

IVF – ICSI POSTUPAK

UPUTE PACIJENTIMA

Svrha ovih uputa jest da Vama i Vašem partneru pomognu sagledati praktičnu stranu programa izvantjelesne oplodnje, kako biste se pravovremeno pripremili i organizirali.

Preporučujemo Vam da ove naputke što prije pažljivo pročitate i usput pribilježite eventualna dodatna pitanja. Preporučujemo Vam, da ponovo pročitate dio uputa koji se odnosi na fazu kroz koju prolazite i u svezi s tim, ako je potrebno, zatražite dodatno obrazloženje. Ovo će Vam pomoći da izbjegnute zbunjenost zbog prevelikog broja informacija u isto vrijeme. Veoma je važno zapamtiti da svaki pacijent različito reagira na terapiju koju prima, i da je svaki ciklus na svoj način poseban. To znači da nije samo drugačija vaša reakcija na ordiniranu terapiju, već i odgovor Vašeg organizma može biti posve drugačiji u svakom od provedenih ciklusa. To je razlog zbog kojeg Vaš tretman i provedeni testovi neće biti u potpunosti jednaki kao i u neke druge pacijentice.

Neplodnost nije rijetka pojava. Procjenjuje se da 10% parova ima manje ili veće teškoće u planiranju potomstva. Izvantjelesna oplodnja provodi se kao terapija neplodnosti tek kada ne postoji ni jedan drugi jednostavniji način liječenja steriliteta. Spajanje ženskih i muških oplodnih stanica vrši se u laboratorijskim uvjetima, pa je postupak po tome i dobio ime. Na samom početku potrebno je znati da je trudnoća nastala izvantjelesnom oplodnjom potpuno ista kao i svaka druga trudnoća nastala na uobičajen način. Eventualne komplikacije u takvoj trudnoći nikako se ne mogu pripisati izvantjelesnoj oplodnji.

Cjelokupni postupak nikako ne jamči trudnoću i to treba dobro zapamtiti. Da bi se postigao krajnji cilj, ponekad je potrebno proći kroz program izvantjelesne oplodnje i nekoliko puta. Uspješnost ove metode ovisi o mnogim čimbenicima i za svaki par je individualna, pa o tome svakako treba razgovarati s nekim od naših liječnika. Uspješnost se općenito uzevši kreće od 25 % do 40 %, što znači da je rizik od neuspjeha znatno veći od mogućnosti da se uspije. Mi se ipak nadamo da ćete zatrudnjeti već u prvom pokušaju i učinit ćemo sve da se to i ostvari !

Postoje dvije osnovne vrste izvantjelesne oplodnje:

- ***Klasičan postupak izvantjelesne oplodnje (IVF)***

podrazumijeva odgovarajuću pripremu, stimulaciju rasta šupljina (folikula) u kojima se nalazi jajna stanica, probadanje šupljina (punkciju) i usisavanje (aspiraciju) ovih stanica, kao i njihovo stavljanje u kontakt sa spermatozoidima partnera pod strogo kontroliranim laboratorijskim uvjetima. To u pravilu (ali ne i uvijek!) rezultira oplodnjom i stvaranjem jednog ili više zametaka. Postupak dalje podrazumijeva kontrolu razvoja zametka ili zametaka i, na kraju, njegovo ili njihovo vraćanje u maternicu, nakon čega svi s nestrpljenjem očekujemo prihvaćanje i daljnji razvoj.

- ***Mikrofertilizacija (ICSI)*** je tehnološki znatno kompliciraniji vid izvantjelesne oplodnje. Razlika od prethodne metode je u tome što se čin spajanja oplodnih stanica obavlja mikromanipulacijom, tj. spermatozoid partnera se složenim postupkom, pod kontrolom sistema mikroskopa, ubacuje direktno u jajnu stanicu. Drugim riječima, ne ostavlja se spermatozoidima da sami nađu put kroz omotače ženske oplodne stanice, već ovim procesom upravlja biolog. Ovo je posebno važno u slučaju kad raspoložemo s malim brojem jajnih stanica, što se najčešće događa kod

starijih pacijentica. Mikrofertilizacija je također jedini realni način oplodnje u slučajevima malog broja i slabe pokretljivosti spermatozoida (*oligoasthenospermia*). Na kraju, postupak se primjenjuje i u slučajevima odbojnosti oplodnih stanica, odnosno kad spermatozoidi iz određenih razloga pri pokušaju klasične izvantjelesne oplodnje ne mogu naći put do cilja.

Mikrofertilizacija je ponekad praćena i aspiracijskom biopsijom testisa (**TESA**), ili pravom kirurškom biopsijom (**TESE**), u slučajevima kada u ejakulatu nema spermatozoida kojima bi se izvršila oplodnja.

Odluka o primjeni određenog postupka ovisi o više čimbenika, od kojih su najvažniji slijedeći:

1. broj i kakvoća spermatozoida
2. eventualni raniji neuspješni pokušaji
3. godine pacijentice i dužina perioda neplodnosti
4. broj i kakvoća jajnih stanica

Definitivna odluka donosi se u dogovoru s Vama i isključivo uz Vašu suglasnost! Zbog toga morate biti upoznati s osnovnim elementima postupka.

Kompletan program izvantjelesne oplodnje, bilo da se radi o klasičnom postupku ili o mikrofertilizaciji, može se podijeliti u nekoliko faza.

I Pripremna faza

Pripremna faza zasniva se na razgovoru s ordinirajućim doktorom i laboratorijskoj obradi. Imat ćete zakazanu konzultaciju u ordinaciji s ginekologom i sestrom koja je koordinator postupka, kako biste dobili sve informacije i odgovore na sva pitanja.

Potrebno je prikupiti kompletnu medicinsku dokumentaciju o svemu o što je do sada obavljeno u svezi s ispitivanjem i liječenjem neplodnosti. To će ordinirajućem liječniku pomoći da Vam da najbolji savjet za rješavanje problema. U koliko bolujete od neke kroničke bolesti, morate to naglasiti na samom početku razgovora. Posebno je važno navesti eventualnu terapiju koju uzimate, jer izvjesni lijekovi mogu doći u koliziju s preparatima koji će biti propisani u svezi s pripremom postupka izvantjelesne oplodnje i same stimulacije ovulacije. Poželjno je da kod specijalista još jednom provjerite stanje bolesti.

U koliko se ustanovi da je asistirana reprodukcija jedini realan način da imate potomstvo, i stoga predloži izvantjelesna oplodnja, odrede se za postupak neophodne laboratorijske analize. Neobično je važno da ove pretrage učinite na vrijeme, kako bi se na vrijeme mogla provesti eventualna terapija i prema potrebi korigirati plan intervencije. Analize možete obaviti u vašem mjestu stanovanja, ili kod nas.

Počnimo sa *spermogramom*, jer od broja, pokretljivosti i kakvoće muških oplodnih stanica ovisi hoće li se predložiti klasična izvantjelesna oplodnja ili mikrofertilizacija. Trebate znati da kakvoća sperme ovisi o velikom broju čimbenika i da u raznim periodima života može biti promjenjiva. Svakako treba izbjegavati pretjerano konzumiranje alkohola, neumjereno pušenje, dijete za mršavljenje i boravljenje u pretjerano zagrijanim prostorijama (sauna).

Dalje, neophodno je obaviti *mikrobiološku kontrolu* obaju partnera. To se postiže uzimanjem brisa vrata maternice (cervikalni bris) i pregledom ejakulata (spermokultura). Posebno je važno otkriti eventualno postojanje klamidija (*Chlamidia trachomatis*), mikoplazmi (*Mycoplasma*) i crijevnih bakterija (Gram – negativne bakterije), jer njihovo prisustvo može ometati laboratorijsko spajanje oplodnih stanica. Navedena bakteriološka ispitivanja predstavljaju minimum potreban za izvođenje izvantjelesne oplodnje. U koliko želite, ili Vaš liječnik to smatra neophodnim, obaviti će se i šire bakteriološko i serološko ispitivanje.

Na kraju, iako to po važnosti nije na zadnjem mjestu, s ciljem izbora adekvatnog protokola stimulacije, kod pacijentice je potrebno odrediti bazalni nivo hormona hipofize (FSH, LH, PRL) i štitne žlijezde. Ovo ispitivanje vrši se iz krvi, od trećeg do petog dana spontanog ciklusa (dakle, u vrijeme menstruacije).

Nakon obavljenih pretraga dobit ćete upute za pripremu ciklusa prije izvođenja postupka izvantjelesne oplodnje. Prvih dana menstruacije kontaktirajte sestru IVF koordinatora s kojom ćete još jedanput provjeriti plan pripreme za postupak. Bit će provjereni datumi plana terapije i plan pretraga ultrazvukom i eventualnih analiza razine hormona u krvi (estradiola).

II Faza umjetnog ciklusa

Ukoliko ste se čvrsto odlučili ući u program, onda ova faza počinje s početkom menstrualnog krvarenja i, ako je to ranije precizirano, na početku uzimanja kontracepcijskih pilula, što odmah trebate javiti sestri da te podatke upiše u Vašu kartoteku. Na osnovu toga, u slijedećih nekoliko dana konzilijarno se napravi podroban plan pripreme postupka samo za vas (ukoliko to nije već ranije učinjeno).

Uzimanjem kontracepcijskih pilula više tjedana, smiruje se funkcija jajnika. Ako je potrebno, pacijentici se u izvjesnim situacijama određuju dva, pa čak i tri umjetna ciklusa. Terapija se ne smije prekidati bez dogovora s liječnikom.

Tijekom umjetnog ciklusa koji neposredno prethodi stimulaciji i intervenciji, posebno će biti određen dan kad treba početi uzimati lijek iz grupe *agonista GnRH*. U grupi medikamenata, koji se koriste za potpuno smirivanje Vaših prirodnih hormona, najčešće se koriste preparati *Suprefact* i *Decapeptyl*. Primjenjuju se u obliku svakodnevnih potkožnih aplikacija. Postoje i preparati agonista u obliku depo injekcije, čija se djelotvorna supstancija polagano i ravnomjerno otpušta u organizam (Zoladex depo 3,6 mg).

Ako se odlučite za *Suprefact*, onda je neobično važno da injekcije dobivate u isto doba dana (granica tolerancije je sat ili dva). Mjesto aplikacije je nadlaktica ili donja polovica prednjeg trbušnog zida. Injekciju si možete dati i sami, jer to nije ni malo komplicirano. Jednom započeta terapija *Suprefact*-om prekida se isključivo u dogovoru s ordinirajućim ginekologom.

III. Faza stimulacije

Kontrolirana hiperstimulacija ovulacije je procedura koja se koristi u izvantjelesnoj oplodnji za stimuliranje jajnika da proizvedu što više jajnih stanica, s obzirom da se u prirodnim ciklusima proizvede samo jedna. Više jajnih stanica, a potom i više embrija pruža mogućnost izbora najkvalitetnijih embrija za embriotransfer i povećava mogućnost začeća kada se ti embriji unesu u maternicu.

Stimulacija jajnika vrši se injekcijama *Pergonal 75*, *Metrodin 75*, *Metrodin HP 75* ili preparatom najnovije generacije *Gonal-F*. Cilj je pridobiti što više sposobnih jajnih stanica za oplodnju, jer to povećava izgled za uspjeh. Za razliku od *Suprefacta*, *Pergonal 75* i običan *Metrodin 75* daju se u »debelo meso« (intramuskularno), a *Metrodin HP* i *Gonal F* daju se potkožno.

Stimulaciji često prethodi (ne uvijek!) ispitivanje hormona hipofize (FSH) i jajnika (estradiol). Vađenje krvi obavlja se prije podne, jedan dan prije početka stimulacije, ili isti dan kad trebate primiti prvu injekciju *Metrodina*. Početku stimulacije prethodi i ultrazvučni pregled (vaginalnom sondom). Uvidom u hormonski status i na osnovi ultrazvučne slike definitivno se utvrđuje doza stimulatora koju ćete primiti tijekom slijedećega tjedna, odnosno do prvog kontrolnog pregleda. Vi ćete također dobiti jedan primjerak protokola stimulacije.

A sada nekoliko riječi o primjeni *Metrodina*. Do sada se naime pokazalo da pacijentice najviše pitanja postavljaju upravo o tehnici izvođenja ove vrste terapije. Iz praktičnih razloga (prijepodneva analiza hormona, poslijepodnevni ultrazvuk i eventualna korekcija doze stimulatora) preporučuje se davanje *Metrodina* u večernjim satima. I ovdje treba voditi računa da se injekcije daju u približno isto vrijeme, a da odstupanja nisu duža od jednog do dva sata. Događa se međutim, da se iz ovog ili onog razloga terapija ne primi na vrijeme. U tom nas slučaju morate nazvati zbog pomoći i daljnjih naputaka. U principu je ipak bolje primiti injekciju sa zakašnjenjem (gornja dozvoljena granica je 18 sati!), nego li stimulaciju obustaviti. Prije dolaska u Maribor, ukoliko si niste u stanju sami dati injekciju (u slučaju *Suprefacta* je stvar mnogo jednostavnija), unaprijed si osigurajte osobu u svom kraju koja će Vam u tome pomoći. Bez obzira koliko je ampula propisano (tri, četiri, pet ili šest) one se daju odjednom, u jednoj dnevnoj dozi. Rastapanje se vrši isključivo originalnim rastvaračem koji se nalazi u paketu. U slučaju kad dobivate tri ili četiri ampule (praška) možete sve četiri rastopiti u 1 ili 2 ampule rastvarača (tekućine). Dolaskom u Maribor možete dobivati injekcije na Ginekološkom odjelu u bolnici.

Drugi dio faze stimulacije jest praćenje i mjerenje rasti folikula a obavlja se ultrazvukom. Jajne stanice razvijaju se unutar folikula, šupljina ispunjenih tekućinom. Tijekom sazrijevanja jajne stanice se povećavaju. Ultrazvučni pregledi se obično obavljaju poslije mjerenja razine hormona (estradiol, eventualno FSH i LH) i nastavljaju se gotovo svakodnevno sve do punkcije folikula i aspiracije jajnih stanica. Ultrazvučni pregledi se izvode korištenjem vaginalne sonde. Pregled vaginalnom sondom ne uključuje nikakav rizik, ali može izazvati osjećaj nelagode, osobito ako se bliža trenutak ovulacije.

Uoči ultrazvučnog pregleda treba provjeriti nivo hormona estradiola (eventualno nivo FSH). Ultrazvuk nam otkriva broj šupljina (folikula) i omogućava nam njihovo premjeravanje. Također se ultrazvukom prati i debljina i zrelost sluznice maternice. Na osnovu nivoa hormona i sonografske slike dobiva se uvid o djelotvornosti terapije primijenjene radi stimulacije ovulacije.

Za vrijeme stimulacije nema nikakvog razloga da mijenjate uobičajeni način života. Drugim riječima, možete se normalno prepustiti Vašim poslovnim obvezama i fizičkim aktivnostima. Što se tiče seksualnih kontakata, i oni su dozvoljeni skoro cijelo vrijeme stimulacije. Apstinencija partnera ipak je neophodna 2 do 3 dana prije same intervencije, kako bi u momentu davanja sperme njena kakvoća bila maksimalna.

Tijekom izvođenja stimulacije mogu nastati izvjesni problemi. O tome ćete odmah dobiti iscrpno obrazloženje. Ukoliko postoji realna vjerojatnost da postupak neće biti uspješno priveden kraju, on se obustavlja uz Vašu suglasnost.

Situacije koje se mogu dogoditi tijekom stimulacije, a koje mogu zahtijevati odustajanje od ciklusa i prekid terapije za izvjesno vrijeme, jesu prije svega slučajevi kad jajnici, stimulirani dozom lijekova, proizvedu ili previše ili premalo ili ni jednu jajnu stanicu. Ukoliko je neophodno da se od programa odustane, bit će Vam saopćeno da prekinete s primanjem terapije kako biste izbjegli hospitalizaciju u svezi sa sindromom hiperstimulacije. Svjesni smo, da to za pacijente predstavlja veliko razočarenje.

Tijekom uzimanja lijekova za stimuliranje jajnika, oni se potiču na proizvodnju više od jedne jajne stanice sve do točke zrelosti. Zbog toga dolazi do znatnog povećanja nivoa hormona progesterona i estradiola. Kada nivo estradiola postane blago do umjereno povišen, možete osjetiti i slijedeće subjektivne učinke (iako se mogu javiti i drugi):

1. zadržavanje tekućine u organizmu, s povećanjem tjelesne težine
2. mučnina
3. proljev
4. neugodnost u zdjelici, izazvanoj povećanim jajnicima
5. preosjetljivost dojki

6. promjene raspoloženja
7. glavobolja
8. umor

Kad folikuli dovoljno porastu, a estradiol postigne zadovoljavajući nivo, zakaže se termin hCG injekcije (Pregnyl, Primogonyl ili Profasi) (tzv. »stop injekcija«). Ona je važna za odlučujuće sazrijevanje jajne stanice.

Kao rezultat izraženije hiperstimulacije jajnika, zbog stimulacije hormonima, mogu se javiti i mnogo ozbiljnije komplikacije:

1. Pretjerano zadržavanje tekućine, s pojavom slobodne tekućine u abdomenu i/ili grudnoj šupljini.
2. Tromboza arterija ili vena (formiranje krvnih ugrušaka), koje mogu dovesti do udara, embolije ili potencijalno fatalnih komplikacija.
3. Pretjerano povećanje jajnika, što može uzrokovati rupturu ili uklještenje jajnika.

Iako se zbog pretjeranog odgovora jajnika na stimulaciju postupak izuzetno rijetko obustavlja (hiperstimulaciju), objasniti ću to s još nekoliko riječi.

Neke pacijentice (otprilike 10%) pokazuju sklonost k stvaranju većeg broja šupljina (folikula) na uobičajenu dozu stimulatora, što nije ništa neobično i označava se blagom ili osrednjom hiperstimulacijom. Međutim u otprilike od 1 do 1,5% pacijentica reakcija jajnika postaje izrazito burna, što se događa ili pri kraju stimulacije ili u periodu koji slijedi poslije embriotransfera. U prvom se slučaju odustaje od primjene *Pregnyla*, a ne tako rijetko i od same intervencije. Nešto je kompliciranija varijanta ako do pretjeranog rasta šupljina dođe nakon embriotransfera (u jajnicima gotovo uvijek poslije intervencije ostaje još mnoštvo manjih folikula koji se ne prazne), to se obično događa u prvih 7 do 14 dana. Cistični jajnici u tom slučaju izazivaju niz nelagodnosti zbog pritiska koji vrše na okolinu i prisustva slobodne tekućine u trbušnoj šupljini. Pacijentice se u najtežim slučajevima žale na slabost, nesvjesticu, mučninu, podražajem na povraćanje, bolove u predjelu zdjelice, oticanje trbuha i plitko disanje. Smanjena količina mokraće signal je poremećaja unutrašnje ravnoteže, što je znak za neophodno *bolničko* liječenje. Srećom, čak i kod najdramatičnijih slika hiperstimulacije, stanje se, uz odgovarajuću terapiju, popravlja za nekoliko dana (izuzetno za nekoliko tjedana). Važno je znati da ovaj ponekad dramatičan poremećaj ne ugrožava eventualnu trudnoću, niti ostavlja bilo kakve trajne zdravstvene posljedice.

Zbog mogućnosti pojave ovih ozbiljnih komplikacija, veoma je važno pratiti Vaš odgovor na terapiju. Svaki od ovih slučajeva može zahtijevati hospitalizaciju (bolničko liječenje). Praćenje također omogućava Vašem ginekologu određivanje trenutka kada su Vaši folikuli spremni za narednu fazu, punkciju jajnih stanica, zbog čega su potrebne česte laboratorijske kontrole nivoa hormona iz krvi. Ove kontrole odvijat će se najduže u periodu od 15-tak dana.

IV Faza završnog sazrijevanja jajne stanice

Kada se na osnovi ultrazvučnih pregleda (broj i veličina folikula, kao i izgled i debljina sluznice maternice) i analiza porasta estradiola, procjeni da su šupljine s jajnim stanicama postigle kritičnu veličinu, odnosno, da su se stekli uvjeti za punkciju folikula i aspiraciju jajnih stanica, daje se injekcija za završno sazrijevanje jajnih stanica. Kod nas se najčešće primjenjuje *Pregnyl* (ponekad

Profasi, koji se daje potkožno) u jednokratnoj dozi od 5000-10000 internacionalnih jedinica (IU). Ova injekcija se inače zove »stop injekcija«.

Neobično je važno da se *Pregnyl* dobije u točno isplanirano vrijeme, jer se intervencija vrši od 34 do 37 sati nakon toga. Injekcija *Pregnyla* se, poput običnog *Metrodina 75*, daje u mišić (intramuskularno), a prethodno ga također treba rastvoriti u originalnom rastvaraču. Neke pacijentice se poslije *Pregnyla* žale na nelagodnost i pritisak u zdjelici, što brzo prolazi i nema neku praktičnu važnost.

Ukoliko se iz bilo kojeg razloga dogodi da ne primite injekciju *Pregnyla* točno na vrijeme, odmah nam se javite kako bismo korigirali prvobitni plan. Od »stop injekcije« pa sve do intervencije treba izbjegavati obilne obroke.

V. Faza probadanja šupljina i usisavanja jajnih stanica

Probadanje šupljina medicinskim jezikom nazivamo *punkcija folikula*, a usisavanje jajnih stanica *aspiracija oocita*, pa ćemo u tekstu upotrebljavati te izraze.

Bitan preduvjet punkcije jest potpuno prazan mokraćni mjehur. Intervencija se obavlja transvaginalnim putem, pod kontrolom ultrazvuka. Specijalnom punkcijskom iglom, koja je sistemom katetera povezana s posudama za skupljanje usisanog sadržaja, probada se vaginalni zid i ulazi u jajnik. Probadanju folikula slijedi usisavanje tekućine u kojoj se nalaze jajne stanice. Iako je igla dugačka, što ponekad izaziva strah kod pacijentica, dubina uboda za površinske folikule nije veća od 5 mm. Ubod nije suviše bolan i pacijentice, koje se odluče za intervenciju bez opće anestezije, u pravilu ga dobro podnose.

Posude za skupljanje usisanog sadržaja ispunjene su specijalnim medijem, zagrijanim na temperaturu tijela i predstavlja idealnu umjetnu sredinu za održavanje oocita i njihovu kasniju oplodnju. Biolog odmah mikroskopom pregleda dostavljeni materijal i saopćava broj dobivenih jajnih stanica i njihovu kakvoću.

Poslije intervencije još sat ili dva ostajete na našem odjelu. Prije nego li krenete kući dobit ćete privremeni izvještaj o svim bitnim elementima intervencije. Tu će biti i upute o terapiji koja će se provesti do trenutka kad će u Vašu maternicu biti uneseni embriji (embriotransfer).

A sada se vratimo mogućnosti izvođenja punkcije folikula i aspiraciji oocita u općoj anesteziji.

Iako smo već rekli da intervencija nije previše bolna, Vašoj želji da se zahvat izvede u općoj anesteziji udovoljit ćemo tek u slučaju kad imamo slobodnog anesteziologa. Odluku o tome, kao i podatke o ranijim anestezijama i eventualnim alergijskim reakcijama, trebali biste nam saopćiti najkasnije do "stop injekcije", kako bismo na vrijeme izvršili sve pripreme. Neophodno je držati se strogog pravila da najmanje šest sati prije planirane intervencije u anesteziji ne uzimate ništa na usta (ni kap vode!), kako bi se izbjegla neugodna komplikacija vraćanja želudačnog sadržaja i njegov ulazak u dišne putove. Prije uspavlivanja, anesteziolog će Vas pregledati i razgovarati s Vama. Period koji ćete provesti u snu ovisi o broju punktiranih folikula i rijetko prelazi deset minuta. Poslije opće anestezije osjećat ćete se pospanom i slabom, a možete osjetiti i mučninu. No, ove teškoće su kratkotrajne.

Čak i ako postupak nije izveden u anesteziji, ne preporučujemo Vam da se poslije intervencije vraćate kući sami. Ako iz bilo kojeg razloga otiđete bez pratnje, ne sjedajte za volan! Kod kuće se odmarajte. Nema nikakvog razloga da ne utažite glad i žeđ. Tuširanje je također dozvoljeno. Ne plašite se oskudnog vaginalnog krvarenja, jer je ono normalni pratilac intervencije i vrlo brzo prolazi. Međutim, ukoliko je krvarenje obilnije, ako je praćeno temperaturom i bolovima u donjem dijelu trbuha, javite nam se, kako bismo Vam dali nove naputke.

Rizici vezani za intervenciju punkcije folikula i aspiraciju jajnih stanica obuhvaćaju:

1. moguće reakcije na lijekove i/ili anesteziju
2. rizici vezani za prolazak punkcijske igle kroz vaginu u jajnik, uključuju: infekciju, krvarenje, oštećenje tkiva-svoda vagine, mokraćnog mjehura, krvnih sudova, uretre, maternice i jajnika i formiranje priraslica zbog unutrašnjih ožiljaka. Također, u izuzetno teškim slučajevima, može se pojaviti neuobičajeno krvarenje ili oštećenje tkiva koje se može korigirati isključivo kirurškom intervencijom.

Punkcija folikula i aspiracija jajnih stanica je korak u postupku izvantjelesne oplodnje koji može završiti neuspjehom i zahtijevati odustajanje od postupka. Za neuspjeh u dobivanju jajnih stanica poznati su neki od razloga, ali ne i svi. Najčešće su to slučajevi:

- kad se u ciklusu ne razviju folikuli koji sadrže zrele jajne stanice /folikuli bez zrelih jajnih stanica/
- kad se prirodna ovulacija desi prije punkcije jajnih stanica
- kad se ne nađu jajne stanice poslije izvršene punkcije
- nema mogućnosti pristupa do jajnih stanica zbog žilnog tkiva, ili se pojave neke druge tehničke poteškoće koje sprečavaju punkciju jajnih stanica.

V.1. Faza prikupljanja uzorka sperme i njena obrada

Partner će dati uzorak sperme na dan punkcije jajnih stanica. Kako bi kakvoća sperme bila što bolja, dva do tri dana prije punkcije folikula i aspiracije oocita suzdržite se od seksualnih odnosa. Priprema sperme za inseminaciju (miješanje jajne stanice i spermatozoida) vrši se u laboratoriju. Možda će biti neophodan i drugi uzorak sjemena tog istog dana, ukoliko kakvoća prvog nije bila zadovoljavajuća. Na dan punkcije folikula i aspiracije oocita morate predati materijal za oplodnju u točno zakazano vrijeme. Prethodno će Vam sestra uručiti sterilnu posudu za spremu. Iz praktičnih razloga savjetujemo Vam da:

- dobro operete ruke i spolni ud,
- pažljivo otvorite posudu i poklopac stavite u foliju kojom je posuda bila obložena,
- ne dodirujte unutrašnjost posude i poklopca niti rukama ni nekim predmetom,
- posudu sa uzorkom pažljivo zatvorite i držite na tjelesnoj temperaturi (najbolje uz tijelo)
- ne brinite zbog eventualno male količine materijala, to nije bitno.

Sestra uzima Vaš materijal i s prpratnom listom ga odnosi u laboratorij. U rijetkim bi situacijama biolog mogao zatražiti još jedan uzorak, pa je Vaša nazočnost neophodno potrebna sve dok iz laboratorija ne jave da je sve u redu.

VI. Laboratorijska faza

Došli smo do kritičke faze postupka. Postoje dvije osnovne vrste postupka izvantjelesne oplodnje. In vitro fertilizacija (*IVF*) u svom klasičnom obliku i In vitro fertilizacija injekcijom spermatozoida u citoplazmu jajne stanice (*ICSI*, naziva se i *mikrofertilizacijom*, *mikromanipulacijom* ili *mehaničkom*, *mikrokiruršim oplodnjom jajne stanice*). Kod većine bračnih parova, metoda izvantjelesne oplodnje bit će precizirana na osnovi uvida u medicinsku dokumentaciju, već tijekom prvih konsultacija ili tijekom pripreme za postupak. U izvjesnom broju slučajeva odredit ćemo je tek poslije aspiracije jajnih stanica i davanju materijala (sperme) supružnika. U ovisnosti o broju i kakvoći jajnih stanica kao i o kakvoći spermatozoida (njihovog broja, morfologije i pokretljivosti) bit će Vam predočeno koja od metoda u danim okolnostima pruža najveće (najrealnije) šanse za

uspjeh postupka. Definitivna odluka o izboru metode izvantjelesne oplodnje (*IVF* ili *ICSI*) donosi se uvijek s vašom suglasnošću.

VII. IVF u klasičnom obliku

Prikupljene jajne stanice prenesemo u laboratorij, gdje ih identificiramo, procijenimo i pripremimo za inseminaciju (dodavanje opranih spermatozoida u tekućinu u kojoj pliva jajna stanica). U procesu prikupljanja folikularne tekućine obično se dobije dosta jajnih stanica. Preporučuje se priprema i inseminacija svih jajnih stanica, kako bismo dobili maksimalan broj embrija pogodnih za daljnji postupak. Pripremljena sperma bit će pridružena svim jajnim stanicama i inkubirana u strogo kontroliranim laboratorijskim uvjetima. Slijedećeg dana pojedinačno pregledamo svaku jajnu stanicu, i procijenimo uspješnost fertilizacije.

U slučaju ozbiljnog steriliteta muškarca, par će biti zamoljen da razmotri mogućnost primjene metode mikrofertilizacije (*ICSI*). U najtežim slučajevima potpune odsutnosti spermatozoida u ejakulatu (*azoospermia*) može se pristupiti aspiracijskoj biopsiji testisa (*TESA*) odnosno, pravoj kirurškoj biopsiji testisa (*TESE*).

VIII In vitro fertilizacija intracitoplazmatskom injekcijom spermatozoida (*IVF-ICSI*)

Mikrofertilizacija (*ICSI*) je postupak koji se koristi kada želimo povećati šanse paru uključenom u postupak izvantjelesne oplodnje, kod kojih postoji minimalna vjerojatnost da se fertilizacija dogodi prirodno (klasičnom metodom *IVF*). Kliničke indikacije za primjenu ovog postupka uključuju:

1. Muški faktor steriliteta:
 - jako smanjen broj spermatozoida
 - loša pokretljivost spermatozoida
 - spermatozoidi kojima nedostaje sposobnost da prodru u jajnu stanicu
2. Spermalna protutijela u visokom titru
3. U prethodnim ciklusima *IVF*-a nije došlo do fertilizacije ili je ona bitno smanjena, tj. fertiliziran je samo vrlo mali broj jajnih stanica.

Mikrofertilizacija (*ICSI* postupak) nastupa tek nakon završetka uzimanja lijekova za stimuliranje ovulacije, prikupljanja jajne stanice te pripreme materijala supruga. U normalnim okolnostima jajna stanica okružena je grozdovima stanica koje moraju biti uklonjene a jajna stanica očišćena prije upotrebe *ICSI* tehnike.

Kada su prikupljeni i sperma i jajne stanice, nastupa proces ubrizgavanja jednog spermatozoida u jajnu stanicu, koja se nalazi u maloj plastičnoj laboratorijskoj posudici i pridržava specijalnom staklenom pipetom. Drugom staklenom pipetom uhvati se jedan spermatozoid i ubrizga u jajnu stanicu. Kvalitetna pomagala imaju vrlo važnu ulogu pri uspješnom izvođenju *ICSI* metode.

Kada je u jajnu stanicu ubrizgan spermatozoid, ona se pregleda nakon približno 14-16 sati, da bi se utvrdilo je li je došlo do fertilizacije, a 24 sata kasnije provjerava se je li došlo do adekvatne diobe. U nekim slučajevima nije moguća točna procjena diobe.

Mikroinjekcija spermatozoida u jajnu stanicu nova je tehnika koja je omogućila na tisuće trudnoća i rođenja djece širom svijeta. Ipak, ova tehnika može biti riskantna i imati štetne učinke za plod ili majku, koji do sada nisu identificirani / otkriveni.

Probijanje zone pelucida može izazvati obrambeni mehanizam omotača jajne stanice ili ranog embrija. Tehnika mikrofertilizacije može rezultirati degeneracijom jajne stanice ili formiranjem nenormalnog/oštećenog embrija. Mogu se pojaviti nepredvidljivi tehnički problemi i ometi uspješnu fertilizaciju.

Šanse da se rodi dijete s urođenim manama u svjetskim razmjerima se kreću oko 2 %, bez obzira na koji način je trudnoća postignuta (prirodnim putem ili izvantjelesnom oplodnjom). Dostupni podaci ne ukazuju na bilo kakav rizik da bi se metodom *ICSI* mogle izazvati anomalije ploda. Ipak, uzevši u obzir činjenicu da nikada ne znamo bi li spermatozoid, koji smo injicirali u jajnu stanicu (iako morfološki i funkcionalno normalan), u prirodnim okolnostima bio u stanju prodrijeti u jajnu stanicu, nakon uspješno završenog postupka, u slučaju postojanja indikacija zbog starosti majke, pacijenticama savjetujemo jednu od metoda prenatalne dijagnostike (ispitivanje nasljedne osnove ploda).

Vratimo se samom postupku - odnosno laboratorijskoj fazi. Nazvat ćete nas u dogovoreno vrijeme, da dobijete preliminarne informacije o embriotransferu. Ponekad je potrebno od 12 do 24 sata da bi se sa sigurnošću znalo hoće li embriotransfer biti obavljen ili ne. Važno je znati da se postupak izvantjelesne oplodnje provodi u strogo kontroliranim uvjetima. Jajne stanice se tijekom postupka nalaze u specijalnim inkubatorima, na strogo kontroliranoj temperaturi. Svaka promjena temperature može se negativno odraziti na proces oplodnje, pa se ne preporučuje često vađenje jajnih stanica iz inkubatora, već u točno određenim vremenskim intervalima. Stoga ne budite zabrinuti ako Vam odmah ne damo preliminarne informacije o uspješnosti postupka, s obzirom na to da do novog pregleda jajnih stanica mora proći izvjesno vrijeme. Teoretski, embriotransfer se može obaviti najranije dvadeset i četiri sata poslije intervencije, iako se to u praksi rijetko događa. Uobičajeno je, međutim, da se vraćanje embrija izvrši 48 sati poslije punkcije folikula i aspiracije oocita. U izvjesnim situacijama ovaj se period produžava na 72 sata, pa čak i na nekoliko dana (najviše 5-6).

Razmotrimo sada i druge mogućnosti. Prije svega, morate imati na umu da postoji rizik da se dobiju jajne stanice koje nisu takve kakvoće da bi se oplodile. Takve se stanice nazivaju degeneriranim i puno su češće kod pacijentica starijih od četrdeset godina. Dalje, ženska i muška oplodna stanica ne moraju se obvezno spojiti. To se ponekad događa kod klasične izvantjelesne oplodnje, ali izuzetno rijetko u slučajevima mikrofertilizacije (*ICSI*), jer se tu, kako smo već rekli, spermatozoid direktno ubacuje u unutrašnjost jajne stanice. Posljednja mogućnost je da se stanice zametka nepravilno podijele i dođe do zastoja u daljnjim diobama, što je također uvjetovano kakvoćom jajnih stanica a karakteristično je za starije pacijentice. U svim tim slučajevima postupak se obustavlja, a pacijentici i njenom partneru pruža se objašnjenje i upute za eventualni slijedeći pokušaj.

IX Embriotransfer

Ako je izvantjelesnom oplodnjom ili mikrofertilizacijom stvoren jedan zametak, onda je stvar jasna - taj zametak će biti unesen u šupljinu maternice. Isto vrijedi i za dva zametka. Za unošenje tri zametka već postoje brojna ograničenja. Taj je broj limit, na kome se prema dosadašnjem iskustvu treba zadržati, pa to i savjetujemo pacijenticama prije intervencije. S jedne strane, veći broj zametaka smeta njihovom pričvršćivanju za zid maternice, a da se pri tome ne povećava mogućnost da do usadnje embrija uopće dođe, što se nikako ne smije zanemariti. S druge strane, ako se postupak završi sretno, s većim brojem embrija raste rizik od višeplodne trudnoće, a paralelno s time i od pojave spontanih pobačaja, prijevremenih porođaja i komplikacija u trudnoći uopće.

Dok budete ležali na ginekološkom stolu, prije nego li počnu pripreme za embriotransfer, bit će vam omogućeno da na monitoru vidite Vaš zametak, odnosno Vaše zametke, koji će se u

slijedećem trenutku naći u specijalnom tankom i mekom kateteru (cjevčici), spremljeni za postupak ubacivanja u šupljinu maternice.

S Vaše strane nije potrebna neka posebna priprema za postupak vraćanja embrija. Ipak, savjetujemo Vam da toga dana ne jedete i ne pijete obilno. Opustite se što je više moguće! Zaista nema razloga za strah, jer je postupak kratak i bezbolan, pa je samim tim i bespredmetno razmatranje potrebe eventualne opće anestezije. Nije mali broj pacijentica koje su nam poslije embriotransfera priznale, da uopće nisu osjetile prolazak katetera kroz grlić maternice!

Poslije intervencije nema razloga da ležite više od petnaestak minuta. Uručit ćemo Vam otpusno pismo. Dobro ga proučite, posebno dio o predloženoj terapiji. Ako je Vaše mjesto boravka na udaljenosti od 50 do 150 km, osigurajte si udoban prijevoz do mjesta bivanja. Međutim, ako stanujete na većoj udaljenosti, savjetujemo Vam da prenoćite u Mariboru i krenete na put slijedeći dan.

Postupak embriotransfera također može biti faktor ograničenja u ishodu cijelog postupka. Jedan od razloga može biti i težak ili nemoguć/onemogućen embriotransfer, ili se može dogoditi da ne dođe do implatacije, ili da se čak i poslije uspješnog usađivanja embriji ne razvijaju normalno.

ZAMRZAVANJE EMBRIJA

Tijekom *IVF* tretmana postoji realna mogućnost da se dobije više vitalnih embrija nego što ih je poželjno upotrijebiti za embriotransfer. Iskustvo je pak pokazalo da najoptimalnije mogućnosti začeća, uz prihvatljiv rizik od višeploidne trudnoće, pruža transfer od dva do tri embrija, (blizanci ili trojke) ovisno o godinama pacijentice i kakvoći embrija.

Unošenje više od tri embrija ne povećava uspješnost postupka, ali ako do trudnoće dođe, velike su šanse da to bude višeploidna trudnoća. Višeploidne trudnoće predstavljaju veliki rizik za spontani pobačaj, a naročito za prijevremeni porod.

Ukoliko, kao rezultat postupka izvantjelesne oplodnje, imamo više od tri vitalna embrija, ili bilo koji drugi broj koji Vi izaberete, naš Centar nudi mogućnost da taj višak vitalnih embrija (embrija odgovarajuće kakvoće) postupkom kontroliranog zamrzavanja i odmrzavanja bude sačuvan za buduću upotrebu.

Embriji će biti smrznuti na -196 C° tijekom faze rane diobe (na nivou od 2 do 8 stanica), na način koji je u upotrebi u većini *IVF* centara širom svijeta. Sam fizički postupak zamrzavanja i odmrzavanja je kompjuteriziran i strogo kontroliran, kako ne bi došlo do eventualnih tehničkih grešaka, oštećenja ili gubitka embrija. Zamrznuti embriji bit će uskladišteni i čuvani u specijalnim laboratorijskim posudama, smješteni u tekućem dušiku. Za svaki embrio posebno je zapisano njegovo porijeklo, faza diobe u kojoj se nalazi i točno vrijeme i datum zamrzavanja. U biološkom laboratoriju vodi se paralelna evidencija zajedno s podatkom o točnom mjestu čuvanja (skladištenja) embrija. Embriji će se čuvati u zamrznutom stanju sve dok pacijenti ne zatraže njihovu upotrebu. Kad ordinirajući ginekolog pripremiti sluznicu maternice za prihvata embrija i sonografskim pregledom i određivanjem nivoa hormona procjeni da su stečeni uvjeti za embriotransfer, pristupa se pripremi (kontroliranom odmrzavanju) svih, ili potrebnog broja embrija. Ispitivanjem vitalnosti i kakvoće svakog od embrija, za embriotransfer će se odabrati embriji s najvećim biološkim potencijalom, odnosno oni koji nude najveće mogućnosti da dođe do začeća. Petnaestak dana nakon embriotransfera, određivanjem nivoa beta-hCG utvrđujemo ishod postupka.

Prednosti postupka zamrzavanja embrija:

- smanjuje se broj *IVF (IVF/ICSI)* postupaka, što s jedne strane minimalizira komplikacije povezane s procesom stimulacije ovulacije i aspiracije jajnih stanica, a sa druge strane omogućava značajnu financijsku uštedu (troškovi stimulacije i intervencije)
- smanjuje se rizik od višeplođnih trudnoća,
- omogućava kontrolu komplikacija izvantjelesne oplodnje. U izvjesnim, izuzetno rijetkim slučajevima, poput teškog oblika hiperstimulacije ovulacije, kada bi eventualna trudnoća pogoršala stanje pacijentice, postoje medicinske indikacije da se odustane od planiranog embriotransfera do stabilizacije stanja (u interesu pacijentice), a svi kvalitetni embriji zamrznu.

Važno je znati:

- petnaestogodišnje iskustvo je pokazalo (prva beba začeta embrijem koji je bio zamrznut, rodila se 1984. god.) da postupak zamrzavanja embrija ne povećava rizik anomalija ploda, ali se one ipak ne mogu potpuno isključiti,
- svi dobiveni embriji nisu odgovarajuće kakvoće da bi bili primjermi za kontrolirano zamrzavanje i odmrzavanje. U skladu s tim, ne možemo svim pacijenticama ponuditi opciju zamrzavanja embrija,
- neki ili svi embriji ne moraju preživjeti proces zamrzavanja i odmrzavanja (30-50% embrija),
- postotak uspješnih trudnoća poslije zamrzavanja embrija nešto je niži od klasičnog postupka.

ZAMRZAVANJE SPERME

Sperma može biti zamrznuta i sačuvana za buduću upotrebu u inseminacijama ili *IVF* programima. Ova zamrznuta sperma može se upotrijebiti kao rezerva u slučajevima kada se sumnja u sposobnost buduće produkcije kakvoće sperme tj. vitalnih spermatozoida. Neki od razloga za razmatranje mogućnosti zamrzavanja sperme jesu:

- prije terapije koja bi ugrozila vitalnost sperme (karcinom),
- prije podvezivanja sjemenovoda,
- prilikom dijagnostičkih biopsija testisa (*TESA* ili *TESE*) pametno je zamrznuti dio materijala da se izbjegne mogućnost ponovne operacije. Takvi uzorci dobiveni tijekom biopsije testisa mogu se koristiti jedino za *ICSI* metodu,
- u slučaju kad sumnjate da tijekom postupka *IVF* nećete moći dati sjeme » na zahtjev«.

Koliko sperme treba zamrznuti? Odgovor na ovo pitanje ovisi o razlogu zbog kojih se sperma zamrzava i o njenoj kakvoći. Ukoliko je kakvoća sperme slaba ili loša, pretpostavlja se da se ona može koristiti jedino u *IVF* tretmanima. To znači da je u ovim slučajevima dovoljan jedan uzorak, jer je u *IVF* postupku neophodno veoma malo spermatozoida. Taj se sjemeni uzorak zamrzava podijeljen u nekoliko doza, za svaki ciklus pojedinačno. Ukoliko je kakvoća sjemenog uzorka dobra i jedan uzorak sjemena sadrži dovoljno kvalitetnih spermatozoida za nekoliko inseminacija, onda je u tom slučaju najpametnije zamrznuti nekoliko uzoraka.

KAKO POVEĆATI MOGUĆNOSTI ZA USPJEH ?

Iako za sada medicinska nauka ne priznaje ni jedan faktor koji bi mogao nepovoljno uticati na uspjeh izvantjelesne oplodnje, ipak savjetujemo slijedeće:

Za žene:

- izbjegavajte lijekove, osim propisanih. Ako uzimate Vašu redovnu terapiju, savjetujte se s ginekologom prije ulaska u *IVF* ciklus;
- ne pušite i izbjegavajte uzimanje alkohola. Studije dokazuju da i pušenje i korištenje alkohola mogu rezultirati manjim stupnjem uspjeha i većim rizikom od spontanih pobačaja. Zašto uopće izlagati sebe cijeloj ovoj proceduri ukoliko niste spremni učiniti sve da biste uspjeli;
- ne konzumirajte više od dva kofeinska napitka dnevno (kava, čaj);
- izbjegavajte bilo koju vrstu brze dijete, bilo za mršavljenje bilo za debljanje, ili bilo koji drugi program gubljenja težine tijekom *IVF* ciklusa. Najbolje je držati se zdrave i dobro izbalansirane dijete;
- uzdržavajte se od odnosa 3 do 4 dana prije aspiracije jajnih stanica i embriotransfera, sve dok se ne utvrdi je li je došlo do trudnoće.
- umjerenim vježbanjem možete nastaviti ukoliko to dozvoljavaju Vaši jajnici;
- izbjegavajte vruće kupke i saune;
- pridržavajte se propisane terapije, što je ujedno i najvažniji savjet.

Poslije embriotransfera:

- prvih nekoliko dana ograničite intenzivne aktivnosti. To ne znači da morate ležati, već da se fizički ne opterećujete, čitajte, šecite itd;
- ne kupajte se u kadi, koristite tuš,
- ne koristite tampone,
- uzdržavajte se od seksualnih odnosa do testa na trudnoću,
- ne bavite se teškim fizičkim poslovima,
- uobičajenim aktivnostima možete se vratiti nekoliko dana po embriotransferu.

Za muškarce:

- temperatura viša od 38°C, jedan do dva mjeseca prije *IVF* postupka može štetno utjecati na kakvoću sperme;
- korištenje vrućih kupki i saune nije preporučljivo. Vruća kupka može štetno utjecati na pokretljivost spermatozoida. Provodite ove aktivnosti umjereno barem 3 mjeseca prije programa i tijekom programa, kako bi se postigli najbolji rezultati.
- uzdržavajte se od odnosa 2-4 dana, ali nikako više od 7 dana prije punkcije jajnika, tj. davanja uzorka sjemena za laboratorij.

VIII. Test za utvrđivanje rane trudnoće

Petnaestak dana poslije embriotransfera treba napraviti test za dokazivanje rane trudnoće. Ovaj osjetljivi test se zasniva na analizi beta-subjedinice horionskog gonadotropina (beta-hCG), hormona specifičnog za trudnoću. Pacijenticama koje žive daleko od Maribora savjetujemo da pronađu mogućnost obavljanja testa a da to ne bude povezano s dugim i zamornim putovanjem, kao ni s dodatnim materijalnim troškovima. U krajnjem slučaju može se napraviti i test mokraće, ali treba znati da test zbog svoje manje osjetljivosti postaje pozitivan, tek nakon desetak dana poslije pozitivnosti osjetljive beta-subjedinice horionskog gonadotropina. Dakle, prvu jutarnju mokraću dajte na pregled tek dvadeset pet dana poslije embriotransfera. Svaka nestrpljivost i prijevremena analiza bilo krvnog, bilo mokraćnog testa može Vas nepotrebno uznemiriti.

Positivan test predstavlja dokaz takozvane biokemijske trudnoće. To još uvijek nije prava trudnoća, ali ipak ima razloga za radovanje, jer skok hormona znači da smo stigli na pola puta.

Definitivna potvrda postojanja trudnoće vrši se ultrazvučnim pregledom. Ovaj pregled se najčešće zakazuje mjesec dana poslije embriotransfera.

Negativan test, posebno ako se krvarenje nije pojavilo, još uvijek ne znači da pokušaj izvantjelesne oplodnje nije uspio, iako su mogućnosti povoljnog ishoda male. U takvoj situaciji treba nastaviti terapiju *Utrogestanom* i ponoviti test za 3-4 dana. Ako je rezultat ponovo negativan, terapija se obustavlja.

Najnepovoljnija varijanta je ako krvarenje nastupi prije termina određenog za test. Jak odliv krvi, ponekad praćen i bolovima, znak je da s terapijom treba prestati. Uostalom, sve situacije povezane s manjim ili većim krvarenjem zahtijevaju konzultaciju s ginekologom.

IX. Ultrazvučni pregled

Osim toga što ultrazvukom definitivno utvrđujemo postojanje trudnoće, ovaj pregled nam pruža još neke korisne informacije. Prije svega, omogućava nam da vidimo koliko se gestacijskih vrećica nalazi u maternici. Posebna pažnja obraća se na pravilnost šupljine. Zatim tragamo za embrionalnim odjekom u vrećici. Kad ga nađemo, slijedeći zadatak je utvrditi rad srca. Ako sve to ne obavimo na prvom pregledu, ne brinite. Novi pregled bit će zakazan za nekoliko dana.

Ultrazvuk je od posebne važnosti i u slučaju kad trudnoća ne krene onako kako želimo, jer se ultrazvučnim pregledom može predvidjeti spontani pobačaj. U svezi s tim treba znati da rizik od spontanog pobačaja poslije izvantjelesne oplodnje nije veći nego li kod drugih trudnoća.

Kada se ni poslije nekoliko uzastopnih pregleda u maternici ne može vidjeti ni gestacijska vreća ni embrionalni eho, a beta-subjedinica horionskog gonadotropina zadrži svoje visoke vrijednosti (koncentracija ovog hormona je u ovim teškim situacijama osjetno manja nego u normalnoj trudnoći), možemo posumnjati da se radi o ektopičnoj (izvan materničnoj) trudnoći. Prema statistici, ektopična trudnoća javlja se u tek 2% slučajeva izvantjelesne oplodnje.