

Začetki programa zunajtelesne oploditve in prenosa zarodka (IVF-ET) v Sloveniji

The early days of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in Slovenia

Elko Borko, Radovan Breznik, Veljko Vlasisavljević

Klinika za ginekologijo
in perinatologijo,
Univerzitetni klinični
center Maribor

Korespondenca/ Correspondence:

zasl. prof. dr. Elko Borko,
dr. med., višji svetnik
Klinika za ginekologijo in
perinatologijo
Univerzitetni klinični
center Maribor
Ljubljanska 5
2000 Maribor
Tel: +386 2 321 1386
Fax: +386 2 321 2085
E-mail: elko.borko@
guest.arnes.si

Ključne besede:

zgodovina, Slovenija, IVF,
reproduktivna medicina,
neplodnost

Key words:

istory, Slovenia, IVF,
reproductive medicine,
infertility

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2011;
80: 1-9-1-19

Prispelo: 2. nov. 2009,
Sprejeto: 22. dec. 2010

Izveček

Izhodišče: Avtorji opisujejo nekatere zanimive podrobnosti pri prvih začetkih uvajanju IVF-ET od leta 1982 do leta 1990, ko se po njihovem mnenju konča prvo razvojno obdobje uvajanja nove metode zdravljenja neplodnosti v Sloveniji.

Opis razvoja: Ljubljanska skupina strokovnjakov je 25. maja 1983 izvedla prvo zunajtelesno oploditev matere in že 5. oktobra 1984 porodila, po štirih obdobjih razvoja, prvi dvojčici, spočeti po novi metodi in tako postala drugi center v bivši Jugoslaviji, ki jim je uspelo vpeljati IVF-ET.

Prvi embriotransfer so na Ginekološkem oddelku v Splošni bolnišnici Maribor napravili 24. decembra 1983, vendar ni prišlo do zanositve. Kasneje so se soočili s številnimi strokovnimi problemi, ki jih opisujemo v prispevku. Mariborska skupina pa je zaradi večjih težav s prostori, z opremo in izkušnjami porodila, prav tako dvojčka, šele leta 1989, in to kot tretji center v bivši Jugoslaviji.

Zaključek: Do leta 1990 sta se oba centra uveljavila tudi v širšem evropskem strokovnem področju in se dogovorila o enotnem nacionalnem registru otrok, rojenih z novo metodo. V pregledu predstavljamo natančne bibliografske podatke o objavljenih in drugih dokumentiranih prispevkih, ki dokazujejo, kako se je nova metoda zdravljenja neplodnosti uveljavila v naši državi.

Abstract

Background: The authors describe some interesting details of the introductory period of IVF-ET, which lasted from 1982 to 1990, and represented the first development phase of introducing a new method of infertility treatment in Slovenia.

Description: A group of experts in Ljubljana performed their first extra-corporeal fertilisation on 25 May 1983, and following four development periods, already on 5 October 1994 reported a birth of the first twins conceived with the help of the new method, thus becoming the second centre in the former Yugoslavia, which succeeded in introducing IVF-ET.

At the gynecological department of Maribor General Hospital, the first embryo transfer was performed on 24 December 1983, however, it failed to result in pregnancy. Later on they were faced with several technical problems, which are described in the present article. Maribor group of experts, owing to major problems with premises, equipment and experience, reported a birth of IVF-conceived twins only in 1989, and thus became the third such centre in the former Yugoslavia.

Conclusion: By 1990, both centres had also won recognition in the wider European area of expertise, and reached an agreement on a single national register of children born with the help of the new method. The overview provides a detailed bibliography of the published and other documented contributions, showing how the new method of infertility treatment became established in our country.

V reviji Human Reproduction so leta 2005 objavili dva obširna prispevka o začetkih zunajtelesne oploditve in prenosu zarodka v maternico (IVF-ET) v Angliji, Avstraliji, ZDA, na Švedskem in v Franciji z namenom, da se ohranijo pričevanja začetnikov in drugo zgodovinsko gradivo o novem načinu zdravljenja neplodnosti.¹⁻²

Na podoben način želimo opisati začetke v Sloveniji od leta 1982 pa do leta 1990, ko se močno razširijo indikacije za postopek zunajtelesne oploditve in se s tem konča prvo obdobje.

Slika 1: Posnetek prvega inkubatorja za IVF. Predelan Sutjeska termostat v mariborskem centru.



Prvo poročilo o uspešno opravljeni zunajtelesni oploditvi in rojstvu Louise Brown 25. julija 1978 v Angliji je bilo veliko strokovno presenečenje. Dokaz je 5. kongres za sterilnost in fertilitet (ESCO), ki je bil od 2. do 6. oktobra 1978 v Benetkah. V programu in v zborniku, pa kljub zagotovitvi, da so v njem najnovejši dosežki, ni nobenega prispevka o IVF-ET, udeleženci sestanka pa se spominjajo, da so največ razpravljali o novi metodi, ki sta jo med obiskom kongresa predstavila začetnika Robert Edwards in Patrick Steptoe.³

Novica o uspešni zunajtelesni oploditvi je pospešila raziskave tudi v drugih svetovnih središčih. Po poročilu Howarda Cohena, pionirja metode IVF-ET v ZDA, so ga že drugi dan po objavi novice o rojstvu Louise Brown obiskali novinarji in s svojim poročanjem zagotovili pri donatorjih potrebna sredstva za začetek ameriškega programa.

Tudi pri nas je rojstvo Louise Brown povzročilo strokovni nemir, kar dokazuje prispevek v dnevniku »Večer«, ki je 4. 9. 1978 poročal o našem pogledu na ta dogodek: »To je velik dosežek, medicinsko pomemben, in ga lahko primerjamo s prvo presaditvijo srca; moramo pa povedati, zaradi številnih pisem, ki jih o tem problemu dobivamo, da je postopek še vedno eksperiment, ki še ni tako preizkušen, da bi postal vsakdanji način zdravljenja neplodnosti.«⁴

Kljub izdatni finančni podpori, ki so jo imeli ameriški strokovnjaki pri uvajanju zunajtelesne oploditve, so jih prehiteli v Avstraliji, tako da so otroka, spočetega z novo metodo, porodili šele leta 1981.²

V Evropi so bili uspešni leta 1982 Francija, Švedska in Avstrija.

Na našem področju je zagrebška ginekološka klinika pod vodstvom prof. dr. Predraga Drobnjaka s pomočjo kolegov iz Melbourn v Avstraliji prehitela večino evropskih držav in se leta 1983 uveljavila kot sedmi svetovni center, ki jim je uspel ta veliki dosežek.⁵

V tem obdobju sta oba vodilna ginekološka centra v Sloveniji sočasno pričela s pripravami za postopek IVF-ET pri zdravljenju neplodnosti in leta 1982 sočasno pri Raziskovalni skupnosti Slovenije v okviru Programskega sklopa »Rizični dejavniki v reprodukciji človeka in neugodni vpliv na rast

in razvoj otrok in mladine» prijavili dvoletni raziskovalni nalogi.

Ljubljanska raziskovalna skupina, ki so jo sestavljali L. Andolšek, H. Hren-Vencelj, M. Pompe-Tanšek, M. Ribič-Pucelj, T. Tomaževič in Ž. Žemva, je raziskovala pod naslovom »Poskusi fertilizacije *in vitro* in prenos embrija« (Naloga RSS št. C3-0177-310-84), mariborska skupina R. Breznik, E. Borko, V. Vlasisavljevič, B. Žitnik, A. Saks, S. Novak, M. Adamčič in M. Rižnik pa je dobila raziskavo »Možnosti hormonskih testov in ultrazvoka pri določanju optimalnega časa laparoskopije za aspiracijo jajčeca« (Naloga RSS C3-0177-334-84). Obe nalogi predstavljata začetek nove dejavnosti v naši državi.

Pogoji za raziskovanje so bili v ljubljanskem centru nekoliko boljši. Aprila 1983 so obiskali prof. Trotnowa in dr. Kniwaldovo v Erlangu in 25. 5. 1983 izvedli prvi poskus oploditve zunaj matrinega telesa v Sloveniji. Prva nosečnost po zunajtelesni oploditvi se je oktobra 1983 končala kot spontani splav, že 5. 10. 1984 pa so program uspešno zaključili z rojstvom prvih dvojčic in tako postali drugi center v bivši Jugoslaviji, ki se je lahko pohvalil z uspehom.⁶

Poleg omenjene podpore strokovnjakov klinike v Erlangu (Nemčija) so, kot je zapisala H. Meden, »pri tem še izkoristili ob-

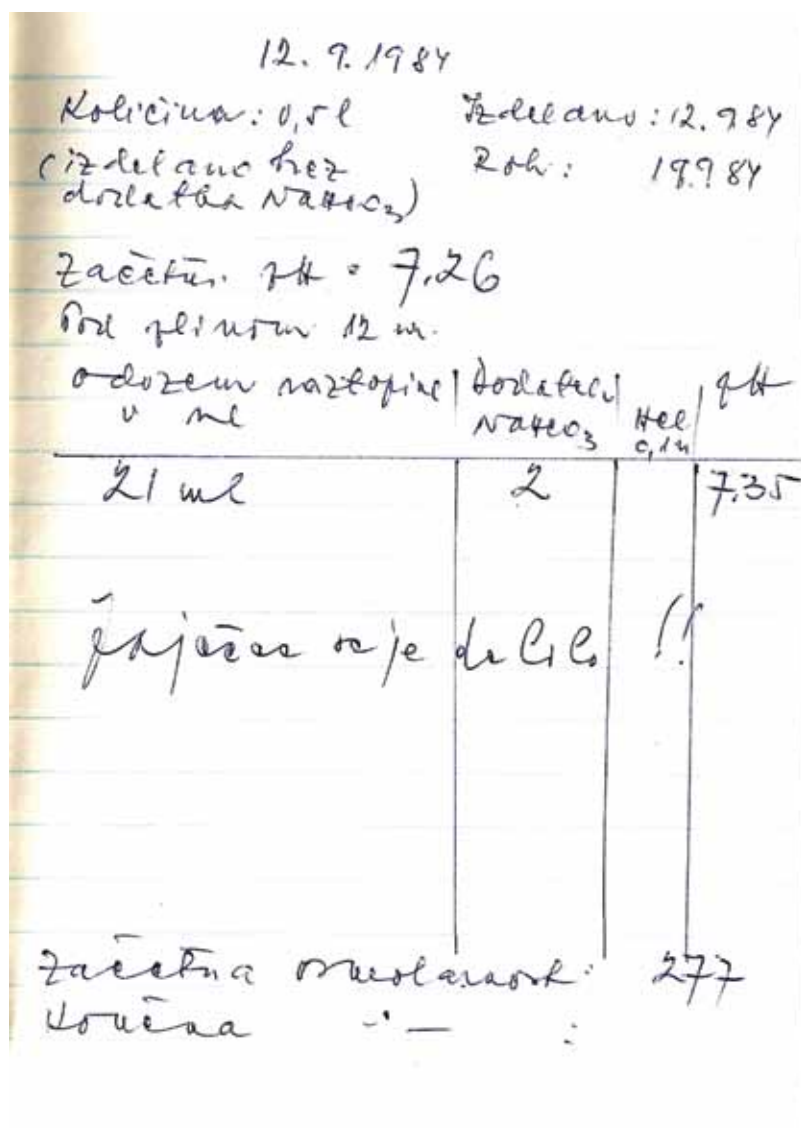
stoječe možnosti Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, Medicinske fakultete, Univerzitetne klinike za nuklearno medicino in Inštituta za mikrobiologijo, na katerem obvladajo delo s tkivnimi kulturami, kar je osnovni pogoj za realizacijo tega projekta.«⁷

Mariborska skupina tovrstne podpore ni imela, zato se je soočala z neprimerno težjimi pogoji za svoje delo. Za klinični del raziskave sta bila zadolžena E. Borko in R. Breznik, laboratorijski del je vodil V. Vlasisavljevič, gojišča za kultivacijo zarodkov pa je pripravljala M. Adamčič. V skupini ni bilo nobenega, ki bi podrobneje poznal novo metodo in imel potrebne izkušnje. Šele mnogo kasneje so začela izhajati poročila, v katerih so natančneje obravnavali postopke in opisovali druge probleme nove metode zdravljenja neplodnosti. Robert Edwards je ta čas opisal kot obdobje, ko se je vse znanje lahko popisalo na nekaj straneh učbenika.

Prvi laboratorij za IVF smo ustanovili v delu opuščenega citološkega laboratorija v kletnih prostorih ginekološke stavbe, daleč od operacijskih prostorov ginekološkega oddelka, v prostoru brez okna, velikem le 3 x 1,5 m. Laboratorij smo opremili z odpisanim mikroskopom, s starejšim stereomikroskopom, ki smo ga dobili od raziskovalnega oddelka bolnišnice, z odpisano centrifugo in



Slika 2: Posnetek notranje opreme prvega inkubatorja za IVF. V njem sta bili nameščena stekleni eksikator in grelna plošča lastne izdelave.



Slika 3: Stran iz protokola dr. Milene Adamčič, ki je izdelovala gojišča za celične kulture iz leta 1984.

s termostatom, ki smo ga predelali v inkubator CO₂. Grelne plošče za mikroskop smo izdelali sami. Zaradi neprimernega prostora smo se pogosto soočali z okužbami gojišč.

Poskusi iskanja jajčne celice v aspiratu foliklov, kar so do tedaj vedno opravljali med laparoskopijo v splošni anesteziji, so bili dolgotrajni in zelo zapleteni, saj smo imeli predstavo o tem samo s slik iz tuje strokovne literature. Podobno zahtevna je bila priprava gojišč za razvoj zarodkov. Različne skupine strokovnjakov so dajale prednost različnim vrstam gojišč, ki jih je bilo težko priskrbeti. Komercialno pripravljenih gojišč na trgu ni bilo, zato smo uporabljali doma izdelana gojišča s primerno očiščeno destilirano vodo. Gojišča je pripravljala dr. Milena Adamčič, ki je bila tedaj vodja hormonskega laboratorija v naši bolnišnici.

Prva točnejša navodila za klinično delo smo dobili na sestanku na Ginekološki kliniki v Zagrebu, na katerem so 24. 3. 1983 poročali o svojih izkušnjah in ob tem povabili dr. Radovana Breznika, da se je od 28. 3. do 3. 4. 1983 strokovno usposabljal na njihovi kliniki. Za njihovo pomoč smo jim še vedno hvaležni. Zaradi novih izkušenj smo preselili laboratorij v manjši prostor v bližino operacijske dvorane in v letu 1983 opravili 28 laparoskopskih aspiracij foliklov, in le pol leta za ljubljansko skupino 24. 12. 1983 opravili prvi prenos zarodka – embriotransfer, vendar do zanositve ni prišlo.⁸

9. maja 1984 se je v Ljubljani sestal razširjeni ginekološki strokovni kolegij in dr. Helena Meden je poročala, da je Ginekološka klinika s pomočjo UKC Ljubljana in Medicinske fakultete opravila 80 poskusov IVF, od tega pa je v dveh primerih prišlo do zanositve. Izpostavila je zahtevo, da postopek IVF-ET uvrstijo med univerzitetne storitve in s tem v seznam za njeno plačevanje.

Na sestanku so po razpravi in podpori prof. L. Andolšek sprejeli sklep, »da strokovni kolegij ne izključuje, da bodo strokovnjaki v Mariboru po prehodu razvojne faze in ko bodo tehnično sposobni prav tako zaprosili tudi za priznanje te storitve«.⁷

Ta zapis je pomemben, saj je do tedaj veljalo prepričanje, da za celo Slovenijo zadošča samo en center.

To je mariborski skupini omogočilo, da je nadaljevala z raziskovalnim delom.

V letu 1984 smo v Mariboru opravili skupno 15 novih poskusov, od tega 10 laparoskopskih in 5 poskusov z ultrazvočno vodeno punkcijo, ki smo jih izvajali skozi sečni mehur. To je bila v tistem času prava posebnost, saj je transvaginalna punkcija foliklov pod nadzorom ultrazvoka postala splošno uveljavljena metoda šele po letu 1987, ko je ta enostavni način kot prvi v Sloveniji uvedel dr. Tomaževič.⁶ V tem letu smo iz 11 oocitov vzgojili 7 embrijev in v dveh primerih ugotovili biokemijsko nosečnost, tako da smo o prvih naših izkušnjah poročali na 28. ginekološko-akušerski nedelji v Beogradu.⁹

V Novem Sadu na 7. jugoslovanskem simpoziju »Aktualni problemi v fertilitnosti in sterilitnosti« junija 1984 je bila glavna tema namenjena »Ekstrakorporealni fertilizaciji in njenem pomenu v sterilitnosti žensk«. Pod



Slika 4: Veljko Vlasisavljević med delom v laboratoriju za IVF leta 1988

vodstvom moderatorja prof. Veselka Grizlja iz Zagreba, ki je predstavil njihove izkušnje, je ljubljanska skupina, ki so jo sestavljali H. Hren-Vencelj, H. Meden-Vrtovec, M. Pompe-Tanjšek, M. Ribič-Pucelj, T. Tomažević in Ž. Žemva, poročala o uspehih na področju IVF-ET. Iz poročila je videti napredek, saj so po 66 opravljenih prenosih zarodkov (ET) dosegli 5 zanositev (dve z dvojčki in tri z enim plodom), ki so potekale normalno; dve klinični nosečnosti sta se končali s spontanim splavom, pri petih pa je bila ugotovljena biokemijska nosečnost.¹⁰ V poročilu so zanimive podrobnosti o številnih problemih iz tega začetnega obdobja razvoja ljubljanskega programa zunajtelesne oploditve.

Na sestanku je poleg zagrebške in ljubljanske skupine sodelovala tudi mariborska skupina in v svojem referatu predstavila začetne izkušnje mariborske skupine. Vlasisavljević je poročal o povezanosti med stopnjo luteinizacije celic granulose in kakovostjo aspiriranih jajčnih celic.¹¹

V zborniku s tega sestanka je zapisana razprava prof. Save Bojovića iz Zemuna, ki je povedal, »da izraža zadovoljstvo, da se v naša tri vodilna centra v Zagrebu, Ljubljani in Mariboru, z uspehom dela«. ¹² Ta izjava je temeljila na dejstvu, da so se v tem času strokovnjaki iz drugih delov Jugoslavije ukvarjali z ostalimi problemi, povezanimi s spodbujanjem ovulacije, sledenjem rasti foliklov ter s pravnimi in etičnimi vprašanji nove metode zdravljenja neplodnosti. Na koncu je obveljala ugotovitev moderatorja prof. Veselka Grizlja iz zagrebške klinike da je »metoda zapletena, da so za njeno uporabo potrebni znanje, spretnost in izkušnje v zdravljenju neplodnosti, pa tudi laboratorijska oprema in instrumentarij, zato jo lahko opravljamo le v večjih centrih«.

Po 5. 10. 1984, ko sta se v Ljubljani porodili prvi dvojčki, spočeti z novo metodo, se je ljubljanska skupina lahko predstavila tudi v tujem strokovnem slovtvu. Že leta 1985 je Tomaž Tomažević s sodelavci v reviji *Acta Europea Fertilitatis* objavil članek z naslovom: »*In vitro* fertilization and embryo transfer programme in Ljubljana». ¹³ Martina Ribič-Pucelj pa je s sodelavci v Jugoslovnski ginekologiji i opstetriciji objavila članek z naslovom »Laparoskopska aspiracija oocita kod postupka fertilizacije *in vitro* i transfera embrija«, v katerem poročajo, da je bilo potrebno v 30 % zaradi slabe preglednosti pred punkcijo foliklov opraviti še adhezio-lizo. ¹⁴ Helena Meden-Vrtovec s sodelavci je v reviji *Jugoslovanska endokrinologija* objavila raziskovalni članek »Primena gonadotropina za stimulacijo ovulacije u IVF-ET programu«. ¹⁵

Sočasno so s svojimi dosežki seznanili tudi slovensko javnost in v Zdravniškem vestniku objavili prispevek z zahvalo »posebej smo hvaležni prof. dr. Lidiji Andolšek in prof. dr. Mihi Likarju, ki sta od prvih začetkov dalje nesebično stala ob strani vsem članom ekipe«. ¹⁶ V ta okvir sodi tudi članek napisan na to temo, ki je bil predstavljen in

nato objavljen v zborniku ob 40. letnici Inštituta za mikrobiologijo.¹⁷

V letu 1985 je ljubljanska skupina presegla okvir raziskovalnega dela in vpeljala metodo v vsakodnevno delo, mariborska skupina pa je obtičala na raziskovalni ravni. V tem letu smo v Mariboru napravili 34 laparoskopskih in 6 ultrazvočnih punkcij in 24-krat opravili ET, vendar brez klinično dokazane nosečnosti.

Leta 1985 je mariborska skupina R. Breznik, M. Adamčič, M. Kobentar, E. Borko in V. Vlaisavljevič nadaljevala raziskave v okvirju financiranja Raziskovalne skupnosti Slovenije z novo raziskovalno nalogo »Raziskave endokrinoloških vplivov in biokemičnih sprememb v foliklih, zajetih z IVF programom«,¹⁸ ljubljanska skupina L. Andolšek, H. Meden-Vrtovec, H. Hren-Vencelj, M. Pompe-Tanšek, M. Ribič-Pucelj, T. Tomaževič in Ž. Žemva pa nalogo »Študij fertilizacije *in vitro* in prenos embrija. Vpliv odmerkov gonadotropinov na stopnjo ovarijske reaktivnosti pri ženskah v IVF-ET programu«.¹⁹

Že 24. februarja 1986 je prof. Lidija Andolšek v želji, da pomaga mariborski skupini, povabila Veljka Vlaisavljeviča na ogled ljubljanskega centra, ki je po povratku z obiska zapisal: »Pri razvoju ekstrakorporealne fertilizacije uporabljamo staro, neprimerno opremo in le nabava ustrezne laboratorijske opreme za delo s celičnimi kulturami bi omogočila nadaljnji razvoj na tem področju«.¹⁸

Zato je mariborska skupina začasno prenehala s programom IVF-ET in se preusmerila v izboljšanje obstoječih načinov zdravljenja neplodnosti ter nadaljevala z raziskovanjem neplodnosti. Ljubljanska skupina je tega leta pričela z novo raziskovalno nalogo pod vodstvom Helene Meden-Vrtovec in sodelavci (S. Rainer, T. Tomaževič, M. Ribič-Pucelj, Ž. Žemva, H. Hren-Vencelj in M. Pompe-Tanšek) z naslovom »Hormonalni in endometrijski parametri v periovulatorni fazi pri gonadotropinsko stimuliranih pacientkah v IVF-ET programu«. (Naloga C3-0561-310-86).¹⁹

V letu 1986 smo na mariborskem oddelku napravili samo en poskus fertilizacije *in vitro* (GIFT), sicer pa smo se posvečali pripravi referendumu 14. 7. 1987. Tako smo za-

gotovili obnovo in razširitev ginekološkega oddelka, skratka pogoje, ki so nam v bodočnosti zagotavljali boljše delovne pogoje. Potrebno je omeniti, da smo v tem letu nadaljevali z vsemi drugimi uveljavljenimi načini zdravljenja neplodnosti, prednost pa je še vedno imelo operativno zdravljenje, zato se je naša zdravnica Livija Držečnik-Požar od 15. 9. do 15. 10. 1987 strokovno izpopolnjevala pri profesorju Winstonu v bolnišnici Hammersmith Hospital v Londonu.

Oktobra 1986 je bil v Dubrovniku mednarodni simpozij o IVF, na katerem se je ljubljanska skupina uveljavila v širšem mednarodnem področju. Na sestanku se je Helena Meden-Vrtovec s sodelavci predstavila z odmevnim vabljenim predavanjem.²⁰ Na sestanku so predstavili še tri druge prispevke; dvakrat je bil poročevalec Tomaž Tomaževič,^{21,22} enkrat pa Marija Ribič-Pucelj.²³ Leta 1986 so ljubljanski raziskovalni skupini H. Hren-Vencelj, H. Meden-Vrtovec, T. Tomaževič, M. Ribič-Pucelj, M. Pompe-Tanšek in Ž. Žemva za dosežke na področju reproduktivne medicine podelili pomembno državno nagrado Borisa Kidriča.¹⁹

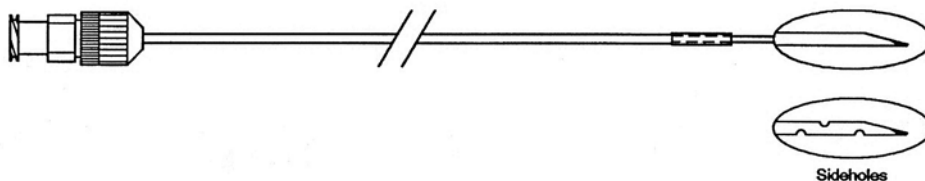
S tem letom se je začetno triletno obdobje za ljubljansko skupino uspešno zaključilo, zato njihovih raziskovalnih nalog, ki so jih kasneje izvajali v programu Raziskovalne skupnosti Slovenije (RSS), ne navajamo, vse objave s to vsebino pa so razvidne iz bibliografije, ki jo je za ljubljansko skupino pripravila Klementa Habjan.¹⁹

Potrebno pa je zapisati, da je leta 1989 Helena Meden Vrtovec s sodelavci z Ginekološke klinike v Ljubljani objavila prvi učbenik v slovenščini, ki je obširno obravnaval neplodnost. Cankarjeva založba, ki je izdala učbenik »Neplodnost«, je v to prvo slovensko monografijo vključila tudi poglavje z naslovom »Zunajtelesna oploditev«, ki sta ga napisali Helena Meden-Vrtovec in Helena Hren-Vencelj. Poglavje je prvi zapis o novi metodi v slovenskem učbeniku.²⁴

Konec leta 1987 je na podlagi opravljenega raziskovalnega dela, doseženih rezultatov in izpolnjevanja načrta odobrenih raziskav v preteklih petih letih Raziskovalna skupnost Slovenije odobrila štipendijo Veljku Vlaisavljeviču za delo na Oddelku za reproduktivno biologijo Royal Womens Hospital v Melbourne. Na tem oddelku se je od 1. 9.

Slika 5: Igla za punkcije tkiva avstralskega proizvajalca Cook, poimenovana po mariborskem centru.

MARIBOR SPERM ASPIRATION NEEDLES



EUROPEAN BRANCH OFFICE

Gentstraat 22
B-9140 Tielrode-Temse, Belgium
Telephone: +32 3771 98 64
Facsimile: +32 3771 98 65

KTESAM498

COOK® IVF

A Cook Group Company

12 Electronics Street, Brisbane Technology Park
Eight Mile Plains, Queensland 4113 Australia
Telephone: +61 7 3841 1188 Facsimile: +61 7 3841 1288
Email: custserv@cookaust.com.au

do 1. 12. 1987 seznanil z laboratorijskimi tehnikami postopkov zunajtelesne oploditve. Vodja laboratorija Yvonn du Plessis mu je za popotnico poklonila igle za ultrazvočno punkcijo foliklov, katetre za prenos zarodkov ter še nekaj laboratorijskih potrebščin, ki jih doma nismo imeli. Ta materialna pomoč je bila zelo pomembna, saj je bila v tistem času nabava drobnega materiala za enkratno uporabo izjemno zapletena in je od naročila do nabave običajno preteklo celo več mesecev ali pa včasih celo leto. Hkrati je »na osnovi doseženih rezultatov in izpolnjevanja načrta raziskav v preteklih petih letih skupina raziskovalcev v Skupnem programu pridobila devizna sredstva za nabavo raziskovalne opreme« (Poročilo raziskovalnega oddelka SBM za 1987) in dobila dva mlada raziskovalca, ki jima je RSS izplačevala osebni dohodek. Na oddelek smo 19. 2. 1987 sprejeli Vido Gavrič, dr. med., in 15. 12. 1987 Iztočka Takača, dr. med. Že takoj v začetku leta 1988 smo laboratorij IVF kljub številnim težavam preselili v veliko sobo v operacijskem delu oddelka in ga opremili z novo opremo, ki jo je financirala raziskovalna skupnost Slovenije. Tako smo kot edina raziskovalna skupina zunaj ljubljanske univerze uspeli izvesti natečaj za nabavo raziskovalne opreme. Iz teh sredstev smo kupili inkubator Cytoperm Heraeus, osmometer Vogel, suhi sterilizator 654 Sutjeska, Reichertov mikroskop, centrifugo Heraeus in napravo za destilacijo

vode ter napravo za pripravo vode analitske kakovosti MilliQ. V tem času smo še vedno opravljali laparoskopske načine zunajtelesne oploditve, saj skupina ni imela svoje naprave za ultrazvok (UZ). V te namene smo si ultrazvočno napravo izposojali na porodniškem oddelku, ki mu je proizvajalec ATL nadgradil računalniški spomin, da smo lahko vgradili eno od prvih vaginalnih sond. V tem času proizvajalec še ni izdelal vaginalne sonde z ustreznim vodilom za lažje izvajanje punkcij. Takšno vodilo so nam po navodilih Vlaisavljevića in po načrtu ing. Trobentarja izdelali v posebnem klubu v Tovarni avtomobilov Maribor (TAM).

Hkrati je bil Veljko Vlaisavljević zaradi svojega pridobljenega znanja imenovan za nosilca kliničnega in laboratorijskega dela projekta. V tem letu smo opravili skupaj 31 postopkov, od tega 19 laparoskopskih punkcij in postopkov IVF-ET ter dodatnih 12 ultrazvočnih punkcij, ki jim je sledil laparoskopski GIFT. Zabeležili smo eno biokemijsko nosečnost, eno zunajmaternično nosečnost (operirano 6. 6. 1988) in prvo zanositev v Jugoslaviji z metodo vnosa gamete v jajcevod (GIFT), ki se je 31. 7. 1989 končala z rojstvom zdravih dvojčkov (dečkov). Tako je naša skupina postala tretji center, ki je na področju Jugoslavije uspešno izpeljal in zunajtelesni način oploditve uvedel v redni način zdravljenja neplodnosti.²⁵

Slika 6: Mariborski tim za ICSI iz leta 1995.



Že v naslednjem letu 1989 se je dejavnost zunajtelesne oploditve razmahnila. V tem letu je skupina opravila skupno 75 postopkov IVF-ET z ultrazvočno aspiracijo foliklov in pri tem zabeležila šest nosečnosti (dve biokemijski in štiri nosečnosti, ki so se končale s porodom), 11 GIFT (od tega 12 primerov laparoskopskega postopka GIFT, v petih primerih pa smo aspiracijo foliklov opravili pod ultrazvočno kontrolo in oplojene zigote laparoskopsko vnesli v jajcevode). V tej skupini smo zabeležili tri implantacije in eno klinično nosečnost, ki se je končala s porodom. Poleg tega smo dvakrat prenesli zarodke v jajcevod (ZIFT) in zabeležili eno klinično nosečnost. Enkrat smo v jajcevod prenesli oplojeno jajčno celico v stopnji dveh pronukleusov (PROST), vendar pa do nosečnosti ni prišlo.

Februarja 1988. leta smo pričeli z dejavnostmi, povezanimi z nakupom primerne ultrazvočne naprave, saj so UZ vodene punkcije foliklov že povsem izrinile laparoskopijo pri postopkih IVF-ET. Na našo prošnjo so 1. 3. 1989 Svet za socialno politiko in zdravstvo, Koordinacijski odbor za družbeni položaj in aktivnost invalidov pri Predsedstvu mestne konference SZDL Maribor in Društvo neplodnih pacientov FIVET, ki je bilo ustanovljeno v Mariboru leta 1986, pripravili pobudo za širšo družbeno akcijo

z namenom, da bi zbrali potrebna sredstva za nakup naprave za potrebe ginekološkega oddelka. Kot nosilec akcije je bila določena Zveza sindikatov. V dobrodelno akcijo so se vključili številni občani in podjetja, vendar prispevki v dinarjih niso zadoščali, saj je bilo potrebno kupnino poravnati v nemških markah.²⁶ Najpomembnejši je bil prispevek slikarja Jureta Cekute, ki je postopno prodal 25 svojih del iz cikla »Žensko telo« in del kupnine v višini 30.000 DM nakazal za nakup naprave.²⁷

V tem času je ginekološki oddelk kot celota izpolnjeval vse pogoje za ponovno vključitev v program RSS, kar je omogočilo nabavo dodatne laboratorijske opreme. Med pogoji so bile zelo pomembne objave v tuji strokovni literaturi. V tem letu je bilo 31 % vseh objav iz SBM Maribor v strokovni literaturi z ginekološkega oddelka, 67 % vseh sredstev, ki jih je na natečajih za raziskovalno dejavnost uspelo dobiti SBM, pa so bila sredstva, ki so jih pridobili naši raziskovalci. Na oddelk je prišel tudi tretji mladi raziskovalec, tokrat diplomirani biolog Borut Kovačič, ki je sodeloval pri delu v našem laboratoriju IVF še kot absolvent Fakultete za biologijo, po diplomi pa se je dejavno vključil v klinično delo v laboratoriju (Poročilo raziskovalnega oddelka SBM 1989).

Slika 7: Del laboratorija za ICSI danes.



V strokovnem pogledu je pomembno, da je tega leta Bogdan Žitnik na zagrebški univerzi dokončal svojo magistrsko nalogo »Ultrazvučne i funkcionalne promjene folikula u Clomidom stimuliranom ciklusu kod oplodnje *in vitro*«, ki je nastala pri klinični praksi našega programa zunajtelesne oploditve,²⁸ ter o tem poročal v strokovni literaturi.^{29,30} Na kongresu ultrazvočne diagnostike smo predstavili doktrino naše hiše, kjer ultrazvok uporabljamo za spremljanje folikulogeneze v programu IVF ter za redukcijo števila zarodkov pri večplodni zanositvi.³¹⁻³³ Analiza literature iz tega obdobja lahko pritrđi ugotovitvi, da so vaginalni pristop za redukcijo zarodkov uporabili le nekaj tednov za tem, ko je na isto idejo prišel tudi avtor prvega poročila, objavljenega v Lancetu.

Uspešno uvajanje vseh različic reprodukcijske tehnologije v vsakodnevno prakso nas je vodilo, da smo prvi del 8. mariborskega ginekološko-porodniškega srečanja, ki je bilo 9. marca 1990, posvetili reproduktivni medicini. V strokovnem programu je moderator E. Borko analiziral »obstoječe stanje na področju zunajtelesne oploditve«. Sledila so poročila strokovnjakov: H. Meden –Vrtovec, T. Tomažević, V. Vlasisavljevič, V. Grizelj, W. Urdl. in W. Hönigl. Na tem sestanku smo se pogovarjali o potrebi po ustanovitvi

enotnega slovenskega registra otrok, rojenih s postopkom IVF-ET. To je bil hkrati zadnji strokovni sestanek v okviru »mariborskih ginekološko-porodniških srečanj«, na katerih so se zbirali strokovnjaki s področja celotne Jugoslavije.³⁴ Istega dne je bila v razstavnem salonu Rotovž otvoritev razstave slikarja Jureta Cekute z naslovom: »Za humani jutri«. Na dobrodelni razstavi so javnosti predstavili podarjene umetnine. Ob tej priložnosti je Umetnostna galerija izdala katalog, v katerem je E. Borko zapisal nekaj misli o povezavi umetnosti in medicine.³⁵ Denarnih sredstev pa je bilo še vedno premalo za nakup prepotrebne ultrazvočne naprave. Zato je 19. 4. 1990 Elko Borko v sodelovanju z Marinko Cekov, predsednico Skupnosti socialnega varstva mesta Maribor, in s Petrom Možetom, ravnateljem Umetnostne galerije v Mariboru, pripravil veliko dobrodelno prodajo umetniških slik osemindvajsetih priznanih slovenskih umetnikov. Dražba za ultrazvok je bila za takratne razmere izjemen kulturni in družabni dogodek, ki je odmeval v dnevnem časopisju.³⁶ Z izkupičkom dražbe smo izplačali večji del kupnine za prepotrebno ultrazvočno napravo. Manjši del kupnine pa smo poravnali šele februarja 1991, kar dokazuje, da je bil nakup nove opreme enako težaven, kot je danes.

Referat Veljka Vlasisavljevića in sodelavcev ter rezultati, ki so zajemali obdobje od 1. 1. 1989. do 31. 12. 1989, so bili objavljeni v reviji »Jugoslavenska ginekologija i perinatologija« v prvi številki letnika 1991 in tako postali dostopni širši jugoslovanski javnosti.³⁷

Oktobra leta 1990 je bil v Dubrovniku drugi mednarodni simpozij o fertilizaciji *in vitro*. Ob številnih strokovnjakih ljubljanske skupine (H. Meden-Vrtovec, M. Ribič Pucelj, T. Tomažević, A. Veble, N. Canki, M. Debevec in H. Hren-Vencelj)¹⁹ se je v srečanje vključil tudi mariborski center s prispevkom V. Vlasisavljevića³⁸ in z njegovim sodelovanjem v okrogli mizi, ki jo je vodil A. Kurjak (Zagreb) in je potekala pod naslovom Ultrasonic technique in the assessment of infertility. Sočasno smo sprejeli obvestilo, da je prispevek V. Vlasisavljevića in E. Borka »Selective reduction after gamete intrafallopian transfer« v postopku za objavo v tujem strokovnem časopisu.³⁹

S to objavo in sestankom v Dubrovniku se je tudi naš mariborski center enakovredno vključil v mednarodno priznano strokovno skupnost, ki je uspešno obvladala postopke zunajtelesne oploditve. Tako se je s temi dogodki zaključilo uvajanje postopkov zunajtelesne oploditve v mariborskem centru, ki je svojo dejavnost izpopolnil in razširil po letu 1993, ko se je preselil v svoje nove prostore, ki so bili urejeni s pomočjo denarja, zbranega na referendumu.

Oba slovenska centra sta ob sočasnem ustanavljanju tretjega centra v Postojni leta 1994 pričela svoj samostojni razvoj. Nekaj rezultatov v razvoju vseh treh centrov smo že obravnavali, tako npr. na sestanku o razvoju reproduktivne medicine v Mariboru leta 2002,⁴⁰ na simpoziju ob 10-letnici neplodnosti s postopkom ICSI v Sloveniji⁴¹ ter na treh mednarodnih sestankih o asistirani reprodukciji (SAR), ki so jih organizirali strokovnjaki Ginekološke klinike v Ljubljani na Bledu,⁴²⁻⁴⁴ na strokovnem sestanku ob proslavi 20-letnice rojstva spočetih s postopkom zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki v Ljubljani,⁶ treh kongresih ginekologov in porodničarjev Slovenije (1996, 2000, 2003) in končno na zadnjem strokovnem sestanku novembra 2008 v Mariboru.⁴⁵

Bolj poglobljen pregled, kako so se po začetnih korakih uveljavili v širšem evropskem prostoru, pa je naloga strokovnega pregleda strokovnjakov, ki nam na tej poti sledijo.

Zahvala

Najlepše se zahvaljujemo gospe Klementi Habjan za poročilo o bibliografiji ljubljanske skupine za IVF-ET od začetkov do leta 1989.

Literatura

1. Fauser B, Edwards R. The early days of IVF. *Hum Reprod* 2005; 11: 437–8.
2. Cohen J, Trunson A, Dawson K, Jones H, Hazekamp J, Nygren K-G, et al. The early days of IVF outside the UK. *Hum Reprod* 2005; 11: 439–59.
3. Proceedings of the 5th ESCO Congress. Venice; Oct 2-6 1978.
4. Golob M. Zakaj ne moreva imeti otroka. *Večer* 4. 9. 1978. p. 3.
5. Drobnjak P, Grizelj V, Mačuš E, Puharić I, Suchanek E, Šimunić V. Initial Results of the *in Vitro* Fertilization Program: January 31–June 15, 1983. *J Vitro Fertil Embr Transf* 1984; 1: 83–4.
6. Tomažević T, Meden-Vrtovec H, Virant-Klun I, Zorn B, Ribič-Pucelj M, Bačar-Kermavenc L, et al. Kronologija zunajtelesne oploditve na ljubljanski ginekološki kliniki. Jubilejni zbornik ob 20-letnici rojstva prvih otrok, spočetih po postopku zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki v Ljubljani. In: Helena Meden-Vrtovec, ed. Jubilejni zbornik ob 20-letnici rojstva prvih otrok, spočetih po postopku zunajtelesne oploditve na Ginekološki kliniki v Ljubljani. Ljubljana: Klinični center, Ginekološka klinika; 2004. p. 1–6.
7. Zapisnik sestanka razširjenega strokovnega kolegija. Priloga dne 9.5.1984. Arhivsko gradivo.
8. Borko E. Razvoj dejavnosti reproduktivne medicine v Mariboru. *Zdrav Vestn* 2002; 71: l. 3–5.
9. Breznik R, Borko E, Vlasisavljević V, Žitnik B, Saks A. Određivanje vremena aspiracije jajašca hormonalnim pretragama i ultrazvukom. In: Bila S, ed. Zbornik radova 28. ginekološko-akušerske nedelje. Beograd: Galenika; 1984. p. 298–01.
10. Hren-Vencelj H, Meden-Vrtovec H, Pompe-Tanšek M, Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Žemva Ž. Naša iskustva sa IVF-ET u UKC u Ljubljani. In: Berić B, Prudan R, Bujas M, eds. Zbornik radova 7. jugoslovenski simpozijum o aktuelnim problemima u fertilitetu i sterilitetu. Novi Sad: Matica srpska; 1984. p. 27–34.
11. Vlasisavljević V, Breznik R. Procjena zrelosti jajne stanice na osnovi analize citokemijskih promjena u stanicama granulose. In: Berić B, Prudan R, Bujas M, eds. Zbornik radova 7. jugoslovenski simpozijum o aktuelnim problemima u fertilitetu i sterilitetu. Novi Sad: Matica srpska; 1984. p. 55–7.
12. Diskusija na temu: Ekstrakorporalna fertilizacija i njen značaj u sterilitetu žena. In: Berić B, Prudan R, Bujas M, eds. Zbornik radova 7. jugoslovenski simpozijum o aktuelnim problemima u fertilitetu i sterilitetu. Novi Sad: Matica srpska; 1984. p. 55–7.

13. Tomažević T, Hren-Vencelj H, Meden-Vrtovec H, Ribič-Pucelj M, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž. *In vitro* fertilization and embryo transfer programme in Ljubljana. Acta Europ Fert; 1985; 133–7.
14. Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Meden-Vrtovec H, Hren-Vencelj H, Pompe-Tanšek M. Laparoskop-ska aspiracija oocita kod postupka fertilizacije *in vitro* i transfera embrija. Jugosl ginekolog perinatol 1985; 25: 9–12.
15. Meden-Vrtovec H, Hren-Vencelj H, Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž. Primena gonadotropina za stimulaciju ovulacije u IVF-ET programu. Endocrin Jugoslav 1985; 8: 107–13.
16. Hren-Vencelj H, Meden-Vrtovec H, Tomažević T, Ribič-Pucelj M, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž, et la. Program oploditve izven telesa in prenosa zarodka na ginekološki kliniki v Ljubljani. Zdrav Vestn 1985; 54: 249–52.
17. Hren Vencelj H, Tomažević T, Meden-Vrtovec H, Ribič-Pucelj M, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž. Oploditev zunaj telesa in prenos zarodkov. In: Inštitut za mikrobiologijo Medicinske fakultete Univerze Edvarda Kardelja v Ljubljani. Posvetovanje ob 40.letnici ustanovitve Inštituta za mikrobiologijo. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 1985. p. 75–81.
18. Vlaisavljević V. Raziskovalni program Splošne bolnišnice Maribor v leti 1986. Združeno zdravstvo 1987; 7: 6–7.
19. Habjan Klementa. Bibliografija o začetkih IVF 1984–1989. Tipkopis
20. Meden-Vrtovec H, Žemva Ž, Hren-Vencelj H, Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Pompe-Tanšek M. Serum estradiol levels in human menopausal gonadotropins stimulated cycles for an *in vitro* fertilization programme. In: 2.International symposium on *in vitro* fertilization and embryo transfer. Abstract Handbook Dubrovnik 1986. p. 10.
21. Tomažević T, Hren-Vencelj H, Meden-Vrtovec H, Ribič-Pucelj M, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž. Experiences with embryo transfer in the IVF-ET programme at the University departement of obstetrics and gynecology in Ljubljana. In: International symposium on *in vitro* fertilization and embryo transfer. Abstract Handbook Dubrovnik 1986. p. 39.
22. Tomažević T, Hren-Vencelj H, Meden-Vrtovec H, Ribič-Pucelj M, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž. »27 pregnancies in the IVF-ET programme at the university departement of obstetrics and gynecology in Ljubljana« In: International symposium on *in vitro* fertilization and embryo transfer. Abstract Handbook Dubrovnik 1986. p. 40–1.
23. Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Hren-Vencelj H, Meden-Vrtovec H, Pompe-Tanšek M, Žemva Ž. Laparoscopic oocyte retrieval in the vitro fertilization and embryo transfer procedure. In: International symposium on *in vitro* fertilization and embryo transfer. Abstract Handbook Dubrovnik 1986. p. 30
24. Meden-Vrtovec H, Hren-Vencelj H. Zunajtelesna oploditev. In: Meden-Vrtovec H in sod. Neplodnost. Cankarjeva založba 1989. p. 343–62.
25. Golob M. Maribor tretji center Večer 1. 8. 1989. p. 1.
26. Prispevek za novo ultrazvočno napravo. Večer 1.3. 1989. p. 7.
27. Nadvse uspela prodaja slik Jureta Cekute. Večer 27. 3. 1989. p. 2.
28. Žitnik B. Ultrazvučne i finkcionalne promjene folikula u Clomidom stimuliranom ciklusima k kod oplodnje *in vitro*. Zagreb: Univerza v Zagrebu; 1989.
29. Žitnik B, Breznik R, Saks A. Ultrazvočno spremljanje spontanega ciklusa ovarija. Zdrav Vestn 1988; 57: 373–5.
30. Žitnik B, Breznik R, Saks A. Rast folikula u spontanem ciklusima. In: Filipče D, ur. Zbornik radova 1988. p. 70–2.
31. Takač I, Vlaisavljević V. Usporedba hormonskih i ehografskih parametara rasta folikula u stimuliranim ciklusima. In: Vujisić-Tešić, ur. Zbornik sažetaka 3. Jugoslovenski kongres o primeni ultrazvuka u medicini, biologiji i veterini; Beograd, 28–31.10.1989. Beograd: Sekcija za primenu ultrazvuka u medicini i biologiji srpskog lekarskog društva; 1989. p. 132
32. Vlaisavljević V, Breznik R, Borko E, Gavrić V, Takač I. Rezultati ehografskog monitoringa ambulatno vođenih IVF ciklusa. In: Vujisić-Tešić V, ur. Zbornik sažetaka 3. Jugoslovenski kongres o primeni ultrazvuka u medicini, biologiji i veterini. Beograd, 28–31.10. 1989. Beograd: Sekcija za primenu ultrazvuka u medicini i biologiji srpskog lekarskog društva; 1989. p. 130.
33. Vlaisavljević V, Borko E. Redukcija prekobrojnih embrija transvaginalnim pristupom u višeploidnoj trudnoći nakon intratubarnog transporta gameta (GIFT). In: Vujisić-Tešić V, ur. Zbornik sažetaka 3. Jugoslovenski kongres o primeni ultrazvuka u medicini, biologiji i veterini. 28–31.10. 1989; Beograd. Beograd: Sekcija za primenu ultrazvuka u medicini i biologiji srpskog lekarskog društva; 1989. p. 130.
34. 8. mariborsko ginekološko-porodniško srečanje. Program. Maribor 9. marec 1990.
35. Jure Cekuta Za humani jutri. Katalog. Umetnostna galerija Maribor, Marec 1990.
36. Nidorfer S. Umetnine za nerojene otroke. Večer 18. 4. 1990. p. 12.
37. Vlaisavljević V, Breznik R, Borko E, Gavrić V, Kovčič B, Takač I. Rezultati IVF/GIFT programa Maribor. Jugosl ginekolog perinatol 1991; 31: 34–7.
38. Vlaisavljević V. IVF programme based on programmed cycles monitored by ultrasound only. 2nd International symposium *in vitro* fertilization and alternative assisted reproduction. 1.–10. 1990; Cavtat-Dubrovnik.
39. Vlaisavljević V, Borko E. Selective reproduction after gamete intrafallopian transfer. Int J Gynaecol Obstet 1991; 51–61.
40. Borko E. Razvoj dejavnosti reproduktivne medicine v Mariboru. Zdrav Vestn 2002; 71: 1–3–5.
41. Borko E. Razvoj programa IVF/ICSI v Mariboru. Naša bolnišnica 2005; 6: 25–6.
42. SAR International symposium on assisted reproduction. Abstract book. 16–19. Oct. 1994; Bled, Slovenia.
43. SAR. Second international symposium on assisted reproduction. Proceedings. 10–12. Oct. 1999; Bled.
44. SAR 3rd International symposium on assisted reproduction. 24–25. Oct. 2003; Bled.
45. Borko E, Breznik R, Vlaisavljević V. Razvoj IVF v Sloveniji. Naših prvih 3000 otrok. Maribor; 28. Nov 2008.