

Strokovni prispevek/Professional article

PROGRAM ZUNAJTELESNE OPLODITVE V MARIBORU V PETLETNEM OBDOBJU 1998–2002

PROGRAMME OF ASSISTED REPRODUCTION IN MARIBOR OVER THE PERIOD
1998–2002

*Veljko Vlaisavljević, Vida Gavrić-Lovrec, Milan Reljič, Vilma Kovač, Borut Kovačič,
Mojca Čížek-Sajko*

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, Služba za ginekologijo in perinatologijo,
Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-08-04, sprejeto 2003-11-20; ZDRAV VESTN 2004; 73: 313–7

Ključne besede: oploditve z biomedicinsko pomočjo; IVF; ICSI; zanositev; rezultati

Izvleček – Izhodišča. V obdobju med 1998 in 2002 je Oddelek za reproduktivno medicino Splošne bolnišnice v Mariboru opravil 31,1% vseh ciklov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) v Sloveniji.

Metode. Primerjali smo uspešnost OBMP pri treh metodah zdravljenja (klasično zunajtelesno oploditve – IVF, injekcijo semenčice v citoplazmo jajčne celice z ejakulirano semenčico – ICSI in semenčico, pridobljeno z biopsijo testisa (TESA/TESE)).

Rezultati. V opazovanem petletnem obdobju je bila stopnja zanositev na začeti cikel med 29,6% v letu 1998 in 36,4% v letu 2002. Stopnja porodov na začeti cikel je bila v celotnem opazovanem obdobju višja kot je povprečna vrednost v zadnjem evropskem registru za leto 1999. Opazovane vrednosti so višje in kažejo tendenco k blagemu porastu od 27,4% v letu 1998 na 30,8% v letu 2001.

Zaključki. Klinični rezultati programa OBMP na Oddelku za reproduktivno medicino Splošne bolnišnice v Mariboru so v opazovanem petletnem obdobju med 1998. in 2002. letom višji od povprečja, o katerem poroča evropski register za OBMP.

Uvod

Slovenija se po številu otrok, rojenih po spočetju s postopkom oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP), na število prebivalcev, uvršča med razvitejše evropske države, saj je odstotek v evropskem povprečju 1,5% (1). Nad evropskim povprečjem so le nekatere skandinavske države (Islandija, Finska, Švedska), kjer ta odstotek presega 3% (2). Po dostopnosti OBMP (število opravljenih postopkov na 1000 žensk, starih med 15–49 let) je Slovenija v evropskem povprečju (3,9 ciklusa). Nad povprečjem je le večina skandinavskih držav: Švedska (4,6 ciklusa), Finska (6,0 ciklusa) in Danska (7,3 ciklusa) (2). Najstarejšo med metodami OBMP, oploditve zunaj telesa (IVF), v Sloveniji uporabljajo od leta 1984 v dveh centrih (Ljubljana in Maribor) (3, 4), kasneje pa v tretjem centru v Postojni.

Key words: assisted reproduction; IVF; ICSI; pregnancy rate; results

Abstract – Background. During the period between 1998 and 2002 Department for reproductive medicine, Maribor Teaching Hospital performed 31.1% of all cycles of assisted reproduction (ART) in Slovenia.

Methods. Three different methods of ART (in vitro fertilization – IVF, intracytoplasmic sperm injection with ejaculated sperm – ICSI and testicular sperm TESA/TESE) were compared. Comparison of clinical results was also made between the period when up to 4 embryos were transferred and the period when up to 2 embryos were transferred.

Results. During the five year period, pregnancy rate per started cycle was between 29.6% in 1998 and 36.4% in 2002. During the whole period, delivery rate per started cycle was higher than the mean average reported for European centers for the year 1999. The observed values were higher with the tendency to slightly increase from 27.4% in 1998 to 30.8% in 2001.

Conclusions. Clinical results of ART programme at Maribor Clinic for reproductive medicine in the observed five year period over the period 1998–2002 were superior to the last results published by the European register of ART.

Od leta 1994 sta na voljo v Sloveniji tudi metodi neposrednega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI) ali ICSI s semenčico, izolirano iz tkiva testisa (TESE) (5). Uporaba novih tehnik OBMP prinaša nove probleme tudi v perinatologijo, saj nove tehnike omogočajo nastanek nosečnosti z združitvijo spolnih celic, ki v naravnih pogojih ne bi mogle ustvariti novega življenja, to pa prinaša s seboj nova vprašanja o potencialnem tveganju za nastanek genetskih bolezni, kromosomskih nepravilnosti in drugih posledic za razvoj spočetega otroka (6–8). Vsekakor je eden od najbolj izrazitih problemov, povezanih z OBMP, visoko tveganje za nastanek mnogoplodne nosečnosti. Njihov porast je globalni problem, ki popolnoma spreminja doslej znana statistična pravila o nastanku mnogoplodne nosečnosti z naravnim spočetjem (9). Tveganje za nastanek mnogoplodne nosečnosti je

Razpr. 1. Nekateri kazalci uspešnosti programa OBMP (evropski register).

Table 1. Some quality related data in ART (European registers).

	Ciklusov*	Porodov**	ET enega zarodka	Implantirani zarodki/preneseni	Zanositev na prenos (IVF)	Zanositev na prenos (ICSI)	Porodov na aspiracijo	Porodi dvojčkov
	Cycles	Deliveries	ET of single embryo	Implanted per transferred	Pregnancies per transfer (IVF)	Pregnancies per transfer (ICSI)	Deliveries per aspiration	Deliveries of twins
Evropa Europe	3,9	1,6	11,9	0,13	27,7	27,9	7,7–25,6	24,0
Slovenija Slovenia	4,4	1,5***	22,5	0,12	23,6	22,7	12,5	10,8
Maribor			31,9	0,13	38,8	37,8	27,4	28,6

* ciklusov na 1000 žensk, starih med 15–49 let / cycles per 1000 women aged 15–49 years.

** porodov otrok, spočetih z OBMP glede na vse rojene / deliveries by ART in relation to total number of newborns

*** (ref. 1)

neposredno povezano s številom zarodkov, ki jih prenesemo v maternico. Danes v večini evropskih držav srednje in jugovzhodne Evrope najpogosteje prenesejo 4 zarodke, v večini držav zahodne Evrope 3 zarodke, v skandinavskih državah pa le enega ali dva zarodka (2). Naša zakonodaja od leta 2000 dovoljuje prenos treh zarodkov (10).

V mariborskem centru vseskozi težimo k poenostavitvi postopka OBMP s poenostavitvijo spremljanja ciklusa (12) in dajanjem zdravil (13). Večji del postopkov v analiziranem obdobju smo opravili v programu spodbujanja razvoja foliklov z rekombinantnimi gonadotropini (rFSH) ob supresiji hipofize z agonisti gonadoliblerinov (GnRH) pred tem in le manjši del v naravnih ciklihi (14, 15). Od leta 1999 smo manjši delež ciklusov stimulirali s kombinacijo rFSH in antagonistov GnRH (16). V opazovanem obdobju smo leta 2000 prešli od do tedaj najpogostejšega kultiviranja zarodkov v laboratorijskih pogojih do 4–8 celične stopnje razvoja (17) na petdnevno kultivacijo do stopnje blastociste (18).

Metode dela

Retrospektivno smo analizirali rezultate klinične uspešnosti postopkov OBMP, ki smo jih opravili v našem centru v petletnem obdobju med letoma 1998 in 2002.

Vsak par je bil pred vključitvijo v postopek zdravljenja prej obravnavan v Ambulanti za neplodnost. Zgornja starostna meja ženske za vključitev v program je dopolnjenih 43 let. V opazovanem obdobju so imeli pari na voljo vse metode OBMP: klasično metodo zunajtelesne oploditve (IVF), metodo injekcije semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI) ter ICSI s semenčico, izolirano iz aspirata tkiva testisa (TESA) ali iz biopičnega vzorca testisa (TESE).

Indikacije za postopek OBMP smo potrdili na konziliju za OBMP. Klasično metodo OBMP (zunajtelesna oploditev ali IVF) smo uporabili takrat, ko je število semenčic v semenskem izlivu zagotavljalo primerno število progresivno gibljivih semenčic za osamenitev vsake jajčne celice (okoli 200.000). Pri vseh težjih oblikah moške neplodnosti, kjer je bilo število semenčic zmanjšano ali pa so bile prisotne le posamezne semenčice v izlivu, smo uporabili metodo ICSI. Pri moških brez semenčic v semenskem izlivu (azoospermija) smo zrele semenčice poiskali v vzorcu tkiva iz testisa, ki smo ga pridobili z aspiracijo (TESA) ali kirurško biopsijo (TESE). V letu 1998 smo pri moških z azoospermijo, ki niso imeli zrelih semenčic v biopičnem materialu testisa, za injiciranje porabili okrogle ali elongirane spermatide.

V obdobju med 1998. in 2002. letom smo za spodbujanje ovulacije uporabljali pri večini bolnic prečiščeni folistatin iz urina (Metrodin HP, Serono) ali rekombinantni folistatin (Gonal F, Serono). Le izjemoma smo uporabljali menopavzne gonadotropine iz urina (Pergonal, Serono). V večini spodbujenih ciklusov smo uporabili enega od agonistov sproščevalcev gona-

dotropinov: goserelin (Zoladex 3,6 mg, Astra Zeneca) ali triptorelin (Diphereline 0,1 mg, Ferring). Leta 1999 smo pričeli uporabljati antagonist gonadoliblerinov – cetorelix (Cetrotide 3mg, Asta Medica). Bolnice smo v postopku priprave na postopek naučili samoaplikacije zdravil.

Ob koncu leta 1999 smo uvedli gojenje zarodkov do stopnje blastociste. Od leta 2000 smo večino prenosov zarodkov v postopku OBMP opravili na tej stopnji razvoja.

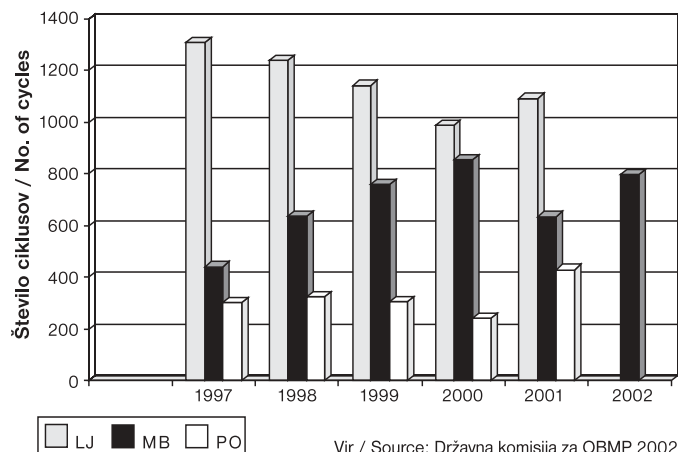
Uvajanje kultiviranja zarodkov do stopnje blastociste je bilo trovalo novostim v tehniki zamrzovanja nadštevilnih zarodkov. V obdobju zamrzovanja manjceličnih zarodkov smo uporabljali tehnike zamrzovanja s krioprotektanti propandiolom ali DMSO, od leta 2000 pa smo zamrzovali blastociste s tehniko zamrzovanja, ki je kot krioprotektant vključevala glicerol. Vsako stopnjo obravnave bolnice v postopku smo beležili v statistični vprašalnik, prirejen za računalniško obdelavo. Rezultate izidov zanositve smo ugotavljali z anketnim listom 12 mesecev po potrjeni zanositvi. Bolnic, pri katerih po pozitivnem testu za nosečnost nismo potrdili obstoja nosečnosti z ultrazvočno preiskavo, nismo vključili med noseče. Zanositve, pri katerih nismo dobili povratnih informacij o izidu nosečnosti oz. porodu, nismo opredelili kot uspešno zaključene zanositve (porode).

Vse zbrane podatke smo analizirali s programom Statistica Statsoft (ZDA).

Rezultati

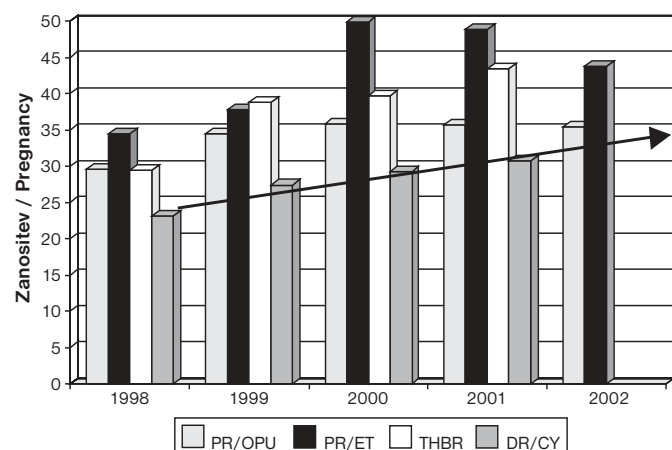
Število ciklusov postopkov OBMP, ki jih opravimo na Oddelku za reproduktivno medicino v Mariboru, je v preteklem 10-letnem obdobju v stalnem porastu. V opazovanem obdobju smo opravili 3328 ciklusov OBMP in analizirali izid zdravljenja. Občasna nihanja v številu ciklusov zrcalijo spremenjene pravice zavarovank do postopkov OBMP. Tako se je zaradi dejstva, da se postopek OBMP v naravnem ciklusu upošteva enako kot postopek OBMP v stimuliranem ciklusu, leta 2002 zmanjšalo skupno število opravljenih ciklusov. Skupno število ciklusov OBMP v Sloveniji ostaja vse opazovano obdobje skoraj nespremenjeno (11) (Sl. 1).

Analizirali smo uspešnost postopka OBMP v posameznih letih 5-letnega obdobja. Analizirali smo stopnjo zanositve pri bolnicah, pri katerih smo opravili punkcijo folikla (PR/OPU). Primerjali smo stopnjo zanositve pri vseh tistih, ki so imele prenos zarodkov (RP/ET). Ta je v letu 2000–2001 postala zelo visoka (med 48,8–49,9%), kar je posledica prenosa blastocist dobre kakovosti. Število rojenih otrok na opravljeni ciklus zdravljenja (THBR) je lahko zavajajoč podatek takrat, ko ne poznamo deleža večplodnih nosečnosti med rojenimi. Zato je boljše merilo uspeha odstotek porodov na začetni ciklus zdravljenja (DR/CY). Ta je v našem centru vse opazovano obdobje visok (27,4–30,8%) s tendenco blagega porasta (Sl. 2).



Sl. 1. Število postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) v treh slovenskih centrih.

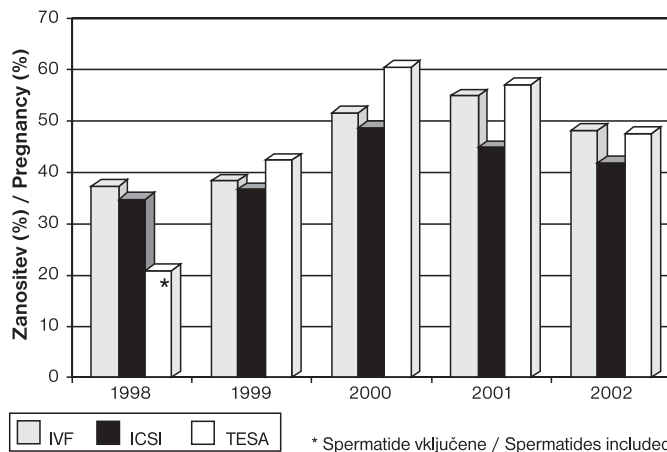
Figure 1. Number of cycles in three Slovenian centers for ART (assisted reproductive technology).



Sl. 2. Zanositve na punkcijo (PR/OPU), zanositve na prenos zarodkov (PR/ET), delež rojenih otrok na ciklus (THBR) in delež porodov na ciklus (DR/CY) v obdobju 1998–2002.

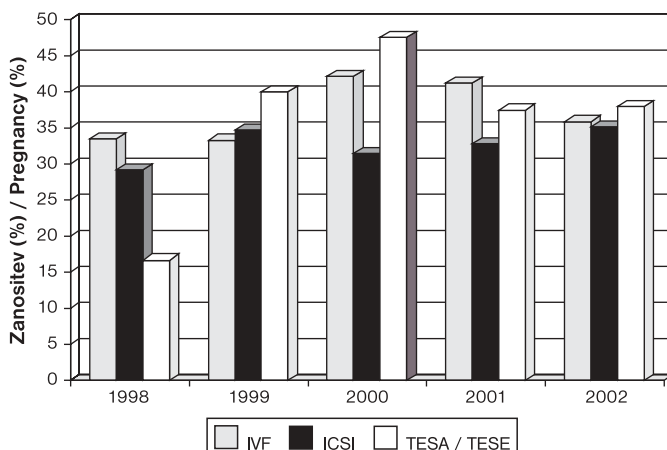
Figure 2. Pregnancy per oocyte pick-up (PR/OPU), pregnancies per embryo transfer (PR/ET), take home baby rate (THBR) and delivery rate per cycle (DR/CY) over the period 1998 to 2002.

Uspešnost treh najpogostejših metod OBMP (IVF, ICSI, TESE/A) je prikazana na sliki 3. Razvidno je, da izbrana metoda neposredno ne vpliva na izid postopka. Uspešnost metode lahko ocenimo le v primerjavi s podatki o povprečnem številu prenesenih zarodkov v posameznem obdobju kakor tudi upošteva povprečno starost obravnavanih bolnic. Ta je bila vse petletno obdobje podobna (med 33,3–33,9 leta), le povprečno število zarodkov se je znižalo od povprečno 2,3 v letih 1998/1999 na 1,6–1,8 v obdobju 2000–2002. Iz rezultatov je razvidna visoka stopnja zanositev tudi pri bolnicah z ICSI (med 31,5% do 35,2%). Še posebej je visok odstotek uspešnega zdravljenja moških z azoospermijo (37,5–47,6%), kar je bistveno več, kot je evropsko povprečje. Nekoliko nižjo vrednost (16,7%) smo zabeležili le leta 1998, ko smo s to metodo zdravili tudi moške, pri katerih nismo v tkivu testisa našli zrele oblike semenčic, ampak le spermatide. To je takrat bila metoda, ki je obetala možnost za uspešno reševanje problema neplodnosti pri moških s težko okvaro spermatogeneze. Metoda ni dala kliničnih rezultatov in smo jo opustili. Isto struk-



Sl. 3. Stopnja zanositev na začetni ciklus pri metodah IVF, ICSI in TESA v obdobju 1998–2002.

Figure 3. Pregnancy rate per started cycle for IVF, ICSI and TESA cycles over the period 1998–2002.



Sl. 4. Stopnja zanositev na ciklus s prenosom zarodka pri metodah IVF, ICSI in TESA v obdobju med 1998–2002.

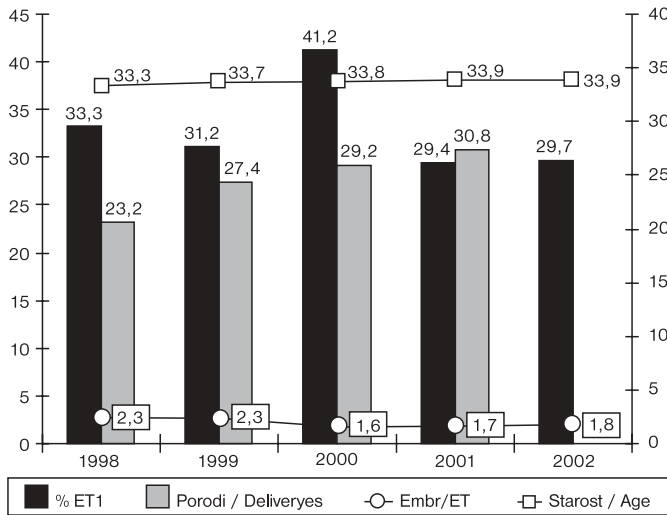
Figure 4. Pregnancy rate per embryo transfer for IVF, ICSI and TESA cycles over the period 1998–2002.

turo podatkov za različne metode OBMP (IVF, ICSI, TESA/TESE) smo analizirali za cikle, kjer je prišlo do prenosa zarodkov (Sl. 4). Opazovane visoke stopnje zanositev za vsako od metod kažejo na visoko implantacijsko sposobnost prenesenih zarodkov in kakovost laboratorijskega dela.

Do leta 2001 smo kot zgornjo mejo za vključitev v postopek upoštevali starost 45 let, po tem letu pa 43 let za bolnice, ki so zavarovane. Pri samoplačnicah smo upoštevali tudi željo v primeru, da je bolnica vztrajala pri zdravljenju kljub informaciji o uspešnosti zdravljenja v njeni starostni skupini. Do leta 1998 smo prenašali do 4 zarodke, leta 1999 tri, po letu 2000 pa do dve blastocisti. Delež prenosov zarodkov z le enim zarodkom je bil v vsem obdobju dokaj stabilen (29,7–33,3%), razen v letu 2000, ko smo prenos enega zarodka opravili v 41,2% vseh prenosov (Sl. 5).

Razpravljanje

Uspešnost metod OBMP v zdravljenju neplodnosti, ne glede na njen vzrok, ni več vprašljiva. V letu 2002 se je rodil milijonti Zemljan, spočet z OBMP. Spremljanje telesnega, duševnega



Sl. 5. Delež ciklusev s prenosom enega zarodka in delež porodov v primerjavi s povprečno starostjo bolnice in povprečnim številom prenesenih zarodkov.

Figure 5. Rate of single embryo transfer and delivery rate in comparison with mean patient's age and mean number of transferred embryos.

in socialnega razvoja otrok ne kaže bistvenih odstopanj od populacije otrok, spočetih po naravni poti (8).

V Sloveniji smo v petletnem obdobju opravili 10.700 ciklusev OBMP, od tega v mariborskem centru 31,1% (Ljubljana 53,9% in Postojna 14,9%) (Sl. 1). Na Oddelku za reproduktivno medicino Splošne bolnišnice v Mariboru smo hitro sledili razvoju novih tehnologij OBMP. Obe najbolj zahtevni (ICSI in TESA) smo prenesli na domača tla le dve leti po njihovi uveljavitvi v tujini (5). Enako hitro smo sledili tudi laboratorijskim tehnikam gojenja zarodkov, kar je vseskozi zagotavljalo takšne rezultate zdravljenja v našem centru, ki so nad povprečjem, ki velja za podatke evropskega registra centrov za OBMP (18).

Zaradi visokega odstotka mnogoplojnih nosečnosti med bolnicami, ki se zdravijo z metodami OBMP, je tudi tveganje za predčasni porod v takšni nosečnosti večje. K povečanemu tveganju ne prispeva le visok odstotek večplodnih zanositev, ampak tudi relativno visok odstotek starejših bolnic med njimi. Tveganje za nastanek triplodnih nosečnosti lahko odpravimo brez vpliva na uspešnost metode le s selekcijo in zmanjšanjem števila prenesenih zarodkov (17). Nastanka dvoplojnih nosečnosti ni mogoče popolnoma odpraviti. Tudi v primeru, ko prenesemo dva zarodka, je odstotek dvojčkov sorazmerno visok, do 30% (13). Odločanje za prenos le enega zarodka je opravičljivo le v izbranih primerih, saj bi rutinska raba takšnega pristopa znižala uspešnost postopka OBMP, potrebno pa je upoštevati tudi dejstvo, da se ob prenosu zarodkov lahko razvijejo enojajčni dvojčki v 1,5% vseh prenosov zarodkov (16). Sicer velja, da je odstotek večplodnih zanositev odvisen tudi od kakovosti laboratorija in ohranjene sposobnosti zarodka za implantacijo. Analiza podatkov evropskega registra kaže, da je stopnja zanositev manj odvisna od izbrane metode in bolj od izbrane ustanove. Isti postopki so različno uspešni v različnih državah (ustanovah). Tudi za odstotek implantiranih zarodkov veljajo enake ugotovitve.

Pogostnost večplodne zanositve v mnogih programih presega 30%. Porast deleža mnogoplojnih zanositev je posledica večjega števila zarodkov, ki jih prenesemo v maternico v postopku OBMP. Pri tem igra vlogo tudi nepredvidljiva kakovost zarodkov, ki se kaže v njihovi sposobnosti za vgnezditev. Ker na kakovost zarodkov težje vplivamo, je edina možnost

za znižanje odstotka večplodne zanositve prenos le enega zarodka v enem ciklusu IVF ali ICSI. Pred obdobjem tehnološke dovršenosti postopka je bila selektivna redukcija nadštevilnih implantiranih zarodkov izhod v sili ob nastanku nezaželenih večplodnih nosečnosti (19). Takrat je bilo splošno veljavno stališče v ZDA in Evropi (20, 21), da je prenos 3 ali 4 zarodkov najbolj optimalno za uspeh zdravljenja z OBMP. Danes smo z boljšo laboratorijsko tehniko in izboljšanim načinom prepoznavanja zarodkov z največjo možnostjo za implantacijo uspeli zmanjšati število zarodkov ob prenosu le na dva, ne da bi ob tem trpela uspešnost postopka. Večina klinik, ki se ukvarjajo z zdravljenjem neplodnosti s tehnikami OBMP, zavrača sicer obetavno idejo o prenosu le enega zarodka v maternico, ker to pomembno znižuje uspešnost zdravljenja (metode). Mnenja so, da bi od takšnega pristopa imelo korist le 30% bolnic, pri katerih obstaja tveganje za implantacijo več zarodkov, vse ostale pa bi se morale zadovoljiti s statistično pomembnim znižanjem stopnje zanositev v enem ciklusu OBMP. Na našem oddelku smo v letih 2000–2002 uporabljali tehniko kulture zarodkov do stopnje blastocist pri vseh bolnicah. V maternico smo prenašali največ dva 5 dni stara zarodka v stadiju blastociste. Tri zarodke smo v tem obdobju vračali le izjemoma (0,02% prenosov zarodkov).

Edino pravo merilo za oceno uspešnosti postopka OBMP je porod. Stopnja zanositev na prenos zarodkov odlikava kakovost. Razmerje med številom rojenih otrok in številom opravljenih ciklov (t. i. »take home baby rate«) je lahko zavajajoče zaradi možnega vpliva mnogoplojnih nosečnosti na rezultat. Edino pravo merilo za ocenjevanje uspešnosti postopka je razmerje med številom porodov in številom začeti ciklusev OBMP ne glede na to, kako se je spodbujanje jajčnika končalo (s punkcijo ali izključitvijo iz programa zaradi neodzivnosti ovarija na stimulacijo (Sl. 5). Analiza podatkov iz evropskega registra (2) kaže na velik razpon vrednosti, ki so odraz kakovosti zdravljenja, od nizkih 10% do 30% v skandinavskih državah. Analiza naših rezultatov potrjuje konstantno visoko vrednost podatka o porodih na začeti ciklus zdravljenja kljub majhnemu povprečnemu številu prenesenih zarodkov (1,6–1,8) in visokemu deležu ciklusev, v katerih smo vrnila le en zarodek (29,4–41,2%) ob stalno enaki povprečni starosti bolnic. Starost bi lahko namreč pomembno vplivala na izid zdravljenja.

Analiza izida prenosa 3 dni in 5 dni starih zarodkov, nastalih v neselekcionirani skupini iz jajčnih celic, vsrkanih iz foliklov z gonadotropini spodbujenih ciklov bolnic, ki smo jih zdravili na našem oddelku v letu 1998 (ko smo prenesli v maternico do 3 zarodke in le izjemoma 4), ter v letu 2000, ko smo prenesli v maternico največ 2 zarodke, je pokazala, da z zmanjševanjem števila prenesenih zarodkov na dva odpravimo le nevarnost triplodne nosečnosti, odstotek dvojčkov pa ostane enak (17). Implantiralo se je 21,3% zarodkov, ki smo jih prenesli v maternico 3 dni po oploditvi. Ob prenosu enega, dveh, treh ali štirih zarodkov se je stopnja zanositev povečevala od 20,0%, 22,1%, 54,5% na 59,0%. Stopnja porodov na začeti ciklus v prvem obdobju, ko smo prenesli zarodke 2. ali 3. dan po punkciji, je bila 24,8%. Delež večplodnih porodov je bil 30,8%. Med rojenimi je bilo 29,2% dvojčkov ter 1,7% trojčkov. Po prenosu 5 dni starih zarodkov (blastocist) se je implantiralo 37,5% zarodkov. Ob prenosu ene blastociste je bila stopnja zanositev 26,7%, ob prenosu dveh blastocist pa je stopnja zanositev bila 59,3%. Delež dvoplojnih nosečnosti ob prenosu dveh blastocist je bil 44,2%. Pri prenosu ene blastociste smo ugotavljali dvoplojno nosečnost v 1,2%. Po prenosu dveh blastocist je stopnja porodov na začeti ciklus bila 29,9%.

Prenos večjega števila zarodkov v maternico omogoča večjo verjetnost zanositve, ker pričakujemo, da se bo vsaj eden od zarodkov vgnezdil. Pri takšni odločitvi lahko igra pomembno vlogo tudi želja zdravnika po kar se da visoki uspešnosti, kar še posebej velja za ameriške centre, kjer število prenesenih

zarodkov ni omejeno (20). Ob prenosu več zarodkov v maternico prihajata v nasprotje dva interesa: pričakovanje bolnice, ki si želi zanositev ne glede na tveganje večplodne nosečnosti, in pravica otroka po najmanj tveganem poteku nosečnosti in porodu, torej enoplodni nosečnosti. Zato je pomembno, da se že pred prenosom dogovorimo o številu zarodkov, ki jih bomo prenesli v maternico.

Delež večplodnih nosečnosti je med različnimi evropskimi centri kljub enakemu številu prenesenih zarodkov različen (2, 21, 22). Mnogi centri skušajo izboljšati rezultat s podaljšano kultivacijo in boljše selekcijo zarodkov za prenos. Prenos enega zarodka v maternico drugi dan po osemenitvi jajčnih celic in zamrzovanje preostalih zarodkov je vprašljiv, saj zaradi nizke stopnje zanositev spodbujanje razvoja foliklov z gonadotropini ni smotno. V primeru, ko se odločimo za prenos le dveh zarodkov z namenom, da bi se izognili nastanku trojčkov, lahko pričakujemo odstotek zanositev v 30% do 40%, če pa zmanjšamo število prenesenih zarodkov na enega, se bo le-ta znižal na 20%. To pomeni, da bo od takšnega pristopa imelo korist le tistih 30% bolnic s povečanim tveganjem za nastanek večplodne nosečnosti (dvojčkov), preostalih 70% pa se bo moralo sprijazniti s polovico manjšo uspešnostjo metode. Za tiste s povišanim tveganjem je nepotrebno tudi spodbujanje ovulacije, saj lahko enako stopnjo zanositve dosežemo tudi v primeru prenosa zarodka, nastalega iz jajčne celice nestimuliranega cikla (18). Takšen pristop bi imel dramatične posledice za bolnice, starejše od 38 let, kjer je stopnja večplodnih nosečnosti izjemno nizka, kljub prenosu 3 ali 4 zarodkov (23). Danes še ni jasnega mnenja o tem, ali je prenos zarodkov na stopnji blastociste enako dober pristop za vse ženske. Nedvomno se njegova prednost takoj izniči v primeru prenosa treh blastocist, saj s tem tvegamo visok odstotek triploidnih nosečnosti. Naši rezultati na neizbrani skupini bolnic so ohrabrujoči, saj kažejo zanositev v odstotku, ki ga nismo dosegli z nobeno od doslej uporabljenih tehnik selekcije. Kljub dejstvu, da uspešnost ciklusa raste s številom razpoložljivih jajčnih celic za oploditev (24), je spodbudno dejstvo, da tudi bolnice, ki se slabo odzovejo na stimulacijo ovulacije, lahko pričakujejo dober uspeh od prenosa zarodkov na stopnji blastociste (25).

Med rojenimi 1087 otroki, spočetimi v našem centru, je bilo 21,6% dvojčkov in 1,5% trojčkov. V opazovani skupini otrok smo registrirali 17 malformacij (1,5%), kar ne presega pričakovane pojavnosti malformacij med spontano spočetimi otroki (26).

Zaključki

Primerjava rezultatov zdravljenja s postopki OBMP v Mariboru z zadnjimi objavljenimi podatki Evropskega registra za OBMP (2) kaže na visok standard storitev, ki jih ponuja naša ustanova. Kazalci kakovosti opravljenih postopkov (izbor metod zdravljenja, izbor zdravil in protokolov za spodbujanje ovulacije, odstotek oplojenih jajčnih celic, stopnja prenosov zarodkov, stopnja porodov na začeti cikel, razmerje med prenosom enega, dveh zarodkov ali več zarodkov ter odstotek uspešnega sledenja rojenim otrokom (follow-up) uvršča rezultate našega centra v zgornjo tretjino po doseženih rezultatih, vsekakor pa nad rezultate, ki veljajo za evropsko povprečje.

Zahvala

Zahvala za uspešen program OBMP v naši ustanovi gre predvsem številnim parom, ki so v nas verjeli in nas podpirali v času nastajanja programa, kakor tudi vsem sodelavkam in sodelavcem, ki so v delo vložili mnogo naporov, entuziazma, dobre volje in prostega časa. To enako velja za zdravnike, biologe kakor tudi za medicinske sestre

(Marija Piperski, Marija Kristovič, Danijela Hanžel in Jasna Muršec) in laboratorijske tehnike (Naca Herceg) Oddelka za reproduktivno medicino.

Literatura

- Ogrizek-Pelkič K, Verdenik I. Prezgodnji porod v skupini nosečnic, ki so zanosile po postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo v Sloveniji 1997–1999. Novakovi dnevi. Ljubljana: Združenje za perinatalno medicino, 2001: 54–5.
- Nygren K, Nyboe-Andersen A. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. Human Reprod 2002; 17: 3260–74.
- Meden-Vrtovec H, Klun-Virant I, Tomažević T et al. Program zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Zdrav Vestn 2001; 70: 89–95.
- Borko E. Razvoj dejavnosti reproduktivne medicine v Mariboru. Zdrav Vestn 2002; 71: Suppl. I: 3–5.
- Vlaisavljević V, Kovačič B. Naše prve izkušnje s tehniko direktnega vnosa semenčice v citoplazmo jajčne celice (ICSI) pri zdravljenju moške neplodnosti. Zdrav Vestn 1995; 64: 677–9.
- Cederblad M, Friberg B, Ploman F. Intelligence and behaviour in children born after in vitro fertilization treatment. Hum Reprod 1996; 11: 2052–7.
- Bonduelle M, Aytöz A, van Assche E, Devroey P. Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1998; 13: 781–2.
- Golombok S, Brewaeys A, Cook R. The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development. Hum Reprod 1996; 11: 2324–31.
- Keith L, Oleszczuk J, Keith D. Multiple gestation: reflections on epidemiology, causes and consequences. Int J Fertil 2000; 45: 206–14.
- Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo (ZZNPOB). Uradni list Republike Slovenije, št. 80, 8. 8. 2000; 8666–72.
- Informacija o stanju na področju oploditve z biomedicinsko pomočjo v Sloveniji. Poročilo o opravljenih postopkih OBMP v Ljubljani, Mariboru in Postojni. Ljubljana: Komisija za OBMP pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije, 2002.
- Vlaisavljević V, Kovačič B, Reljić M, Gavrič-Lovrec V. Three protocols for monitoring of follicle development in 587 unstimulated cycles for IVF and ICSI. J Reprod Med 2001; 46: 892–8.
- Vlaisavljević V, Kovačič B, Gavrič-Lovrec V, Reljić M. Simplification of the clinical phase of IVF and ICSI treatment in programmed cycles. Int J Gynecol Obstet 2000; 69: 135–42.
- Vlaisavljević V, Kovačič B, Reljić M, Gavrič-Lovrec V, Čížek-Sajko M. Results of intracytoplasmic sperm injection of single oocyte in 362 unstimulated cycles. J Assist Reprod Genetics 2002; 19: 127–31.
- Vlaisavljević V, Kovačič B, Reljić M, Gavrič-Lovrec V, Čížek-Sajko M. Results of intracytoplasmic sperm injection of single oocyte in natural cycle. J Assist Reprod Genetics 2002; 19: 127–31.
- Vlaisavljević V, Reljić M, Gavrič-Lovrec V, Kovačič B. Comparable effectiveness using flexible single-dose antagonist (cetorelix) and single dose long GnRH agonist (goserelin) protocol for in-vitro fertilisation cycles – a prospective randomised study. RBM Online 2003; 7: 301–8.
- Vlaisavljević V, Kovačič B, Gavrič-Lovrec V, Reljić M, Petrovič V, Čížek-Sajko M, Kovač V. Vpliv selekcije zarodkov na implantacijo zarodkov po prenosu v maternico. Zdrav Vestn 2002; 71: Suppl. I: 7–12.
- Vlaisavljević V, Kovačič B, Reljić M, Gavrič-Lovrec V, Čížek-Sajko M. Is there any benefit from the culture of a single oocyte to a blastocyst-stage embryo in unstimulated cycles? Hum Reprod 2001; 16: 2379–83.
- Vlaisavljević V, Borko E. Selective reduction after gamete intrafallopian transfer. Int J Obstet Gynecol 1991; 26: 59–61.
- ASRM/SART. Assisted reproductive technology in the United States and Canada: 1993 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. Fertil Steril 1995; 64: 13–21.
- FIVNAT. Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. Fertil Steril 1995; 64: 746–56.
- Terlatzis B, Bili H. Survey on intracytoplasmic sperm injection: report from the ESHRE ICSI Task Force. Human Reprod 1998; 13: Suppl. 1: 165–77.
- Vlaisavljević V, Gavrič-Lovrec V, Kovačič B, Reljić M, Kovač V, Petrovič V, Čížek-Sajko M. Uspešnost tehnika potpomognute oplodnje u žena starijih od 40 godina. Gynecol Perinatol 2002; 11: 15–8.
- Reljić M, Vlaisavljević V, Gavrič V, Kovačič B. Number of oocytes retrieved and resulting pregnancy: risk factors for ovarian hyperstimulation syndrome. J Reprod Med 1999; 44: 713–8.
- Kovačič B, Vlaisavljević V, Reljić M, Gavrič-Lovrec V. Clinical outcome of day 2 versus day 5 transfer in cycles with one or two developed embryos. Fertil Steril 2002; 77: 529–36.
- Vlaisavljević V. Ishod trudnoća iz vantagelesne oplodnje. XLVII ginekološko akušerska nedelja SLD, Zbornik radova. Beograd: Srpsko lekarsko društvo, 2003: 1–8.