

Ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και κίνδυνος για υπερτασικές διαταραχές στην κύηση: Μια σύντομη ανασκόπηση

Ελένη Χρυσάφοπούλου¹, Χριστίνα Μεσσήνη², Κωνσταντίνος Ζαχαράς¹, Αντώνιος Γκαράς², Αλέξανδρος Δαπόντε²

1. Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Λαμία, Ελλάδα

2. Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική-Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα, Ελλάδα

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Ελένη Χρυσάφοπούλου. Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαμίας, Λαμία, 35100, Ελλάδα.

E-mail: elenachrysafopoulou31@gmail.com

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΗΤΗΡΙΟΥ – KEY WORDS

προεκλαμψία, υπερτασικές διαταραχές, κύηση, ιατρικώς υποβοηθούμενη αναπαραγωγή
preeclampsia, hypertensive disorders, pregnancy, assisted reproductive technology, IVF

Υποβλήθηκε: 22 Σεπτεμβρίου 2023, **Εγκρίθηκε:** 27 Σεπτεμβρίου 2023

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια συσχέτισης του φάσματος της προεκλαμψίας καθώς και τη συχνότητα αυτής σε κύσεις που έχουν επιτευχθεί με τεχνικές της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σκοπός του είναι η περιγραφική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο των μεθόδων της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ΙΥΑ) στην εμφάνιση της προεκλαμψίας. Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσω Pubmed, με τη μέθοδο της συνδυασμένης αναζήτησης και συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση μας 16 άρθρα. Η πλειονότητα των μελετών συγκλίνουν στο ότι οι IVF/ICSI μονήρεις κύσεις καθώς και οι πολύδυμες κύσεις συσχετίζονται με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση, συγκριτικά με τις κύσεις φυσικής σύλληψης. Οι μονήρεις κύσεις που προέρχονται από δωρεά ωαρίου έχουν υψηλότερη πιθανότητα για εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών στην κύηση. Επίσης τα κατεψυγμένα έμβρυα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας, σε σχέση με τα φρέσκα έμβρυα. Κρίνεται σκόπιμη η ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών κλινικής πρακτικής για τις γυναίκες που πέτυχαν εγκυμοσύνη με ΙΥΑ. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές ΙΥΑ θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας.

ABSTRACT

Pre-eclampsia's spectrum and prevalence in pregnancies resulting from assisted reproductive technologies (ART) have attempted to be correlated over the past few years. The purpose of the article is to descriptively review the literature on the connection between preeclampsia and medically assisted reproductive techniques. 16 articles were included in our mini-review following a combined search through Pubmed. The majority of studies agree that, compared to pregnancies conceived naturally, IVF/ICSI singleton and multiple pregnancies are associated with a higher risk of hypertensive problems during pregnancy. Oocyte donor singleton pregnancies are more likely to result in hypertensive disorders in pregnancy. Also, frozen embryos have a higher chance of preeclampsia than fresh embryos. It is considered appropriate to develop clinical practice guidelines for women who have achieved pregnancy through ART techniques. Hence, women undergoing ART techniques should be informed of the increased risk of preeclampsia.

Η υπέρταση της κύησης αποτελεί μία συχνή επιπλοκή της κύησης στο σύνολο του γενικού πληθυσμού και η παθογένειά της έχει συσχετιστεί με μία σειρά προδιαθεσικών παραγόντων. Παρατηρείται ένα συνεχιζόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον για την προσπάθεια σύνδεσης της προεκλαμψίας με παραμέτρους, με σκοπό την πρόληψη της νόσου μελλοντικά. Παράλληλα, η εξέλιξη των τεχνικών της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καθώς και η πρόσβαση όλο και περισσότερων

υπογόνιμων ζευγαριών στις μεθόδους αυτές αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της σύγχρονης κλινικής πρακτικής.

Στο πλαίσιο αυτό, οι ερευνητές διεξάγουν μελέτες με προσπάθεια συσχέτισης του φάσματος της προεκλαμψίας καθώς και τη συχνότητα αυτής σε κύσεις που έχουν επιτευχθεί με τεχνικές της ιατρικώς υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο αποτελεί πρόκληση για τη διεθνή επιστημονική κοινότητα. Σκοπός της

παρούσας μελέτης είναι η περιγραφική ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εμφάνιση της προεκλαμψίας.

Για την εκπλήρωση των αντικειμενικών σκοπών της παρούσας ανασκόπησης έγινε αναζήτηση βιβλιογραφίας μέσω Pubmed, με τη μέθοδο της συνδυασμένης αναζήτησης, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά: “preeclampsia”, “hypertensive disorders”, “pregnancy”, “assisted reproductive technology” και “in-vitro fertilization”. Οι περιορισμοί της αναζήτησης ήταν βιβλιογραφία τελευταίων ετών (μετά το 2005), αγγλική γλώσσα και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση μας 16 άρθρα.

Σε μία αναδρομική μελέτη κοορτής από τον Καναδά η IVF (ενδομήτρια σπερματέγχυση, εξωσωματική γονιμοποίηση, πρόκληση ωορρηξίας) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία. Μετά από προσαρμογή της μητρικής ηλικίας, του καπνίσματος και του αρχικού χρόνου προγεννητικής παρακολούθησης, η IVF συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (OR=1.78, 95% CI: 1.05, 3.06), ενώ η ενδομήτρια σπερματέγχυση (OR=2.44, 95% CI: 0.74, 8.06) και η πρόκληση ωορρηξίας (OR=1.34, 95% CI: 0.31, 5.75) δεν φάνηκε να συσχετίζονται (Chen XK et al., 2009).

Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη από την Ιαπωνία μελετήθηκε η επίδραση της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής στην επίπτωση της σχετιζόμενης με την κύηση υπέρτασης (Miyake H et al., 2010). Σε σύνολο 5939 κύσεων, οι 200 προέρχονταν από θεραπείες εξωσωματικής γονιμοποίησης. Τα κριτήρια της μελέτης πληρούσαν 250 γυναίκες με υπέρταση σχετιζόμενη με την κύηση, και 20 από αυτές ήταν ART-ασθενείς (17 IVF και 3 ICSI). Από την ανάλυση, φάνηκε ότι η υπέρταση σχετιζόμενη με κύηση σε ART-γυναίκες σχετιζόταν περισσότερο με προεκλαμψία σε σχέση με υπέρταση της κύησης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έρχονταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μίας παλαιότερης προοπτικής μελέτης η οποία απέδειξε ότι οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF είχαν 2.7 μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προεκλαμψία και 1.6 να εμφανίσουν υπέρταση κύησης (Shevell T et al., 2005).

Από την άλλη πλευρά, μία αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη κοορτής σε μονήρεις κύσεις αποτέλεσε διάφορων τεχνολογιών IYA απέδειξε ότι δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με επιπλοκές της κύησης διαμεσολαβούμενες από τον πλακούντα (Sun LM et al., 2009).

Το 2013 πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση, η οποία συμπεριέλαβε 47 μελέτες που είχαν διεξαχθεί μέχρι το 2010. Οι κύσεις προερχόμενες από IYA, ιδιαίτερα οι προερχόμενες από τεχνικές IVF, συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση κύησης και προεκλαμψία συγκριτικά με τις κύσεις από αυτόματη σύλληψη, ακόμη και μετά από προσαρμογή των συσχεόντων παραγόντων (Thomopoulos C et al., 2013).

Στη μελέτη κοορτής CoNARTaS συμπεριλήφθηκαν κύσεις (IYA και φυσική σύλληψη) από τη Δανία, τη Σουηδία και τη Νορβηγία. Υπερτασικές διαταραχές καταγράφηκαν στο 5,9%

των μονήρων κύσεων και στο 12,6% των διδύμων κύσεων μετά από IYA. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος στις μονήρεις κύσεις ήταν μετά χρήση κατεψυγμένων ωαρίων-εμβρύων (7%, διαφορά κινδύνου 1,8%, 95% Δ.Ε.1,2–2,8). Όσον αφορά τις δίδυμες κύσεις, ο κίνδυνος ήταν αυξημένος μετά χρήση κατεψυγμένων ωαρίων-εμβρύων (19,6%, διαφορά κινδύνου 5,1%, 95% Δ.Ε. 3,0–7,1), αλλά όχι μετά χρήση φρέσκων ωαρίων-εμβρύων. Δεν υπήρχε ουσιαστική διαφορά στον κίνδυνο μετά από IVF και ICSI (Opdahl S et al., 2015).

Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, μία μελέτη του 2015 διερεύνησε 4 βιοχημικούς δείκτες πλακουντιακής δυσλειτουργίας σε σχέση με την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν οι παράγοντες sFlt1, PlGF, leptin και PAI-2 σε δύο ομάδες (IYA-control) (Liu Z et al., 2012). Στην IYA-ομάδα τα επίπεδα PlGF ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε όλες τις προγεννητικές μετρήσεις, ενώ οι συγκεντρώσεις leptin ήταν υψηλότερη (p<0,001). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα των sFlt1 και PAI-2. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις PlGF μπορεί να υποδηλώνει παθολογική πλακουντοποίηση ή/και μη-φυσιολογική λειτουργία στις IYA-κύσεις με συσχέτιση στην εμφάνιση επιπλοκών σε αυτές τις γυναίκες (Joy Z et al., 2015).

Σε μία πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη του 2016, η οποία περιλάμβανε 596.520 γυναίκες (3,6% IYA-μητέρες) έγινε σύγκριση της συχνότητας υπέρτασης κύησης/προεκλαμψίας στις IYA-μητέρες και στις μητέρες που δεν είχαν υποβληθεί σε κάποια μέθοδο IYA (Wang Y et al., 2016). Η γενική επίπτωση της υπέρτασης κύησης/προεκλαμψίας ήταν 4,3% με 6,4% συχνότητα για τις IYA-μητέρες και 4,3% για τις μη-IYA-μητέρες. Επίσης, η συχνότητα υπέρτασης κύησης/προεκλαμψίας υπολογίστηκε μεγαλύτερη για τις δίδυμες κύσεις (12,4% vs 5,7% για τις IYA-μητέρες - 8,6% vs. 4,2% για τις μη-IYA-μητέρες). Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τεχνικές IYA είχαν 17% αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση υπέρτασης ή προεκλαμψίας συγκριτικά με τις γυναίκες που είχαν επιτύχει αυτόματη σύλληψη. (Προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων 1.17; 95% Δ.Ε., 1.10–1.24). Κατόπιν διαστρωμάτωσης σε μονήρεις ή πολύδυμες κύσεις, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (IYA-αυτόματη σύλληψη), συμπεραίνοντας ότι η πιθανότερη εξήγηση για την αύξηση της υπερτασικής νόσου της κύησης στις γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση είναι οι πολύδυμες κύσεις.

Σε μία μετα-ανάλυση του 2016 η οποία συμπεριέλαβε 66 μελέτες (7.038.029 κύσεις· 203.375 κύσεις αποτέλεσμα τεχνικών IYA), η υπέρταση κύησης αυξήθηκε κατά 79% (95% Δ.Ε., 24%–157%), η προεκλαμψία κατά 75% (95% Δ.Ε., 50%–103%) και το άθροισμά τους (υπερτασικές διαταραχές στην κύηση) κατά 54% (95% Δ.Ε., 39%–70%) κατόπιν οποιασδήποτε τεχνικής IYA ανεξαρτήτως αν ήταν μονήρης ή πολύδυμη κύηση (Thomopoulos C et al., 2017).

Σε μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης από το 2007 διερευνήθηκε η υπέρταση κύησης σε εγκυμοσύνες που επιτεύχθηκαν με θεραπείες γονιμότητας, τα συμπεράσματα της οποίας συμφωνούσαν με την παραπάνω μελέτη, ότι

η αυξημένη συχνότητα πολύδυμων κησέων, συνέπεια της ΙΥΑ, εξηγεί το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης/προεκλαμψίας (Hernández-Díaz S et al., 2007). Αναλυτικότερα, η επίπτωση της υπέρτασης κύησης ήταν 8,9% σε γυναίκες με φυσική σύλληψη και 15,8% σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπείες γονιμότητας. Συγκριτικά με τις αυτόματες κησέσεις, ο σχετικός κίνδυνος για υπέρταση κύησης στις περιπτώσεις που ήταν αποτέλεσμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής υπολογίστηκε 1.9 (95% Δ.Ε. 1.4–2.6). Λαμβάνοντας υπόψιν τις πολύδυμες κησέσεις ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε στο 1.3. Κάθε τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης, κάθε φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε συσχετίστηκε με ένα σχετικά αυξημένο κίνδυνο, ο οποίος εξαλείφθηκε μετά την στάθμιση της πολυδυμίας.

Μία επικαιροποιημένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αναφορικά με τη συσχέτιση προεκλαμψίας και ΙΥΑ που δημοσιεύθηκε το 2019 συμπεριέλαβε 48 μελέτες. Η ετερογένεια ελέγχθηκε με το Q τεστ και το I² (Q=26,313.92, β.ε.= 47, p < 0.001 και I²=99.8%). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση της εμφάνισης προεκλαμψίας σε γυναίκες που πέτυχαν κύηση μέσω κάποιας μεθόδου ΙΥΑ συγκριτικά με τις γυναίκες με αυτόματη σύλληψη (RR=1.71, 95% Δ.Ε.= 1.11–2.62, p = 0.015). Συγκεκριμένα, η χρήση εξωσωματικής γονιμοποίησης συσχετίστηκε με 1,71 φορές αύξηση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας. Οι ερευνητές συμπέραναν επίσης ότι πρέπει να δοθεί περισσότερη προσοχή στην Ασία και στις Η.Π.Α. όπου η συσχέτιση είναι ισχυρότερη (Almashi-Hashiani A et al., 2019).

Μία μεγάλη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 72 μελέτες κοορτής και ειδικότερα 164.870 γυναίκες. Η ετερογένεια ελέγχθηκε με το Q τεστ και το I² (Q=15415,61, β.ε.=71, p<0,001, I²=99,5%). Ο συγκεντρωτικός εκτιμώμενος κίνδυνος σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ΙΥΑ χρησιμοποιώντας το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων υπολογίστηκε στο 10,8% (95% Δ.Ε.: 9,10-12,5). Παρόλα αυτά το funnel plot και το τεστ του Begg έδειξε την παρουσία συστηματικού σφάλματος (bias). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές ΙΥΑ θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (Omani-Samani R et al., 2020).

Σε μία μελέτη με στοιχεία από την εθνική βάση δεδομένων IVF από 14 πολιτείες της Αμερικής που περιλάμβανε 1.465.893 κησέσεις (83.582 κησέσεις γυναικών που υποβλήθηκαν σε IVF) (Luke B et al., 2020). Συγκριτικά με τις γόνιμες γυναίκες, οι γυναίκες με αυτόλογο-φρέσκο κύκλο δεν παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για υπερτασική νόσο κατά τη διάρκεια της κύησης (AOR 1.04, 95% Δ.Ε. 0.99, 1.08). Μεταξύ των IVF-γεννήσεων ο κίνδυνος υπερτασικών διαταραχών στην κύηση ήταν αυξημένος για τα αυτόλογο-κατεψυγμένα έμβρυα (1.30), για τα φρέσκα από δότρια (1.92), και για τα κατεψυγμένα από δότρια (1.70). Κατά τη διαστρωμάτωση σε πρώιμη (<34 εβδομάδες) και όψιμη (>34 εβδομάδες), μόνο η ομάδα με έμβρυα προερχόμενα από φρέσκα ωάρια δότριας είχε αυξημένο κίνδυνο για πρώιμη εμφάνιση προεκλαμψίας, ενώ για όλες τις υπόλοιπες ομάδες

ο κίνδυνος ήταν αυξημένος για όψιμη έναρξης.

Επιπλέον, σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη κοορτής του 2021 από τον Καναδά έγινε καταγραφή της επίπτωσης της προεκλαμψίας σε όλες τις γεννήσεις συμπεριλαμβανομένων των κατεψυγμένων και μη-κατεψυγμένων εμβρυομεταφορών και των φυσικών συλλήψεων από το 2013 έως το 2017. Η επίπτωση της προεκλαμψίας στις μονήρεις κησέσεις αποτέλεσε IVF/εμβρυομεταφοράς ήταν 6,1% (εύρος 5.6–6.9%) και 7,2 (εύρος 6.6–8.2) για την ομάδα των κατεψυγμένων εμβρύων. Η διαφορά ήταν μετρίως σημαντική (P 0.043, RR 1.169 95% Δ.Ε. 1.005–1.36). Κατά την ίδια χρονική περίοδο, η συχνότητα προεκλαμψίας μεταξύ των διδύμων κησέσεων ήταν 13,9%, σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τη συχνότητα στους φυσικούς κύκλους (9,5%). Τα αποτελέσματα της έρευνας συγκρίθηκαν σε μία μετα-ανάλυση η οποία περιλάμβανε 4 εκατομμύρια περιστατικά και έδειξε ένα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία (RR 1.972 95% CI 1.59–2.441) σε προγραμματισμένους κύκλους με ένα «εν ενεργεία» ωρό σώματιο. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τρέχουσες πρακτικές της ΙΥΑ συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο για προεκλαμψία στις κησέσεις που προκύπτουν από την εμβρυομεταφορά κατεψυγμένων εμβρύων. Ο σχετικός κίνδυνος μάλιστα μπορεί περαιτέρω να μειωθεί με τη ωοθυλακιορρηκτική προετοιμασία του ενδομητρίου, στις περιπτώσεις εμβρυομεταφοράς κατεψυγμένων εμβρύων (Kenigsberg S et al., 2021).

Τέλος, μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο του 2021 συμπεριέλαβε μελέτες από τις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE και Cochrane οι οποίες διεξήχθησαν μέχρι και τον Απρίλιο του 2020 (Chih HJ et al., 2021). Από τις 85 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι IVF/ICSI μονήρεις κησέσεις (OR 1,70; 95% Δ.Ε. 1,60–1,80; I²=80%) καθώς και οι IVF/ICSI πολύδυμες κησέσεις (OR 1,34; 95% Δ.Ε. 1,20–1,50; I²=80%) συσχετίζονται με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση, συγκριτικά με τις κησέσεις φυσικής σύλληψης. Οι μονήρεις κησέσεις που προέρχονταν από δωρεά ωαρίου είχαν την υψηλότερη πιθανότητα για εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών στην κύηση (OR 4,42; 95% Δ.Ε. 3,00–6,51; I²=83%). Επίσης τα έμβρυα που είχαν καταψυχθεί είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας (OR 1,74; 95% Δ.Ε. 1,58–1,92; I²=55%), σε σχέση με τα φρέσκα έμβρυα (OR 1,43; 95% Δ.Ε. 1,33–1,53; I²=72%).

Συμπερασματικά, η πλειονότητα των μελετών συγκλίνουν στο ότι οι IVF/ICSI μονήρεις κησέσεις καθώς και οι πολύδυμες κησέσεις συσχετίζονται με υψηλή πιθανότητα εμφάνισης υπερτασικών διαταραχών στην κύηση, συγκριτικά με τις κησέσεις φυσικής σύλληψης. Μόνο σε μία αναδρομική πληθυσμιακή μελέτη κοορτής σε μονήρεις κησέσεις αποτέλεσε ΙΥΑ φάνηκε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση με επιπλοκές της κύησης διαμεσολαβούμενες από τον πλακούντα. Οι μονήρεις κησέσεις που προέρχονται από δωρεά ωαρίου έχουν υψηλότερη πιθανότητα για εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών στην κύηση. Επίσης τα κατεψυγμένα έμβρυα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας, σε σχέση με τα φρέσκα

έμβρυα.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κρίνεται σκόπιμη η ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών κλινικής πρακτικής για τις γυναίκες που πέτυχαν εγκυμοσύνη με ΙΥΑ. Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές ΙΥΑ θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Απαιτούνται περισσότερες και μεγαλύτερου μεγέθους τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για να αποσαφηνισθεί ο ρόλος της ICSI στην εμφάνιση προεκλαμψίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):149. doi:[10.1186/s12884-019-2291-x](https://doi.org/10.1186/s12884-019-2291-x)
- Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(1):1-12. doi:[10.1080/10641950802001859](https://doi.org/10.1080/10641950802001859)
- Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):449. doi:[10.1186/s12884-021-03938-8](https://doi.org/10.1186/s12884-021-03938-8)
- 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(2):438-445. doi:[10.1016/j.fertnstert.2006.11.131](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.131)
- Joy J, Armstrong L, Ardill J, McClure N, Cooke I. Biochemical markers of placental dysfunction in assisted conception. *Hum Fertil (Camb)*. 2015;18(4):282-290. doi:[10.3109/14647273.2015.1083620](https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1083620)
- Kenigsberg S, Bentov Y. Does contemporary ART lead to pre-eclampsia? A cohort study and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(3):651-659. doi:[10.1007/s10815-021-02061-z](https://doi.org/10.1007/s10815-021-02061-z)
- Liu Z, Afink GB, Dijke PT. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin are elevated circulating anti-angiogenic factors in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(4):358-367. doi:[10.1016/j.preghy.2012.06.003](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.06.003)
- Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, et al. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(4):350.e1-350.e13. doi:[10.1016/j.ajog.2019.10.003](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.003)
- Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T. The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center. *J Nippon Med Sch*. 2010;77(6):312-317. doi:[10.1272/jnms.77.312](https://doi.org/10.1272/jnms.77.312)
- Omani-Samani R, Alizadeh A, Almasi-Hashiani A, et al. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(16):2826-2840. doi:[10.1080/14767058.2018.1560406](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1560406)
- Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1724-1731. doi:[10.1093/humrep/dev090](https://doi.org/10.1093/humrep/dev090)
- Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5 Pt 1):1039-1045. doi:[10.1097/01.AOG.0000183593.24583.7c](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183593.24583.7c)
- Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom JCP. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2009;114(4):818-824. doi:[10.1097/AOG.0b013e3181b76bd1](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b76bd1)
- Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(2):173-183. doi:[10.1111/jch.12945](https://doi.org/10.1111/jch.12945)
- Thomopoulos C, Tsioufis C, Michalopoulou H, Makris T, Papademetriou V, Stefanadis C. Assisted reproductive technology and pregnancy-related hypertensive complications: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2013;27(3):148-157. doi:[10.1038/jhh.2012.13](https://doi.org/10.1038/jhh.2012.13)
- Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2016;105(4):920-926.e2. doi:[10.1016/j.fertnstert.2015.12.024](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.024)

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have completed and submitted an ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and none was reported.