

Araştırma Makalesi

Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg 2022; 15(3):458-464

doi: 10.26559/mersinsbd.1092509

Yardımcı üreme tekniklerinin ikiz prematürelerin morbidite ve mortalitesine olan etkisi

 Burak Ceran¹,  Ufuk Çakır¹,  Ali Ulaş Tuğcu¹,  Cüneyt Tayman¹

¹ Sağlık Bilimleri Ü., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Yardımcı üreme tekniği (YÜT) sonucu oluşan gebeliklerden doğan ikiz bebeklerin spontan gebelik sonucu olan ikiz bebeklere oranla klinik olarak daha riskli olduğu düşünülmektedir. Ancak YÜT gebelikler sonucunda doğan prematüre bebeklerdeki riskler konusunda bilgiler sınırlıdır. Çalışmamızda YÜT ve spontan gebeliklerden doğan ikiz prematüre bebekler klinik sonuçlar açısından karşılaştırıldı. **Yöntem:** Çalışmamıza Eylül 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında ünitemizde yatan ve 32. gebelik haftası altında doğan tüm ikiz prematüre bebekler dahil edildi. Spontan ve YÜT gebelikler sonucunda doğan prematüre ikiz bebeklerin demografik ve klinik sonuçları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya spontan ikiz grubunda 116 (81.6%) ve YÜT ikiz grubunda 26 (18.4%) olmak üzere toplam 142 prematüre ikiz dahil edildi. YÜT ve spontan ikiz grupları arasında demografik ve klinik özellikler benzer olarak bulundu ($p>0,05$). **Sonuç:** Çalışmamızda YÜT gebelikler sonucu doğan prematüre bebeklerin spontan olanlara göre ek riske sahip olmadıkları saptandı. Bu sonuç prematürelerde klinik sonuçların ana belirleyicisinin gebelik haftası ve doğum ağırlığı olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, ikiz, morbidite, mortalite, yardımcı üreme tekniği

Yazının geliş tarihi: 24.03.2022

Yazının kabul tarihi: 06.06.2022

Sorumlu yazar: Burak Ceran, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üniversiteler Mahallesi, 1604 cad. Yenidoğan Kliniği, Ankara, Türkiye, Tel: 0312 5526000, E-posta: ceran_burak@yahoo.com

The effect of assisted reproductive technology on morbidity and mortality of twin premature

Abstract

Aim: It is thought that twin neonates born from pregnancies resulting from assisted reproductive technology (ART) are clinically riskier than twin neonates born from spontaneous pregnancy. However, information on the risks in premature infants born as a result of ART pregnancies is limited. In our study, premature twin infants born from ART and spontaneous pregnancies were compared to clinical outcomes. **Method:** All premature twin infants hospitalized in our unit between September 2017 and September 2019 and born under 32 weeks of gestation were included in our study. Demographic and clinical results of premature twins born as a result of spontaneous and ART pregnancies were compared. **Results:** A total of 142 premature twins, 116 (81.6%) in the spontaneous twin group and 26 (18.4%) in the ART twin group, were included in the study. Demographic and clinical features were similar between ART and spontaneous twin groups ($p>0.05$). **Conclusion:** Our study determined that premature infants born due to ART pregnancies did not have any additional risk compared to spontaneous infants. This result shows that the main determinants of clinical outcomes in premature infants are gestational week and birth weight.

Keywords: Premature, twin, morbidity, mortality, assisted reproductive technique

Giriş

Son kırk yılda yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) uygulamaya girmesi ile gebelik oranları artmıştır. Ayrıca YÜT ikiz doğum insidansının %1-4'e kadar yükselmesine de sebep olmuştur. Gebelik oranlarında artışa neden olmasına rağmen, YÜT sonucunda gebe kalan annelerin ileri yaşta olması, yüksek doz ilaç kullanımı, birden fazla embriyo transferi bazı olumsuz sonuçlara da neden olabilmektedir. YÜT sonucunda gebe kalan kadınlarda gestasyonel diyabet, gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi riskinde artış söz konusudur. Ayrıca, özellikle prematüre doğum riskinde artış ve prematüreliliğin getirdiği riskleri de beraberinde getirmektedir.¹

Yaklaşık her 10 ikizden 1'i 32. gebelik haftasından (GH) önce doğmaktadır. YÜT ile erken doğum riskinin artması morbidite ve mortalite için daha riskli olan <32 GH doğan prematüre bebeklerin sayısında artışa neden olmaktadır.² YÜT ya da spontan gebelik sonrası doğan ikiz bebeklerin aynı GH'da olmasının perinatal sonuçları değiştirip değiştirmeyeceği konusu halen netlik kazanmamıştır. Genellikle YÜT ve spontan ikiz

çalışmalarında 22-42. GH gibi geniş bir GH'da doğan bebeklerin sonuçları değerlendirilmiştir.^{1,3} Özellikle morbidite ile mortalite için riskli olan <32 GH'da doğan ve YÜT sonucu oluşan prematüre ikiz bebeklerin spontan ikiz bebeklere göre riskli olup olmadığı konusu yeterince araştırılmamıştır. Bu yüzden, çalışmamızda YÜT ve spontan gebelikler sonrası 32. GH altından doğan prematüre ikiz bebeklerin klinik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma dizaynı

Çalışmamız retrospektif kohort olarak Eylül 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemize (YYBÜ) yatan prematüre bebeklerde gerçekleştirildi. GH <32 haftada doğan tüm prematüre ikiz bebekler çalışmaya dahil edildi. Majör konjenital anomalisi olan, tekil ve üçüz bebekler, ≥32 GH'da doğan bebekler çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen prematüre ikiz bebekler gebelik oluşum şekline göre YÜT ve spontan ikiz olarak gruplara ayrıldı.

Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri medikal kayıtlardan elde edildi. Çalışma öncesi yerel etik kuruldan onam alındı. Çalışmaya dahil olan tüm yazarlar Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun olarak çalışmayı gerçekleştirdi.

Demografik ve klinik özellikler

YÜT ve spontan ikiz olan gruplarda, anne yaşı, GH, doğum ağırlığı (DA), cinsiyet, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA; small for gestational age)⁴, maternal hipertansiyon/diabetes, antenatal steroid uygulanması, doğum şekli (sezaryen yada vajinal doğum), 1. ve 5. dakika Apgar skoru, erken neonatal sepsis (ENS; postnatal ≤ 3 günde olan sepsis), geç neonatal sepsis (GNS; >3 günlerde olan sepsis)⁵, respiratuvar distres sendromu (RDS)⁶, oksijen destek ihtiyacı süresi non-invaziv ventilasyon (NIV) ve invaziv MV süresi, bronkopulmoner displazi (BPD; orta/ağır)⁷, tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP)⁸, intraventriküler kanama (IVK) (Evre ≥ 3)⁹, nekrotizan enterokolit (NEK) (Evre ≥ 2)¹⁰, hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (PDA)¹¹, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı, YYBÜ yatış süresi, mortalite gibi demografik ve klinik özellikler kayıt edildi. YÜT ve spontan ikiz olan gruplar demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı

İstatistik analiz

Tıbbi kayıtlardan elde edilen demografik ve klinik veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 16.0 istatistiksel program kullanılarak yapıldı. Ölçülen değerlerin normal dağılıma uygunlukları hem grafiksel hem de Shapiro-wilk testi ile belirlendi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı. Eğer, P değeri <0.05 ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 142 ikiz prematüre bebek (GH: 28 ± 1.1 hafta, DA: 1083 ± 218 g) dahil edildi. Spontan ikiz grubuna 116 (81.6%) ve YÜT ikiz grubuna 26 (18.4%) prematüre bebek dahil edildi. YÜT ikiz ve spontan ikiz grupları arasında demografik ve klinik karakterler açısından anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Verilerin istatistiksel analiz sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

Değişkenler	Spontan ikiz grubu (n=116, 81.6%)	YÜT ikiz grubu (n=26, 18.4%)	p
Anne yaşı, yıl ^a	28 \pm 5.6	30.8 \pm 6.9	0.218
Maternal hipertansiyon, n (%)	0 (0)	1 (3.8)	0.327
Maternal diabetes, n (%)	4 (3.4)	0 (0)	0.340
Antenatal steroid, n (%)	73 (63)	18 (69)	0.718
Gestasyon yaşı, hafta ^a	28.1 \pm 11	27.7 \pm 1.2	0.564
Doğum ağırlığı, g ^a	1069 \pm 218	1145 \pm 212	0.110
SGA, n (%)	10 (8.6)	1 (3.8)	0.310
Sezaryen doğum, n (%)	112 (96.5)	26 (100)	0.144
1. dakika Apgar skoru ^b	5 (2)	5 (2)	0.756
5. dakika Apgar skoru ^b	7 (2)	7 (2)	0.895
Erkek cinsiyet, n (%)	60 (51.7)	15 (57.6)	0.588

^a mean \pm standart deviyasyon, ^b median (çeyrekler arası)

YÜT, yardımcı üreme teknik; SGA: gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı;

Tablo 2. Çalışma gruplarının klinik özellikleri yönünden karşılaştırılması

Değişkenler	Spontan ikiz grubu (n=116, 81.6%)	YÜT ikiz grubu (n=26, 18.4%)	p
ENS, n (%)	3 (2.5)	0 (0)	0.083
GNS, n (%)	21 (18.1)	5 (19.2)	0.908
RDS, n (%)	88 (75.8)	19 (73)	0.776
Oksijen ihtiyacı, gün ^a	25.6±12.4	22.5±16.7	0.437
NIV süresi, gün ^a	7.9±5.9	6.9±4.4	0.523
MV süresi, gün ^a	3.0±2.7	2.7±2.2	0.119
BPD, n (%)	20 (17.2)	6 (23)	0.208
ROP, n (%)	11 (9.4)	1 (3.8)	0.090
IVK, Evre ≥3, n (%)	16 (13.7)	3 (11.5)	0.473
NEK, Evre ≥2, n (%)	2 (1.7)	0 (0)	0.158
PDA, n (%)	57 (49.1)	15 (57.6)	0.086
Tam enteral beslenme, gün ^a	15.8±6.3	14.8±3.7	0.440
YYBÜ yatış süresi, gün, ^a	54.3±31.7	53.3±22.6	0.858
Mortalite, n (%)	21 (18.1)	3 (11.5)	0.195

^a Mean ± standard deviation, YÜT, yardımcı üreme teknik; BPD, bronkopulmoner displazi; ENS, erken neonatal sepsis; IVK, intraventriküler kanama; MV, mekanik ventilasyon; GNS, geç neonatal sepsis; NEK, nekrotizan enterokolit; YYBÜ, yenidoğan yoğun bakım ünitesi; NIV, non-invaziv ventilasyon; PDA, patent duktus arteriozus; RDS, respiratuvar distres sendrom; ROP, prematüre retinopatisi.

Tartışma

Çalışmamızda 32. GH altındaki prematüre ikiz gebelikler değerlendirildi. Term, erken term (37^{0/7}- 38^{6/7} hafta) ve geç prematüre (34^{0/7}-36^{6/7} hafta) bebeklere göre morbidite ve mortalite açısından daha riskli olan <32 GH'daki prematüre hasta popülasyonumuz YÜT ikiz ve spontan ikiz olarak gruplara ayrıldı. Gruplar arasında demografik özellikler, morbidite ve mortalite dahil klinik sonuçlar benzer bulundu.

Güler ve ark. ikiz bebeklerin %66.6'sının YÜT gebelikler sonucunda, %33.4'ünün ise spontan gebelikler sonucu oluştuğunu bildirmiştir.¹² Bizim sonuçlarımızda ise YÜT oranı %18.4 ve spontan ikiz oranı %81.6 olarak bulundu. Bu oran merkezlerin YÜT uygulama sıklığı, perinatoloji kliniğinin izlem protokolü ve

ilgili merkezin ileri seviye sağlık kuruluşu olmasından etkilenebilir. İkiz gebelikler maternal ve perinatal mortalitenin yüksek olması nedeniyle riskli gebelikler olarak değerlendirilmektedir. YÜT sonrasında oluşan ikiz gebelik sıklığı arttığı için prematüre doğum ve buna bağlı risklerde artış gözlemlenebilmektedir.^{12,13} Hatta, YÜT sonucu gebeliklerden doğan çoğul bebeklerin yoğun bakımda daha uzun süreli yattıkları, daha ciddi sorunlar yaşadıkları ve tedavi maliyetlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁴ YÜT ve spontan ikizleri karşılaştıran çalışmalar mevcut olmasına rağmen, bu çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir.

YÜT sonrası çoğul gebeliklerin maternal ve fetal sonuçlarının spontan çoğul gebeliklere göre anlamlı derecede kötü olduğunu belirten çalışmalar varken, istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını

gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalar sıklıkla term, terme yakın ya da tüm GH'ları değerlendiren çalışmalardır.^{1,3,12,15} Daha spesifik olarak YÜT ile oluşan gebeliklerde, <32 GH'da doğan prematürelere morbidite ve mortalitesine etkisini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır.

YÜT ve spontan ikiz çalışmalarında maternal yaştan YÜT olan grupta daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni genç yaşta bebek sahibi olamayan annelerin daha ileri yaşlarda YÜT ile gebe kalmalarından kaynaklanmaktadır.^{1,16} Çalışmamızda ise YÜT ikiz grubunda anne yaşı yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Benzer sonuçlar başka klinik çalışmalarda da elde edilmiştir.^{12,17}

Literatürde YÜT gebeliklerde spontan çoğul gebeliklere oranla sezaryen doğum oranı yüksek olarak bildirilmiştir.^{18,19} Ülkemizden yapılmış çalışmalarda da sonuçlarımıza benzer şekilde YÜT ve spontan ikiz gebeliklerde sezaryen doğum oranları yüksek bulunmuş ama gruplar arasında bu oranların benzer olduğu rapor edilmiştir.^{12,20} Bunun nedeni çoğul gebeliklerin sıklıkla sezaryen doğum için bir endikasyon nedeni olarak görülmesinden kaynaklanmaktadır.

YÜT sonucu gebeliklerden doğan prematürelere maternal hastalık açısından risk artabilmektedir. Ancak, çalışmamızda olduğu gibi YÜT maternal hastalık riskini artırmayabilir. Maternal hastalık açısından gruplar arası fark olmamasının muhtemel nedeni maternal hastalıkların daha sıklıkla 3. trimesterde ortaya çıkması olabilir. Çalışma grubu hastalarımız, 3. trimesterde olmadığı için maternal hastalık açısından sonuçlar benzer bulunmuş olabilir.^{1,13,21} Ayrıca, gruplarda GH ve DA benzer bulunmuştur. Oysa bazı çalışmalarda, GH ve DA'nın YÜT sonucu gebeliklerde daha düşük olduğu bildirilmiştir. YÜT gebeliklerde 3. trimesterde artan maternal hastalık ve plasental risklerden dolayı preterm eylemde artış, maternal ve fetal riskler artarak preterm doğuma ve bu da daha düşük GH ve DA'na neden olacaktır.^{1,13,22} Çalışma popülasyonumuzda benzer maternal ve fetal risklerden dolayı YÜT ve spontan ikiz

gruplarında GH ve DA'nın benzer bulunduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuçlarımız literatürdeki bazı çalışmalarla benzerlik göstermektedir.^{12,23,24}

Perinatal morbidite ve mortalite GH ile ters orantılıdır.²⁵ YÜT'nin özellikle <32 GH'da etkisi tam olarak bilinmemektedir.²⁶ Mortalite açısından YÜT sonucu gebeliklerden doğan yenidoğanların morbidite ve mortalite için daha riskli olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu durum GH azaldıkça değişebilir. YÜT sonucu gebelikten doğan ikiz prematürelere spontan ikize göre daha düşük perinatal mortalite söz konusu olabilir. Muhtemel nedeni, YÜT sonucu gebeliklerden doğan ikizler spontan ikizlere kıyasla daha düşük oranda monozigotik ikiz olarak doğmasına bağlı olabilir. Bunun sonucu olarak, monokoryonik ikizlerde, dikoryonik ikizlere kıyasla ikizden ikize transfüzyon sendromu insidansının yüksek olmasıyla açıklanmaktadır.²⁶ Bizim verilerimizde mono/dikoryonik bilgisi bilinmemektedir. YÜT gebelikler prematürite riskini artırsa da aynı GH'da olan spontan ikizlere göre artmış mortalite söz konusu olmayabilir.^{3,26} Sonuçlarımızda bu bilgiyi desteklemektedir. Bu yüzden, özellikle prematüre bebeklerde mortaliteyi etkileyen ana faktör YÜT'den ziyade GH ve DA'dır.^{3,26}

Mevcut hasta popülasyonumuz olan çok düşük doğum ağırlığına sahip hastalar birçok morbidite (RDS, BPD, ROP, IVK, NEK, PDA v.s.) açısından risk altındadırlar.²⁵ Güncel tedavi yaklaşımlarındaki gelişmelere ve prematüreliliğin getirdiği riske ek olarak, YÜT sonucu gebeliklerden doğan ikizlerin spontan ikizlere göre morbidite açısından ek risk taşıyıp taşımadığı halen netlik kazanmamıştır.^{26,27} Tüm GH'larının incelendiği bir çalışmada RDS, MV, mortalite ve ağır morbidite açısından YÜT sonucu gebelik ile spontan gebelikten doğan ikizlerde sonuçlar benzer bulunmuştur.³ Daha spesifik olarak <32 GH'da morbidite ve YÜT ilişkisi konusunda bilgi yetersizdir.

Çalışmamızda <32 GH'da doğan prematürelere, YÜT ya da spontan gebelik sonrası ikiz olmanın prematüre morbiditeleri açısından risk oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Bunun muhtemel

nedeni, 3. trimesteri yaşamamış bir prematüre grup olması ve maternal ile plasental faktörlerden etkilenmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, prematüre morbidite ve mortalitesini etkileyen antenatal steroid, GH ve DA gibi temel risklerin gruplarda benzer olması, her iki grupta klinik sonuçların benzer olmasını açıklamaktadır. Sonuçlarımıza göre, benzer prenatal risk faktörleri ile doğan ve benzer postnatal bakım şartlarına sahip bu bebekler YÜT veya spontan ikiz olmasından bağımsız olarak, benzer GH ve DA nedeniyle benzer klinik sonuçlarla karşı karşıyadır.

Çalışmamız tek merkezden olması, retrospektif ve az sayıda hasta içermesinden dolayı kısıtlılıklara sahiptir. Ayrıca, YÜT'nin hangi teknikle yapıldığı, ikiz ikiz transfüzyonu, mono ya da dikoryonik bilgisi, plasental patoloji gibi veriler eksiktir.

Sonuç

Sonuç olarak, YÜT ile oluşan gebelik sonrası doğan bebeklerde bazı olumsuz klinik sonuçlar görülebilmektedir. Ancak, sonuçlarımızda YÜT sonucu gebeliklerden doğan 32. GH altındaki prematüre ikizlerin spontan ikizlere göre ek risk taşımadıkları bulunmuştur. Özellikle çok düşük ağırlıklı prematüre bebeklerde YÜT'nin morbidite ve mortaliteye etkisi konusunda yeterli bilgi olmadığı düşünülürse bu grup hastalarla ilgili daha geniş seriye sahip çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Yazar katkısı: Konsept: B.C., U.Ç., Literatür Tarama: B.C., U.Ç., Tasarım: B.C., U.Ç., Veri toplama: B.C., U.Ç., Veri analizi ve yorumlama: C.T., A.U.T., Makale yazımı: B.C.; U.Ç., C.T., İçeriğin eleştirel incelenmesi: C.T., A.U.T.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Mali destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Özçil MD. İkiz Gebelikler ve Yardımcı Üreme Teknikleri ile Oluşan İkiz Gebeliklerin Feto-maternal Etkilerinin Karşılaştırılması. *J Acad Res Med.* 2021;11(1):17-23.
2. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod.* 2010;25(4):1035-43.
3. Lin D, Li P, Fan D, et al. Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamnionic twin pregnancies: A seven-year retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100(1):162-169.
4. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
5. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6):523-8.
6. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(1): S45-S54.
7. Tayman C, Cakir U, Yucel C, Bekmez BO. Is Endocan a Novel Diagnostic Marker for the Severity of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants? *Arch Bronconeumol.* 2019;55(9):465-471.
8. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
9. Allan WC, Volpe JJ. Periventricular-intraventricular hemorrhage. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):47-63.
10. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon

- clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.
11. Cakir U, Tayman C. A Mystery of Patent Ductus Arteriosus and Serum Osmolality in Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2019;36(6):641-646.
 12. Güler AE, Pehlivan H, Korucuoğlu Ü, Çakmak B, Şahin S, Asyalı Biri A. Spontan ve Yardımcı Üreme Tekniği ile Oluşan İkiz Gebeliklerin Perinatal Sonuçları. *Gaziosmanpaşa Üniv. Tıp Fak. Derg.* 2016;8(4):256-262.
 13. Yaşar BN, Terzioğlu F. Yardımcı Üreme Tekniklerinde Perinatal Sonuçlar. *Anadolu Hemş. ve Sağ. Bil. Derg.* 2016;19(2):139-144.
 14. Mutlu B, Korkmaz A, Yiğit S, Yurdakök M, Tekinalp G. Yardımcı üreme teknolojisi ile doğan bebeklerde Yeni Ballard Skorlaması ile gebelik yaşının belirlenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2010;53(2): 98-106.
 15. Çakar E, Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Çetinkaya M, Güzeltaş A, Arslan G. Features of multiple pregnancies obtained by in vitro fertilization or spontaneously. *Pediatr Int.* 2014;56(5):735-741.
 16. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1039-1045.
 17. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, et al. IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: a prospective follow-up study. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(3):422-428.
 18. Güney M, Oral B, Mungan T, Ozbasar D. İn vitro fertilizasyon sonrası ikiz gebeliklerin antepartum, intrapartum ve perinatal sonuçları. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2006;7(2):115-9.
 19. Baxi A, Kaushal M. Outcome of twin pregnancies conceived after assisted reproductive techniques. *J Hum Reprod Sci.* 2008;1(1):25-28.
 20. Ramoğlu M, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Aldemir E. Kendiliğinden ve in vitro fertilizasyonlu çoğul gebeliklerden erken doğan bebeklerin doğum öncesi ve bedensel büyüme özellikleri. *Türk Ped Arş.* 2014;49:17-24.
 21. Özkan ZS, Atılgan R, Atlı H, İlhan R, Şimşek M, Sapmaz E. Yardımcı Üreme Teknikleriyle Elde Edilen Çoğul Gebeliklerin Perinatal Akıbeti. *J Kartal.* 2013;24(3):151-156.
 22. Tosun Ö, Yüksel Karatoprak E, Ovalı HF. Yardımcı Üreme Teknikleriyle Oluşan Çoğul Gebeliklerin Değerlendirilmesi ve Postnatal Maliyet Analizi. *Anadolu Klin. Tıp Bil. Derg.* 2018;23(3):177-182.
 23. Çağhyan E, Sarıdaş Demir S, Özmen S, ve ark. İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Spontan Dikoryonik Diamniotik (DDA) İkiz Gebeliklerinde Obstetrik ve Perinatal Sonuçların Karşılaştırılması. *TJRMS.* 2020;4(3):73-77.
 24. Wang AY, Safi N, Ali F, et al. Neonatal outcomes among twins following assisted reproductive technology: an Australian population-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):320.
 25. Victora JD, Silveira MF, Tonial CT, et al. Prevalence, mortality and risk factors associated with very low birth weight preterm infants: an analysis of 33 years. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(3):327-332.
 26. Chughtai AA, Wang AY, Hilder L, et al. Gestational age-specific perinatal mortality rates for assisted reproductive technology (ART) and other births. *Hum Reprod.* 2018;33(2):320-327.
 27. Yarci E, Alyamac Dizdar E, Oncel MY, et al. Successful management of twin anemia/polycythemia sequence by syngeneic partial exchange transfusion. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):251-254