

From Biophysics To Clinic: the Brain



Editor

MEHMET CİHAN YAVAŞ



BİDGE Yayınları

From Biophysics To Clinic: the Brain

Editor: MEHMET CİHAN YAVAŞ

ISBN: 978-625-372-947-9

1st Edition

Page Layout By: Gözde YÜCEL

Publication Date: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

All rights reserved. No part of this work may be reproduced in any form or by any means, except for brief quotations for promotional purposes with proper source attribution, without the written permission of the publisher and the editor.

Certificate No: 71374

All rights reserved © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Doğanın biyofizik yasaları ile bilincin öznel deneyimleri arasında en karmaşık bağlantı beyindir. Nöronal ağlarda, atomik düzeyde iyon hareketleriyle başlayan süreçler, düşünceye, duyguya ve davranışa dönüşür. *From Biophysics to Clinic: The Brain*, yaşamın fiziksel temellerinden zihnin klinik yansımalarına uzanan bu çok katmanlı sürekliliği anlamayı amaçlıyor. Epigenetik düzenlemelerden elektromanyetik etkileşimlere, sinaptik plastisiteden nörodejeneratif hastalıklara kadar uzanan bu yolculuk, beynin yalnızca bir organ olmadığını, aynı zamanda sürekli olarak değişen ve gelişen bir sistem olduğunu göstermektedir.

İÇİNDEKİLER

EMOTIONAL CIRCUITS: MRI ANALYSIS OF THE LIMBIC SYSTEM AND THE BRAIN'S HIDDEN NETWORKS	1
---	---

CEMİLE AVCI AKAN

KRONİK BÖBREK HASTALIKLARINDA BİYOFİZİKSEL YAKLAŞIMLAR VE YAPAY ZEKA UYGULAMALARI	24
--	----

NEVRA ALKANLI, SÜLEYMAN SERDAR ALKANLI, ARZU AY

EPIGENETIC MARKS OF ELECTROMAGNETIC FIELD EXPOSURE: METHYLATION, HISTON MODIFICATIONS, AND MIRNA PROFILES	41
---	----

MEHMET CİHAN YAVAŞ

CHAPTER 1

EMOTIONAL CIRCUITS: MRI ANALYSIS OF THE LIMBIC SYSTEM AND THE BRAIN'S HIDDEN NETWORKS

1. Cemile AVCI AKAN¹

Introduction

The limbic system plays a significant role in organizing emotions, memory, motivation, and internal states in the human brain; it is an evolutionarily ancient and highly complex network of interconnected structures (LeDoux, 2000). While classical models focused on the hippocampus, amygdala, cingulate cortex, and parahippocampal structures, modern neuroscience describes the limbic system as a broader functional whole encompassing emotional processing, stress response, reward-value coding, and cognitive control. (Pessoa, 2017). For this reason, the limbic system is considered not just an anatomical structure, but a dynamic network system that reflects the brain's internal states (Barrett & Satpute, 2013).

¹ Öğr.Gör.Cemile AVCI AKAN, Ondokuz Mayıs University, Alacam Vocational School, Office Services and Secretarial Department, Samsun, Türkiye Orcid: 0000-0002-8436-438X

Advances in magnetic resonance imaging (MRI) have marked the beginning of a new era in the study of the limbic system. While high-resolution structural MRI enables macrostructural assessments such as hippocampal subfield segmentation and amygdala core differentiation (Wisse et al., 2021), diffusion-based methods (DTI, HARDI, NODDI, DSI) reveal the microstructural integrity of limbic pathways (Jeurissen et al., 2013; Zhang et al., 2012). In particular, the detailed mapping of limbic connection pathways such as the cingulum, uncinated fasciculus, and fornix using diffusion MRI has deepened our understanding of the underlying biophysical mechanisms of emotional and cognitive processes (Beaulieu, 2002).

Functional MRI (fMRI), on the other hand, enables the assessment of the functional integrity of core circuits such as the amygdala, hippocampus, and prefrontal axis by analyzing the dynamic activity patterns of limbic circuits and their intra-network and inter-network interactions (Etkin et al., 2011). Thus, from this point on, the limbic system is evaluated not only in terms of “what is each structure doing?” but also in terms of “how do these structures communicate with each other?” using a network-based approach (Buckner et al., 2008).

These neuroimaging advances have further reinforced the clinical significance of the limbic system. Limbic structures and connections are affected early and significantly in many neurological and psychiatric disorders such as temporal lobe epilepsy, focal cortical dysplasia, depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), anxiety, and dementia (McEwen & Morrison, 2013; Small et al., 2011). In this regard, modern MRI techniques are of critical importance in understanding the pathophysiology of the limbic system, early diagnosis, and disease monitoring.

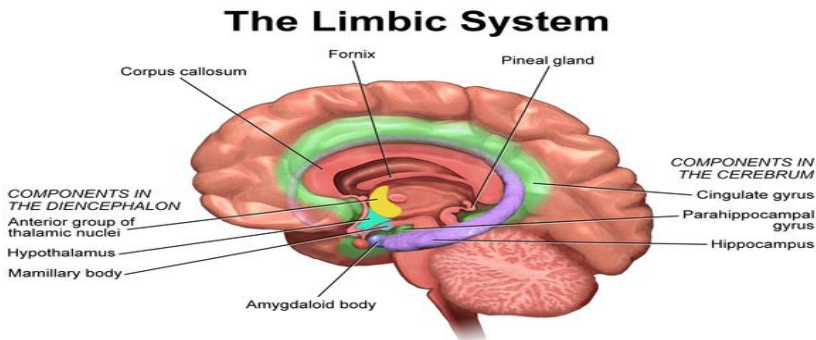
This study will address the neuroanatomical organization of the limbic system, its functional roles, and current methods used to

evaluate limbic circuits using MRI; it will also discuss microstructural and connective indicators in clinical neuroimaging. The aim is to comprehensively understand the core circuits of emotion and memory using a multimodal MRI approach.

LIMBIC SYSTEM NEUROANATOMY

The limbic system is a complex structure at the center of the brain's complex functions such as emotion, memory, homeostasis, motivation, and social behavior. Today, the limbic system is studied not only as an anatomical structure but also as a component of a large-scale network established between the amygdala, hippocampus, cingulate cortex, orbitofrontal-prefrontal regions, and limbic white matter tracts. Figure 1 visually presents the basic neuroanatomical components of the limbic system. In this section, we will examine the core structures of the limbic circuit both neuroanatomically and functionally, as well as their assessability by MRI.

Figure 1. Neuroanatomical structures of the limbic system.



Source: *Blausen Medical Art (2014)*

Hippocampus

The hippocampus is one of the most extensively studied structures of the limbic system and is highly specific in terms of both

its anatomical and microstructural organization. The hippocampal formation consists of functionally interconnected subregions: the CA1–CA4 areas, the dentate gyrus (DG), and the subiculum. As is well known, the CA1 area is the most susceptible to ischemic damage due to its thin-layered structure and metabolic sensitivity (Small et al., 2011). The CA3 area plays an important role in pattern completion and rapid content completion processes thanks to its strong recurrent connections (Rolls, 2013). The dentate gyrus is one of the rare cortical areas where adult neurogenesis occurs and is central to the pattern separation mechanism that enables the discrimination of new information from similar patterns (Yassa & Stark, 2011). The subiculum is the main pathway carrying the majority of hippocampal outputs and transmits to broad target areas such as the prefrontal cortex, retrosplenial cortex, and thalamus (Witter et al., 2017).

Functionally, the hippocampus plays a central role in episodic memory formation, spatial mapping, contextual state coding, reality monitoring, and emotional-cognitive integration (Eichenbaum, 2017). This structure plays a critical role as a transition node in both the formation of internal representations and the contextually appropriate retrieval of memory. Hippocampal circuits also organize the encoding of emotional experiences into memory by establishing bidirectional communication with the amygdala and prefrontal cortex.

Magnetic resonance imaging is one of the most powerful imaging techniques that allows for the macrostructural and microstructural assessment of the hippocampus. High-resolution T1- and T2-weighted structural MRI enables separate segmentation of the CA1–CA4, DG, and subiculum subregions (Wisse et al., 2021). Diffusion MRI techniques (DTI, HARDI, NODDI) can reveal microstructural properties of hippocampal tissue, showing distinct FA/MD maps between the CA1 and CA3 areas (Jeurissen et al.,

2013). NODDI, in particular, provides sensitive findings about dendritic integrity in the dentate gyrus and CA areas using biophysical parameters such as neurite density index (NDI) and orientation dispersion index (ODI) (Zhang et al., 2012). Furthermore, functional MRI (fMRI) allows for the assessment of the functional integrity of this structure by showing how hippocampal activity changes during episodic memory tasks.

Clinically, the hippocampus is associated with many neurological and psychiatric conditions, such as temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia, depression, and post-traumatic stress disorder. Therefore, both macro-structural volume measurements and micro-structural diffusion indicators are critically important in the early diagnosis of hippocampal pathologies.

Amygdala: Emotional Evaluation, Threat Processing, and Limbic Integration

The amygdala is one of the most studied structures of the limbic system and is central to emotional learning, threat perception, fear response, and social and emotional evaluation functions. Anatomically located in the medial temporal lobe, anterior and superior to the hippocampus, the amygdala consists of functionally distinct subregions: the basolateral complex (BLA), the central nucleus (CeA), and the cortical nucleus (LeDoux, 2000). The BLA, in particular, plays a critical role in learning and making sense of emotional stimuli through its rich afferent connections from cortical regions. In contrast, the central nucleus (CeA) of the amygdala serves as an output region for the generation of autonomic and behavioral responses and is strongly connected to the hypothalamus, brainstem, and autonomic centers (Pessoa, 2017).

The amygdala is not solely involved in fear processing and threat perception; it also encompasses a broad response system

including social interaction, evaluation of facial expressions, reward and motivation, and even modulation of memory processes. The bidirectional connections the amygdala establishes with the hippocampus enable emotionally charged memories to become more enduring. This interaction causes changes in hippocampal memory encoding, particularly in situations where stress hormones are activated (McGaugh, 2015).

Advances in MRI technology have enabled high-resolution imaging of the amygdala's subnuclei. Current T1-weighted structural MRI protocols can provide core-based differentiation of the amygdala at a resolution of approximately 0.7–0.8 mm (Saygin et al., 2017). In addition, diffusion MRI studies have revealed that the uncinate fasciculus connections between the amygdala and the prefrontal cortex are significantly associated with emotional regulation disorders (Kim & Whalen, 2009). fMRI is also the most important technique for revealing the rapid and strong activation of the amygdala in response to stimuli involving fear, facial expressions, and social threats (Phelps & LeDoux, 2005).

Clinically, the amygdala is central to many neuropsychiatric conditions such as anxiety disorders, depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), bipolar disorder, and temporal lobe epilepsy. In PTSD, amygdala hyperactivity and decreased prefrontal cortical inhibition lead to a pathological persistence of threat perception, while depression is frequently associated with a reduction in amygdala volume and increased functional reactivity (Hamilton et al., 2012). For this reason, the amygdala is described as one of the most critical nodes of the limbic system in terms of neuroimaging and clinical research.

Singulate Cortex

The cingulate cortex is a broad cortical area on the medial surface of the brain that connects the prefrontal and parietal lobes

and is one of the fundamental components of the limbic system. Structurally, it is divided into two main subregions: the anterior cingulate cortex (ACC) and the posterior cingulate cortex (PCC). The ACC is considered the cognitive and emotional command center, while the PCC is the brain's internal state and awareness center and is the core area of the Default Mode Network (DMN) (Vogt, 2005).

The ACC is particularly involved in functions such as emotional regulation, conflict monitoring, error detection, motivation, and control of autonomous responses. The ACC's extensive prefrontal connections are key to coordinating emotional arousal with cognitive control processes, placing the ACC at the intersection of both emotional and executive functions (Etkin et al., 2011). Clinically, the ACC exhibits hypofunction, hyperactivity, or connective disorganization in many psychiatric disorders such as anxiety disorders, depression, obsessive-compulsive disorder (OCD), and post-traumatic stress disorder (PTSD) (Pizzagalli, 2011).

The PCC is associated with functions such as episodic memory recall, internal thought, self-awareness, and processing of environmental context. In functional MRI studies, the PCC is described as the central region of the Default Mode Network, which shows high activity during rest, and is therefore closely linked to cognitive introspection, mental wandering, and self-representations (Buckner et al., 2008). PCC structural integrity shows dysfunction, particularly in the early stages of Alzheimer's disease; in this context, the PCC is an important indicator for both structural and functional neuroimaging (Leech & Sharp, 2014).

MRI techniques reveal powerful insights into the evaluation of the cingulate cortex. Structural MRI determines cortical thickness and volume changes in the ACC and PCC, while diffusion MRI reveals the integrity of cingulum fibers. The cingulum is the most

important limbic white matter tract facilitating information flow between the hippocampus, PCC, and ACC, and can be observed as a decrease in FA or changes in NODDI parameters in depression, anxiety, and post-traumatic conditions (Bubb et al., 2018). Functional MRI, on the other hand, provides a detailed picture of the dynamic roles of the ACC and PCC within the network, particularly in the context of the Salience Network (ACC) and Default Mode Network (PCC).

The cingulate cortex is one of the most critical components of the limbic system in terms of regulating emotional processes, maintaining internal states, memory processes, and integrating cognitive control. For this reason, evaluating the cingulate cortex with multimodal MRI provides powerful neural analysis for both basic neuroscience and clinical diagnosis.

Limbic White Matter Pathways

The limbic system is not limited to its core structures; the interaction between these structures occurs largely through white matter tracts. These tracts form the structural backbone that organizes the flow of information within the limbic network and enables the systematic functioning of both emotional and cognitive processes. Specifically, the cingulate fasciculus, uncinate fasciculus, fornix, and stria terminalis are the most critical connection systems of the limbic circuit, each forming specialized communication channels between different limbic centers (Catani et al., 2012).

The cingulum bundle is a large association white matter tract that extends throughout the limbic system just below the cingulate cortex and manages large-scale information flow between the anterior cingulate cortex, posterior cingulate cortex, retrosplenial cortex, and hippocampal formation. This pathway plays a central role in memory recall, emotion regulation, and the integration of internal cognitive states. Diffusion MRI studies have suggested that

a marked decrease in FA and a NODDI-based neurite density reduction in the cingulum may be considered early biomarkers in conditions such as depression, anxiety, and Alzheimer's disease (Bubb et al., 2018; Metzler-Baddeley et al., 2012).

The uncinate fasciculus is an important association white matter tract connecting the frontal lobe and temporal lobe of the brain. It is a critical connection tract extending between the amygdala, parahippocampal, and semantic memory areas in the temporal lobe region and the orbitofrontal cortex (OFC) and ventromedial prefrontal cortex in the frontal lobe region. It plays a critical role in emotional regulation, threat perception, and higher-level social cognition processes. Impairments in the structural integrity of this tract have been associated with anxiety disorders, PTSD, and emotional regulation difficulties. DTI and HARDI studies indicate that the uncinate fasciculus has a structure containing a high degree of “crossing fibers” and may not be adequately explained by classical DTI models (Von Der Heide et al., 2013; Olson et al., 2015).

The fornix is a bundle of convoluted white matter that serves as the main exit pathway of the brain's hippocampus. It is one of the oldest connection pathways of the limbic circuit, linking deep structures such as the hippocampus, thalamus, hypothalamus, and retrosplenial cortex. The fornix, which plays an important role in memory consolidation, spatial navigation, limbic system integration, and contextual learning, is one of the structures that degenerate in the early stages of Alzheimer's disease. In NODDI studies, the decrease in fornix neurite density values has emerged as an important microstructural finding that can be detected before hippocampal volume loss (Zhuang et al., 2012; Metzler-Baddeley et al., 2019).

The stria terminalis is a long, C-shaped bundle of white matter formed by axons originating primarily from the corticomedial

nuclei of the amygdala. It organizes the amygdala's connections with the hypothalamus and subcortical autonomic centers. It plays a significant role in the stress response, hormonal regulation, and threat processing. Due to its role in mediating the amygdala's influence on stress modulation, microstructural alterations along this pathway have been reported in individuals with a history of chronic stress and trauma (Avery et al., 2014).

In general, limbic white matter tracts can be analyzed using advanced diffusion MRI techniques in terms of both structural integrity and microstructural complexity. Methods such as DTI, HARDI, and NODDI provide important biophysical information about the directionality, intensity, and degree of organization of these tracts. Clinically, limbic pathways are also important biomarkers that show early changes in many disorders, such as depression, anxiety, FCD, temporal lobe epilepsy, and Alzheimer's disease.

Evaluation of the Limbic System with MRI

The complex structural and functional organization of the limbic system can be interpreted in a multidimensional manner thanks to modern magnetic resonance imaging techniques. When structural MRI, diffusion-based microstructural analyses, and functional MRI are used together, both the anatomical integrity and dynamic communication patterns of limbic circuits can be explained in detail. This section discusses the basic methods used in the MRI examination of the limbic system, its biophysical indicators, and its clinical contributions.

Structural MRI (T1/T2-Weighted Imaging)

Structural MRI is the fundamental technique for imaging and evaluating the macrostructural features of the limbic system. High-resolution T1-weighted images are the primary anatomical imaging method that allows for detailed evaluation of gray matter structures such as the hippocampus, amygdala, and cingulate cortex, as well as

the connections between these regions (fornix, cingulum, uncinate). (Wisse et al., 2021). Advanced atlas-based approaches (ASHS, FreeSurfer, volBrain) are used for the separate segmentation of amygdala and hippocampal subfields (CA1–CA4, DG, subiculum). Hippocampal subfield measurements, in particular, are sensitive in detecting early volume changes in epilepsy, FCD, and neurodegenerative processes. (Small et al., 2011).

Diffusion MRI (DTI, HARDI, NODDI)

Diffusion imaging is one of the most powerful advanced imaging methods for examining the microstructural integrity of the limbic system, particularly white matter connections. The limbic system consists of structures associated with emotional and episodic memory, such as the hippocampus, amygdala, cingulate cortex, parahippocampal region, and hypothalamus. Therefore, the quantity and quality of communication between these regions largely depend on the integrity of white matter pathways. DTI metrics that calculate the overall integrity of white matter tracts, such as fractional anisotropy (FA), mean diffusion (MD), axial diffusion (AD), and radial diffusion (RD), provide direct information about the microstructural properties of limbic connections. However, it is limited due to the abundance of fiber crossings in limbic regions (Beaulieu, 2002). For this reason, methods such as high angular resolution (HARDI) can map the orientation distribution of complex pathways such as the cingulum and uncinate fasciculus more accurately (Tournier et al., 2008).

NODDI is an advanced diffusion MRI method that quantitatively measures the density of axons and dendrites (Neurite Density Index; NDI) and orientation dispersion (Orientation Dispersion Index; ODI) (Jelescu & Budde, 2017). This model is the most advanced model for assessing microstructural complexity around the hippocampus and amygdala. The limbic system is a

complex structure consisting of the hippocampus, amygdala, parahippocampal area, cingulate cortex, and white matter tracts connecting these regions, such as the cingulum and uncinate fasciculus (Amaral & Lavenex, 2007; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). NODDI is a powerful tool for evaluating the microstructural properties of the limbic structure, particularly in terms of neuronal density, dendritic complexity, and axonal integrity. NDI, representing neural density, and ODI, representing orientation distribution, are particularly useful as sensitive biomarkers in hippocampal neurodegeneration, epilepsy, and psychiatric disorders (Zhang et al., 2012; Montal et al., 2021).

Functional MRI (fMRI)

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is one of the most commonly used neuroimaging methods for examining the functional organization of the limbic system and its role in emotional-cognitive processes. fMRI enables the identification of changes in neural activity over time in limbic structures such as the hippocampus, amygdala, parahippocampal cortex, cingulate cortex, and orbitofrontal regions by measuring the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal (Ogawa et al., 1990). In particular, the BOLD increase in the amygdala during fear and threat processing, the activation of the hippocampus during episodic memory and contextual processing tasks (Phelps & LeDoux, 2005), and the activity patterns in the anterior cingulate cortex during attention-conflict resolution have been consistently reported in fMRI studies (Bush et al., 2000). Furthermore, fMRI enables a comprehensive assessment of emotional regulation, stress response, social cognition, and memory processes by evaluating the functional connectivity between the limbic network and prefrontal and parietal regions (Pessoa, 2017). Therefore, fMRI is a fundamental neuroimaging technique for understanding both the regional

activation of the limbic system and its integrated functional architecture at the network level.

Resting-state fMRI is widely used to assess the connective organization of limbic networks. Connectivity alterations in the amygdala–hippocampus–prefrontal axis show important biomarkers in depression, anxiety, PTSD, and epilepsy (McEwen & Morrison, 2013).

The Importance of a Multimodal Approach

The combined analysis of structural, diffusion, and functional MRI data allows for a more comprehensive understanding of the limbic system. Multimodality offers a significant advantage, particularly in understanding complex, multi-component networks such as the limbic system, which require high consolidation in terms of both structure and function. Structural MRI shows the macroscopic integrity of gray and white matter architecture (Fischl, 2012), while diffusion MRI (DTI, HARDI, NODDI) addresses the microstructural properties of limbic system pathways, such as axonal integrity, myelin status, and neuronal density (Zhang et al., 2012; Assaf & Pasternak, 2008). In contrast, fMRI determines the time-varying functional interactions between the hippocampus, amygdala, cingulate cortex, and prefrontal regions within the limbic system; it also determines resting-state and task-based network dynamics (Fox & Raichle, 2007).

The integration of these different modalities allows the limbic network to be evaluated not only within an anatomical or functional framework, but also at the biophysical, microstructural, and molecular levels. This enables more accurate modeling of both the structural organization of the healthy brain and the pathologies of functional circuits in neuropsychiatric disorders. In recent years, multimodal research has been shown to have a distinct advantage in identifying biomarkers for limbic system-focused diseases such as

depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, early Alzheimer's, and temporal lobe epilepsy (Sheline et al., 2019; McTeague et al., 2020). Therefore, the multimodal approach has become an indispensable strategy in modern neuroscience, both increasing diagnostic accuracy and enabling the explanation of disease mechanisms at a multi-layered level.

Clinical Applications

The evaluation of the limbic system using MRI reveals important biomarkers for both diagnosis and prognosis in many neurological and psychiatric disorders. This section examines the changes in limbic structures specific to clinical conditions in light of modern MRI techniques.

Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Pathology

Temporal lobe epilepsy (TLE) is one of the clinical conditions most commonly associated with the limbic system. Volume loss, cortical thinning, and signal changes in hippocampal sclerosis visible on T1-weighted MRI are classic findings of the disease (Wisse et al., 2021). Diffusion MRI can detect early microstructural damage, particularly in the CA1 region, with decreased FA and increased MD (Beaulieu, 2002). The NODDI advanced imaging technique has been identified as an important biomarker for sensitively demonstrating loss of neurite density and dendritic orientation disorganization (ODI) in TLE (Zhang et al., 2012). However, connective impairments observed in limbic tracts such as the fornix and cingulum are an important factor contributing to the expansion of the epileptic network.

Focal Cortical Dysplasia (FCD) and the Limbic System

FCD does not only affect cortical layering; it can also cause changes in limbic structures and connection tracts. In particular, asymmetries in hippocampal subfield volumes and NDI/ODI

changes in the DG and CA1 regions are among the secondary effects seen in the vicinity of FCD (McEwen & Morrison, 2013). Diffusion-based tractography provides important information for surgical planning by revealing limbic connection abnormalities accompanying FCD.

Depression and Mood Disorders

Major depression is characterized by distinct structural and functional changes in the limbic and prefrontal networks. Structural MRI studies have reported findings such as increased or decreased amygdala volume and decreased subgenual ACC thickness (Small et al., 2011). fMRI reveals functional impairments such as amygdala hyperactivity and decreased regulatory activity in prefrontal regions (Etkin et al., 2011). Diffusion MRI shows that decreased cingulum bundle integrity is an important indicator of depression (Jeurissen et al., 2013).

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)

In PTSD, the limbic system exhibits marked hyperactivity and structural sensitivity. Amygdala hyperactivity, hippocampal volume loss, and functional decline in the mPFC are among the key neurobiological findings of the disorder (LeDoux, 2000). fMRI studies show excessive amygdala response during threat processing and weakened regulatory prefrontal control. NODDI and DTI studies have revealed microstructural abnormalities, particularly in the cingulum and uncinate fasciculus.

Alzheimer's Disease and Neurodegeneration

In Alzheimer's disease, hippocampal subfield volume loss is particularly pronounced in the CA1 and subiculum regions and is one of the earliest structural findings of Alzheimer's disease (Small et al., 2011). At the functional network level, decreased connectivity in the default mode network (DMN) and impaired PCC and

hippocampal connectivity are important indicators of the disease (Buckner et al., 2008). Diffusion MRI studies sensitively reveal impairments in the microstructural integrity of limbic tracts, particularly fornix degeneration.

CONCLUSION

The limbic system is a complex structure at the center of multi-layered processes in the human brain, such as emotion, memory, motivation, and stress response. Contemporary neuroscience examines this system not merely as a collection of anatomical structures, but as a dynamic functional entity operating through extensive connections (Pessoa, 2017). Therefore, understanding the structural, microstructural, and functional characteristics of the limbic system is critically important for both basic neuroscience and clinical applications.

Modern imaging technologies have added a new dimension to microstructural analysis, particularly in understanding the limbic system. High-resolution structural MRI reveals numerous anatomical details, ranging from hippocampal subfield segmentation to the differentiation of amygdala nuclei (Wisse et al., 2021). Diffusion MRI (DTI, HARDI, NODDI) allows for the assessment of the health of critical connections such as the cingulum, fornix, and uncinate fasciculus by examining the microstructural integrity of limbic tracts (Jeurissen et al., 2013; Zhang et al., 2012). These techniques allow the limbic system to be approached from a multidimensional perspective, addressing not only “which structure is impaired?” but also “how has connective integrity been affected?”

Functional MRI enables us to understand the dynamic aspects of limbic circuits. Processes such as emotion-cognition integration occurring in the amygdala, hippocampus, and prefrontal axis, the organization of resting-state networks, and stress response can be analyzed in detail using fMRI (Etkin et al., 2011; Buckner et

al., 2008). In this context, the limbic system is no longer considered a structural module, but rather a network that is constantly reshaped.

Clinically, limbic system disorders are examined as the basis of various neurological and psychiatric conditions. Limbic structures show early and pronounced changes in temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, focal cortical dysplasia, depression, post-traumatic stress disorder, and anxiety disorders (McEwen & Morrison, 2013; Small et al., 2011). The rapid development of MRI-based biomarkers provides clinicians with powerful tools for the diagnosis and monitoring of the course of these diseases.

Recent studies have shown that microstructural parameters of the limbic system (e.g., NDI, ODI, FA/MD profiles) can exhibit significant changes even in the early stages of diseases. This suggests that advanced diffusion MRI models will play an important role in the early diagnosis of neuropsychiatric diseases in the future. Similarly, the clinical use of functional connectivity analyses is also increasing, clearly demonstrating that network architecture in limbic structures is disrupted, particularly in emotional regulation disorders.

In conclusion, understanding the limbic system as a whole necessitates multimodal MRI approaches. The combined use of structural, microstructural, and functional imaging methods provides a robust framework for understanding how limbic circuits behave in both healthy and diseased states. The findings presented in this section demonstrate that the integrated study of limbic system neurobiology using MRI is an indispensable approach for the diagnosis, treatment, and monitoring of neurological and psychiatric disorders.

Thanks to new MRI techniques that will offer higher spatial resolution, biophysical accuracy, and connective detail in the future, the complex architecture of the limbic system will be understood

much more comprehensively, and clinical applications will become more precise.

References

Amaral, D. G., & Lavenex, P. (2007). *Hippocampal neuroanatomy*. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Eds.), *The Hippocampus Book* (pp. 37–114). Oxford University Press.

Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 34(1), 51–61.

Avery, S. N., Clauss, J. A., & Blackford, J. U. (2014). The human BNST: Functional role in anxiety and addiction. *Neuropsychopharmacology*, 39(1), 1–22.

Barrett, L. F., & Satpute, A. B. (2013). Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: Towards an integrative functional architecture of the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(3), 361–372.

Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—A technical review. *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), 435–455.

Blausen Medical Art. (2014). *Limbic system illustration*. Blausen.com Medical Gallery.

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38.

Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 92, 104–127.

Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 215–222.

Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). *Atlas of Human Brain Connections*. Oxford University Press.

Catani, M., Dell'Acqua, F., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). A revised limbic system model for memory, emotion, and behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(9), 1724–1737.

Eichenbaum, H. (2017). Memory: Organization and control. *Annual Review of Psychology*, 68, 19–45.

Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85–93.

Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781.

Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with fMRI. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711.

Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder. *JAMA Psychiatry*, 69(7), 713–720.

Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J. D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion MRI. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2747–2766.

Jelescu, I. O., & Budde, M. D. (2017). Design and validation of diffusion MRI models of white matter. *NMR in Biomedicine*, 30(11), e3490.

Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala–prefrontal pathway predicts trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614–11618.

LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155–184.

Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 137(1), 12–32.

McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2013). The brain on stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 477–491.

McGaugh, J. L. (2015). Consolidating memories. *Annual Review of Psychology*, 66, 1–24.

McTeague, L. M., Goodkind, M. S., & Etkin, A. (2020). Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 435–447.

Metzler-Baddeley, C., Jones, D. K., Belaroussi, B., Aggleton, J. P., & O'Sullivan, M. J. (2012). Cingulum microstructure predicts cognitive control in older age. *Journal of Neuroscience*, 32(5), 1761–1769.

Metzler-Baddeley, C., O'Sullivan, M. J., Bells, S., Pasternak, O., & Jones, D. K. (2019). Aging and fornix microstructure. *NeuroImage*, 191, 75–92.

Montal, V., Vilaplana, E., Alcolea, D., Pegueroles, J., Pasternak, O., González-Ortiz, S., ... & Fortea, J. (2021). In vivo microstructural biomarkers in Alzheimer's disease using NODDI. *NeuroImage: Clinical*, 29, 102563.

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain MRI with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868–9872.

Olson, I. R., Von Der Heide, R. J., Alm, K. H., & Vyas, G. (2015). Development of the uncinate fasciculus. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 14, 55–64.

- Pessoa, L. (2017). *The Cognitive–Emotional Brain*. MIT Press.
- Phelps, E. A., & LeDoux, J. E. (2005). Emotion and the amygdala. *Annual Review of Neuroscience*, 48, 175–202.
- Pizzagalli, D. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression. *Biological Psychiatry*, 69(12), 113–120.
- Rolls, E. T. (2013). The mechanisms for pattern completion and separation. *Hippocampus*, 23(3), 193–200.
- Saygin, Z. M., Kliemann, D., Iglesias, J. E., van der Kouwe, A. J., Boyd, E., Reuter, M., Stevens, A., Van Leemput, K., & Kanwisher, N. (2017). High-resolution MRI reveals amygdala subnuclei. *Nature Neuroscience*, 20(8), 1023–1029.
- Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2019). Default-mode network dysfunction across mental disorders. *Movement Disorders*, 34(1), 141–145.
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). Subregion-specific vulnerability of the hippocampus in aging and Alzheimer’s disease. *Neuron*, 73(6), 1189–1203.
- Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2008). Resolving crossing fibres with constrained spherical deconvolution. *NeuroImage*, 35(4), 1459–1472.
- Von Der Heide, R., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). The uncinate fasciculus and social–emotional processing. *Brain*, 136(6), 2161–2176.
- Wisse, L. E. M., Daugherty, A. M., Olsen, R. K., Berron, D., Carr, V. A., Stark, C. E. L., ... Yassa, M. A. (2021). Hippocampal subfield imaging. *NeuroImage*, 237, 118091.

Witter, M. P., Doan, T. P., Jacobsen, B., Nilssen, E. S., & Ohara, S. (2017). Connectivity of the hippocampal formation. *Brain Research Reviews*, 55(2), 146–192.

Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515–525.

Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A., & Alexander, D. C. (2012). NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging. *NeuroImage*, 61(4), 1000–1016.

Zhuang, L., Wen, W., Zhu, W., Trollor, J. N., Kochan, N. A., Reppermund, S., ... Sachdev, P. S. (2012). Microstructural changes in the fornix in Alzheimer's disease. *NeuroImage*, 59(4), 3582–3589.

CHAPTER 2

KRONİK BÖBREK HASTALIKLARINDA BİYOFİZİKSEL YAKLAŞIMLAR VE YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

1. Nevra ALKANLI¹

2. Süleyman Serdar ALKANLI²

3. Arzu AY³

Giriş

Kronik böbrek hastalığı (KBH) progresif ve geri dönüşümsüz bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Dünya genelinde yetişkin popülasyonun önemli bir bölümünü etkilemektedir (Hill ve ark., 2016). Kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırarak son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilen KBH, zamanla böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ile karakterize edilmektedir (Jha ve ark., 2013). KBH erken evrede belirti veren bir hastalık olmadığından, bu hastalığın tanı ve takip süreçlerinde ileri düzey

¹ Doç. Dr, Haliç Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-3745-8838

² Dr. Öğr. Üyesi, Haliç Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0003-0482-8246

³ Doç. Dr, Trakya Üniversitesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-8412-091X

teknolojilere gereksinim duyulmaktadır. Dolayısıyla özellikle son yıllarda hastalığa biyofiziksel yaklaşımlar ile birlikte yapay zeka destekli uygulamalar KBH'nin erken tanısında, evrelendirilmesinde ve prognoz tahmininde umut veren yaklaşımlar olarak değerlendirilmektedir (van der Bel ve ark., 2016).

KBH'de biyofiziksel yaklaşımlar kullanılarak serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı gibi biyokimyasal parametrelerin yanısıra, doku düzeyindeki değişimler non-invaziv biçimde saptanabilmektedir. Böbrek dokusundaki mikroyapısal bozulmaların erken dönemde saptanabilmesi için manyetik rezonans görüntüleme, doku-perfüzyon analizleri, ultrason elastografisi gibi yöntemler uygulanmaktadır (van der Bel ve ark., 2016). Ayrıca böbrek fonksiyonları üzerinde etkisi gösterilen elektromanyetik alan uygulamaları gibi biyofiziksel yöntemler kullanılarak gerçekleştirilen müdahaleler KBH'de artmış glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkilendirilmiştir (Foletti ve ark., 2019).

KBH kompleks ve çok değişkenli bir hastalık olduğundan, hastalığa biyofiziksel yaklaşımlar ile müdahalenin yanısıra, yapay zeka uygulamaları da hastalığın patolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi ve yönetilebilmesi bakımından oldukça önemlidir. Bu yapay zeka uygulamaları arasında makine öğrenmesi, derin öğrenme, açıklanabilir yapay zeka teknikleri yer almaktadır. Bu uygulamalar kullanılarak klinik veriler, laboratuvar verileri, görüntüleme analizleri ve genetik veriler işlenmekte, hastalığın erken tanısı, evrelendirilmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması sağlanmaktadır (Krittanawong ve ark., 2017). Rastgele orman, destek vektör makineleri, sinir ağları kullanılarak yüksek doğrulama oranlarıyla KBH progresyonunun tahmini yapılabilmektedir (Zhu ve ark., 2023). Yapay zeka uygulamalarından derin öğrenme tabanlı görüntü analiz yöntemleri yoluyla böbrek ultrason görüntülerinden patolojik değişikliklerin saptanması mümkün olabilmektedir (Tian ve ark., 2024).

Biyofiziksel ölçüm tekniklerinin sunduğu veri zenginliği ve yapay zeka uygulamalarının yüksek öngörü kapasitesi birlikte değerlendirildiğinde, KBH'ye biyofiziksel yaklaşım ve yapay zeka uygulamalarının entegrasyonunun KBH'nin etkili yönetimi bakımından son derece önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu bölümde KBH'de kullanılan biyofiziksel yaklaşımların ve yapay zeka uygulamalarının birlikte ele alınması yoluyla, hastalığın erken tanısında, progresyonunda ve hastalık için bireysel tedavi yöntemleri gibi tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli olabilecek bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Kronik Böbrek Hastalığına Biyofiziksel Yaklaşımlar

Hücrelerin, dokuların normal yapılarının ve fonksiyonlarının belirlenmesinde elastikiyet, rijidite gibi farklı olarak tanımlanan mekanik özellikler önemlidir. Mekanik faktörler biyokimyasal sinyallerle entegre edilerek dokuların fenotipinin belirlenmesinde ve hastalıkların gelişimlerinde önemli belirleyiciler olarak kullanılmaktadır. Bu duruma örnek verilecek olursa, deforme olabilen 0.2kPa meme dokusundan deforme olmayan 4.0kPa sert veya yoğun meme dokusuna geçiş, meme kanseri gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Böylece daha yüksek meme yoğunluğuna sahip kadınlarda meme kanseri gelişme riski anlamlı derecede daha yüksek belirlenmiştir. Bu durumun, normal meme hücrelerinin kolajen açısından zengin sert bir ekstraselüler ortama maruz kalması sonucunda epitel morfolojilerinin değişmesiyle invaziv kötü huylu bir fenotip kazanma eğilimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Meme dokusunun dışında karaciğer dokusu ele alınacak olursa, normal karaciğerin elastik modülünün 0.5kPa olduğu bilinmektedir. Karaciğerde herhangi bir hasar ya da fibrozis sonucunda elastik modül 15kPa değerine kadar yükselebilmektedir. Matris sertliği sonucunda hepatositler, portal fibroblastlar, yıldız hücreleri daha hızlı bölünebilmekte ve bu durum hastalığın gelişimine katkıda

bulunabilmektedir. Beyin hücrelerini ele aldığımızda ise, beyin korteks hücreleri 0.15-0.3kPa değerleri arasında yer alan yumuşak yüzeylere yerleştirildiğinde nöronların seçici olarak büyüdükları belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, aynı hücreler 2kPa değerinde daha sert bir alt tabakaya ekildiğinde seçici olarak glia hücrelerinde büyüme saptanmıştır. Bu nedenle hücre dışı ortamın mekanik özelliklerinin hücre soyunun yanı sıra, hücre proliferasyonuna, hücre migrasyonuna ya da invazyonuna ve dolayısıyla hücre fenotipine önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu örneklerde ifade edilen hücre dışı elastikiyetin yanında hücre içi elastikiyet özellikleri de hücre fonksiyonlarının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hücre içi elastikiyet özellikleri arasında polimerize aktin miktarı ve biçimi, matris reseptörlerinin türü ve odaksal yapılaşma gibi substrata yapılaşma, hücrenin iç gerilim geliştirebilme yeteneği gibi faktörler yer almaktadır. Bu faktörlerdeki değişiklikler sonucunda hücre içi elastik özelliklerde, hücre davranışında ve dolayısıyla doku hasarında değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Hücresel ve doku mekanik anormalliklerinin KBH gibi böbrek hastalıklarında böbrekte glomerüller hasarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Glomerüller mekanik özelliklerinin değişmesinin hastalığa katkıda bulunabileceği varsayıldığında, glomerüllerin filtreleme ünitelerinin fonksiyonlarını düzgün olarak sürdürmelerine ve glomerüller hücrelerin farklılaşmış durumlarının korunmasına olanak sağlanması bakımından elastik modüllerin sabit tutularak spesifik mekanik özelliklerin korunması gerekmektedir. Bu biyofiziksel özellikler bakımından hastalık süresinde değişiklik gözlenip gözlenmediği, hastalıklı glomerüllerin elastik modüllerinin sağlıklı glomerüllerin elastik modüllerine göre nasıl bir değişim gösterdiği araştırılması gereken konulardır. Hücrelerin ve dokuların mekanik özellikleri hastalık ile birlikte değişiklik gösterse de, bu değişikliklerin hastalığın nedeni olmaktan ziyade sonucu olabileceği öngörülmektedir. Glomerüllerin mekanik deformabilitesindeki artış, böbrek hastalıklarının erken evrelerinde gözlenebilecek önemli bir

özellik olarak kabul edilmektedir. Bu değişiklik sonucunda glomerüller artmış gerilme ile birlikte hemodinamik hasara karşı daha duyarlı hale gelebilmekte ve dolayısıyla glomerüler hücre apoptozu, glomerüler skleroz gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Glomerüler morfolojideki biyofiziksel değişiklikler ve klinik parametrelerdeki değişiklikler birlikte değerlendirildiğinde, böbrek hastalıklarının teşhis edilmesi, prognozunun belirlenmesi, hastalıklar için uygun tedavilerin belirlenmesi daha da kolaylaşmaktadır (Pozzi, 2011).

Biyofiziksel tedavi yöntemleri çeşitli hastalıkların klinik uygulamalarında bütünleştirici olarak ortaya çıkan uygulamalardır. Özellikle genel ağrı yönetiminde, depresif bozuklukların yönetiminde potansiyel kullanım alanları bildirilmiştir. Biyofiziksel tedavilerin klinik etkilerini bir rezonans etkisi yoluyla gösterebileceği öngörülmektedir. Rezonans terapötik olarak iletilen elektromanyetik sinyaller ile hedef dokular, organlar ya da tüm organizma arasında meydana geldiğinden, lokal ve sistemik etkiler aynı anda elde edilebilmektedir (Foletti, 2016). Rezonans verici ve alıcı arasında sinyallerin iletimi yoluyla gerçekleşmektedir. Rezonansın oluşabilmesi için verici ve alıcı aynı frekansta çalışmalı, seçici ve etkili bir sinyal iletimi sağlanmalıdır. Biyolojik fonksiyonları tetikleyebilecek bilginin kimyasal ya da elektromanyetik olarak iletilebilmesi için verici ve alıcı rezonans halinde olmalıdır. Özellikle erken evre KBH hastalığı olan yaşlı hastalarda elektromanyetik bilgi aktarımı aracılığıyla sulu sistemle tedavi uygulanmaktadır. Öncelikle hastaların böbrek bölgelerindeki endojen giriş sinyalleri kaydedilmekte, sonrasında terapötik elektromanyetik çıkış sinyalleri iletilmektedir. Temel drenaj tedavi programı seçilmesi yoluyla böbrek bölgelerindeki giriş sinyalleri kaydedilerek, terapötik çıkış sinyalleri böbrek bölgelerine iletilmektedir. Sulu bir sistem üzerinde çıkış terapötik sinyalleri kaydedilmektedir. Böylece lokal ve sistemik tedavi aynı anda

sağlanabilmektedir. Endojen olarak üretilen terapötik sinyallerin elektromanyetik bilgi aktarımının kullanımı, klinik uygulamalarda önemli bir biyofiziksel terapötik yaklaşım olarak öngörülmektedir. Ayrıca düşük frekanslı elektromanyetik alanların immün düzenleyici etkileri gösterilmiştir. Düşük elektromanyetik dalgalardan kaynaklanan biyofiziksel etkinin antiproteinürik etkiler gibi koruyucu etkileri belirlenmiştir. Böbrek fonksiyonlarındaki doğal düşüşe karşılık biyofiziksel entegre stratejisi, potansiyel bir katkı sağlamaktadır (Hill ve ark., 2016; Jha ve ark., 2013). KBH hastalarında biyofiziksel entegre stratejilerin, diğer hastalıklarda olduğu gibi KBH’de tahmini glomerüler filtrasyon hızı prognozu üzerindeki klinik etkinliğinin değerlendirilmesi bakımından kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biyofiziksel bütünleşik yaklaşımlar ile KBH hastalarının böbrek fonksiyonlarında önemli düzeyde iyileşmeler sağlandığı belirlenmiştir. Biyofiziksel entegre bir yaklaşım yoluyla otoimmün nefritik sendromlu hastada böbrek fonksiyonlarında uzun süreli bir iyileşme saptanmıştır. Ayrıca hastalarda bu biyofiziksel entegre yaklaşım sayesinde glomerüler filtrasyon hızında anlamlı derecede düşüşler belirlenmiştir (Hill ve ark., 2016).

Kronik Böbrek Hastalığında Yapay Zeka Uygulamaları

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarında üç aydan daha uzun süren progresif hasar ile karakterize edilmektedir. Dünya çağında önemli bir ölüm nedeni olarak bilinen KBH, oldukça fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir sağlık yükü haline gelmiştir. KBH’de son aşama böbrek yetmezliği olarak bilinmektedir ve kronik böbrek yetmezliği gelişmesi durumunda diyaliz ve böbrek nakli gibi böbrek replasman tedavileri uygulanmaktadır. KBH’de yaş arttıkça ölüm riski de artmaktadır. Böbrek yetmezliğine ilerleme riski yüksek olan, böbrek replasman tedavisine ihtiyaç duyan kişiler ile böbrek yetmezliğine ilerleme riski daha düşük olan ve destekleyici bakımlar ile fayda görebilecek kişilerin

sınıflandırılabilmesi oldukça önemlidir. KBH hastalarının bu hastalığın ilerleme durumuna göre nefroloji hizmetlerine sevk edilebilmesi önem taşımaktadır. Bu hastaların erken sevk konusu olduğunda kronik böbrek yetmezliğine ilerleme durumu gecikmektedir. Buna rağmen KBH progresyonu heterojen olduğu için sevkin doğru zamanlaması önemli bir klinik karar olarak karşımıza çıkmaktadır (Miller ve Dwyer, 2025).

KBH uygun maliyetli tarama yöntemlerinin bulunmamasından dolayı yeterince bilinmemektedir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı değerlerine bakılarak nefrolojiye sevk kararı verilebilmektedir. KBH'nin erken ve doğru teşhisinin belirlenebilmesi yönünde yeterince uygulama bulunmamaktadır. Bu yüzden özellikle birinci basamak sağlık hizmeti ortamlarında makine öğrenimi gibi yapay zeka tabanlı algoritmaların, elektronik sağlık kayıtlarıyla entegre edilmesi önemlidir. Böylece erken nefroloji sevkı tetiklenebilmekte ve KBH'den muzdarip hastalarda sonuçlar iyileşebilmektedir. Diyabetik böbrek hastalığı gibi hastalıkların progresyonunun tahmin edilebilmesinde lojistik regresyon analizine dayalı yapay zeka modelleri geliştirilmiştir (Singh ve ark., 2024). Daha önce gerçekleştirilmiş bir çalışmada, albüminüri ve idrar L tipi yağ asidi bağlayıcı protein ve serum tümör nekroz faktörü-alfa gibi biyobelirteçlere dayalı tahmin modeli geliştirilebilmesi için elektronik tıbbi kayıtlardan diyabet hastalarına ait veriler kullanılmıştır. Bu çalışmada böbrek hastalığının progresyonu %71 doğrulukla belirlenmiştir (Makino ve ark., 2019). Cinsiyet, tanı konmasına bağlı süre, glikoz, vücut kitle indeksi, hemogloblin, hipertansiyon, sigara gibi parametreler kullanılarak diyabetes mellitus komplikasyonlarının belirlenmesinde makine öğrenimi kullanılmaktadır. Ayrıca Fabry hastalık riskinin yüksek olduğu hastaların belirlenmesi için tahmin modellerine dayalı yapay zeka yaklaşımı kullanılmıştır (Dagliati ve ark., 2018). Fabry hastalığı riski yüksek olan hastaların taranmasında fenotipik

sinyallerin yanında, bunlara diğer klinik özellikler de entegre edilerek KBH tedavisinde yapay zeka modelleri kullanılmıştır (Jefferies ve ark., 2021). KBH progresyon riskinin belirlenebilmesi için makine öğrenimi kullanan nabız verileri bu modeller arasında yer almaktadır. Ayrıca laboratuvar verileri, hasta semptomları, genetik testler entegre şekilde kullanılmaktadır (Cha ve ark., 2021). KidneyIntelX Renalytix yapay zeka tarafından geliştirilmiş bir model olarak diyabetik böbrek hastalığının yönetiminde yardımcı bir modeldir. Bu model ile plazma biyobelirteçleri, laboratuvar değerleri, hastalık sınıflandırma tanı kodları, ilaçlar, hayati belirtiler kullanılarak KBH progresyonu yüksek bir doğruluk oranıyla tespit edilebilmektedir (Chan ve ark., 2021). KidneyIntelX ile ilgili önleyici tedbirlerin maliyetinin, diyaliz ihtiyaçlarının azalması, diyabetik böbrek hastalığı progresyonunun yavaşlaması sonucunda ortaya çıkan maliyet tasarrufları ile karşılanabileceği düşünülmektedir (Datar ve ark., 2021) (Tablo 1).

Tablo 1. Yapay Zeka Uygulamaları

Algoritma	Bilgisayarlar için bir dizi işlemin tanımlanmasını sağlayan kurallar kümesi olarak tanımlanmaktadır.
Makine Öğrenimi	Algoritmanın örneklerden oluşan bir veri tabanındaki istatistiksel düzenlilikleri tahminler için parametre ağırlıklarına kodlama süreci olarak tanımlanmaktadır.
Derin Öğrenme	Birden fazla hesaplama katmanı kullanan bir makine öğrenmesi çeşidi olarak bilinmektedir ve büyük veri kümelerinden öğrenmeyi, insan müdahalesine ya da özel eğitim veri kümelerine ihtiyaç duyulmadan bilgi çıkarılmasını amaçlamaktadır. Bu modelde tüm katmanların birbirine bağlı olmadığı, daha derin katmanlara sahip olan evrimsel sinir ağları kullanılmaktadır. Böylece az işlenmiş veri ve kaynak ile karmaşık görevler verimli bir şekilde yürütülmektedir.
Yapay Sinir Ağı	Sinir hücrelerinin beyin hücrelerine benzer biçimde birbirine bağlı katmanlar halinde düzenlenmesi olarak tanımlanmaktadır.
Evrimsel Sinir Ağı	Yapay sinir ağından farklı olarak evrimsel sinir ağında tüm katmanlar birbirine tamamen bağlı bulunmamaktadır. Evrimsel sinir ağında çok daha derin katmanlar yer almaktadır ve her katmandaki nöron sayısı derinlik ile birlikte azalmaktadır.

Karar Ağacı	Denetimli bir öğrenme yöntemidir ve bu yöntemde seçimler, sonuçlar bir ağaç olarak temsil edilmekte, her ağaç düğümler ve dallar içermektedir.
Hiyerarşik Kümeleme	Benzer ve farklı elemanlardan oluşan grupların, noktaların ikili mesafelere göre yinelemeli olarak birleştirilmesine dayanan bir algoritma olarak tanımlanmaktadır.
Rastgele Orman	Karar ağacından gelen çıktıların bir araya getirildiği, nihai tahminin üretilmesi için bireysel ağaçların çoğunluk oylamasının kullanıldığı yapay zeka modeli olarak bilinmektedir.
Eğim Arttırma	Tahmin performansını yinelemeli olarak iyileştirmeye yönelik bir yapay zeka tekniği olarak, yapay zeka modelinin bir sonraki permütasyonunun önceki permütasyonla birleştirildiğinde performans artışının sağlanmasını garanti etmektedir.
Destek Vektör Makinesi	Karmaşık etiketli veri kümelerindeki kalıpların belirlenmesi ve veri dönüşümlerinin sınıflandırılması amacı ile kullanılan yapay zeka uygulamalarıdır.
Topluluk Modeli	Birden fazla algoritmanın çıktılarının bir araya getirilmesi suretiyle bireysel algoritmalarından daha yüksek tahmin performansının elde edilebildiği yapay zeka modelidir.

Kaynak: Singh ve ark., 2024

Makine öğrenimi modelleri gibi yapay zeka uygulamaları klinik karar verme aşamasının optimize edilmesinde son derece önemlidir. KBH’de hastalardan rutin olarak elde edilen büyük miktarda klinik ve biyokimyasal veriler bulunmaktadır. Bu kapsamlı ve kompleks veri kümelerinde bulunan doğrusal olmayan kalıpların öğrenilebilmesi, gelecekteki değişkenlerin sonuçlarının tahmin edilebilmesi bakımından tasarlanmış entegre makine öğrenimi modelleri kullanılmaktadır. Makine öğrenimi modellerinin oluşturulmasında doğruluk ve veri toplama, değişken önemlerinden büyük oranda etkilenebileceğinden, modele girilen belirli değişkenlerin dikkatli bir biçimde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Herhangi bir öngörücü makine öğrenmesi modelinin geliştirilmesi bakımından en önemli değişkenlerin belirlenebilmesi son derece önemlidir. KBH’nin kronik böbrek yetmezliğine

progresyonunun öngörülmesinde makine öğrenmesi önemli bir araçtır (Miller ve Dwyer, 2025).

Progresif böbrek hastalığının tahmin edilebilmesinde makine öğrenimi modellerinde kullanılan önemli değişkenler belirlenmelidir. Böbrek fonksiyonları ve proteinüri ölçümleri gibi genel böbrek fonksiyonları ile ilişkili değişkenler, KBH komplikasyonları ile ilişkili değişkenler ve diyabet belirteçleri, hipertansiyon, vasküler hastalık öyküleri gibi potansiyel KBH etiyolojileri ile ilişkili değişkenler bu önemli değişkenler arasında yer almaktadır. Makine öğrenmesi modellerinde en yaygın gözlenen değişkenler doğrudan böbrek fonksiyonları ile ilişkili olan değişkenlerdir. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, serum kreatinin, proteinüri gibi ölçümler makine öğrenimi modellerinde en sık karşılaşılan değişkenler olarak bilinmektedir. Bu değişkenler arasında yer alan proteinüri uzun zamandan beri KBH progresyonu için önemli bir bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmektedir. KBH komplikasyonları ile ilişkili değişkenler arasında ise metabolik kemik hastalığı, elektrolit bozuklukları gibi yaygın komplikasyonlar yer almaktadır. Ayrıca bu modellerde serum albümini değişkeni de önemlidir. KBH ileri evrelerinde albümin üretiminin azalması ve albüminin parçalanmasındaki artış sistemik bir inflamasyon durumunu düşündürmektedir. Ayrıca albüminin artmış sitokin üretimi ile ilişkilendirilmesinden dolayı inflamatuvar durumunun daha da kötüleşebileceği düşünülmektedir. Makine öğrenimi modellerinde KBH etiyolojisi ile ilişkili değişkenlerden diyabet öyküsü ya da HbA1C önemlidir. Ayrıca diyabet ve hipertansiyon da KBH'nin önde gelen nedenleri arasında yer aldığından, bu değişkenlerin de makine öğrenmesi modellerine dahil edilmesi uygun olacaktır (Miller ve Dwyer, 2025) (Tablo 2).

Tablo 2. Makine Öğrenmesi Alt Dalları ile İlgili Klinik Uygulamalar

Makine Öğrenimi Tipleri	Klinik Uygulamalar
Denetimli Öğrenme: Sıklıkla risk tahmin araçlarında yer alan denetimli öğrenme bilinen sonuçların tahmininde kullanılmaktadır.	Manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi gibi tıbbi görüntüleme yöntemlerine dayalı böbrek kitlelerinin tespitinde ve sınıflandırılmasında kullanılabilir.
Denetimsiz Öğrenme: Önceden tanımlanmış bir sonucu olmayan makine öğrenimi tipi olarak kalıpların ve verilerin belirlenmesinde kullanışlı bir yöntemdir.	Açıklanamayan akut böbrek yetmezliği olan hasta gruplarında ortak semptomların belirlenmesinde kullanılabilir.
Pekiştirmeli Öğrenme: Ödül modeli klinik iyileşmeyi hedefleyecek şekilde tasarlanan, etkileşimlerden öğrenmeye dayanan bir yöntemdir.	Organ nakli hastalarında immünosupresif ilaç dozunun ayarlanmasında kullanılmaktadır. Ayrıca hemodiyaliz hastalarında eritropoietin dozajında kullanılabilir.
Doğal Dil İşleme: Büyük metinlerden seçilmiş bilgilerin ayıklanması mümkün olmaktadır.	Klinik notlardan, bulgulardan semptomların tespit edilebilmesinde kullanılmaktadır.

Kaynak: Singh ve ark., 2024

Tahmin algoritmalarının geliştirilmesi durumunda rekabet eden riskler doğruluğu güçlü bir biçimde etkileyebilmektedir. Böbrek yetmezliği risk denklemi kronik böbrek yetmezliğinde iki ve beş yıllık riski öngörebilen klinik bir araç olarak kabul edilmektedir. Yaygın olarak geçerliliği kanıtlanmış olan böbrek yetmezliği risk denklemi, KBH'nin kronik böbrek yetmezliğine progresyonunun tahmin edilmesinde kullanılan klinik bir modeldir. Makine öğrenmesi modelleri ise progresif KBH'nin tahmin edilmesinde böbrek yetmezliği risk denklemine kıyasla daha etkilidir. Makine öğrenimi modellerinde, böbrek yetmezliği risk denkleminde olmayan hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık öyküsü gibi temel öngörü faktörlerinin yanında, HbA1C gibi biyokimyasal verilerin entegrasyonu söz konusu olabilmektedir. Böbrek yetmezliği risk denklemi yalnızca belirli bir zaman noktasını temsil eden değişkenlerin entegre edilmesini içermesi bakımından sınırlıdır. Ayrıca bu denklemde rekabet eden riskler dikkate alınmamaktadır. Makine öğrenmesi modellerinde yaş faktörünün dikkate alınması ile böbrek yetmezliğinin üstün doğrulukla tahmin edilebilmesi mümkün olabilmektedir. Bu tanımlanan değişkenlerin büyük bir çoğunluğu KBH'ye ilişkin mevcut klinik anlayışı destekleyebilmektedir. Serum albümin ölçümleri, karaciğer fonksiyonları gibi bazı değişkenlerin de makine öğrenmesi modellerine dahil edilmesi gerekebilmektedir. Böylece klinisyenler tarafından en fazla risk altında olan bireylere öncelik verilebilmesi için doğru kronik yetmezlik tahmininin yapılabilmesini sağlayacak bir makine öğrenmesi modelinin geliştirilebilmesi oldukça önem taşımaktadır (Miller ve Dwyer, 2025).

Sonuç

KBH çoklu sistemleri etkileyen sonuçları bulunan, sinsi ilerleyen bir hastalıktır. Bu yüzden bu klinik tabloda erken tanı, yönetim ve tedavi bakımından bütüncül bir yaklaşım gösterilmelidir. Geleneksel tanı ve tedavi yöntemlerinin ötesinde, hastalığın patofizyolojik süreçlerinin daha detaylı bir şekilde anlaşılabilmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi bakımından teknolojik gelişmelerin izlenmesi gerekmektedir. Biyofiziksel yaklaşımlar ve yapay zeka temelli çözümler KBH yönetiminde tanısal ve terapötik bakımdan son derece önemlidir. Biyofiziksel ölçüm yöntemleri kullanılarak böbrek dokusunda meydana gelen mikroyapısal değişiklikler girişimsel olmayan yollarla saptanabilmekte ve hastalığın erken evrelerinde tanınması mümkün olabilmektedir. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme, ultrason tabanlı mikrosirkülasyon analizleri, elastografi gibi teknikler tanı ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilecek önemli yöntemlerdir. Bu tekniklerin terapötik süreçlerde kullanımı sayesinde hastalığın progresyon hızının yavaşlamasını sağlayabilecek müdahalelerin zamanında yapılması mümkün olabilecektir. Ayrıca klinik bulgular değerlendirildiğinde, elektromanyetik biyofiziksel tedavi yaklaşımları ile özellikle yaşlı bireylerde glomerüler filtrasyon hızının artırılabilirdiği belirlenmiştir. Bu yüzden biyofiziksel müdahalelerin tedavi edici bir potansiyeli bulunmaktadır.

Büyük ve karmaşık hasta verilerinden anlamlı klinik öngörüler üretebilme kapasitesine sahip makine öğrenmesi ve derin öğrenme gibi yapay zeka uygulamaları, KBH erken tanısında, hastalık progresyonunun tahmin edilmesinde, hastaya özgü tedavi algoritmalarının geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik karar destek araçları olarak görev yapabilen bu sistemler sayesinde hekimler tedavi süreçlerinde daha doğru ve hızlı karar verebilmektedir. Açıklanabilir yapay zeka modelleri tedaviye etki

edebilen değişkenleri doğru bir şekilde sunabilmekte ve kişiselleştirilmiş tedavi uygulamalarının belirlenmesini sağlayabilmektedir. Yapay zeka algoritmaları kullanarak hangi hasta gruplarının ilaç tedavilerine, yaşam tarzı değişikliklerine daha iyi yanıt verebileceği ngrleebilmekte, böylece aşırı tedavi riskleri azaltılarak tedavi etkinlikleri arttırılabilmektedir. Bu durum ilerleyici KBH vakalarında böbrek yetmezliğine geçişin önlenebilmesi bakımından oldukça önemlidir. Yapay zeka uygulamaları KBH hastalarında böbrek bakımı hizmetlerinin sunumunu dönüştürme ve dolayısıyla hastaların sonuçlarını iyileştirme konusunda önemli potansiyel uygulamalardır. Bu uygulamalar sayesinde KBH erken teşhisi, ilaç dozlamaları, diyaliz, böbrek nakli gibi renal replasman tedavileri, böbrek patolojisi alanlarında zm odaklı gelişmeler sağlanmaktadır.

Kısacası, bu yaklaşımların rutin klinik uygulamalara entegrasyonu için bazı koşullar sağlanmalıdır. Biyofiziksel lm cihazları geniş hasta gruplarında uygulanarak standardize edilmelidir. Yapay zeka sistemleri bakımından da kaliteli, çeşitli ve temsili veri setlerine dayalı modellerin geliştirilebilmesi gerekmektedir. Biyofiziksel lm teknikleri ve yapay zeka uygulamaları KBH hastalarının yönetiminde tanıdan tedaviye uzanan bütüncül bir dönüşüm sunmaktadır. Bu yöntemlerin klinik pratiğe birlikte entegre edilmesi sayesinde bireysel hasta yönetimi ve toplum düzeyinde böbrek sağlığının korunabilmesi mümkün olabilecektir. Bu teknolojilerin daha yaygın hale gelmesiyle KBH seyrinin daha öngörülebilir ve yönetilebilir olabileceği düşünülmektedir.

Kaynakça

Cha, T., Son, H. P., Kipers, C., Fielding, O., Son, J. H., & Lee, E. (2021). *Machine learning systems and methods for predicting risk of renal function decline* (U.S. Patent No. 11,043,300). U.S. Patent and Trademark Office. <https://patentimages.storage.googleapis.com/0d/16/9c/6d00078044439c/US11043300.pdf>

Chan, L., Nadkarni, G. N., Fleming, F., McCullough, K., Connolly, P., Mosoyan, G., Coca, S. G., Murphy, B., & He, J. C. (2021). Derivation and validation of a machine learning risk score using biomarker and electronic patient data to predict progression of diabetic kidney disease. *Diabetologia*, 64(7), 1504–1515. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05444-1>

Dagliati, A., Marini, S., Sacchi, L., Cogni, G., Teliti, M., Tibollo, V., De Cata, P., Chiovato, L., & Bellazzi, R. (2018). Machine learning methods to predict diabetes complications. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(2), 295–302. <https://doi.org/10.1177/1932296817730357>

Datar, M., Burchenal, W., Donovan, M. J., Coca, S. G., Wang, E., & Goss, T. F. (2021). Payer budget impact of an artificial intelligence in vitro diagnostic to modify diabetic kidney disease progression. *Journal of Medical Economics*, 24(1), 972–982. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1963138>

Foletti, A., & Cozzolino, M. (2016). Biophysical approach to chronic kidney disease management in older patients. *Nephrology @ Point of Care*, 2(1), Article 5000199. <https://doi.org/10.5301/pocj.5000199>

Foletti, A., Baron, P., & Cozzolino, M. (2019). Biophysical integrated approach for the management of early stages of CKD in elderly patients: A 12-month controlled study. *International Urology and Nephrology*, 51(8), 1395–1401. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02212-3>

Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. D. R. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 11(7), Article e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>

Jefferies, J. L., Spencer, A. K., Lau, H. A., Hopkin, R. J., Roberts, M. E., & Gorshkov, A. Y. (2021). A new approach to identifying patients with elevated risk for Fabry disease using a machine learning algorithm. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1), Makale 518. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02138-0>

Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A. Y., & Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260–272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)

Krittana Wong, C., Zhang, H., Wang, Z., Aydar, M., & Kitai, T. (2017). Artificial intelligence in precision cardiovascular medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(21), 2657–2664. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.571>

Makino, M., Yoshimoto, R., Ono, M., Itoko, T., Katsuhiko, H., Koseki, A., Haarnoja, T., Kudo, T., Haida, H., Kanai, S., Terada, M., Imai, R., Tanami, S., Ishibashi, M., Oyama, A., & Yanagita, M. (2019). Artificial intelligence predicts the progression of diabetic kidney disease using big data machine learning. *Scientific Reports*, 9(1), Article 11862. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48263-5>

Miller, Z. A., & Dwyer, K. (2025). Artificial intelligence to predict chronic kidney disease progression to kidney failure: A narrative review. *Nephrology*, 30(1), Article e14424. <https://doi.org/10.1111/nep.14424>

Pozzi, A. (2011). Diseased renal glomeruli are getting soft. Focus on "Biophysical properties of normal and diseased renal glomeruli". *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 300(3), C394–C396. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00511.2010>

Singh, P., Goyal, L., Mallick, D. C., Surani, S. R., Kaushik, N., Chandramohan, D., & Simhadri, P. K. (2024). Artificial intelligence in nephrology: Clinical applications and challenges. *Kidney Medicine*, 7(1), Article 100927. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2024.100927>

Tian, S., Yu, Y., Shi, K., Jiang, Y., Song, H., Wang, Y., Yan, X., Zhong, Y., & Shao, G. (2024). Deep learning radiomics based on ultrasound images for the assisted diagnosis of chronic kidney disease. *Nephrology*, 29(11), 748–757. <https://doi.org/10.1111/nep.14376>

van der Bel, R., Coolen, B. F., Nederveen, A. J., Potters, W. V., Verberne, H. J., Vogt, L., Stroes, E. S., & Krediet, C. T. (2016). Magnetic resonance imaging-derived renal oxygenation and perfusion during continuous, steady-state angiotensin-II infusion in healthy humans. *Journal of the American Heart Association*, 5(3), Article e003185. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003185>

Zhu, Y., Bi, D., Saunders, M., & Ji, Y. (2023). Prediction of chronic kidney disease progression using recurrent neural network and electronic health records. *Scientific Reports*, 13(1), Article 22091. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49271-2>

EPIGENETIC MARKS OF ELECTROMAGNETIC FIELD EXPOSURE, METHYLATION, HISTON MODIFICATIONS, and miRNA PROFILES

CHAPTER 3

1. MEHMET CİHAN YAVAŞ¹

Abstract

Even though they do not directly cause traditional genotoxic effects like DNA breaks, exposure to non-ionizing electromagnetic fields (EMA), especially radio frequency (RF-EMF) and low-frequency magnetic fields (ELF-EMF), can affect epigenetic regulators through cellular signaling pathways, ion homeostasis, and redox status. According to recent research, these alterations could take place at the levels of microRNA (miRNA), histone modifications, and DNA methylation. The mechanisms, experimental results, limits, and biological/clinical consequences of these three primary epigenetic regulators are all methodically covered in this section. It also makes recommendations for additional study.

Introduction

People nowadays are continuously exposed to non-ionizing electromagnetic fields (EMFs) from a variety of sources, including industrial power lines, mobile devices, Wi-Fi, and wireless

¹ Assoc. of Prof. Mardin Artuklu University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Mardin Turkey
Orcid: 0000-0002-2923-050X

communication systems. These exposures have the potential to interfere with intracellular signaling pathways, oxidative stress balance, and ion balance, even if they do not result in traditional genotoxic effects such as direct DNA breakage (Yavaş et al., 2018; Yavaş et al., 2024). This may cause epigenetic regulatory pathways to change. Long-term gene expression can be reprogrammed by epigenetic alterations including DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs without the need for DNA sequence mutations. Thus, studying the connection between EMFs and epigenetic modifications is essential for both public health and comprehending the underlying biological mechanisms.

Potential Biophysical Effects of EMA on Epigenetic Regulators

Various models and experimental data exist regarding the biophysical and cellular mechanisms by which EMA-related epigenetic changes may occur:

Oxidative stress and increased ROS levels have been observed during EMA exposure; these ROS can affect DNA methyltransferases (DNMTs), histone-modifying enzymes, and non-coding RNA biogenesis (Shayeghan et al., 2021; Cantu et al., 2023; Wydorski et al., 2024).

Through membrane ion channels, particularly calcium channels, electromagnetic fields, notably RF-EMF and ELF-EMF, can modulate Ca^{2+} signaling. This can subsequently affect histone modifications or DNA methylation/demethylation processes through Ca^{2+} -dependent kinases and transferases (Lai, 2021; Abtin et al., 2024).

Chromatin-remodeling complexes (such as histone demethylase/methylase and chromatin-modifying enzymes) can reconfigure local chromatin accessibility, histone markers, and gene

expression in response to EMA-dependent stress signals (Pinton et al., 2018; Abtin et al., 2024).

These processes show that, depending on factors including frequency, power density, exposure duration, and tissue type, EMA might result in epigenetic modifications.

DNA Methylation and EMA

Global / Genome-wide Methylation Alterations

A study in human keratinocytes reported that 1 hour of low-dose (SAR<10 mW/kg) exposure to 900 MHz RF-EMF showed different methylation patterns in some genes and regions via whole-genome bisulfite sequencing; this is a strong indication that EMA can induce an epigenetic cellular response (Cantu et al., 2023).

Following exposure to 50 Hz ELF-EMF, an in-vitro research on porcine peri-implantation endometrium revealed alterations in global methylation, DNMT, and histone deacetylase (HDAC) activity, as well as changes in the levels of enzymes linked to miRNA synthesis (DICER1, DGCR8) (Wydorski et al., 2023; Wydorsk et al., 2024).

These results imply that EMA can affect DNA methylation patterns at the genome-wide and gene-specific levels; however, the impact may differ based on exposure settings and sample type.

Gene-Specific Promoter Methylation

For instance, certain genes (EGR2, ID2, PTGER4) showed an increase in promoter methylation levels in the same peri-implantation research, whereas others (IL1RAP, NOS3) showed a decrease. As a result, they reported that EMA can alter gene expression profiles via epigenetic mechanisms (Wydorski et al., 2023).

Repetitive DNA Elements (LINE-1, rDNA) and Disruption of Epigenetic Balance

In terms of long-term effects on genomic stability and possible epigenetic dysregulation, it has been reported that 48 hours of exposure to 900 MHz RF-EMF changed DNA methylation patterns in LINE-1 and ribosomal DNA repetitive elements in human and neuroblastoma cell lines (Ravaoli et al., 2023; Huss et al., 2025).

Histone Modifications and Chromatin Remodeling

There is increasing evidence that EMA exposure can affect histone modifications and chromatin architecture.

Histone demethylase KDM6B expression rose and H3K27 levels generally decreased when the human monocyte cell line U937 was exposed to particular low-frequency electromagnetic field sequences (the distinct “XR-BC31” sequence). These changes have been linked to chromatin unfolding, altered gene expression, and cellular differentiation (Pinton et al., 2018). Epigenetic plasticity can result from EMA exposure's ability to control gene expression through chromatin-remodeling activity and histone coding (acetylation, methylation) (Lai, 2021; Abtin et al., 2024).

These results could imply that DNA methylation and the EMA-histone-chromatin axis are components of the epigenetic response system. Nevertheless, there are currently not enough high-resolution epigenomic analyses, which will limit how broadly the findings may be applied. More specific information is required.

miRNA and Post-transcriptional Regulation

Non-coding RNA—especially miRNAs—are important components of epigenetic regulation. Some data exist regarding

EMA-dependent miRNA changes and the resulting post-transcriptional regulation:

ELF-EMF can influence DNMT, histone-modifying enzymes, and elements of miRNA biogenesis (DICER, DGCR8), resulting in both transcriptional and post-transcriptional epigenetic modifications, according to observational and review research (Shayeghan et al., 2021; Wydorski et al., 2024). EMA's environmental stress signaling capabilities have the ability to initiate cellular adaption processes, which could establish the foundation for long-term gene regulation, miRNA profiling, and epitranscriptomic modifications (Abtin et al., 2024; Sendera et al., 2024).

More study is necessary in this area because there are currently few high-quality RNA-seq studies that validate changes in miRNA levels.

Biological/Clinical Potential Outcomes and Significance

The biological consequences of EMA-related epigenetic changes are potentially quite diverse:

Reproductive biology: Reproductive biology has been significantly impacted by the effects of ELF-EMF (50 Hz, 2 hours) on the peri-implantation period of pig endometrium and pregnancies. Both maternal tissue (increased DNMT1/EZH2, global DNA methylation) and conception (about 16-fold increase in genomic methylation) showed notable epigenetic alterations in DNA methylation patterns. The endometrium's receptive abilities and the expression of genes related to conception development and attachment (APOM, SLC34A1, HSD17B2, etc.) were both directly impacted by this epigenetic alteration (Wydorski et al., 2024; Franczak et al., 2025).

Neurodevelopment and neurobiology: Histone modification, miRNA regulation, and redox alterations are some of the epigenetic effects of EMA on neuronal cells and glia that may have an impact on

synaptic plasticity, learning, memory, and neurodegeneration (Lai, 2021; Abtin et al., 2024).

Long-term health risks: Disruption of the methylation pattern of repetitive DNA elements, epigenetic instability, and chromatin structure irregularities—these factors, under chronic exposure, can increase the risk of diseases such as cancer, inflammation, and metabolic disorders (Lai, 2021; Abtin et al., 2024; Huss et al., 2025).

The absence of longitudinal epigenetic and phenotypic data in human cohorts, however, indicates a significant gap because these conclusions are still theoretical and primarily based on laboratory/animal investigations.

Methodological Limitations and Criticisms

Some key challenges facing EMA-epigenetic research:

The exposure parameters (frequency, SAR/field intensity, duration, polarization, etc.) are not standardized. This makes it difficult to compare the results (Bodewein et al., 2019; Lai, 2021).

Heterogeneity among epigenetic measurement methods: Generally, short-term exposure studies (e.g., 1 hour, 2 hours, 24–48 hours) have been conducted; there are few studies evaluating the epigenetic effects of long-term, chronic exposure.

Lack of human data: Most studies are based on in vitro cell lines or animal tissue; the chain of “EMA and epigenomic changes → phenotypic outcomes in human populations” has not been sufficiently established.

These limitations still make it difficult to definitively define the EMA-epigenetic relationship.

Suggestions for Future Research

Suggested methods to quicken the advancement of science in this area:

Future research will need to include standardized exposure procedures, multilayer omics analysis, long-term and developmental window studies, human cohort + individual dosimetry, and functional validation.

Conclusion

Over the last ten years, studies have demonstrated that exposure to EMA can alter epigenetic regulators, such as DNA methylation, histone alterations, and miRNA, which can alter gene expression and cellular processes. This indicates that EMA's biological impacts are not just confined to heat/thermal mechanisms; this network of effects also includes gene regulation, chromatin architecture, and epitranscriptomic activities. Nevertheless, there is still a dearth of human data, short experimental durations, a lack of omics studies, and a lack of methodological standards. As a result, sophisticated, methodical, and multi-layered research is required in this area. During the writing of this section, AI-based tools were used to assist with text editing, literature review, and data presentation improvement. The final content was reviewed and approved by the author within a scientific framework.

References

Abtin, S., Seyedaghamiri, F., Aalidaeijavadi, Z., et al., (2024). A review on the consequences of molecular and genomic alterations following exposure to electromagnetic fields: remodeling of neuronal network and cognitive changes. *Brain Research Bulletin*, 217, 111090.

Bodewein, L., Schmiedchen, K., Dechent, D., et al., (2019). Systematic review on the biological effects of electric, magnetic and electromagnetic fields in the intermediate frequency range (300 Hz to 1 MHz). *Environmental Research*, 171, 247-259.

Cantu, J. C., Butterworth, J. W., Peralta, X. G., et al., (2023). Analysis of global DNA methylation changes in human keratinocytes immediately following exposure to a 900 MHz radiofrequency field. *Bioelectromagnetics*, 44(3-4), 77-89.

Franczak, A., Zmijewska, A., Drzewiecka, E. M., et al., (2025). Effect of electromagnetic field radiation on transcriptomic profile and DNA methylation level in pig conceptuses during the peri-implantation period. *Scientific Reports*, 15(1), 14025.

Huss, A., Poulsen, N. A. H., Sauter, et al., (2025). Report number: 2025: 04.

Lai, H. (2021). Genetic effects of non-ionizing electromagnetic fields. *Electromagnetic biology and medicine*, 40(2), 264-273.

Pinton, G., Ferraro, A., Balma, M., et al., (2018). Specific low frequency electromagnetic fields induce epigenetic and functional changes in U937 cells. arXiv preprint arXiv:1810.06255.

Ravaioli, F., Bacalini, M. G., Giuliani, C., et al., (2023). Evaluation of DNA methylation profiles of LINE-1, Alu and ribosomal DNA repeats in human cell lines exposed to radiofrequency radiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9380.

Sendera, A., Adamczyk-Grochala, J., Piśkuła, B., et al., (2024). Electromagnetic field (50 Hz) enhance metabolic potential and induce adaptive/reprogramming response mediated by the increase of N6-methyladenosine RNA methylation in adipose-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Toxicology in Vitro*, 95, 105743.

Shayeghan, M., Forouzes, F., Madjid Ansari, A., et al., (2021). DNMT1 and miRNAs: Possible epigenetics footprints in electromagnetic fields utilization in oncology. *Medical Oncology*, 38(10), 125.

Wydorski, P. J., Kozłowska, W., Drzewiecka, E. M. et al., (2023). Extremely low-frequency electromagnetic field exposure alters DNA methylation levels in the endometrium of pigs during the peri-implantation period. *Reproduction, Fertility and Development*, 35(12), 601-613.

Wydorski, P. J., Kozłowska, W., Zmijewska, A. et al., (2024). Exposure to the extremely low-frequency electromagnetic field

induces changes in the epigenetic regulation of gene expression in the endometrium. *Theriogenology*, 217, 72-82.

Yavas, M. C., et al. "Rat brain and testicular tissue effects of radiofrequency radiation exposure: Histopathological, DNA damage of brain and qRT-PCR analysis." *International Journal of Radiation Research* 22.3 (2024): 523-530.

Yavaş, M. C., Akpolat, V., Deveci, E. et al., (2018). Determining the effect of an electromagnetic field generated by a high voltage power line on rat spermatogonia cells. *Dicle Tıp Dergisi*, 45(4), 447-461.

