

ZORUNLU TEK/ŞARTLI İKİ EMBRİYO TRANSFER YÖNETMELİĞİ SONRASI GEBELİK ORANLARIMIZ

Seyhan GÜMÜŞLÜ, Recep Onur KARABACAK, Nuray BOZKURT, Mesut ÖKTEM, Esra KARABAY,
Cengiz KARAKAYA, Deniz ERCAN, Ahmet ERDEM, Mehmet ERDEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Merkezi, Ankara,

ÖZET

Objektif: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tüp Bebek Ünitesi zorunlu tek/şartlı iki embriyo transferi (ET) yönetmeliği sonrası gebelik hızlarımızın belirlenmesi.

Planlama: Retrospektif çalışma.

Hastalar: Merkezimizde Mart 2010 ve Eylül 2011 tarihleri arasında bir veya iki ET yapılan 362 hastanın sonuçları analiz edildi.

Değerlendirme parametreleri: Hastalarımızın ilk ultrasonları sonucu elde edilen verilere göre klinik gebelik, çoğul gebelik değerlendirmeleri yapıldı.

Sonuç: Merkezimizde yönetmelik sonrası klinik gebelik ve implantasyon oranımız % 31 ve 25'dir. Bir ve iki ET yapıldığında klinik gebelik oranlarımız % 30 ve 32' dir. ($P>0.05$). Merkezimizde ikinci, 3. gün ve blastosist ET klinik gebelik oranlarımız sırasıyla % 19, 30 ve 48 ($p<0.001$) ve implantasyon oranlarımız % 14.5, 23.5 ve 42.4'dür. ($P<0.001$). Dondurma hızımız %39.5 tur. Donduralacak kalitedede embriyosu olamamak/olabilmek gebelik hızını %21' den %45' e anlamlı arttırmaktadır. Bir ET yaptığımızda % 95 tekil ve % 5 ikiz gebelik ve 2 ET yaptığımızda ise % 81 tekil , %17 ikiz ve % 2 üçüz gebelik elde izlenmiştir.

Yorum: Bir veya iki ET sonucu klinik gebelik oranları istatiki olarak benzerdir. Embriyo kalitesi uygun olursa blastosist aşamasında ET yapabilmek gebelik oranlarını istatiki olarak arttırmaktadır. Yeni embriyo transfer politikası merkezimizde, bir/iki ET sonrasında gebelikler sirasi ile % 95 ve % 81 tek kesedir.

Anahtar kelimeler: SET, DET

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 2, Sayfa: 97- 102

PREGNANCY RATES AFTER COMPULSATORY ONE AND CONDITIONAL TWO EMBRİYO TRANSFER POLICY

SUMMARY

Objective: To predict our pregnancy rates after compulsory one and conditional two embriyo transfer (ET) number.

Design: Retrospective Analysis.

Materiyal and methods: One or two embriyo transferred 362 patient were analyzed between March 2010 and September 2011.

Results: Our clinical pregnancy rate was 31% and implantation rate was 25%. Our pregnancy rates after one or two ET were 30 and 32 % respectively ($P>0.05$). We transferred embryos at second, third day or blastocyst stage. Pregnancy rates were 19, 30 and 48 % respectively ($p<0.001$), implantation rates were 14.5, 23.5 and 42.4 %

Yazışma adresi: Recep Onur Karabacak, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. Tüp Bebek Merkezi, Ankara
Tel: (0543) 468 88 66

e-posta: okarabacak@gmail.com

Alındığı tarih: 13.09.2012, revizyon sonrası alınma: 13.09.2012, kabul tarihi: 03.03.2013, online yayım tarihi: 04.03.2013

respectively ($P < 0.001$). Our freezing rate was 39.5 %. Not to have freezing quality embryos or to have increased the pregnancy rate from 21% to %45 significantly. When one embriyo transfered 95 % single and 5 % twins observed. When two embryos were transfered 81% single, 17% twin and 2 % triplets observed.

Conclusion: Pregnancy rates for one or two ET were statistically similar. If embryo quality allows us to culture up to blastocyst stage pregnancy rates were statistically increased .

New Turkish ET policy resulted 95 % to 81 % single gestational sacs according to 1 or 2 ET at Gazi University IVF center.

Key words: SET, DET

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 2, Pages: 97- 102

GİRİŞ

Resmi Gazete'de 06 Mart 2010 tarihinde yayınlanan "ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ UYGULAMALARI VE ÜREMEYE YARDIMCI TEDAVİ MERKEZLERİ HAKKINDA YÖNETMELİK" üremeye yardımcı tedavi merkezlerinin embriyo transfer sayılarında azalmaya neden olmuştur⁽¹⁾.

Yeni yönetmelik ile 35 yaşa kadar birinci ve ikinci uygulamada tek embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş ve üzerinde tüm uygulamalarda en fazla iki embriyo transfer edilebilmektedir.

Daha önce öneri şeklinde Avrupa'da, European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)'nin 2002 yılında yaptığı konsensus toplantısı sonrası ikiz gebelikleri komplikasyon olarak değerlendirerek tek doğumların tercih edilmesi önerilmiştir⁽²⁾. Amerika'da ASRM 35 yaş altı hastalar için transfer edilecek olan embriyo sayısını 1 veya 2 ile sınırlandırmayı önermiştir⁽³⁾.

Çoğul gebelikler beraberinde artan anne ölümü, konjenital malformasyon, prematüre doğum gibi komplikasyonları beraberinde getirmektedir⁽⁴⁾. Çoğul gebeliğin azaltılması amaçlanarak çıkartılan yönetmelik sonrası GÜTF Tüp bebek ünitesi olarak bu yönetmeliğe aynen uyarak yaptığımız transferler sonrası 1.5 yıllık klinik gebelik sonuçlarımızı bu makalede değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi 06.03.2010 ve 1.09.2011 tarihleri arası 18 aylık klinik gebelik oranlarımızı içermektedir.

Vakaların merkezimize başvuruları tesadüfi ve araştırılan kriter yeni yönetmelik olduğu için vakaların

değerlendirilme kriteri yaş ve transfer edilen embriyo adedi olarak alınmıştır. Eğer bu iki veri arasında istatistiki önemli bir fark bulunursa bu fark gruplarında detaylı tablolar oluşturacak ileri analizler yapılmıştır.

Yapılan istatistik değerlendirmeler Epi info (CDC, Atlanta, USA) ile ki kare testidir, İkiden çok veri analizinde doğrusal azalma veya artış için R değeri hesaplanmış ve linear regresyon bakılmıştır.

Sonuçlar:

Merkezimizde IVF tedavisine başlanan ve yumurta toplama işlemine gidebilen 465 hastanın 362 tanesine (% 77.8) embriyo transferi yapılarak tedavisi sonuçlandırılmıştır. Embriyo transferi sonrası klinik gebelik oranımız %31 (112/362), implantasyon oranımız %25 tir (125/506)(Tablo I).

Tablo I: Tedaviye başlayan hasta sayısı, transfer yapılan hasta adedi, klinik gebelik ve implantasyon hızı.

Toplam Hasta Sayısı (n)	465
Transfer yapılan hasta (n)	362
Klinik Gebelik Oranı (%)	% 31 (112/362)
İmplantasyon Oranı (%)	% 25 (125/506)

Gazi Üniversitesi Tüp Bebek Merkezi'nde yeni yönetmeliğe göre 1 embriyo transfer edildiğinde klinik gebelik oranı % 30 iken, 2 embriyo transfer edildiğinde klinik gebelik oranı % 32' dir. Yani, 1 ve 2 embriyo transferi sonrasında gebelik oranları istatiki olarak benzerdir($P > 0.05$), (Tablo II).

Tablo II: Transfer edilen embriyo sayısı ve klinik gebelik oranı ($*p > 0.05$).

Transfer Edilen Embriyo Sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Klinik Gebelik Oranı (%)
1 *	216	%30 (65/216)
2 *	146	% 32 (47/146)

Yasa ile 35 yaş belirleyici olmuştur. Merkezimizde yapılan transferlerin % 41'i (149/362), 35 yaş ve üstü, % 59'u (213/362) ise 35 yaş altı hastalardır.

Embriyo transferi yapılan hastaları 35 yaş ve üstü ile altı olarak ayırdığımızda; 35 yaş ve üstü 1 embriyo transferinde klinik gebelik oranı % 25 iken, 2 embriyo transferinde klinik gebelik oranı % 36 dir (p=0.14). Bu vaka genişliğinde iki grubun gebelik oranları arasındaki fark anlamsızdır (Tablo III).

Tablo III: 35 Yaş ve üstü için transfer edilen embriyo sayısı ile gebelik (*p>0.05).

Transfer edilen embriyo sayısı (n)	Hasta Sayısı (n)	Klinik Gebelik Hızı (n)
1 *	% 37 (56/ 149)	%25 (14/56)
2 *	% 62 (93/ 149)	%36 (34/93)
Ortalama Gebelik Hızı		%332 (48/149)

35 yaş altı 1 embriyo transferinde klinik gebelik oranı % 31 iken, 2 embriyo transferinde klinik gebelik hızımız % 26' dır (p=0.57), (Tablo IV).

Tablo IV: 35 yaş altı için transfer edilen embriyo sayısı ile gebelik (*p>0.05).

Transfer edilen embriyo sayısı (n)	Hasta sayısı (n)	Klinik Gebelik Hızı (%)
1 *	%76 (161/213)	%31 (50/161)
2 *	%24 (52 /213)	%26 (14/52)
Ortalama Gebelik Hızı		%30 (64/213)

Tablo III ve IV'ü birleştirirsek yeni yasa ile 35 yaş kriterine göre tek ve çift embriyo yerleştirme stratejisi istatistiki olarak benzer gebelik hızları yapmaktadır.

Otuз beş yaş üstü ve altı için tek embriyo transfer edildiğinde gebelik hızları % 25 ve % 31 (P =0.39) ve çift embriyo için sırası ile % 36 ve % 26 dir (p=0.24). Bu farklar istatistiki olarak bu vaka genişliğinde anlamsızdır. Bir başka deyişle tek ve çift embriyo transferi bu yasal seçme zorunluluğunda 35 altı ve üstü hastalar arasında gebelik hızı bakımından istatiki olarak bir fark yaratmamaktadır(Tablo III, IV).

G.Ü.T.F. Tüp Bebek Merkezinde sırası ile 2.gün, 3. gün ve blastosist embriyo transfer dağılımımız %29, %48 ve %23 tür. Transfer gününe göre klinik gebelik oranlarımız Tablo V'de görölmektedir. Tablodan'da göröldüğü gibi en yüksek gebelik oranları blastosist transferinde elde edilmektedir. Gebelik hızı artışımız

istatistiki anlamlıdır (P< 0.001) ve artış doğrusaldır.

Tablo V: Transfer günü değerlendirmesi (*p<0.05).

Transfer Günü	Hasta sayısı (n)	Klinik Gebelik Oranı (%)
2. Gün *	106 (% 29)	%19 (20 /106)
3. gün *	172 (% 48)	%30 (52/172)
Blastosist *	84 (% 23)	%48 (40/84)
Toplam	362	

İmplantasyon oranımızı tüm hastalar için baktığımızda %25 (125/506) iken, implantasyon oranlarını transfer gününe göre değerlendirdiğimizde 2. gün %14.5, 3. gün % 23.5 ve blastosist transferlerinde ise % 42.4 olarak bulunmuştur (P< 0.001), (Tablo VI). Transfer günü 2. günden 5. güne uzatıldığında implantasyon hızındaki artış istatistiki olarak anlamlı ve artış ilişkisi doğrusaldır.

Tablo VI: Transfer günü ve implantasyon oranı (*p<0.01).

Transfer Günü	İmplantasyon Oranı (%)
2. Gün *	%14.5 (23/158)
3. Gün *	%23.5 (57/242)
Blastosist *	%42.4 (45/106)

Bu sürede dondurma oranımız % 39.5 (143/362)' dir. Merkezimizde transfer günümüz ağırlıklı olarak 3.gün olmasına rağmen dondurma işlemini ağırlıklı olarak blastosist aşamasında gerçekleşmiştir. Transferlerimizi klivaj aşamasında yapsak bile transfer sonrasında kalan embriyoları takip ederek blastosist aşamasında dondurma yapılmaktadır.

Dondurma günlerimiz Tablo VII'de görölmektedir. Dondurma yapabilmek ve yapamamak ile gebelik hızları arasında ilişkiye baktığımızda dondurma yapılabilen hastalarda gebelik hızı %45 iken, yapılamayan hastalarda gebelik hızı %21' dir. Gebelik hızlarında istatistiki olarak anlamlı azalma görölmektedir (P<0.0001). Bir başka deyişle, yeni kurallar eşliğinde eğer 1 veya 2 embriyo transferi sonrasında dondurulabilecek kalitede embriyosu kalan hastalarda gebelik hızı istatistiki anlamlı olarak artmaktadır (Tablo VIII).

Tablo VII: Dondurma günü.

Dondurma Günü	
2. Gün	% 8.3 (12/143)
3. Gün	%38 (55/143)
5. Gün	%38 (55/143)
6. Gün	% 14.7 (21/143)
Toplam	143

Tablo VIII: Dondurma oranı ve gebelik.

	Dondurma Yapılan Hasta Sayısı % (n)	Dondurma Yapılmayan Hasta Sayısı (n)	Toplam
Gebelik Pozitif % (n) *	%45 (65/143)	%21 (47/219)	112
Gebelik Negatif % (n) *	%55 (78/143)	%79 (172/219)	250
			P<0.0001*

Klivaj aşamasından blastosist aşamasına transfer gününü çekmek gebelik oranımızı artırırken, dondurulacak embriyo sayımızı azaltmaktadır. Eğer blastosist aşamasında transfer yaparken dondurma yapabilecek fazla blastosist var ise gebelik hızı nasıl etkilenmektedir ?

Tablo IX da baktığımızda, ikinci gün gebelik hızımız %19 iken, dondurulmuşu olan hastalarda bu %33'e yükselmektedir, fakat bu artış bu vaka genişliğinde istatistiki anlamsızdır. Üçüncü gün transferinde bu gebelik hızı %30 dan, dondurulmuşu olan grupta %42 ye çıkmakta (p<0.02) istatistiki anlamlı olmaktadır. Blastosist aşamasında ortalama gebelik hızı %48 iken benzer şekilde dondurulmuşu olan grupta %53'e yükselerek anlamlı olarak (p<0.006) dondurulmuşu olmayan gruba göre bir avantaj yaratmaktadır. Bir başka deyiş ile en yüksek gebelik hızımızı blastosist transferi yapabildiğimiz ve fazla embriyosunu dondurabildiğimiz hastalarımızda elde etmekteyiz.

Transfer edilen embriyo sayımız ve çoğul gebelik oranlarımız Tablo X'de görülmektedir.

Tablo IX: Transfer günü, dondurma oranı ve gebelik.

Transfer Günü	Klinik Gebelik Hızı (%)	Dondurma Yapılan Hastalarda Klinik Gebelik Oranı (%)	Dondurma Yapılmayan Hastalarda Klinik Gebelik Oranı (%)	P-Value
2. gün	%19 (20/106)	%33 (4/12)	%17 (16/94)	0.36
3. Gün	%30 (52/172)	%42 (32/77)	%21 (20/95)	<0.02
Blastosist	%48 (40/84)	%53 (29/54)	%37 (11/30)	<0.006
P-Value	0.001	0.07 Egilim	0.26	

Tablo X: Transfer ve gebelik sayısı (* p<0.05).

ET Sayısı	Tekil	İkiz*	Üçüz*	
1	%95 (61/64)	%5 (37/64)	0	64
2	%81 (39/48)	%17 (8/48)	%2 (1/48)	48
	%89 (100/112)	%10 (11/112)	%1 (1/112)	112

*: İkiz ve üçüz gebelik çoğul gebelik adı altında birleştirilerek istatistik yapılmıştır.

Yasa sonrasında elde edilen gebeliklerin %89'u tek gebelik iken, %10 ikiz ve % 1 oranında üçüz gebelik elde edilmiştir. Bir embriyo transfer ettiğimizde %95 oranında tekil ve %5 ikiz gebelik ve 2 embriyo transfer ettiğimizde ise %81 tekil, %17 ikiz ve %2 üçüz gebeliktir. Tek ve iki embriyo transferi sonrası elde edilen ikiz ve üçüz gebelikleri çoğul gebelik adı altında birleştirilerek istatistik yapıldığında iki embriyo transferinde çoğul gebelik hızı %5'ten %19'a istatistiki olarak artmaktadır.

TARİŞMA

Gardner ve arkadaşları 2004 yılında yaptığı randomize kontrollü 48 hastalık çalışmada devam eden gebelik oranı ve implantasyon oranını tek blastosist transferiyle %60.9 ve iki blastosist transferiyle devam eden gebelik oranlarını %76 ve implantasyon oranlarını %56 olarak bildirmişlerdir⁽⁵⁾. Gebelik oranları ve implantasyon oranları arasında istatiki olarak fark olmayan bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da tek ve iki embriyo transferi sonrasında elde edilen klinik gebelik oranları arasında istatiki olarak fark yoktur. Gardner`ın çalışması randomize kontrollü bir çalışma iken bizim sonuçlarımız yasaya bağımlı izlenen gebelik oranlarıdır.

Veleva ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında da SET ve DET arasında benzer gebelik oranları izlenmiştir⁽⁶⁾. Opu başına SET ve DET için sırasıyla %38.2 ve %33.1 (p=0.01) gebelik oranları verilen bu çalışmada 1995-1999 yılları arasında

genellikle yaptıkları DET 2000-2004 yılları arasında genellikle yaptıkları SET oranlarını mukayese etmişler.

Bizim yasaya benzer yönetsel kararlarla embriyo transferi yapılan Clermont- Ferrand Üniversitesi Hastanesinin Fransa sonuçları 2012 yılında yayınlanmıştır. İlk iki siklusda iyi kalite en az iki embriyosu olan hastalarda elektif bir embriyo transferiyle %40.7 kümülatif gebelik oranı ve olmayanlarda iki embriyo transferiyle %42.5 kümülatif gebelik oranları açıklanmıştır⁽⁷⁾. İstatistiki olarak fark olmayan bu gebelik sonuçları, embriyo kalitesinden bağımsız olarak transfer edeceğimiz embriyo sayısını belirlediğimiz sonuçlarımız ile paraleldir.

Hasta gruplarını bizim gibi 35 yaş altı ve üstü olarak ayıran Medicana Fertilité Kliniklerinin 2011 yılında yayınlanan çalışmasında, yaşdan bağımsız klinik gebelik hızları %34.5, 35 yaş altı için %42.5 ve 35 yaş üstü için %23,9 ve ikiz gebelik hızları %5.3' tür⁽⁸⁾. Bizim sonuçlarımız ise sırasıyla. %31, %30 ve %32 ve ikiz gebelik hızımız %10 ve üçüz gebelik hızımız ise %1'dir.

Bizim verilerimizde ise, yasaya göre 35 yaş altında olup iki embriyo transferi yapılan hastalar iki kez tüp bebek denemiş ve gebe kalamamış veya bir başka deyim ile iki kez tek embriyo transferinde gebe kalan iyi profilli hastalar çıktıktan sonra sonra geriye kalan grupta ki gebelik hizi %26, önceki tek embriyo transferli iyi profilli grupta %31 dir. İki grup arasında gebelik hızı arasında istatistiki bir fark bulunmamıştır. Dolayısı ile 35 yaş altı grupta iki kez tek embriyo verdikten sonra iki embriyo vermek gebelik hızını benzer kılmakta ve azalma eğilimini istatistiki farksız benzer bir noktaya çekmektedir.

35 yaş üzerinde iki embriyo transfer ettiğimiz hastalarda klinik gebelik oranımızı %36 ve tek embriyo transfer ettiğimiz hastalarda ise %25 olarak bulduk. Yasaya göre 35 yaş üzerinde iki embriyo transfer hakkına sahip olmamıza rağmen 1 embriyo transferi yapılan grup, elimizde sadece 1 embriyoları kalan hastalardır. Bir başka deyişle daha yaşlı ve daha kötü prognozlu olan bu hastalarda elde edilebilen gebelik oranı %25 iken, aynı yaş grubunda iki embriyo transferindeki gebelik oranı %36'dır. Ancak, bu vaka genişliğinde bu fark istatiki olarak anlamsızdır. Gebelik oranı en yüksek blastosist transferi yapıldığında bulunmuştur. Gebelik hızı 2. günden 3. güne ve blastosiste doğru gittikçe istatistiki olarak lineer bir şekilde artmaktadır. Sırası ile bu oranlar 19-30 ve %48 dir. Aynı şekilde implantasyon hızlarında buna istatistiki

anlamli olarak eşlik etmektedir. Sırası ile bu oranlar %14.5, 23.5, 42.4' tur. Sonuç olarak, embriyo transferini yeni yönetmelik eşliğinde geciktirerek blastosist transferine gitmek gebelik ve implantasyon hızını yaş ve embriyo sayısından bağımsız olarak artırmaktadır. Daha önceki çalışmalarda da, klivaj aşamasında yapılan embriyo transferlerinde %10 ile %30 arasında değişen implantasyon oranları elde edilirken, iyi kalite blastosist transferi ile yüksek implantasyon oranları bildirilmiştir (5,9,10).

Blastosist transferi yapmak gebelik hızını istatistiki anlamli olarak artırmaktadır. Aynı şekilde aynı seansta embriyo dondurması yapılmış hastalarda gebelik oranı daha yüksektir.

Ana amacı çoğul gebeliği azaltmak olan yeni yönetmelik ile %31 klinik gebelik oranı ile birlikte %89 tekil, %10 ikiz ve %1 üçüz gebelik elde edilmiştir. Kalu ve ark. çalışmasında da tek embriyo transferi ile edilen canlı doğum ve çoğul gebelik oranları araştırılmış ve tek blastosist transferi ile %59 ve iki blastosist transferi ile %60.7 canlı doğum ve sırasıyla %2.3 ve 47.6 ikiz gebelik görülmüştür⁽¹¹⁾. Benzer şekilde bizim sonuçlarımızda da tek embriyo transferinde %5 olan çoğul gebelik oranı iki embriyo transferi ile %19'e çıkmaktadır. Sonuç olarak, tek embriyo yerine çift embriyo vermek hala istatiki olarak bu vaka genişliğinde çoğul gebelik hızını artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanliğı'nca 06 Mart 2010 Cumartesi günü 27513 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "UREMEYE YARDIMCI TEDAVİ UYGULAMALARI VE UREMEYE YARDIMCI TEDAVİ MERKEZLERİ HAKKINDA YONETMELİK".
2. Land JA , Evers JL: Risks and complications in assisted reproduction techniques. Report of an ESHRE consensus meeting. Hum.Rep. 2003; 18: 455- 7.
3. Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology; Practice committee of American Society for Reproductive Medicine: Guidelines on number of embryos transferred. Fertil Steril 2008; 90 (5 Supply): S163- 164.
4. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). Hum Reprod 2002; 17: 671- 94.
5. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J,

- Schoolcraft WB: Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2004; 81: 551- 5.
6. Veleva Z, Karinen P, Tomás C, Juha S, Tapanainen J, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (7): 1632- 9.
 7. Gremeau AS, Brugnon F, Bouraoui Z, Pekrishvili R, Janny L, Pouly JL. Outcome and feasibility of elective single embriyo transfer (eSET) policy for first and second IVF ICSI attempts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012: Jan. 160(1): 45- 50.
 8. Kutlu P, Atvar O, Vanlioglu OF, Kutlu U, Arici A, Yilmaz S, Yilmaz E, Delikara N, Bener F, Kamar A, Alpak O, Ozekici U. Effect of the new legislation and single-embryo transfer policy in Turkey on assisted reproduction outcomes: preliminary results. *Reprod Biomed Online.* 2011 Feb; 22(2): 208- 14. Epub 2010 Oct 31.
 9. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J: A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 3434- 40.
 10. Papanikolaou EG, Camus M, Kolibianakis EM, Van LL, Van SA, Devroey P. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *N Engl J Med* 2006; 354: 1139- 466.
 11. Kalu E, Thum MY, Abdalla H. Reducing multiple pregnancy in assisted reproduction technology: towards a policy of single blastocyst transfer in younger women. *BJOG* 2008; 115: 1143- 50.