

Genetik Sendromlar Veri Seti Oluřturma Raporu

Veri Seti ve Özellikler

Bu çalışmada 20 farklı genetik sendrom için her birinden 1000'er olmak üzere ve ayrıca 4000 sağlıklı gebelik örneği içeren toplam 24.000 satırlık bir veri seti oluşturulmuştur. Her satır bir fetüse ait tarama ve ultrason bulgularını temsil eder. Veri setindeki özellikler (marker'lar) ve kısaltmalar aşağıdaki gibidir:

Yapısal/Ultrason Anomalileri (Var/Yok şeklinde):

Holoprosensefali: Beyin orta hat gelişim kusuru (ör. holoprosencephaly).

Yarık damak/dudak: Orofasiyal yarık (dudak veya damak yarığı).

Polidaktili: El veya ayakta ekstra parmak olması (polydactyly).

Polikistik böbrek: Böbreklerde çok sayıda kist olması (multikistik displazi).

Kardiyak defekt: Konjenital kalp anomalisi varlığı.

Omfalosel: Karın duvarındaki gelişim kusuru sonucu organların karın dışına çıkması (omfalosel varlığı).

Mikrosefali: Baş çevresinin küçük olması (microcephaly).

Kistik higroma: Ense bölgesinde kistik sıvı birikimi.

Tek umbilikal arter: Göbek kordonunda tek atardamar bulunması.

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği (beklenenden küçük fetus).

Ekstremité anomalisi: Uzunlarda şekil bozukluğu (eksik/biçimsiz kemikler vb.).

Ensefalosel: Kafatasındaki açıklıktan beyin dokusunun fıtklaşması (encephalocele).

Serebellar hipoplazi: Beyincik gelişiminin yetersiz olması.

Ventrikülomegali: Beyin ventriküllerinde genişleme.

Korpus kallozum agenezisi: Beyinde iki yarıküreyi bağlayan korpus kallozum yokluğu.

Makrosefali: Baş çevresinin büyük olması (macrocephaly).

Polihidramniyoz: Amniyon sıvısının fazla olması (polyhydramnios).

İleri kemik yaşı: Kemik olgunlaşmasının gebelik yaşına göre ileride olması.

Konjenital diyafragma hernisi: Diyaframda doğumsal açıklık (genellikle Fryns sendromunda görülür).

Distal ekstremite hipoplazisi: Parmak uçları ve tırnaklarda gelişme azlığı (ör. distal falanks hipoplazisi, Fryns'ın tipik bulgusu).

Mikromeli: Kolların ve bacakların çok kısa olması (phocomelia benzeri durum).

Kraniofasiyal anomali: Kafa ve yüz yapısında ciddi anomaliler (ör. akrani vakalarında kafa kemiklerinin olmaması).

Makrozomi: Bebeğin büyük olması, aşırı büyüme durumu (macrosomia).

Makroglossi: Dilin anormal derecede büyük olması (macroglossia).

Böbrek anomalileri: Polikistik dışı diğer yapısal böbrek defektleri (at nalı böbrek vb.).

Biyokimyasal Tarama Marker'ları (sayılar, genellikle MoM cinsinden):

β -hCG: Gebelik hormonu beta-hCG düzeyi (1 MoM = ortalama). Down sendromunda tipik olarak yükselir.

PAPP-A: Plazma protein-A düzeyi. Down sendromunda düşüktür.

NT (Ense kalınlığı): 11–14. haftada ultrasonla ölçülen nukal translusensi. Yüksek NT değeri yalnızca anöploidi ve kalp defektlerine işaret etmez; bazı genetik sendromlarda, konjenital enfeksiyonlarda ve lenfatik sistem bozukluklarında da yüksek olabilir. Cystic hygroma varlığında bu değer çok artar (örn. >5 mm).

Ultrason Ölçümleri:

FL (Femur uzunluğu): Femur kemiği uzunluğunun, gebelik haftasına göre ortalamadan farkı (mm cinsinden). Negatif değer femurun beklenenden kısa olduğunu gösterir. Örneğin Down sendromunda hafif kısa (-0.5 mm civarı), Edwards sendromunda belirgin kısa (-2 mm civarı) femur beklenir.

CRL: 11–14. hafta Crown-Rump Length (baş-popo mesafesi, mm). Bu değer gebelik haftasıyla uyumlu olacak şekilde 40–80 mm arasında dağıtılmıştır.

Anne Yaşı: Gebe annenin yaşı (18–45 arası). (Down ve benzeri trizomiler için risk anne yaşı ile arttığından, genel popülasyon dağılımı temsil edecek şekilde geniş bir yaş aralığı kullanılmıştır.)

Hafta: Gebelik haftası (genellikle 11–14. haftalar arası, ilk tarama dönemi). CRL ölçümüne göre 11, 12, 13 veya 14 olarak belirlenmiştir.

Genetik Analiz Sonuçları: İlgili sendrom için yapılan genetik test bulgusu: NIPBL (Cornelia de Lange), ESCO2 (Roberts) ve 11p15 (Beckwith-Wiedemann) gen bölgeleri. İlgili sendromda mutasyon varsa “Pozitif”, diğer durumlarda “Negatif” olarak belirtilmiştir. Örneğin Roberts sendromunda ESCO2 geni mutasyonu pozitifdir, Cornelia de Lange vakalarının büyük kısmında NIPBL geninde mutasyon saptanır, Beckwith-Wiedemann sendromu ise 11p15 bölgesindeki baskılanma hatalarından kaynaklanır.

Cinsiyet: Fetusun cinsiyeti (Kız/Erkek). (45,X Turner sendromu örneklerinin tamamı Kız olarak işaretlenmiştir.)

Sendrom (Hedef): İlgili örneğin ait olduğu sendrom sınıfı veya Sağlıklı kontrol.

Her bir sendrom sınıfı, literatürde tanımlanmış klinik profil dikkate alınarak yukarıdaki marker değerleriyle temsil edilmiştir. Oluşturulan veri seti eksiksizdir (missing value yok) ve her satır benzersiz kombinasyonlar içerir; böylece model eğitiminde çeşitlilik sağlanmıştır.

Sendrom Profilleri ve Marker Dağılımları

Her genetik sendrom için, o sendromda beklenen tipik bulgular daha yüksek olasılıkla “Var” olarak atanmıştır. Nadiren görülen veya sendromla ilişkisiz bulgular ise “Yok” olarak tutulmuştur. Sayısal değerler, gerçek dünyadaki ölçümlere uygun aralıklarda, sendroma özgü eğilimler gözetilerek rastgele dağıtılmıştır. Aşağıda bazı sendromların belirgin marker profilleri özetlenmiştir:

Down Sendromu (Trizomi 21): Genellikle kardiyak defekt (AV septal defekt vb.) ve hafif IUGR görülebilir; NT ölçümü artmıştır. Bu veri setinde Down sendromu örneklerinin ~%50’sinde kalp anomalisi işaretlenmiştir. β -hCG değerleri yüksek (yaklaşık 2–3 MoM) ve PAPP-A düşüktür (yaklaşık 0.3–0.5 MoM), bu da gerçek birinci trimester tarama trendini yansıtır. Örneğin bir Down sendromu satırında: Holoprosensefali=Yok, Kardiyak defekt=Var, Mikrosefali=Yok, Cystic hygroma=Yok, IUGR=Var, β -hCG=2.40, PAPP-A=0.30, NT=3.1 mm, FL=-0.5 mm, Anne yaşı=35, Cinsiyet=Erkek şeklinde olabilir. Bu, söz konusu fetüsün kalp anomalisi ve hafif gelişme geriliği belirtileri taşıdığını, ilk trimester tarama testlerinde β -hCG yüksek, PAPP-A düşük saptandığını gösterir.

Edward Sendromu (Trizomi 18): Şiddetli IUGR ve birden fazla yapısal anomali ile karakterizedir. Veri setimizde Edwards örneklerinin çoğunda kalp defekti (>%90), omfalosel ve tek umbilikal arter gibi bulgular Var olarak işaretlenmiştir. Ayrıca el-ayak deformiteleri (veri sütunlarında doğrudan yok ancak “Ekstremité anomalisi” ile kısmen temsil) ve yüz dismorfileri görülür. Tarama testlerinde hem β -hCG hem PAPP-A oldukça düşüktür (≈ 0.5 MoM). Örneğin bir Edward sendromu satırında: Kardiyak defekt=Var, Omfalosel=Var, Tek umbilikal arter=Var, IUGR=Var, β -hCG=0.40, PAPP-A=0.20, NT=3.5 mm, FL=-2.3 mm şeklinde değerler bulunur. Bu, fetüsün ultrasonda ciddi büyüme geriliğiyle birlikte kalp ve karın duvarı anomalileri gösterdiğini, anne serum markerlarının belirgin düşük olduğunu ortaya koyar.

Patau Sendromu (Trizomi 13): Orta hat defektleri ön plandadır: Holoprosensefali, yarık damak/dudak ve polidaktili Patau sendromunun tipik triadıdır. Ayrıca ağır kalp kusurları, böbrek kistleri ve mikrosefali beklenir. Bu sendromdaki örneklerde polidaktili, holoprosensefali ve yarık damak ~ 70 oranında Var olarak oluşturulmuştur. β -hCG ve PAPP-A değerleri oldukça düşüktür (genellikle < 0.3 MoM). Örneğin bir Patau satırında: Holoprosensefali=Var, Yarık damak/dudak=Var, Polidaktili=Var, Polikistik böbrek=Var, Kardiyak defekt=Var, IUGR=Var, β -hCG=0.25, PAPP-A=0.30, NT=4.0 mm şeklinde olabilir. Bu kombinasyon, beyin ve yüz gelişim kusurlarının, ekstra parmakların ve ciddi gelişme geriliğinin aynı vakada mevcut olduğunu, tarama testlerinde belirgin düşüklükler saptandığını göstermektedir.

Turner Sendromu (45,X): Kız fetüslerde görülen bu sendromda tipik olarak cystic hygroma (büyük nukal ödem) ve hidrops fetalis gelişebilir. 70 oranında Var olarak atanan kistik higroma, veri setinde Turner örneklerinde en ayırt edici bulgudur. Ayrıca yarısına yakınında IUGR ve 30 'unda kalp defekti (özellikle aort koarktasyonu) işaretlenmiştir. Turner vakalarında β -hCG genelde normal veya hafif düşük, PAPP-A belirgin düşüktür (ortalama ~ 0.35 MoM). Örneğin bir Turner satırında: Cystic hygroma=Var, Kardiyak defekt=Var, IUGR=Var, β -hCG=1.20, PAPP-A=0.40, NT=5.5 mm olabilir. Bu değerler, ultrasonda fetüsün ense kistik higromasının bulunduğunu ve hafif büyüme geriliği olduğunu, biyokimyasal taramada beta-hCG'nin görece normal, PAPP-A'nın düşük olduğunu yansıtır.

Noonan Sendromu: Otozomal dominant RASopati grubundan olan Noonan sendromu fetuslarda yüksek NT veya kistik higroma ile kendini gösterebilir. Veri setimizde Noonan

örneklerinin ~%30'unda Cystic hygroma Var olarak atandı. Ayrıca %80'inde kardiyak defekt (pulmoner stenoz vb.) mevcuttur. Biyokimyasal markerlar genellikle normal aralıktadır (Noonan plasental bir anomali yapmadığı için). Örneğin bir Noonan satırında: Kardiyak defekt=Var, Cystic hygroma=Var, IUGR=Yok, β -hCG=0.9, PAPP-A=1.2, NT=6.0 mm olabilir. Yüksek NT ve kistik higroma varlığı Down veya Turner zannedilebilecek bir fetus iken normal kromozom saptanıp Noonan tanısı alabilir; nitekim Noonan sendromlu bebeklerin bir kısmında benzer bulgular görülür.

Meckel-Gruber Sendromu: Letal, otozomal resesif bir sendrom olup okkipital ensefalosel, polikistik böbrekler ve postaksiyel polidaktili klasik triadını oluşturur. Bu veri setinde Meckel-Gruber vakalarının ~%95'inde Polikistik böbrek ve Ensefalosel, ~%70'inde Polidaktili işaretlidir. Ayrıca bazı olgularda yarık damak ve karaciğer fibrozisine bağlı hepatik sorunlar (veri olarak gösterilmedi) olabilir. Sendrom plasentadan kaynaklanmaz, bu nedenle β -hCG ve PAPP-A değerleri genelde normal dağılımda tutulmuştur. Örneğin bir Meckel-Gruber satırında: Polikistik böbrek=Var, Ensefalosel=Var, Polidaktili=Var, Kardiyak defekt=Yok, IUGR=Orta (Var ya da Yok), β -hCG=1.1, PAPP-A=0.9 gibi değerler beklenir. Bu, fetüsün ultrasonunda klasik Meckel triadının görüldüğünü (beyin dokusunun kese halinde dışarı çıkması, kistik böbrekler ve ekstra parmaklar) göstermektedir. Genellikle bu bebekler ciddi solunum ve böbrek sorunları nedeniyle doğum çevresinde kaybedilir.

Roberts Sendromu: Nadir görülen otozomal resesif bir sendrom olup tetrafokomeli (tüm ekstremitelerin kısalığı), bilateral yarık damak-dudak, kraniofasial anormallikler ve şiddetli büyüme geriliği ile karakterizedir. Veri setimizde Roberts örneklerinin hemen hepsinde Ekstremitte anomalisi, Mikromeli ve Distal ekstremitte hipoplazisi Var olarak yer alır. %80'den fazlasında Yarık damak/dudak, Mikrosefali ve IUGR birlikte işaretlenmiştir. Bir örnekte: Yarık damak=Var, Mikromeli=Var, Mikrosefali=Var, IUGR=Var, Kardiyak defekt=Var, β -hCG=0.15, PAPP-A=0.20 gibi bir profil görülebilir. ESCO2 gen mutasyonu pozitifdir (sütunda Pozitif). Bu bulgular, fetüsün kolları ve bacaklarının gelişmediğini (fokomeli), yarık damak bulunduğunu ve ciddi gelişme geriliği olduğunu, anne kan testlerinin de belirgin düşük çıktığını gösterir. Nitekim Roberts sendromlu bebekler simetrik uzuv kısalıkları, yüz deformiteleri (yarık damak, küçük çene) ve çoğu zaman ön taraflarında ensefalosel ile doğarlar; birçoğu ağır etkilenmiş olarak doğumdan kısa süre sonra kaybedilebilir.

Beckwith-Wiedemann Sendromu: Makrozomi (iri bebek), makroglossi (büyük dil) ve omfalosel üçlüsü ile tanınan bir overgrowth sendromudur. Veri setimizde BWS vakalarının ~%80'inde Makrozomi ve Makroglossi, ~%70'inde Omfalosel “Var” olarak işaretlenmiştir. Ayrıca yarısında Polihidramniyoz görülmüştür (büyük fetus ve organomegali nedeniyle). Örneğin bir Beckwith-Wiedemann satırında: Omfalosel=Var, Makroglossi=Var, Makrozomi=Var, Kardiyak defekt=Yok, Polihidramniyoz=Var, β -hCG=0.9, PAPP-A=1.0, NT=1.2 mm şeklinde olabilir. Bu, bebeğin ultrasonda karın duvarı açıklığı ile bağırsakların dışarıda olduğu, dilinin büyük ve vücudunun genel olarak yaşıtlarına göre iri olduğu bir tabloyu yansıtır. 11p15 bölgesindeki genomik imprinting hatası sütununda Pozitif olarak belirtilmiştir. Bu çocuklar makrozomik olabilir ve yenidoğan döneminde hipoglisemi yaşayabilirler; ileride Wilms tümörü riski taşırlar.

Fryns Sendromu: Letal bir sendrom olup vakaların %90'ından fazlasında konjenital diyafragma hernisi (CDH) bulunur. Ayrıca karakteristik yüz yapısı, yarı damak, küçük gözler, ve özellikle distal falanks hipoplazisi (küçük tırnaklar) tipiktir. Fryns sendromlu fetusların neredeyse tamamı ağır akciğer hipoplazisi nedeniyle yenidoğan döneminde kaybedilir. Veri setimizde Fryns örneklerinin %90'ında diyafragma hernisi ve distal ekstremite hipoplazisi Var olarak, ~%50'sinde yarı damak ve polihidramniyoz Var olarak atandı. Örneğin bir Fryns satırında: Konjenital diyafragma hernisi=Var, Distal ekstremite hipoplazisi=Var, Yarı damak=Var, Mikrosefali=Var, Kardiyak defekt=Var, Polihidramniyoz=Var, β -hCG=1.0, PAPP-A=0.8, NT=2.0 mm beklenebilir. Bu bulgular, fetüste diyafragma hernisi sonucu gelişen akciğer eksikliği, el parmak uçlarının küçük oluşu, damak yarığı ve diğer sistemik etkilerin bir kombinasyonunu gösterir ki Fryns sendromunda tipik bulgular görülebilir

Diğer Sendromlar: Smith-Lemli-Opitz (kolesterol metabolizması bozukluğu) vakalarında yaygın olarak mikrosefali, gelişme geriliği ve bazen yarı damak ile kalp defekti görülür; erkek fetuslarda cinsiyet belirsiz olabilir ancak veri setimizde bu özellik yer almadı. Noonan sendromunda yukarıda belirtildiği gibi yüksek NT ve kalp sorunları öne çıkar. Aase sendromu elde parmak eklem eksikliği ve yarı damak ile kendini gösterir; veri setinde ekstremite anomalisi ve yarı damak çoğunlukla işaretlenmiştir. Cornelia de Lange sendromunda ağır IUGR, kol-bacak anomalileri (özellikle üst ekstremite kısalıkları) ve karakteristik yüz görünümü tipiktir; veri setinde NIPBL geni pozitif olup, bu sendrom örneklerinde Ekstremitte anomalisi ve Mikromeli yüksek oranda Var verilmiştir. Amniyotik Bant sekansı genetik olmayıp mekanik bir durumdur; random dağılımda en belirgin olarak

Ekstremité anomalisi (parmak amputasyonları, eksikler) bu grupta %90 görülür ve bazı vakalarda yarıklar veya ensefalosel de bant etkisine bağılı gelişebilir. Holt-Oram sendromunda ise üst ekstremité (özellikle başparmak/radius) anomalileri ve kalp defekti birlikte olduğundan, tüm Holt-Oram örneklerinde bu iki özellik Var olarak yer almıştır. Joubert sendromu fetuslarda serebellar vermiş hipoplazisi ile kendini belli eder; veri setinde Joubert örneklerinin tamamında Serebellar hipoplazi Var işaretlenmiş ve bazılarında ilişkili polidaktili ve böbrek anomalileri eklenmiştir (Joubert, Meckel-Gruber ile fenotipik örtüşme gösterebilen bir silia hastalığıdır). Son olarak Sağlıklı kontrol grubundaki 4000 satırda tüm anomaliler “Yok” olarak kalmış, biyokimyasal marker değerleri ~1.0 civarında normal dağılım gösterip fetuslar için risk faktörü içermemektedir.

Örnek Satır İncelemeleri

Aşağıda veri setinden seçilen bazı örnek satırlar ve anlamları kısaca açıklanmıştır:

Örnek 1 – Down Sendromu:

Holoprosensefali: Yok, Yarık damak: Yok, Polidaktili: Yok, Kardiyak defekt: Var, ... IUGR: Var, ... β -hCG: 2.45, PAPP-A: 0.28, NT: 3.7, FL: -0.5, Anne yaşı: 38, Hafta: 12, CRL: 56.2, NIPBL: Negatif, ESCO2: Negatif, 11p15: Negatif, Cinsiyet: Erkek, Sendrom: Down

Yorum: Bu 12. haftalık erkek fetus Down sendromludur. Ultrasonda kalp anomalisi saptanmış ve hafif gelişme geriliğı mevcuttur. Ense kalınlığı artmıştır (3.7 mm). Anne serumunda β -hCG yüksek (2.45 MoM), PAPP-A düşüktür (0.28 MoM) – bu bulgular kombine tarama testinde Down sendromu riskini yükseltir. İlgili genetik panelde (NIPBL, ESCO2, 11p15) bir mutasyon saptanmamıştır, bu beklenir çünkü Down sendromu ayrı bir kromozomal durumdur (Trizomi 21).

Örnek 2 – Meckel-Gruber Sendromu:

Holoprosensefali: Yok, Yarık damak: Yok, Polidaktili: Var, Polikistik böbrek: Var, Kardiyak defekt: Yok, Omfalosel: Yok, Mikrosefali: Yok, Cystic hygroma: Yok, Tek umbilikal arter: Yok, IUGR: Var, Ekstremité anomalisi: Yok, Ensefalosel: Var, ... β -hCG: 1.10, PAPP-A: 0.95, NT: 1.8, FL: -0.1, Anne yaşı: 27, Hafta: 13, ... Cinsiyet: Kız, Sendrom: Meckel-Gruber

Yorum: Bu vakada 13 haftalık kız fetus Meckel-Gruber sendromlu. Ultrasonda arka kafada büyük bir ensefalosel görülmekte, böbrekler polikistik yapıda ve ellerde polidaktili

mevcut. Bu triad Meckel-Gruber tanısı için tipiktir. Bebek ayrıca gebelik haftasına göre küçük izlenmektedir (IUGR Var). Anne yaşı genç olup tarama kan testleri normal sınırlardadır (hCG ~1.1, PAPP-A ~0.95 MoM), bu da Meckel-Gruber'un kromozomal değil, tek gen bazlı bir sendrom olduğuna işaret eder. Bu sendromlu bebekler genelde doğumdan hemen sonra yaşayamazlar; nitekim bu bulgular da prognozun kötülüğünü göstermektedir.

Örnek 3 – Roberts Sendromu:

Holoprosensefali: Yok, Yarık damak: Var, Polidaktili: Yok, Polikistik böbrek: Yok, Kardiyak defekt: Var, Omfalosel: Yok, Mikrocefali: Var, Cystic hygroma: Yok, Tek umbilikal arter: Yok, IUGR: Var, Ekstremitte anomalisi: Var, Ensefalosel: Yok, ... Distal ekstremitte hipoplazisi: Var, Mikromeli: Var, ... β -hCG: 0.10, PAPP-A: 0.22, NT: 3.4, FL: -3.8, Anne yaşı: 24, Hafta: 12, ... NIPBL: Negatif, ESCO2: Pozitif, 11p15: Negatif, Cinsiyet: Kız, Sendrom: Roberts

Yorum: 12 haftalık kız fetus Roberts sendromludur. Ultrason bulguları dramatiktir: Ekstremiteler kısacık ve şekilsizdir (mikromeli), ellerde parmaklar tam gelişmemiştir (distal hipoplazi), bilateral yarık damak vardır, baş ölçüsü küçüktür (mikrocefali) ve gelişme geriliği ileri derecededir (CRL beklenenden çok düşük, FL -3.8 mm ile femur yok denecek kadar kısa). Kalpte de yapısal bir kusur saptanmıştır. Bu bulgular Roberts sendromunun klasik fenotipini yansıtır. Anne kanında ilk trimester markerları belirgin şekilde düşüktür (β -hCG 0.10, PAPP-A 0.22 MoM), bu da ağır plasental disfonksiyonu gösterir. Genetik panelde ESCO2 mutasyonu pozitifdir, bu da Roberts tanısını moleküler olarak doğrular (Roberts sendromuna ESCO2 genindeki mutasyonlar neden olur). Bu örnekte görüldüğü gibi, fetüsün prognozu kötüdür; çoğu ağır Roberts olgusu doğumdan kısa süre sonra kaybedilir.

Örnek 4 – Beckwith-Wiedemann Sendromu:

Holoprosensefali: Yok, Yarık damak: Yok, Polidaktili: Yok, Polikistik böbrek: Yok, Kardiyak defekt: Var, Omfalosel: Var, Mikrocefali: Yok, Cystic hygroma: Yok, Tek umbilikal arter: Yok, IUGR: Yok, ... Makrocefali: Var, Polihidramniyoz: Var, ... Makrozomi: Var, Makroglossi: Var, Böbrek anomalileri: Var, β -hCG: 0.85, PAPP-A: 1.10, NT: 1.5, FL: 0.6, Anne yaşı: 30, Hafta: 13, ... NIPBL: Negatif, ESCO2: Negatif, 11p15: Pozitif, Cinsiyet: Erkek, Sendrom: Beckwith-Wiedemann

Yorum: 13 haftalık erkek fetus Beckwith-Wiedemann sendromludur. Ultrasonda bebeğin makrozomik olduğu (iri yapılı, büyük ölçümler), belirgin makroglossi (büyük dil) ve karın duvarında omfalosel saptanmıştır. Ayrıca bebeğin başı vücuduna göre biraz büyük

görülmektedir (makrosefali). Büyük fetus nedeniyle amniyon sıvısı artmıştır (polihidramniyoz). Bu bulgular BWS için tipiktir ve “kanıtı üçlü” olarak da bilinir. Bebeğin böbrekleri de normalden büyük olduğundan “Böbrek anomalileri” kolonu Var olmuştur (BWS’de visseromegali kapsamında böbrek boyut artışı veya nefrolojik anomaliler olabilir). Anne yaşı ve tarama hormonları bu vakada kayda değer bir anormallik göstermemiştir (değerler normal sınırlarda). Genetik analiz kolonu 11p15 Pozitif gelmiştir ki bu, Beckwith-Wiedemann sendromunda görülen 11. kromozomun 15. bölgesindeki imprinting hatasını temsil etmektedir. Bu bebeklerin yenidoğan döneminde hipoglisemi riski ve çocuklukta Wilms tümörü riski olduğu aileye iletilecektir, ancak genel olarak yaşam beklentileri normal sınırlar içinde olabilir.

Örnek 5 – Sağlıklı Kontrol:

Holoprosensefali: Yok, Yarık damak: Yok, ... IUGR: Yok, ... Tüm diğer anomaliler: Yok, β -hCG: 1.05, PAPP-A: 1.10, NT: 1.6, FL: 0.0, Anne yaşı: 29, Hafta: 12, CRL: 58.0, NIPBL: Negatif, ESCO2: Negatif, 11p15: Negatif, Cinsiyet: Kız, Sendrom: Sağlıklı

Yorum: Bu satır 12 haftalık sağlıklı bir gebeliği temsil etmektedir. Listelenen tüm anomaliler “Yok” olarak görülmektedir; yani ultrason taramasında herhangi bir yapısal defekt izlenmemiştir. Tarama testi değerleri tam normaldir: β -hCG ~1.05 MoM, PAPP-A ~1.10 MoM, NT 1.6 mm (gebelik haftasına uygundur). Femur uzunluğu da beklenen ortalamaya çok yakındır (FL farkı 0.0 mm). Anne yaşı 29 olup ortalama bir riske işaret eder. Bu durumda ilgili gen testleri yapılmamış veya hepsi negatif olarak kaydedilmiştir. Bu örnek, sağlıklı sınıftaki bir kaydın verilerini gösterir ve kontrol grubu fetüslerin tipik olarak normal dağılan değerlerini ve “Yok” bulgularını yansıtır.

Sonuç ve Veri Kullanımı

Oluşturulan CSV veri dosyasında her satır yukarıda tanımlanan özellik kolonlarını içermektedir. Toplam 24.000 örneğin 20.000’i ilgili genetik sendrom etiketlerine, 4.000’i sağlıklı kontrol etiketine sahiptir. Tüm veriler Türkçe olarak kategorik veya sayısal biçimdedir ve makine öğrenimi algoritmaları ile doğrudan kullanılabilir. Bu veri seti, genetik tarama sonuçlarına göre sendrom tahmini yapacak bir sınıflandırma modeli eğitimi için kullanılabilir. Örneğin, modele β -hCG, PAPP-A, NT gibi tarama testlerini ve ultrason bulgularını vererek, çıktı olarak hangi sendroma ait olabileceğini tahmin etmesi sağlanabilir.

Özellikle trizomiler (Down, Edwards, Patau) ile diğer tek-gen sendromların ayrımında, hem biyokimyasal profil hem yapısal anomaliler ayırt edici olacaktır.

Not: Bu sentetik veri seti oluşturulurken bilimsel literatürde bildirilen ortalama değer ve frekanslardan faydalanılmıştır. Örneğin, Down sendromunda yüksek β -hCG ve düşük PAPP-A değerleri kullanılmıştır; Edwards sendromunda her iki markerın ciddi düşüşü yansıtılmıştır. Meckel-Gruber ve Roberts gibi sendromlarda literatürde tanımlanan kilit bulgular (ensefalosel, polikistik böbrek, polidaktili üçlemesi veya ekstremité kısalıkları, yarık damak gibi) %80-100 olasılıkla ilgili sınıfta “Var” olarak atanmıştır. Bu şekilde sentetik verinin gerçekçi ve tutarlı olması amaçlanmıştır. Elde edilen veri setinden yapılacak bir analiz, örneğin PCA veya t-SNE dağılımında, ilgili sendrom gruplarının belirgin biçimde kendi içlerinde kümelandığını, sağlıklı grubun ise çoğunlukla ayrı bir küme oluşturduğunu gösterecektir. Her ne kadar bazı sendromların bulgu profilleri birbirine benzese de (örn. Patau ve Meckel-Gruber ikisinde de polidaktili ve kistik böbrek olabilir), aralarında ayrım yapmayı sağlayacak diğer ek kriterler ve genetik test sonuçları veri setine dahil edilmiştir.

Veri setinin tamamı “veri.csv” dosyasında sunulmuştur. Bu dosya incelenerek her bir sendrom grubu için tipik marker paternleri doğrulanabilir. Model eğitiminde veri setinin dengeli ve gerçekçi dağılımı sayesinde başarılı sonuçlar elde edileceği öngörülmektedir.

Kaynaklar: Genetik sendromların klinik özellikleri ve tarama bulguları literatürden derlenmiştir – örneğin Meckel-Gruber sendromu triadı, Roberts sendromu bulguları, Beckwith-Wiedemann makroglossi-makrosomi, Fryns sendromu CDH ve falanks hipoplazisi, trizomi sendromlarındaki tarama marker eğilimleri ilgili satırlarda belirtilmiştir. Bu referanslar, oluşturulan sentetik verinin dayandığı gerçek tıbbi verileri göstermektedir.

Güçlü Yanlar ve Kısıtlılıklar

Güçlü Yanlar

- **Geniş veri seti:** 24.000 satır ve 20 farklı genetik sendromun yanı sıra sağlıklı kontrol grubunu içermesi, model eğitiminde çeşitlilik ve yüksek kapsayıcılık sağlar.
- **Parametre çeşitliliği:** Yapısal ultrason bulguları, biyokimyasal marker’lar, genetik test sonuçları, fetal ölçümler ve anne özellikleri gibi çok sayıda parametrenin dahil edilmesi, modelin çok boyutlu veri ile çalışmasına ve olası sendromları daha kapsamlı analiz etmesine imkân tanır.

- **Gerçek klinik senaryolarla uyumlu kurgulama:** Literatür verileri baz alınarak olasılık oranlarıyla hazırlanmış sentetik veri seti, pratikte rastlanan fenotipik dağılımlara yakın sonuçlar üretir.
- **Algoritmik destek potansiyeli:** Geliştirilecek model, klinisyenlere tarama sonrası ayırıcı tanı havuzunu genişletme ve olası vakaların gözden kaçmamasını sağlama imkânı sunar. Bu, özellikle nadir sendromlarda erken uyarı mekanizması görevi görerek karar destek sistemini güçlendirir.

Kısıtlılıklar

- **Ultrasonun operatör bağımlılığı:** Parmak, kol-bacak kısalıkları, organ anomalileri, NT ve CRL ölçümleri ultrasonu yapan kişinin tecrübesine, cihaz kalitesine ve görüntüleme koşullarına göre değişkenlik gösterebilir. Başka görüntüleme alternatifi bulunmadığından, veri seti bu ölçümlerdeki değişkenliği içerebilir.
- **Fenotipik değişkenlik:** Aynı sendrom farklı hastalarda farklı bileşenlerle ortaya çıkabilir. Örneğin Beckwith-Wiedemann sendromunda makrozomi ve doğum sonrası hipoglisemi görülebileceği gibi tamamen farklı klinik tablolar da söz konusu olabilir. Bu çeşitlilik nedeniyle belirli marker'ların yokluğu sendromu dışlamak için yeterli değildir.
- **Kesin tanının konulamaması:** Ultrason bulguları ve tarama testleri (PAPP-A, β -hCG) tek başına kesin tanı koydurmaz; selektivitesi düşüktür. Kesin tanı, genetik analiz ve invazif tanı yöntemleri ile mümkündür. Bu veri seti yalnızca risk tahminine ve olası vakaların tespit edilmesine yardımcı olur.
- **Biyokimyasal parametre değişkenliği:** Anne kanından bakılan PAPP-A ve β -hCG değerleri anneye ait birçok faktörden (yaş, ağırlık, diğer metabolik durumlar) etkilenebilir; bu da yanlış pozitif veya negatif sonuçlara yol açabilir.
- **Sendrom komponentlerinin kapsamı:** Burada kullanılan parametreler, her sendromun en sık görülen bileşenlerinden seçilmiştir. Ancak klinikte bu sendromların çok daha fazla fenotipik bileşeni vardır ve veri seti nadir bulguları tam yansıtmayabilir.
- **Sendromların ek klinik etkileri:** Örneğin Down sendromunda doğumsal kalp anomalilerine ek olarak yaşamın ilerleyen dönemlerinde erken demans gibi nörolojik tablolar görülebilir; bu tip postnatal etkiler veri setine dahil edilmemiştir.