

# İntrauterin İnseminasyon ile Elde Edilen Gebeliklerde İkinci Trimester Down's Sendromu Üçlü Tarama Testi Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Birgül Gürbüz\*, Serap Yatılı\*, Semra Esenkaya\*, Handan Sezer\*, Samettin Çelik\*

\*Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi  
Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bölümü, İstanbul

**Amaç:** İntrauterin inseminasyon(IUI) ile elde edilen tekil gebeliklerde ikinci trimester Down's sendromu üçlü tarama testi belirteçlerinin değerlendirilmesi.

**Gereç ve Yöntem:** IUI ile tekil gebelik elde edilen 28 olguda 16-20.gebelik haftaları arasında serum alfa fetoprotein (AFP), Unkonjuge estriol ( $uE_3$ ) ve total human koryonik gonadotropin (hCG) konsantrasyonları ölçülerek multipl of median (MoM) değerleri hesaplandı. Değerler aynı zaman diliminde spontan gebe kalarak hastanemiz laboratuvarında üçlü tarama testi yaptıran 82 tekil gebenin sonuçları ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışma ve kontrol grupları arasında anne yaşı ve kilosu, gebelik haftası, sigara alışkanlığı açısından fark yoktu. IUI gebeliklerinde hCG, AFP ve  $uE_3$  için MoM değerleri sırasıyla  $1.03\pm 0.66$ ,  $1.09\pm 0.32$ ,  $1.06\pm 0.01$  olarak saptandı. AFP,  $uE_3$ , total hCG MoM değerleri kontrol grubu ile benzerdi. Hiçbir olguda tarama pozitifliği saptanmadı. Kromozomal anomali bebek doğumu, fetal ve neonatal ölüm tespit edilmedi.

**Sonuç:** IUI ile elde edilen tekil gebeliklerde AFP,  $uE_3$  MoM, total hCG MoM seviyeleri spontan gebeliklerden farklı bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alfa-feto protein, Unkonjuge estriol, Total human koryonik gonadotropin, İntrauterin inseminasyon

## The Evaluation of Second Trimester Down's Syndrome Triple Serum Screening Test in Intrauterine Insemination Pregnancies

**Objective:** To evaluate second trimester maternal serum total human chorionic gonadotrophin (HCG), alpha-feto protein (AFP) and unconjugated estriol ( $uE_3$ ) concentration in singleton pregnancies conceived from intrauterine insemination (IUI)

**Material and Methods:** Second trimester (16-20 weeks) maternal serum levels of alpha-feto protein (AFP), unconjugated estriol ( $uE_3$ ) and total human chorionic gonadotrophin (hCG) were measured and expressed as multiples of median (MoM) values in 28 patients conceiving singleton pregnancies by intrauterine insemination (IUI). The results were compared with those of 82 naturally occurring singleton pregnancies who had serum screening at 16-20 weeks at the same laboratory over the same period of time.

**Results:** There were no significant differences between the study and control groups in maternal body weight, age, gestational week and habitus of cigarette smoking. The median levels of the triple markers were  $1.03\pm 0.66$  MoM for hCG,  $1.09\pm 0.32$  MoM for AFP and  $1.06\pm 0.01$  MoM for  $uE_3$  in the IUI pregnancies. The values of hCG, AFP and  $uE_3$  were not significantly different from that in controls. No women were found to be screen positive. In neither group were chromosomal abnormalities detected and no fetal or neonatal deaths were recorded.

**Conclusions:** Based on our findings, IUI did not significantly affect the results of maternal serum Down's syndrome screening.

**Key Words:** Alpha feto protein, Unconjugated estriol, Total human chorionic gonadotrophin, Intrauterine insemination

Maternal serum AFP,  $uE_3$  ve hCG düzeyleri yaşla kombine edilerek 2. trimesterde Down's sendrom taraması için rutin olarak kullanılmaktadır.<sup>1-3</sup> Ancak annenin ağırlığı, sigara içimi, çoğul gebelik, diabet mellitus ve ırk faktörü, hCG, AFP ve  $uE_3$  serum konsantrasyonlarını etkileyerek sonucu değiştirebilmektedir.<sup>4-8</sup> Bu durumlara ek olarak

yapılan çalışmalarda üremeye yardımcı tekniklerle elde edilen gebeliklerde spontan gebeliklere oranla hCG düzeylerinin daha yüksek , AFP ve uE<sub>3</sub> düzeylerinin daha düşük olduğu ve yalancı pozitifliğin beklenenden daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>9-11</sup> Wald ve arkadaşları invitro fertilizasyon (IVF) gebelikleri için bir düzeltme katsayısı kullanılmasını önermektedirler.<sup>12</sup> Ovulasyon induksiyonu ve IUI ile elde edilen gebeliklerdeki üçlü tarama testi sonuçları da çelişkilidir. Belirteçlerin MoM düzeyleri çalışmalarda farklı bulunmuştur.<sup>13-15</sup> Biz bu çalışmamızda IUI uygulamasının tarama testi sonuçlarına etkisini inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Zeynep Kamil Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite kliniğine başvurup, ovulasyon induksiyonu ve IUI uygulanan 28 tekiz gebe çalışmaya dahil edildi . Çoğul gebelikler çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara menstrüal siklusun ikinci günü gonadotropinlerle (Pergonal 75 IU Serono Switzerland, Menogon 75 IU Erkim Türkiye) ovulasyon induksiyonu yapıldı.. Hastalar vaginal ultrason ve estradiol (E<sub>2</sub>) ölçümleri ile takip edildi. Doz hastaların verdiği cevaba göre ayarlandı. 18 mmden büyük dominant folikül saptandığında 10.000 Ü HCG (Pregnyl 5000 Ü Organon Holland ) ile ovulasyon tetiklendi. Tüm hastalara mikronize progesteron vaginal 600 mgr (Progestan tablet, Koçak , Türkiye ) ile luteal destek sağlandı. Gebelik yaşı IUI tarihinden 2 hafta geriye giderek hesaplandı ve ultrason ile doğrulandı.Kontrol grubu olarak alınan spontan gebeliklerde gebelik yaşı son adet tarihine göre hesaplandı ve test yapılacağı zaman ultrason ile teyid edildi. Tüm hastalardan 16-20. gebelik haftaları arasında sabah kuru tüpe kan alınarak santrifüj ile serumları ayrıldı.Örnekler saklanmadan günlük olarak total hCG, AFP ve uE<sub>3</sub> düzeyleri çalışıldı. Ölçümlerde Immulite One cihazı ile chelimoassay yöntem kullanıldı ( Bio DPC One USA). Median MoM değerleri hesaplandı. Spontan gebe kalarak, aynı zaman diliminde hastanemiz laboratuvarında üçlü tarama testi yaptıran 82 hasta kontrol grubu olarak alındı. Her iki grubun hCG, uE<sub>3</sub>, AFP MoM değerleri karşılaştırıldı.

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 10.0 programı kullanılarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Mann-Whitney U testi, Fisher exact ki-kare testleri ile yapıldı.Sonuçlar %95 lik güven aralığında anlamlılık P<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

## SONUÇLAR

2000-2001 yılları arasında ovulasyon induksiyonu ve IUI yöntemi ile gebe kalan ve gebelikleri 16 haftaya aşan 28 tekiz hastanın üçlü tarama testleri mevcuttu. Çalışma ve kontrol gruplarında hiçbir vakada üçlü tarama testi pozitif saptanmadı. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki diğer tüm bebekler sağlıklı olarak doğdu. Down's sendromu veya diğer bir kromozomal anomali ve nöral tüp defektli bebek saptanmadı. IUI ve spontan gebelik grubu arasında yaş, gebelik haftası, maternal ağırlık ve sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1). Tablo 2'de ise 2. trimesterde yapılan üçlü tarama testine ait MoM değerleri gösterilmiştir. Total hCG ,AFP ve uE<sub>3</sub> değerleri her iki grupta benzerdi. (p>0,05).

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri

	n	yaş Ort ± SD	ağırlık Ort± SD	Gebelik haftası Ort±SD
IUI	28	30.9±4.6	60.1±5.9	16.4±0.9
Kontrol	82	29.8±3.5	59.8±10.1	16.1±0.7
p		> 0.05	>0.05	> 0.05

**Tablo 2.** IUI ve spontan gebeliklerdeki serum hCG ,E<sub>3</sub>,AFP MoM değerleri

	n	hCG (MoM)	AFP(MoM)	E <sub>3</sub> (MoM)
IUI	28	1.03±0.66	1.09±0.32	1.06±0.01
Kontrol	82	0.99±0.01	1.01±0.02	1.09±0.01
p		> 0.05	>0.05	>0.05

## TARTIŞMA

Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde ikinci trimester Down's Sendromu tarama testi yalancı pozitiflik oranı (% 26.8-30) , spontan gebeliklere (%5) göre daha yüksek bulunmuştur.<sup>9,10</sup> Literatürde ovulasyon induksiyonu ve IUI ile elde edilen gebeliklerde üçlü tarama testi belirteçlerinin çalışıldığı az sayıda makale bulunmaktadır.Ancak sonuçlar birbirleri ile çelişmektedir.Barkai ve arkadaşları<sup>13</sup> ovulasyon induksiyonu ve IUI yapılmış gebelerde serum AFP konsantrasyonunu kontrol grubu ile benzer, total hCG düzeylerini daha yüksek, E<sub>3</sub> düzeylerini ise daha düşük bulmuşlardır. Kullanılan ilaçlara göre belirteç düzeyleri değerlendirildiğinde , hCG ve E<sub>3</sub> için klomifen sitrat ve gonadotropin grupları arasında farklılık saptanmazken , AFP düzeyi klomifen sitrat grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.Hsu ve arkadaşlar<sup>14</sup> klomifen sitrat ve /veya gonadotropin kullanılarak ovulasyon induksiyonu ve IUI yapılan gebelerde AFP düzeylerini kontrol grubundan daha

## Intrauterin İnseminasyon ile Elde Edilen Gebeliklerde İkinci Trimester Down's Sendromu Üçlü Tarama Testi Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

düşük bulmuşlar ancak serbest  $\beta$ hCG düzeyleri ve Down's sendromu için yalnızca pozitiflik oranları arasında bir fark saptayamamışlardır. Sonuçlarının Barkai'den farklı oluşunun, total hCG yerine serbest  $\beta$ hCG ölçmelerine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. 2001 yılında yapılan daha güncel bir çalışmada ise ovulasyon indüksiyonu ve IUI grubunda Down's sendromu için yalnızca pozitiflik oranı %10.4 ,spontan gebeliklerde ise %5 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup> Bu çalışmada ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların belirteçler üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. Klomifen sitrat ve gonadotropin kombinasyonu kullanılan gebelerde serbest  $\beta$ hCG düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken , tek başına gonadotropin kullanılan hastalarda tam tersine serbest  $\beta$ hCG düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ancak bu çalışmada gonadotropin grubundaki hasta sayısı oldukça düşüktür. Biz çalışmamızda Barkai gibi total hCG düzeyini ölçtük ancak , ovulasyon indüksiyonunda yalnızca gonadotropin kullanılan hastaları ele aldık ve belirteç düzeylerini kontrol grubuyla benzer bulduk.

IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gebeliklerinde Down's sendromu için yalnızca pozitiflik oranı spontan gebelere göre yüksek bulunmuştur.<sup>9-12</sup> IVF gebeliklerinde hCG düzeyleri yüksek, E<sub>3</sub> düzeyleri düşük olarak saptanmıştır.Bu durumun altında yatan mekanizma bilinmemektedir. IUI ve IVF gebelikleri arasındaki en önemli farklardan biri hormonal stimülasyonun derecesidir. IVF gebeliklerinde daha fazla sayıda folikül gelişmektedir. Bu durum birden fazla corpus luteum oluşumuna yol açmakta ve progesteron üretimi artmaktadır. Aşırı progesteron düzeyi gelişen plasentada aşırı hCG üretimine neden olabilir. Wald ve arkadaşları,<sup>12</sup> IVF gebeliklerinde progesteron düzeylerini yüksek bulmuşlar ve hCG yüksekliğinin progesteron artışına bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Ancak hormonal stimülasyon yapılmayan frozen embyo transferi ve oosit donasyonu ile elde edilen gebeliklerde de  $\beta$ hCG düzeyleri yüksek saptanmıştır.<sup>16-18</sup> IUI ve IVF gebelikleri arasındaki bir diğer fark, fazla sayıda embyo transferine bağlı olarak ultrasonda görülemeyen birden fazla erken implantasyon olma ihtimalidir. Buna bağlı hCG düzeyleri yükseliyor

olabilir. Ancak IVF ile elde edilen çoğul gebelikler fetal redüksiyon ile ikiz hale getirildiğinde AFP düzeyinde bariz , hCG düzeyinde hafif bir artış saptanmıştır.<sup>19</sup> Henüz aydınlatılmamış olan bu konuda geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Haddow JE, Palomaki G.E, Knight G.J. Prenatal screening for Down syndrome with use of maternal serum markers . N.Engl.Med,1999; 327:588
2. Phillips O P, Elias S, Shulman L.P . Maternal serum screening for fetal Down's syndrome in women less than 35 years of age using  $\alpha$  fetoprotein, hCG and unconjugated estriol :a prospective 2 year study. Obstet Gynecol 1992; 80:353
3. Wald NJ , Kennard A, Densen J.W. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome:results of a demonstration. Project. Br.Med.J 305:391
4. 4-Palomaki GE, Panizza DS, Canick JA. Screening for Down syndrome using AFP ,E<sub>3</sub> and hCG. Effect of maternal weight. Am J.Hum Genet 1990 ; 47:282
5. Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Cigarette smoking and levels of maternal serum  $\alpha$  fetoprotein, unconjugated estriol and hCG : Impact on Down syndrome screening .Obstet.Gynecol 1993 ;81:675
6. Alpert A, Greenberg F, Conant C. Serum hCG , AFP and unconjugated estriol levels in twin pregnancies in midtrimester. Am.Hum. Genet 1990; 47: 267
7. Wald NJ, Cuckle HS, Densen JW, Stone R . Maternal serum unconjugated estriol , human chorionic gonadotropin and AFP levels in pregnancies with insulin dependent diabetes: Implications for Down syndrome screening. Br.J.Obstet .Gynecol 1992 ;99:51
8. Simpson JL, Elias S, Morgan CD. Second trimester maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol levels in blacks and whites. Lancet 1990; 1459
9. Heinonen S, Hippeläinen M, Ryyanen M. Effect of invitro fertilization on human chorionic gonadotropin serum concentrations and Down's syndrome screening. Fertil.Steril 1996 ;66:398
10. Ribbert LSM, Kornman LH, De Wolf BTHM. Maternal serum screening for fetal Down's syndrome in IVF pregnancies. Prenat Diagn 1996 ;16:35
11. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW. Serum triple marker screening in invitro fertilization and naturally conceived pregnancies. Obstet Gynecol 1997 ;90:98
12. Wald NJ, White N, Morris JK, Huttly WJ, Canick JA. Serum markers for Down's syndrome in women who have had invitro fertilization: Implications for antenatal screening. Br.J.Obstet.Gynecol 1999; 106:1304
13. Barkai A, Goldman B, Ries L. Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction . Prenat.Diagn 1996 ;16:1111
14. Hsu TY,Ou CY,Hsu JJ,Kung FT,Chang SY,Soong YK.Maternal Serum screening for Down Syndrome in pregnancies conceived by intrauterine insemination Prenat Diagn 1999; 19:1012
15. Raty R,Virtanen A ,Koskinen P,Anttila L,Laitinen P,Tiitinen A,Ekblad U .Maternal serum  $\beta$  hCG levels in screening for Down syndrome are higher in singleton pregnancies achieved with ovulation induction and intrauterine insemination than in spontaneous singleton pregnancies Fertil Steril 2001 ;76:1075-1077
16. Perheentupa A, Ruokonen A, Tuomivaara L, Ryyanen M, Martikainen H. Maternal serum  $\beta$  HCG and  $\alpha$  fetoprotein concentrations in singleton pregnancies following assisted reproduction. Hum.Reprod 2002 ;17:794
17. Raty R, Virtanen A , Koskinen P, Anttila L, Forsström J, Laitinen P, Tiitinen A, Mörsky P et al.Serum free  $\beta$  hCG and alpha fetoprotein levels in IVF,ICSI and frozen embryo transfer pregnancies in maternal midtrimester serum screening for Down's syndrome.Human reproduction 2002; 17:481-484
18. Maymon R, Shulman A. Comparison of triple serum screening and pregnancy outcome in oocyte donation versus IVF pregnancies.Human Reproduction 2001 ;16:691-695
19. Rotmensch S, Celentano C, Shalev J. Midtrimester maternal serum screening after multifetal pregnancy reduction in pregnancies conceived by invitro fertilization J.Assist.Reprod .Genet 1999; 16:8

### Yazışma Adresi

Dr. Birgül Gürbüz  
Bağdat Caddesi No:167/4, Selamiçeşme- İstanbul  
Tel :216 414 5817  
Fax :216 414 5817  
Cep tel :532 223 9490  
E-Posta :ahmetgurbuz2002@yahoo.com