

Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και υπερτασικές επιπλοκές κατά την κύηση: μια συστηματική ανασκόπηση*

Κ. Κιντής
Κ. Θωμόπουλος
Θ. Μακρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στις ανεπτυγμένες χώρες, οι υπερτασικές επιπλοκές στην κύηση είναι οι κύριες αιτίες της μητρικής νοσηρότητας. Τα τελευταία χρόνια, οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproductive technology, ART) αποτελούν ολοένα και αυξανόμενες θεραπευτικές επιλογές για τα θέματα υπογονιμότητας και ανεβάζουν τα ποσοστά επιτυχίας των κυήσεων. Είναι ακόμα υπό συζήτηση κατά πόσο οι διάφορες μέθοδοι ART σχετίζονται με υπερτασικές επιπλοκές, ιδιαίτερα με υψηλότερη επίπτωση προεκλαμψίας. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε μια διαδικασία ART συχνά χαρακτηρίζονται από διαφορετικά γενετικά μοτίβα και επηρεάζονται από διάφορες αιτίες υπογονιμότητας. Το σύνολο των στοιχείων των μελετών υποστηρίζει ότι οι κυήσεις μέσω ART –ειδικά οι τεχνικές με in-vitro γονιμοποίηση- συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση κύησης και προεκλαμψία σε σύγκριση με τις κυήσεις χωρίς ART, ακόμη και μετά την προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Η προχωρημένη ηλικία, οι πολύδυμες κυήσεις και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποτέλεσαν συγχυτικούς παράγοντες για τη σχέση αυτή. Το θεραπευτικό βήμα για τον περιορισμό του ποσοστού των υπερτασικών επιπλοκών στις υποβοηθούμενες κυήσεις θα μπορούσε να είναι η μείωση των πολύδυμων κυήσεων μέσω της εφαρμογής τεχνικών με μονό έμβρυο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συζήτηση για την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (assisted reproductive technology, ART) έχει αυξηθεί σταθερά τα τελευταία 30 χρόνια μεταξύ των ζευγαριών που εμφανίζουν υπογονιμότητα και αποδείχθηκε αποτελεσματική για την επίτευξη σημαντικών ποσοστών επιτυχής σύλληψης, καθώς και ποσοστών ζωντανών γεννήσεων έως και 39% για γυναίκες κάτω των 35 ετών¹. Ωστόσο, οι διάφορες μέθοδοι ART εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο κριτικής, λόγω κυρίως πιθανών δυσμενών μαιευτικών και περιγεννητικών αποτελεσμάτων.

Καρδιολογικό Τμήμα,
Νοσοκομείο-Μαιευτήριο
«ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»,
Αθήνα

* Η εργασία αυτή χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Υπερτασικές διαταραχές συμβαίνουν στο 8-10% των κήσεων, αντιπροσωπεύοντας έτσι την κύρια αιτία των μαιευτικών επιπλοκών^{2,3}. Σε προηγούμενες μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση της ART με μαιευτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών διαταραχών, παρέμεινε ασαφές εάν είτε η ίδια η μέθοδος της ART είτε άλλοι συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (δηλαδή: ηλικία της μητέρας, εμβρυϊκή πολλαπλότητα, χρόνια υπέρταση, γενετικές διαφορές μεταξύ των γυναικών) ήταν ανεξάρτητοι συντελεστές για νοσηρά γεγονότα σε αυτόν τον πληθυσμό⁴.

Στην παρούσα εργασία στοχεύουμε στο να διερευνήσουμε, μέσα από μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εάν οι μέθοδοι της ART αυξάνουν ή όχι τη συχνότητα εμφάνισης υπερτασικών επιπλοκών στην κύηση. Επιπλέον, εξετάσαμε τη διαθέσιμη βιβλιογραφία σχετικά με την παθοφυσιολογία και την αιτιώδη σχέση της ART και των υπερτασικών επιπλοκών, όπως και το πώς τα τρέχοντα στοιχεία θα μπορούσαν να μεταφραστούν σε λήψη κλινικών αποφάσεων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε προσανατολισμένη με ART εγκυμοσύνη.

ART ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σχέση της ART με υπερτασικές διαταραχές κατά την κύηση: Επιδημιολογικά δεδομένα

Θεωρείται ότι οι κήσεις που επιτυγχάνονται μέσω ART εν συγκρίσει με τις κήσεις από σύλληψη είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο για μαιευτικές επιπλοκές και επιπλοκές του εμβρύου. Ωστόσο, παραμένει ασαφές εάν ο προκύπτων αυτός κίνδυνος οφείλεται είτε στην υποκείμενη αιτία υπογονιμότητας ή στα κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά του υπογόνιμου ζευγαριού, είτε στην εφαρμογή αυτών καθ' εαυτών των μεθόδων ART⁵. Πολυάριθμες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αξιολογήσει την επίδραση της ART στις υπερτασικές επιπλοκές στην κύηση⁶⁻⁵², αλλά ορισμένες από αυτές περιελάμβαναν ακατάλληλες ομάδες ελέγχου και δεν ανέφεραν στοιχεία για δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες. Επιπροσθέτως, δεδομένου ότι η ετερογένεια των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα, είναι δύσκολο να διακριθεί η επί-

δραση της ART στα ανεπιθύμητα υπερτασικά αποτελέσματα. Παρόλο που τα ακριβή αίτια των υπερτασικών διαταραχών στην κύηση δεν έχουν ακόμα οριστικοποιηθεί, διάφοροι παράγοντες έχουν κατηγορηθεί ως υποκινητές των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, όπως η πρωτοτοκία, η προχωρημένη ηλικία, ο διαβήτης της κήσης, η χρόνια υπέρταση και οι πολύδυμες κήσεις. Εντούτοις, αυτοί οι παράγοντες είναι κοινοί στις γυναίκες που υποβάλλονται σε ART και κατά συνέπεια μπορεί να αντιπροσωπεύουν ανεπιθύμητους επιταχυντές της σχέσης μεταξύ ART και υπερτασικών διαταραχών.

Μεταξύ των μελετών στις οποίες έγινε προσαρμογή για την ηλικία της μητέρας, τον αριθμό των τεκνοποιήσεων και τις πολύδυμες κήσεις, κάποιοι βρήκαν αυξημένο κίνδυνο για υπερτασικές διαταραχές σε όσες γυναίκες ελάμβαναν θεραπεία υπογονιμότητας μετά από πλήρη διαστρωμάτωση^{8,11,14,17,19,37}, περιορισμό σε μονήρεις κήσεις^{7,10,12,40} και πολύδυμες κήσεις^{6,13,22,41,43,44}. Αντίθετα, άλλες μελέτες απέτυχαν να βρουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ART και φυσιολογικές κήσεις μετά από πλήρη διαστρωμάτωση⁴⁵, περιορισμό σε μονήρεις κήσεις^{38,42,46} και πολύδυμες κήσεις^{48,49}. Ένα άλλο θέμα που δεν υπολογίζεται στην αυξημένη επίπτωση της υπέρτασης στην κύηση ίσως είναι η επίδραση του δότη γαμετών²⁴, τονίζοντας τις πιθανές επιπτώσεις του γενετικού υπόβαθρου της μητέρας και του εμβρύου στην πολλαπλή αιτιολογία των υπερτασικών διαταραχών στην κύηση.

Πιο σωστές συσχετίσεις μπορούν να ληφθούν από τα υποσύνολα των προοπτικών μελετών. Η μελέτη FASTER εκτίμησε τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε τρεις ομάδες γυναικών: α) σε 554 που εφαρμόστηκε μια επεμβατική μέθοδος ART (δηλαδή, in-vitro γονιμοποίηση, ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου, ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών ή ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτη), β) σε 1222 στις οποίες εφαρμόστηκε μια μη επεμβατική μέθοδος ART (δηλαδή, πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας ή σπερματέγχυση) και γ) σε 34286 οι οποίες είχαν κύηση με φυσιολογική σύλληψη. Μόνο οι μονήρεις κήσεις ελήφθησαν υπόψη και πραγματοποιήθηκε προσαρμογή για τα χαρακτηριστικά της μητέρας. Η μελέτη FASTER⁷ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι επεμβατικές μέθοδοι ART συνδέονται με 2,7 φορές μεγαλύτερο

κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε σύγκριση με τις κησίες με φυσιολογική σύλληψη. Αντίθετα, οι μη επεμβατικές μέθοδοι ART απέτυχαν να προβλέψουν την προεκλαμψία, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι επεμβατικές μέθοδοι ART *per se* θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη προεκλαμψίας. Σε μια άλλη προοπτική μελέτη (SCOPE)¹⁵, τα μικρά για την ηλικία κήσης νεογνά ταξινομήθηκαν ανάλογα με το εάν οι μητέρες τους ήταν νορμοτασικές ή ανέπτυξαν υπερτασικές επιπλοκές. Η υποομάδα των κησεων με in-vitro γονιμοποίηση ήταν ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας των μικρών για την ηλικία κησεων που περιπλέχθηκαν με φαινότυπο υπέρτασης της κήσης. Μεταξύ 48 κησεων με in-vitro γονιμοποίηση, που μελετήθηκαν προοπτικά¹⁸, η εμβρυϊκή πολλαπλότητα συνέβαλε στην ανάπτυξη υπερτασικών επιπλοκών. Στην ειδική κατηγορία της δωρεάς ωαρίου³⁰ και της ενδοσαλπγγικής μεταφοράς γαμετών, η επίπτωση της προεκλαμψίας ήταν 48% μεταξύ των 41 συμμετεχόντων. Είναι ενδιαφέρον ότι το 38 % των γυναικών με προεκλαμψία ήταν ηλικίας >42 ετών. Στο ίδιο πνεύμα, οι Katalinic και συν.⁵⁰, σε μια μεγάλη προοπτική ελεγχόμενη ομάδα, έδειξαν ότι η ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος ή η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου, ως μέθοδοι ART για την έναρξη, μιας κήσης χαρακτηρίζονταν από αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση κήσης ή προεκλαμψία σε σύγκριση με κησίες με φυσιολογική σύλληψη. Αντίθετα, σε μια μικρή προοπτική μελέτη 90 διαδοχικών κησεων με in-vitro γονιμοποίηση, σε σύγκριση με κησεις χωρίς in-vitro γονιμοποίηση και κησεις με πολλαπλές φυσικές συλλήψεις, φάνηκε ότι η μέθοδος με in-vitro γονιμοποίηση συσχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση υπερτασικών επιπλοκών σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου⁴⁵.

Εν περιλήψει, το συνολικό βάρος των στοιχείων υποστηρίζει ότι η αντιμετώπιση της υπογονιμότητας με τις μεθόδους ART είναι προγνωστική των υπερτασικών επιπλοκών στην κήση και ότι παραδοσιακοί συγχυτικοί παράγοντες είναι καθοριστικοί και θα μπορούσαν να αμβλύνουν το μέγεθος της θετικής συσχέτισης⁹. Ωστόσο, παραμένει ακόμη άγνωστο εάν η θετική συσχέτιση μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες εξαφανιστεί.

Συγκριτική αξιολόγηση των ειδικών θεραπειών υπογονιμότητας στις κησεις που εμπλέκονται με υπερτασικές επιπλοκές

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να εκτιμήσουν τις πιθανές διαφορές μεταξύ των διαφόρων θεραπειών υπογονιμότητας όσον αφορά την εμφάνιση υπέρτασης στην κήση. Ένας αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης της κήσης βρέθηκε μεταξύ των γυναικών που υποβάλλονται σε in-vitro γονιμοποίηση σε σύγκριση με τις γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία με επαγωγή ωορρηξίας^{7,8,10}. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Chen και συν.⁸ εξέτασαν τη συσχέτιση ειδικών μεθόδων υπογονιμότητας και προεκλαμψίας. Έδειξαν, λοιπόν, ότι οι γυναίκες που επιλέχθηκαν για in-vitro γονιμοποίηση εμφάνισαν μία αύξηση κινδύνου περίπου 80% για προεκλαμψία, ενώ εκείνες που επιλέχθηκαν για ενδομήτρια σπερματέγχυση ή επαγωγή ωορρηξίας δεν παρουσίασαν καμία αύξηση κινδύνου. Σε αντίθεση, οι Sun και συν.³⁸ παρατήρησαν ότι η ενδομήτρια σπερματέγχυση σχετίζεται με σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για προεκλαμψία, αποδίδοντας τον στη χρήση δότη σπέρματος. Οι Katalinic και συν.⁵⁰, σε μια προοπτική μελέτη, έδειξαν ότι οι γυναίκες που συνέλαβαν μετά από ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου, σε σύγκριση με εκείνες που συνέλαβαν φυσιολογικά, είχαν 30% υψηλότερο κίνδυνο για προεκλαμψία, ενώ οι Källén και συν.¹⁴ βρήκαν μια τάση για λιγότερες επιπλοκές στις γυναίκες που έλαβαν ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος σε σύγκριση με εκείνες που υποβλήθηκαν σε in-vitro γονιμοποίηση. Αυτά τα αποτελέσματα πιθανόν να οφείλονται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των γυναικών που υποβλήθηκαν σε in-vitro γονιμοποίηση σε σύγκριση με εκείνες που έλαβαν ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος, όπως το χαμηλότερο ποσοστό γονιμότητας στην τελευταία περίπτωση και το ότι η ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος χρησιμοποιείται γενικά λόγω πατρικής στειρότητας.

ΕΙΔΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

Η ηλικία της μητέρας και η ικανότητα της γυναίκας για τεκνοποιία

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε μια διαδικασία ART είναι μεγάλες σε ηλικία και πρωτότο-

κοι, καταστάσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εμφάνιση μαιευτικών επιπλοκών. Η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υπερτασικές διαταραχές, και πιο συγκεκριμένα ο κίνδυνος για προεκλαμψία αυξάνει κατά 30% ετησίως πάνω από την ηλικία των 34 χρόνων⁵³. Οι Paulson και συν.⁵⁴ ανέφεραν ότι η επίπτωση της προεκλαμψίας κλιμακώνεται στο 60% στις γυναίκες ηλικίας άνω των 55 ετών. Επιπλέον, η ατοκία σχεδόν τριπλασιάζει τον κίνδυνο προεκλαμψίας^{55,56} και οι γυναίκες με προεκλαμψία εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο να είναι άτοκες σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς προεκλαμψία⁵⁷. Ως εκ τούτου, η ηλικία και η ικανότητα για τεκνοποιία θα μπορούσαν δυνητικά να τροποποιήσουν την επίπτωση των υπερτασικών διαταραχών στην κύηση, αλλά ακόμα και μετά τον έλεγχο για τους συγγυτικούς αυτούς παράγοντες η συμμετοχή τους δεν είναι αρκετή για να αντιστρέψει τον αυξημένο κίνδυνο για μαιευτικές επιπλοκές στις κύσεις με in-vitro γονιμοποίηση³⁷.

Πολύδυμες κύσεις

Η παγκόσμια επίπτωση των δίδυμων γεννήσεων ανάμεσα στις κύσεις με in-vitro γονιμοποίηση είναι περίπου 27%⁵⁸. Από το 1980, ο αριθμός των δίδυμων γεννήσεων αυξήθηκε δραματικά κατά 77% και τα τρία τέταρτα αυτής της αύξησης αποδίδονται στις θεραπείες υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της in-vitro γονιμοποίησης⁵⁹. Έχει υποτεθεί ότι η πλειοψηφία των μαιευτικών και νεογνικών επιπλοκών μετά από ART μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των πολύδυμων κύσεων. Πράγματι, οι Sibai και συν.⁶⁰ ανέφεραν διπλάσια αύξηση του ποσοστού των υπερτασικών διαταραχών στις γυναίκες με δίδυμη κύηση σε σύγκριση με εκείνες με μονήρεις κύσεις. Οι Lynch και συν.⁶ υποστήριξαν ότι οι γυναίκες που υφίστανται πολλαπλές κύσεις μέσω ART βρίσκονται σε διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας σε σύγκριση με τις γυναίκες που συνέλαβαν φυσιολογικά. Στο ίδιο πνεύμα οι Källén και συν.¹⁴ δεν βρήκαν καμία αύξηση σε υπερτασικές διαταραχές, όταν συνέκριναν κύσεις με πολλαπλές in-vitro γονιμοποιήσεις με πολλαπλές κύσεις χωρίς in-vitro γονιμοποίηση. Τέλος, στη μελέτη των Hernandez-Diaz και συν.³⁷ ο σχετικός κίνδυνος για υπέρταση κύησης σε κύσεις με in-vitro γονιμοποίηση μειώθηκε από το 80 στο 30%, μετά από προσαρμογή ως προς την

ικανότητα για τεκνοποιία, το λίπος του σώματος και τις πολύδυμες κύσεις. Αναγνωρίζοντας τις διαφορές που υπάρχουν στο σχεδιασμό των μελετών και τις διαφορές μεταξύ των κλινικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού των μελετών, η επίδραση των πολύδυμων κύσεων στις μεθόδους ART θα πρέπει να θεωρείται ως ένας σημαντικός συγγυτικός παράγοντας για τα υπερτασικά αποτελέσματα στη κύηση.

Επιπλέον, ορισμένες μελέτες τονίζουν την ύπαρξη υψηλότερων ποσοστών υπερτασικών διαταραχών ακόμη και όταν οι μονήρεις κύσεις εξετάζονται χωριστά. Οι Maman και συν.¹⁰ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι μονήρεις κύσεις που πραγματοποιήθηκαν με in-vitro γονιμοποίηση και πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας έδειξαν διπλάσιο και 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για υπερτασικές διαταραχές αντίστοιχα, σε σύγκριση με γυναίκες που συνέλαβαν φυσιολογικά. Σε μια μετανάλυση των Jackson και συν.⁶¹, ο κίνδυνος εμφάνισης προεκλαμψίας ανάμεσα στις μονήρεις κύσεις μετά από in-vitro γονιμοποίηση βρέθηκε αυξημένος. Συνεπώς, έχει υποτεθεί ότι ο αυξημένος κίνδυνος είναι πιο πιθανό να αποδοθεί στο υψηλό ποσοστό των μονήρων κύσεων μετά από θεραπευτική εξάλειψη των δίδυμων ή τριδύμων⁶². Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έχουν παρατηρήσει σταθερά ανεπιθύμητα αποτελέσματα από την έγκαιρη κατάργηση μιας δίδυμης κύησης⁶⁴.

Παχυσαρκία

Οι μελέτες που έχουν ως επίκεντρο το δείκτη μάζας σώματος στις εκβάσεις των κύσεων έχουν εφαρμόσει διαφορετικά όρια για τον ορισμό του αυξημένου μεγέθους σώματος. Παρά το γεγονός ότι τα μέχρι στιγμής στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος των υπερτασικών επιπλοκών στην κύηση είναι αυξημένος μέσω ενός δοσοεξααρτώμενου τρόπου με την αύξηση του λίπους του σώματος, στις κύσεις με in-vitro γονιμοποίηση η παχυσαρκία ήταν ένας αθώος παριστάμενος παράγοντας στην ανάπτυξη προεκλαμψίας^{66,67}. Αντίθετα, οι Hernandez-Diaz και συν.³⁷ έδειξαν ότι στις κύσεις με ART ο κίνδυνος για υπερτασικές επιπλοκές σχεδόν διπλασιάζεται και τριπλασιάζεται για τις γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 20 και 27 και >27 kgm⁻² αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς των γυναικών με δείκτη μάζας

ζας σώματος μικρότερο από 20 kgm⁻². Τα ευρήματα αυτής της τελευταίας μελέτης δεν επιβεβαιώνονται σε μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση, που επικεντρώθηκε στα αποτελέσματα των μεθόδων ART και το μέγεθος του σώματος⁶⁸. Συνοψίζοντας, το αυξημένο μέγεθος του σώματος πριν την κύηση επηρεάζει τις κυήσεις με ART στον ίδιο βαθμό σε σχέση με εκείνες με φυσιολογική σύλληψη.

Αντιουλληπτικά και υπέρταση

Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ART με και χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση, έτσι ώστε να εκτιμηθεί η επίπτωση των υπερτασικών επιπλοκών μετέπειτα στην κύηση. Η υπερδραστικότητα του συμπαθητικού και το υπερενεργοποιημένο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην προϋπάρχουσα υπέρταση μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τα μαιευτικά αποτελέσματα, τόσο στις κυήσεις με φυσιολογική σύλληψη, όσο και σε αυτές με μεθόδους ART. Επιπροσθέτως, η υπέρταση, ως μια φλεγμονώδης αγγειακή νόσος, θεωρητικά θα μπορούσε να συμβάλει αρνητικά στο παθοφυσιολογικά ορμονολογικά-φλεγμονώδες περιβάλλον που προκαλείται από την εφαρμογή των μεθόδων ART¹⁰. Ωστόσο, η τελευταία αυτή υποθετική άποψη θα πρέπει να αξιολογηθεί σε προοπτικές ή ακόμα και σε αναδρομικές μελέτες ελέγχου.

Αίτια υπογονιμότητας

Ένας αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης της κύησης έχει αναφερθεί μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome, PCOS) μετά από επαγωγή της ωοθυλακιορρηξίας⁹. Σε αυτή την αναδρομική μελέτη⁹, οι γυναίκες με PCOS υποβλήθηκαν σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, ως μέθοδο ART, για να μείνουν έγκυες, και συγκρίθηκαν με γυναίκες υπογόνιμες χωρίς PCOS, οι οποίες έλαβαν ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών που σχετιζόταν με ενδοκυτοπλασματική έγχυση σπέρματος ή in-vitro γονιμοποίηση με μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου. Παράδοξως, οι γυναίκες με PCOS, αν και δεν υποβλήθηκαν σε επεμβατικές μεθόδους ART, εμφάνισαν έναν 10-πλάσιο κίνδυνο για προεκλαμψία σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς PCOS, οι οποίες ε-

πιλέχθηκαν για μια επεμβατική μέθοδο ART. Επιπλέον, η υπέρταση κύησης στις περιπτώσεις του PCOS σχετίζεται πιο συχνά με αντίσταση στην ινσουλίνη σε σύγκριση με ανεπίπλεκτες κυήσεις⁷¹. Σε μια μετανάλυση αξιολόγησης της επίπτωσης των υπερτασικών διαταραχών σε γυναίκες που επιλέχθηκαν για συμβατική in-vitro γονιμοποίηση, δεν αναφέρθηκε εάν αυτές με PCOS, συγκρινόμενες με εκείνες χωρίς PCOS, εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο⁷². Μια μεταγενέστερη μετανάλυση⁷³ έδειξε ότι ο κίνδυνος είτε για προεκλαμψία είτε για υπέρταση κύησης ήταν περίπου τετραπλάσιος στις γυναίκες με PCOS σε σχέση με γυναίκες χωρίς PCOS. Είναι σαφές ότι οι γυναίκες με PCOS υποβλήθηκαν σε διάφορες μεθόδους ART, οι οποίες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στα ανεπιθύμητα αποτελέσματα σχετικά με την υπέρταση.

ART ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ: ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η κλινική εκδήλωση της προεκλαμψίας επηρεάζεται από τη μητέρα, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, επιβεβαιώνοντας έτσι την πολυπαραγοντική κληρονομικότητά της⁷⁴. Οι μέθοδοι ART συνδέονται με εμβρυϊκή πολλαπλότητα και η μητροπλακουντιακή ροή αίματος εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο. Η μειωμένη ροή αίματος αντιπροσωπεύει μια κρίσιμη παράμετρο για την πρόκληση μαιευτικών επιπλοκών. Εξάλλου, δεδομένου ότι οι μέθοδοι ART εφαρμόζονται γενικά σε γυναίκες προχωρημένης ηλικίας ή ακόμα σε εκείνες που υπόκεινται σε διάφορες αιτίες υπογονιμότητας, η ήδη υπάρχουσα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι τουλάχιστον ενδιάμεσου επιπέδου.

Στις ART κυήσεις υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεταφορά του εμβρύου στην κοιλότητα της μήτρας μέσω του τραχήλου της μήτρας και η επίδραση του αλλοιωμένου ορμονικού περιβάλλοντος του ενδομητρίου πιθανόν παρεμβαίνουν στην ανάπτυξη διασύνδεσης μητέρας-εμβρύου, με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια του πλακούντα. Επιπρόσθετα δε, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προδρομικού πλακούντα μεταξύ των κυήσεων με in-vitro γονιμοποίηση πιθανόν να προκύπτει, επίσης, από την τεχνική μεταφοράς του εμβρύου και την ανεπαρκή εμφύτευση των εμβρύων στο κατώτερο τμήμα της μήτρας. Ο Daniel και οι συνεργάτες του⁷⁵ διαπίστωσαν ότι οι πλακούντες μετά από ART είχαν ση-

μαντικά μεγαλύτερο βάρος, αυξημένη συχνότητα ανώμαλου σχήματος και πάχους εμφάνισης σε σύγκριση με τους πλακούντες από μη-ART κηήσεις. Η περιορισμένη ανάπτυξη στις πολύδυμες κηήσεις προάγει περαιτέρω αυξημένα υπολείμματα του πλακούντα και αυξημένο αντιγονικό φορτίο. Τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, στις κηήσεις με in-vitro γονιμοποίηση ο σχηματισμός του χορίου ξεκινά in-vitro, έτσι η εγγενής διαφορά στη φύση του ίδιου του πλακούντα ίσως να προδιαθέτει σε ανώμαλο σχηματισμό του πλακούντα, σε διαταραχές των αγγείων του πλακούντα και σε ανεπαρκή μητροπλακουντιακή κυκλοφορία, συνθήκες που συνεργικά ή ξεχωριστά ίσως συμβάλλουν στον υπερτασικό φαινότυπο της ART.

Η παρατήρηση πως η προηγούμενη έκθεση στο σπέρμα του συντρόφου προστατεύει από την ανάπτυξη προεκλαμψίας προτείνει ότι οι ανοσολογικοί παράγοντες θα μπορούσαν να συμμετάσχουν στην ανώμαλη ανάπτυξη του πλακούντα^{27,76,77}. Μερικές από τις μεθόδους ART έχουν τη δυνατότητα να διαταράξουν τη συνήθη μητρική ανοχή στα πατρικά αντιγόνα, μέσω μιας διαταραχής των φυσιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για την προστασία της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας από την απόρριψη (αλλογενές μόσχευμα) ή μιας ανώμαλης ανοσολογικής απάντησης έναντι ειδικών αντιγόνων του πλακούντα. Επιπλέον, μία συστηματική ανασκόπηση⁷⁸ δεν έδειξε καμία σαφή απόδειξη ότι αρκετά ειδικά αλληλόμορφα ανθρώπινα αντιγόνα λευκοκυττάρων εμπλέκονται στην παθογένεια της προεκλαμψίας και θεωρήθηκε ότι η αλληλεπίδραση του συστήματος αντιγόνων των λευκοκυττάρων μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου, και όχι μόνο ο γονότυπος του κάθε ατόμου, ενεργοποιεί τον ανοσογενετικό μηχανισμό της προεκλαμψίας στα πλαίσια του οξειδωτικού στρες του πλακούντα⁷⁰.

Τέλος, ένας κοινός παθοφυσιολογικός παρανομαστής μεταξύ μεθόδων ART και προεκλαμψίας θα μπορούσε να εντοπιστεί στην παραβίαση της σχετικής ισορροπίας μεταξύ των αγγειοδραστικών παραγόντων⁷⁹. Πράγματι, στις μεθόδους in-vitro γονιμοποίησης, χωρίς το σχηματισμό του ωχρού σωματίου, υπάρχει μια ανεπάρκεια στην ρηλαξίνη, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αγγειοδιαστολή και σε αγγειακή δυσλειτουργία⁸⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πολύδυμη κηήση με ART σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υπερτασικών επιπλοκών σε σχέση με μονήρης κηήση με ART, η οποία με τη σειρά της χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο κίνδυνο υπερτάσης σε σύγκριση με φυσιολογική μονήρη σύλληψη. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η υπερτάση λόγω αντισυλληπτικών και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να συμβάλλουν περαιτέρω στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης υπερτασικών επιπλοκών στις προσανατολισμένες με ART εγκυμοσύνες. Συγκεκριμένες αιτίες στείριότητας, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, επιταχύνει, ενδεχομένως, τη σύνδεση μεταξύ ενός είδους ART και την ανάπτυξη της προεκλαμψίας.

SUMMARY

Kintis K, Thomopoulos C, Makris T. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 112-120.

In the developed countries, hypertensive complications in pregnancy are the leading cause of maternal morbidity. In recent years, assisted reproductive technologies (ART) are ever growing therapeutic options for infertility issues and improve the ratio of successful induction of pregnancy. It is still debated whether various ART modalities are associated with hypertensive complications, particularly with higher incidence of preeclampsia. Women undergoing an ART procedure are frequently characterized by different genetic patterns and are affected by diverse causes of infertility. The overall evidence of studies suggests that ART-oriented pregnancies—especially the in-vitro fertilization techniques—are accompanied by increased risk for gestational hypertension and preeclampsia as compared with non-ART pregnancies, even after adjustment for confounders. Advanced age, multiple gestations and polycystic ovary syndrome resulted in confounders of the association. The therapeutic limiting step to lower the rate of hypertensive complications in assisted pregnancies might be the reducing multiple gestations by implementing single embryo techniques.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2009; 360: 236-243.

2. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 437-445.
3. Roberts JM. Pre-eclampsia: new approaches but the same old problems. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 443-444.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-799.
5. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 220-233.
6. Lynch A, McDuffie Jr R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Pre-eclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 445-451.
7. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1039-1045.
8. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 2009; 28: 1-12.
9. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 2000; 45: 991-994.
10. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998; 70: 240-245.
11. Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, et al. Pregnancy complications, obstetric risks and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 256-261.
12. Tabs D, Vejnovic T, Radunovi N. Pre-eclampsia and eclampsia in parturients from the in vitro fertilization program. *Med Pregl* 2004; 57: 7-12.
13. Erez O, Vardi IS, Hallak M, Hershkovitz R, Dukler D, Mazor M. Pre-eclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *J Matern Fet Neon Med* 2006; 19: 141-146.
14. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005; 112: 1529-1535.
15. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EH, Kenny LC, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010; 117: 1599-1607.
16. Skupski DW, Nelson S, Kowalik A, Polaneczky M, Smith-Levitin M, Hutson JM, et al. Multiple gestations from in vitro fertilization: successful implantation alone is not associated with subsequent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1029-1032.
17. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning Jr RV. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995; 127: 794-800.
18. Causio F, Leonetti T, Falagario M. Incidence and outcome of multiple pregnancy after in vitro fertilization. *Acta Eur Fertil* 1995; 26: 41-44.
19. Tan SL, Doyle P, Campbell S, Beral V, Rizk B, Brinsden P, et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynec* 1992; 167: 778-884.
20. Suzuki S, Miyake H. Obstetric outcomes in nulliparous women aged 35 and over with singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 225-227.
21. Ombetel W, Cadron I, Gerris J, De Sutter P, Bosmans E, Martens G, et al. Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 76-85.
22. Saygan-Karamürsel B, TekşEam O, Aksu T, Yurdakök M, Onderoğlu L. Perinatal outcomes in spontaneous twins compared with twins conceived through intracytoplasmic sperm injection. *J Perinat Med* 2006; 34: 132-138.
23. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 513-518.
24. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2268-2273.
25. Hoy J, Venn A, Halliday J, Kovacs G, Waalwyk K. Perinatal and obstetric outcomes of donor insemination using cryopreserved sperm in Victoria, Australia. *Hum Reprod* 1999; 14: 1760-1764.
26. Kyrou D, Kolibianakis EM, Devroey P, Fatemi HM. Is the use of donor sperm associated with a higher incidence of pre-eclampsia in women who achieve pregnancy after intrauterine insemination? *Fertil Steril* 2010; 93: 1124-1127.
27. Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of pre-eclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for the treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 77: 455-458.

28. *Need JA, Bell B, Meffin E, Jones WR.* Pre-eclampsia in pregnancies from donor insemination. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 329-338.
29. *Pados G, Camus M, Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P.* The evolution and outcome of pregnancies from oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 538-542.
30. *Serhal PF, Craft I.* Oocyte donation in 61 patients. *Lancet* 1989; 1: 1185-1187.
31. *Krieg SA, Henne MB, Westphal LM.* Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 2008; 90: 65-70.
32. *Rodríguez-González M, Serra V, Garcia-Velasco JA, Pellicer A, Remoh J.* The 'vanishing embryo phenomenon' in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 2002; 17: 798-802.
33. *Soderstrom-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O.* Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod* 1998; 13: 483-490.
34. *Henne MB, Zhang M, Paroski S, Kelshikar B, Westphal LM.* Comparison of obstetric outcomes in recipients of donor oocytes vs. women of advanced maternal age with autologous oocytes. *J Reprod Med* 2007; 52: 585-590.
35. *Wiggins DA, Main E.* Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization: a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2002-2008.
36. *Porreco RP, Schoolcraft CL, Schoolcraft WB.* Pregnancy outcome following donor embryo replacement. *J Matern Fetal Med* 1997; 6: 237-240.
37. *Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA.* Gestational hypertension in pregnancies supported by infertility treatments: role of infertility, treatments and multiple gestations. *Fertil Steril* 2007; 88: 438-445.
38. *Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom JC.* Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 818-824.
39. *Thompson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S.* Obstetric outcome in women with subfertility. *BJOG* 2005; 112: 632-637.
40. *Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T.* Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 188-192.
41. *Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB.* Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 74: 683-689.
42. *Caserta D, Marci R, Tatone C, Schimberni M, Vaquero E, Lazzarin N, et al.* IVF pregnancies: neonatal outcomes after the new Italian law on assisted reproduction technology (law 40/2004). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 935-939.
43. *Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A.* Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 75-84.
44. *Källén B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P.* Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod* 2010; 25: 1026-1034.
45. *Petersen K, Hornnes PJ, Ellingsen S, Jensen F, Brocks V, Starup J, et al.* Perinatal outcome after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 129-131.
46. *Olivennes F, Rufat P, André B, Pourade A, Quiros MC, Frydman R.* The increased risk of complications observed in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Hum Reprod* 1993; 8: 1297-1300.
47. *Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH.* Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000; 15: 1819-1825.
48. *Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A.* Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1755-1761.
49. *Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WN, Visser GH.* Obstetric outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University Hospitals. *Hum Reprod* 2000; 15: 935-940.
50. *Katalinic A, Rösch C, Ludwig M.* Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604-1616.
51. *Laivuori H, Hovatta O, Ylikorkala R.* Lack of previous exposure to paternal antigens does not predispose to hypertensive pregnancy complications. *Hypertens Pregn* 1998; 17: 291-295.
52. *Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Lewin A.* Is the obstetric outcome of in vivo fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1077-1083.
53. *Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I.* Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-733.
54. *Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, et al.* Pregnancy in the sixth decade of

- life. Obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA* 2002; 288: 2320-2323.
55. *Hartikainen AL, Aliharmi A, Rantakallio PT.* A cohort study of epidemiological associations and outcomes of pregnancies with hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 1998; 17: 31-41.
 56. *Eskenazi B, Fenster L, Sidney S.* Multivariate analysis of risk factor for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-241.
 57. *Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA.* Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obst Gynec* 2000; 182: 589-594.
 58. *Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F.* Collaborative report on in vitro fertilization 2000. *Fertil Steril* 2006; 85: 1586-1622.
 59. *Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M.* Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States 1997-2000. *Pediatrics* 2003; 111: 1159-1162.
 60. *Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al.* Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 938-942.
 61. *Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS.* Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551-563.
 62. *Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN.* Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20: 2821-2829.
 63. *Alexander JM, Hammond KR, Steinkampf MP.* Multifetal reduction of high-order multiple pregnancy comparison of obstetrical outcome with non reduced twin gestations. *Fertil Steril* 1995; 64: 1201-1203.
 64. *La Sala GB, Villani MT, Nicoli A, Gallinelli A, Nucera G, Blickstein I.* Effect of the mode of assisted reproductive technology conception on obstetric outcomes for survivors of the vanishing twin syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 247-249.
 65. *Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ.* Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 97-102.
 66. *Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ, Sparks A.* Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 61-69.
 67. *Adler-Levy Y, Lumenfeld E, Levy A.* Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 173-178.
 68. *Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S.* Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – a systematic review. *Hum Reprod* 2007; 13: 433-444.
 69. *Cornet D, Alvarez S, Antoine JM, Tibi C, Mandelbaum J, Plachot M, et al.* Pregnancies following ovum donation in gonadal dysgenesis. *Hum Reprod* 1990; 5: 291-293.
 70. *Redman CWG, Sargent IL.* Immunology of pre-eclampsia. *Am J Repro Immunol* 2010; 63: 534-543.
 71. *Solomon C, Seely E.* Hypertension in Pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37: 232-239.
 72. *Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC.* A metaanalysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 13-21.
 73. *Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklo NS.* A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 673-683.
 74. *Roberts JM, Gammil H.* Pre-eclampsia: recent insights. *Hypertension* 2005; 46: 1243-1249.
 75. *Daniel Y, Schreiber L, Geva E, Amit A, Pausner D, Kupferminc MJ, et al.* Do placentae of term singleton pregnancies obtained by assisted reproductive technologies differ from those of spontaneously conceived pregnancies? *Hum Reprod* 1999; 14: 1107-1110.
 76. *Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B.* Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in nulliparas. *Epidemiology* 1996; 7: 240-244.
 77. *Need JA.* Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J* 1975; 1: 548-549.
 78. *Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, et al.* Combinations of maternal KIR and fetal HLA – C genes influence the risk of pre-eclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957-965.
 79. *Kaizer UB.* The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Eng J Med* 2003; 349: 729-732.
 80. *Sherwood OD.* Relaxin's physiological role and other diverse actions. *Endocr Rev* 2004; 25: 205-234.
 81. *Brzyski R, Braverman A, Stein A, Steinbock B, Wilder B, Adamson GD, et al.* American society for reproductive medicine: defining embryo donation. *Fertil Steril* 2009; 92: 1818-1819.