


DOI: 10.38136/jgon.875045

**Üremeye yardımcı tedavi uygulamalarının gebelik sonuçları****Pregnancy related outcomes of asissted reproductive technologies**Nafiye YILMAZ<sup>1</sup>Pınar Gülşen ÇOBAN<sup>2</sup> Orcid ID:0000-0002-4041-297X Orcid ID:0000-0003-1366-5442<sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tüp Bebek (ÜYTE) Kliniği, Ankara, Türkiye<sup>2</sup> Özel Ankara Tüp Bebek Merkezi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Tedavi gebeliklerinin spontan gebeliklere göre daha olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçlara yol açabildiği bilinmektedir. Ancak bu durumun primer olarak subfertilite ya da üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE/ART) teknikleri ile ilişkili olduğu konusu tartışmalıdır. ÜYTE/ART gebeliklerinde perinatal olumsuz sonuçların daha çok çoğul gebelikler ve çoğul gebeliğe bağlı komorbiditeler üzerinde yoğunlaştığı göz önünde bulundurulduğunda, tek embryo transferi (SET) stratejisine uyulması ve ÜYTE/ART gebeliklerinin yakın antenatal takibe alınması perinatal sonuçlarda nispeten bir iyilik hali oluşturacaktır.

**Anahtar kelimeler:** ÜYTE, gebelik, perinatal sonuçlar**ABSTRACT**

Assisted reproductive technology (ART) is a promising technique in infertility management while the influence of the ART technique or the subfertility itself on pregnancy related outcomes following ART is still controversial. ART pregnancies are more likely to be associated with adverse obstetric and perinatal outcomes compared to spontaneously conceived pregnancies, mainly dependent on the higher rate of multiple gestations. Hence, single embryo transfer (SET) strategy and close follow-up during antenatal period should be the main attempts in order to reduce estimated perinatal risks in women undergoing ART.

**Keywords:** ART, pregnancy, perinatal outcome**GİRİŞ**

Günümüzde infertilite nedeniyle olan başvuru oranlarındaki artış, tedavi gebelikleri ve sonuçları üzerine yapılan çalışmaların ivme kazanmasını sağlamıştır. Tedavi gebeliklerinin spontan gebeliklere göre daha olumsuz obstetrik ve perinatal sonuçlara yol açabildiği bilinmektedir. Ancak bu durumun primer olarak subfertilite ya da üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE/ART) teknikleri ile ilişkili olduğu konusu tartışmalıdır. Son olarak; 2019 yılında yayınlanan güncel bir derlemede bu olumsuz sonuçlardan her iki faktörün de sorumlu olduğu belirtilmiştir (1).

Subfertilite sonrası gelişen gerek spontan gebelikler gerekse intrauterin inseminasyon (IUI) ve ÜYTE/ART gebelikleri; fertilitte sorunu yaşanmayan spontan gebeliklere göre farklı perinatal sonuçlarla ilişkilidir (Tablo I). Dolayısıyla; tedavi gebeliklerinde daha yakın antenatal takip ihtiyacı olduğu, hatta bazı tarama testlerinin yorumunda ÜYTE/ART gebeliklerinin daha farklı değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Zira; ÜYTE/ART gebeliklerindeki plasentasyon farklılığına bağlı olarak biyokimyasal belirteçlerde gözlenebilen değişiklikler, tarama testlerinde yalancı pozitifliğe yol açabilir (2).

**Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:**

Pınar Gülşen Çoban

Adres: Özel Ankara Tüp Bebek Merkezi/ Private Ankara IVF Center, Ankara, Türkiye

E-mail: gulsen.pinar@hotmail.com

Başvuru tarihi : 05.02.2021

Kabul tarihi : 18.04.2021

**Tablo I:** IUI/IVF/ICSI ve spontan gebelik sonuçlarının karşılaştırılması (3).

						P value					
						IUI-H vs. IVF	IUI- H vs. ICSI	IUI-H vs. SC	IUI-D vs. IVF	IUI -D vs. ICSI	IUI -D vs. SC
Singletons, N total	4,208	1,881	4,135	3,635	229,749						
Birth weight (g), mean ± SD	3,434 ± 571	3,505±590	3,356±600	3,420±574	3,515±557	< .001	1.0	< .001	< .001	< .001	1.0
Gestational age (d), mean ± SD	277.5± 13.2	278.5±13.7	275.8±15.9	277.3±13.8	278.7±12.5	< .001	1.0	< .001	< .001	.04	1.0
LBW, N (%)	203 (4.9)	92 (5.0)	281 (6.9)	193 (5.4)	7,706(3.4)	< .001	.317	< .001	< .01	.498	< .001
VLBW, N (%)	26 (0.6)	13 (0.7)	51 (1.3)	34 (1.0)	1,303 (0.6)	< .01	.11	.68	.10	.35	.48
PTB, N (%)	169 (4.1)	75 (4.0)	260 (6.4)	154 (4.3)	6,907 (3.1)	< .001	.61	< .001	< .001	.64	.08
VPTB, N (%)	24 (0.6)	15 (0.8)	58 (1.4)	41 (1.1)	1,651 (0.7)	<.001	.17	.75	.08	.90	.12
SGA, N (%)	156 (3.8)	72 (3.9)	156 (3.9)	119 (3.3)	6,164 (2.7)	.84	.31	< .001	.95	.29	< .001
LGA, N (%)	117 (2.8)	60 (3.2)	89 (2.2)	98 (2.7)	7,017 (3.1)	.07	.84	.29	.08	.30	.75
Placenta previa, N (%)	45 (1.1)	9 (0.5)	97 (2.3)	71 (2.0)	923 (0.4)	< .001	.004	< .001	< .001	< .001	.60
Hypertensive disorders, N (%)	234 (5.6)	140 (7.4)	198 (4.8)	185 (5.1)	8,577 (3.7)	.11	.36	< .001	< .001	< .001	< .001
Cesarean section, N (%)	1,165(27.7)	489 (26.0)	1,141(27.6)	932 (25.6)	45,799(19.9)	.925	.16	< .001	.20	.77	< .001
Elective cesarean, N (%)	420 (10.0)	160 (8.5)	465 (11.2)	361 (9.9)	19,503 (8.5)	.061	.94	.001	.001	.09	.98
Induction of labor, N (%)	559 (13.3)	287 (15.3)	557(13.5)	484 (13.3)	26,633(11.6)	.80	.97	.004	.06	.2	< .001
NICU, N (%)	442 (10.5)	212 (11.3)	500(12.1)	358 (9.8)	17,993 (7.8)	.08	.34	< .001	.36	.10	< .001
Perinatal mortality, N (%)	45 (1.1)	16 (0.9)	61 (1.5)	39 (1.1)	2,080 (0.9)	.10	1.0	.27	.2	.43	.80

Note: LBW: < 2,500 grams. VLBW: < 1,500 grams. PTB: gestational age < 37 weeks. NICU neonatal intensive care unit; SC = spontaneous conception; IUI-H = intrauterine insemination with partner semen; IUI-D = intrauterine insemination with donor semen; VLBW = very low birth weight; VPTB = very preterm birth. Hypertensive disorders are defined as: gestational hypertension, preeclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count (HELLP), and eclampsia. Perinatal mortality is defined as stillbirths + deaths within first week of life.

Gelişmiş ülkelerde, ÜYTE/ART sonucu doğan bebekler tüm doğumların %1,7-4'ünü oluşturmakta ve bu olguların yaklaşık %2'sinde çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir (4). ÜYTE/ART'nin obstetrik açıdan bilinen en olumsuz etkisi çoğul gebelik olmakla birlikte, tekil ÜYTE/ART gebeliklerinin de spontan tekil gebeliklere göre olumsuz perinatal sonuçlar açısından 2-3 kat daha fazla riskli olduğu bilinmektedir (5). Literatürde ÜYTE/ART gebeliklerinde PTB (preterm doğum), VPTB (erken preterm doğum), LBW (düşük doğum ağırlığı), VLBW (çok düşük doğum ağırlığı), SGA (gestasyon yaşına göre küçük infant), perinatal mortalite ve ölü doğum oranlarında artış olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (6). Obstetrik komplikasyonlar bakımından değerlendirildiğinde ise ÜYTE/ART gebeliklerinde gebeliğin hipertansif bozuklukları, plasenta previa, ablatio plasenta, üçüncü trimester kanamaları, GDM (gestasyonel diyabet), sezaryen oranı ve preterm prematüre membran rüptürü (PPROM) riskinin artmış olduğu görülmektedir (7).

ÜYTE/ART sonrası çoğul gebelik oranı %5-40 arasında değişmekle birlikte en sık olarak dikoryonik ikiz gebelik görülmektedir (8). IVF tedavisinde tek blastosist transferi yaştan bağımsız olarak %2'den az çoğul gebelik riski taşımaktadır. Bu risk iki blastosist transferi ile %39'a, klivaj evresinde iki embryo transferi ile ise %27'e çıkmaktadır (9). Literatürde IVF sonrası çoğul gebeliklerde spontan çoğul gebeliklere göre preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve konjenital anomaliler açısından benzer yada daha olumsuz sonuçlar görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (10). Ayrıca çoğul gebeliklerin artışı ile beraber çoğul gebelikte birlikte görülebilen komorbiditelerin de sıklığı artmaktadır (11).

ÜYTE/ART'de çoğul gebeliklerin ve bunlara bağlı komplikasyonların önlenmesinde tek embryo transferi (SET) en etkin yöntemdir. Ülkemizde bu amaç doğrultusunda hazırlanan ilgili ÜYTE/ART yönetmeliği maddesi gereğince; 35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamalarda tek embryo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embryo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embryo transfer edilebilmektedir (12). Bu yasal düzenleme sonrası uygulanan SET yöntemi ile gebelik oranlarının olumsuz etkilenmediği, çoğul gebelik insidansının ise azaldığı bildirilmiştir (13). Üç veya daha fazla fetüs mevcudiyetinde, perinatal mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak adına, aileye tüm fetüslerin işleme bağlı kayıp riskinin %5-12.9 civarında olduğu bilgisi verilerek multifetal gebelik redüksiyonu önerilmelidir (14).

Literatürde ÜYTE/ART gebeliklerinde abortus prevalansının %17-32,6 arasında değiştiğine dair çok sayıda çalışma mev-

cuttur (15). Retrospektif bir çalışmada, abortus oranı ovulasyon indüksiyonu sonrası %21,3; IVF sonrası %19,8, spontan gebelik sonrası ise %26,2 olarak bildirilmiştir (16). Bu konuda yapılan araştırmalar genel olarak; ÜYTE/ART gebeliklerinde abortus oranlarının spontan abortus oranlarına benzer yada hafif yüksek olduğuna işaret etmektedir.

Ektopik gebelik, spontan gebeliklerin yaklaşık olarak %1'inde görülmekte iken ÜYTE/ART gebeliklerinde bu oran yaklaşık %1-5 arasında değişmektedir (17). Genel popülasyonda 1/20.000-1/50.000 oranında görülen heterotopik gebelik prevalansı ÜYTE/ART gebeliklerinde %1'e çıkmaktadır (18). ÜYTE/ART sonrası abdominal hassasiyet şikayeti ve pozitif gebelik testi sonucu ile başvuran hastalarda; OHSS, torsiyon ve ektopik gebelik açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Yapılan bir meta-analizde; blastosist transferi sonrası ektopik gebelik riskinin, klivaj evresindeki embryo transferine göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (19). Ayrıca literatürde dondurulmuş-çözülmüş blastosist transferi yapılan siklularda ektopik gebelik riskinin fresh siklularda göre daha düşük olduğunu ve bu durumun fresh siklularda kullanılan hormonal stimülasyondan kaynaklanabileceğini ileri süren çalışmalar mevcuttur (20).

Artan yaşla birlikte; ovarian rezerv, oosit kalitesi, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında azalma gözlenmektedir (21). Ovarian yaşlanmanın genel olarak 4. dekad ortalarında başlangıç gösterdiği bilirse de IVF başarısı için cut off yaş sınırı netlik kazanmamıştır. Yılmaz ve ark. çalışmasında; 39 yaş ve üstü IVF gebeliklerinde klinik gebelik oranlarında anlamlı azalma gözlerken, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı oranında anlamlı artış olduğunu tespit etmiş ve Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde bahsi geçen cut off değerinin 40 yerine 39 yaş olarak belirlenmesinin maliyet-etkinlik açısından daha efektif olacağını öne sürmüştür (22). Ayrıca literatürde ilerleyen yaşla birlikte plasenta previa, plasenta akreata, ablatio plasenta gibi plasental patolojilerin ve ölü doğum riskinin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (23).

ICSI tekil gebelikleri standart IVF tekil gebelikleri ile karşılaştırıldığında; PTB, VPTB, LBW, VLBW ve perinatal mortalite açısından benzer ya da ICSI lehine sonuçlar elde edilmiştir (24). Konvansiyonel IVF'e göre daha olumlu perinatal sonuçlar gözlenmesinin nedeninin; ICSI'nin genellikle şiddetli erkek infertilitesi endikasyonu ile uygulanması ve dolayısıyla bu tedaviyi gören kadınların çoğunun reproduktif açıdan sağlıklı olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

FET (freeze embryo transfer) sikluları ile ilgili, obstetrik ve perinatal sonuçlar açısından fresh transfer ile benzerlik gösterdiğini

savunan çalışmalar olduğu gibi (25) fresh sıklulara göre bazı üstünlükleri olduğuna dair görüşler de mevcuttur (26). Konvansiyonel IVF/ICSI ile freeze-all stratejilerinin karşılaştırıldığı bir Cochrane metaanalizinde; kümülatif canlı doğum ve çoğul gebelik oranı açısından farklılık olmadığı, freeze-all uygulanan olgularda daha az oranda abortus görüldüğü bildirilmiştir (27). Başka bir metaanalizde; tekil dondurulmuş çözülmüş embryo transferinin fresh transfere göre antepartum kanama, PTB, SGA, LBW ve perinatal mortalite açısından daha düşük rölatif risk taşıdığı belirtilmiştir (28). Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, FET ve fresh transfer arasında ölü doğum ve perinatal mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada FET sonrası tekil gebeliğin, fresh sıklusa göre PTB ve LBW açısından daha düşük risk taşımasına karşın sezaryen oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (29). Diğer bir metanalizde; FET sıkluları fresh sıklulara göre plasenta previa, ablatio plasenta, LBW, VLBW, SGA, VPTB ve perinatal mortalite açısından rölatif olarak daha düşük risk içerirken gebeliğin indüklediği hipertansiyon, gestasyon yaşına göre büyük (LGA) infant ve postpartum kanama bakımından daha yüksek riskli bulunmuştur. Ancak gruplar arasında GDM, PPRM ve PTB açısından farklılık izlenmemiştir (30). Buna ek olarak güncel bir çalışmada; programlı FET sıklularının naturel FET sıklularına göre gebeliğe bağlı hipertansiyon, postpartum hemoraji, makrozomi ve postterm doğum ile daha yüksek oranda ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. (31).

FET sıklularındaki nispeten olumlu perinatal sonuçların, fresh sıklusa göre daha fizyolojik durumda olan endometriyal mikroçevrenin reseptivite, implantasyon, plasentasyon ve fetal gelişim üzerindeki pozitif etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (32). Fresh sıklustaki ovarian stimülasyona bağlı olarak ortaya çıkan suprafizyolojik hormon düzeylerinin endometriyal reseptivite ve embryo gelişimi arasında asenkronizasyona yol açması bu görüşü destekler niteliktedir. FET sıklularında dondurma ve çözme işlemleri sürecinde kötü kalite embryoların kendiliğinden elimine olması, geriye kalan iyi kalite embryoların daha iyi klinik sonuçlara yol açması da olası mekanizmalardan biridir (33). Diğer taraftan; FET sıklularındaki olumsuz perinatal sonuçların kriyoprezervasyon metodlarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Moleküler düzeyde incelemelerin yapıldığı çalışmalarda; dondurulmuş çözülmüş embryoların fresh embryolara göre daha çok spindle anomalileri içerdikleri (34) ve bax gene ekspresyonunda farklılıklar gösterdikleri (35) tespit edilmiştir.

Blastosist ve klivaj evre embryo transferinin karşılaştırıldığı

bir çalışmada, blastosist transferinde canlı doğum oranı (düşük düzey kanıt) ve klinik gebelik oranı (orta düzey kanıt) daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Kümülatif gebelik, çoğul gebelik ve abortus oranı açısından ise farklılık gözlenmemiştir (düşük düzey kanıt) (36). Monozigot ikiz gebelikler açısından, blastosist transferi klivaj evre embryo transferine göre anlamlı risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (37). Perinatal sonuçlar değerlendirildiğinde, blastosist transferinin PTB ve VPTB açısından daha yüksek rölatif risk içerdiği, SGA açısından ise daha düşük riskli olduğu belirtilmiştir (38). Başka bir çalışmada ise; blastosist transferi sonrası PTB, VPTB ve LGA riskinde artış izlenirken klivaj evre embryo transferinde SGA risk artışı olduğu ileri sürülmüştür (39). Blastosistin daha iyi kalitede olmasına rağmen klivaj evre embryoya göre PTB riskinin artmış olması, kültür mediumu özelliklerinin yada embryonun mediumda bekleme süresinin trofoektoderm hücrelerinde genetik ve epigenetik değişiklikler oluşturarak implantasyon ve plasentasyon defektine yol açma potansiyeli ile açıklanabilir [1].

ÜYTE/ART'de tedavi protokolleri incelendiğinde; genel IVF popülasyonunda, antagonist protokolü long agoniste göre anlamlı olarak daha düşük devam eden gebelik oranı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak subgrup analizi yapıldığında, PKOS ve poor responderlarda devam eden gebelik oranı açısından farklılık görülmemiştir (40). Toftager ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, agonist protokolde daha fazla oosit toplanmasına rağmen kümülatif canlı doğum oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (41). IVF'te perinatal sonuçların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise; agonist ve antagonist protokoller arasında PTB, LBW, VLBW, SGA ve LGA açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (42).

ÜYTE/ART uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde; IVF/ICSI gebeliklerinde spontan gebeliklere göre özellikle kardiyak septal defekt, ösofagus atrezisi, anorektal atrezi ve genital organ malformasyonları olmak üzere konjenital anomalilerde artış bildirilmiştir (43). Benzer şekilde ÜYTE/ART'de konjenital anomali riskinde artışın gözlemlendiği bir çalışmada; sonuçlar anne yaşı, parite, sigara gibi parental faktörlere göre düzeltildiğinde ICSI gebeliklerinde risk devam ederken IVF gebeliklerinde ilişkinin ortadan kalktığı gözlenmiştir (44). Yine ICSI gebeliklerinde, kalıtsal olmayan kromozomal anomaliler bakımından anlamlı risk artışı tespit edilmiştir (45). Ayrıca literatürde se-rebral palsi, mental retardasyon, dikkat eksikliği hiperaktivite sendromu ve otizm gibi nörogelişimsel bozukluklar ile ÜYTE/ART gebeliklerinin düşük oranda ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (46). Ancak bu çalışmalar detaylı incelendiğinde,

bu ilişkinin bazı subgruplarda gözleendiği yada sonuçlar çoğul gebeliklere göre düzeltiğinde ilişkinin ortadan kalktığı dikkati çekmektedir. ÜYTE/ART sonrası doğan çocukların kardiyovasküler fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda ise, yüksek kan basıncı ya da artmış açlık glukozu gibi metabolik bozukluklarda risk artışı olduğuna dair sınırlı düzeyde kanıt elde edilmiştir (47). Reprodüktif sonuçlar ele alındığında, şiddetli erkek infertilitesi nedeniyle ICSI uygulanan çiftlerin erkek çocuklarında sperm parametrelerinde anlamlı azalma izlenirken; kız çocuklarında FSH, LH, AMH düzeyleri ve antral folikül sayısı açısından olumsuz bir etkilenme tespit edilmemiştir (48, 49). Yine literatürde, ÜYTE /ART sonrası doğan çocuklarda overall malignite riskinde artış olmadığına dair geniş kohort çalışmaları bulunmaktadır (50).

Sonuç olarak; tedavi gebeliklerinde perinatal olumsuz sonuçların daha çok çoğul gebelikler ve çoğul gebeliğe bağlı komorbiditeler üzerinde yoğunlaştığı göz önünde bulundurulduğunda; öncelikle çoğul gebeliği önleme amaçlı tedbirlerin alınması perinatal sonuçlarda nispeten bir iyilik hali oluşturacaktır. Çoğul gebelik durumunda ise; fetal redüksiyon perinatal morbiditeyi önleyici diğer bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir. Bunun yanısıra ÜYTE/ART gebelikleri; fetus sayısından bağımsız olarak antepartum kanama, artmış sezaryan oranı, gestasyonel hipertansiyon, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ve perinatal mortalite açısından risk altında olduğundan 'yüksek riskli gebelik' olarak kabul edilmeli ve yakın antenatal takibe alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Berntsen S, Soderstrom-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update*. 2019;25(2):137-58.
- Gjerris AC, Tabor A, Loft A, Christiansen M, Pinborg A. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):350-9.
- Malchau SS, Loft A, Henningsen AK, Nyboe Andersen A, Pinborg A. Perinatal outcomes in 6,338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012: the influence of ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2014;102(4):1110-6 e2.
- Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod*. 2002;17(8):2192-8.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):485-503.
- Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(2):285-301.
- Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, Bergh C, Pinborg A, Romundstad PR, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1724-31.
- Fausser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet*. 2005;365(9473):1807-16.
- Fertilisation H, Authority E. Improving outcomes for fertility patients: Multiple births. A statistical report. 2011.
- Joy J, McClure N, Cooke IE. A comparison of spontaneously conceived twins and twins conceived by artificial reproductive technologies. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(6):580-5.
- Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):330 e1- e15.
- Gazete R. Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik. *Resmi Gazete*. 2010;6:20100306-10.
- Yılmaz N, Engin-Ustun Y, Inal H, Gorkem U, Bardakci Y, Gulerman C. The impact of single embryo transfer policy on pregnancy outcomes after legislative change. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):600-2.
- Stone J, Ferrara L, Kamrath J, Getrajdman J, Berkowitz R, Moshier E, et al. Contemporary outcomes with the latest 1000 cases of multifetal pregnancy reduction (MPR). *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(4):406 e1-4.
- Talaulikar VS, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after assisted conception. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(9):566-83.
- Pezeshki K, Feldman J, Stein DE, Lobel SM, Grazi RV. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril*. 2000;74(3):504-8.

17. Kennedy R. Risks and complications of assisted conception. British Fertility Society Factsheet Leeds. 2005.
18. Ludwig M, Kaisi M, Bauer O, Diedrich K. Heterotopic pregnancy in a spontaneous cycle: do not forget about it! *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;87(1):91-3.
19. Zhang B, Cui L, Tang R, Ding L, Yan L, Chen ZJ. Reduced Ectopic Pregnancy Rate on Day 5 Embryo Transfer Compared with Day 3: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169837.
20. Londra L, Moreau C, Strobino D, Garcia J, Zacur H, Zhao Y. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization: differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril.* 2015;104(1):110-8.
21. Klein J, Sauer MV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):758-70.
22. Yilmaz N, Kara M, Coskun B, Kaba M, Erkilinc S, Yenicesu O, et al. Perinatal outcomes and cost-effectivity of the assisted reproduction pregnancies with advanced age: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(4):450-3.
23. Hung TH, Hsieh CC, Hsu JJ, Chiu TH, Lo LM, Hsieh TT. Risk factors for placenta previa in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;97(1):26-30.
24. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(2):87-104.
25. Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F, Mashayekhy M, Mohamadian F. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(12):695-700.
26. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P, Van der Elst J, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(10):2227-38.
27. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD011184.
28. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;98(2):368-77 e1-9.
29. Zhao J, Xu B, Zhang Q, Li YP. Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):51.
30. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;109(2):330-42 e9.
31. Singh B, Reschke L, Segars J, Baker VL. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril.* 2020;113(2):252-7.
32. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update.* 2014;20(6):808-21.
33. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod.* 2008;23(7):1644-53.
34. Chatzimeletiou K, Morrison EE, Panagiotidis Y, Vanderzwalmen P, Prapas N, Prapas Y, et al. Cytoskeletal analysis of human blastocysts by confocal laser scanning microscopy following vitrification. *Hum Reprod.* 2012;27(1):106-13.
35. Shaw L, Sneddon SF, Brison DR, Kimber SJ. Comparison of gene expression in fresh and frozen-thawed human preimplantation embryos. *Reproduction.* 2012;144(5):569-82.
36. Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD002118.
37. Busnelli A, Dallagiovanna C, Reschini M, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019;111(2):302-17.
38. Maheshwari A, Kalampokas T, Davidson J, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of blastocyst-stage versus cleavage-stage embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100(6):1615-21 e1-10.

39. Wang X, Du M, Guan Y, Wang B, Zhang J, Liu Z. Comparative neonatal outcomes in singleton births from blastocyst transfers or cleavage-stage embryo transfers: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):36.
40. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):560-79.
41. Toftager M, Bogstad J, Lossl K, Praetorius L, Zedeler A, Bryndorf T, et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod*. 2017;32(3):556-67.
42. Tomas C, Toftager M, Lossl K, Bogstad J, Praetorius L, Zedeler A, et al. Perinatal outcomes in 521 gestations after fresh and frozen cycles: a secondary outcome of a randomized controlled trial comparing GnRH antagonist versus GnRH agonist protocols. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(4):659-64.
43. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod*. 2009;24(2):360-6.
44. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2012;366(19):1803-13.
45. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2600-14.
46. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Svaerke C, Schieve LA, Uldall P, et al. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2115-23.
47. Hart R, Norman RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I—General health outcomes. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):232-43.
48. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Michielsens D, Van Steirteghem A, Verheyen G, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod*. 2016;31(12):2811-20.
49. Belva F, Roelants M, Vloeberghs V, Schiettecatte J, Evenepoel J, Bonduelle M, et al. Serum reproductive hormone levels and ultrasound findings in female offspring after intracytoplasmic sperm injection: first results. *Fertil Steril*. 2017;107(4):934-9.
50. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1819-27.