

## Nadir Hastalıklarda Entegre Multi-Omik ve Yapay Zekâ: Moleküler Mekanizmalardan Hassas Tanı ve Dijital Fenotiplemeye Geçiş

Naciye Selcen Bayramcı<sup>1</sup>

### Özet

Nadir hastalıklar, bireysel düzeyde düşük prevalans göstermelerine karşın küresel ölçekte yüksek hastalık yükü oluşturarak modern biyomedikal araştırmaların temel paradokslarından birini temsil etmektedir. İnsan Genom Projesi sonrası dönemde tüm ekzom ve tüm genom dizileme teknolojilerinin klinik uygulamaya girmesi, moleküler tanı kapasitesini önemli ölçüde artırmış olsa da, hastaların önemli bir kısmı hâlen kesin genetik tanıya ulaştırılamamaktadır. Bu durum yalnızca teknik sınırlılıklardan değil, aynı zamanda gen-merkezli ve lineer genotip-fenotip varsayımına dayalı modellerin hastalık biyolojisinin çok katmanlı ve dinamik doğasını yeterince yansıtamamasından kaynaklanmaktadır. Güncel bulgular, nadir hastalıkların genom, epigenom, transkriptom, proteom, metabolom ve mikrobiyom katmanları arasında ortaya çıkan karmaşık düzen bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, makine öğrenmesi ve derin öğrenme tabanlı yapay zekâ yaklaşımları ile desteklenen entegre multi-omik analizler, hastalık mekanizmalarının modellenmesinde yeni bir metodolojik paradigma sunmaktadır. Bununla birlikte, yüksek boyutlu veri yapısı, sınırlı örneklem büyüklüğü, teknik heterojenlik, batch etkileri ve nedensel çıkarım kısıtları (korelasyon-nedensellik ayrımı ve karıştırıcı değişken etkileri) önemli analitik zorluklar oluşturmaktadır. Ayrıca, dijital fenotipleme yaklaşımları aracılığıyla klinik ve davranışsal verilerin sürekli ve yüksek çözünürlüklü izlenmesi, hastalıkların dinamik olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu gelişmeler, nadir hastalıklarda daha doğru tanı, daha güçlü mekanistik modelleme ve hassas tıp uygulamalarına geçiş açısından kritik öneme sahiptir.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, selcen.bayramci@gop.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-4785-3874

## 1. Gen-Merkezli Modellerden Yapay Zekâ Destekli Sistem Biyolojisine: Nadir Hastalık Araştırmalarında Güncel Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri

Nadir hastalıklar, dünya genelinde 300 milyondan fazla bireyi etkilemesine rağmen, bireysel prevalanslarının düşük olması nedeniyle uzun süre gen merkezli araştırma paradigmaları içerisinde ele alınmıştır [1, 2]. Buna karşın, bu hastalık grubunun sağlık sistemleri üzerindeki toplam yükü göz önüne alındığında, moleküler mekanizmaların daha bütüncül yaklaşımlarla yeniden değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojilerindeki önemli ilerlemelere rağmen, hastaların yaklaşık %40–60'ı hâlâ kesin bir moleküler tanıya ulaştırılamamaktadır [1, 3]. Bu durum, klasik genotip–fenotip korelasyonlarına dayalı indirgemeci modellerin sınırlılıklarını açık biçimde göstermektedir [4].

Bu tanısız boşluk, biyolojik sistemlerin yalnızca tekil gen etkileri üzerinden değil, çok katmanlı ve dinamik moleküler etkileşim ağları aracılığıyla şekillendiğini ortaya koyan sistem biyolojisi yaklaşımının önemini artırmıştır. Güncel bulgular, fenotiplerin genom, epigenom, transkriptom ve proteom gibi farklı omik katmanlar arasındaki karmaşık etkileşimlerin emergent çıktısı olduğunu; özellikle gen–gen etkileşimleri, epistaz ve düzenleyici ağların bu süreçte merkezi rol oynadığını göstermektedir [1]. Bu bağlamda sistem biyolojisi, hastalık fenotiplerinin açıklanmasında indirgemeci modellere kıyasla daha kapsamlı ve açıklayıcı bir çerçeve sunmaktadır [5].

Son yıllarda bu paradigma değişimi, yapay zekâ ve multi-omik entegrasyon teknolojilerindeki gelişmelerle önemli ölçüde hız kazanmıştır [6]. Özellikle derin öğrenme tabanlı modeller ve çok modlu öğrenme yaklaşımları, genomik, transkriptomik, epigenomik ve proteomik veriler arasındaki yüksek boyutlu ilişkilerin modellenmesinde kritik rol oynamaktadır. Bu yaklaşımlar, klasik istatistiksel korelasyon temelli analizlerin ötesine geçerek biyolojik ağların dinamik yeniden yapılandırılmasını ve sistem düzeyinde ilişkilerin ortaya konulmasını mümkün kılmaktadır [2, 3]. Böylece multi-omik entegrasyon, yalnızca veri analizi yaklaşımı olmaktan çıkarak sistem biyolojisinin hesaplamalı temel bileşeni hâline gelmektedir [1].

Bu teknolojik ilerlemelerin klinik yansımaları özellikle nadir hastalıklarda belirginleşmektedir. Yapay zekâ destekli klinik karar destek sistemleri, hasta stratifikasyonu, biyobelirteç keşfi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde translasyonel bir köprü görevi görmektedir [7, 8]. Bu sistemler, fenotipik heterojenitenin daha doğru sınıflandırılmasına olanak sağlayarak tanısız gecikmeleri azaltma potansiyeli taşımaktadır [5]. Buna ek olarak, Küresel Genomik ve Sağlık Birliği (Global Alliance for Genomics and

Health, GA4GH), Uluslararası Nadir Hastalıklar Araştırma Konsorsiyumu (International Rare Diseases Research Consortium, IRDiRC) ve İnsan Hücre Atlası (Human Cell Atlas, HCA) gibi uluslararası konsorsiyumlar, genomik verilerin standartizasyonu, etik kullanımı ve birlikte çalışabilirliği için küresel ölçekli çerçeveler geliştirerek federatif veri ekosisteminin temel mimarisini oluşturmaktadır [9]. Genomics England ve All of Us Araştırma Programı gibi büyük ölçekli ulusal genomik girişimler ise geniş popülasyon temelli kohortlar üzerinden nadir hastalıkların moleküler epidemiyolojisinin ve genotip-fenotip ilişkilerinin daha ayrıntılı çözülmesine katkı sağlamaktadır [2].

Bu çok katmanlı yapı, verinin merkezî olarak taşınmadan analiz edilmesine olanak tanıyan federatif veri paylaşım modelleri üzerine inşa edilmektedir [10, 11]. Bu bağlamda Avrupa Genom-Fenotip Arşivi (European Genome-phenome Archive, EGA), UK Biobank ve Genotip-Fenotip Veritabanı (Database of Genotypes and Phenotypes, dbGaP) gibi büyük ölçekli biyobankalar ve veri arşivleri, kontrollü erişim, standartlaştırılmış veri yönetimi ve yeniden kullanım ilkeleri ile küresel genomik veri altyapısının kritik bileşenlerini oluşturmaktadır [9]. Ayrıca Hasta Eşleştirme Ağı (Matchmaker Exchange) gibi uluslararası ağlar, nadir hastalıklarda gen keşfi ve fenotip temelli hasta eşleştirme süreçlerini hızlandırarak fonksiyonel veri entegrasyonunu desteklemektedir [2].

GA4GH tarafından geliştirilen Beacon protokolü, Veri Kullanım Ontolojisi (Data Use Ontology, DUO) gibi standartlar, veri erişiminin ve kullanımının semantik olarak tanımlanmasını mümkün kılarak gizliliği koruyan analiz yaklaşımlarını güçlendirmektedir. Bu federatif mimari, yapay zekâ ve federatif öğrenme tabanlı analitik yöntemlerle birleşerek çok merkezli ve çok boyutlu omik verilerden klinik olarak anlamlı biyobelirteçlerin çıkarılmasını hızlandırmaktadır [9, 11]. Bununla birlikte, yüksek boyutlu biyolojik verilerin kullanımı önemli etik, hukuki ve teknik sorunları da beraberinde getirmektedir. Veri güvenliği, hasta mahremiyeti ve yapay zekâ algoritmalarında şeffaflık eksikliği, bu alandaki temel sorun alanları arasında yer almaktadır [9, 11]. Özellikle algoritmik önyargı ve veri temsiliyet problemleri, klinik uygulamaların güvenilirliğini doğrudan etkileyebilecek kritik faktörlerdir. Bu nedenle etik yönetim çerçevelerinin ve veri standartlarının geliştirilmesi, multi-omik temelli hassas tıp uygulamalarının sürdürülebilirliği açısından zorunludur [10, 12].

Sonuç olarak bu çok katmanlı ve entegre yapı, büyük ölçekli omik verilerin translasyonel araştırmalara ve klinik karar destek sistemlerine entegrasyonunu hızlandırarak küresel genomik veri ekosistemini güçlendirmektedir. Giderek artan yapay zekâ destekli analiz yaklaşımları, genetik varyantlar ile fenotipler arasındaki doğrusal olmayan ilişkilerin daha hassas biçimde modellenmesine

olanak tanımakta ve sistem biyolojisi temelli kişiselleştirilmiş tıp paradigmalarının gelişimini desteklemektedir [7].

Sistem biyolojisi ve multi-omik entegrasyonunun yapay zekâ destekli analitik çerçevelerle derinleşmesi beklenmektedir [13]. Transformer tabanlı mimariler ve çok modlu öğrenme yaklaşımları, biyolojik sistemlerin çok katmanlı yapısının daha doğru modellenmesini mümkün kılmaktadır. Bu gelişmeler, genetik varyantlar ile fenotipler arasındaki karmaşık ilişkilerin daha hassas biçimde ortaya konulmasına katkı sağlamaktadır [6, 7]. Ayrıca klinik karar destek sistemlerinde yapay zekâ entegrasyonu giderek güçlenmekte olup, bu sistemler hasta stratifikasyonu ve kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının geliştirilmesinde önemli bir translayonel araç haline gelmektedir. Hasta merkezli yaklaşımlar ise multi-omik profillemenin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda hastalık progresyonunun öngörülmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde dinamik bir araç olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Bu bütünlük çerçeve, gen-merkezli modellerden sistem biyolojisi ve yapay zekâ destekli multi-omik yaklaşımlara geçişin yalnızca teknolojik değil, aynı zamanda kavramsal bir paradigma değişimi olduğunu ortaya koymaktadır [14].

## 2. Multi-Omik ve Entegrasyon Stratejileri

Multi-omik yaklaşım, sistem biyolojisi temelli bir çerçevede genomdan metaboloma uzanan; epigenom, transkriptom, proteom ve mikrobiyom dâhil olmak üzere biyolojik katmanların bütüncül olarak analiz edilmesini ve bu katmanlar arasındaki fonksiyonel ilişkilerin ortaya konmasını hedefler [4]. Bu yaklaşım, biyolojik sistemlerin tekil bileşenler yerine ağ temelli ve çok katmanlı organizasyon üzerinden anlaşılmasını mümkün kılar. Entegrasyon stratejileri, veri işleme düzeyine göre erken, orta ve geç entegrasyon olmak üzere üç temel kategoriye ayrılmaktadır. Erken entegrasyon veri düzeyinde birleştirmeye, orta entegrasyon latent uzay temsillerine dayalı modellemeye (otoenkoderler, varyasyonel otoenkoderler ve derin temsil öğrenme yaklaşımları dahil), geç entegrasyon ise çıktı düzeyinde birleştirmeye karşılık gelmektedir. Buna ek olarak, biyolojik etkileşim ağlarını doğrudan modelleyen ağ tabanlı yaklaşımlar (protein–protein etkileşim ağları ve gen düzenleyici ağlar gibi) giderek daha fazla kullanılmaktadır [4, 15]. Bu yöntemlerin her biri, veri yapısına özgü istatistiksel özellikler, gürültüye dayanıklılık ve biyolojik ağ bütünlüğünü koruma kapasitesi açısından farklı avantajlar sunmaktadır. Ancak veri heterojenitesi ve bağlama bağımlılık, tek bir optimal entegrasyon yaklaşımının tanımlanmasını sınırlamaktadır [16, 17]. Bu nedenle yöntem seçimi; veri setinin biyolojik bağlamı, teknik varyasyon düzeyi, hesaplamalı kısıtlar ve model mimarisinin genelleme kapasitesi dikkate alınarak yapılmalıdır

[15]. Bu çerçevede, multi-omik veri üretim teknolojilerinin özellikleri ve veri kaynaklı yapısal sınırlılıklar entegrasyon performansını doğrudan belirleyen kritik faktörlerdir.

### 2.1. Multi-Omik Teknolojileri ve Veri Yapısal Sınırlılıklar

Multi-omik analizler; yeni nesil dizileme, uzun okuma teknolojileri, kütle spektrometrisi temelli proteomik platformlar, metabolomik profillemeye, tek hücre dizileme, mekânsal transkriptomik ve epigenomik teknolojiler ile desteklenmektedir [7]. Bu teknolojiler, biyolojik sistemlerin hücre ve moleküler düzeyde yüksek çözünürlüklü haritalanmasını sağlayarak sistem biyolojisi paradigmasının temelini oluşturur. Bununla birlikte, bu yüksek boyutlu veri yapıları önemli analitik sınırlılıklar içerir. Batch etkileri, veri seyrekliği, eksik veri matrisleri ve platformlar arası standardizasyon eksikliği, veri entegrasyonunun doğruluğunu doğrudan etkileyen temel sorunlardır [16-18].

Geleneksel bulk omik yaklaşımlar, hücre heterojeniteyi ortalama sinyaller üzerinden temsil ederek düşük frekanslı varyantların ve hücre tipine özgü imzaların maskelenmesine neden olmaktadır [19]. Buna karşılık tek hücre ve mekânsal omik teknolojiler, doku içi hücre heterojeniteyi yüksek çözünürlükte ortaya koyarak özellikle nadir hastalıkların patogenezinde kritik olan somatik mozaizm ve hücre çeşitliliğinin ortaya çıkarılmasını mümkün kılmaktadır [20, 21].

Güncel çalışmalar, biyolojik varyasyonun yalnızca doku düzeyinde değil, aynı doku içindeki hücre alt popülasyonlar düzeyinde de belirgin olduğunu göstermektedir [22]. Bu durum, analizlerin hücre düzeyine indirgenmesini ve somatik mozaizm ile hücre heterojenitenin sistematik olarak modellenmesini zorunlu kılmaktadır [23].

### 2.2. Somatik Mozaizm ve Hücre Heterojenite

Somatik mozaizm, postzigotik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve aynı birey içerisinde genetik olarak farklı hücre klonlarının bulunması ile karakterize edilen bir genomik heterojenite formudur. Bu yapı, bireyin gelişimsel süreç boyunca biriken mutasyonlarla şekillenen dinamik bir hücre mozaik oluşturduğunu göstermektedir. Özellikle nadir hastalıklar bağlamında, patojenik varyantların düşük alel frekanslarında sınırlı hücre popülasyonlarında bulunması, fenotipik penetrans ve klinik heterojeniteyi doğrudan etkilemektedir [24]. Bulk omik yaklaşımlar, hücre sinyallerinin ortalamasını alması nedeniyle gerçek biyolojik heterojeniteyi maskeleyerek bu yapıyı çözümlemede yetersiz kalmaktadır. Buna karşılık tek hücre ve mekânsal omik teknolojiler, doku içi klonal yapıyı

çözümleyerek somatik mozaizmin gizli bileşenlerini ortaya çıkarmaktadır [25]. Hücrel heterojenite ise yalnızca genetik varyasyonlardan değil, epigenetik yeniden programlama, transkripsiyonel gürültü ve mikroçevresel etkileşimlerden kaynaklanan dinamik bir süreçtir [17]. Bu karmaşık yapı, multi-omik entegrasyonun açıklayıcılığını artırırken aynı zamanda yüksek boyutlu veri analizinde ciddi metodolojik zorluklar doğurmaktadır. Modaliteler arası ölçek uyumsuzluğu, batch etkileri ve sinyal-gürültü oranındaki değişkenlik, entegratif analizlerin temel sınırlılıkları arasında yer almaktadır [26]. Bu nedenle latent değişken modelleri, varyasyon ayrıştırma yaklaşımları ve derin öğrenme tabanlı yöntemler hücrel sinyallerin ayrıştırılmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır [27-29].

### **2.3. Yapay Zekâ Tabanlı Entegrasyon ve Klinik Translasyon**

Son yıllarda tek hücre ve mekânsal multi-omik verilerin analizinde yapay zekâ tabanlı modeller belirleyici bir rol üstlenmiştir. Transformer tabanlı mimariler, scGPT (single-cell Generative Pre-trained Transformer) gibi modeller ve çok modlu varyasyonel otokodlayıcı (variational autoencoder, VAE) yaklaşımları, farklı omik katmanların ortak bir latent uzayda temsil edilmesini sağlayarak yüksek boyutlu biyolojik verilerdeki doğrusal olmayan ilişkilerin modellenmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşımlar, hücrel heterojenitenin daha ayrıntılı çözülmesine önemli katkı sağlamaktadır [30, 31]. Buna paralel olarak yapay zekâ yöntemleri yalnızca korelasyon temelli analizlerden çıkarak nedensel çıkarım çerçevelerine evrilmektedir [13].

Nedensel makine öğrenmesi yaklaşımları, özellikle nadir hastalıklarda patojenik varyantların fonksiyonel etkilerinin ve gen düzenleyici ağlar içindeki nedensel yapılarla uyumlu biçimde modellenmesine katkı sağlamaktadır [5, 31]. Bu dönüşüm, hastalık patogenezinin yalnızca istatistiksel ilişkiler üzerinden değil, biyolojik nedensellik ile uyumlu ağ temsilleri üzerinden modellenmesine olanak tanımaktadır [32, 33].

Klinik düzeyde multi-omik profillemeye giderek artan biçimde translasyonel uygulamalara entegre edilmektedir [5, 34]. Bu entegrasyon; hasta stratifikasyonu, biyobelirteç keşfi ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde kullanılmakta, aynı zamanda sistem biyolojisi temelli modellerin klinik karar süreçlerine doğrudan dahil edilmesini mümkün kılmaktadır [35]. Özellikle nadir hastalıklarda bu yaklaşım, tanısal belirsizliğin azaltılmasına önemli katkı sağlamaktadır [34].

## 2.4. Veri Ekosistemi, Standartlar ve Etik Boyut

Veri ekosistemi açısından Global Alliance for Genomics and Health ve İnsan Hücre Atlası gibi uluslararası konsorsiyumlar, multi-omik verilerin standardizasyonu, birlikte çalışabilirliği ve yeniden üretilebilirliği için kritik altyapılar geliştirmektedir [9, 36]. Bu girişimler, küresel ölçekte veri uyumluluğunu artırarak karşılaştırılabilir analizlerin yapılmasını mümkün kılmaktadır [37].

Ulusal ölçekte ise, nadir hastalıklar ve genomik araştırmalar alanında faaliyet gösteren araştırma merkezleri, biyobankalar ve klinik referans ağları multi-omik veri üretimi ve entegrasyonu için önemli altyapılar sunmaktadır. Bu yapılar, yerel hasta popülasyonlarının moleküler düzeyde daha ayrıntılı karakterizasyonunu sağlarken, elde edilen verilerin küresel veri ağları ile entegrasyonunu da desteklemektedir [38].

Buna karşın, tek hücre ve mekânsal omik verilerin artan kullanımı önemli etik, hukuki ve veri güvenliği sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Özellikle nadir hastalıklar bağlamında küçük hasta kohortlarından elde edilen verilerde yeniden tanımlanabilirlik riski, veri mahremiyeti ve anonimleştirme stratejileri kritik bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bağlamda, gelişmiş veri yönetimi ve etik çerçeveler, multi-omik temelli hassas tıp uygulamalarının sürdürülebilirliği için zorunlu bir bileşen olarak öne çıkmaktadır [39, 40].

## 3. Hesaplamalı Modelleme ve Nedensel Çıkarımın Sınırları

Biyomedikal araştırmalarda multi-omik verilerin artan hacmi ve çok katmanlı yapısı, yapay zekâ ve makine öğrenmesi temelli analitik yaklaşımların hızla yaygınlaşmasına zemin hazırlamıştır [13]. Ancak mevcut hesaplamalı modellerin büyük bir kısmı, yüksek boyutlu veri uzaylarında istatistiksel korelasyonların belirlenmesine odaklanmakta; buna karşın bu ilişkilerin altında yatan nedensel mekanizmaların ayrıştırılmasında belirgin sınırlılıklar göstermektedir [33, 41].

Korelasyon temelli çerçeveler, gözlenen ilişkilerin biyolojik nedenselliği doğrudan yansıttığı varsayımına dayanmakta olup, yalancı ilişkiler ve karıştırıcı değişken etkileri nedeniyle hatalı biyolojik yorumlara yol açabilmektedir [42]. Bu sorun, özellikle nadir hastalıklar bağlamında daha da kritik hale gelmektedir. Düşük örneklem büyüklükleri, yüksek boyutluluk ve belirgin hücrel heterojenite, istatistiksel gücü azaltarak yanlış pozitif oranını artırmakta ve biyolojik olarak anlamlı olmayan ilişkilerin ön plana çıkmasına neden olmaktadır [1, 6]. Sonuç olarak, korelasyonların nedensel ilişki olarak yorumlanması özellikle biyobelirteç keşfi ve terapötik hedef belirleme çalışmalarında translasyonel başarısızlık riskini önemli ölçüde artırmaktadır [6].

Bu sınırlılıkları aşmaya yönelik olarak nedensel çıkarım çerçeveleri giderek daha merkezi bir konuma gelmektedir. Mendelian randomizasyon, yapısal nedensel modeller, nedensel grafik yaklaşımları ve pertürbasyon temelli analizler bu alandaki temel metodolojik araçlar arasında yer almaktadır [43]. Ancak bu yöntemlerin büyük bir kısmı tek omik düzeyde geliştirilmiş olup, multi-omik sistemlerin yüksek boyutlu ve çok katmanlı yapısına doğrudan uyarlanmasında önemli metodolojik ve hesaplamalı sınırlılıklar bulunmaktadır [17]. Katmanlar arası nedensel yönlülüğün belirlenmesi, gizli karıştırıcı değişkenlerin kontrolü ve teknik gürültünün biyolojik sinyalden ayrıştırılması, bu bağlamda halen çözülmemiş temel sorunlar olarak öne çıkmaktadır [42].

Literatürdeki önemli bir boşluk, nedensel çıkarım yöntemlerinin multi-omik entegrasyon çerçeveleriyle sistematik ve standartlaştırılmış biçimde bütünleştirilmemiş olmasıdır [33, 42, 43]. Mevcut çalışmaların büyük bir bölümü korelasyon temelli entegrasyon stratejilerine dayanmakta, bu durum ise biyolojik yorumlanabilirliği ve klinik translasyon potansiyelini sınırlamaktadır. Bu bağlamda, nedensel modelleme yaklaşımlarının deneysel pertürbasyon verileri ile entegre edildiği hibrit çerçevelerin geliştirilmesi, gelecekteki çalışmalar için kritik bir araştırma önceliği olarak öne çıkmaktadır [44].

Bu metodolojik sınırlılıklar, multi-omik analizlerin statik ve kesitsel yaklaşımların ötesine geçmesini gerektirmektedir. Bu doğrultuda, zaman boyutunu içeren, bireyselleştirilmiş ve sürekli güncellenebilir hesaplama çerçevelerine yönelim giderek artmaktadır. Bu bağlamda dijital ikiz paradigmaları, multi-omik verilerin klinik ve fenotipik bilgilerle entegrasyonu yoluyla hastalık süreçlerinin dinamik, simülasyon tabanlı ve öngörülebilir modellerini sunan yenilikçi bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır [45, 46].

#### **4. Dijital İkizler ve Dinamik Hastalık Modelleme: Multi-Omik Tabanlı Yeni Bir Klinik Paradigma**

Dijital ikizler, bireysel hastaların multi-omik, klinik ve çevresel verilerinin entegre edilmesiyle oluşturulan ve hastalık süreçlerini bireye özgü biçimde simüle eden ileri düzey hesaplamalı sistemlerdir [46]. Bu yaklaşım, korelasyon temelli analizlerin ötesine geçerek hastalıkları statik fenotipler yerine zaman içinde dinamik olarak evrilen sistemler olarak ele almayı mümkün kılmaktadır. Özellikle dijital ikizlerin yalnızca mevcut durumun temsili ile sınırlı kalmayıp, hastalık progresyonunun öngörülebilir simülasyonunu sağlayan hesaplamalı hasta modelleri olarak konumlanması, hassas tıp paradigmasında temel bir dönüşüm olarak değerlendirilmektedir [47].

Gerçek anlamda işlevsel bir dijital ikiz mimarisi, uzunlamasına multi-omik veri entegrasyonu, gerçek zamanlı biyobelirteç izleme ve giyilebilir

sensör verilerinin bütünleşik kullanımını gerektirmektedir [48, 49]. Bu tür sistemler, sürekli model güncelleme mekanizmaları ile dinamik olarak çalışmalıdır [50]. Bu çerçevede, federe öğrenme yaklaşımları, hasta verilerinin merkezileştirilmesine gerek kalmadan yerinde analiz edilmesini mümkün kılarak veri gizliliği, etik uyumluluk ve çok merkezli veri paylaşımı açısından önemli avantajlar sunmaktadır [51, 52]. Bununla birlikte, farklı merkezler arasında veri dağılım farklılıkları (veri heterojenitesi) ve zamanla değişen veri özellikleri (model kayması), federatif öğrenme modellerinin genellenabilirliğini sınırlayabilecek önemli faktörler arasında yer almaktadır.

Dijital ikiz mimarilerinin gerçek zamanlı adaptif öğrenme kapasitesi, özellikle tedavi yanıtı ve hastalık alevlenmesi gibi klinik olaylara bağlı olarak modelin yeniden kalibre edilmesini mümkün kılmakta ve sistemin statik modellerden dinamik öğrenen yapılara evrilmesini sağlamaktadır. Bu bağlamda, transformer tabanlı mimariler ve çok modlu öğrenme çerçeveleri, çok katmanlı biyolojik verilerden ortak latent temsiller üreterek dijital ikizlerin modelleme kapasitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Bununla birlikte, veri standardizasyonundaki eksiklikler, model doğrulanabilirliği, klinik genellenebilirlik ve açıklanabilirlik gibi faktörler, dijital ikizlerin rutin klinik uygulamaya geçişini sınırlayan temel engeller olarak varlığını sürdürmektedir [46].

Dijital ikiz modellerinin gelecekteki gelişimi, yalnızca veri odaklı yaklaşımlara değil, mekanistik biyoloji ile veri güdümlü modelleme stratejilerinin hibrit entegrasyonuna dayanmaktadır. Özellikle nedensel çıkarım çerçeveleri ile simülasyon tabanlı modelleme yaklaşımlarının bütünleştirilmesi, bireye özgü hastalık progresyonunun öngörülmesinde kritik bir rol oynayacaktır. Bu doğrultuda, nedensel yapay zekâ yaklaşımları korelasyon temelli öğrenmenin ötesine geçerek biyolojik sistemlerde yönlü nedensel ilişkilerin modellenmesini mümkün kılmakta ve dijital ikizlerin mekanistik doğruluğunu artırmaktadır. Bu çerçevede dijital ikizler, yalnızca tanısal ve prognostik araçlar olmanın ötesinde, terapötik müdahalelerin *in silico* olarak test edilebildiği sanal klinik deneme platformları olarak da konumlanmaktadır. Genel olarak dijital ikiz yaklaşımı, multi-omik verilerin klinik karar destek sistemlerine entegrasyonunda yeni bir paradigma sunmakta ve hassas tıp uygulamalarının gelecekteki temel yapı taşlarından biri olarak öne çıkmaktadır [47].

#### **4.1. Nadir Hastalıklarda Multi-Omik Entegrasyonunun Tanısal ve Klinik Katkıları**

Multi-omik entegrasyonu, özellikle nörogelişimsel ve Mendeliyen hastalıklarda tanı verimini artırabildiğini gösteren bulgular sunarak tanı alamayan olguların aydınlatılmasında kritik bir rol oynamaktadır [8]. Son

araştırmalar, genomik yaklaşımların yetersiz kaldığı durumlarda transkriptomik, proteomik ve metabolomik katmanların ek tanısal değer sağladığını göstermektedir. Ayrıca, tek hücre ve mekânsal omik verilerin entegrasyonu, hücrel heterojeniteyi çözümlenerek nadir hastalıklarda tanısal çözümlülüğü önemli ölçüde artırmaktadır [5].

Transkriptomik analizler, özellikle splicing varyantları ve düzenleyici bozuklukların saptanmasında belirleyici rol oynamaktadır [3]. Proteomik yöntemler, protein düzeyindeki fonksiyonel değişikliklerin ve etkileşim ağlarının ortaya konulmasına olanak tanırken [53], metabolomik analizler hücrel metabolik profillemeye yoluyla metabolik yollardaki bozulmaların fonksiyonel yansımalarını ortaya koymaktadır. Genomik katman ise tek nükleotid varyantları ve kopya sayısı varyasyonları gibi temel patojenik değişimlerin belirlenmesinde kritik bir rol üstlenmektedir [5].

Omik katmanların tanısal katkıları, hiyerarşik bir önceliklendirmeden ziyade hastalığın moleküler patogeneze bağlı bağlamsal bir yapı göstermektedir [53]. Bu durum, nadir hastalık tanısında tek katmanlı genomik yaklaşımlardan patogeneze özgü multi-omik entegrasyonuna geçişi zorunlu kılmaktadır. Multi-omik entegrasyonu tanısal çözümlülüğü artırmakla birlikte, varyant yorumlama ve biyolojik anlamlandırma süreçleri hâlen önemli bir darboğaz olmaya devam etmektedir [8, 54].

Bu nedenle, hesaplamalı varyant etki tahminlerinin fonksiyonel validasyonu kritik bir öneme sahiptir. Multi-omik tabanlı öngörülerin *in vitro* ve *in vivo* deneysel yaklaşımlarla bütünleştirilmesi, yalnızca tanısal kesinliği güçlendirmekle kalmayıp aynı zamanda hastalık mekanizmalarının nedensel düzeyde aydınlatılmasına da katkı sağlamaktadır [8].

#### 4.2. Fonksiyonel Validasyon ve Deneysel Doğrulama Stratejileri

Multi-omik ve hesaplamalı analizlerden elde edilen klinik olarak anlamlı genetik varyantların patojenik etkilerinin doğrulanması, biyolojik nedenselliğin kurulmasında kritik bir adımdır [3]. Yapay zekâ ve sistem biyolojisi temelli varyant önceliklendirme yöntemleri yüksek performans göstermesine rağmen, büyük ölçüde korelasyon temelli olmaları nedeniyle fonksiyonel deneylerle desteklenmeleri zorunlu hale gelmektedir [55].

Kümelenmiş Düzenli Aralıklı Palindromik Tekrarlar ile ilişkili protein 9 (CRISPR-associated protein 9, Cas9) ve prime editing gibi hassas genom düzenleme teknolojileri, varyantların hücrel ve moleküler etkilerini doğrudan işlevsel düzeyde inceleyerek genotip–fenotip ilişkilerinde nedenselliğin aydınlatılmasına olanak tanımaktadır [56-58].

İndüklenmiş pluripotent kök hücre (induced pluripotent stem cells, iPSC) tabanlı platformlar, hasta-spesifik genetik arka planı koruyan hücresel sistemler aracılığıyla hastalık mekanizmalarının çözümlenmesinde güçlü bir hastalık modelleme yaklaşımı sunmaktadır. Organoid teknolojileri ise bu yaklaşımı ileri taşıyarak özellikle nörolojik ve metabolik hastalıklarda üç boyutlu doku mimarisini ve hücresel etkileşim ağlarını yeniden yapılandırmakta, *in vivo* benzeri fonksiyonel çıktılar üretmektedir [59-61].

Bu platformlar terapötik hedef belirleme ve ilaç duyarlılığı testlerinde de önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, CRISPR tabanlı yaklaşımlarda gözlenen hedef dışı etkiler, iPSC modellerinde görülen farklılaşma heterojenliği ve organoid sistemlerdeki ölçeklenebilirlik ile standardizasyon sorunları, bu deneysel platformların doğruluğunu ve elde edilen bulguların genellenebilirliğini önemli ölçüde sınırlamaktadır [60, 61]. Buna ek olarak, mevcut sistemlerin sınırlı yüksek verimli tarama kapasitesi, çok sayıda genetik varyantın sistematik, karşılaştırılabilir ve ölçeklenebilir biçimde fonksiyonel olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu metodolojik kısıtlar, fonksiyonel doğrulama stratejilerinin yüksek çözünürlüklü multi-omik veriler ve ileri düzey hesaplamalı modelleme yaklaşımları ile bütünleştirildiği hibrit deneysel çerçevelerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Özellikle multi-omik temelli moleküler profillemenin kontrollü deneysel pertürbasyon sistemleri ile entegrasyonu, varyanttan fonksiyona geçişteki temel boşluğun kapatılmasına yönelik güçlü ve ölçeklenebilir bir çerçeve sunmaktadır [3].

Dijital ikizler ve multi-omik modelleme, nadir hastalıkların dinamik ve bireyselleştirilmiş simülasyonunda önemli bir potansiyel taşımakla birlikte, klinik entegrasyonları translasyonel sınırlılıklar ile kısıtlanmaktadır [47, 62]. Yapay zekâ destekli modellerin araştırma ortamlarında yüksek performans göstermesine rağmen klinik uygulamada aynı düzeyde karşılık bulmaması, belirgin bir translasyonel boşluğa işaret etmektedir. Bu durum, model doğrulanabilirliği, açıklanabilirlik ve klinik entegrasyon stratejilerinin yeniden ele alınmasını zorunlu kılmaktadır [63].

### 4.3. Yapay Zekâ ve Translasyonel Boşluk

Yapay zekâ temelli modeller, multi-omik verilerin analizi ve nadir hastalıkların moleküler patogenezinin aydınlatılmasında araştırma ortamlarında yüksek performans göstermesine rağmen klinik pratiğe entegrasyonları sınırlıdır [1, 64]. Bu durum, hesaplamalı biyoloji ile klinik uygulama arasında belirgin bir translasyonel boşluğun varlığına işaret etmektedir [65, 66].

Klinik karar destek sistemlerinde yalnızca yüksek doğruluk performansı yeterli olmayıp, model çıktılarının biyolojik mekanizmalar ve klinik bağlam

içinde yorumlanabilir olması kritik öneme sahiptir. Açıklanabilirlik eksikliği, klinisyen güvenini azaltan temel bariyerlerden biridir [66]. Buna ek olarak, söz konusu modellerin çoğunlukla sınırlı, heterojen ve etiketlenmiş veri setleri üzerinde eğitilmesi, nadir hastalıklarda doğal olarak karşılaşılan düşük örneklem büyüklüğü ile birleşerek genellenebilirlik kapasitesini önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Veri kaynaklı önyargılar ise model performansının belirli popülasyonlar lehine kaymasına neden olarak klinik karar süreçlerinde eşitsizlik riskini artırabilmektedir [6].

Klinik validasyon eksikliği, yapay zekâ tabanlı sistemlerin translasyonel uygulamadaki en kritik sınırlılıklarından biridir. Birçok model retrospektif veri setlerinde yüksek performans sergilese de prospektif ve çok merkezli klinik çalışmalarda yeterince doğrulanmamıştır [6]. Bu durum, düzenleyici süreçleri karmaşıktırarak klinik entegrasyonun gecikmesine yol açmaktadır [65, 66]. Buna ek olarak, yapay zekâ sistemlerine yönelik regülasyon çerçevelerinin henüz gelişim aşamasında olması, standardizasyon ve sorumluluk tanımı açısından önemli belirsizlikler yaratmaktadır [67, 68].

Literatürde sıklıkla göz ardı edilen daha temel bir boyut, bu translasyonel boşluğun yalnızca teknik değil, aynı zamanda epistemolojik bir problem olmasıdır. Yapay zekâ modelleri büyük ölçüde korelasyon temelli öğrenme yaklaşımlarına dayanırken, klinik karar verme süreçleri nedensel mekanizmalar üzerine inşa edilmektedir. Bu nedenle, nedensel yapay zekâ ve karşı-olgusal modelleme yaklaşımları, klinik karar destek sistemlerinin biyolojik gerçeklikle uyumunu artırmaya yönelik kritik bir dönüşüm alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu paradigmatik uyumsuzluk, model çıktılarının klinik olarak anlamlı ve uygulanabilir bilgiye dönüştürülmesini sınırlandıran temel faktörlerden biridir [13].

Translasyonel boşluğun azaltılmasında üç temel strateji öne çıkmaktadır: açıklanabilir yapay zekâ yaklaşımlarının geliştirilmesi [66], çok merkezli prospektif klinik validasyon çalışmalarının artırılması ve nedensel çıkarım temelli modelleme çerçevelerinin multi-omik entegrasyon ile birlikte ele alınması. Bu stratejilerin yeterince uygulanmaması, yapay zekâ sistemlerinin nadir hastalıklarda rutin klinik karar destek araçları olarak yaygınlaşmasını sınırlamaktadır. Buna ek olarak, nadir hastalıkların düşük prevalansı, yüksek fenotipik heterojenitesi ve bireyler arası genetik varyasyonların baskınlığı, geleneksel kohort temelli araştırma tasarımlarının yetersiz kalmasına neden olmaktadır [6, 13]. Bu nedenle, birey merkezli analizlere dayanan N-of-1 çalışma tasarımları, hem translasyonel boşluğun azaltılmasında hem de kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde giderek daha önemli ve tamamlayıcı bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır [6]. Buna ek olarak, nedensel

yapay zekâ çerçevelerinin federatif öğrenme mimarileri ile entegrasyonu, hem veri gizliliğini koruyarak çok merkezli model eğitimini mümkün kılmakta hem de nadir hastalıklarda veri heterojenitesinden kaynaklanan genellenebilirlik sorunlarını azaltmaktadır. Bu yaklaşım, klinik ölçeklenebilirlik açısından translasyonel boşluğu kapatmaya yönelik yeni nesil hibrit modelleme stratejilerinden biri olarak değerlendirilmektedir [69].

## 5. N-of-1 Çalışmalar ve Kişiselleştirilmiş Tıp

Nadir hastalıklarda düşük prevalans ve belirgin fenotipik heterojenite, randomize kontrollü çalışmaların istatistiksel güç ve klinik uygulanabilirlik açısından çoğu durumda yetersiz kalmasına neden olmaktadır. Bu durum, klasik popülasyon temelli kanıt üretim paradigmasının birey merkezli yaklaşımlarla yeniden yapılandırılmasını zorunlu kılmaktadır [70, 71]. Çok döngülü ve crossover temelli yapıları sayesinde bu tasarımlar, bireysel düzeyde yüksek çözünürlüklü ve tekrarlanabilir kanıt üretimine olanak sağlamaktadır. Özellikle tedavi yanıtında yüksek varyabilitenin gözleendiği nadir hastalıklarda, bu yaklaşım bireysel terapötik etkinliğin doğrudan değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır [70, 72].

Multi-omik verilerle entegre edilen N-of-1 yaklaşımları, hastalığın moleküler dinamiklerini zaman ekseninde çözümleyerek tedavi yanıtını statik bir çıktıdan ziyade zaman bağımlı ve adaptif bir biyolojik süreç olarak yeniden tanımlamaktadır. Bu entegrasyon, bireye özgü terapötik optimizasyon ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Bu çerçevede, genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik verilerin uzunlamasına analizi, bireysel hastalığın moleküler evrimini ortaya koyarak bireye özgü tedavi optimizasyonuna olanak sağlamaktadır. Özellikle yapay zekâ ve makine öğrenimi algoritmaları, bu yüksek boyutlu ve zamana bağlı veri setlerini analiz ederek prediktif biyobelirteçlerin tanımlanmasında kritik bir rol oynamaktadır [55, 73].

Bununla birlikte, N-of-1 çalışmalarının analizi klasik istatistiksel yaklaşımların ötesinde metodolojik çerçeveler gerektirmektedir. Bayesian modelleme yaklaşımları, bireysel düzeyde elde edilen verilerin zaman içinde güncellenmesine ve belirsizliğin nicel olarak ifade edilmesine olanak tanırken; hiyerarşik (multi-level) modeller birden fazla N-of-1 çalışmasının birleştirilerek popülasyon düzeyinde çıkarımlar yapılmasını mümkün kılmaktadır. Bu tür meta-N-of-1 yaklaşımları, bireysel kanıt ile genellenebilir bilgi arasında köprü kurmaktadır [70, 71]. Ancak bu yaklaşımın klinik uygulamaya entegrasyonu, önemli metodolojik ve pratik zorluklar içermektedir. Uzunlamasına veri gereksinimi, çok katmanlı veri entegrasyonu, sinyal-gürültü ayrımı ve bireysel düzeyde elde

edilen bulguların genellenebilirliği başlıca sınırlılıklar arasında yer almaktadır. Ayrıca, karmaşık biyolojik sistemlerde nedensellik çıkarımı hâlen önemli bir metodolojik sorun olarak varlığını sürdürmektedir. Sonuç olarak, N-of-1 çalışmalarının multi-omik ve yapay zekâ temelli yaklaşımlarla entegrasyonu, nadir hastalıklarda kişiselleştirilmiş tıbbın en ileri uygulama alanlarından birini temsil etmektedir. Bu paradigma, bireysel hasta yanıtlarının bilimsel olarak modellenmesini mümkün kılarak popülasyon temelli yaklaşımların sınırlılıklarını aşan yeni bir klinik karar destek çerçevesi sunmaktadır [74-76].

## 6. Gelecek Perspektifleri ve Klinik Uygulamaya Geçişte Temel Zorluklar

Bireysel düzeyde elde edilen yüksek çözünürlüklü multi-omik veriler ve dinamik modelleme yaklaşımları, yalnızca terapötik stratejileri değil, aynı zamanda hastalıkların kavramsal çerçevesini de yeniden şekillendirmektedir [73, 77]. Özellikle N-of-1 tasarımlarıyla entegre multi-omik analizler, hastalıkların sabit ve ayrık kategoriler yerine bireye özgü, zaman içinde evrilen biyolojik süreçler olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır [73, 78]. Bu yaklaşım, hastalık sınıflandırma sistemlerinde statik ve fenotip temelli çerçevelerden ağ tabanlı ve zaman bağımlı sistem biyolojisi modellerine geçişi zorunlu kılmaktadır [79]. Ancak bu dönüşüm yalnızca kavramsal bir değişimi değil, aynı zamanda veri altyapısı, hesaplamalı modelleme kapasitesi ve klinik entegrasyon açısından çok katmanlı yapısal zorlukları da beraberinde getirmektedir. Bu bağlamda, Avrupa Birliği'nin yapay zekâ yasası düzenlemeleri ile GA4GH ve HCA gibi uluslararası girişimler, veri standardizasyonu ve birlikte çalışabilirlik açısından kritik çerçeveler sunmaktadır [80, 81].

### 6.1. Hastalık Sınıflandırmasında Paradigma Değişimi

Multi-omik yaklaşımlar, hastalık sınıflandırmasını sabit ve keskin sınırlarla tanımlanan kategorilerden uzaklaştırarak moleküler spektrumlara dayalı dinamik ve çok boyutlu bir çerçeveye dönüştürmektedir [82, 83]. Geleneksel klinik sınıflandırmalar çoğunlukla fenotipik benzerliklere dayanırken, bu yeni yaklaşım hastalıkları genotip–endotip–fenotip ekseninde ele alarak altta yatan biyolojik heterojeniteyi daha doğru biçimde yansıtmaktadır [84]. Bu durum, özellikle nadir hastalıklarda belirgin olan fenotipik çeşitlilik ve klinik örtüşmenin anlaşılmasında önemli bir avantaj sağlamaktadır [5]. Aynı klinik fenotipe sahip bireylerin farklı moleküler mekanizmalar üzerinden hastalık geliştirebilmesi veya benzer genetik varyantların farklı fenotipik çıktılarla ilişkili olabilmesi, klasik sınıflandırma sistemlerinin biyolojik gerçekliği açıklamada yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır [85].

Bununla birlikte, spektrum temelli ve dinamik sınıflandırma yaklaşımlarının klinik uygulamaya entegrasyonu; standardizasyon eksikliği, klinik yorumlanabilirlik ve karar destek sistemleriyle uyumluluk açısından önemli metodolojik zorluklar içermektedir [12]. Bu nedenle, moleküler temelli sınıflandırma sistemlerinin klinik kullanılabilirliğini artıracak hibrit ve çok katmanlı modellerin geliştirilmesi kritik bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Bu paradigma değişimi yalnızca kavramsal bir dönüşümle sınırlı olmayıp, veri üretim platformları, analiz pipelineleri ve omik entegrasyon stratejileri arasındaki uyumsuzlukların giderilmesini gerektiren yapısal bir yeniden organizasyonu da zorunlu kılmaktadır [1].

### 6.2. Standardizasyon ve Veri Uyumluluğu Sorunları

Multi-omik çalışmaların klinik uygulamaya geçişindeki en kritik engellerden biri standardizasyon eksikliğidir [35, 80]. Analiz pipelineleri arasındaki farklılıklar, kohort heterojenitesi ve teknik platform varyasyonları, çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği belirgin biçimde azaltmaktadır [86, 87]. Bu durum, özellikle çok merkezli çalışmalarda veri bütünlüğü, yeniden üretilebilirlik ve sonuçların tutarlılığı açısından önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır [5]. Ayrıca, veri üretiminden analiz ve yorumlamaya uzanan süreçte ortak, harmonize ve doğrulanmış protokollerin eksikliği, elde edilen biyolojik bulguların klinik yorumlanabilirliğini de sınırlamaktadır [88]. Özellikle farklı omik platformlardan elde edilen verilerin entegrasyonunda ortaya çıkan metodolojik uyumsuzluklar, biyolojik sinyalin teknik varyasyondan ayrıştırılmasını güçleştirmektedir. Bu nedenle, multi-omik verilerin klinik entegrasyonuna yönelik uluslararası standardizasyon çerçevelerinin geliştirilmesi, translasyonel tıp açısından temel bir önkoşul olarak değerlendirilmektedir [80].

### 6.3. Sağlık Ekonomisi ve Klinik Uygulanabilirlik

Multi-omik yaklaşımlar başlangıçta yüksek maliyetli teknolojilere dayanmakla birlikte, uzun vadede sağlık sistemleri açısından önemli ekonomik değer üretme potansiyeline sahiptir [89]. Özellikle tanı gecikmelerinin azaltılması, gereksiz testlerin önlenmesi ve erken tanı sayesinde tedaviye erken başlanması, sağlık sistemi yükünü azaltabilmektedir [90]. Ancak bu teknolojilerin gerçek ekonomik değerinin ortaya konulabilmesi için yalnızca doğrudan maliyet analizleri yeterli değildir; klinik çıktılarla entegre edilmiş değer temelli sağlık ekonomisi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Bu çerçevede maliyet-etkinlik analizlerinin yaşam kalitesi, tanı süresi ve tedavi yanıtı gibi klinik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir [91]. Multi-omik tabanlı yaklaşımlar bu yönüyle kısa vadede yüksek yatırım maliyetleri içerse de, uzun vadede tanılabilirlik ve sağlık sistemi optimizasyonu sağlayabilecek

stratejik bir dönüşüm teknolojisi olarak değerlendirilmektedir. Ancak ekonomik fayda düzeyi yalnızca teknolojik kapasiteye değil, klinik entegrasyon düzeyi ve veri yorumlama kapasitesine de bağlıdır. Değer temelli sağlık ekonomisi yaklaşımlarında artık yalnızca maliyet-etkinlik değil, aynı zamanda eşitlik ve erişim kriterleri de giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bağlamda dijital ikiz entegrasyonu ve N-of-1 çalışma tasarımları, birey-özü klinik faydayı artırarak daha adil ve sürdürülebilir sağlık sistemlerine katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır [92].

## 7. Gelecek Perspektifi

Multi-omik alanındaki gelecekteki gelişmeler, yalnızca veri üretim kapasitesinin artırılmasına değil, biyolojik süreçlerin daha doğru modellenmesi ve nedensel mekanizmaların açıklanmasına odaklanacaktır. Bu paradigma dönüşümü, yüksek boyutlu ve heterojen verilerin klinik olarak anlamlı bilgiye dönüştürülmesini sağlayacak ileri analitik çerçevelerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda mekanizma temelli analiz yaklaşımları, hastalığa özgü omik stratejiler, dinamik klinik modelleme sistemleri ve nedensel yapay zekâ modelleri, translasyonel tıbbın gelecekteki temel bileşenleri olarak öne çıkmaktadır [13].

Korelasyon temelli yaklaşımlardan nedensel çıkarım odaklı çerçevelere geçiş, hem tanısal doğruluk hem de terapötik hedeflerin belirlenmesi açısından kritik bir dönüm noktasıdır. Ayrıca, gelecekteki araştırmaların yalnızca teknolojik ilerlemelere değil, bu teknolojilerin klinik karar süreçlerine entegrasyonuna da odaklanması gerekmektedir [93].

Multi-omik verilerin gerçek klinik potansiyeli, sistem biyolojisi, yapay zekâ ve deneysel validasyonun entegre edildiği, geri besleme mekanizmalarıyla sürekli güncellenen bütüncül modelleme çerçeveleri aracılığıyla ortaya çıkacaktır [12]. Bu tür adaptif sistemler, statik analizlerin ötesine geçerek hastalık süreçlerinin zaman içindeki evrimini dikkate alan dinamik modellerin geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Bu sayede, birey düzeyinde değişkenlik gösteren hastalık seyirlerinin daha doğru öngörülmesi ve kişiselleştirilmiş dinamik hastalık trajektorilerinin modellenmesi mümkün hale gelecektir [3].

Klinik uygulama düzeyinde federatif öğrenme yaklaşımları, çok merkezli veri entegrasyonunda gizlilik ve uyumluluk sorunlarının aşılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Buna ek olarak, Avrupa Birliği'nin yapay zekâ yasası düzenlemeleri ve FDA'nın yeni kılavuzları, bu sistemlerin klinik entegrasyonu için kritik regülasyon çerçeveleri sunmaktadır. Son olarak, gelecekteki araştırmaların yalnızca teknolojik kapasiteyi değil, sağlık ekonomisi, veri erişimi ve eşitlik boyutlarını da bütüncül biçimde ele alması gerekmektedir [80].

## 8. Sonuç

İntegratif multi-omik ve yapay zekâ tabanlı yaklaşımlar, nadir hastalık araştırmalarında gen-merkezli indirgemeci paradigmadan sistem biyolojisi temelli, çok katmanlı ve dinamik modelleme yaklaşımlarına doğru temel bir dönüşümü temsil etmektedir [1, 12]. Bu yeni çerçeve, hastalıkları statik kategoriler yerine genotip-endotip-fenotip ekseninde zaman ve bağlam bağımlı biyolojik süreçler olarak yeniden tanımlamayı mümkün kılmaktadır [5]. Bununla birlikte, mevcut ilerlemelere rağmen transkripsiyonel etki hâlen sınırlıdır. Omik platformlar arası uyumsuzluk, batch etkileri, standardizasyon eksiklikleri, nedensel çıkarımın metodolojik kısıtları ve yetersiz prospektif klinik validasyon ile fonksiyonel doğrulama eksiklikleri, alanın temel kırılma noktalarını oluşturmaktadır [5, 12].

Bu nedenle gelecekteki gelişim yönü, veri üretim kapasitesinin artırılmasından ziyade mevcut verinin biyolojik olarak anlamlı, klinik olarak uygulanabilir ve nedensel olarak yorumlanabilir bilgiye dönüştürülmesine odaklanmalıdır [1, 2]. Bu doğrultuda açıklanabilir ve nedensellik temelli yapay zekâ yaklaşımları, N-of-1 çalışma tasarımları, dijital ikiz sistemleri ile CRISPR, iPSC ve organoid tabanlı fonksiyonel doğrulama platformlarının entegrasyonu kritik rol oynayacaktır [8,12].

Sonuç olarak, nadir hastalık araştırmalarında gerçek paradigma dönüşümü yalnızca yeni teknolojilerin geliştirilmesiyle değil, bu teknolojilerin birbirleriyle ve klinik gerçeklikle uyumlu, çok katmanlı ve doğrulanabilir bir sistem mimarisi içinde bütünleştirilmesiyle mümkün olacaktır [1, 2]. Aksi halde, yüksek analitik kapasiteye rağmen klinik etki sınırlı kalmaya devam edecektir.

## Kaynakça

1. Bottini, S., Emmert-Streib, F., & Franco, L. (2022). Editorial: AI and multi-omics for rare diseases: Challenges, advances and perspectives, Volume II. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 986749. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.986749>
2. Hong, J., Lee, D., Hwang, A., et al. (2024). Rare disease genomics and precision medicine. *Genomics & Informatics*, 22, 28. <https://doi.org/10.1186/s44342-024-00032-1>
3. Smirnov, D., Konstantinovskiy, N., & Prokisch, H. (2023). Integrative omics approaches to advance rare disease diagnostics. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 46, 824–838. <https://doi.org/10.1002/jimd.12663>
4. Schuermans, N., Hemelsoet, D., Terry, W., Steyaert, S., Van Coster, R., Coucke, P. J., Steyaert, W., Callewaert, B., Bogaert, E., Verloo, P., Vanlander, A. V., Debackere, E., Ghijssels, J., LeBlanc, P., Verdin, H., Naesens, L., Haerynck, F., Callens, S., Dermaut, B., & Poppe, B. (2022). Shortcutting the diagnostic odyssey: The multidisciplinary Program for Undiagnosed Rare Diseases in adults (UD-PrOZA). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17, 210. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02365-y>
5. Kerr, K., McAneney, H., Smyth, L. J., Bailie, C., McKee, S., & McKnight, A. J. (2020). A scoping review and proposed workflow for multi-omic rare disease research. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15, 107. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01376-x>
6. Alganmi, N. (2024). A comprehensive review of the impact of machine learning and omics on rare neurological diseases. *BioMedInformatics*, 4(2), 1329–1347. <https://doi.org/10.3390/biomedinformatics4020073>
7. Chen, C., Wang, J., Pan, D., et al. (2023). Applications of multi-omics analysis in human diseases. *MedComm*, 4, e315. <https://doi.org/10.1002/mco2.315>
8. Ali, S. S., Li, Q., & Agrawal, P. B. (2025). Implementation of multi-omics in diagnosis of pediatric rare diseases. *Pediatric Research*, 97, 1337–1344. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03728-w>
9. Rehm, H. L., Page, A. J. H., Smith, L., Adams, J. B., Alterovitz, G., Babb, L. J., Barkley, M. P., Baudis, M., Beauvais, M. J. S., Beck, T., Beckmann, J. S., Beltran, S., Bernick, D., Bernier, A., Bonfield, J. K., Boughtwood, T. F., Bourque, G., Bowers, S. R., Brookes, A. J., ... Birney, E. (2021). GA4GH: International policies and standards for data sharing across genomic research and healthcare. *Cell Genomics*, 1(2), Article 100029. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2021.100029>
10. Calvino, G., Peconi, C., Strafella, C., Trastulla, G., Megalizzi, D., Andreucci, S., Cascella, R., Caltagirone, C., Zampatti, S., & Giardina, E. (2024). Federated learning: Breaking down barriers in global genomic research. *Genes*, 15(12), 1650. <https://doi.org/10.3390/genes15121650>

11. Süwer, S., Ullah, M. S., Probul, N., Maier, A., & Baumbach, J. (2026). Privacy-by-design with federated learning will drive future rare disease research. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 13(1), 6–19. <https://doi.org/10.1177/22143602241296276>
12. Braconi, D., Nadwa, H., Bernardini, G., & Santucci, A. (2025). Omics and rare diseases: Challenges, applications, and future perspectives. *Expert Review of Proteomics*, 22(3), 107–122. <https://doi.org/10.1080/14789450.2025.2468300>
13. Wu, Y., & Xie, L. (2025). AI-driven multi-omics integration for multi-scale predictive modeling of genotype–environment–phenotype relationships. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 27, 265–277. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.12.030>
14. Ji, Z., Tao, S., & Wang, B. (2021). Editorial: Artificial intelligence (AI) optimized systems modeling for the deeper understanding of human cancers. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 756314. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.756314>
15. Buphamalai, P., Kokotovic, T., Nagy, V., & Menche, J. (2021). Network analysis reveals rare disease signatures across multiple levels of biological organization. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26674-1>
16. Tabakhi, S., Suvon, M. N. I., & Ahadian, P. (2023). Multimodal learning for multi-omics: A survey. *World Scientific Annual Review of Artificial Intelligence*, 1, 2250004. <https://doi.org/10.1142/s2811032322500047>
17. Tarazona, S., Arzalluz-Luque, Á., & Conesa, A. (2021). Undisclosed, unmet and neglected challenges in multi-omics studies. *Nature Computational Science*, 1(6), 395–402. <https://doi.org/10.1038/s43588-021-00086-z>
18. Schumann, Y., Gocke, A., & Neumann, J. E. (2025). Computational methods for data integration and imputation of missing values in omics datasets. *Proteomics*, 25(1–2), e202400100. <https://doi.org/10.1002/pmic.202400100>
19. Kanth, S., Deepika, & Roy, S. (2025). Integrative multi-omics and artificial intelligence: A new paradigm for systems biology. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 29(12), 576–587. <https://doi.org/10.1177/15578100251392371>
20. Kong, S., Li, R., Tian, Y., Zhang, Y., Lu, Y., Ou, Q., Gao, P., Li, K., & Zhang, Y. (2023). Single-cell omics: A new direction for functional genetic research in human diseases and animal models. *Frontiers in Genetics*, 13, 1100016. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1100016>
21. Sreenivasan, V. K. A., Balachandran, S., & Spielmann, M. (2022). The role of single-cell genomics in human genetics. *Journal of Medical Genetics*, 59, 827–839. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2022-108588>
22. Nagasawa, S., Kashima, Y., Suzuki, A., & Suzuki, Y. (2021). Single-cell and spatial analyses of cancer cells: Toward elucidating the molecular mecha-

- nisms of clonal evolution and drug resistance acquisition. *Inflammation and Regeneration*, 41, 22. <https://doi.org/10.1186/s41232-021-00170-x>
23. Park, J., Kim, J., Lewy, T., Rice, C. M., Elemento, O., Rendeiro, A. F., & Mason, C. E. (2022). Spatial omics technologies at multimodal and single cell/subcellular level. *Genome Biology*, 23, 256. <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02824-6>
  24. Miller, C. R., Lee, K., Pfau, R. B., Reshmi, S. C., Corsmeier, D. J., Hashimoto, S., Dave-Wala, A., Jayaraman, V., Koboldt, D., Matthews, T., Mouhlas, D., Stein, M., McKinney, A., Grossman, T., Kelly, B. J., White, P., Magrini, V., Wilson, R. K., Mardis, E. R., & Cottrell, C. E. (2020). Disease-associated mosaic variation in clinical exome sequencing: A two-year pediatric tertiary care experience. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, 6, a005231. <https://doi.org/10.1101/mcs.a005231>
  25. Huang, A. Y., Yang, X., Wang, S., Zheng, X., Wu, Q., Ye, A. Y., et al. (2018). Distinctive types of postzygotic single-nucleotide mosaicism in healthy individuals revealed by genome-wide profiling of multiple organs. *PLoS Genetics*, 14(5), e1007395. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007395>
  26. Ge, S., Sun, S., Xu, H., Cheng, Q., & Ren, Z. (2025). Deep learning in single-cell and spatial transcriptomics data analysis: Advances and challenges from a data science perspective. *Briefings in Bioinformatics*, 26(2), bbaf136. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf136>
  27. Hu, Y., An, Q., Sheu, K., Trejo, B., Fan, S., & Guo, Y. (2018). Single cell multi-omics technology: Methodology and application. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6, 28. <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00028>
  28. Du, J., Cai, Z., & Roeder, K. (2022). Robust probabilistic modeling for single-cell multimodal mosaic integration and imputation via scVAEIT. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(49), e2214414119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2214414119>
  29. Brachmann, M. K., & Jacobs, C. T. (2025). Navigating through the noise: A roadmap for combining interdisciplinary high dimensional data in biological systems. *Evolutionary Biology*. <https://doi.org/10.1007/s11692-025-09655-w>
  30. Baião, A. R., Cai, Z., Poulos, R. C., Robinson, P. J., Reddel, R. R., Zhong, Q., Vinga, S., & Gonçalves, E. (2025). A technical review of multi-omics data integration methods: From classical statistical to deep generative approaches. *Briefings in Bioinformatics*, 26(4), bbaf355. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf355>
  31. Tejada-Lapuerta, A., Bertin, P., Bauer, S., et al. (2025). Causal machine learning for single-cell genomics. *Nature Genetics*, 57, 797–808. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02124-2>

32. Chen, L. (2025). Can classical statistics and deep learning converge on explainable, causally driven target discovery? *DNA Research*, 32(5), dsaf024. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsaf024>
33. Lobentanzer, S., Rodriguez-Mier, P., Bauer, S., et al. (2024). Molecular causality in the advent of foundation models. *Molecular Systems Biology*, 20, 848–858. <https://doi.org/10.1038/s44320-024-00041-w>
34. Chaudhary, A., & Kumar, V. (2025). Rare diseases: A comprehensive literature review and future directions. *Journal of Rare Diseases*, 4, 33. <https://doi.org/10.1007/s44162-025-00099-6>
35. Mukherjee, A., Abraham, S., Singh, A., Balaji, S., & Mukunthan, K. S. (2025). From data to cure: A comprehensive exploration of multi-omics data analysis for targeted therapies. *Molecular Biotechnology*, 67, 1269–1289. <https://doi.org/10.1007/s12033-024-01133-6>
36. Amit, I., Ardlie, K., Arzuaga, E., et al. (2024). The commitment of the Human Cell Atlas to humanity. *Nature Communications*, 15, 10019. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54306-x>
37. Parums, D. V. (2025). Editorial: The Human Cell Atlas. What is it and where could it take us? *Medical Science Monitor*, 31, e947707. <https://doi.org/10.12659/MSM.947707>
38. Hatirnaz, N. G. O., Sahin, I., Erbilgin, Y., Ozdemir, O., Yucesan, E., Erturk, N., Yemenici, M., Akgun Dogan, O., Ugur Iseri, S. A., Satman, I., Alanay, Y., & Ozbek, U. (2023). Obstacles and expectations of rare disease patients and their families in Türkiye: ISTisNA project survey results. *Frontiers in Public Health*, 10, 1049349. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1049349>
39. Awuah, W. A., Ahluwalia, A., Ghosh, S., Roy, S., Tan, J. K., Adebusoye, F. T., Ferreira, T., Bharadwaj, H. R., Shet, V., Kundu, M., Leong Weng Yee, A., Abdul-Rahman, T., & Atallah, O. (2023). The molecular landscape of neurological disorders: Insights from single-cell RNA sequencing in neurology and neurosurgery. *European Journal of Medical Research*, 28, 529. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01504-w>
40. Knoppers, B. M., Bernier, A., Bowers, S., & Kirby, E. (2023). Open data in the era of the GDPR: Lessons from the Human Cell Atlas. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 24, 369–391. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-101322-113255>
41. Kedaigle, A., & Fraenkel, E. (2018). Turning omics data into therapeutic insights. *Current Opinion in Pharmacology*, 42, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.006>
42. Agamah, F. E., Bayjanov, J., Niehues, A., Njoku, K. E., Skelton, M., Mazandu, G. K., Ederveen, T. H. A., Mulder, N., Chimusa, E. R., & 't Hoen, P. A. C. (2022). Computational approaches for network-based integrative

- multi-omics analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 967205. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.967205>
43. Yazdani, A., Mendez-Giraldez, R., Samiei, A., Kosorok, M. R., & Schaid, D. J. (2022). From classical Mendelian randomization to causal networks for systematic integration of multi-omics. *Frontiers in Genetics*, 13, 990486. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.990486>
  44. Yao, M., & Liu, Z. (2025). An introduction to causal inference methods with multi-omics data. *Current Protocols*, 5, e70168. <https://doi.org/10.1002/cpz1.70168>
  45. Aghamiri, S. S., & Amin, R. (2025). From multi-omics to cancer digital twins: Novel paradigm in cancer research and treatment response. *Clinical and Translational Discovery*, 5, e70035. <https://doi.org/10.1002/ctd2.70035>
  46. De Domenico, M., Allegri, L., Caldarelli, G., et al. (2025). Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective. *npj Digital Medicine*, 8, 37. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01402-3>
  47. Li, X., Loscalzo, J., Mahmud, A. K. M. F., et al. (2025). Digital twins as global learning health and disease models for preventive and personalized medicine. *Genome Medicine*, 17, 11. <https://doi.org/10.1186/s13073-025-01435-7>
  48. Chenel, H., Marku, M., James, T., Zinovyev, A., & Pancaldi, V. (2024). Multilayer network approaches to omics data integration in digital twins for cancer research. *Frontiers in Systems Biology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fsysb.2026.1776941>
  49. Korhan, O. (Ed.). (2023). *Digital twin technology: Fundamentals and applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.104048>
  50. Saratkar, S. Y., Langote, M., Kumar, P., Gote, P., Weerathna, I. N., & Mishra, G. V. (2025). Digital twin for personalized medicine development. *Frontiers in Digital Health*, 7, 1583466. <https://doi.org/10.3389/fgdth.2025.1583466>
  51. Nagaraj, D., Khandelwal, P., Steyaert, S., et al. (2023). Augmenting digital twins with federated learning in medicine. *The Lancet Digital Health*, 5, e251–e253. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00034-2)
  52. Wickramasinghe, N., & Ulapane, N. (2025). A solution for the health data sharing dilemma: Data-less and identity-less model sharing through federated learning and digital twin-assisted clinical decision making. *Electronics*, 14(4), 682. <https://doi.org/10.3390/electronics14040682>
  53. Stenton, S. L., Kremer, L. S., Kopajtich, R., Ludwig, C., & Prokisch, H. (2020). The diagnosis of inborn errors of metabolism by an integrative “multi-omics” approach: A perspective encompassing genomics, transcriptomics, and proteomics. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43, 25–35. <https://doi.org/10.1002/jimd.12130>

54. Mozun, R., Belle, F. N., Agostini, A., *et al.* (2024). Paediatric Personalized Research Network Switzerland (SwissPedHealth): A joint paediatric national data stream. *BMJ Open*, *14*, e091884. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-091884>
55. Wang, P., Leong, Q. Y., Lau, N. Y., Ng, W. Y., Kwek, S. P., Tan, L., Song, S.-W., You, K., Chong, L. M., Zhuang, I., Ong, Y. H., Foo, N., Tadeo, X., Kumar, K. S., Vijayakumar, S., Sapanel, Y., Raczowska, M. N., Remus, A., Blasiak, A., & Ho, D. (2024). N-of-1 medicine. *Singapore Medical Journal*, *65*(3), 167–175. <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.SMJ-2023-243>
56. Hartin, S. N., Means, J. C., Alaimo, J. T., & Younger, S. T. (2020). Expediting rare disease diagnosis: A call to bridge the gap between clinical and functional genomics. *Molecular Medicine*, *26*, 117. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00244-5>
57. Matsoukas, I. G. (2020). Prime editing: Genome editing for rare genetic diseases without double-strand breaks or donor DNA. *Frontiers in Genetics*, *11*, 528. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00528>
58. Muñoz-Pujol, G., Ugarteburu, O., Segur-Bailach, E., *et al.* (2023). CRISPR/Cas9-based functional genomics strategy to decipher the pathogenicity of genetic variants in inherited metabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *46*(6), 1029–1042. <https://doi.org/10.1002/jimd.12681>
59. Mead, B. E., & Karp, J. M. (2019). All models are wrong, but some organoids may be useful. *Genome Biology*, *20*, 66. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1677-4>
60. Escribá, R., Ferrer-Lorente, R., & Raya, Á. (2021). Inborn errors of metabolism: Lessons from iPSC models. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *22*, 1189–1200. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09671-z>
61. Shevade, K., Peddada, S., Mader, K., & Przybyła, L. (2023). Functional genomics in stem cell models: Considerations and applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *11*, 1236553. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1236553>
62. Silva, A., & Vale, N. (2025). Digital twins in personalized medicine: Bridging innovation and clinical reality. *Journal of Personalized Medicine*, *15*(11), 503. <https://doi.org/10.3390/jpm15110503>
63. Venkatapurapu, S. P., Gibbs, M., & Kimko, H. (2024). Augmented intelligence in precision medicine: Transforming clinical decision-making with AI/ML and/or quantitative systems pharmacology models. *Clinical and Translational Science*, *17*, e70112. <https://doi.org/10.1111/cts.70112>
64. Choon, Y. W., Choon, Y. F., Nasarudin, N. A., Al Jasmi, F., Remli, M. A., Alkayali, M. H., & Mohamad, M. S. (2024). Artificial intelligence and database for NGS-based diagnosis in rare disease. *Frontiers in Genetics*, *14*, 1258083. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1258083>

65. He, D., Wang, R., Xu, Z., Wang, J., Song, P., Wang, H., & Su, J. (2023). The use of artificial intelligence in the treatment of rare diseases: A scoping review. *Intractable & Rare Diseases Research*. <https://doi.org/10.5582/irdr.2023.01111>
66. Okolo, C. A., Olorunsogo, T., & Babawarun, O. (2024). A comprehensive review of AI applications in personalized medicine. *International Journal of Science and Research Archive*, 11(01), 2544–2549. <https://doi.org/10.30574/ijrsra.2024.11.1.0338>
67. Straub, V. J., Morgan, D., Bright, J., & Margetts, H. (2023). Artificial intelligence in government: Concepts, standards, and a unified framework. *Government Information Quarterly*, 40(4), 101881. <https://doi.org/10.1016/j.giq.2023.101881>
68. Folberth, A., Jahnel, J., Wadehul, C., et al. (2022). *Tackling problems, harvesting benefits: A systematic review of the regulatory debate around AI*. arXiv. <https://doi.org/10.5445/IR/1000150432>
69. Naik, K., Goyal, R. K., Foschini, L., Chak, C. W., Thielscher, C., Zhu, H., Lu, J., Lehár, J., Pacanowski, M. A., Terranova, N., Mehta, N., Korsbo, N., Fakhouri, T., Liu, Q., & Gobburu, J. (2024). Current status and future directions: The application of artificial intelligence/machine learning for precision medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 115, 673–686. <https://doi.org/10.1002/cpt.3152>
70. Bellgard, M. I., Snelling, T., & McGree, J. M. (2019). RD-RAP: Beyond rare disease patient registries, devising a comprehensive data and analytic framework. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14, 176. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1139-9>
71. Selker, H. P., Dulko, D., Greenblatt, D. J., Palm, M., & Trinquart, L. (2023). The use of N-of-1 trials to generate real-world evidence for optimal treatment of individuals and populations. *Journal of Clinical and Translational Science*, 7, e203, 1–6. <https://doi.org/10.1017/cts.2023.604>
72. Samuel, J. P., Wootton, S. H., & Tyson, J. E. (2023). N-of-1 trials: The epitome of personalized medicine? *Journal of Clinical and Translational Science*, 7, e161, 1–5. <https://doi.org/10.1017/cts.2023.583>
73. Huang, S., & Hood, L. (2019). Personalized, precision, and N-of-one medicine: A clarification of terminology and concepts. *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4), 617–639. <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0036>
74. Cheung, K., & Mitsumoto, H. (2022). Evaluating personalized (N-of-1) trials in rare diseases: How much experimentation is enough? *Harvard Data Science Review*. <https://doi.org/10.1162/99608f92.e11ad>
75. Percha, B., Baskerville, E. B., Johnson, M., Dudley, J. T., & Zimmerman, N. (2019). Designing robust N-of-1 studies for precision medicine: Si-

- mulation study and design recommendations. *Journal of Medical Internet Research*, 21(4), e12641. <https://doi.org/10.2196/12641>
76. Serpico, D., & Maziarz, M. (2023). Averaged versus individualized: Pragmatic N-of-1 design as a method to investigate individual treatment response. *European Journal for Philosophy of Science*, 13, 59. <https://doi.org/10.1007/s13194-023-00559-0>
  77. Stéphanou, A., Fanchon, E., Innominato, P. F., & Ballesta, A. (2018). Systems biology, systems medicine, systems pharmacology: The what and the why. *Acta Biotheoretica*, 66(4), 345–365. <https://doi.org/10.1007/s10441-018-9330-2>
  78. Schork, N. J., Beaulieu-Jones, B., Liang, W. S., Smalley, S., & Goetz, L. H. (2023). Exploring human biology with N-of-1 clinical trials. *Cambridge Prisms: Precision Medicine*, 1, e12, 1–9. <https://doi.org/10.1017/pcm.2022.15>
  79. Bizzarri, M., Fedeli, V., Monti, N., Cucina, A., Jalouli, M., Alwasel, S. H., & Harrath, A. H. (2021). Personalization of medical treatments in oncology: Time for rethinking the disease concept to improve individual outcomes. *EPMA Journal*, 12, 545–558. <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00254-1>
  80. Oldoni, E., Saunders, G., Bietrix, F., Garcia Bermejo, M. L., Niehues, A., ʻt Hoen, P. A. C., Nordlund, J., Hajduch, M., Scherer, A., Kivinen, K., Pitkänen, E., Mäkela, T. P., Gut, I., Scollen, S., Kozera, Ł., Esteller, M., Shi, L., Ussi, A., Andreu, A. L., & van Gool, A. J. (2022). Tackling the translational challenges of multi-omics research in the realm of European personalised medicine: A workshop report. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 974799. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.974799>
  81. Brunak, S., Collin, C. B., EU-STANDS4PM Consortium, Ó Cathaoir, K. E., Golebiewski, M., Kirschner, M., Kockum, I., Moser, H., & Waltemath, D. (2020). Towards standardization guidelines for *in silico* approaches in personalized medicine. *Journal of Integrative Bioinformatics*. <https://doi.org/10.1515/jib-2020-0006>
  82. Nalbantoglu, S., & Karadag, A. (2019). Introductory chapter: Insight into the omics technologies and molecular medicine. In O. Korhan (Ed.), *Digital twin technology: Fundamentals and applications*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86450>
  83. Wang, D., & Agapito, G. (2025). Editorial: Multi-omics approaches in the study of human disease mechanisms. *Frontiers in Bioinformatics*, 4, 1546680. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2024.1546680>
  84. Seyhan, A. A., & Carini, C. (2019). Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patient-centric care? *Journal of Translational Medicine*, 17, 114. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1864-9>

85. Cesario, A., D’Oria, M., Bove, F., Privitera, G., Boškoski, I., Pedicino, D., Boldrini, L., Erra, C., Loreti, C., Liuzzo, G., Crea, F., Armuzzi, A., Gasbarini, A., Calabresi, P., Padua, L., Costamagna, G., Antonelli, M., Valentini, V., Auffray, C., & Scambia, G. (2021). Personalized clinical phenotyping through systems medicine and artificial intelligence. *Journal of Personalized Medicine*, 11(4), 265. <https://doi.org/10.3390/jpm11040265>
86. Sriram, V., Conard, A. M., Rosenberg, I., Kim, D., & Hall, A. K. (2024). Accelerating precision medicine: A proposed framework for large-scale multiomics data integrity, interoperability, analysis, and collaboration in biomedical discovery. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.03.15.24304358>
87. Zielinski, J. M., Luke, J. J., Guglietta, S., & Krieg, C. (2021). High throughput multi-omics approaches for clinical trial evaluation and drug discovery. *Frontiers in Immunology*, 12, 590742. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.590742>
88. Hristova, V. A., & Chan, D. W. (2019). Cancer biomarker discovery and translation: Proteomics and beyond. *Expert Review of Proteomics*, 16(2), 93–103. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1559062>
89. Chung, C. C. Y., Chu, A. T. W., & Chung, B. H. Y. (2022). Rare disease emerging as a global public health priority. *Frontiers in Public Health*, 10, 1028545. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028545>
90. Broeckel, U., Iqbal, M. A., Levy, B., Sahajpal, N., Nagy, P. L., Scharer, G., Rodriguez, V., Bossler, A., Stence, A., Skinner, C., Skinner, S. A., Kolhe, R., & Stevenson, R. (2024). Detection of constitutional structural variants by optical genome mapping: A multisite study of postnatal samples. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 26(3), 213–226. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2023.12.003>
91. Nagy, B., Zelei, T., Vellekoop, H., Huygens, S., Versteegh, M., van Mólken, M. R., Koleva-Kolarova, R., Tsiachristas, A., Wordsworth, S., & Szilberhorn, L. (2023). Lessons learned from the application of the HEcoPerMed guidance to three modeling case studies. *Personalized Medicine*, 20(4), 401–411. <https://doi.org/10.2217/pme-2023-0040>
92. Fagery, M., Khorshidi, H. A., Wong, S. Q., Vu, M., & IJzerman, M. (2023). Health economic evidence and modeling challenges for liquid biopsy assays in cancer management: A systematic literature review. *PharmacoEconomics*, 41, 1229–1248. <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01292-5>
93. Vlachavas, E. I., Bohn, J., Ückert, F., & Nürnberg, S. (2021). A detailed catalogue of multi-omics methodologies for identification of putative biomarkers and causal molecular networks in translational cancer research. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 2822. <https://doi.org/10.3390/ijms22062822>

Kalbimde daima yaşattığım sevgili annem Selma Bayramcı ile yaşamı boyunca hukuka, düşünceye ve kaleme değer katan babam, Gazeteci-Yazar Avukat Ergin Bayramcı'nın aziz hatırasına;

Hayat yolculuğum boyunca desteğini, sevgisini ve varlığını her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerim Güldalı, Seda ve Giray'a;

Geleceğe dair en güzel umutlarımı yeşerten yeğenlerim Gülse, Uzak ve Çağın'a;

Varlığıyla yaşamıma anlam, huzur ve mutluluk katan hayat arkadaşım Sesi'e...

Saygı, minnet ve özlemler...

