

## DERLEME

### YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİNDE PERİNATAL SONUÇLAR

Beril Nisa YAŞAR\* Füsun TERZİOĞLU\*\*

Alınış Tarihi: 19.06.2014

Kabul Tarihi: 12.04.2016

#### ÖZET

Son yıllarda önemli oranda artış gösteren yardımcı üreme teknikleri sonucu tahmini olarak 5 milyon doğum gerçekleşmiştir. Modernleşme sürecinde kadınların mesleki ve sosyal alandaki yaşam tarzı değişiklikleri, evlenme yaşını ve evlilikte çocuk sahibi olmak için girişim yaşını arttırmıştır. Gebelik yaşının artmasıyla spontan gebeliklerde kromozomal anomaliler, abortus, abortus imminens, konjenital anomaliler, preeklamsi, plasenta previa, plasenta dekolman, preterm eylem, erken membran rüptürü, düşük ağırlıklı doğum, makrozomik fetüs, operatif vajinal doğum, sezaryen ve perinatal kayıp riskleri de artmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri işlemlerine bağlı teorik ve deneysel riskler olduğu epidemiyolojik sonuçlarla da desteklenmektedir. Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelikleri gerek infertilite nedenine gerekse yardımcı üreme tekniklerine bağlı işlemlere yönelik olsun riskli gebeliklerdir ve izlemler sırasında bu durumun akılda tutulması gereklidir. Bu nedenle yardımcı üreme tekniklerini kullanacak ebeveyn adayları bütün potansiyel yararlı ve zararlı etkiler konusunda hemşireler tarafından bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Yardımcı üreme teknikleri; perinatal sonuçlar; riskli gebelik; hemşirelik.

#### ABSTRACT

##### **Perinatal outcomes in assisted reproductive techniques**

It is now estimated that around 5 million babies have been born as a result of assisted reproductive techniques showing a significant increase in recent years. The age of marriage and age of entry having children into marriage has increased with women's professional and social life style changes in modernization process. Chromosomal abnormalities, abortion, imminent abortion, congenital anomalies, preeclampsia, placenta previa, abruptio placenta, preterm labor, premature rupture of membranes, low birth weight, macrosomic fetus, operative vaginal delivery, cesarean section and perinatal loss risks in spontaneous labor are increasing and also gestational age. The theoretical and experimental risks related with assisted reproductive techniques are supported by epidemiological results. Assisted reproductive techniques pregnancies are high risk pregnancies depending on whether assisted reproductive techniques and the cause of infertility and this condition is essential to keep in mind during follow-up. Therefore, parent candidates will use assisted reproductive techniques should be informed by nursing about all the potential beneficial and harmful effects by nurses.

**Keywords:** Assisted reproductive techniques; perinatal outcomes; high risk pregnancy; nursing.

#### GİRİŞ

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) yöntemi ile ilk IVF bebeğinin 1978 yılında doğumundan bugüne kadar önemli oranda artış göstermiştir. Tahmini olarak yardımcı üreme teknikleri sonucu 5 milyon doğum gerçekleşmiştir. Türkiye ve Rusya gibi Avrupa ülkelerinde 2007 yılında gerçekleşen 493,184 tedavi siklusu, 2006 yılına göre %7.6 oranında bir artış göstermiştir. En fazla tedavi siklusu ise %55.7 oranında Fransa, Almanya, İspanya, Birleşik Krallık ve İtalya'da gerçekleşmiştir (De Mouzon, Goossens, Bhattacharya, Castilla, Ferraretti, Korsak et al. 2012).

Modernleşme sürecinde kadınların mesleki ve sosyal alandaki yaşam tarzı

değişiklikleri, evlenme yaşını ve evlilikte çocuk sahibi olmak için girişim yaşını arttırmıştır. Yardımcı üreme tekniklerinden, Avrupa'da IVF tedavilerinin %40-60'ı, ICSI tedavilerinin %30-65'i otuz beş üstündeki kadınlara uygulanmaktadır. Gebelik yaşının artmasıyla spontan gebeliklerde kromozomal anomaliler, abortus, abortus imminens, konjenital anomaliler, preeklamsi, plasenta previa, plasenta dekolman, preterm eylem, erken membran rüptürü, düşük ağırlıklı doğum, makrozomik fetüs, operatif vajinal doğum, sezaryen ve perinatal kayıp riskleri de artmaktadır (Land and Evers 2003; Williams and Sutcliffe 2009). Bunun yanında yaşa bağlı olarak kronik

\* Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum Kadın Hastalıkları Hemşireliği ABD (Arş.Gör.)  
e-posta:beril.yasar@hacettepe.edu.tr

\*\*Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Doğum Kadın Hastalıkları Hemşireliği ABD (Prof. Dr.)

hastalıkların artması da gebeliği olumsuz etkilemektedir. YÜT gebelikleri gerek infertilite nedenine gerekse YÜT işlemlerine bağlı olsun riskli gebeliklerdir ve izlemleri sırasında bu konunun akılda tutulması gereklidir (Möröy ve Yörük 2009; Farhi, Reichman, Boyko, Hourvitz, Ron-El and Lerner-Geva 2013).

YÜT gebeliklerinin sonuçları ve YÜT'ün güvenilirliği hakkında halen birçok soru işareti vardır. YÜT işlemlerine bağlı teorik ve deneysel riskler olduğu literatür sonuçları ile desteklenmektedir. YÜT işlemlerine bağlı artan çoğul gebeliklerin preterm, düşük doğum ağırlığı ve nörogelişimsel kusurlara yol açmasının yanında YÜT sonrası tekil gebeliklerinin sonuçlarında da benzer bulgularının olması konuyu daha da önemli hale getirmiştir (Yang, Li, Li and Zhang 2012; Gupta, Nayan and Sharma 2012). Hemşireler YÜT kullanan bireyler ile en fazla zaman geçiren kişiler olarak, aileleri potansiyel riskler konusunda bilgilendirme ve danışmanlık gibi önemli rollerini gerçekleştirmede anahtar konumda yer almaktadır.

### **Çoğul Gebelik**

Gebe uterusun iki veya daha fazla sayıda fetüs içermesi çoğul gebelik olarak tanımlanır. YÜT ile ne kadar fazla embriyo transferi yapılırsa gebelik oranının artacağı düşüncesi çoğul gebelik oranlarını arttırmaktadır. YÜT 2014 yönetmeliğinde çoğul gebeliklerin önlenmesi amacıyla "35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamalarda tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilir" kararı verilmiştir (Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik, 2014). YÜT ile oluşan çoğul gebelikler çoğunlukla birden fazla embriyo transferi sonucu oluşan dizigotik ikizlerdir. Buna rağmen, YÜT gebeliklerinde monozigotik ikizlerin oranı daha yüksektir. YÜT ve blastokist kültürü zona pellusidayı etkileme potansiyeli açısından monozigotların oluşmasında risk faktörü olarak görülmektedir (Bergh and Wennerholm 2012; Bassil, Shah, Barrington, Harrison, Silva and Lee 2012). Ülkemizde, YÜT ile elde edilen fazla embriyolar eşlerden her ikisinin rızası alınarak dondurularak en fazla beş yıl süreyle saklanabilmektedir.

Yapılan çalışmalarda, IVF sonrası çoğul gebeliklerin doğal yollarla görülenlere oranla

daha yüksek perinatal mortalite, preterm doğum ve daha düşük doğum ağırlıkları ve yüksek morbidite ile sonuçlandığı verileri rapor edilmiştir (Ho, Peng, Chen, Lien, Chen and Yang 2005). Çoğul gebelik fetusları genellikle terme ulaşmadan sonlanmaktadır. Bunun nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, distansiyona ikincil uterus tonusunun artışı, intraamniyotik basınç artışı ve uteroplasental yetmezlik gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır. İkizler tekil bebeklere göre 6 kat daha fazla mortalite ve sakatlık riski taşımaktadır (Helmerhorst, Perquin, Donker and Keirse 2004; Türk Neonatoloji Derneği Yardımlı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelikler Çalışma Grubu 2010; Özer, Türkoğlu, Ballı, Sütçüoğlu, Erdemir, Coşlar ve ark. 2011; Pinborg, Henningsen, Malchau and Loft 2012; Fedder, Loft, Parner, Rasmussen and Pinborg 2012). Gebelik 33-34 haftalardan sonra sonlandığında bebeklerle ilgili mortalite ve morbidite oranları daha düşük olmaktadır (Möröy ve Yörük 2009; Moini, Shiva, Arabipoor, Hosseini, Chehrazai and Sadeghi 2012).

İkiden fazla embriyo transferi yerine tek embriyo transferinde yeni doğan ve altı aya kadar bebekler için yapılan tüm sağlık harcamaları, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve maternal komplikasyonlar daha az bulunmuştur (Kjellberg, Carlsson and Bergh 2006). Çoğul gebelik sonucunda doğan preterm bebeğin aynı anda yoğun bakım ünitesinde alabilecekları hizmet açısından doğacak güçlükler yanında, bu bebeklerin uterus içi ortamda bir kısmının beslenmeleri bozulacağı için büyüme kısıtlamasına ait ek sorunlar yaşamaları da sonuçları kötü yönde etkilemektedir. YÜT sonrası çoğul bebeklerin yoğun bakımda daha uzun süreli kaldıkları, daha ciddi sorunlar yaşadıkları ve tedavi maliyetlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Türk Neonatoloji Derneği Yardımlı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelikler Çalışma Grubu 2010).

Çoğul gebelik YÜT kullanımıyla oluşan iatrojenik bir komplikasyondur ve bu nedenle önlenbilir olduğu düşünülmektedir. En etkili yöntem de tek embriyo transferinin yapılmasıdır (Ho, Peng, Chen, Lien, Chen and Yang 2005). YÜT'e ilişkin embriyo transferine ilişkin herhangi bir kısıtlama olmayan ülkelerde ise, birden fazla embriyo transferi yapılacaksa hastalar riskler konusunda da bilgi verilip, seçme hakkı verilmelidir.

## **YÜT ile Doğan Çocuklarda Görülen Sorunlar**

### **Konjenital anomaliler**

YÜT ve konjenital anomali ilişkisi ilk olarak 1987 yılında Lancaster tarafından annelerde büyük arterlerin yer değiştirmesi sonucu spina bifida oranının artması ile ortaya çıkmıştır. YÜT bebeklerinin konjenital multiple majör defektlerde normal popülasyona göre %25 oranında daha yüksek riskli bulunmalarının yanında kromozomal ve kas iskelet bozukluklarına da sahip olduğu belirlenmiştir (Tekşam, Karamürsel, Yurdakök, Korkmaz, Yiğit, Tekinalp ve ark. 2004; Hansen, Kurinczuk, Milne, de Klerk and Bower 2013; Bonduelle, Wennerholm, Loft, Tarlatzis, Peters, Henriette et al. 2005; Yin, Hang, Gu, Xu, Ma and Zhu 2013).

YÜT sürecinde özellikle ciddi erkek faktörü infertilitesinde uygulanan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yönteminin kromozomlara zarar vererek konjenital anomali görülme sıklığını artırıp arttırmadığı konusuna yönelik tartışmalar her geçen gün daha da artmaktadır. ICSI ile doğan bebeklerde görülen konjenital anomali sıklığını doğal konsepsiyon ve diğer yardımcı üreme teknikleri ile karşılaştıran çalışma sonuçları birbirinden farklı ve çelişkilidir (Hansen, Kurinczuk, Milne, de Klerk and Bower 2013). Bu farklılığa, örneklem kapsamına alınan hasta sayısının yetersiz olması, karşılaştırma yapılırken kullanılan bilgilerin ve majör anomalileri belirleyen kriterlerin standart olmayışı gibi metodolojik faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. ICSI ile kadın üreme organlarının seçici bariyer özelliği by-pass edilebilmekte ve yine ICSI de anormal sperm kullanılabilmektedir (Möröy ve Yörük 2009). Bunun yanında YÜT sonucunda doğan çocuklarda konjenital malformasyon riskinde artış olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (Leslie, Gibson, McMahon, Cohen, Saunders and Tennant 2003; Hammadeh, Kubilay, Rosenbaum and Schmidt 2007; Bergh and Wennerholm 2012).

Son yıllarda imprint genlerle ilgili Beckwith-Wiedeman, Prader-Willi ve Angelman Sendromu oranlarında artış olduğu bildirilmiştir. Gametogenez ve erken embriyonik gelişim sırasında epigenetik programlamada çiftlerin genetik olarak yatkınlığı ya da YÜT bağlı teknik sebeplerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz bilinmemektedir. Bunun yanında YÜT sonrası imprint hastalıkların olmadığını belirten

çalışmalar da bulunmaktadır (Lidegaard, Pinborg and Andersen 2005).

### **Büyüme ve Gelişme**

5 farklı Avrupa ülkesinden prospektif olarak elde edilen sonuçlara göre; YÜT çocuklarının normal konsepsiyonla doğan çocuklara göre 5 yaşına kadar izlemlerinde daha fazla çocukluk hastalığının olduğu belirlenmiştir (Bonduelle, Wennerholm, Loft, Tarlatzis, Peters, Henriette et al. 2005). Finlandiya'da 3 yaşa kadar izlenen IVF bebeklerinde genel popülasyona göre 2 kat daha fazla mortalite oranı, dörtte bir oranında ciddi asfiksi belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda yenidoğanda, düşük doğum ağırlığı, konjenital anomali, respiratuar hastalıklar ve diyare gibi komplikasyonlar görülmesine rağmen psikomotor gelişim açısından herhangi bir farklılık görülmediği; fiziksel büyüme ve gelişmenin (beden ağırlığı, boy uzunluğu) kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir (Kouivurova, Hartikainen, Sovio, Gissler, Hemminki and Jarvelin 2003).

IVF ve kontrol grubu ergenlerin pubertal özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; puberte evresi açısından fark olmadığı, IVF yöntemi ile doğan kız çocuklarında kemik yaşının; erkek çocuklarında ise testiküler hacmin normal popülasyondaki yaşlılarından daha ileri düzeyde olduğu belirtilmiştir.

### **Gelişebilecek komplikasyonlar**

IVF ile doğan kız çocuklarında pubertal dönemde DHEAS (dehidroepiandrosteron) düzeyinin daha yüksek olduğu ve polikistik over sendromu riskinin arttığı belirlenmiştir (Ceelen, Weissenbruch, Vermeiden, Leeuwen and Waal 2008). Spontan gebelik ve IVF ile doğan 8-18 yaş grubundaki çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada, IVF grubu çocuklarda kan şekeri düzeyinin ve kan basıncının daha yüksek olduğu saptanmıştır (Yeung and Druschel 2013).

YÜT sonrası yapılan çalışmalarda nörogelişimsel olarak spontan doğan bebeklere göre bilişsel, davranışsal ve motor fonksiyonlarda önemli bir fark bulunmamıştır (Ponjaert-Kristoffersen, Tjus, Nekkebroeck, Squires, Verte, Heimann et al. 2004; Nekkebroeck, Bonduelle, Desmyttere, Broeck and Ponjaert-Kristoffersen 2008). Nörogelişimsel olarak YÜT çocuklarının spontan gebelik sonucu doğan çocuklara göre fark bulunmasa da nörolojik olarak daha zayıf oldukları yönünde kanıtlar mevcuttur (Strömberg, Dahlquist, Ericson, Finnström, Köster and Stjernqvist 2002; Hvidtjorn, Grove, Schendel, Væth, Ernst, Nielsen et al.2006). Yapılan 4 kohort çalışma

sonuçlarına göre YÜT sonrası tekil gebeliklerde serebral palsi oranında riskin arttığı saptanmıştır. Çalışmada YÜT grubunda serebral palsi riskinin %80 oranında artış gösterdiği belirlenmiştir (Lidegaard, Pinborg and Andersen 2005). Bir başka çalışmada YÜT ile doğan preterm yenidoğanlarda serebral palsi riski ile beraber sağırılık ve körlük gelişmesi de artış göstermiştir (Abdel-Latif, Bajuk, Ward, Oei, Badawi and NSW et al. 2013). Aynı zamanda YÜT çocuklarında epilepsi görülme riskinin de arttığı belirlenmiştir. Spontan gebelik ve YÜT gebelikleri arasında nörogelişimsel açıdan herhangi bir fark olmadığını belirten çalışmalarda vardır (Leslie, Gibson, McMahan, Cohen, Saunders and Tennant 2003; Hart and Norman 2013).

Hargreave, Jensen, Toender, Andersen ve Kjaer'in (2013) sistematik meta analiz çalışma sonuçlarına göre fertilitite tedavisi sonucunda doğan çocuklarda tüm kanser çeşitlerinde (hematolojik kanser, merkezi sinir sistemi/nöral kanser, lösemi, nöroblastoma ve retinoblastoma) görülme riski artmıştır. Danimarka'da 1995-2001 yılları arasında doğan IVF'li/IVF'siz çocukların 7 yıl izlem sonuçlarına göre, kanser oranının normal popülasyona göre artış gösterdiği belirlenmiştir (Lidegaard, Pinborg and Andersen 2005).

#### **Ebeveyn Çocuk İlişkisi**

YÜT ile doğan bebeklerin annelerinde normal yolla doğanların annelerine göre ebeveynliğe yatkınlığın daha fazla olduğu ve çocuklarına karşı daha az düşmanlık ve öfke duyguları gösterdikleri ve ebeveynlik streslerinin daha düşük olduğu; babaların ise çocuğa karşı daha koruyucu, kollayıcı duygular besledikleri ve

daha az ihmalkâr davrandıkları bildirilmiştir (Barnes, Sutcliffe and Kristoffersen 2004). Bununla birlikte anne adaylarının gebelik ve bebeğin sağlığı ile ilgili daha fazla anksiyete yaşadıklarını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (Hjelmstedt, Widstrom, Wramsby, Matthiesen and Collins 2003). Avustralya'da farklı YÜT teknikleri kullanan aileler ile yapılan çalışmada; aile fonksiyonlarının normal popülasyona göre farklılık göstermediği görülmüştür (Kovacs, Wise and Finch 2013). Bununla birlikte YÜT kullanan annelerin çocukları ile yapılan bir çalışmada, çocukların aile yaşantıları ve anneleri ile ilişkileri hakkında pozitif görüşlerinin olduğu belirlenmiştir (Jadva and Imrie, 2014).

Yardımcı üreme tekniklerine başvuran aileleri destekleme, bilgi ve danışmanlık verme hemşirelerin rolleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle hemşireler, YÜT hakkında aileleri gereksinimlerine uygun şekilde bilgilendirmeli, stresli tedavi süreçlerinde aileleri psikososyal açıdan desteklemeli, tedavilerin etkileri ve sonuçları hakkında güncel ve güvenilir bilgiye sahip olmalıdır.

#### **SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sonuç olarak çiftlerin YÜT sürecinde en fazla birlikte olduğu sağlık personeli olan hemşireler YÜT sonucunda potansiyel perinatal riskler konusunda tüm bireyleri/ebeveyn adaylarını bilgilendirmelidir. Hemşireler infertil çiftlere verecekleri bakım ve tedavi sürecine ek olarak; birey/çiftleri bilgilendirme, haklarını savunma, gelişmeleri ve yenilikleri araştırarak danışmanlık rollerini gerçekleştirme konusunda oldukça önemli bir konumda bulunmaktadır.

#### **KAYNAKLAR**

**Abdel-Latif ME, Bajuk B, Ward M, Oei JL, Badawi N, NSW et al.** Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Premature Infants Conceived After Assisted Conception: a Population Based Cohort Study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98(3):205-11.

**Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I.** The Influence of Assisted Reproduction on Family Functioning and Children's Socio-Emotional Development: Results from a European Study. Hum Reprod 2004;19(6):1480-7.

**Bassil KL, Shah PS, Barrington KJ, Harrison A, Silva OP, Lee SK.** The Changing Epidemiology of Preterm Twins and Triplets Admitted to Neonatal Intensive Care Units in Canada, 2003 to 2008. Am J Perinatol 2012;29(4):237-44.

**Bergh C, Wennerholm UB.** Obstetric Outcome and Long-Term Follow up of Children Conceived

Through Assisted Reproduction. Best Practice&Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2012;26(6):841-52.

**Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S et al.** A Multi-Centre Cohort Study of the Physical Health of 5-year-old Children Conceived After Intracytoplasmic Sperm Injection, In Vitro Fertilization and Natural Conception. Hum Reprod 2005;20(2):413-9.

**Ceelen M, Weissenbruch M, Vermeiden J, Leeuwen FE, Waal HAD.** Pubertal Development in Children and Adolescents Born After IVF and Spontaneous Conception. Hum Reprod, 2008;23(12):2791-8.

**De Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V et al.** Assisted Reproductive Technology in Europe, 2007: Results Generated from European Registers by ESHRE. Hum Reprod 2012;27(4):954-66.

- Farhi A, Reichman B, Boyko V, Hourvitz V, Ron-El R, Lerner-Geva L.** Maternal and Neonatal Health Outcomes Following Assisted Reproduction. *Reproductive BioMedicine Online* 2013;26(5):454-61.
- Fedder J, Loft A, Parner ET, Rasmussen S, Pinborg A.** Neonatal Outcome and Congenital Malformations in Children Born After ICSI with Testicular or Epididymal Sperm: a Controlled National Cohort Study. *Hum Reprod* 2013;28(1):230-40.
- Gupta CP, Nayan CN, Sharma BM.** Perinatal Outcomes among Children Born by Assisted Reproductive Techniques-a Hospital-Based Case Control Study. *MJAFI* 2012;68(2):132-5.
- Hammadeh ME, Kubilay E, Rosenbaum P, Schmidt W.** Comparison Between Children Born After Natural Conception and Those Born After Assisted Reproduction Technology: A Review of the Literature and Results from our Survey. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2007;8(1):94-110.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C.** Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: a Systematic Review and Metaanalysis. *Human Reproduction Update* 2013;19(4):330-53.
- Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK.** Fertility Treatment and Childhood Cancer Risk: a Systematic Meta-Analysis. *Fertil Steril* 2013;100(1):150-61.
- Hart R, Norman RJ.** The Longer-Term Health Outcomes for Children Born as a Result of IVF Treatment. Part II-Mental Health and Development Outcomes. *Human Reproduction Update* 2013;19(3):244-50.
- Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC.** Perinatal Outcome of Singleton and Twins After Assisted Reproduction: a Systematic Review of Controlled Studies. *Br Med J* 2004; doi: 10.1136/bmj.37957.560278.EE.
- Hjelmstedt A, Widstrom A-M, Wramsby H, Matthiesen A, Collins A.** Personality Factors and Emotional Responses to Pregnancy among IVF Couples in Early Pregnancy: a Comparative Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(2):152-61.
- Ho C, Peng F, Chen H, Lien Y, Chen S, Yang Y.** Twin Pregnancies Conceived by assisted Reproductive Technology: Maternal and Perinatal Outcomes. *Taiwanese J Obstet Gynecol* 2005;44(4):332-7.
- Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Væth M, Ernst E, Nielsen LF et al.** Cerebral Palsy among Children Born After in Vitro Fertilization: the Role of Preterm Delivery-a Population-Based, Cohort Study. *Pediatrics* 2006;118(2):475-82.
- Jadva V, Imrie S.** Children of Surrogate Mothers: Psychological Well-Being, Family Relationships and Experience of Surrogacy. *Hum Reprod* 2014;29(1):90-6.
- Katz P, Nachtigall R, Showstack J.** The Economic Impact of the Assisted Reproductive Technologies. *Nature Cell Biology & Nature Medicine* 2013; 29-32;doi:10.1038/ncb-nm-fertility29.
- Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C.** Randomized Single Versus Double Embryo Transfer: Obstetric and Pediatric Outcome and a Cost-Effectiveness Analysis. *Hum Reprod* 2006;21(1):210-6.
- Kouivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, R-Jarvelin M.** Growth, Psychomotor Development and Morbidity up to 3 Years of Age in Children Born After IVF. *Hum Reprod* 2003;18(11):2328-36.
- Kovacs GT, Wise S, Finch S.** Functioning of Families with Primary School-Age Children Conceived Using Anonymous Donor Sperm. *Hum Reprod* 2013;28(2):375-84.
- Land JA, Evers JL.** Risks and Complications in Assisted Reproduction Techniques: Report of an ESHRE Consensus Meeting. *Hum Reprod* 2003;18(2):455-7.
- Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C.** Children Conceived Using ICSI do not have an Increased Risk of Delayed Mental Development at 5 Years of Age. *Hum Reprod* 2003;18(10):2067-72.
- Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN.** Imprinting Diseases and IVF: Danish National IVF Cohort Study. *Hum Reprod* 2005;20(4):950-4.
- Moini A, Shiva M, Arabipour A, Hosseini R, Chehrizi M, Sadeghi M.** Obstetric and Neonatal Outcomes of Twin Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology Compared with Twin Pregnancies Conceived Spontaneously: a Prospective Follow-Up Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;165(1):29-32.
- Möröy P, Yörük Ö.** Yardımcı Üreme Tekniklerinde Perinatal Sonuçlar. Editörler: Çiçek MN, Mollamahmutoğlu L. A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri. Ankara:Palme Yayıncılık;2009. p.413-21.
- Nekkebroeck J, Bonduelle M, Desmyttere S, Broeck WV, Ponjaert-Kristoffersen I.** Mental and Psychomotor Development of 2-year-old Children Born After Preimplantation Genetic Diagnosis/Screening. *Hum Reprod* 2008;23(7):1560-6.
- Özer EA, Türkoğlu E, Ballı T, Sütçüoğlu S, Erdemir A, Coşlar H ve ark.** Yardımcı Üreme Teknikleri ile Sağlanan Gebeliklerden Doğan Bebeklerde Yenidoğan Ölüm Oranı ve Kısa Dönemdeki Seyri. *Turk Arch Ped* 2011;46(1):37-41.
- Pinborg A, Henningsen AKA, Malchau SS, Loft A.** Congenital Anomalies After Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2013;99(2):327-32.
- Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, Squires J, Verte D, Heimann M et al.** Psychological Follow-up Study of 5-year-old ICSI Children. *Hum Reprod* 2004;19(12):2791-7.
- Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K.** Neurological Sequelae in Children Born After In-vitro Fertilisation:a

Population-Based Study. The Lancet 2002;359(9305):461-65.

**Tekşam Ö, Karamürsel BS, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G ve ark.** İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu ile Doğan Bebeklerde Konjenital Anomali Sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47(2):92-95.

**Türk Neonatoloji Derneği Yardımlı Üreme Teknikleri ve Çoğul Gebelikler Çalışma Grubu.** Yardımlı Üreme Tekniklerinin Neonatal Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010;53:258-66.

**Üremeye Yardımcı Tedavi Uygulamaları ve Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezleri Hakkında Yönetmelik.** 30.09.2014 tarihli Resmi Gazete, Sayı: 29135.

**Williams C, Sutcliffe A.** Infant Outcomes of Assisted Reproduction. Early Human Development 2009;85(11):673-7.

**Yang X, Li Y, Li C, Zhang W.** Current Overview of Pregnancy Complications and Live-Birth Outcome of Assisted Reproductive Technology in Mainland China. Fertil Steril 2013;101(2):385-91.

**Yeung EH, Druschel C.** Cardiometabolic Health of Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. Fertil Steril 2013;99(2):31826.

**Yin L, Hang F, Gu L, Xu B, Ma D, Zhu G.** Analysis of Birth Defects among Children 3 Years After Conception through Assisted Reproductive Technology in China. Birth Defects Research (Part A) 2013;97(11):744-9.