wickramasinghe vd.	Perspektif belgesi, Demans bakımını iyileştirmek için Dİ kullanmanın potansiyel faydalarını ve demans bakımının daha fazla kesinlik sağlanabileceğini görmek.	Üretim alanından mevcut kullanımları tahmin ederek, klinik karar destek aracı olarak sağlık alanında Dİ modeli geliştirilmiştir.	Model ile hasta bakıcı ve aile üyeleri klinisyenlerle iletişim kurabilecek, tele sağlık konsültasyonları, risk değerlendirmesi, kanıta dayalı bakım önerileri alabilecek; klinisyenler daha bilinçli ve daha kesin teşhis ve tedavi planlama kararları alabilecektir.
Sahal vd.	Makale, kişiselleştirilmiş akıllı sağlık hizmetleri sistemini güçlendirecek bir kişisel dijital ikiz (KDİ) tanıtılarak daha iyi hasta bakımı ve sağlıklı yaşam sunmak.	KDİ için yapay zekâ, blockchain teknolojileri ve hastanın operasyonel verileri birleştirilmiştir.	KDİ'nin hastanın fiziksel özellikleri, tıbbi geçmişi, mevcut durumu ve gelecekteki gereksinimlerine göre kişiselleştirilmiş tanı, tedavi ve prosedür planlamasına destek olduğu görülmüştür.
Pinton	İnceleme, İnflamuar barsak hastalığı (IBD) için mevcut çok ölçekli modelleri görmek ve tedaviye yanıtı tahmin etmek.	Mevcut çalışmaların Pubmed, EMBase ve Cochrane library veri tabanlarından literatür incelemesi yapılmıştır.	Makine öğrenimi ve Dİ üretimi ile entegre edilmiş mekanik modellerin hastalar için tedavi tahmin etmede en iyi yaklaşım olduğu görülmüştür.

Tablo 3. İncelenen Çalışmalara Ait Bilgiler

Yazar	Tasarım, Amaç	Yöntem	Sonuç
Jung vd.	Alternatif, tam otomatik ve hesaplama bakımından verimli bir yaklaşım geliştirerek biyofiziksel olarak detaylı aktif mekanik modellerin kişiselleştirilmesi.	İlk önce 3 boyutlu elektromekanik (EM) modelindeki aktif davranış düşük doğruluklu bir modelle temsil edilir daha sonra bir 0D kardiyak EM modeli kullanılarak hücresel ölçekte yüksek doğruluklu model kişiselleştirilmiştir.	Yapılan 7 hasta kohortu testinde simüle edilmiş ve klinik sol ventrikül basıncı ve hacim izlerinin iyi bir şekilde uyduğu, kişiselleştirilmiş modelin, verimli, uyumlu ve iyi sağlamlıkta olduğu görülmüştür.
Barbiero vd.	Araştırma makalesi, bütün insan vücudunu ve kişilerin durumlarını gösteren Dİ oluşturmak	Klinik olarak kan basıncı gibi ilgili uç noktaları tahmin eden bir grafik sinir ağına (GNN) ve üretken bir rakip ağa (GAN) dayanmıştır.	Hastaların durumuna bütüncül bakış sağlayan ve yorumlanabilen bir Dİ modeli geliştirilmiş, sinir ağları ve üretken rakip ağlarla fizyolojik modeller ve moleküler bilgileri temsil ve entegre etmenin fizibilitesi görülmüştür.
Voight vd.	Derleme, Multipl Skleroz, Multipl Sklerozun (MS) yönetiminde Dİ'lerin faydaları, zorlukları ve pratik taraflarını görmek.	MS için Dİ'nin kullanımı, teşhisi, izleme ve tedavi, refahın artırılması ve maliyet tasarrufunu görmek için detaylı literatür taraması, mevcut model ve uygulamalardan hareket edilmiştir.	Dijital ikiz multipl skleroz (DİMS), bireysel hastalar için klinik karar vermek, hasta iletişimi, ortak karar verme ve dolayısıyla bakım kalitesi iyileştirilebilir. Fakat karmaşık, pahalı ve klinik uygulamada takibi daha karmaşık hale getirebilir. 3D kameradan alınan görüntülerin dijital bir ikizi modellemeye ve ardından hastanın boy ve kilo ölçüm tahminleri için kullanılmaya uygun olduğu görülmüştür. Hasta vücut yapısının ağırlık için en doğru tahminlerin sırasıyla hasta bilgileri, 3D kamerayla otomatik tahminden ve en az kesinliğin tıbbi personele ait olduğu görülmüştür.
Geissler vd.	Bilgisayarlı tomografi (BT) esnasında hastanın boy ve kilosunu ölçmek için Dİ algoritması geliştirmek ve bu algoritmanın günlük klinik uygulamada doğruluğunu test etmek.	3D kamerayla 200 hastanın verileri kaydedilmiş, ardından makine öğrenimine dayalı olarak algoritma boy ve kilo tahminleriyle genişletilmiş ve sanal hasta avatari oluşturulmuş. Alınan değerler hasta bilgisi, tıbbi personel bilgisi ve otomatik değerlerle ölçülmüştür.	3D kameradan alınan görüntülerin dijital bir ikizi modellemeye ve ardından hastanın boy ve kilo ölçüm tahminleri için kullanılmaya uygun olduğu görülmüştür. Hasta vücut yapısının ağırlık için en doğru tahminlerin sırasıyla hasta bilgileri, 3D kamerayla otomatik tahminden ve en az kesinliğin tıbbi personele ait olduğu görülmüştür.
Corral-Acero vd.	Makale, kardiyovasküler tıp için kullanılan istatistiksel ve mekanik modelleri ve etkileşimlerini görmek.	Kardiyovasküler tıp için mevcut istatistiksel ve mekanik modeller ve etkileşimleri incelenmiştir.	Dİ ile gerekli sinerjiler kurularak birçok kalp hastalığı minimize edilebilir. Fakat bunun önünde veriye erişim, onay, gizlilik gibi birtakım engeller söz konusudur.
Liu vd.	Genel yaşlı sağlık hizmetleri, Özellikle yaşlı hastalar başta olmak üzere yaşlı sağlığı için Dİ sağlık hizmeti modeli geliştirmek.	Yaşlılar için gerçek zamanlı takip gibi hizmetleri uygulamak için dijital ikiz sağlık hizmeti kavramsal modeli (DİH) ve bir DİH modeli oluşturulmuştur. Bu kapsamda bir vaka çalışması yapılmıştır.	DİH modelinin vakalarda etkin ve doğru çalıştığı görülmüştür.

Currie et al. yaptığı çalışmada mevcut literatür incelemiş ve kişiselleştirilmiş radyasyon dozimetresini detaylandırmıştır. Dozimetre insanların radyasyon ölçümlerini yapan, ölçülebilir ve tekrar üretilebilir bir malzemedir. Radyasyon

dozimetresinde yapay zeka ve Dİ'lerin kullanılarak kişiselleştirilmiş radyasyon dozimetresinin hassas teranostikleri yürütmekte önemli olduğu, mevcut klinik kullanımını engelleyen, veri gizliliği ve veri sahipliğine yönelik zorluk-

lara rağmen sonuçları iyileştirebileceği ve terapistikte kişiselleştirilmiş terapi dozları sağlayabileceği belirtilmiştir (12).

Thamotharan et al. hassas insülin iletmek amacıyla çeşitli perspektiflerden hasta sanallaştırma aracılığıyla yaşlı tip 2 diyabetin (E-T2D) yönetimi için bir insan dijital ikizinin (İDİ) önemini göstermiş ve İDİ için bir çerçeve geliştirmiştir. Bunun için hastayla ilgili çeşitli verileri birleştirmek, kişiselleştirmek ve farklı yönleri modellemek gerekmektedir. Bu doğrultuda çalışmada ham verileri kullanarak bilgiye dönüştüren hastalar için daha derin iç görüler oluşturan birtakım modeller geliştirilmiştir. Böylelikle İDİ hastaya dair bağlamsal, tarihsel, görüntü ve diğer veri biçimlerini kullanarak hassas insülin alımını kolaylaştırmıştır. Daha sonra simülasyon çalışma örnekleriyle İDİ'nin E-T2D'yi yönetme yeteneği, hasta modelleri geliştirmek için klinik deneyler ve hassas insülinin iletimi gösterilmiştir. Bu kapsamda 14 gün süren çalışmaya 15 hasta dahil edilmiştir. İDİ hasta (geçmiş veriler, sensör ölçüleri vb. sanallaştırılır), sanal ikiz (hastanın dijital kopyası) ve arayüzlerden (hasta ve sanal ikizi bağlayan sensör ölçümleri ve çıkarımları) oluşturulmuştur. İDİ'nin uygulama yönleri veri, tahmin, teşhis ve yönetim modülleri ile açıklanmıştır. Çalışma sonucunda, E-T2D için İDİ çerçevesi oluşturulmuş, İDİ ile kişiselleştirmenin diyabet tedavisinde zaman aralığını iyileştirdiği, diyabet yönetiminde etkinliğini gösteren insülin difüzyonunu ve hiper ve hipo durumlarını azalttığı görülmüştür (42).

Abeltino vd. birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde beslenmenin önemli bir rolü olduğunu düşünerek, ağırlık tahmini, diyetlere kişiselleştirilmiş tepkileri tahmin etmek için 'kişiselleştirilmiş metabolik avatar' (KMA) oluşturmuştur. KMA *makrobesin bileşimi ve günlük enerji dengesine göre kişiselleştirilmiş ağırlık değişimlerini tahmin etmek için eğitilmiş kapalı tekrarlayan birim (GRU) derin öğrenme modelinden* oluşmaktadır. KMA kişiye ideal kilosuna ulaşabilmesi için özel hedefler oluşturmaya izin vererek, diyet planı simülasyonu ve değerlendirmesini sağlamaktadır. Modelde oluşabilecek hataların ve zorlukların üstesinden gelmek için performans ve hesaplama süresi bakımından en iyi strateji seçilmiştir. İstatistiksel modellerden temsili olarak doğrusal bir regresyon modeli olan SARIMAX (dış faktörlerle mevsimsel otomatik gerileyen entegre hareketli ortalama); derin öğrenme modeli olarak transformes modeli, özyinelemeli sinir ağları (GRU,

uzun kısa bellek (LTSM)) seçilmiştir. Çalışmada gerçek ayarlarda kullanıcıdan kullanıcıya değişebilen, alınan veri sayısının etkisini görebilmek için modeller 6 kadın 4 erkek olmak üzere 10 kullanıcı üzerinde test edilmiştir. Kullanıcılarda miband 6 ve mi vücut kompozisyonu ölçüğü cihazları kullanılmıştır. En iyi seçeneği bulup KMA'yı geliştirmek için istatistiksel ve derin öğrenme modellerinden oluşan 4 farklı model karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak derin öğrenme modellerinden GRU ve LTSM'nin ağırlık değişimlerini daha doğru bir şekilde takip ettiği, istatistiksel model olan SARIMAX modelinin keskin bir farkla en kötü sonucu gösterdiği görülmüştür. Sinir ağlarının zaman serisi tahmininde derin öğrenme modelinin istatistiksel modelden daha iyi bir performans göstermiştir. Diğer yandan derin öğrenme modelleri arasında transformes modeli daha kötü bir sonuca çıkarılmıştır. Sınırlı veri kümeleri üzerindeki ve veri uzunluğuna karşı performans analizine bakıldığında yine derin öğrenme modellerinin istatistiksel modelden daha iyi olduğu görülmüştür. Diğer yandan hesaplama süresi bakımında SARIMAX modelinin en hızlı olduğu, derin öğrenme modellerinden özellikle transformes modelinin en yavaş olduğu görülmüştür (43).

Azzolin vd. kalıcı atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastaların atriyal Dİ'lerinde özel ablasyonlar için bir teknoloji geliştirmek, anatomik ve fonksiyonel atriyal Dİ'lerde birçok yerde kişiselleştirilmiş indükleme protokolleri uygulayarak AF'nin sürdürülebilir alanlarını görmeyi amaçlamıştır. Bu doğrultuda atriyal Dİ geliştirilmiştir. Tomografik görüntüleme ve elektro-anatomik aktivasyon süresi ve voltaj haritalarından alınan klinik bilgilerle hesaplamalı model oluşturulmuştur. Atriyal Dİ'nin etkililiğini görmek için 29 hastanın her birine iki atriyal model oluşturulmuştur. Son teknoloji ablasyon teknolojileri ile kişiselleştirilmiş ablasyon hatları (PersonAL) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, hastaya özel tedavi sunabilecek, tekrarlanabilen, kapsamlı bir platform geliştirilmiştir. Bu platformun geleneksel yöntemlerden daha iyi performans gösteren ve in silico (bilgisayar veya bilgisayar simülasyonu yoluyla gerçekleştirilen) ortamlarda fizibilitesini gösteren bilgisayar simülasyonu ile yönlendirilen yeni bir teknoloji olduğu görülmüştür. PersonAL planı ile ablasyon için yüksek baskın frekanslı bölgeler tekrarlı olarak belirlenip hedeflenerek hasta kohortunda AF'nin sonlandırılması sağlanmış ve tekrarlanması önlenmiştir (44).

Rahmim vd. yaptığı çalışmada kişiselleştirilmiş radyofarmasötik tedaviler için teranostik dijital ikizler (TDİ) önermiş ve önemi üzerinde durmuştur. Çalışma sonucunda, TDİ'nin tahmine dayalı soğurulan radyasyon dozu modellemesi için kullanılabilmesi, moleküler görüntüleme temelli olarak modelin tedavi öncesi ve tedavi içi kişiselleştirilebileceği, hastanın tedavi planı, tedavi yanıtı modellemesi ve tahmini, bazı karcinogen tümörlerinin, prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılabilmesi görülmüştür (45).

Wickramasinghe vd. demans bakımında daha iyi hassasiyet ve kişiselleştirme sağlamak için Dİ modeli geliştirmiştir. Modelde klinisyenler, hastanın bakıcısı ve aile üyeleri olmak üzere 2 potansiyel kullanım durumu belirlenmiştir. Model mobil cihaz, tablet ve bilgisayarda kullanılabilir, klinisyen veya bakıcının (son kullanıcının) hasta hakkındaki ilgili mevcut durumu, eski veya mevcut tedavileri, hastalığın ilerleme evresini veya diğer hastalıkları gibi verileri karar destek sistemine (KDS) aktarmasını içermektedir. KDS ve algoritmalar arası veri akışı doğrultusunda veri havuzundan (büyük bir demans vakası kohortundan oluşan) mevcut hastayla en uyumlu olan vaka seçilecektir. Ardından bu vakalar birleştirilerek tek bir 'model hasta' oluşturulacaktır. Böylece etkin tedavi sağlanabilecektir. Aynı zamanda hasta bakıcı ve aile üyelerinin klinisyenlerle sohbet robotları, tele sağlık konsültasyonları, çağrı danışmanlığı, risk değerlendirmesi, kanıta dayalı bakım önerileri; klinisyenlerin daha bilinçli ve daha kesin teşhis ve tedavi planlama kararları alması sağlanabilecektir (46).

Sahal vd. kişisel dijital ikiz (KDİ) tasarımını ve sağlık hizmetlerine ilişkin faydaları gözden geçirmek, sağlık alanında devrim yaratmak, akıllı kişiselleştirilmiş sağlık hizmetleri için KDİ tabanlı bir sistem oluşturacak referans çerçevesi ve gereklilikleri, potansiyel uygulamaları ve kullanım durumlarını ve açık zorluklarını incelemek amacıyla bir araştırma yapmıştır. Bu bağlamda akıllı kişiselleştirilmiş sağlık hizmetleri için KDİ için referans çerçevesi oluşturulmuştur. Burada girdiler tıbbi sensörler, kalp nabızı, kan basıncı, insülin gibi giyilebilir cihazlardan elde edilen sağlık verilerinden; çıktılar ise kişiselleştirilmiş akıllı sağlık sistemleri ve akıllı hastaneler gibi herhangi bir sağlık hizmeti uygulaması için kullanılabilecek veriye dayalı bir KDİ'ye dayalı sağlık uygulamaları ve sistemlerinde karar vermeyi otomatikleştirebilen içgörülerden oluşturulmuştur. KDİ için yapay zekâ, blockchain teknolojileri ve hastanın

operasyonel verileri birleştirilmiştir. Önerilen referans çerçevesi için üst düzey gereksinimler ve katmanlar bulunmaktadır. Bu gereksinimler verinin toplaması-güncelleme sıklığı-yönetimi-analizi-açıklanabilirliği, kalite, simülasyon yetenekleri, mahremiyet, yetkilendirme, bağlanabilirlik, karar verme ve bilgi işlem paradigmasından oluşturulmuştur. Katmanlar ise akıllı telefon akıllı sensörler vb. içeren fiziksel cihazlar, endüstriyel teknolojiler ve uygulama alanları olmak üzere üç katmandan oluşturulmuştur. Çalışmada covid-19'un bulaşmasının hafifletilmesi, hasta takip bakımının ve kişiselleştirilmiş ilacı, kişiselleştirilmiş osteoporoz önleme, kişiselleştirilmiş kanser bakımı ve kişiselleştirilmiş beslenme gibi belirli örnekler detaylandırılmıştır. Sonuç olarak, KDİ'nin hastanın fiziksel özellikleri, tıbbi geçmişi, mevcut durumu ve gelecekteki gereksinimlerine göre kişiselleştirilmiş tanı, tedavi ve prosedür planlamasına destek olduğu görülmüştür (36).

Pinton yaptığı literatür incelemesinde inflamatuvar barsak hastalığına tedavi tahmin etmede en iyi yaklaşımın makine öğrenimi ve Dİ üretimi ile birleştirilmiş çok ölçekli çok bileşenli mekanik modeller olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu modellerin farklı tedavi sonuçlarına yol açan biyoloji ve çeşitli omikler hakkında gerekli anlayışa sahiptir (47).

Jung vd. tam otomatik ve hesaplama bakımından verimli bir yaklaşım geliştirerek biyofiziksel olarak detaylı aktif mekanik (elektromekanik) modelleri iki aşamalı çoklu doğruluk çözümü kullanarak kişiselleştirilme için bir alternatif olarak kardiyak Dİ geliştirmiştir. Elektromekanik (EM) kalbin kasılıp gevşemesini yöneten, modellerde tanımlanması gereken aktif mekanik parametrelerdir. İlk aşamada, 3B EM modelindeki aktif mekanik davranış, klinik boşluk basıncı verilerine göre kalibre edilerek organ ölçeğinde kişiselleştirilen fenomenolojik düşük doğruluklu bir modelle (LFM) temsil edilmiştir. İkinci aşamada ise, nodal hücresel aktif stresin medyan izleri ve fiber streç, bir 0D EM modeli kullanılarak hücresel ölçekte istenen biyofiziksel olarak ayrıntılı yüksek doğruluk modeli (HFM) kişiselleştirilmek için oluşturularak kullanılmıştır. Çalışmada 7 aort koarktasyonu (CoA) olan hasta kohortu olarak kullanılmıştır. Bu hastaların önceden oluşturulmuş insan sol ventrikül (LV) EM'nin 3B modelleri üzerinden kişiselleştirme yaklaşımı test edilmiştir. Çalışma sonucunda başarılı bir şekilde birleştirilmiş altı hasta için 2 ile 4 gibi düşük ra-

kamlı 3D organ ölçekli simülasyonun yeterli olmasının verimliliği ve hesaplama maliyetlerini ucuzlaştırdığı, simülasyonu yapılmış ve klinik LV basıncı ve hacim izlerinin uyumlu ve iyi bir sağlamlıkta olduğunu, diğer aktif mekanik modellerden farkının yalnızca tamamen fenomenolojik değil biyofiziksel olarak da ayrıntılı modellerde kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bu durum klinik verilerdeki belirsizlikler ve ilk tahminlerin varyasyonları göz önünde bulundurulduğunda dahi geçerli olmuştur (48).

Barbiero vd. bütün olarak insan vücudunun modellenmesindeki zorluk ve fırsatları görmek ve kişilerin durumlarına ilişkin bütüncül bir görünüm sağlamak için grafik sinir ağları ve üretken rakip ağlara dayanan bir Dİ oluşturmuştur. Grafik sinir ağı, insan vücudunun bilgilerini birleştirerek çeşitli hastaların durumlarını tahmin eder. Üretken rakip ağ ise patofizyolojik durumların alanını genişleterek ve Dİ karşı olgusal olayların etkilerinin simülasyonunu yapma yeteneğini kazandırarak farklı koşullarda veri üretebilir. Bu ağlar sahip olduğu doğrusal olmama, yorumlanabilirlik, Öklid dışı geometri, modülerlik, çapraz mod, üretken, çok ölçekli ve spektral yoğunluk özelliklerinden ötürü tıbbi veri analizi için uygundur. Çalışmada Dİ modeli organ, doku ve hücresel düzeyde bilgileri birleştiren iki vaka senaryosu ile test edilmiştir. Birincisi, yaşlı tip 2 diyabetli, hipertansiyon ve diyabetik nefropatisi olan, hareketsiz bir yaşam ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmektedir. İkincisi ise aynı hasta Sars-Cov enfeksiyonunun yol açtığı hafif bir grip için yardım istemektedir. Senaryolar sonucunda, birinci vaka için artan bir egzersiz, azaltılmış miktarda kalori alımı ve gündelik bir benazepril dozunun aboneliğini içeren terapötik bir müdahale ile kan basıncı ortalamasının düşeceği ve kalp odacıklarındaki değişkenlik oluşturacağı, böylelikle ciddi bir kardiyovasküler sorunun olma ihtimalinin azalacağı görülmüştür. İkinci vaka için benazepril ve sinerjik bir terapi ile ortalama kan basıncı ve değişkenliğini olumlu yönde etkileyerek, kanın yoğunluğu, pıhtılaşma oluşumu ve iltihaplanma azaltılır, böylelikle kan basıncı düzenlenmiştir (49).

Voight vd., mevcut model ve uygulamalardan hareket ederek Multipl Skleroz (MS) hastalığının yönetiminde dijital ikizin kullanımını, teşhisi, izleme ve tedavi, refahın artırılması ve maliyet tasarrufunu görmek için detaylı literatür taraması yapmıştır. Dijital ikiz multipl skleroz (DİMS) için istatistiksel modellere da-

yalı tahmin modelleri bulunmaktadır. DİMS inşası için çok boyutlu miktarda verinin doğru bir şekilde toplanıp düzenlenmesi gerektiği düşünülmektedir. DİMS oluşturmak ve takip verileri, hastaların fizyolojik durum verileri ve prosedürlerle toplanmalı, analiz edilmeli, görselleştirilmeli ve ilişkilendirilmelidir. Geliştirilecek bir DİMS ile bireysel hastalar için klinik karar vermek, hasta iletişimi, ortak karar verme ve dolayısıyla bakım kalitesi iyileştirilebilirken diğer yandan bir DİMS geliştirmenin karmaşık, pahalı ve klinik uygulamada takibi daha karmaşık bir hale getirebileceği belirtilmiştir (50).

Geissler vd. BT esnasında hastanın boy ve kilosunun tahmin edilmesini sağlayan 3 boyutlu bir kamera algoritması geliştirmek ve bunun günlük klinik uygulamada kesinlik ve kontrast madde dozajı bakımından değerlendirmeyi amaçlayarak 3 ay boyunca, BT endikasyonu olan 21-92 yaş arası rastgele seçilmiş 321 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. Başlangıçta hastaların boy ve kiloları radyografi uzmanı ve radyolog tarafından tahmin edilmiş ve bu tahmini değerler not edilmiştir. Ardında detaylı bir şekilde hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Çalışmaya başlanmadan önce hasta masasının üstüne renk ve derinlik kamerası kombinasyonu monte edilip kalibre edilmiştir. İlk 100 hasta temel alınarak renk ve derinlik verileri hastanın saptanmasına yönelik mevcut bir algoritma kişinin boy ve kilosunun tahmin edilmesiyle genişletilmiştir. Çalışma esnasında uygun olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastanın konumu ve anatomik yer işaretleri makine öğrenimine dayalı olarak algoritma ile algılanır ve bu doğrultuda derinlik verilerine 3D insan taramaları koleksiyonuna dayanan bir avatar yerleştirilmiştir. Algoritma klinik uygulamada 101 hasta üzerinde test edilmiştir. Sonuçlar hastanın kendisi, radyografi uzmanı, radyologun tahminleri ve referans değerlerle karşılaştırılmıştır. Gerçekleşen ölçümlerin sonucunda, 3D kameradan alınan görüntülerin dijital bir ikizi modellemeye ve ardından hastanın boy ve kilo ölçüm tahminleri için kullanılmaya uygun olduğu görülmüştür. Hasta vücut yapısının otomatik tahmininin tıbbi personele kıyasla özellikle güvenilir hasta verilerinin olmadığı durumlarda çok daha doğru sonuçlar verdiği görülmüştür. Ağırılık için en doğru tahminlerin sırasıyla hasta bilgileri, 3D kamerayla otomatik tahminden ve en az doğru tahminin tıbbi personele ait olduğu görülmüştür. Bu modelin iş yükünü, zamanı, maliyetleri ve hata kaynaklarını azaltabileceği belirtilmiştir (51).

Corral-Acero vd. kardiyovasküler tıp için kullanılan dijital ikiz istatistiksel (verilerden kaynaklanan bilgi ve ilişkiler) ve mekanik (fizik ve kimyanın temel yasaları) modelleri ve etkileşimlerini görmek için mevcut modelleri incelemiştir. Sistemin iyi anlaşıldığı durumda mekanik model etkili olurken, sistemde altta yatan mekanizmalar iyi anlaşılmadığı veya mekanik olarak modellenemeyecek durumda istatistiksel modellerin daha etkili olmaktadır. Klinik kararları iyileştirmek için teşhise yardımcı olma, kılavuz tedaviler, prognozu değerlendirmede; kanıt üretimini hızlandırmak için bulguların genelliğine yönelik model doğrulama, düzenleyici karar almayı hızlandırmak için mekanik ve istatistik modeller bağlamında sinerjisi görülmüştür. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, hastalığın nedenleri ve sağlığı sürdürme ve iyileştirme yollarının doğru tahminine dayanmaktadır. Bu tahminler, istatistiksel ve mekanik modeller arasındaki sinerjik etkileşim tarafından gerçekleştirilecek ve doğrulanacaktır. Diğer yandan verilere erişim, onay ve gizlilik, organizasyonel ve toplumsal zorluklar, potansiyel mesleki, kültürel ve etik sorunlar gibi birtakım engeller bulunmaktadır (17).

Liu vd. tıbbi kurumlar ve hastaneler arasında sürekli bir gerçek zamanlı etkileşimin olmaması, tıbbi fiziksel sistemlerin henüz bilgi sistemleriyle gerçekten birleşmemiş olması, yaşlı hastalar için kriz uyarı hizmetinin oldukça yetersiz olması ve mevcut sistem veya platformların yaşlıların hayatları boyunca sürekli kişisel sağlık yönetimini sağlayamamasının önüne geçmek için dijital ikiz kullanmanın etkili olacağını düşünmüştür. Bu bağlamda özellikle yaşlı hastalar başta olmak üzere yaşlılar için gerçek zamanlı izleme gibi hizmetleri uygulamak için sağlık verileri, fiziksel (tıbbi ekipman, giyilebilir sensörler vb.) ve sanal nesnelere (giyilebilir sensörler ile ilaç hatırlatması veya kriz uyarısı vermesi gibi) oluşan dijital ikiz sağlık hizmeti (DİH) modelini geliştirmiştir. DİH veri tabanı, gerçek zamanlı durum verilerini, davranışsal verileri, çevresel verileri ve fiziksel nesneden diğer verileri ve model verilerini, simülasyon verilerini yönetip analiz etmektedir. Dİ sağlık hizmetine (CloudDTH) dayalı bir bulut sağlık sistemi referans çerçevesi oluşturulmuştur. Ayrıca "büyük veri tabanlı hassas tıp bulut platformu" denilen, insanın fizyolojik sağlık verilerinin çevrimiçi görüntülenmesi, veri yönetimi ve analizi ve diğer işlevlerin temelini sağlayan basit bir bulut medikal platform oluşturulmuştur. Platform hastanın fizyolojik

parametrelerini sürekli test ederek hastalık riskini, erken teşhisini, doğru tespit ve tedaviler için bilimsel sağlık yönetimini uygulamaktadır. CloudDTH'ye cihaz erişimi ve veri iletimi için EKG, kan basıncı, vücut ısısı ve nabız için sensörler kullanılmıştır. Bu sensörler, sağlık ağ geçidi, telefon veya kişisel dijital asistan gibi bazı adaptörlere bluetooth veya USB gibi kısa mesafeli bir iletim protokolüyle bağlanır. Böylece veriler wifi, internet veya mobil ağlarla bulut sunucusuna iletilir. DTH geliştirildikten sonra normal ve anormal kalp atışı hızlarını simüle etmek için 2 kişiye vaka çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucunda, platform gerçek zamanlı izleme gereksinimlerini almış daha sonra hastaların kimliği, PHR kayıtları ve gen tipine göre veri işleme ve analizi yapılmış ve bir hastada aritmi olduğu görülmüş ve ilaç hatırlatma servisi devreye girmiştir. Hangi bireyselleştirilmiş ilacın hangi dozda alınması gerektiğini hastanın genetik ve fiziksel özelliklerine göre tavsiye etmiştir. Yapılan bir başka deneyde ise yaşlılar için çözelgeleme ve optimizasyon hizmetinin fizibilitesi görülmüştür. Sıcaklık gibi nedenlerden ötürü yaşlıların acil servis ihtiyacı artar ve gerçek zamanlı verilerle DİH modeline dayalı bir simülasyon gerçekleştirilerek bir hastanenin karşılayabileceği kapasitesi incelenmiştir. Deneyde yatak sayısı 100-200 olarak belirlenmiştir. Yüksek sıcaklık gibi nedenlerden ötürü acil servise gelen yaşlıların sayısı ve hastane yatağına talep artmıştır. Simülasyon modeliyle karar vericiler için hastanenin yatak sayısı ve kabul kapasitesi ayarlanarak kaynak tahsisi optimizasyonu yapılabileceği belirtilmiştir (11)

Tartışma ve Yorum

Yapılan çalışmalar doğrultusunda en çok çalışma yapan tekli ülkenin Almanya olduğu, çoklu ülke çalışmalarında ise ABD olduğu görülmüştür. Çalışmaların çoğunlukla ABD, Almanya, İtalya, İngiltere gibi gelişmiş ülkelerde gerçekleştiği görülmüştür. Bu durumda KT alanındaki bu yeni teknolojik gelişmeler için gelişmiş ülkelerin daha çok yoğunlaştığı izlenimi oluşmuştur. Yayınların en çok 2022 ve 2023 yıllarında gerçekleştiği diğer yıllarda daha az çalışmanın gerçekleştiği görülmüştür. Bunun nedeni olarak KT için Dİ'lerin kullanılmasının yeni ve giderek daha çok popülerlik kazanmaya başlamış olması söylenebilir. Çalışmaların gerçekleştiği tıp alanlarına bakıldığında en çok çalışma kardiyoloji ve geriatri alanında düzenlendiği görülmüştür. Türkiye'de ölüm oranlarının

%33,42'si dolaşım sistemi hastalıkları nedenleriyle gerçekleşmektedir. Bu hastalıklarla ilgilenen tıp alanının kardiyoloji olması Dİ'lerin kullanımını daha kritik bir hale getirebilir. Dolaşım sistemleri hastalıkları için geliştirilebilecek Dİ'lerle toplumun sağlık düzeyi artırılarak bu hastalıklardan kaynaklı ölüm oranları azaltılabileceği veya ortadan kaldırılabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan doğumda beklenen yaşam süreleri OECD ülkelerinde 80 yıl, Türkiye'de 78,6 yıl ve dünyada 71 yıla yükselmiştir (52). Türkiye'de 2017 yılındaki yaşlı nüfus 5 yılda %22,5 artarak 8 milyondan fazla bir nüfusa sahip olmuştur. 2022 yılında Türkiye nüfusunun %9,9'u yaşlı iken bu oranın 2040 yılında %16,3 ve 2080 yılında %25,6 olması beklenmektedir (53). Yaşlanan toplumlar göz önünde bulundurulduğunda bu Dİ'lerin yaşlılık ve yaşlılığa bağlı hastalıkları en aza indirerek yaşlılık kavramını gençleştirilebileceği düşünülmektedir. Shamanna vd. 90 gün boyunca 64 tip-2 diyabetli hastaya hassas tedavi programı kapsamında Dİ yaklaşımını kullanarak diyastolik ve sistolik kan basıncı, glisemik değişkenlik ve vücut kitle indeksinde önemli düşüşler görülmüş ve bütün hastalarda antipertansif ilaç kullanımının neredeyse bittiği görülmüştür (54). Diğer yandan DİH kullanılarak yatak planlaması, çalışan programları, erken hastalık teşhisi, tedavi denemeleri, cerrahi simülasyonlar ve sanal ilaç deneyleri gibi testlerle hatalar erken fark edilebilir. Bunun yanı sıra hastalıklar gerçekleşmeden fark edilebilir, riskler azaltılabilir ve maliyetlerden tasarruf edilebilir (11). Yapılan çalışmalara bakıldığında birçok tıbbi alan ve hastalık için KT için Dİ'lerin kullanılabilir ve etkin olduğu görülmüştür (11,12,17,36,42-51).

Dİ'lerle beraber sağlık hizmetlerinin değerleri olan özerklik, yararlılık, kötüye kullanmama ve adalet yeniden somutlaştırılarak, özerklik yerini bir dijital modelin güçlü bir bağimliliği oluşacak ve bireyin kendisi için neyin ne kadar iyi olacağına karar vermesi algoritmalarından ötürü sınırlanabilir. Dataizm tıbbi ataerkilliğin yeni şekline dönüşerek özerklik değeri yeniden somutlaştırılabilir. Bu durum bireyin bilgiye dayalı karar verme kapasitesini geliştirmeyi zorunluluk haline getirecektir. Diğer yandan dağıtım adaleti değeri, insanlar arasındaki yapı ve yeteneklerin hemen tespit edilmesini sağlayan çözünürlük nedeniyle sorgulanacak ve hangi koşulların tedavi edilmesi gerektiği sorununu gündeme getirecektir. Örneğin bir sporcunun Dİ'si normal kullanması gereken ilaçlar görülebilir bunda bir sorun yok fakat doping

amaçlı ilaç alması halinde bu ikizinde de görülecektir bu da Dİ kullanma isteğinde bir sorun oluşturacaktır (13). İnsan faaliyetleri, amacına ve anlamına göre tanımlandığından, resmi ve resmi olmayan kurallar tarafından yönetilen bir uygulamaya yerleştirildiğinden farklı türde faaliyetlerde bulunmaktadır (55). Diğer yandan eşitlikçi kaygılarda duyulmakta ve insan geliştirme teknolojilerinin farklı insan sınıflarına yol açarak demokratik kurumları yıkabileceği düşünülmektedir (56). Dijital ikizler insanların sahip olduğu fiziksel (güç, uzun ömür vb.) ve mental (zekâ, sağlık vb.) durumlar açısından farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar gruplaşmalar oluşturarak ayrımcılık ve yeni sınıfların oluşmasına neden olabilir. İnsanlar hakkında veri toplama zorunlulukları istenilen eşitleme değerlerini etkileyerek yeni eşitlik sorunlarına neden olabilir. Yine tedavi sunulması, cihaza erişim, veri gizliliği, tasarımlar arası rekabetten ötürü hangi geliştirmelerin tercih edileceği ve hangi mühendislik kararlarının nasıl alınacağı ve maliyet konusunda ciddi etik sorunlara neden olabilir (13).

Huang vd. etik haritası geliştirerek KT için Dİ kullanmanın etik sorunlarını 4 aşamada incelemiştir. Bunlardan ilki 'veri toplama' hiper koleksiyon uygulamaları mahremiyet, özerklik, bilgilendirilmiş onam eksiklikleri ve sağlık bakımının gözetiminde yaşanabilen sorunlardır. Ayrıca verinin kalitesi ve alışılmışın dışında kullanılması sağlık anlayışının çarpıtılmasına neden olabilir. İkinci etik sorun 'veri yönetimi', burada veriye sahip olmak ve erişilebilirlik, özerklik ve sağlık eşitsizliği, veri sahipliği ve komisyonculuğu nedeniyle hastanın özerkliği, bilgilendirilmiş onam eksikliği, mahremiyet ve şeffaflık sorunlarına neden olurken hackleme ile yine mahremiyet sorunu yaşanabilmektedir. Üçüncü etik sorun aşaması olarak 'veri analizi' kısmında önyargılı algoritmalar ve taraflı eğitim veri setleri ayrımcılık ve sağlık anlayışının çarpıtılmasına neden olabilmektedir. Son aşama olarak 'bilgi kullanımı', burada hastalık oluşumunun bağlamından arındırılmasıyla özerklik, sağlık anlayışının çarpıtılması, mağdurun suçlanması, epistemik adaletsizlikle özerklik, sağlık anlayışının çarpıtılması ve hekim-hasta ilişkisinin zedelenmesi, aşırı teşhisle sağlık anlayışının çarpıtılması ve vücut bütünlüğü hakkında sorunlar yaşanabilmektedir (32)

Giyilebilir cihazların internete bağlı olması bu cihazları bilgisayar korsanlığı, potansiyel kimlik hırsızlığı, dolandırıcılık ve veri ihlallerine karşı savunmasızlaştırır. Aynı zamanda

önceden sağlık sorunları veya engelleri olan bireylere karşı ayrımcılığa neden olabilir. Bu sigorta kapsamı veya iş fırsatlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Diğer yandan bu cihazlarla bireyler kendi kendini izleme ile sağlıklı davranışları takıntı haline getirebilir (43).

Dİ sistemi ile hastalık oluşturma riski erkenden tahmin edilebilecek böylece hastalığa yönelik önleme ve kişiselleştirilmiş bakım sunulabilecek, sonuçlar iyileştirilebilecek ve sağlık hizmetlerinin maliyetlerinin azaltılabileceği düşünülmektedir (7). İsveç Dİ konsorsiyumu (SDTC) KT için Dİ'leri benimsemiş ve çalışmalarına başlamıştır (57). SDTC stratejileri bireysel hastalarda hastalık mekanizmalarına dair sınırsız kopyaların oluşturulması, en iyi performansı gösteren ilacın belirlenmesi için Dİ'leri binlerce ilaçla hesaplamalı olarak tedavi etmek ve hastanın bu ilaçla tedavi edilmesine dayanmıştır (38). Kişisel dijital ikiz (KDİ), bireyin hayatının sanal bir kopyasını oluşturarak onlara öz bakım, öz-yansıtma ve kişisel gelişimlerine destek olurken aynı zamanda bireyin mevcut yaşamını gösterir ve verileri vasıtasıyla sonsuza kadar yaşamasını sağlayabilir. Ayrıca özellikle yaşlı ve kronik hastalar olmak üzere hastaların potansiyel sorun risklerini tahmin edebilir. PDİ kullanımının dijital hasta modeli oluşturma, kişiselleştirilmiş tedavi, hızlı teşhis, cerrahi müdahale yarımlarını tahmin etme, ortak araştırma fırsatı, veriler aracılığıyla insanın ölümsüzlüğü, kendi kendini yansıtma ve koçluğunu güçlendirmek gibi birçok faydası bulunmaktadır (36). Bu bağlamda Türkiye'de KT için Dİ benimseyerek hastalık mekanizma kopyalarıyla obezite, kanser, kronik hastalıklar gibi birçok hastalığın azaltılıp önlenebileceği hem toplum sağlığını hem de sağlık sisteminin sağlığını daha iyi bir hale getirilebileceği düşünülmektedir.

KT için Dİ geriatri (11,42), demans (46), radyoloji (12), kardiyoloji (17,44,48), onkoloji (45,58), diyabet (54), nöroloji (50), beslenme (37) ve sağlık sektörü (36) gibi birçok alanda kullanım alanları görülmektedir. Gelecekte dijital ikizler kullanılarak ruh sağlığındaki olası bozulmaları, müdahalelerin süreç ve sonuçlarını tahmin ederek en etkili tedavi sunulabilir ve hassas akıl sağlığı (59) daha iyi bir hale getirilebilir. Benzer şekilde dijital ikizlerin gelecekte pediatride önlenabilir kanser, obezite, astım, kronik hastalıklar (7) gibi kritik halk sağlığı sorunları için uygun olabileceği düşünülmektedir. Böylelikle çocukların tedavisinin sağlanabileceği ve sağlıklarının iyileştirebileceği

dolayısıyla çocukluk çağı ve öncesi de dahil olmak üzere birçok hastalığın önlenebileceği, erken teşhis ve tedavi edilebileceği dolayısıyla daha sağlıklı bir toplumun yetişebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada giderek popülerlik kazanan KT için Dİ'lerin kullanılabilirliği, tehlikeleri, faydaları, sağlıkta kullanım alanları ve kesimleri hakkında genel bir çerçeve sağlanmıştır. Bu bağlamda konu hakkında yapılan literatür taramasında Türkiye'de yapılmış herhangi bir çalışmaya ulaşılamamıştır. Bu taramaya göre bu çalışmanın alana katkı sağlar nitelikte özgün bir çalışma olduğu söylenebilir. Ayrıca yapılan analiz doğrultusunda uygulamaların yeni olduğu ve karmaşıklığı, zorlukları ve maliyetlerine rağmen gerekli düzenlemeler yapılarak tıbbın neredeyse her alanında uygulanabilir olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın en büyük sınırlılıklarını gerekli altyapılara sahip olunmadığı için bu teknolojilerin uygulanabilirliğine dair teknolojik bir donanım veya bir test ortamının olmaması, literatürün sınırlı ve yeni oluşmaya başlaması oluşturmaktadır. Ayrıca çalışmanın bir literatür araştırması olması bir diğer sınırlılıktır.

İleride yapılacak çalışmalar için bu yönde geliştirilebilecek teknolojik donanım veya uygulamaların geliştirilmesi veya test/deney ortamında uygulanması önerilmektedir. Türkiye'de kişiselleştirilmiş tıp için dijital ikiz kullanımlarıyla kanser, dolaşım sistemi hastalıkları, kronik hastalıklar, diyabet, osteoporoz gibi ağır sonuçları olan birçok hastalığın azaltılabileceği sağlık sisteminde geliştirilecek dijital ikiz uygulamalarıyla sağlık harcamalarının ve maliyetlerin daha çok azaltılabileceği, birey ve toplum sağlık durumunun daha çok iyileştirilip, iyilik halinin sürdürülebilir olmasının sağlanabileceği düşünülmektedir. Bebeklikten dijital ikiziyle büyüyen bireylerin birçok hastalığı yaşamadan atlama ve sağlıklı bir yaşam sürdürmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kronik veya diğer hastalıklar için yaşlılara yönelik geliştirilebilecek kişisel dijital ikiz teknolojileriyle sağlıklı yaş almak sağlanabileceği ve ileride sağlık sisteminde oluşabilecek ekonomik sorunların iyileştirilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca osteoporoz, demans ve diğer sağlık alanlarında sorunların azaltılabileceği düşünülmektedir. Araştırmacılara bu bağlamda multidisipliner çalışmalar yapılması, sistemsel ve/veya kişiselleştirilmiş dijital ikizler geliştirilmeleri önerilmektedir.

Kaynakça

- Barbiero P, Viñas Torné R, Lió P. Graph Representation Forecasting of Patient's Medical Conditions: Toward a Digital Twin. *Front Genet.* 2021;12.
- Yuan B. What Personalized Medicine Humans Need and Way to It —also on the Practical Significance and Scientific Limitations of Precision Medicine. *Pharmgenomics Pers Med.* 2022;15:927–42.
- Mishra V, Chanda P, Tambuwala MM, Sutte A. Personalized medicine: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance.* 2019;10(2):290–4.
- Tekpınar L, Erdem R. Kişiselleştirilmiş tıp ve genom araştırmalarının sağlık çıktıları bağlamında değerlendirilmesi [Internet]. Vol. 22, Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi. 2019. Available from: <https://orcid.org/0000-0003-2267-771X>
- Pritchard DE, Moeckel F, Villa MS, Housman LT, McCarty CA, McLeod HL. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. Vol. 14, *Personalized Medicine.* 2017.
- Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Translational Research.* 2009;154(6):277–87.
- Calcaterra V, Pagani V, Zuccotti G. Digital Twin: A Future Health Challenge in Prevention, Early Diagnosis and Personalisation of Medical Care in Paediatrics. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3).
- Misra SC, Bisui S, Singh A. A study on the role of trust factor in adopting personalised medicine. *Behaviour and Information Technology.* 2020;39(7):771–87.
- Grieves M. Digital Twin : Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication. White Paper. 2014;(March).
- Glaessgen EH, Stargel DS. The Digital Twin Paradigm for Future NASA and U.S. Air Force Vehicles. In: Paper for the 53rd Structures, Structural Dynamics, and Materials Conference: Special Session on the Digital Twin. American Institute of Aeronautics and Astronautics; 2012.
- Liu Y, Zhang L, Yang Y, Zhou L, Ren L, Wang F, et al. A Novel Cloud-Based Framework for the Elderly Healthcare Services Using Digital Twin. *IEEE Access.* 2019;7:49088–101.
- Currie GM, Rohren EM. Radiation Dosimetry, Artificial Intelligence and Digital Twins: Old Dog, New Tricks. *Semin Nucl Med.* 2023;53(3):457–66.
- Bruynseels K, de Sio FS, van den Hoven J. Digital Twins in health care: Ethical implications of an emerging engineering paradigm. *Front Genet.* 2018;9(FEB).
- Alber M, Buganza Tepole A, Cannon WR, De S, Dura-Bernal S, Garikipati K, et al. Integrating machine learning and multiscale modeling—perspectives, challenges, and opportunities in the biological, biomedical, and behavioral sciences. Vol. 2, *npj Digital Medicine.* 2019.
- Aynacı İ. Dijital ikiz ve sağlık uygulamaları. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi.* 2020;3(1):70–82.
- Karakaş Ü. Dijital sağlık ve Hassas Tıp. In: Erdoğan Tarakçı İ, Göktaş B, editors. *Dijital Gelecek Dijital Dönüşüm-2* [Internet]. EfeAkademi Yayınları.; 2021. p. 29–44. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/354464455>
- Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, Rodero C, Loncaric F, Feng Y, et al. The “Digital Twin” to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4556-4564B.
- Iqbal JD, Krauthammer M, Biller-Andorno N. The Use and Ethics of Digital Twins in Medicine. *The Journal of law, medicine & ethics : a journal of the American Society of Law, Medicine & Ethics.* 2022;50(3):583–96.
- Eddy DM, Schlessinger L. Archimedes: A trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(11).
- Fagherazzi G. Deep digital phenotyping in type 1 diabetes: The reinvention of epidemiological research | Phénotypage numérique profond dans le diabète de type 1: le renouveau de la recherche en épidémiologie. *Medecine des Maladies Metaboliques.* 2021;15(4):375–9.
- Grande Gutierrez N, Mathew M, McCrindle BW, Tran JS, Kahn AM, Burns JC, et al. Hemodynamic variables in aneurysms are associated with thrombotic risk in children with Kawasaki disease. *Int J Cardiol.* 2019;281.
- Shang JK, Esmaily M, Verma A, Reinhartz O, Figliola RS, Hsia TY, et al. Patient-Specific Multiscale Modeling of the Assisted

- Bidirectional Glenn. *Annals of Thoracic Surgery*. 2019;107(4):1232–9.
23. Kovatchev B. A Century of Diabetes Technology: Signals, Models, and Artificial Pancreas Control. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2019;30(7):432–44.
 24. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1707–17.
 25. Elayan H, Aloqaily M, Guizani M. Digital Twin for Intelligent Context-Aware IoT Healthcare Systems. *IEEE Internet Things J*. 2021;8(23):16749–57.
 26. Gillette K, Gsell MAF, Bouyssier J, Prassl AJ, Neic A, Vigmond EJ, et al. Automated Framework for the Inclusion of a His–Purkinje System in Cardiac Digital Twins of Ventricular Electrophysiology. *Ann Biomed Eng*. 2021;49(12):3143–53.
 27. Schmidt A, Helgers H, Vetter FL, Juckers A, Strube J. Digital twin of mRNA-based SARS-COVID-19 vaccine manufacturing towards autonomous operation for improvements in speed, scale, robustness, flexibility and real-time release testing. *Processes*. 2021;9(5).
 28. Laubenbacher R, Sluka JP, Glazier JA. Using digital twins in viral infection. *Science* (1979). 2021;371(6534):1105–6.
 29. Pesapane F, Rotili A, Penco S, Nicosia L, Cassano E. Digital Twins in Radiology. *J Clin Med*. 2022;11(21).
 30. Lloyd DG, Saxby DJ, Pizzolato C, Worsey M, Diamond LE, Palipana D, et al. Maintaining soldier musculoskeletal health using personalised digital humans, wearables and/or computer vision. *J Sci Med Sport*. 2023;26:S30–9.
 31. Kamel Boulos MN, Zhang P. Digital twins: From personalised medicine to precision public health. *J Pers Med*. 2021;11(8).
 32. Huang PH, Kim KH, Schermer M. Ethical Issues of Digital Twins for Personalized Health Care Service: Preliminary Mapping Study. *J Med Internet Res*. 2022;24(1).
 33. Maes M. Precision Nomothetic Medicine in Depression Research: A New Depression Model, and New Endophenotype Classes and Pathway Phenotypes, and A Digital Self. *J Pers Med*. 2022;12(3).
 34. <https://www.usa.philips.com/healthcare/resources/feature-detail/ultrasound-heartmodel>. <https://www.usa.philips.com/healthcare/resources/feature-detail/ultrasound-heartmodel>. 2023 [cited 2023 Aug 13]. Ultrasound Heartmodel. Available from: <https://www.usa.philips.com/healthcare/resources/feature-detail/ultrasound-heartmodel>
 35. URL. <https://liu.se/forskning/medigit>. 2023. Medicinsk digital tvilling (MeDigiT).
 36. Sahal R, Alsamhi SH, Brown KN. Personal Digital Twin: A Close Look into the Present and a Step towards the Future of Personalised Healthcare Industry. *Sensors*. 2022;22(15).
 37. Gkouskou K, Vlastos I, Karkalousos P, Chaniotis D, Sanoudou D, Eliopoulos AG. The “virtual Digital Twins” Concept in Precision Nutrition. *Advances in Nutrition*. 2020;11(6):1405–13.
 38. Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, Gasslander T, Gawel DR, Gustafsson M, et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Med*. 2020;12(1).
 39. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. [Internet]. 2011 [cited 2023 Aug 13]. Available from: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook/>
 40. URL. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. 2023. About.
 41. URL. https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works/content?dgcid=RN_AGCM_Sourced_300005030. 2023. Scopus.
 42. Thamotharan P, Srinivasan S, Kesavadev J, Krishnan G, Mohan V, Seshadhri S, et al. Human Digital Twin for Personalized Elderly Type 2 Diabetes Management. *J Clin Med*. 2023;12(6).
 43. Abeltino A, Bianchetti G, Serantoni C, Riente A, De Spirito M, Maulucci G. Putting the Personalized Metabolic Avatar into Production: A Comparison between Deep-Learning and Statistical Models for Weight Prediction. *Nutrients*. 2023;15(5).
 44. Azzolin L, Eichenlaub M, Nagel C, Nairn D, Sanchez J, Unger L, et al. Personalized ablation vs. conventional ablation strategies to terminate atrial fibrillation and prevent recurrence. *Europace*. 2023;25(1):211–22.
 45. Rahmim A, Brosch-Lenz J, Fele-Paranj A, Yousefirizi F, Soltani M, Uribe C, et al. Theranostic digital twins for personalized

- radiopharmaceutical therapies: Reimagining theranostics via computational nuclear oncology. *Front Oncol.* 2022;12.
46. Wickramasinghe N, Ulapane N, Andargoli A, Ossai C, Shuakat N, Nguyen T, et al. Digital twins to enable better precision and personalized dementia care. *JAMIA Open.* 2022;5(3).
 47. Pinton P. Computational models in inflammatory bowel disease. *Clin Transl Sci.* 2022;15(4):824–30.
 48. Jung A, Gsell MAF, Augustin CM, Plank G. An Integrated Workflow for Building Digital Twins of Cardiac Electromechanics—A Multi-Fidelity Approach for Personalising Active Mechanics. *Mathematics.* 2022;10(5).
 49. Barbiero P, Viñas Torné R, Lió P. Graph Representation Forecasting of Patient's Medical Conditions: Toward a Digital Twin. *Front Genet.* 2021;12.
 50. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, Haase R, Akgün K, Ziemssen T. Digital Twins for Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2021;12.
 51. Geissler F, Heiß R, Kopp M, Wiesmüller M, Saake M, Wuest W, et al. Personalized computed tomography - Automated estimation of height and weight of a simulated digital twin using a 3D camera and artificial intelligence. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren.* 2021;193(4):437–45.
 52. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2021. 2021.
 53. URL. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslılar-2022-49667>. 2023. İstatistiklerle Yaşlılar.
 54. Shamanna P, Dharmalingam M, Sahay R, Mohammed J, Mohamed M, Poon T, et al. Retrospective study of glycemic variability, BMI, and blood pressure in diabetes patients in the Digital Twin Precision Treatment Program. *Sci Rep.* 2021;11(1).
 55. de Sio FS, Faber NS, Savulescu J, Vincent NA. Why less praise for enhanced performance? Moving beyond responsibility-shifting, authenticity, and cheating toward a nature-of-activities approach. In: *Cognitive enhancement: Ethical and policy implications in international perspectives.* 2016.
 56. Fukuyama Francis. *Our posthuman future: Consequences of the biotechnology revolution.* Profile Books; 2003. 272 p.
 57. URL. <https://www.sdte.se>. 2023. Swedish Digital Twin Consortium.
 58. Hernandez-Boussard T, Macklin P, Greenspan EJ, Gryshuk AL, Stahlberg E, Syeda-Mahmood T, et al. Digital twins for predictive oncology will be a paradigm shift for precision cancer care. *Nat Med.* 2021;27(12):2065–6.
 59. Spitzer M, Dattner I, Zilcha-Mano S. Digital twins and the future of precision mental health. *Front Psychiatry.* 2023;14.