

# ÜREME ENDOKRİNOLOĞU GÖZÜ İLE ÇOĞUL GEBELİKLER

İbrahim ESİNLER, Hakan YARALI

Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Sağlığı Ünitesi, Ankara

## GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada son 10-15 yılda çoğul gebelikler ve doğumlarda (ikiz, üçüz ve üzeri) belirgin bir artış izlenmektedir. Bu artışın en önemli nedeni ovulasyon indüksiyonu (OI), süperovulasyon (SO), intrauterin inseminasyon (IUI) ve in-vitro fertilizasyon (IVF)/ intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI)-Embriyo transferi (ET), gamet intrafallopian transfer (GIFT), zigot intrafallopian transfer (ZIFT) gibi üremeye yardımcı tekniklerin artan oranda kullanılmasıdır<sup>(1)</sup>. Ülkemize ait kesin rakamlar olmamasına karşın, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1980 yılı ile 1997 yılı karşılaştırıldığında ikiz doğumlarda %52'lik, üçüz ve üzeri doğumlarda %404'lük bir artış tespit edilmektedir<sup>(2)</sup>.

Genel olarak bakıldığında infertilite tedavisinde kullanılan klomifen sitrat ile çoğul gebelik oranları %5-13<sup>(3)</sup>, gonadotropinler ile %10-15<sup>(4)</sup>, kontrollü ovarian hiperstimülasyon ve IUI ile %15-20<sup>(5)</sup>, GIFT ile %19-38<sup>(6)</sup>, IVF/ICSI-ET ile %16-66 arasındadır<sup>(7)</sup>. Dünyadaki çoğu IVF merkezlerinin çoğul gebelik oranları %20'nin üzerindedir<sup>(8)</sup>. Fakat transfer edilen embriyo sayısına kısıtlama getirmeyen ülkelerde (Almanya, İngiltere, Latin Amerika, İsrail ve ülkemiz Türkiye gibi) çoğul gebelik oranları %50'lere kadar yükselebilmektedir<sup>(9)</sup>.

## İnfertilite Tedavilerinde Çoğul Gebelikler Neden Bir Komplikasyon Olarak Kabul Edilmelidir?

Uzun yıllardır çoğul gebeliklerin tekiz gebeliklere oranla artmış maternal ve fetal komplikasyonlar ile birlikte oldukları bilinmektedir<sup>(10,11)</sup>. Bu artmış fetal-maternal morbidite ve mortalitenin, aile/ülke ekonomisine ve aile sosyal hayatı üzerine olumsuz

etkileri nedeni ile çoğul gebelikler bir komplikasyon olarak kabul edilmelidir<sup>(12)</sup>.

## Maternal Komplikasyonlar:

Çoğul gebeliklerde maternal morbidite ve mortalite oranları tekiz gebeliklere göre daha fazladır. Avrupa ve Latin Amerika rakamlarına göre, maternal mortalite tekizler ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 2 kat artmıştır (Avrupa'da 100,000'de 4.4-5.2'den 10.2-14.9'a<sup>(10)</sup>; Latin ülkelerinde 100,000'de 43'den 77'ye çıkmaktadır<sup>(11)</sup>).

Çoğul gebeliklerde maternal plazma volumü artmasına bağlı demir/folik asit eksikliği ve buna sekonder olarak anemi gelişme riski tekiz gebeliklere göre daha yüksektir<sup>(13,14)</sup>. İkizlerde, gebelikte indüklenmiş hipertansiyon ve preeklampsi tekizlere göre primigravidalarda 5 kat, multigravidalarda 10 kat artmıştır<sup>(15)</sup>. Üçüzlerde ise şiddetli preeklampsi 24 kat, HELLP sendromu 9 kat, ve eklampsi riski 2 kat artmaktadır<sup>(13)</sup>. Ayrıca preterm eylem, tromboembolik olaylar, idrar yolu enfeksiyonları, plasenta previa, plasenta ablasyo ve acil sezeryan (C/S) gereksinimi çoğul gebeliklerde artmıştır<sup>(15)</sup>.

Polihidramniyos insidansı da çoğul gebeliklerde artmış olup, çoğul gebeliklerin %12'sinde izlenmektedir<sup>(16)</sup>. Gestasyonel diyabet oluşumu ise direkt olarak fetus sayısı ile ilişkilidir. Tekiz gebeliklerde %3 olan insidans, ikizlerde %5-8, üçüzlerde ise %10'dan daha fazladır<sup>(13,17)</sup>. Ayrıca hiperemesis gravidarum, dermatozlar, aşırı kilo alımı ve buna bağlı oluşan bel ağrıları, kolelithiasis, dispne, postpartum abdominal esneklik, umbilikal hemiler, gastrointestinal semptomlarda artış (reflü, kabızlık vb.), postpartum izolasyon ve depresyon tekiz gebeliklere göre daha fazladır<sup>(15)</sup>.

**Yazışma adresi:** İbrahim ESİNLER, Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kubilay sokak No: 36 06570 Maltepe-ANKARA

Tel: (0312) 232 44 00

Fax: (0312) 232 39 12

e-mail: iesinler@baskent-ank.edu.tr

Alındığı tarih: 04. 07. 2005, kabul tarihi: 19. 07. 2005

### Fetal Komplikeasyonlar:

Çoğul gebeliklere bağı fetal komplikeasyonların en sık nedeni prematüritedir<sup>(15)</sup>. Prematüriteye bağı veya izole düşük doğum ağırlığı da çoğul gebeliklerde tekizlere göre daha fazladır. Çoğul gebeliklerin büyük bir bölümünde düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) , çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gram) ve aşırı çok düşük doğum ağırlığı (<1000 gram) fetuslar izlenir<sup>(18)</sup>. Ortalama doğum haftası ikizlerde 37, üçüzlerde ise 33.5 haftadır. Ortalama doğum ağırlıkları ikizlerde 2.5, üçüzlerde ise 1.8 kilogramdır<sup>(19)</sup>. Çok düşük doğum ağırlığı (<1500 gram) fetal komplikeasyonların oldukça arttığı bir sınır olup, ikizlerin %10'unda, üçüzlerin %25'inde, dördüzlerin %50'sinden fazlasında izlenir<sup>(11)</sup>. Prematürite ve düşük doğum ağırlığına bağı fetal morbidite ve mortalite artmaktadır<sup>(20-25)</sup>. İkizlerde fetal mortalite tekizlere göre 6.6 kat, üçüzlerde ise 19.4 kat artmıştır<sup>(23)</sup>.

Çoğul gebeliklere bağı konjenital malformasyonlar nadirdir. Genellikle monokoryonik plasentasyona bağı olarak gelişirler (İkizden ikize transfüzyon yada bitişik ikizler). Bir İnceç çalışmasında, IVF tekiz gebeliklerinde konjenital malformasyonlar %4.7 oranında, çoğul gebeliklerde %6.3 oranında izlenmiştir<sup>(26)</sup>. Bu konjenital malformasyon oranı genel popülasyonda %3.9'dur<sup>(26)</sup>. Dhont ve ark.'nın<sup>(27)</sup> yapmış olduğu bir çalışmada, maternal yaş ve parite eşitlendiğinde IVF ikiz gebelikleri ile spontan ikiz gebelikler arasında konjenital malformasyonlar arasında fark izlenmemiştir. Yine geniş bir retrospektif kohort İnceç çalışmasında da IVF ikizlerinde malformasyon prevalansı spontan ikizlerden farklı tespit edilmemiştir<sup>(28)</sup>.

Prematüriteye bağı yenidoğanı bekleyen problemler respiratuar distres sendromu (RDS), patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi, septisemi, intraventriküler kanamalar ve konvüzyonlardır<sup>(29)</sup>. Bir çalışmada, IVF ikizlerinin %7.9'unda 5. dakika düşük Apgar skoru, %11.4'ünde evre 3-4 intrakranial-ventriküler kanama (IVK), %7.6'sın da sepsis, %9.9'unda nekrotizan enterokolit, %13.8'inde respiratuar distres sendromu (RDS) izlenmiştir<sup>(30)</sup>. RDS oranı üçüzlerde %8.9-%43.4, dördüzlerde %34.8-%75 arasındadır. IVK oranı ise üçüzlerde %7.7, dördüzlerde %8.7'dir<sup>(30)</sup>. Gestasyonel doğum haftasının kontrol edildiği lojistik regresyon analizinde, üçüz gebeliklerde prematüriteye bağı retinopati, PDA, hafif IVK (evre 1-2) tekiz gebeliklere göre daha yüksek bulunmuştur<sup>(31)</sup>. Bu nedenlerden dolayı çoğul gebeliğe

ait yenidoğanlar tekiz yenidoğanlara göre doğum sonrası yoğun bakım servisine daha fazla oranda ihtiyaç duyabilmektedirler. Tekizlerin yaklaşık %15'i, ikizlerin yaklaşık %48'i, üçüz ve üzeri çoğul gebeliklerin %78'i yoğun bakım hizmetine ihtiyaç duymaktadır<sup>(32)</sup>.

1993-2002 yılları arasında Belçika'da IVF ve non-IVF ovulasyon indüksiyonu tedavisi sonrası tekiz ve çoğul gebelikler sonucu doğan 26,656 bebeğe ait perinatal sonuçlar Tablo I'de gösterilmiştir<sup>(15)</sup>.

**Tablo I:** Belçika'da ovulasyon indüksiyonu sonrası (IVF ve non-IVF) doğan 26,656 bebeğin, bebek sayısına göre perinatal sonuçları

Karakteristik	Tekizler (No-%)	İkizler (No-%)	Üçüzler (No-%)
Doğum	17,761	4,047	270
<b>Doğumdaki gestasyonel hafta</b>			
<32 hafta	266 (1.5)	314 (7.8)	69 (25.5)
32-36 hafta	1,357 (7.6)	1,863 (46.0)	190 (70.4)
≥37 hafta	16,138 (90.9)	1,870 (46.2)	11 (4.1)
>500 gram bebek	17,761	8,094	799
<b>Doğum ağırlığı (gram)</b>			
500-999	137 (0.8)	254 (3.1)	80 (10.0)
1000-1499	153 (0.9)	388 (4.8)	152 (19.0)
1500-2499	1,089 (6.1)	3,905 (48.2)	510 (63.8)
≥2500	16,382 (92.3)	3,549 (43.8)	57 (7.1)
Konjenital malformasyonlar	354 (2.0)	246 (3.0)	28 (3.5)
Perinatal mortalite	176 (1.0)	225 (2.8)	50 (6.2)
<b>Yenidoğan morbiditesi</b>			
Endotrakeal ventilasyon	329 (1.8)	612 (7.5)	177 (22.1)
İntrakranial-ventriküler kanama (IVK)	84 (0.4)	160 (1.9)	45 (5.6)
Respiratuar distress sendromu (RDS)	284 (1.6)	650 (8.0)	163 (20.4)

Not: Tekiz, ikiz ve üçüz grupta tüm parametreler p<0.01 derecesinde anlamlı olarak farklıdır

Son yıllardaki araştırmalar, ikiz gebeliklerin prognozunu zigositeden daha ziyade koryonisitenin belirlediğini göstermiştir<sup>(33)</sup>. Monokoryonik ikizler dikoryonik ikizlere oranla daha kötü gebelik sonuçlarına sahiptir. Monokoryonik ikizlerde 24 hafta öncesi fetal kayıp, perinatal mortalite, 32 hafta öncesi preterm doğum dikoryoniklere göre daha fazladır. Monokoryonik ikizler tüm spontan ikizlerin yaklaşık %30'unu oluşturur. ART gebeliklerinde ise sadece %3.7 oranında izlenir<sup>(33)</sup>. Koryoniste gebeliğin 11-13 haftalarında, ikizler arası membranın USG ile izlenmesi ile tespit edilebilir.

### Geç Dönem Komplikeasyonlar (Çocukluk Dönemi):

Çoğul gebeliğe ait yenidoğanlarda uzun dönemde gelişimsel ve fiziksel problemler (nörolojik, görme ve işitme) izlenebilmektedir. Ayrıca öğrenmede güçlük, konuşmaya başlamada gecikme, mental retardasyon

da artmış oranda izlenir. Bu oran fetus sayısı arttıkça daha da artmaktadır. Uzun dönem etkilenme (en az bir fetus) ikizlerde %7.4, üçüzlerde %21.6 ve dördüzlerde %50 oranında izlenir<sup>(34)</sup>. Şiddetli ve orta derece etkilenme göreceli riski ikizlerde sırası ile 1.7 ve 1.3 kat artmıştır<sup>(35)</sup>. Bu oran üçüzlerde sırası ile 2.9 ve 1.7 kat artmıştır<sup>(35)</sup>. Uzun dönem nörolojik etkilenmenin en önemli nedeni serebral palsidir. Serebral palsy insidansında ikizlerde tekizlere göre 5-6 kat, üçüzlerde ise 17-20 kat artış mevcuttur<sup>(36)</sup>. Nörolojik sekeller en sık 1000 gram altı fetuslarda izlenir. 1000 gram altı bebeklerin %45'inde 8-11 yaşları arasında spesifik zeka problemleri izlenmektedir .

### Çoğul Gebelik ve Ekonomi:

Çoğul gebeliklerde maternal ve fetal komplikasyonların artmış olması direkt olarak maliyeti artırmaktadır. Maternal hospitalizasyon süresinin uzaması, maternal-fetal medikasyonun artması, bazı durumlarda cerrahi gerekliliği maliyeti artırmaktadır. Fakat maliyet artışındaki asıl faktör postpartum yenidoğan yoğun bakım maliyetidir. Ülkemizde kesin rakamlar olmasa da ABD'de ikizlerin yenidoğan yoğun bakım maliyeti tekizlere göre 4 kat, üçüzlerin ise 10 kat artmıştır<sup>(32)</sup>. 1000 gram altı yenidoğanların yoğun bakım maliyeti <1500 gram yenidoğanlara göre yaklaşık 2 kat daha fazladır<sup>(32)</sup>. Uzun dönem bakım maliyetleri karşılaştırıldığında, <1500 gram altı yenidoğanların 8 yaşına kadar ihtiyaç duyduğu bakım maliyeti normal ağırlıklı yenidoğanlara göre 17 kat daha fazladır<sup>(37)</sup>.

### Çoğul Gebelikler ve Sosyal Etkileri:

Çoğul gebeliğin ailenin sosyal hayatı üzerine etkisi pek dikkate alınmamaktadır. Çoğu durumda aile, çoğul gebelik doğumu sonrası problemleri ile baş başa bırakılmaktadır. Çoğu ailede infertilite tedavi masrafları (özellikle IVF/ICSI-ET (Birden fazla siklus tedavisi de gerekebilir)), yenidoğan postpartum bakım masrafları, maternal hospitalizasyon ve komplikasyon masraflarına bağlı maddi sıkıntı izlenmektedir. Ayrıca doğum sonrası tekiz gebeliklere göre daha fazla uykusuzluk, yer sıkıntısı, gerginlik, sorumluluk hissi ve dolayısı ile depresyon yaygın olarak izlenmektedir. Ailenin doğum sonrası sosyal hayatı (günlük aktiviteler, alış-veriş, eğlence vb.) tekiz gebeliklere göre daha fazla oranda kısıtlanmaktadır. Bu, içe kapanmaya ve bazı durumlarda toplumdan soyutlanmaya kadar ilerleyebilmektedir.

## ÇOĞUL GEBELİKLERİ ARTIRAN FAKTÖRLER

### Ovulasyon İndüksiyonu-Süperovulasyon ve Çoğul Gebelikler:

İnfertilite tedavilerine bağlı gelişen çoğul gebeliklerin 1/3'ü ovulasyon indüksiyonlarına (OI) ve süperovulasyona (SO) bağlı olarak gelişmektedir<sup>(28,38)</sup>. Ovulasyon indüksiyonu (OI) Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Grup I (hipogonadotropik hipogonadizm) ve grup II (en sık neden polikistik over sendromu (PCOS)) anovulasyon veya oligoovulasyon durumlarında ovulasyonu sağlamak için kullanılır. OI'da amaçlanan 1 veya 2 matür follikül elde edilmesidir.

Süperovulasyonda (SO) ise amaç normal ovulasyonu olan kadınlarda fekunditeyi artırmak için genellikle 2'den fazla matür follikül elde edilmesidir. SO özellikle subfertilite ve açıklanamayan infertilite durumlarında kullanılır.

WHO grup II anovulasyon olgularında klomifen sitrat (CC) genellikle ovulasyon indüksiyonu için ilk tercih edilmesi gereken ajandır. Çoğul gebelik oranı kullanılan doza ve hasta özelliklerine göre değişse de ortalama olarak bu ajan ile ikiz oranı %10'a, üçüz oranı ise %1'e yükselmektedir. Klomifen sitrata rezistans gösteren WHO grup II olgularında ise gonadotropinler tercih edilmelidir. Bu gonadotropinler sadece rekombinat FSH veya LH içeren üriner FSH'lardan oluşabilir. WHO grup I anovulasyon olgularında ise LH içeren üriner FSH'ler veya rekombinant FSH ile birlikte rekombinant LH verilmesi gereklidir. Gonadotropinler ovulasyon indüksiyonu veya süperovulasyonda farklı protokoller uygulanarak kullanılabilirler. Bu protokoller konvansiyonel step-up protokolü, düşük doz kronik step-up ve step-down protokolleridir. Konvansiyonel protokol ile çoğul gebelik oranları %25'lere çıkmaktadır. Fakat düşük doz kronik step-up protokolü ile follikül seçim fizyolojisi korunduğu için monofolliküler gelişim olmakta, bu nedenle çoğul gebelik oranları çok düşük kalmaktadır. WHO grup II anovulasyonu olan olgularda düşük doz kronik gonadotropin step-up yöntemi ile siklus başına %14.4, 6 aylık kumulatif gebelik oranları %53.1 olarak tespit edilmiştir. Çoğul gebelik oranı ise sadece %5.9'dur<sup>(39)</sup>.

Tur ve ark.'nın<sup>(38)</sup> yapmış olduğu bir çalışmada, gonadotropinlerin kullanıldığı OI ile elde edilmiş 1878 gebelik retrospektif olarak incelendiğinde, kadın yaşının ve ovulasyon indüksiyonuna cevap miktarının (follikül

gelişimi ve E2) çoğul gebelik oranını belirlemede en önemli faktörler oldukları belirlenmiştir.

### Ovulasyon İndüksiyonu-Süperovulasyonda Çoğul Gebelikleri Önleme Yöntemleri:

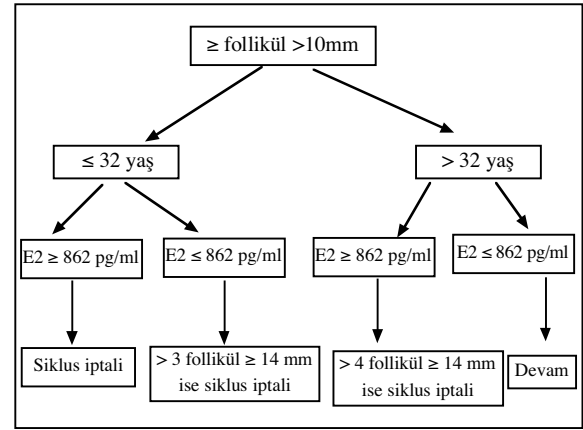
OI ve SO'da stimülasyon için kullanılacak ajan ve protokoller hasta özellikleri göz önüne alınarak seçilmeli ve tedavi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. OI'da 1 veya 2 matür follikül gelişimi için gerekli olan minimum dozda ajan (klomifen sitrat veya gonadotropinler) kullanılmadığıdır. OI ve SO'da hasta yakından takip edilmelidir. Stimülasyon süresinde serum E2 seviyeleri ve transvajinal (TV) ya da transabdominal USG ile follikül takipleri yapılmalıdır. Çoğul gebelikleri önlemek için OI veya SO'da uygulanması gereken algoritma şekil 1'de özetlenmiştir<sup>(40,41)</sup>. Siklus iptaline alternatif olarak hasta kurtarma IVF'ine alınabilir yada folliküllerin aspire edilmesi düşünülebilir. Fazla olan matür folliküllerin TV-USG eşliğinde aspirasyonunun, gebelik oranlarını etkilemeden çoğul gebelik oranını azalttığı bildirilmiştir<sup>(42)</sup>.

WHO grup I anovulasyon (Hipogonadotropik hipogonadizm) olgularında OI için klomifen sitrat ve gonadotropinlerden başka pulsatif GnRH'a'leri kullanılabilir. Bu yöntemin çoğul gebelik oranları doğal sikluslar ile benzerdir.

PCOS olgularında kilo verimi ve metformin kullanımı ile ovulasyon sağlanabilmektedir. Bu nedenle PCOS olgularında klomifen sitrat veya gonadotropin kullanmadan önce kilo verimi ve metformin kullanımı ile spontan ovulasyonlar ve gebelikler oluşturulabil-

mektedir. Bu metod ile de çoğul gebelik riski doğal sikluslara göre artmamaktadır.

PCOS olgularında bir diğer tedavi yöntemi ise transvajinal yada laparoskopi ile ovarian drilling yöntemidir. Bu yöntem ile PCOS olgularında ovulasyon sağlanabilmektedir. Ovarian drilling sonrası oluşan çoğul gebelik oranları, doğal sikluslardan fazla değildir. Fakat ovarian drilling sonrası oluşabilecek pelvik yapışıklıklar riski nedeni ile günümüzde ovarian drilling yaygın olarak kullanılmamaktadır<sup>(43)</sup>.



Şekil 1: Gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan olgularda çoğul gebelikleri önlemek için uygulanması gereken algoritma

### Üremeye Yardımcı Teknikler (ART) ve Çoğul Gebelikler:

İnfertilite tedavilerine bağlı çoğul gebeliklerin 2/3'ü üremeye yardımcı teknikler sonucu (özellikle IVF/ICSI-ET) gelişmektedir<sup>(28,38)</sup>. ABD 2000 yılı rakamlarına

Tablo II: ABD'de 2000 yılında uygulanan 81,915 ART siklusunun karakteristik özellikleri

	Maternal yaş	ET sayısı	Ortalama transfer edilen embriyo sayısı	Klinik gebelik oranı(%)	Tüm çoğul gebelikler(%)	Çoğul gebelikler(%)			
						3 ve üzeri	İkiz	Tekiz	Bilinmeyen
Tüm ART prosedürleri		81,915	3.1	37.3	35.6	15	28.0	58.5	5.9
Taze sikluslar	Tüm yaş	60,780	3.2	38.3	36.0	7.6	28.4	58.2	5.8
	<35	28,778	2.9	44.2	40.3	8.4	31.9	55.5	4.2
	35-37	14,416	3.2	39.8	35.7	8.0	27.7	58.5	5.8
	38-40	11,301	3.3	32.4	28.2	5.9	22.2	63.5	8.3
	41-42	4365	3.7	22.6	17.9	1.5	15.4	69.5	12.6
	>42	2190	3.6	13.1	12.9	1.4	11.5	67.3	19.9
Donma-çözme siklusları	Tüm yaş	11,602	3.0	25.7	25.1	5.4	19.7	67.1	7.8
	<35	6165	2.9	27.1	27.8	5.9	21.8	65.4	6.9
	35-37	2802	2.9	26.0	22.7	4.8	17.9	70.6	6.7
	38-40	1729	3.2	23.3	20.2	5.5	14.7	66.4	13.4
	41-42	567	3.3	20.8	22.9	3.4	19.5	69.5	7.6
	>42	339	3.0	17.8	20.0	1.7	18.3	73.3	6.7

bakıldığında taze ART sikluslarında kadın yaşı 35 altı olanlarda, 35 yaş üstü kadınlara göre (35 yaş üstü kadınlara transfer edilen embriyo sayısı daha fazla olmasına karşın) daha fazla çoğul gebelik oranlarına sahiptir (Tablo II)<sup>(44)</sup>. Buna rağmen, transfer edilen embriyo sayısı, kadın yaşından bağımsız olarak çoğul gebelikler ile ilişkilidir (Tablo III). 35 yaş altı kadınlarda iki embriyo transferi ile gebelik oranları %48, tekiz gebelik oranı %29'dur. İki embriyo transferi ile oluşan gebeliklerin nerede ise 1/3'ü ikiz gebeliktir (%35). Buna rağmen üçüz oranı sadece %1'dir. Üç embriyo transfer edildiğinde ise üçüz gebelik oranı %12'lere çıkmakta, buna rağmen gebelik oranında anlamlı bir artış izlenmemektedir (Tablo III)<sup>(44)</sup>. ESHRE 2002 raporuna göre, 22 Avrupa ülkesinden 538 kliniğin (258,460 siklus) çoğul gebelik oranları ve transfer edilen embriyo sayıları Tablo IV'de özetlenmiştir<sup>(44)</sup>. IVF/ICSI-ET tedavilerindeki çoğul gebelik insidansındaki artışa neden olan önemli faktörler şunlardır; infertil çiftin çocuk sahibi olma arzusu ve bu yöndeki sabırsızlığı, hekimlerin yüksek gebelik oranları istemeleri ve bu konuda yasal düzenlemelerin ve kısıtlamaların olmamasıdır. Aile en kısa sürede en az deneme ile (özellikle maliyet nedeni ile) çocuk sahibi olmak istemektedir. Bu noktada odaklandıkları tek amaç sadece çocuk sahibi olmaktır. Hekim çoğul gebelik risklerini aile ile paylaşırsa dahi aile bu noktada bu riskleri küçümsemekte yada göz ardı etmektedir.

Hekim ile aile ET öncesi transfer edilecek embriyo sayısını birlikte kararlaştırır iken genellikle fazla embriyo transferi yapılmakta, ve dolayısı ile çoğul gebelik oranları artmaktadır.

**Tablo III:** ABD'de 2000 yılı rakamlarına göre 35 yaş altı kadınlarda uygulanan taze ART sikluslarında gebelik ve çoğul gebelik oranları

Transfer edilen embriyo sayısı	n	Klinik gebelik oranı (%)	Tekiz oranı (%)	İkiz Oranı (%)	Üçüz ve üzeri oranı (%)
1	1,157	18.0	15.7	2.9	0.0
2	9,573	48.0	28.8	35.0	1.0
3	11,653	45.6	24.2	31.2	11.6
4	4,506	41.0	20.7	30.6	14.6
≥5	1,860	39.4	18.2	29.8	18.6

### ART'de Çoğul Gebeliği Önleme Yöntemleri:

ART uygulamalarında çoğul gebelik oranlarının azaltmanın en etkili yolu transfer edilen embriyo sayısının azaltılmasıdır. Transfer edilen embriyo sayısı ne kadar azaltılır ise çoğul gebelik oranları o kadar azalmaktadır. Transfer edilen embriyo sayısı 3 olduğunda üçüz gebelik oranı %8, transfer edilen embriyo sayısı 4 olduğunda üçüz riski %11 ve transfer edilen embriyo sayısı 5 olduğunda üçüz riski %15'e çıkmaktadır<sup>(45)</sup>.

Transfer edilen embriyoların sayısının körlemesine azaltmak ise klinik gebelik oranlarında anlamlı

**Tablo IV:** ESHRE bildirisine göre Avrupa ülkelerindeki transfer edilen embriyo sayıları ve çoğul gebelik oranları (2002 yılı); 258,460 siklus

Ülke	Transfer Edilen Embriyo Sayısı				Çoğul gebelikler (Doğum)(%)			
	Tek	İki	Üç	Dört	Tekiz	İkiz	Üçüz	Dördüz
Belçika	10.6	46.7	34.0	25.4				
Çek Cumhuriyeti	10.2	18.9	52.9	18.0	62.0	41.3	14.6	1.9
Danimarka					60.8	38.6	0.6	0.0
Filandiya	21.1	74.9	5.4	0.0	60.1	37.9	1.9	0.0
Fransa	13.8	42.3	37.2	6.7	59.3	37.7	3.1	0.0
Almanya	11.1	37.3	51.6	0.0	58.4	35.2	6.3	0.0
Yunanistan	10.0	20.0	32.2	37.8	58.6	39.8	1.6	0.0
Macaristan	7.8	16.9	47.6	27.7	41.6	44.4	13.1	0.9
İskandinavya	11.1	67.7	21.2	0.0	67.2	28.4	4.5	0.0
İrlanda	8.2	22.0	67.3	2.5	55.6	36.3	8.1	0.0
İtalya	11.3	31.1	40.9	16.9	57.7	33.6	8.1	0.6
Norveç					59.0	39.5	1.4	0.0
Polonya	16.3	64.0	14.8	4.8	62.0	33.2	4.9	0.0
Portekiz	12.8	30.1	45.7	11.0	51.9	42.0	5.0	1.1
Rusya	12.0	20.0	22.5	45.5	55.9	33.8	9.8	0.5
Slovenya	22.5	62.4	15.1	0.0	79.0	19.0	1.7	0.0
İspanya	8.6	16.3	45.6	29.4	48.5	40.3	10.7	0.5
İsviçre	11.2	84.3	45	0.0	60.3	38.8	0.9	0.0
İsveç	12.9	57.1	28.1	1.9	42.5	42.5	3.1	0.0
Ukrayna	6.6	15.4	15.4	59.5				
Tüm Avrupa (Genel)	11.9	39.2	39.6	8.3	79.0	44.4	14.6	1.9

düşüşlere neden olabilmektedir. IVF/ICSI-ET uygulamasında gebelik başarısını etkileyen en önemli bağımsız faktörler kadın yaşı, transfer edilen embriyoların kalitesi ve transfer edilen embriyoların sayısıdır. Bu nedenle kabul edilebilir gebelik oranlarını yakalamak için hekim hastayı bireysel olarak ele alıp, hastanın yaşına, embriyo kalitesine göre transfer edeceği embriyo sayısını belirlemelidir. Bu konuda kabul edilmiş ve yaygın olarak kullanılan yaklaşım “The Society for Assisted Reproductive Technology (SART)” ve “The American Society for Reproductive Medicine (ASRM)”’nin yayınlamış olduğu önerilerdir (Tablo V).

**Tablo V:** ASRM tarafından transfer edilmesi gereken embriyo sayısı yönünde öneriler (ASRM pratik komitesi, 1999)

İyi prognozlu kadınlar (<35 yaş, iyi embriyo kalitesi, dondurma için yeterli embriyo sayısı):
2’den fazla embriyo transferi önerilmez
Ortalamanın üzerinde prognozlu kadınlar (<35 yaş fakat dondurmak için yeterli sayıda embriyo yok): 3’den fazla embriyo transfer edilmesi önerilmez
Ortalama prognozlu kadınlar (35-40 yaş arası): 4’ten fazla embriyo transfer edilmesi önerilmez
Ortalamanın altında prognozu olan kadınlar (≥40 yaş, yada çoklu siklus başarısızlığı): 5’ten fazla embriyo transfer edilmesi önerilmez

Çoğu ülkede ART merkezlerinin SART/ASRM ve diğer komiteler tarafından önerilen bildirimlere uyup uymaması kendi insiyatüflerine bırakılmakta, bu konuda denetleme yapılmamaktadır. Bu noktada diğer bir yöntem ise ülke tarafından yasal olarak transfer edilecek embriyo sayısının belirlenmesidir. Bu kurallara uymayan kliniklere ve hekimlere ceza yaptırımını uygulanmaktadır. Buna en iyi örneklerden birisi Belçika hükümetinin yapmış olduğu uygulamadır. Bu uygulama şu şekildedir: Kadın yaşı 35 yaş ve altında ise: ilk siklusta sadece 1 embriyo transferi, ikinci siklusta tek yada 2 tane kötü kaliteli embriyo transferi, 3 ve üzeri siklularda en fazla 2 embriyo transferi. Kadın yaşı 35 üstü ve 39 yaş veya altında ise: 1. ve 2. siklusta en fazla 2 embriyo transferi, 3. ve fazlası siklularda en fazla 3 embriyo transferi. Kadın yaşı 39 ve üzeri, 42 yaş veya altı ise transfer edilen embriyo sayısında bir kısıtlama yapılmamaktadır. Belçika’da Leuvan Üniversitesi Fertilite Merkezinde yasal kısıtlamadan 1 yıl önceki IVF/ICSI-ET siklusları ile yasal kısıtlamadan 1 yıl sonraki siklus uygulamaları klinik gebelik ve çoğul gebelikler açısından karşılaştırılmıştır. Bu kurallara uyulması ile implantasyon (öncesi: %25.9;

sonrası %25.8) ve klinik gebelik oranlarında (öncesi: %37.5; sonrası %32.5) bir azalma izlenmez iken, çoğul gebelik oranlarında (öncesi: %25.9; sonrası %8.0) yaklaşık 3 katlık bir azalma sağlanmıştır<sup>(46)</sup>.

IVF-ICSI-ET uygulamalarına bağlı çoğul gebelikleri azaltmak için uygulanan bir diğer yöntem de bu uygulamaların belli şartlar altında devlet sosyal güvencesi altına alınmasıdır. Günümüzde Hollanda, İskandinav Ülkeleri, Belçika ve Fransa gibi bazı ülkelerde IVF/ICSI-ET tedavi masrafları 43 yaş altı kadınlarda, hayat boyu 6 siklus denemeye kadar sosyal güvence altına alınmıştır. Fakat aynı zamanda transfer edilen embriyo sayısında da kısıtlamaya gidilmiştir. Ailenin IVF/ICSI-ET tedavi masrafları sosyal sigorta tarafından karşılandığında, hem aile hem hekim gebelik başarısı bakımından daha az hırslı olmakta, ve bu nedenle daha az sayıda transfer edilecek embriyoya razı olabilmektedir.

Yakın zamanda ülkemizde IVF/ICSI-ET uygulamaları belirli bir oranda, bazı şartlar altında sosyal güvence kapsamına alınmıştır. Fakat halen ülkemiz tarafından uygulanan, yasal yaptırımını olan, transfer edilmesi gereken embriyo sayısını belirleyen bir protokol mevcut değildir.

### **Elektif Tek Embriyo Transferi:**

Günümüzde IVF/ICSI-ET uygulamasına bağlı çoğul gebelikleri azaltmada elektif tek embriyo transferi (eTET) giderek popülerite kazanan bir metodur. ABD’de embriyo transferlerinin yaklaşık %5’i eTET ile gerçekleşmektedir. eTET ile çoğul gebelik oranları %25’lerden %5 oranlarına inmiştir<sup>(47)</sup>. eTET’de genellikle en iyi kaliteye sahip olan embriyo, transfer için seçilmektedir. Bu yöntemde, transfer edilmeye hazır olan, iyi kalitede embriyo varlığında gebelik oranları kabul edilebilir seviyelerdir. eTET’lerde yaklaşık gebelik oranları %26’lardadır<sup>(47)</sup>. Fakat elektif olarak seçilemeyen (transfer için sadece tek embriyonun olduğu) olgularda ise gebelik oranları %19 dolaylıdır. Bu nedenle eTET sikluslarında transfer edilecek embriyoyu seçme en önemli noktadır. Bu seçim için kullanılan bazı skorlama yöntemleri mevcuttur. Bunlar pronüklear morfoloji, embriyo gelişim oranı, fregmantasyon varlığı, blastomer multinükleasyon, blastokist gelişimi, preimplantasyon genetik tanı (PGD) yöntemleridir.

Yakın zamanda yapılan bir prospektif randomize çalışmada, 36 yaş altı hastalarda (en az 2 iyi kalite

embriyosu olan) 1. gruba 1. siklusta sadece tek embriyo transferi yapılmış, bu transfer ile gebelik oluşmaz ise dondurulan embriyolar çözüldükten sonra seçilen en iyi tek embriyo transferi yapılmıştır<sup>(48)</sup>. 2. gruba ise 1. siklusta direkt olarak 2 embriyo transferi yapılmıştır. Sonuçlar karşılaştırıldığında, çift embriyo transferi yapılan grupta canlı bebek doğumu %42.9 iken, tek embriyo transfer edilen grupta bu oran %38.8 ( $p>0.05$ ) olarak tespit edilmiştir. Buna rağmen, çoğul gebelik oranı grup 2’de %33.1 iken, bu oran grup 1’de sadece %0.8 olarak tespit edilmiştir. Elektif tek embriyo transferi seçilmiş olgularda, klinik gebelik oranlarında azalmaya neden olmadan çoğul gebelik oranlarında belirgin bir azalma sağlamaktadır. Buna rağmen, eTET uygulamak için iyi bir embriyo dondurma programının olması şarttır.

#### **Doğal siklus IVF/ICSI-ET:**

Doğal siklus IVF/ICSI-ET’i düşük maliyetli, düşük riskli bir uygulamadır. Stimüle edilmiş siklusa göre doğal siklus IVF/ICSI-ET’nin, nerede ise hiç çoğul gebelik ve ovarian hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gibi komplikasyonları yoktur. Ayrıca hastada daha az fiziksel ve emosyonel strese neden olması avantajıdır. 20 doğal siklus IVF çalışmasında toplam 1800 siklusta, 819 (%45.5) olguda embriyo transferine (ET) gidilmiştir. ET yapılan olgularda ET başına klinik gebelik oranı %15.8 olarak tespit edilmiştir<sup>(49)</sup>.

#### **Embriyo Dondurulması:**

Transfer edilen embriyo sayısının azaltıldığı yada eTET uygulanan kliniklerde çok gelişmiş bir embriyo dondurma yönteminin uygulanıyor olması şarttır. Taze siklus sonrası artan embriyoların uygun şartları sağlayanların dondurulması ve bunların (eğer gebelik oluşmaz ise) daha sonra çözümlenerek transfer edilmesi (donma-çözme siklusu) ile başarılı gebelik oranları (taze siklus ile benzer) elde edilebilmektedir. Bu yöntem ile hastanın taze siklustaki gibi yoğun medikal ve girişimsel tedavi yöntemlerinden kurtulması da sağlanmaktadır.

#### **Multifetal Gebelik Redüksiyonu (MFGR):**

Çoğul gebelik oluştuktan sonra, bir yada daha fazla fetusun intrauterin pozisyonunda bazı yöntemler ile ekarte edilmesine MFGR denir. MFGR gebeliğin 10 ile 13. haftalarında transvajinal yada transabdominal yol ile gerçekleştirilebilir. MFGR’nun üçüz ve üzeri

çoğul gebeliklerde uygulanması yönünde pek tartışma olmamasına rağmen, ikiz gebeliklerde uygulanması yönünde tartışmalar mevcuttur. Üçüz gebeliklerden ikize indirgeme, gebelik süresini yaklaşık 2-3 hafta uzatmaktadır. Dördüz ve daha fazla gebeliklerden ikize indirgeme ise gebelik süresini daha fazla uzatabilir. MFGR ile indirgeme ile çoğul gebeliğe bağlı obstetrik komplikasyonlar azaltılabilir. MFGR sonrası gebeliğin spontan olarak kaybı da işleme ait bir risk faktörüdür. İşlem sonrası kayıp (24 hafta öncesi) %5.4 oranındadır<sup>(49)</sup>. Bu kayıpların %15’i ilk 4 hafta içerisinde gerçekleşir iken, yarısından fazlası 8 hafta veya daha fazla sürede gerçekleşmektedir. Kayıp oranı ikizlerde en az iken, 6-7 fetus ile başlananlarda en yüksek oranlardadır. Buna rağmen tecrübeli ellerde MFGR’a bağlı gebelik kayıpları oldukça nadir olup %1’lere inmektedir. Unutulmaması gereken bir nokta ise, üçüzden yada daha fazladan ikize indirgenen olguların obstetrik sonuçlarının spontan ikizlere göre bir miktar daha kötü olduğudur. Hastalar MFGR sonrası suçluluk ve üzüntü hissedebilmektedirler, bu yönden hekimin aileyi uyarması gereklidir.

#### **Sonuç:**

Maternal-fetal morbidite ve mortaliteyi arttırması, aile ve ülke ekonomisi üzerine olumsuz etkileri nedeni ile çoğul gebeliklerden kesinlikle kaçınılması gereklidir. IVF veya non-IVF infertilite tedavilerinde çoğul gebelik oluşumu komplikasyon olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle non-IVF uygulamalarında (OI, SO ve/veya IUI) stimülasyon döneminde hasta bireyselleştirilmeli, ve yakın takip edilerek çoğul gebelik engellenmelidir. Gerekli durumlarda siklus iptal edilmeli, gerekirse kurtarma IVF/ICSI-ET veya follikül aspirasyonu uygulanmalıdır. IVF/ICSI-ET uygulamalarında ise transfer edilen embriyo sayısı, klinik gebeliğe etkileyen maternal yaş ve embriyo kalitesi göz önünde bulundurularak azaltılmalıdır. İyi bir embriyo dondurma programının olduğu kliniklerde ASRM pratik önerilerine uyulmalıdır. Yasal olarak fazla embriyo transfer edilmesinin önüne geçilmesi yönünde ülkemizde çalışmalar yapılmalıdır. Uygulanan yöntemlere rağmen çoğul gebelik oluştuğunda hasta ile görüşülerek MFGR uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Luke B. The changing pattern of multiple births in the United States: maternal and infant characteristics, 1973 and 1990. *Obstet Gynecol* 1994;84:101-106.
2. Multiple pregnancy associated with infertility therapy. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 1:S153-157.
3. Scialli AR. The reproductive toxicity of ovulation induction. *Fertil Steril* 1986;45:315-23.
4. Levene MI. Assisted reproduction and its implications for paediatrics. *Arch Dis Child* 1991;66:1-3.
5. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF, Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:125-129.
6. Craft I, Ah-Moye M, Al-Shawaf T et al. Analysis of 1071 gift procedures--the case for a flexible approach to treatment. *Lancet* 1988;1:1094-1098.
7. SART/ASRM. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1995 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1998;69:389-398.
8. Lancaster PA. Registers of in-vitro fertilization and assisted conception. *Hum Reprod* 1996;11 Suppl 4:89-104; discussion 5-9.
9. Scholz T, Bartholomaeus S, Grimmer I et al. Problems of multiple births after ART: medical, psychological, social and financial aspects. *Hum Reprod* 1999;14:2932-2937.
10. Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH, Breart G. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity? *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:78-83.
11. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2000;95:899-904.
12. ESHRE. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 2000;15:1856-1864.
13. Malone FD, Kaufman GE, Chelmos D et al. Maternal morbidity associated with triplet pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15:73-77.
14. Albrecht JL, Tomich PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1551-1556.
15. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction--the Belgian project. *Hum Reprod Update* 2005;11:3-14.
16. Keith L, Ellis R, Berger GS, Depp R. The Northwestern University multihospital twin study. I. A description of 588 twin pregnancies and associated pregnancy loss, 1971 to 1975. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:781-789.
17. Seoud MA, Toner JP, Kruithoff C, Muasher SJ. Outcome of twin, triplet, and quadruplet in vitro fertilization pregnancies: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1992;57:825-834.
18. Tallo CP, Vohr B, Oh W et al. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995;127:794-800.
19. D'Alton ME, Mercer BM. Antepartum management of twin gestation: ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:42-51.
20. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz RL. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 1997;89:368-372.
21. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj* 2004;328:261.
22. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM et al. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000;15:935-940.
23. Kozinszky Z, Zadori J, Orvos H et al. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 850-856.
24. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 2003;18:1234-1243.
25. Zaib-un-Nisa S, Ghazal-Aswad S, Badrinath P. Outcome of twin pregnancies after assisted reproductive techniques--a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109:51-54.
26. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001;16:504-509.
27. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G et al. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:688-695.
28. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T et al. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354:1579-1585.
29. Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC. Assisted reproductive technologies: estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril* 1996;65:361-366.
30. Gardner MO, Goldenberg RL, Cliver SP et al. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 85:553-557.



31. Kaufman GE, Malone FD, Harvey-Wilkes KB et al. Neonatal morbidity and mortality associated with triplet pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;91:342-348.
32. Callahan TL, Hall JE, Ettner SL et al. The economic impact of multiple-gestation pregnancies and the contribution of assisted-reproduction techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994; 331:244-249.
33. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K et al. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1203-1207.
34. Yokoyama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Incidence of handicaps in multiple births and associated factors. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1995;44:81-91.
35. Luke B, Keith LG. The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States. *J Reprod Med* 1992;37:661-666.
36. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *Bmj* 1993;307:1239-1243.
37. Stevenson RC, Pharoah PO, Stevenson CJ et al. Cost of care for a geographically determined population of low birthweight infants to age 8-9 years. II. Children with disability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F118-21.
38. Tur R, Barri PN, Coroleu B et al. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum Reprod* 2001;16:2124-2129.
39. Calaf Alsina J, Ruiz Balda JA, Romeu Sarrio A et al. Ovulation induction with a starting dose of 50 IU of recombinant follicle stimulating hormone in WHO group II anovulatory women: the IO-50 study, a prospective, observational, multicentre, open trial. *Bjog* 2003;110:1072-1077.
40. Fatemi HM, Platteau P, Albano C et al. Rescue IVF and coasting with the use of a GnRH antagonist after ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2002;5:273-275.
41. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340:177-183.
42. De Geyter C, De Geyter M, Castro E et al. Experience with transvaginal ultrasound-guided aspiration of supernumerary follicles for the prevention of multiple pregnancies after ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1996;65: 1163-1168.
43. Casa A, Sesti F, Marziali M et al. Transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling using bipolar electrocautery to treat anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:219-222.
44. Adashi EY, Barri PN, Berkowitz R et al. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online* 2003;7:515-542.
45. Cohen J. Associated multiple gestation--ART. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:363-374.
46. Debrock S, Spiessens C, Meuleman C et al. New Belgian legislation regarding the limitation of transferable embryos in in vitro fertilization cycles does not significantly influence the pregnancy rate but reduces the multiple pregnancy rate in a threefold way in the Leuven University Fertility Center. *Fertil Steril* 2005; 83:1572-1574.
47. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. *Reprod Biomed Online* 2003;6:464-469.
48. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2004;351:2392-2402.
49. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum Reprod Update* 2002;8:129-139.