



Perinatal Outcomes of *In Vitro* Fertilization Versus Natural Pregnancy in Very Low Birth Weight Infants

Kyung Suk Baek, MD¹,
Sol Han, MD¹,
Og Hyang Kim, MD¹,
Ju Sun Heo, MD²,
Jihyun Jeon, MD¹

¹Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University, Seoul; ²Department of Pediatrics, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Received: 17 September 2018

Revised: 13 October 2018

Accepted: 25 October 2018

Correspondence to

Jihyun Jeon, MD
Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University, 566 Nonhyeon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06135, Korea

Tel: +82-2-3468-2815

Fax: +82-2-3468-2618

E-mail: goddaugh@chamc.co.kr

Copyright© 2019 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

Objective: *In vitro* fertilization (IVF) pregnancy is increasing. The recent reviews have reported the perinatal outcomes of IVF were preterm birth, low birth weight, small for gestational age, congenital malformations, neurologic disorders and epigenetic defects. We aimed to analyze the perinatal outcomes of IVF compared with natural pregnancy on very low birth weight infants.

Methods: Our study population was derived from Neonatal Intensive Care Unit of the Gangnam CHA Medical Center from 2010 to 2014, consisting of singleton live births in very low birth weight infants. We grouped IVF group (n=24) and control group (natural pregnancy, n=112). We analyzed two groups about maternal characteristics, neonatal characteristics, and outcomes (retinopathy of prematurity [ROP], bronchopulmonary dysplasia [BPD], periventricular leukomalacia [PVL], necrotizing enterocolitis [NEC], death).

Results: Maternal age was significantly older in IVF group (34.9 ± 0.9 vs. 33.0 ± 0.4 , $P=0.03$). The Apgar score 1 minute of the IVF group was significantly lower than control group (4.0 ± 0.3 vs. 4.8 ± 0.2 , $P=0.03$). But there were no other significant differences of neonatal morbidities. In univariate logistic regression analysis with IVF, the odds ratio of maternal age was 1.13 (95% confidence interval: 1.01-1.27, $P=0.04$). The relative risk of RDS, BPD, PVL, and ROP was increased, but it was not significant in univariate and multivariate logistic regression.

Conclusion: As the maternal age increased, IVF pregnancy was significantly higher. The relative risk of RDS, BPD, PVL, and ROP was high in IVF group, but it was not significant in univariate and multivariate logistic regression.

Key Words: Infant, very low birth weight, Fertilization *in vitro*

서론

보조생식술(assisted reproductive technologies)은 정자와 난자를 인위적으로 실험 처리하여 불임을 치료하는 것으로, 1978년 Edward 등¹은 처음 체외 인공 수정을 통하여 출산에 성공한 뒤 지난 40여 년간 지속적으로 시술 기관과 시행 수가 급격히 증가하였다.^{2,3} 2015년 Centers for Disease Control and Prevention은 미국에서 시행되는 보조생식술이 182,111회이며 59,334건의 출산이 이루어져 미국에서 출생한 신생아의 1.7%를 차지한다고 하였다.⁴ 2013년 보고된 한국의 보조생식술 현황에서는 27,947예의 보조생식술에서 5,196명의 신생아가 출생하였다고 보고하였고 정부의 지원도 확대되고 있다.⁵

체외 인공 수정(*in vitro* fertilization, IVF) 후 산모 및 신생아의 이환율 및 사망률에 대한 관심도 증가하였다. 체외 인공 수정을 통하여 출생한 신생아들이 재태 연령이 짧고 다태아 빈도가 높으며 자연 임신에 비하여 선천성 기형이 많다고 보고해 왔으나,⁶⁻⁸ 최근 기술이 발달함에 따라 이환율에 통계학적으로 유의한 차이가 없고, 성장 및 뇌신경 발달에도 자연 임신과의 비교 시 유의하지 않다고 보고하였다.^{9,10} 이러한 점에도 체외 인공 수정 출생 신생아에 대한 우려에 대한 많은 국내외 연구 보고가 지속되고 있다. 그러나 현재까지는 대부분 쌍둥이를 비교한 보고들인데, 이는 체외 인공 수정으로 인하여 다태아 빈도가 높기 때문에 본 저

자들은 조기 분만된 극소 저체중 출생아 단태아만을 대상으로 분석하고자 하였다. 이에 본 저자들은 다태아를 제외한 극소 저체중 출생 단태아를 대상으로 체외 인공 수정에 의한 임신과 자연 임신에 의하여 출생한 신생아의 주산기 결과들을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2010년 1월부터 2014년 12월까지 강남 차병원에서 출생한 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아 중 신생아 집중치료실에 입원하여 치료를 받은 253명을 대상으로 하였다. 이 중 쌍둥이와 삼둥이 117명을 제외하여 단태아로 출생한 136명을 최종 대상으로 하였다. 이들 중 자연 임신으로 출생한 신생아를 control group (n=112)으로, 체외 인공 수정으로 출생한 신생아를 IVF group (n=24)으로 분류하여 분석하였다. 유전 질환과 동반된 심장 기형, 유전자 및 염색체 이상에 동반된 기형, 다발성 복합 기형을 가진 환자는 제외하였다.

2. 방법

대상 환자와 산모의 의무기록을 후향적으로 분석하여 병력을 조사하였다. 산모의 특성으로 분만 당시 나이, 분만력, 조기 양막파수 시간, 전자간증 유무, 조직학적 용모양막염 유무, 산전 부신피질 호르몬 투여, 제왕절개술 유무에 대하여 조사하였다. 환자의 특성으로는 재태 연령, 출생 시 체중, 성별, 1분, 5분 아프가 점수(Apgar score), 키, 두위를 포함하였다. 환자의 신생아 집중치료실 입원 치료 기간, 사망률, 기관 내 삽관 유지 기간, 산소 치료 기간, 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC), 신생아 호흡곤란 증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 동맥관개존증(patent ductus arteriosus, PDA), 미숙아 망막병증(retinopathy of prematurity, ROP), 기관지 폐 이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD), 뇌실주위백질연화증(periventricular leukomalacia, PVL)을 비교하였다. 신생아 호흡곤란 증후군은 흉부 방사선 검사상 망상 과립상 음영을 보이며 인공 폐 표면활성제의 치료가 필요한 경우로 정의하였고, 괴사성 장염은 modified bell 분류에 의하여¹¹ stage II 이상의 환자를 대상으로 하였다. ICROP (The international classification of retinopathy of prematurity 진단기준을 이용하여 미숙아 망막병증을 진단하였다.¹² 기관지 폐 이형성증은 월경 후 주령 36 주에 산소 또는 양압 환기가 필요한 경우로 정의 하였으며 Jobe 과 Bancalari¹³의 정의에 따라 중등도 이상의 경우를 대상으로

하였다. 뇌실주위백질연화증은 뇌 초음파 검사 및 퇴원 전 시행한 뇌 자기공명영상검사를 통하여 이루어졌다.

3. 통계적 분석

Stata 13.0 (StataCorp LP, College Station, TX, U.S.A.) 통계 프로그램을 사용하여 IVF group과 control group을 *t*-test, χ^2 test, Fisher's exact test를 이용하여 두 군을 분석하였다. Univariate logistic regression을 이용하여 IVF와 단변수와의 odd's ratio를 구하였으며, IVF와 perinatal outcomes와의 연관성을 분석하기 위하여 perinatal outcomes에 영향을 줄 수 있는 다른 변수들을 보정한 multivariate logistic regression을 사용하였다.

결과

1. 산모의 임상적 특징

분만 당시 산모의 평균 나이는 IVF군이 34.9세(± 0.9), control 군이 33.0세(± 0.4)로 IVF군이 유의하게 높았다($P=0.03$). 조기 양막파수 시간이 35.2시간(± 21.1)으로 IVF군이 control군에 비하여 길었으나, 통계적 유의성은 없었다. 산전 부신피질 호르몬 투여가 IVF군에서 81%, control군에서 61%로 차이가 있었으나 통계적 차이는 없었다. 전자간증 유무, 용모양막염, 제왕절개술은 두 군 간에 통계학적 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2. 신생아의 임상적 특징과 이환율

IVF군에서 재태 연령은 29.6주(± 0.6), 출생 체중 1,382.5 g (± 104.5)이고 control군의 재태 연령은 30.4주(± 0.3), 출생 체중은 1,477.4 g (± 46.6 g)으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 1분 Apgar 점수가 IVF군에서 4.0점(± 0.3), control 군에서 4.8점(± 0.2)으로 유의하게 IVF군에서 낮았다($P=0.04$).

Table 1. Maternal Characteristics and Morbidities between Two Groups

	Control group (n=112)	IVF group (n=24)	P-value
Maternal age (years)	33.0 \pm 0.4	34.9 \pm 0.9	0.03
PROM (hour)	15.3 \pm 3.8	35.2 \pm 21.5	NS
Pre-eclampsia (%)	32 (29.0)	6 (26.0)	NS
Chorioamnionitis (%)	39 (46.0)	6 (40.0)	NS
Antenatal corticosteroid (%)	68 (61.0)	17 (81.0)	NS
C-sec (%)	87 (78.0)	17 (71.0)	NS

Abbreviations: IVF, in vitro fertilization; PROM, premature rupture of membrane; NS, non-specific; C-sec, Cesarean section.

Table 2. Neonatal Characteristics and Outcomes between Two Groups

	Control group (n=112)	IVF group (n=24)	P-value
Gestational age (weeks)	30.4±0.3	29.6±0.6	NS
Birth weight (g)	1,477.4±46.6	1,382.5±1,04.5	NS
Male	63 (56.0)	15 (63.0)	NS
1 min Apgar	4.8±0.2	4.0±0.3	0.04
5 min Apgar	6.3±0.1	6.0±0.3	0.19
Length (cm)	39.8±0.4	38.9±0.1	NS
Head circumference (cm)	28.1±0.3	27.1±0.7	0.13
Hospital duration (day)	47.3±2.0	53.7±5.3	NS
Duration of intubation (day)	8.1±1.2	10.4±2.4	NS
Duration of O ₂ treatment (day)	1.6±0.2	1.3±0.4	NS
NEC	11 (10.0)	0 (0)	NS
ROP	8 (7.0)	4 (16.0)	NS
RDS	87 (78.0)	21 (88.0)	NS
PDA	25 (22.0)	5 (21.0)	NS
BPD	21 (19.0)	7 (29.0)	NS
PVL	2 (2.0)	1 (4.0)	NS
Death	2 (2.0)	0 (0)	NS

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: IVF, *in vitro* fertilization; NS, non-specific; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; RDS, respiratory distress syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leukomalacia.

Table 3. Univariate Logistic Regression Analysis with *In Vitro* Fertilization

	Unadjusted OR	95% CI	P-value
Maternal age*	1.13	1.01-1.27	0.04
RDS [†]	1.22	0.38-3.94	NS
BPD [†]	1.78	0.66-4.85	NS
PVL [†]	2.39	20.21-27.49	NS
ROP [†]	2.60	0.71-9.47	NS

*Independent variables.

[†]Dependent variables.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; RDS, respiratory distress syndrome; NS, non-specific; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity.

그 외 출생 시 키, 머리둘레, 5분 Apgar 점수는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 신생아의 이환율 비교 시 기관 삽관 기간, 산소 치료 기간, 수혈 횟수, NEC, RDS, PDA, ROP, BPD, PVL에서 두 군 간에 통계학적 차이는 없었다(Table 2).

IVF에 의한 극소 저체중 출생아의 주산기 결과 상관성을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 단변수 분석에서 산모의 나이가 1세 많아질수록 체외 인공 수정이 1.13배 유의

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis for Perinatal Morbidities

Adjusted variables	RDS		BPD		PVL		ROP	
	OR	P-value	OR	P-value	OR	P-value	OR	P-value
IVF	1.16	NS	0.77	NS	3.93	NS	2.48	NS
Gestational age	0.85	NS	0.75	NS	1.24	NS	0.69	NS
Birth weight	1.00	NS	0.99	0.02	0.99	NS	0.99	NS
1 min Apgar	0.99	NS	1.06	NS	1.36	NS	1.04	NS
PROM	0.99	NS	0.99	NS	0.99	NS	0.98	NS
Pre-eclampsia	0.54	NS	0.32	NS	1.08	NS	0.25	NS

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; BPD, bronchopulmonary dysplasia; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; OR, odds ratio; IVF, *in vitro* fertilization; NS, non-specific; PROM, premature rupture of membranes.

하게 증가하였다(Table 3). 재태 연령, 출생 체중, 1분 Apgar 점수, 양막파수, 전자간증 변수를 보정하였을 때 IVF군에서 RDS, PVL, ROP 위험도가 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 4).

고찰

올해로 체외 인공 수정을 시작한지 40년이 되었다. 그동안 체외 인공 수정을 통하여 출생한 신생아가 전 세계적으로 많아짐에도 불구하고, 끊임없는 신생아 주산기 결과에 대한 우려는 아직도 완전히 해소되지 않았다.

Källén 등¹⁴은 체외 인공 수정 시 미숙아, 자궁 내 성장 지연, 기형아 출생 위험이 높은 다태아 임신이 증가함에 따라 신생아 이환율이 자연 임신군에 비하여 나쁘고 재원 기간, 사망률 또한 높다고 하였다. 본 연구에서는 전체 환자 253명 중 심한 기형을 가진 환아는 없었다. 최종 대상 환자 136명 중에서도 PDA는 IVF군에서 유의하게 많지 않았다. PDA 외에 다른 심장 기형은 심실 중격 결손(ventricular septal defect, VSD)이 control군에서만 1명 있었다. 조기 진통에 의한 미숙아 출산은 산모의 고령화와도 연관되어 있는데,¹⁵⁻¹⁷ Hastie 등¹⁸은 임신 시 산모의 연령이 높아질수록 혈관 노화와 혈관 내피 기능장애가 생기고 이로 인하여 조기 진통 및 부당 경량아의 위험도가 높아지기 때문이라고 하였다. 우리나라의 경우, 최근 들어 산모의 평균 출산 연령이 2014년 32.0세에서 2017년 32.6세로 점점 높아지고 있으며,¹⁹ 35세 이상의 고위험 산모도 증가하는 추세이다.²⁰ 본 연구에서도 IVF군의 평균 산모의 나이가 34.9±0.9세로 2017년 평균 출산 연령보다 많았고, 산모의 나이가 1.13배 증가할수록 체외 인공 수정이 유의하게 증가되었다. 산모의 고령화는 체외 인

공 수정을 증가 시키고, 고령 산모는 조기 진통으로 인한 부당 경량아 및 저체중 출산이 많았다.²¹

위와 반대되는 보고들도 많았는데, Fan 등²²은 375명의 28주 이상의 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 체외 인공 수정이 산모와 환아의 이환율에 영향을 끼치지 않는다고 보고하였고, Messerschmidt 등²³도 1,423명의 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 다태아를 포함한 연구에서 체외 인공 수정이 주산기 합병증 위험성 및 이환율과의 연관성이 없다고 하였다. 국내 보고에서는 Choi와 Kim²⁴이 재태 연령 32주 미만 126명의 쌍둥이를 대상으로 하여 성장과 뇌신경 발달이 자연 임신군과 체외 인공 수정군 간의 차이가 없다고 하였다. 하지만 위의 보고들은 대부분 체외 인공 수정으로 인한 다태아를 대상으로 진행된 연구로, 체외 인공 수정 기술에 의한 임신과 자연 임신간을 분석하는데 오류가 발생할 가능성이 있었다. 본 연구는 단태아만을 대상으로 하여 분석하여 체외 인공 수정으로 인한 다태아 요인을 처음부터 보정한 경우로, 재태 연령, 출생 체중, 키, 머리둘레 차이가 없었고, 신생아 집중 치료실에서 입원 시 산소 사용 기간, 기관 삽관 기간, 총 입원 기간, RDS, PDA, BPD, NEC, ROP, PVL, 사망 등 자연 임신으로 출생한 극소 저체중 출생 미숙아와 차이가 없었다.

체외 인공 수정의 경우 산모 질환 양막 파수, 고혈압, 전자간증 등의 이환율이 증가한다고 하였는데,^{8,25} 본 연구에서는 산모 나이 외에 양막 파수 시간, 전자간증 유무, 융모양막염 등 두 군의 차이가 없었다. Romundstad 등⁹도 본 연구 결과와 동일하게 산모 질환 이환율이 자연 임신군과의 차이가 없다고 하였다. 본 연구에서처럼 산모 질환이 체외 인공 수정군에서 유의하게 증가하지 않은 것은 위험요인인 다태아를 제외하였고, 산모 질환은 임신 방법뿐만 아니라 생활습관, 산전 관리 등 여러 요인이 작용하기 때문에 두 군의 차이가 없었던 것으로 사료된다.²⁶ 또한 45세 이상 산모들에게서는 고혈압 및 임신성 당뇨가 2-3배 이상 증가한다는 보고가 있어 연령에 따른 두 군간의 비교가 앞으로 필요할 것으로 생각된다.^{27,28}

본 논문에서는 두 군 간에 제왕절개 빈도에도 차이는 없었다. 체외 인공 수정 출생 시 제왕절개 빈도가 높다고 보고해 왔으나 이번 연구에서는 차이가 없었다. 이는 단태아에 비하여 다태아의 제왕절개를 통한 분만이 많고,^{29,30} 체외 인공 수정이 성공률을 높이기 위하여 여러 배아를 이식하여 다태아 임신이 많다고 알려져 있어³¹ 이를 배제한 본 연구에서는 두 군 간의 차이가 없는 것으로 생각된다.

본 연구 결과에서는 1,500 g 미만 극소 저체중 출생아에서 체외 인공 수정과 자연 임신에 의한 출산의 신생아 이환율이 큰 차이가 없었다. 이는 본 연구에서 위험요인이 될 수 있는 다태아를

배제하였을 뿐만 아니라 체외 인공 수정 시 난소 자극을 최소화 하며, 착상 기술 발달 등의 요인이 영향을 끼쳐 이전 보고와 다르게 차이가 없었던 것으로 생각된다.³² 그러나 체외 인공 수정이 40년 이상 됨에 따라 신생아의 단기 이환율뿐만 아니라 장기 간의 신경학적 발달, 학업 성취 차이, 성인 대사 질환 발생 차이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 체외 인공 수정 환아수가 적어 결과에 영향을 끼쳤을 가능성이 있고 후향적 연구이다. 둘째, 이번 연구에서는 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아만을 대상으로 이루어져 전체 신생아를 대상으로 한 연구가 함께 이루어져야 할 것으로 생각된다. 셋째, 이번 연구는 1,500 g 미만의 극소 저체중 출생아를 대상으로 하였고 이들을 세분화하여 1,000-1,499 g, 1,000 g 미만의 초극소 저체중 출생아군의 차이점의 비교가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 극소 저체중 출생아에서 산모의 나이가 증가할수록 체외 인공 수정에 의한 임신이 유의하게 높으나, 체외 인공 수정에 의한 임신이 극소 저체중 출생아의 호흡곤란 증후군, 기관지 폐 이형성증, 뇌실주위백질연화증, 미숙아 망막병증의 위험도를 유의하게 증가시키지 않았다.

References

- 1) Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:737-56.
- 2) Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15:6.
- 3) Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update* 2015;21:411-26.
- 4) Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted reproductive technology surveillance United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2018;67:1-28.
- 5) Committee for Assisted Reproductive Technology, Korean Society of Obstetrics and Gynecology, Choi Y, Chun SS, Han HD, Hwang JH, et al. Current status of assisted reproductive technology in Korea, 2009. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56:353-61.
- 6) Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008;90:1662-73.
- 7) Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2007;370:351-9.
- 8) Schieve LA, Cohen B, Nannini A, Ferre C, Reynolds MA, Zhang Z, et al. A population-based study of maternal and perinatal outcomes associat-

- ed with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J* 2007;11:517-25.
- 9) Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008;372:737-43.
 - 10) Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatr* 2006;118:1819-27.
 - 11) Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:219-88.
 - 12) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
 - 13) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
 - 14) Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *BJOG* 2010;117:676-82.
 - 15) 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;146:138-48.
 - 16) Zollner U, Dietl J. Perinatal risks after IVF and ICSI. *J Perinatal Med* 2013;41:17-22.
 - 17) Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
 - 18) Hastie CE, Smith GC, MacKay DF, Pell JP. Maternal risk of ischaemic heart disease following elective and spontaneous pre-term delivery: retrospective cohort study of 750 350 singleton pregnancies. *Int J Epidemiol* 2011;40:914-9.
 - 19) Statistics Korea. Birth statistics in 2017. Daejeon: Statistics Korea, 2017:7.
 - 20) Sohn K. Parents are rapidly getting older in South Korea. *Hum Fertil (Camb)* 2017;20:212-6.
 - 21) Chung IH, Kim S, Jo HS, Lee KH. Perinatal outcomes of in vitro fertilized twins in women of advanced age. *J Korean Soc Neonatol* 2011;18:197-203.
 - 22) Fan C, Sun Y, Yang J, Ye J, Wang S. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies following IVF treatment: a hospital-based comparative study. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2199-207.
 - 23) Messerschmidt A, Olischar M, Birnbacher R, Weber M, Pollak A, Leitich H. Perinatal outcome of preterm infants <1500 g after IVF pregnancies compared with natural conception. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F225-9.
 - 24) Choi KY, Kim EK. Growth and Neurodevelopmental outcomes of preterm twins conceived by in vitro fertilization. *Neonatal Med* 2013;20:137-45.
 - 25) 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;18:485-503.
 - 26) Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U-B, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2878-86.
 - 27) Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104:727-33.
 - 28) Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery* 2013;29:479-89.
 - 29) Dera A, Breborowicz GH, Keith L. Twin pregnancy - physiology, complications and the mode of delivery. *Arch Perinat Med* 2007;13:7-16.
 - 30) 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.
 - 31) European IVF-Monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Kupka MS, D'Hooghe T, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2011: results generated from European registers by ESHRE. *Hum reprod* 2016;31:233-48.
 - 32) Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomäki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum reprod update* 2012;19:87-104.