

İVF Gebelikleri Yüksek Preeklampsi Riski ile İlişkilidir

IVF Pregnancies is Associated with Increased Risk for Preeclampsia

Atınç ÖZER *, Erbil KARAMAN **, Yasemin KARAMAN **, Cihan İNAN ***, Hasan TALAY ****

* Arnavutköy Devlet Hastanesi, ** Erciş Devlet Hastanesi, *** Kulu Devlet Hastanesi,

**** Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı yardımcı üreme teknikleri (İÜİ, İVF ve ovulasyon indüksiyonu) ile oluşmuş gebeliklerde preeklampsi gelişme riskini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya popülasyon tabanlı retrospektif bir çalışma olarak, 2006-2010 yılları arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvurmuş ve doğumu hastanemizde gerçekleşmiş 24 hafta ve üzeri gebelikler dâhil edildi. Olgu grubunda yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmış 120 gebe ile kontrol grubunda normal yollardan gebe kalmış 480 gebe karşılaştırıldı. Anne yaşı, parite, çoğulluk ve gebelikte sigara kullanımı gibi parametreler kontrol grubu ile eşleştirildi. İntrauterin inseminasyon (İÜİ), in vitro fertilizasyon (İVF) ve ovulasyon indüksiyonu ile ilişkili preeklampsi riski kontrol grupları ile karşılaştırılarak lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: İn vitro fertilizasyon gebelikleri preeklampsi açısından artmış risk ile ilişkiliyken (OR=3.91, % 95 CI: 1.34, 11.36), intrauterin inseminasyon (OR=0.74, % 95 CI: 0.07, 7.41) ve ovulasyon indüksiyonuyla (OR=0.74, % 95 CI: 0.14, 3.81) gebe kalmışlarda preeklampsi gelişimi açısından anlamlı bir risk artışı izlenmedi.

Sonuç: İVF ile oluşmuş gebeliklerde preeklampsi insidansı yüksektir fakat intrauterin inseminasyon ve ovulasyon indüksiyonuyla anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: preeklampsi, intrauterin inseminasyon, in vitro fertilizasyon, ovulasyon indüksiyonu

SUMMARY

Objective: The purpose of this study is to assess the association of intrauterine insemination, in vitro fertilization (IVF) and ovulation induction with the risk of preeclampsia.

Material and Methods: A population-based retrospective cohort study, pregnancies conceived by assisted reproductive technology referred to obstetric and gynecology department of our hospital, and pregnant women who gave birth after 24 gestational weeks between 2006-2010 years were included in the study. Case group which consisted of 120 pregnant women who gave birth using assisted reproductive technology, and 480 controls who delivered their babies by natural methods were randomly matched by maternal age, parity, plurality and smoking during pregnancy. The risk of preeclampsia associated with intrauterine insemination (IUI), in vitro fertilization (IVF) and ovulation induction has been evaluated using logistic regression analysis.

Results: In vitro fertilization was associated with an increased risk for preeclampsia (OR=3.91, 95 % CI: 1.34, 11.36), whereas intrauterine insemination (OR=0.74, 95 % CI: 0.07, 7.41) and ovulation induction (OR=0.74, 95 % CI: 0.14, 3.81) was not associated with the risk for preeclampsia.

Conclusion: There was a higher incidence of preeclampsia among pregnancies conceived by IVF, but no significant association was found between incidence of, and intrauterine insemination and ovulation induction.

Key words: preeclampsia, intrauterine insemination, in vitro fertilization, ovulation induction

GİRİŞ

İnfertilite çiftlerin % 10-15'ini ilgilendiren bir sorundur. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) erkek ve kadın infertilitesini tedavi etmek için kabul edilen ve iyi uygulanan uygulamalardır⁽¹⁾. Son 30-40 yılda dünyada infertilite oranında giderek artış görülmektedir.

Bunda en etkin faktörler; evlilik yaşının gecikmesi, doğurganlık yaşının yükselmesi ve partner sayısının artmasıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar YÜT tedavisinin maternal komplikasyonlar ve doğum sonuçları açısından etkileri üzerinde durmuştur. Yapılan çalışmalarda İVF gebeliklerin perinatal mortalite, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı için yüksek riskle ilişki-

Alındığı tarih: 07.09.2013

Kabul tarihi: 03.11.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Erbil Karaman, Toki Evleri Tekevler Sok. K7-3 D14 Erciş / Van

e-posta: erbil84@gmail.com

li olduğu bildirilmiştir ⁽²⁾. Aynı zamanda İVF gebeliğin gestasyonel diyabet, preeklampsi, plasenta previa ve yenidoğan yoğun bakıma kabul açısından yüksek riskli olduğu bildirilmiştir ⁽²⁾.

Preeklampsi sıklığı % 4-10 arasında değişen ve maternal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birisidir. Preeklampsinin etiyojisi halen net olmasa da birçok çalışma preeklampsi insidansının ileri anne yaşı, nulliparite, çoğul gebelik, önceki tıbbi durumlar ve YÜT ile ilişkili olduğunu bildirmiştir ⁽³⁾. Farklı YÜT metodları preeklampsi gelişimi için farklı risk taşıyabilirler. Bazı çalışmalar İVF ile gebe kalan kadınların preeklampsi ve gebeliğe bağlı hipertansiyon için yüksek riskli olduğunu bildirmişlerdir fakat başka çalışmalar böyle bir ilişki bulamamışlardır ^(1,4,5). Ovulasyon indüksiyonu ve intrauterin inseminasyonun preeklampsiyle ilişkisi ile ilgili çok sayıda çalışma yoktur. Daha önce bu konuda yapılan iki çalışmanın birinde preeklampsiyle ilişki bulunamamış, diğerinde ise ovulasyon indüksiyonunun gebeliğe bağlı hipertansiyon riskini artırdığı bulunmuştur ^(6,7).

Bu çalışmada amaç İÜİ, İVF ve ovulasyon indüksiyonuyla preeklampsi riskini populasyon tabanlı retrospektif çalışma yöntemiyle incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Etik Kurulunun 12 Haziran 2009 tarih ve 258 sayılı kararı ile başlandı. Retrospektif bilgilerin analiz edilmesiyle ilgili aydınlatılmış onamlar bütün katılımcılardan alınmıştır. Çalışmaya 2006-2010 tarihleri arasında hastanemizde doğumu gerçekleştirmiş olan ve yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmış 120 olgu ile normal yollardan gebe kalmış 480 kontrol olgusunun retrospektif analizi dâhil edilmiştir. Çalışma grubundaki İVF gebelikleri hastanemizde tüp bebek ünitesi olmadığından dış mekizde İVF ile gebe kalmış, bunu belgelenmiş ve doğumu hastanemizde gerçekleştirmiş hastalardan oluşmaktaydı. İÜİ ve ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalan hastalar hastanemiz infertilite bölümü tarafından takip ve tedavileri yapılan hastalardan oluşmaktaydı. Çalışma grubu ve kontrol grubunda antenatal bakım verileri, gebeliğe bağlı hipertansiyonun alt tipleri, doğumda gebelik haftası, doğum şekli, doğum kilosu, çoğul gebelik, sigara kullanımı ve parite dağılımı kaydedildi.

Kronik hipertansiyonu (gebelikten önceki hipertansiyon ya da 20. gebelik haftasından önce tanısı konulan hipertansiyon), diyabet (gebelikten önce başlayan insülin bağımlı yada bağımlı olmayan diyabet) ve kalp hastalığı (konjenital anomalileri veya disritimleri ve benzerlerini kapsayan gebelikten önceki kalp hastalıkları) olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışmaya İÜİ, İVF ve ovulasyon indüksiyonu gibi yardımcı üreme teknikleri ile oluşmuş gebelikler dâhil edildi. İntrauterin inseminasyon spermin yıkandığı konsantre edildiği ve direkt olarak uterusin kaviteye enjekte edildiği bir yardımcı üreme işlemidir. Standart İVF laboratuvar ortamında spermin in vitro olarak yumurta ile spontan döllemesinden oluşmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu bir veya daha fazla olgun folikülün gelişimini uyarmak için bir veya daha fazla ilacın (örneğin, klomifen sitrat, enjekte edilebilen gonadotropinler veya pulsatil gonadotropin releasing hormon) kullanımını içermektedir. Kontrol grubu ise normal yollarla kalınan gebeliklerden oluştu. Anne yaşı, parite, çoğul gebelik ve gebelikte sigara kullanımı gibi parametreler kontrol grubu ile eşleştirildi.

Primer sonuç olarak hem olgu grubunda hem de kontrol grubunda doğuma kadar preeklampsi gelişmediğine bakıldı. Preeklampsi tanısı 20. gebelik haftasından sonra, idrarda proteinüriye eşlik eden artmış kan basıncı düzeyleriyle koyuldu. Artmış kan basıncı diyebilme için en az 6 saat arayla ölçülen en az iki ölçümde sistolik 140 mm Hg ve üzeri, diastolik 90 mm Hg ve üzeri kan basıncı olmalıydı. Proteinüri diyebilme için ise idrarda 24 saatte atılan protein miktarı 300 mg ve üzeri veya dipstikle en az 1+ protein olmalıydı.

İstatiksel analizde ilk olarak üç olgu grubunda ve onlara karşılık gelen kontrol grubunda maternal karakteristiklerin dağılımı değerlendirildi. İÜİ, İVF ve ovulasyon indüksiyonu ile ilişkili preeklampsi riski düzeltilmiş odds ratio ve % 95 güven aralığında onlara karşılık gelen kontrollerin referansı ile lojistik regresyon modeli ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanıldı. İstatiksel analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 120 olgu grubu (İÜİ için 30, İVF için 50, ovulasyon indüksiyonu için 40) ve normal yollardan gebe kalmış 480 kontrol grubu kadın dâhil edildi.

Tablo 1. Çalışma grubunun karakteristikleri (n,%).

Karakteristikler	İÜİ	Kontrol 1	İVF	Kontrol 2	Ovulasyon İnd.	Kontrol 3
Olgu sayısı	30	120	50	200	40	160
Maternal yaş						
<25	3 (% 10)	13 (% 10.8)	1 (% 2)	4 (% 2)	2 (% 5)	9 (% 5.6)
25-29	6 (% 20)	20 (% 22.5)	4 (% 8)	23 (% 11.5)	13 (% 32.5)	50 (% 31.3)
30-34	11 (% 36.7)	50 (% 41.7)	20 (% 40)	84 (% 42)	14 (% 35)	65 (% 40.6)
>35	10 (% 33.3)	30 (% 25)	25 (% 50)	89 (% 44.5)	11 (% 27.5)	36 (% 22.5)
Parite						
Nullipar	21 (% 70)	83 (% 69.2)	37 (% 74)	147 (% 73.5)	26 (% 65)	104 (% 65)
Multipar	9 (% 30)	37 (% 30.8)	13 (% 26)	53 (% 26.5)	14 (% 35)	56 (% 35)
Çoğulluk						
Tekiz	22 (% 73.3)	88 (% 73.3)	27 (% 54)	99 (% 49.5)	32 (% 80)	128 (% 80)
Çoğul	8 (% 26.7)	32 (% 26.7)	23 (% 46)	101 (% 50.5)	8 (% 20)	32 (% 20)
Sigara						
Kullanıyor	4 (% 13.3)	20 (% 16.7)	6 (% 12)	23 (% 11.5)	5 (% 12.5)	24 (% 15)
Kullanmıyor	26 (% 86.7)	100 (% 83.3)	44 (% 88)	177 (% 88.5)	35 (% 87.5)	136 (% 85)

Olgu grupları ve karşılık gelen kontrol gruplarında istatistiksel farklılık ($p<0,05$) gözlenmemiştir.

Tablo 2. Çalışma gruplarında preeklampsi dağılımı.

	Preeklampsi		p
	Var	Yok	
İÜİ Grubu	1 (% 3.3)	29 (% 96.7)	0.800
1. Kontrol	3 (% 2.5)	117 (% 97.5)	
İVF Grubu	7 (% 14)	43 (% 86)	0.008
2. Kontrol	8 (% 4)	192 (% 96)	
Ovu. İnd. Grubu	2 (% 5)	38 (% 95)	0.662
3. Kontrol	6 (% 3.8)	154 (% 96.3)	

Ki-Kare test

Her üç olgu grubu için kontrol grupları oluşturuldu. Tablo 1’de 6 grubun maternal karakteristikleri belirtilmiştir. Her üç olgu grubundada kendilerine karşılık gelen kontrol grupları arasında yaş, sigara kullanım oranları, parite oranları, çoğul gebelik oranları arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 2 farklı YÜT gruplarında kontrol gruplarına göre preeklampsi dağılımları gösterilmektedir. Buna göre İÜİ ve ovulasyon indüksiyonu gruplarında kontrol gruplarına göre preeklampsi dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3 farklı YÜT grupları ve kontrol grupları için preeklampsi görülme olasılığı ve buna karşılık gelen düzeltilmiş odds ratio ile % 95 güven aralıklarını belirtmektedir. Maternal yaş, gebelikte sigara içilmesi ve çoğul gebelik açısından kontrol edildikten sonra, İVF’un preeklampsi açısından yüksek risk olduğunu (OR=3.91, % 95 CI:1.34, 11.36) ama İÜİ (OR=0.74, % 95 CI:0.07, 7.41) ve ovulasyon indüksiyonunun (OR=0.74, % 95 CI:0.14, 3.81) preeklampsi için böyle anlamlı artmış bir risk oluşturmadığı sonucuna vardık.

Tablo 3. Çalışma gruplarında preeklampsi görülme olasılığı.

	% 95 Güven aralığı			p
	OR	En düşük	En yüksek	
İÜİ Grubu / Kontrol 1	0.74	0.07	7.41	0.801
İVF Grubu / Kontrol 2	3.91	1.34	11.36	0.012
Ovu. İnd. Grubu / Kontrol 3	0.74	0.14	3.81	0.719

Lojistik regresyon

TARTIŞMA

Son yıllarda infertil hastalar, yüksek gebelik oranları elde edilen ve uygulaması giderek artan yöntem olan YÜT (Yardımcı Üreme Teknikleri) ile tedavi edilmektedir. YÜT modalitelerinin ise olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığı hâlâ tartışmalıdır. Gelişmiş ülkeler de dâhil olmak üzere, gebelikte oluşan hipertansif komplikasyonlar, maternal morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Preeklampsinin etyolojisi tam olarak bilinmese de, potansiyel nedenleri vardır. Bunlar uterustaki damarlara anormal trofoblastik invazyon, immunolojik intolerans, gebelikteki kardiyovasküler veya inflamatuvar değişikliklere adapte olamama, diyet yetersizlikleri ve genetik anormalliklerdir⁽⁸⁾. Bu populasyon tabanlı kohort çalışma İVF’un artmış preeklampsi gelişim riski taşıdığını fakat İÜİ ve ovulasyon indüksiyonunun preeklampsi gelişimi açısından böyle bir risk artışı taşıma-

dığını gösterdi.

Daha önce yapılan çalışmalarda ovulasyon indüksiyonunun, çalışmamızda da olduğu gibi preeklampsi için bir risk artışı oluşturmadığı görülmüştür ^(9,10). Ancak hastane tabanlı yapılan, maternal yaş, gebelik haftası ve paritenin eşleştirildiği bir retrospektif kohort çalışmada ⁽¹¹⁾ ovulasyon indüksiyonunun, gebeliğin indüklediği hipertansiyon açısından yüksek riskli olduğu görülmüş. Ancak bu çalışmada önceden var olan kronik hipertansiyon, diyabet ve kalp hastalığı, gebelikte sigara kullanımı gibi parametreler bakılmamış. Yapılan eski bir çalışmada yıkanmış donör spermiyle yapılan İÜİ'nun, yıkanmış partner spermiyle yapılan İÜİ'ye göre preeklampsi için artmış riskle ilişkili olduğu görülmüştür ⁽³⁾. Bu çalışmada yapılan İÜİ'lerin çoğunda partner spermi kullanılmış ve bunlarda kontrollerine oranla preeklampsi gelişimi açısından risk artışı olmadığı görülmüştür.

Miyake ve ark. ⁽¹²⁾ retrospektif olarak YÜT ile gebe kalmış gebeliğe bağlı hipertansiyon oluşmuş hastalar ile spontan gebe kalmış ve gebeliğe bağlı hipertansiyon oluşmuş hastaları karşılaştırmışlar. YÜT grubunda preeklampsinin, sezaryen oranlarının ve masif maternal kanamanın arttığını bulmuşlardır. YÜT'nin preeklampsi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da bildirildiği üzere çalışmamız da gösterdi ki İVF ile oluşmuş gebelikler, preeklampsi gelişimi için artmış risk oluşturmaktadır ^(10,11,13). Jackson ve ark. ⁽¹⁴⁾ tarafından yapılan, 8 çalışmayı (2256 İVF tekiz gebelik ve 217126 kontrol) kapsayan meta-analizde İVF'un preeklampsi riskini artırdığı bildirilmiştir.

Reubinoff ve ark. ⁽¹⁵⁾ yaptıkları retrospektif kohort çalışmada 260 İVF tekiz gebelik ve kontrol grubunda 260 doğal yollarla oluşmuş tekiz gebelikte, gebeliğe bağlı hipertansiyon riskinin her iki grupta (% 11.2 vb. % 8.1) karşılaştırılabilir olduğunu bulmuşlardır. Chen ve ark.'nın ⁽¹³⁾ yaptığı bir çalışmada İVF'un; İÜİ ve ovulasyon indüksiyonu gibi diğer yardımcı üreme tekniklerine göre preeklampsi gelişiminde yüksek risk oluşturduğu bulunmuştur.

Conrad ve Baker'ın yaptığı çok yeni bir çalışmada yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınlarda, preeklampsi ve SGA (gestasyon haftasına göre küçük bebek) gibi gebelik sonuçlarının artmış olduğu bulun-

muş. Bu artmış riskten ise YÜT uygulanan hastalarda anormal gelişen korpus luteumun ve salgıladığı hormonların rolü olabileceği belirtilmiştir ⁽¹⁶⁾.

Yapılan çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamızın en güçlü tarafı maternal yaş, parite, gebelikte sigara kullanımı ve çoğul gebelik gibi değişkenlerin kontrolleriyle ayrı ayrı eşleştirilmiş olmasıdır. Yardımcı üreme tekniklerinin ülkemizde belli kriterler eşliğinde sağlık sigortalarından karşılanması da önemliydi. Böylelikle çalışma grubu YÜT olan ve devlet tarafından karşılanmadığı bazı ülkelerde olduğu gibi belli bir sosyo-kültürel tabakayı kapsamayıp homojen bir dağılım göstermiştir. Çalışmamızda kontroller de popülasyon tabanlı olarak rastgele seçilmiştir.

YÜT ile ilgili yapılmış birçok eski çalışmada infertilite nedeni ve infertilite süresi gibi bilgiler araştırılmamış ve kaydedilmemiş. Bundan dolayı bu değişkenlerin preeklampsi riskini nasıl etkilediği hakkında yorum yapamıyoruz. Ayrıca hem YÜT hem preeklampsiyle ilişkili diğer bazı potansiyel risk faktörleri gebelik öncesi ve gebelikteki vücut kitle indeksi, folik asit ve multivitamin düzeyleri olabilirdi. Bu konuda kayıtlar olmadığı için, bu değişkenlerin etkilerine bakamadık.

Çalışmamıza göre, karşılaştırılan üç olgu grubundan, İVF'la oluşmuş gebeliklerde preeklampsi riski yüksek bulundu. Diğer iki grup olan ovulasyon indüksiyonu ve İÜİ'de ise böyle bir ilişki bulunamadı. İVF'un hangi mekanizma ile bu riski yükselttiği belirsiz. Çalışmamızın düzeni de bu mekanizmayı açıklamaya yönelik değildi. İVF ve preeklampsi ilişkisi, yapılan eski çalışmalarda belirtildiği gibi İVF prosedürünün kendisinden ya da komponentlerinden kaynaklanıyor olabilir ^(17,18). Yine sıklıkla bu hastaların kendileri de risk faktörleri içeriyor olabilirler. Bu kadınlar, ortalama olarak yaşları daha ileri ve sıklıkla siklus düzensizlikleri, uterin anomali ve obezite sorunları, tüm gebelere oranla yüksek olan kişilerdir.

Diğer bir alternatif açıklama ise preeklampsi riskinin İVF, İÜİ ve ovulasyon indüksiyonunun farklı endikasyonlarıyla ilişkili olabileceğidir. Yalnızca ovulasyon indüksiyonu gerektiren subfertil hasta grubu, İVF gerektiren hastalardan, obstetrik ve doğum sonuçları riski açısından farklı olabilmektedir ^(19,20). Preeklampsi etiyojisi ve patolojisini daha iyi anlayabilmek, İVF ve doğal gebeliklerin farklarını ortaya

çıkarmak için fetoplental ünitenin daha ayrıntılı araştırmalarına gereksinim vardır. Bulgularımıza göre şunu diyebiliriz ki, İVF yapılacak olan kadınlara preeklampsi gibi olası yüksek maternal komplikasyonlar hakkında bilgi verilmelidir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda 120 olgu grubu (30 İÜİ, 50 İVF, ve 40 ovulasyon indüksiyonu) ve 480 kontrol grubu; maternal yaş, parite, çoğul gebelik ve gebelikte sigara kullanımına göre eşleştirildi. Bu parametreler açısından olgu grubu ile kontrol grubu arasında bir fark yoktu. Çalışmadaki olguların çoğu 30 yaş üstü, nullipar, tekiz gebeliğe sahip ve sigara kullanmayan olgulardı.

Çalışma sonucunda İVF'un preeklampsi gelişim riskini artırdığı, İÜİ ve ovulasyon indüksiyonunda böyle bir ilişkinin olmadığı görüldü. Bu nedenle çalışmadan çıkardığımız sonuca göre İVF yapılan ve gebe kalan kadınlara preeklampsi riski ile ilgili önceden ayrıntılı bilgi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991;56:192. PMID:2070846
2. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcome in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103(3): 551-63. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51> PMID:14990421
3. Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(2):455-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70215-1)
4. Erez O, Vardi IS, Hallak M, Hershkovitz R, Dukler D, Mazor M. Preeclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(3):141-6. <http://dx.doi.org/10.1080/14767050500246045> PMID:16690506
5. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PM, Wennerholm UB. In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristic, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005;112:1529-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00745.x> PMID:16225574
6. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106(5 pt 1):1039-45. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000183593.24583.7c> PMID:16260523
7. Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):445-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01733-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01733-1)
8. Calhoun KC, Barnhart KT, Elovitz MA, Srivinas MK. Evaluating the association between assisted conception and severity of preeclampsia. *ISRN Obstetrics and gynecology* 10.5402/2011/928592
9. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 pt 1):1039-45. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000183593.24583.7c> PMID:16260523
10. Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):445-51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01733-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01733-1)
11. Maman E, Lunefeld 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(2):240-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00160-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00160-5)
12. 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):312-7. <http://dx.doi.org/10.1272/jnms.77.312> PMID:21206144
13. Chen XK, Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia: Hypertension in Pregnancy 2009;28:1-12. <http://dx.doi.org/10.1080/10641950802001859> PMID:19165665
14. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcome in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103(3): 551-563. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51> PMID:14990421
15. Reubinoff BE, Friedler S, Samueloff A, Schenker JG, Ben-Haim M, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997; 67(3):1077-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81442-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81442-2)
16. Conrad KP, Baker VL. Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive Technologies: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012 Oct 24. PMID:23100030
17. Barlow P, Lejeune B, Puissant F, Englert Y, Van Rysselberge M, Degueldre M et al. Early pregnancy loss and obstetric risk after in-vitro fertilization and embryo replacement. *Hum Reprod* 1988;3(5):671-675. PMID:3170707
18. 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(4):683-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01491-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01491-6)
19. Basso O, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ, Olsen J, Danish National Birth Cohort. Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157(3): 195-202. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwf194> PMID:12543618
20. Draper ES, Kurinczuk JJ, Abrams KR, Clarke M. Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis. *Lancet* 1999;353(9166):1746-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08500-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08500-6)