

# ارتباط روش‌های کمک باروری با خطر زایمان پره‌ترم در تولدهای تک‌قلویی زنده در استان تهران، ایران

سامان معروفی‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر رضا عمانی‌سامانی<sup>۲\*</sup>، پیام امینی<sup>۱</sup>

۱. دانشجوی دکتری تخصصی، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۹/۰۲

## خلاصه

**مقدمه:** زایمان پره‌ترم از علل عمده مرگ و میر نوزادان است و یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که استفاده از روش‌های کمک باروری (ART) ممکن است به تولد نوزاد پره‌ترم منجر شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین ART و زایمان پره‌ترم در تولدهای تک‌قلویی زنده در استان تهران انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر بر روی ۴۷۰۴ زن باردار با زایمان تک‌قلویی زنده مراجعه‌کننده به زایشگاه‌های استان تهران طی ۱۵ تا ۳۰ تیر ۱۳۹۴ انجام شد. به منظور بررسی ارتباط بین زایمان پره‌ترم و ART از نسبت شانس خام و نسبت شانس تعدیل‌شده استفاده شد. همچنین ارتباط بین علت ناباروری و زایمان پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و روش رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان  $p$  کمتر از معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** از ۴۷۰۴ زن تک‌قلوزا، ۴۳۶۷ نفر (۹۲/۸٪) حاملگی خودبه‌خودی و ۳۳۷ نفر (۷/۲٪) حاملگی با ART داشتند. میزان زایمان پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART (۱/۰۱٪) به صورت معنی‌داری بالاتر از حاملگی‌های خودبه‌خودی (۰/۴۹٪) بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ). همچنین میزان زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART (۵۴/۰٪) به صورت معنی‌داری بالاتر از حاملگی‌های خودبه‌خودی (۴۳/۱٪) بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ). بر اساس نتایج تحلیل چندمتغیره (مدل تعدیل‌شده)، احتمال زایمان پره‌ترم و زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART به ترتیب ۱/۹۹ (CI: ۱/۳۵-۲/۹۲) و ۱/۳۹ (CI: ۱/۱۱-۱/۷۴) برابر حاملگی‌های خودبه‌خودی بود. در حاملگی‌های حاصل از ART، ارتباط آماری معنی‌داری بین علت ناباروری و زایمان پره‌ترم ( $p = ۰/۶۲۸$ ) و همچنین زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم ( $p = ۰/۴۱۸$ ) مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** در بین تولدهای تک‌قلویی زنده، احتمال زایمان پره‌ترم و زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم بعد از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده در حاملگی‌های حاصل از ART به ترتیب ۲ و ۱/۴ برابر تولدهای خودبه‌خودی بود.

**کلمات کلیدی:** پره‌ترم، روش‌های کمک باروری (ART)، زایمان، ناباروری

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر رضا عمانی‌سامانی؛ مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۳۳۹۹۲۹؛ پست الکترونیک: samani@royaninstitute.org

## مقدمه

روش‌های کمک باروری (ART) مجموعه‌ای از روش‌های پزشکی برای درمان ناباروری است که در آن گامت مرد و زن خارج از بدن به منظور رسیدن به بارداری به کار گرفته می‌شود. تعداد تولدهای حاصل از این روش‌ها به طور پیوسته در سراسر دنیا به ویژه در کشورهای توسعه‌یافته در حال افزایش است. در سال ۲۰۰۹، ثبت اروپا گزارش کرد که ۱۰۹,۲۳۹ نوزاد با استفاده از ART متولد شده‌اند (۱). در سال ۲۰۱۳، بیش از ۶۶,۰۰۰ نوزاد متولد شده در ایالات متحده آمریکا حاصل ART بود که حدود ۱/۵٪ از کل تولدها را شامل می‌شود (۲).

علی‌رغم موفقیت‌های چشمگیر، هنوز نگرانی‌هایی در رابطه با عوارض منفی این روش‌ها بر مادر و جنین وجود دارد. مطالعات متعدد بین‌المللی نشان می‌دهد که ART با عوارضی همچون زایمان پره‌ترم، وزن کم تولد، مرگ پری‌ناتال، و افزایش خطر ناتوانی‌های کوتاه مدت و بلندمدت همراه است (۳-۵). حاملگی چندقلویی در بارداری‌های حاصل از روش‌های کمک باروری شایع است و یک عامل خطر مهم زایمان پره‌ترم است (۶، ۷). با این حال، ارتباط بین ART و زایمان پره‌ترم در تولدهای تک‌قلویی نیز مشاهده شده است (۸، ۹). در چندین مطالعه، احتمال زایمان پره‌ترم در زوجینی که از ART استفاده کرده بودند، تقریباً دو برابر روش طبیعی گزارش شد (۴، ۱۰). با این وجود هنوز علت این ارتباط بین ART و زایمان پره‌ترم مشخص نیست. برخی مطالعات نیز ارتباط معنی‌داری را بین علت ناباروری و زایمان پره‌ترم گزارش کرده‌اند. به عنوان مثال، در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۰۵) احتمال زایمان پره‌ترم در زوجین با علت ناباروری زنانه بیشتر از زوجین با علت ناباروری مردانه بود (۱۱). همچنین در مطالعه دونیتز و همکاران (۲۰۱۵) احتمال زایمان پره‌ترم در زوجین با علت ناباروری زنانه بیشتر از زوجین با سایر علت‌های ناباروری بود (۱۲).

با توجه به مطالعات پیشین، عوارض زیادی از قبیل زایمان پره‌ترم پیرو بارداری‌های حاصل از ART گزارش شده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین

ART و زایمان پره‌ترم در تولدهای تک‌قلویی زنده در زایشگاه‌های استان تهران انجام شد.

## روش کار

این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر بخشی از یک طرح کلی است که بر روی ۴۷۰۴ زن باردار مراجعه‌کننده به زایشگاه‌های استان تهران وابسته به چهار دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران و دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی طی ۱۵ تیر تا ۳۰ تیر ۱۳۹۴ انجام شد. معیارهای ورود در مطالعه حاضر شامل: بارداری تک‌قلویی، تولد زنده، تابعیت ایرانی و زایمان در زایشگاه‌های استان تهران بود.

برای گردآوری داده‌ها از بخشی از اطلاعات چک‌لیستی که حاوی مشخصات جمعیت‌شناختی مادر، اطلاعات مامایی و اطلاعات مربوط به نوزاد بود، استفاده شد. چک‌لیست از طریق مصاحبه با مادر و بررسی پرونده وی در اتاق زایمان توسط پرستار و یا مامای آموزش‌دیده تکمیل شد. در مطالعه حاضر از اطلاعاتی همچون سن مادر (سال)، تحصیلات مادر (غیردانشگاهی، دانشگاهی)، شغل مادر (خانه‌دار، شاغل)، سن بارداری (هفته) و نوع حاملگی (خودبه‌خودی، ART) استفاده شد. نوزاد پره‌ترم، نوزادی است که قبل از ۳۷ هفته از آخرین تاریخ قاعدگی مادر، زنده متولد می‌شود (۱۳). تولد ابتدای ترم به تولد بزرگ‌تر و مساوی ۳۷ هفته و کوچک‌تر از ۳۹ هفته بارداری اطلاق می‌شود. به‌تازگی، کالج آمریکایی متخصصان زنان و مامایی (۲۰۱۳) تولد بزرگ‌تر و مساوی با ۳۹ هفته و کوچک‌تر از ۴۱ هفته بارداری را به عنوان تعریف جدیدی از تولد فول‌ترم پیشنهاد کرده‌اند (۱۴).

در مطالعه حاضر مقادیر متغیرهای کمی به صورت انحراف معیار-میانگین و مقادیر متغیرهای کیفی به صورت (درصد) فراوانی نشان داده شد. برای مقایسه حاملگی‌های حاصل از ART و خودبه‌خودی از نظر متغیرهای کمی و کیفی مورد مطالعه به ترتیب از آزمون تی نمونه‌های مستقل و آزمون کای‌دو استفاده شد. در این مطالعه متغیر مستقل، نوع حاملگی (خودبه‌خودی-ART) و متغیرهای وابسته زایمان پره‌ترم (کوچک‌تر از

۳۷ هفته) و زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم (کوچک‌تر از ۳۹ هفته) بود. به منظور بررسی ارتباط ART با زایمان پره‌ترم و زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم از روش رگرسیون لوجستیک استفاده شد. نسبت شانس خام و نسبت شانس تعدیل‌شده و فواصل اطمینان ۹۵٪ محاسبه شد. تمامی مدل‌های تعدیل‌شده دربرگیرنده سن، تحصیلات و شغل مادر بود. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و روش رگرسیون لوجستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان  $p$  کمتر از معنی‌دار در نظر گرفته شد.

این پژوهش توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه رویان، تهران تصویب شد. در طرح اصلی همه مادران از اهداف مطالعه و محرمانه بودن داده‌ها آگاه شدند و به آن‌ها اطمینان داده شد که اطلاعات تنها جهت اهداف پژوهش استفاده خواهد شد و شرکت یا عدم شرکت آن‌ها تأثیری در فرآیند درمانی‌شان نخواهد داشت. همچنین رضایت آگاهانه شفاهی از همه شرکت‌کنندگان قبل از تکمیل پرسش‌نامه‌ها به‌دست آمد.

## یافته‌ها

از ۴۷۰۴ زن تک‌قلوزا (یا حاملگی تک‌قلویی)، ۴۳۶۷ نفر (۹۲/۸٪) حاملگی خودبه‌خودی و ۳۳۷ نفر (۷/۲٪)

جدول ۱- ویژگی‌های مادران با زایمان تک‌قلویی زنده بر حسب نوع حاملگی (طبیعی و روشن‌های کمک باروری)

گروه	طبیعی (n=۴۳۶۷)	روشن‌های کمک باروری (n=۳۳۷)	سطح معنی‌داری
سن مادر (سال)	۲۸/۹۸±۵/۳۹	۳۰/۹۶±۵/۳۴	<۰/۰۰۱ <sup>†</sup>
تحصیلات مادر	غیردانشگاهی (۶۸/۰)	۲۲۰ (۶۵/۳)	۰/۳۰۲ <sup>‡</sup>
	دانشگاهی (۳۲/۰)	۱۱۷ (۳۴/۷)	
شغل مادر	خانه‌دار (۸۸/۱)	۲۹۱ (۸۶/۴)	۰/۳۴۳ <sup>‡</sup>
	شاغل (۱۱/۹)	۴۶ (۱۳/۶)	
سن حاملگی (هفته)	۳۸/۵۹±۱/۶۵	۳۸/۲۰±۲/۲۲	۰/۰۰۲ <sup>†</sup>
زایمان پره‌ترم (کوچک‌تر از ۳۷ هفته)	خیر (۹۵/۱)	۳۰۳ (۸۹/۹)	<۰/۰۰۱ <sup>‡</sup>
	بلی (۴/۹)	۳۴ (۱۰/۱)	
زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم (کوچک‌تر از ۳۹ هفته)	خیر (۵۶/۹)	۱۵۵ (۴۶/۰)	<۰/۰۰۱ <sup>‡</sup>
	بلی (۴۳/۱)	۱۸۲ (۵۴/۰)	

مقادیر متغیرهای کمی به صورت انحراف معیار± میانگین و مقادیر متغیرهای کیفی به صورت (درصد) فراوانی نشان داده شده است. <sup>†</sup>آزمون تی مستقل، <sup>‡</sup>آزمون کای‌دو

در مدل خام، احتمال زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART به طور معنی‌داری بالاتر از حاملگی‌های خودبه‌خودی بود (CI:  $1/24 \pm 1/93$ ،  $95\%$ ؛  $OR=1/55$ ). در مدل تعدیل‌شده نیز احتمال زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART بالاتر از حاملگی‌های خودبه‌خودی بود (CI:  $1/11 \pm 1/74$ ،  $95\%$ ؛  $OR_{Adjusted}=1/39$ ).

بر اساس نتایج تحلیل تک متغیره (مدل خام)، احتمال زایمان پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از روش‌های کمک باروری  $2/19$  (CI:  $1/50-3/20$ ،  $95\%$ ) برابر حاملگی‌های خودبه‌خودی بود. همچنین با تعدیل اثر متغیرهای سن، تحصیلات و شغل مادر نیز احتمال زایمان پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART بالاتر از حاملگی‌های خودبه‌خودی بود (CI:  $1/35-2/92$ ،  $95\%$  و  $OR_{Adjusted}=1/99$ ).

جدول ۲- بررسی ارتباط روش‌های کمک باروری با زایمان پره‌ترم و زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم با استفاده از رگرسیون لوجستیک تک متغیره و چندمتغیره

سطح معنی داری	روش‌های کمک باروری	طبیعی	نسبت شانس خام	نسبت شانس تعدیل‌شده*
$<0/001$	$2/19$ ( $1/50-3/20$ )	رده مرجع	نسبت شانس خام	زایمان پره‌ترم (کوچک‌تر از ۳۷ هفته)
$<0/001$	$1/99$ ( $1/35-2/92$ )	رده مرجع	نسبت شانس تعدیل‌شده*	زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم (کوچک‌تر از ۳۹ هفته)
$<0/001$	$1/55$ ( $1/24-1/93$ )	رده مرجع	نسبت شانس خام	
$0/005$	$1/39$ ( $1/11-1/74$ )	رده مرجع	نسبت شانس تعدیل‌شده*	

\* تعدیل شده برای متغیرهای سن، تحصیلات و شغل مادر

پره‌ترم ( $p=0/418$ ) در حاملگی‌های ART مشاهده نشد، هرچند میزان زایمان پره‌ترم و همچنین زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در زوجین با علت ناباروری ناشناخته (به ترتیب  $1/14/8$  و  $63/0$ ٪) بالاتر از زوجین با سایر علل ناباروری بود.

همچنین به منظور بررسی ارتباط بین علت ناباروری و زایمان پره‌ترم در حاملگی‌های با ART از آزمون کای‌دو استفاده شد (جدول ۳). با توجه به یافته‌ها ارتباط آماری معنی‌داری بین علت ناباروری و زایمان پره‌ترم ( $p=0/628$ ) و همچنین زایمان ابتدای ترم یا

جدول ۳- بررسی ارتباط علت ناباروری با زایمان پره‌ترم و زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART

زایمان پره‌ترم (کمتر از ۳۷)		زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم (کمتر از ۳۹)		
خیر	بلی	خیر	بلی	
۱۴۱ (۹۰/۴)	۱۵ (۹/۶)	۷۱ (۴۵/۵)	۸۵ (۵۴/۵)	زنانه
۶۹ (۹۲/۰)	۶ (۸/۰)	۳۷ (۴۹/۳)	۳۸ (۵۰/۷)	مردانه
۴۷ (۹۰/۴)	۵ (۹/۶)	۲۷ (۵۱/۹)	۲۵ (۴۸/۱)	هر دو
۴۶ (۸۵/۲)	۸ (۱۴/۸)	۲۰ (۳۷/۰)	۳۴ (۶۳/۰)	ناشناخته
۰/۶۲۸		۰/۴۱۸		سطح معنی‌داری*

مقادیر به صورت (درصد) فراوانی نشان داده شده است. \*آزمون کای‌دو

زایمان پره‌ترم و ART مشاهده شد. با توجه به یافته‌ها، احتمال زایمان پره‌ترم در تولدهای تک‌قلویی زنده در حاملگی‌های حاصل از ART  $1/99$  (فاصله اطمینان  $95\%$ :  $1/35-2/92$ ) برابر حاملگی‌های خودبه‌خودی بود. نسبت شانس به دست آمده در مطالعه حاضر با سه فراتحلیل که در سال ۲۰۰۴ انجام شده تقریباً برابر بود (۱۰، ۱۶). ولی از نسبت شانس فراتحلیل اخیر که

## بحث

زایمان پره‌ترم در هر جمعیتی به عنوان یکی از علل اصلی در مرگ و میر نوزادان مطرح و عوامل مختلفی با این پدیده مرتبط است (۱۵). یکی از عوامل مرتبط با زایمان پره‌ترم استفاده از ART است. تعداد تولدهای حاصل از این روش‌ها در سراسر دنیا در حال افزایش است. در مطالعه حاضر ارتباط آماری معنی‌داری بین

ناباروری زنانه بالاتر از زوجین با علت ناباروری مردانه بود، همخوانی نداشت (۱۱، ۱۲).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، می‌توان به عدم مقایسه میزان زایمان پره‌ترم بر حسب نوع روش کمک باروری و همچنین بر حسب علت ناباروری زنانه در حاملگی‌های حاصل از ART به علت حجم نمونه کم اشاره کرد. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه، عدم بررسی برخی عوامل مرتبط با زایمان پره‌ترم همچون مرتبه تولد، پره‌اکلامپسی، سابقه سقط و سابقه مرده‌زایی به دلیل در دسترس نبودن اطلاعات بود.

### نتیجه‌گیری

در مجموع، استفاده از ART در مطالعه حاضر به عنوان یک عامل خطر مستقل برای زایمان پره‌ترم شناخته شد، از این رو باید زوجین نابارور کاندیدای استفاده از ART در مورد خطر زایمان پره‌ترم مطلع شوند و مراقبت‌های دقیق پری‌ناتال برای حاملگی‌های حاصل از ART در نظر گرفته شود. بررسی سایر عوارض پری‌ناتال به دنبال استفاده از ART در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی پژوهشکده زیست‌شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، تهران، ایران انجام شد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی پژوهشگاه رویان، مدیران و پرسنل بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی ایران و دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی و همچنین از تمام مادران عزیزی که ما را در این پژوهش همراهی کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

شانس ۱/۵۴ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۶۲-۱/۴۷) برابری را گزارش کردند کمی بالاتر بود (۱۷). همچنین در مطالعه حاضر احتمال زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART ۱/۳۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۷۴-۱/۱۱) برابر حاملگی‌های خودبه‌خودی بود که تقریباً با مطالعه دونیتز و همکاران (۲۰۱۵) همخوانی داشت (۱۲).

میزان زایمان پره‌ترم در حاملگی‌های حاصل از ART در مطالعه حاضر برابر با ۱۰/۱٪ بود که با مطالعه ژو و همکاران (۲۰۱۴) در استرالیا همخوانی داشت (۱۸) ولی نسبت به مطالعه دونیتز و همکاران (۲۰۱۵) در ایالات متحده آمریکا که بر روی زنان نخست‌زا انجام شد، پایین‌تر بود (۱۲). در مطالعه حاضر میزان زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در کل حاملگی‌ها برابر با ۴۳/۹٪ بود که نسبت به مطالعه دونیتز و همکاران (۲۰۱۵) که میزان ۳۲/۰ درصدی را گزارش کرده بودند بالاتر بود، این اختلاف می‌تواند ناشی از میزان بالای زایمان سزارین انتخابی در ایران باشد (۱۲).

در این مطالعه ارتباط آماری معنی‌داری بین علت ناباروری و زایمان پره‌ترم و همچنین زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم یافت نشد، هرچند میزان زایمان پره‌ترم و همچنین زایمان ابتدای ترم یا پره‌ترم در زوجین با علت ناباروری ناشناخته بالاتر از زوجین با سایر علل ناباروری بود. این یافته با مطالعه دونیتز و همکاران (۲۰۱۵) که در آن احتمال زایمان پره‌ترم در زوجین با علت ناباروری زنانه را بالاتر از زوجین با سایر علل ناباروری گزارش کرده بودند و همچنین با مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۰۵) که در آن احتمال تولد نارس در زوجین با علت

1. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2014; 29(10):2099-113.
2. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2011. *MMWR Surveill Summ* 2014; 63(10):1-28.
3. D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia IB. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril* 2011; 96(2):314-20.
4. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization–embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82(6):1514-20.
5. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346(10):731-7.
6. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(2):138-48.
7. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies—a happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(4):222-7.
8. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril* 2012; 98(4):922-8.
9. Tepper NK, Farr SL, Cohen BB, Nannini A, Zhang Z, Anderson JE, et al. Singleton preterm birth: risk factors and association with assisted reproductive technology. *Matern Child Health J* 2012; 16(4):807-13.
10. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103(3):551-63.
11. Wang YA, Sullivan EA, Black D, Dean J, Bryant J, Chapman M. Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* 2005; 83(6):1650-8.
12. Dunietz GL, Holzman C, McKane P, Li C, Boulet SL, Todem D, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preterm birth among primiparas. *Fertil Steril* 2015; 103(4):974-9.e1.
13. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88(1):31-8.
14. American College of Obstetricians Gynecologists. ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122(5):1139-40.
15. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379(9832):2151-61.
16. 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(7434):261.
17. 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.
18. Xu XK, Wang YA, Li Z, Lui K, Sullivan EA. Risk factors associated with preterm birth among singletons following assisted reproductive technology in Australia 2007–2009—a population-based retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14(1):406.