

40. GODINA

IZVANTJELESNE OPLODNJE IVF-a U HRVATSKOJ

PROSLAVA JUBILEJA

Pod visokim pokroviteljstvom predsjednika
Vlade Republike Hrvatske, gospodina Andreja Plenkovića

POKROVITELJI:

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske
Ministarstvo znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Gradonačelnik Grada Zagreba
Sveučilište u Zagrebu
Hrvatska akademija medicinskih znanosti
Središnji državni ured za demografiju i mlade
Hrvatski liječnički zbor
Hrvatska liječnička komora

ORGANIZATORI:

Klinika za ženske bolesti i porode – Petrova
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Klinički bolnički centar Zagreb

MJESTO ODRŽAVANJA PROSLAVE:

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb
Dvorana „Miroslav Čačković“

23. listopada 2023. u 11 sati

**ORGANIZACIJSKO
POVJERENSTVO:**

Prof.dr. Velimir Šimunić
 Prof.dr. Slavko Orešković
 Prof.dr. Dinka Pavičić Baldani
 Prof. dr. Ante Čorušić
 Prof.dr. Ernest Suchanek
 Prim.dr. Mihajlo Strelec
 Prof.dr. Nikica Zaninović
 Višnja Hlavati ing.biol.
 Danko Dobec ing.biol.
 Pavle Romac ing.biol.
 Dr.sc. Patrik Stanić ing.biol.
 Prof.dr. Krunoslav Kuna
 Dr.sc. Nina Gelo ing.biol.
 Dr.sc. Davorka Herman
 Dejan Ljiljak ing.biol.
 Prof.dr. Jelena Marušić
 Prof.dr. Neda Smiljan-Severinski

**PROGRAM
PROSLAVE:****Ponedjeljak 23. 10. 2023.**

- 11:00** Okupljanje i smještaj gostiju
11:15 Uvodne riječi i pozdrav gostima, uzvanicama
11:30 Stručna predavanja
- Dinka Pavičić Baldani
 „Neplodnost i značaj reproduksijske medicine“
 - Velimir Šimunić
 „Izvantjelesna oplodnja – IVF u Hrvatskoj“
 - Nikica Zaninović
 „Napredan IVF – što nas očekuje“
- 12:30** Pozdravni kratki govori uglednika
13:00 Domjenak
14:00 Završetak proslave

40. GODINA

IZVANTJELESNE OPLODNJE IVF-a U KLINICI U PETROVOJ I HRVATSKOJ

Klasična ginekologija se do šestdesetih godina prošlog stoljeća temeljila na kirurškim i porodničkim vještinama. Pod utjecajem bečke medicine, postupno se razvijala zagrebačka ginekologija, koja je kroz 100 godina svog postojanja postigla veliki ugled u svijetu. Od osnutka Klinike 1920. godine djelatnost vode velikani naše ginekologije profesori Franjo Durst, Srećko Zanella, Stjepan Vidaković, Mihovil Dekaris, Milan Berger, Erik Rozenzweig, Branko Rajhvajn, Pero Bagović, Predrag Drobnjak, Eduard Baršić, Ante Dražančić, Zdravko Pavlič, Veselko Grizelj i mnogi drugi. Njihovom zaslugom Klinika u Petrovoj postaje vodeći stručni, znanstveni, ali i edukacijski centar u regiji. Tu je utemeljeno središnje učilište za primalje, kao i trajna nastavna baza Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.



Slika 1:
Klinika u Petrovoj 1921. godine.



Slika 2:
Klinika u Petrovoj.

Svojom središnjom pozicijom Zemaljsko rodilište i ginekološka klinika postala je glavni rasadnik struke, odgojivši sve značajnije stručnjake iz ginekologije u našoj zemlji.

Proračunato je da je u Petrovoj do sada obavljeno oko 430.000 porođaja, 240.000 operacija, 2 milijuna hospitalizacija, 10 milijuna ambulatnih pregleda i 60.000 postupaka medicinski pomognute oplodnje. Tisuće i tisuće mikrokirurških operacija, te endoskopske kirurgije.

Kvalitetu ginekološko-opstetričke djelatnosti često izražavamo i uspoređujemo važnim pokazateljem, a to je perinatalni mortalitet. On je u 2021. godini iznosio 5,6‰ (odnosno 3,8‰ djece > 1000 gr.) što je niže od mnogih zapadnih zemalja.

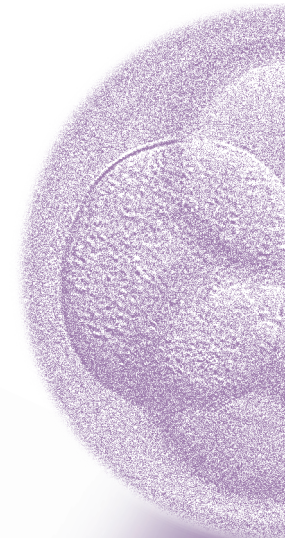
Brojni su i drugi pokazatelji vrhunske kvalitete današnje Petrove klinike. Tu su 4 referentna centra Ministarstva zdravstva RH, sjedište velike većine stručnih udruga ginekologije i porodništva (HLZ), koje vode naši ugledni profesori. Petrova kontinuirano

obavlja visoki znanstveni opus, održava brojne poslijediplomske studije, organizator je većine stručnih i znanstvenih kongresa, te tečajeva I kategorije. Vrhunska kvaliteta današnje djelatnosti u Klinici nedvojbeno je temeljena na bogatom naslijeđu, tradiciji i nesebičnom ulaganju naših učitelja kroz protekla desetljeća uspona. Petrova je bila i ostala rasadnik mladih, talentiranih i pomno odabranih stručnjaka. Kao tercijarna Klinika obavlja sva najsloženija liječenja i postupke.

Bilo bi nekorektno ne istaknuti veliki doprinos današnjih ginekologa i voditelja Klinike. **Profesor Ante Ćorušić** se savršeno uklopio u novi zamah ginekološke onkologije. Prepoznao je trenutak i objedinio zahtjevne kirurške vještine s napretkom u kemoradijaciji. Nesebično je transferirao znanje, pravilno odabrao i stimulirao mlade na usvajanje tih širokih mogućnosti. Danas su **doc.dr. Goran Vujić, dr. Pavo Planinić, dr. Joško Lešin** respektabilni eksperti za to zahtjevno područje. Profesor Ćorušić, sada se kao ravnatelj KBC-a Zagreb i dalje vrlo emotivno, gotovo očinski brine za Petrovu, ali i sve nas ginekologe. To je za iskreno priznanje i zahvalu.

Prof. dr. sc. Slavko Orešković postigao je čudo koje nitko nije u povijesti Petrove. Osim što je odličan kirurg i uroginekolog, svojom sposobnošću i socijalnom inteligencijom, objednio je po prvi puta tri funkcije – Predstojnik Klinike niz godina, Pročelnik katedre i sada dekan Medicinskog fakulteta. To je vrlo teško postići i svi se time ponosimo.

Profesor Dubravko Barišić je marljivo i sustavno dao veliki doprinos modernoj endoskopskoj kirurgiji.



LIJEČENJE NEPLODNOSTI I REPRODUKCIJSKA MEDICINA U PETROVOJ

Privilegij stvaranja braka i obitelji, te autonomija u stvaranju potomstva, temeljena su ljudska prava (UN-1948.). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) neplodnost definira kao bolest, što opravdava ozbiljnost pristupa i liječenje. Europski parlament ističe da je neplodnost važan razlog za demografsko urušavanje. Međunarodne stručne udruge sve glasnije zadnjih desetljeća ističu pad ukupne plodnosti žena u razvijenom svijetu i u Europi. Današnji totalni fertilitet u RH je 1,40, značajno niži nego prije 60 godina (2,33). To godinama dovodi do negativnog prirasta stanovništva u našoj zemlji. Naravno da je neplodnost samo jedan od razloga za nepovoljne demografske pokazatelje, ali taj se dio danas može uspješno liječiti.

Počeci istraživanja i liječenja neplodnosti datiraju od prije 70 godina. Tada je početkom 1953. godine započela u Petrovoj rad antisterilitetna ambulanta, koju su vodili doc.dr. Vilim Sveško i dr. Zdravko Pavlič, a pomagao je mladi liječnik dr. Predrag Drobnjak. To je bila prva organizirana djelatnost za neplodnost u široj regiji. Samo velikim trudom

i entuzijazmom prof. Drobnjak i suradnici su osigurali napredak i tog tada neprihvaćenog dijela ginekologije. Preustrojem Klinike 1988. postaje Zavod za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju. Šest godina kasnije Zavod postaje referentni centar Ministarstva zdravstva RH.

VODITELJI ZAVODA, uvijek okruženi stručnom i intelektualnom elitom, bili su **prof. Predrag Drobnjak, Veselko Grizelj, Velimir Šimunić, prim. Ivo Puharić** i sada **prim. dr. sc. Mišo Strelec**.

Važno je podsjetiti da je u Zavod bio uključen vrhunski Laboratorij za humanu reprodukciju, sa sve naprednijim mogućnostima endokrinoloških analiza. Od uporabe zečica i žaba (Asheim-Zondek i Galli-Mainini) do današnjih testova. Nekad je Petar pogledao epruvetu s izvađenom krvi prema prozoru i postavio dijagnozu: „uh čini se ozbiljna anemija, vidiš boju, prozirnost“.

Velike zasluge za napredni laboratorij imali su **prof. Neda Longhino** i **prof. Ernest Suchanek**. U početku su mogućnosti antisterilitetnog liječenja bile

vrlo skromne. Učestalost neplodnosti bila je oko 5%, a dominirale su posljedice upale pa i genitalne tuberkuloze. Dokazana je prednost konzervativnog pristupa upalama, inaugurirana je rtg histerosalpingografija, opisani sindromi Asherman i Netter-Mussett i učinkovitost njihovog liječenja. Započinje se s istraživanjem muške neplodnosti, analizom spermograma. Istraživala se ovulacija mjerenjem BT i određivanjem cervikalnog faktora. Ovulacija se mogla inducirati samo klinastom resekcijom jajnika kod Stein-Leventhalova sindroma (policistični jajnici).

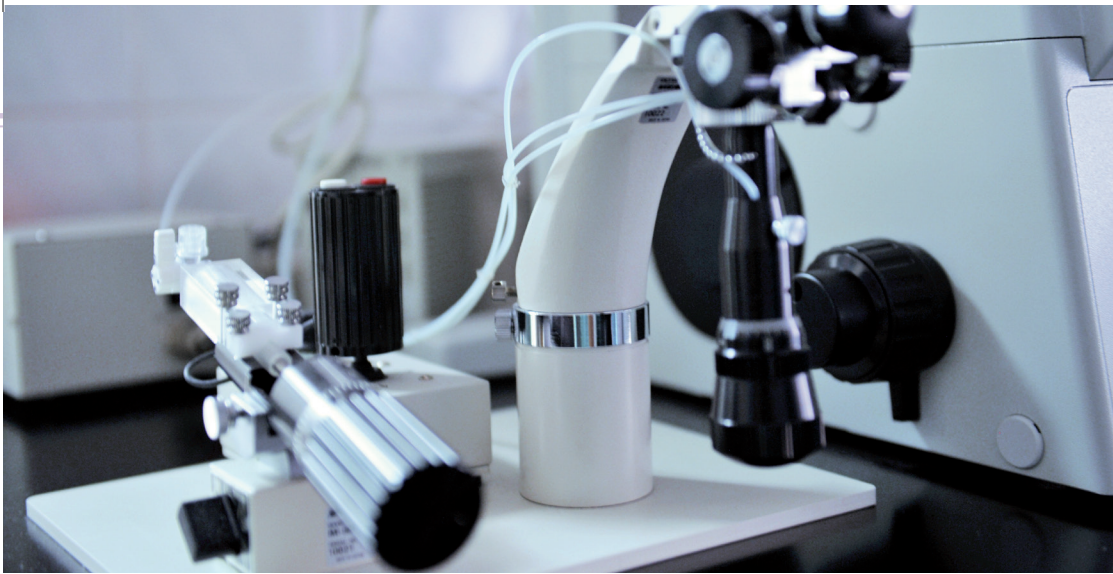
Profesor Drobnjak sudjeluje u počecima analize kromosoma, opisuju se i istražuju testikularna feminizacija (Sy Morris), Turnerov sindrom i sindrom Küster-Rokitansky. Brojne spoznaje o amenorejama, menopauzi praecox i abnormalnostima razvoja ginekološkog trakta prvi objavljuju prof. Drobnjak i prof. Grizelj (1962.-1970.). Stručnjaci Zavoda objavljuju i knjigu „Dječja i adolescentna ginekologija“.

Vrlo je važno za budućnost reprodukcije medicine napomenuti rano usvajanje metoda indukcije ovulacije. Već 1966. rabimo gonadotropine životinjske hipofize. Od 1967. godine uvađa se

uporaba humanih gonadotropina te se rano postižu uredne trudnoće. Od 1969. godine u uporabi je Klomifen citrat za postizanje ovulacije. Stručnjaci Zavoda upozoravaju na rizike višeplođnih trudnoća i sindroma hiperstimulacije jajnika. Dokazuju se hormonski aktivni tumori.

Priznanje za postignuća u tom razdoblju pokazuje činjenica da je u Dubrovniku 1969. godine organiziran II Europski kongres o sterilitetu (prethodnik ESHRE kongresa). Tu je uvodno predavanje održao Patrick Steptoe, kasnije zaslužan za rođenje prvog IVF djeteta.

Znatiženja i ambicije, te marljivost i napor stručnjaka Zavoda, dovode do pravodobnog prihvaćanja golemog napretka reprodukcije medicine. Važan je pokretač bilo uvođenje RIA metode u endokrinom laboratoriju. Samo s dvije godine kašnjenja u Petrovoj se iz krvi određuju svi hormoni. Poseban je značaj analize HCG-a za ocjenu uredne ili patološke trudnoće, i bolesti trofoblasta. Intelektualnost i talent profesora Suchaneka dale su novi zamašnjak za napredak struke, ali i znanosti tog dijela medicine. Od 1974. njegovom zaslugom se rabi precizno određivanje svih hormona u krvi.



Slika 3: Suvremena oprema IVF laboratorija klinike.

Rana dijagnoza tubarne trudnoće prvi su obradili i opisali Grizelj, Šimunić i Suchanek (1981.). Taj rad potpuno je promijenio liječenje tog hitnog i po život opasnog stanja. Od hemoraškog šoka i žurne laparotomije pristup liječenju postaje pravodobna medikamentna ili laparoskopna intervencija (1975.-1980.). Takvim pristupom izostaju teške i fatalne komplikacije te bolesti. Isti autori (Drobnjak, Grizelj, Šimunić, Suchanek) objavljuju više istraživanja patofiziologije prolaktina, te utjecaju prolaktinoma na reprodukciju i trudnoću.

Postiže se snažan doprinos dijagnostici i medikamentnom liječenju hiperprolaktinemija, što značajno umanjuje potrebu za kirurijom hipofize. Ističe se pojam mikroadema.

Nakon 70tih napreduje mikrokirurgija (uz lupe i operacijski mikroskop), te se svakodnevno obavljaju korekcijske operacije jajovoda i jajnika, maternice (od 1973.). Ubrzo se usvaja laparoskopija (1973.), a od 1992. i histeroskopija. Primjenom endoskopske kirurgije u ginekologiji ostvaren je veliki doprinos liječenju tubarne neplodnosti i endometrioze. Tada najčešćim uzrocima ženske neplodnosti. Potpuno je promijenjeno liječenje ektopične trudnoće.

Posebno ističemo vještine primarijusa Puharića koji s kirurzima obavlja prve laparoskopne apendektomije, kolecistektomije (profesor Majerović). Današnja endoskopska mikrokirurgija ostaje nezamjenjiva metoda u ginekologiji, te čini važno naslijeđe, ali i ponos naše

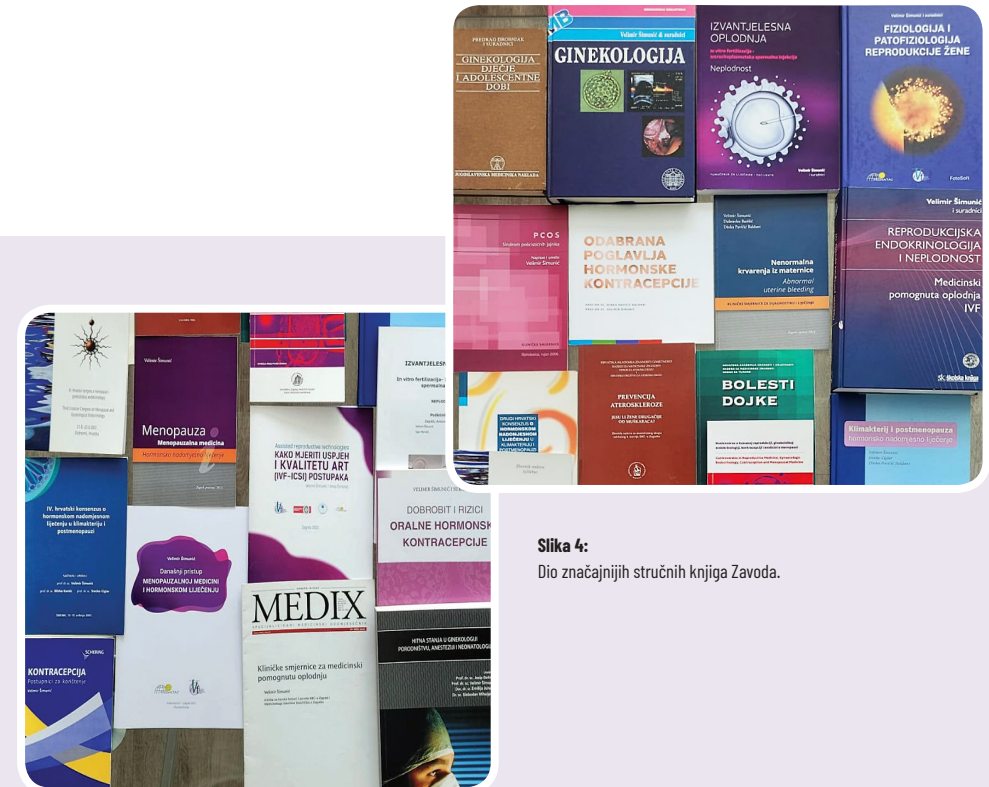
medicine. Petrova svakako ističe zadovoljstvo što je bitno utjecala na razvoj i prijenos tih vještina na druge Klinike i druge kirurške discipline.

Danas je Zavod tercijarni centar za endoskopsku kirurgiju u ginekologiji i reprodukcijnoj medicini, posebno zahvaljujući primarijusu Mihajlu Strelcu, profesoru Mariju Čoriću, dr. Magdalen Karadži i ranije prof. Barišiću. Profesor Čorić danas vodi Centar za endometriozu.

Zahvaljujući prof. Kurjaku u Petrovoj i Zavodu oduvijek koristimo naprednu ultrazvučnu dijagnostiku.

Valja podsjetiti da smo u prvim godinama in vitro fertilizacija (IVF-a), aspiraciju jajnih stanica obavljali samo laparoskopski. Tada je bilo normalno danju i noću izvesti 5-6 pa i više laparoskopskih aspiracija.

Tek 1986. aspiracije oocita se obavljaju uz pomoć vaginalnog ultrazvuka.



Slika 4: Dio značajnijih stručnih knjiga Zavoda.

Liječnici Zavoda zalažu se za napredno medikamentno liječenje menoragija, endometrioze i adenomioze. Ističu koristi uterinog uložka – Mirene u ginekološkoj praksi. Knjigom i smjernicama za dijagnozu i liječenje nenormalnih krvarenja iz maternice učvrstili smo pravilan stav struke o menoragijama. Vrlo su aktivni u istraživanju i liječenju ranih i ponavljanih spontanih pobačaja.

Poseban je doprinos dr. Šimunića, Pavičić Baldani i Lane Škratić u modernom poimanju i pristupu pacijenticama sa sindromom policističnih jajnika. Temeljna i ranija istraživanja te najčešće endokrinopatije u žena obavili su Drobnjak, Grizelj i Suchanek. Danas se ističe značaj genske podloge, inzulinske rezistencije i debljine u tih pacijentica. Dr. Davorka Herman zalaže se za medikamentni pristup normalizaciji tjelesne težine i dodatno napreduje to područje. Argumentirano se ukazuje na metaboličke rizike nekih gineko-endokrinoloških poremećaja. Danas sve češće rabimo tzv. GLP-1 receptor agoniste kod debljine i PCOS-a u neplodnih pacijentica.

Danas je Zavod mjesto elitne ginekologije i reproduktivne medicine. Dijelom zahvaljujući općem napretku te discipline, ali i zbog trajnog zalaganja i entuzijazma brojnih navedenih i nespome-

nutih supspecijalista, Zavod je postigao velike uspjehe i ugled u Europi i svijetu. To nikada ne bi bilo moguće da se naši veliki učitelji nisu trajno i pomno brinuli za transgeneracijski prijenos znanja. Svi i dalje ističemo da smo u neprocijenjivo naslijeđe dobili – privilegij da učimo mlade. To je svakako nezamjenjiva nagrada za sve što smo uložili. Glavni pokretači napretka Zavoda danas su dr. Strelec, Pavičić Baldani, Škratić, Šprem, Vrčić. Profesor Kasum je objavio brojne stručne i znanstvene radove.

Zavod je referentni centar Ministarstva zdravstva za svoje djelatnosti. U njemu se izvodi dodiplomska i poslijediplomska nastava. Tu su obavljene uže specijalizacije iz humane reprodukcije za više od 45 subspecijalista RH. Voditelji Zavoda i profesori ginekologije su organizirali (ili bili su organizatori) gotovo 100 stručnih i znanstvenih kongresa, simpozija i tečajeva. Uglavnom su teme bile iz humane reprodukcije, ginekološke endokrinologije, debljine, planiranja obitelji, PCOS-a, menopauze, osteoporoze i izvantjelesne oplodnje.

Međunarodni značaj tih simpozija pokazuju i ugledni gosti-predavači od profesora Stepto, Lopate, Mc Baina, Johnstona, Trotnowa, Frydmana, Feichtingera, Blockeela, Devroeya, Zaninovića,



Slika 5:

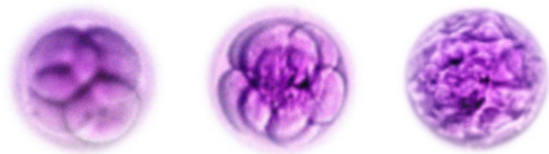
Djelatnici Zavoda za humanu reprodukciju 2012.

Mardešića, Tomaževića, Kecksteina, Yovicha, Borinia, La Marce, Kenemansa, Studda, Kovačića, Kolibianakisa, Fatemija, Tarlatzisa i mnogih drugih. Redoviti gost bio je vjerojatno najpoznatije ime u ginekologiji profesor Leon Speroff. On je s vremenom postao i prijatelj te pokrovitelj Zavoda. Suorganizatori tih kongresa povremeno su Europska stručna društva (EMAS, ESHRE, MSRM).

Posebno smo ponosni što smo organizirali dva rana međunarodna kongresa o IVF-u u Dubrovniku (1986. i 1989.) Svojim predavanjima počastila su nas sva velika svjetska imena izvantjelesne oplodnje. Ugledni kliničari i embriolozi otvoreno su prezentirali tajne i novosti u tom području, što je bio snažan poticaj za

naš napredak, ali i struku u cijeloj regiji. Time je dodatno temeljeno prijateljstvo i kasnije suradnja. Uspjeh tih malih svjetskih IVF kongresa potvrđuje i činjenica da se svi sudionici i danas rado sjećaju svih izuzetnih aktivnosti za koje smo brinuli.

Djelatnici Zavoda objavili su 50 stručnih knjiga (i još 170 poglavlja) od kojih ističemo dva značajna udžbenika ginekologije (prof. Drobnjak – Ginekologija – 2 izdanja; prof. Šimunić: Ginekologija 2001.g.) Iz tih knjiga i danas uče svi studenti i specijalizanti u regiji. Objavljeno je više stotina stručnih i znanstvenih radova, izvedeno 15 znanstvenih projekata. Od 1986. godine organizirali smo domaće i međunarodne kongrese redovito svake



IZVANTJELESNA OPLODNJA U PETROVOJ I HRVATSKOJ

ili svake dvije godine. Od Dubrovnika do Brijuna, Šibenika, Zadra, Vodica, Pule, Splita, Osijeka, Plitivica do danas Opatije. Za 17000 sudionika održano je više od 1500 stručnih predavanja. U Zavodu su edukaciju obavljali ginekolozi iz Kine, Slovenije, Srbije, Bosne i Hercegovine, Poljske, Mađarske, Makedonije, Egipta, Češke, Sirije, Libanona, Libije, te naravno iz većine bolnica Hrvatske. Ovaj povijesni prikaz Klinike i Zavoda bio bi nepravedan i selektivan, kada ne bi spomenuo neke vrlo zaslužne današnje, ili nedavne djelatnike. Kao prvo bi istaknuo prof.dr. Slavka Oreškovića dugogodišnjeg predstojnika Klinike, pročelnika Katedre za ginekologiju i sada Dekana Medicinskog fakulteta.

Profesor Orešković je kao vrlo vješt organizator i rukovodilac prepoznao vrijednost Zavoda. Brižno pomagao, stimulirao i utjecao na povoljan izbor kadrova i pomlađivanje. Doc. Goran Vujić, prof. Barišić i prof. Čorić ostvarili su korektan međudnos kirurgije i reproduktivne medicine.

Tu simbiozu su unaprijedili, mnogostruko talentiran primarijus Mihajlo Strelec i vješta kirurginja dr. Magdalena Karadža. To posebno vrijedi za mikrokirurške operacije endometriozе i mioma. Doc. Zlopaša, dr. Velena Radošević i prof. Vesna Gašparović trajno brinu za složene perinatalne probleme naših trudnica. Do nedavno to je bila profesorica Snježana Škrablin.

O složenim problemima ginekološke endokrinologije brinu ugledne **profesorice Dinka Pavičić Baldani i Marina Šprem**. One su ujedno uspješne predsjednice dva važna stručna društva HLZ-a, i vrlo su aktivne u medicinsko-publikacijskoj djelatnosti. Prof. Baldani Pavičić je prva djelatnica Zavoda koja je izabrana u upravno-stručno tijelo ESHRE-a (Europskog društva za humanu reprodukciju). Za taj težak put sve čestitke.

Na kraju valja istaknuti da ne postoji danas niti jedan poremećaj ili bolest u reprodukciji i menopauzalnoj medicini, zbog kojih bi naše pacijentice trebale na liječenje u inozemstvo.

Izvantjelesna oplodnja odnosno in vitro fertilizacija (IVF) se smatra jednim od **10-15 najvećih postignuća medicine prošlog stoljeća**. Uspjeh IVF-a nije samo u liječenju neplodnosti, već smo tim postupcima dobili i niz spoznaja o najranijim počecima života i reprodukciji čovjeka, te endokrinologiji ciklusa i rane trudnoće. To je jedinstveni primjer zbirnog uspjeha fiziologije, embriologije i kliničke reprodukcije medicine. Važnost IVF liječenja nalazimo i u činjenici da je učestalost neplodnosti u neprestanom porastu. Danas je neplodno 15-17% parova, a predviđa se da će za 10 godina umanjenu plodnost imati više do 30% parova.

Glavni su razlozi za redukciju plodnosti čovjeka-odgađanje rađanja prvog djeteta na nepovoljnu dob i neprestani pad plodnosti muškarca. U razvijenim zemljama, ali i drugim regijama svijeta, prvo se dijete rađa s 30 godina. U RH s 29,6, a u EU u 31. godini života žene. Trenćina je porođaja između 30. i 35. godine, a 20% poslije 35. godine. To svakako povisuje rizik neplodnosti i umanjenu mogućnost za rađanje više djece. Valja podsjetiti da je najviša plodnost žene s

22 godine (fekundabilitet), a od 32. godine plodnost pada i za 5% godišnje. Posljedice navedenog je ozbiljno demografsko urušavanje i nizak ukupni fertilitet (broj rođenih u reprodukcijskoj dobi jedne žene) koji danas u većini zemalja EU iznosi između 1,30-1,40 (u RH 1,40). Bitne promjene zamjećujemo prije 60 godina u doba demografske tranzicije, do koje je totalni fertilitet bio 2,3 i više. Od tada se postupno grade reprodukcijaska autonomija žena i drugačiji svjetonazori. Ostvaruju se mogućnosti manipuliranja s vlastitom plodnošću i prekinuta je povezanost spolnosti i reprodukcije. Socio-ekonomske okolnosti daljnja su podloga za drugačije poimanje roditeljstva, braka i veličine obitelji. Demografsko urušavanje se stoga nastavlja i brojne zemlje (a i Hrvatska) bilježe trajno negativni prirast stanovništva i depopulaciju. To nedvojbeno ukazuje na lošu ekonomsku perspektivu.

U tim okolnostima, IVF kao danas najuspješnija metoda liječenja neplodnosti, dobiva poseban značaj, jer u natalitetu može sudjelovati doprinosom od 2-7%. Nije zanemarivo da je do sada IVF-om u svijetu rođeno gotovo 10 milijuna djece.



Slika 6:
Djelatnici Zavoda za humanu reprodukciju Petrova (danas).

Godišnje se u svijetu danas obavi 3,5 milijuna IVF postupaka (100 zemalja i više od 3000 IVF centara) rađa oko 800.000 djece iz izvantjelesne oplodnje.

Valja oponentima odmah naglasiti da će IVF ostati primarni oblik liječenja neplodnosti, dok ne postoji uspješnije i sigurnije liječenje. Druge, društvene aktivnosti ostale su tu bezuspješne. Danas se medicinski pomognutom oplodnjom (MPO) liječi oko 75% svih uzroka neplodnosti. Uspješna je za 70-80% parova.

Posljedice navedenog u RH jesu sve manje mladih ljudi, starenje populacije, a zbog negativnog prirasta naša je zemlja u proteklim desetljećima **izgubila 300 tisuća stanovnika**.

Zanimljivo je da je Aldous Huxley u svojoj science-fiction noveli „Brave New World“ (1932.) vrlo realistično pokazao tehnologiju IVF-a kakva je danas.

Nakon brojnih daljnjih istraživanja, neopisivog truda i entuzijazma, te stotinjak neuspješnih IVF pokušaja, u 7. mjesecu 1978. godine u Cambridgu (Oldham) se rodila Luise Brown. Prvo dijete začeto izvan tijela majke. Njen plač, kažu, čuo je cijeli svijet, a tvorci tog uspjeha Robert Edwards i Patrick Steptoe doživjeli su neponovljivu slavu. Ali još i više prijekora i kritika, zbog po nekima nedopustivog i opasnog zadiranja u početak ljudskog života. Puno godina kasnije (2010.) za to postignuće R. Edwards je dobio

Nobelovu nagradu. Puno prekasno? Druga zemlja u svijetu, Australija je postigla uspjeh 1980. godine (Ian Johnston i Alex Lopata), a treća SAD s uspješnom IVF trudnoćom i porođajem 1981. godine (H. i G. Jones).

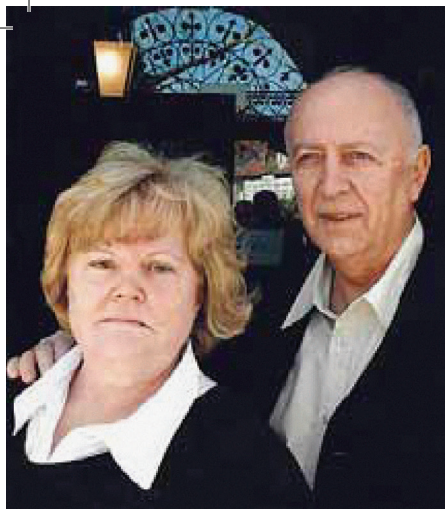
Zemlje koje postižu IVF uspjeh 1982. godine su Njemačka, Austrija, Francuska. Toj eliti su se 1983. godine pridružile Hrvatska, Belgija, Kanada. Znači Petrova, odnosno Hrvatska, je postigla porođaj IVF djeteta kao 7. ili 8. zemlja u svijetu (svakako među prvih 10 zemalja). Tako je prema službenom tadašnjem prijavku, objavi u prvom broju Journal of IVF/ET (Vol.1/No 1 1984.) – „Initial results of the in Vitro fertilization Programm in Zagreb“.

Rođenje Louise Brown liječnici Zavoda za humanu reprodukciju promatrali su s divljenjem, jer su znali svu složenost takvog liječenja. I mi smo bili ponosni na takav napredak i postignuće struke. Razvijala se misao i želja da se i mi pripremimo i pokušamo. U to vrijeme u Zavodu se redovito obavlja mikrokirurgija jajovoda, jer je postupalno oštećenje tube i jajnika bio daleko najčešći razlog neplodnosti. Uvodi se laparoskopija, transabdominalni ultrazvuk, a brzo napreduje i hormonska dijagnostika. Uspješno rabimo lijekove za indukciju ovulacije. Ali korekcijske operacije jajovoda najče-

šće daju skromne rezultate, što još više učvršćuje želju da iskoračimo prema IVF-u. Tom pritisku mladih početno se suprotstavljaju neki stariji. Racionalno i autoritativno ističu da je opseg naše djelatnosti za naše mogućnosti optimalan. Nemamo skupu opremu, nepoznata su nam hranilišta i nedostupne su nam brojne tajne iz embriološkog laboratorija. Tada nema interneta, a detalji postupka ostaju ekskluzivni i često se pomno čuvaju. IVF je bio prepun tajni i niskog uspjeha. Hranidbeni medij svaki centar priprema sam. Eventualna edukacija iz tog područja skupo se naplaćuje, a i za to postoje duge liste čekanja.

Mi ipak usvršavamo timing ovulacije, izučavamo pravila folikulogeneze, vježbamo laparoskopsku punkciju folikula. Prof. Šimunić je obavio edukaciju iz ultrazvuka u Glasgowu i trajno radeći uz profesora Kurjaka. Rabimo vještine i sposobnost primarijusa Puharića u konstrukciji aspiracijske pumpe i drugog pribora. Nismo to tada mogli kupiti. Čekajući odobrenje i podršku nadređenih ukazuje se odlučujuća sretna okolnost. U Njemačkoj, u Erlangenu se 1982. godine rađa nakon IVF-a, Oliver.

Embriolozi koji su postigli taj rani uspjeh (5. u svijetu) su **Tanja i Fredi Kniewald**, Zagrepčani. Utvrđujem i neke rodbinske



Slika 7:
Naši učitelji IVF-a: Tanja i Fredi Kniewald, Alex Lopata i Ivonne du Plessis.

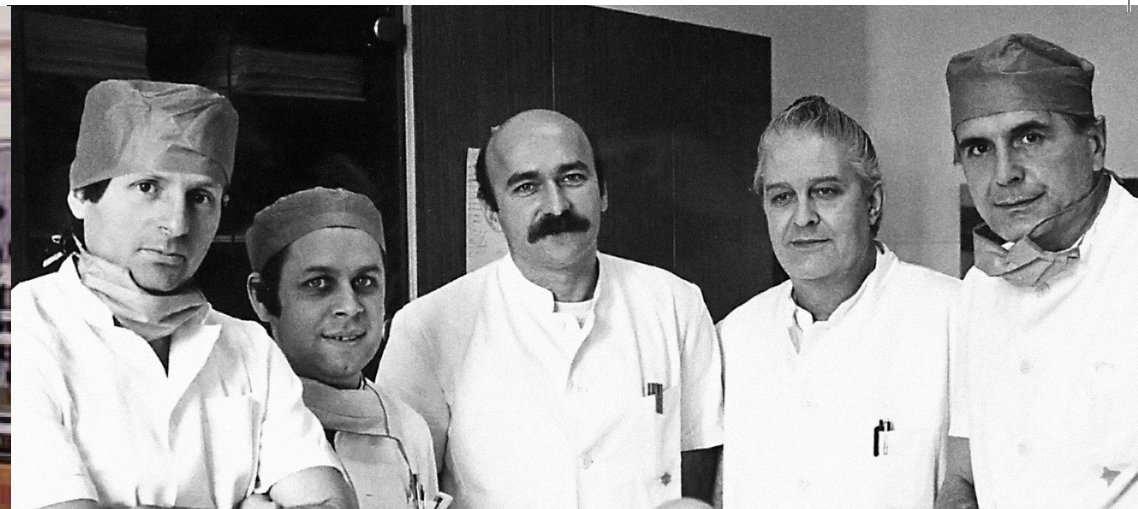


veze s njima i uspijemo organizirati predavanje o IVF-u u Zagrebu. Ing. Tanja Kniewald održava vrlo iscrpno i afirmativno predavanje, koje je prelomilo svaku našu dilemu, i učvrstilo odluku. Ubrzo se odazivamo na poziv i dr. Šimunić, dr. Puharić i ing. Suchanek obave dvotjed-

nu edukaciju u Univerzitetnoj klinici u Erlangenu. Domaćin profesor Trotnow i gospoda Kniewald nas detaljno upućuju u sve spomenute postupke. Zato od tada gajimo iskrenu zahvalnost prema obitelji Kniewald, koji su nam nesebično (i za ono vrijeme atipično) prenijeli



Slika 7:
Laparaskopska aspiracija oocita (D.V. 4.2.1983.)



Slika 8:
Tim stručnjaka koji su zaslužni za početak IVF liječenja u RH (Mačaš, Suchanek, Šimunić, Puharić, Grizelj - 1983. Nedostaje prof. Drobňjak).

sve svoje znanje i iskustvo. Preko njih se dr. Šimunić povezuje s profesorom Alexom Lopatom u Melbournu. Taj slavni pionir IVF-a porijeklom Poljak voli Hrvate i omogućuje besplatnu dvomjesečnu edukaciju u poznatoj Royal Women's Hospital.

Krajem 1982. godine konačno smo spremni i pripremamo prve parove za liječenje izvantjelesnom oplodnjom. Začudo, Božjom pomoći dogodio se rani uspjeh te je naš 2. embrio transfer (dr. Šimunić-ing. Suchanek i ing. Mačaš) urodio plodom. Postignuta je prva uredna klinička trudnoća. Vrlo je zanimljiva izvedba tog embrio transfera, sasvim suprotno svim današnjim pravilima o poštivanju optimalne temperature, clean- room tehnologije, odsustva VOC-ova i dr. U veljači po oštroj zimi zametke smo u termosici prenijeli preko dvorišta

Petrove u ginekološki odjel Zavoda. Nekim slučajem tu se našao prepun znatiželje, prof. Zdravko Pavlič, baš on koji je prije 30 godina započeo antisterilitetni program. Zbog uzbuđenja i nervoze zametci su zaostali u transfer kateteru. Jedinom kojeg smo imali. Sada smo morali zametke vratiti u inkubator, u laboratorij (opet preko dvorišta). Kateter smo prokuhali kako bi ga sterilizirali i sav postupak za jedan sat ponovili. Bili smo jako nezadovoljni s tim događajem, razočarani, ali srećom ipak se dogodila trudnoća. Za današnje pojmove takav bi se postupak smatrao vrlo neperspektivnim, promašenim.

Čudna su ta pravila. Nekada smo embrio transfer izvodili u civilu, naslonjeni na otvoreni prozor. Danas je obvezni čisti prostor i skafander, a trudnoća je bilo tada i sada. Ipak sada ih je više.

Dragica Veriga, naša prva trudnica, bila je vesela i karakterni žena, prepuna povjerenja i optimizma. Ostala je trajno privržena timu koji se je kroz sve etape postupka brinuo za nju. Odnos prema obitelji Veriga pretvorio se u trajno prijateljstvo, pa i kumstvo Robertu. Pet tjedana nakon embrio transfera, u sedmom tjednu smo u gospođe Verige utvrdili urednu jednoplodnu trudnoću. Od uzbuđenja srca su nam kucala brzinom kao kod embrija na mutnoj slici našeg starog UZV stroja. Trudnoća se normalno razvijala, ali Dragica je ipak većinu trudnoće proboravila na odjelu. Nepreglednu sreću, ponos i euforiju dijelili smo svi zajedno, ravnomjerno, jer je to bio zajednički uspjeh. Naših učitelja koji su doveli struku na tu razinu, i nas koji smo je unaprijedili do najvišeg stupnja, do in vitro fertilizacije.

Kasno navečer u nedjelju 23. listopada 1983. godine započeli su trudovi, a dr. Šimunić je carskim rezom (uz pomoć prim. Puharića) porodio Roberta Verigu. Normalan i zdrav dječak. Pozvan i nazočan je bio cijeli stručni tim iz Petrove, prof. Drobnjak, prof. Grizelj, ing. Suckhanek i ing. Mačaš. Zajedno smo slavili senzacionalan uspjeh zagrebačke i

hrvatske medicine. Vijest da je Hrvatska kao 7. zemlja u svijetu postigla taj uspjeh brzo se proširila unutar, ali i izvan naše države.

Od tada se nastavlja bajka u kojoj svi supspecijalisti i embriolozi i danas žive. Pomažemo da se ostvari san brojnih nesretnih parova, u većine omogućujemo roditeljstvo koje bi inače izostalo.



Slika 9:
Prvi dan Roberta Verige.



Početa slava i uspjeh Zavoda za reprodukciju u Petrovoj odmah je stvorio nove obveze i veliki pritisak brojnih pacijenata. Tada smo ovulaciju predviđali LH timingom (tražio se LH-SIR-surge initial rise) iz četiri uzorka krvi dnevno, te transabdominalnom UZV folikulometrijom. Ovulaciju je određivala priroda pa je bilo normalno da obavljamo aspiraciju oocita često i noću. Nekoliko laparoskopija danju i noću, svakim vikendom, i do dvije tisuća aspiracija godišnje. Poštivao se izračun za optimalnu zrelost jajnih stanica, bezpoštedno i bez improvizacije. Nije bilo slobodnih dana, niti materijalnih dodataka. Ali sve je više zahvalnosti i suza radosnica. Sredinom 1985. godine objavljujemo naših prvih 11 trudnoća, jer



Slika 10: Proslava uspjeha 1983. i trideset godina kasnije.

tada smo bili ponosni na IVF uspjeh od 9-10%.

Od početnih skromnih rezultata IVF-a, uspješnost je neprestano rasla (kao i drugim centrima). Prate se provjereni postupci i napredne tehnologije u svijetu, i relativno brzo se usvajaju i u našem

centru. Od 1986. godine rabimo transvaginalni ultrazvuk za aspiraciju oocita, započinjemo zamrzavanje zametaka (1990.), od 1994. godine uvodimo intracitoplazamsko mikroinjiciranje spermija (ICSI), a par godina kasnije i kirurško dobivanje sjemena iz testisa. Time je ostvaren veliki napredak u liječenju teže muške neplodnosti. Postupno se i rano uvodi kultura i transfer blastociste. Velik napredak u našem IVF-u jesu usvajanje nove metode krioprezervacije – vitrifikacije (2000. embriji, a 2009. oocite). Od 2011. uvodimo i onkofertilitetne postupke, a par godina poslije i metode za očuvanje plodnosti.

Takvim napretkom Petrova ostaje u svjetskom vrhu po opsegu i rezultatima



1985.

Trojci - 1987.



Slika 11:
Objava prvih IVF rezultata – 63 ET/5 trudnoća (J.IVF 1/1, 1984.).

ZAGREB, YUGOSLAVIA
Initial Results of the in Vitro Fertilization Program: January 31–June 15, 1983

The in vitro fertilization (IVF) program, as a method for treating infertile women with blocked or no oviducts, was initiated at the Center for Gynecologic Endocrinology and Fertility in Zagreb at the beginning of 1983.

One hundred fifty-two women, after two normal menstrual cycles according to the basal temperature, received 100–150 mg of clomiphene citrate between the fifth and the ninth days of the cycle. Follicular growth was checked daily from the 11th day of the cycle by ultrasound, and then morning measurements of serum estradiol-17 β (E₂) were taken. When the E₂ level reached 300–350 pg/ml/follicle, 5000 IU of human chorionic gonadotropin (hCG) was given to 77 patients. Laparoscopy and follicular aspiration were timed 34 hr after hCG injection.

In 80 women, the LHSIR (luteinizing hormone surge-initiating rise) according to Testart *et al.* (1) was determined and the time of follicular puncture was set for 36–38 hr after the onset of the LHSIR.

In 115 (71.4%) of 161 laparoscopies, one or more

Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer, Vol.1, No.1, 1984

Slika 12: Djeca IVF-a.



Slika 13:
Stotine IVF djece (Proslava 20. godišnjice 2003.).

izvntjelesne oplodnje. I danas Global Clinic rating svrstava neke IVF centre Hrvatske među dvadesetak najboljih (i prve u regiji). Ta institucija rangira više od 1000 Klinika.

ICSI dijete - 1994.



Petorci - 1996.



POČETCI	1983. - 84.	1985. - 1991.	1992.	1995. - 99.	2000. - 2005.	2010. - 2022.
<ul style="list-style-type: none"> • 1978. UK • 1980. AUSTRALIA • 1981. USA • 1982. NJ - AUSTRIA - FRA 	<ul style="list-style-type: none"> • 1983. - HR - BELG - CAN - JPN 	<ul style="list-style-type: none"> • Oocyt. cryo • LPS • UZV-ABD. • LAPS. ASP • LH-SIR • DONOR OOC 	<ul style="list-style-type: none"> • ICSI • rec FSH • Ag trigger • IVM 	<ul style="list-style-type: none"> • BL-ET • PGT-A • TESE • DNK fragm. • Oocyt cryo 	<ul style="list-style-type: none"> • VITRIFIKACIJA • ONCOFERTILITET • PGT-A/M • FET • CGH • MILD-SO 	<ul style="list-style-type: none"> • SET • FREEZE ALL • OHSS-prev. • NGS • cum LBR • FP

CPR	5 - 10%	15 - 17%	18 - 25%	30 - 50%
-----	---------	----------	----------	----------

POČETCI	1985.	1987. - 1990.	1994. - 1997.	2000. - 09.	2010. - 2022.	
<ul style="list-style-type: none"> • 1982. - IVF - CENTAR 	<ul style="list-style-type: none"> • 1983. - PRVA TR. - PORODAJ ROBERT VERIGA 	<ul style="list-style-type: none"> • CL+HMG • 11 TR (DC) • LH timing • LAPS. ASP. • GEMINI 	<ul style="list-style-type: none"> • E. cryo. • UZV-vag. • TRIGEMINI • HMG • Agonist • LPS 	<ul style="list-style-type: none"> • ICSI (1994.) • PESA/TESA • RAPID CRYO. • 4/5 - ORCI • BL kultura • rec FSH • Agonisti/Ant 	<ul style="list-style-type: none"> • VITRIFIKACIJA • VITRIF. OOCYTE • DET/SET • MILD OS • FET • INDIVIDUALIZACIJA 	<ul style="list-style-type: none"> • ONKOFERILITET • OHSS prevencije • Freeze all • FP • cum LBR/DR • Agonist trigger • LPS ↑

• CPR 9,7%

≈ 40.000 djece
CPR 30-55%
5% nataliteta

Slika 14: Povijest IVF-a Petrova / Hrvatska (gore svijet / dolje RH).

Kao i drugdje, početci i uspjeh IVF-a u Zagrebu izazvali su brojne rasprave, komentare i kritike. Oplodnja izvan tijela postaje vrlo popularna tema proponena i oopenata na svim lokacijama. Od znanstvenih tribina, medijima, do laičkih tumačenja u kafićima. I ovdje kritičari ističu neopravdanost i opasnost zadiranja u početak života. Namjerno se rabi neprimjeren termin „umjetna oplodnja“ i sumnja u etičnost takvog liječenja. Međutim Petrova obavlja IVF po strogim i kontroliranim, svima predstavljenim etičkim principima. Napadi i kritike ponekad su prelazili svaku granicu ljudskosti i tolerancije. Djelatnost je danas regulirana Zakonom o MPO-u iz 2012. Pionirima IVF-a, stručnom timu Petrove priključuju se mlađi doktori, supspecijalisti-Radaković, Kasum, Strelec, Vrčić,

Pavičić, Šprem, Jurković i drugi. Embriološke postupke unaprijeđuju Višnja Hlavati, Danko Dobec, Nikica Zaninović, Patrik Stanić i Nina Gelo. Svi oni su dali značajan doprinos uspjesima i ugledu struke i Zavoda. Priznanje i širenje ugleda daju i naši embriolozi koji nastavljaju karijeru u inozemstvu, ing. Mačaš niz godina vodi IVF laboratorij u Zürichu, ing. Suchanek vodi centre u Emiratima, a Nikica Zaninović odlazi u Kolumbiju i kasnije New York. Danas je ing. Zaninović voditelj embriološkog laboratorija u Cornell Reproductive Center, najboljoj IVF klinici u SAD (vjerojatno i u svijetu).

Neprekidna investicija u edukaciju mlađih, nagrađena je daljnjim napretkom reproduktivne medicine u Hrvatskoj. Za nekoliko godina uspješno se liječi

IVF-om u Klinikama – Merkur, Sestre Mišosrdnice, Sv. Duh, Split, Rijeka, Osijek i više privatnih centara. Uspjehe postižu Maribor i Ljubljana. Taj zahtijevni dio medicine obavlja više od 40 ginekologa, užih specijalista reproduktivne medicine, i 40 kliničkih embriologa.

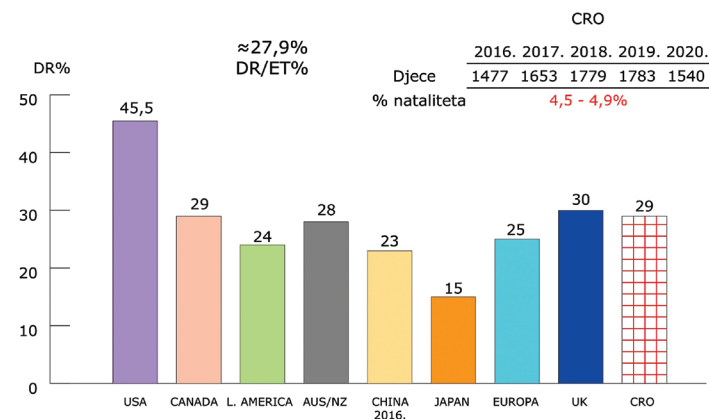
Danas sa zadovoljstvom i ponosom možemo zaključiti da su IVF/ICSI i druge metode medicinski pomognute oplodnje (MPO) postale naša rutina. U 16 IVF centara (vjerojatno za RH previše) uspješnost je u gornjem dijelu europskog registra. Također ne postoji niti jedan razlog (osim PGT-a i donacija) zbog kojeg bi naše pacijentice trebale liječenje u inozemstvu.

U novije vrijeme godišnje se u RH rodi oko 1700-1800 djece začeto MPO liječenjem. To je impresivan doprinos od 5% našem urušenom natalitetu. U jednoj

godini obavi se 7000-8000 postupaka, tako da je opća uspješnost gotovo 30%. Sjetimo se, u početku je bila posvuda 5% pa 5-10%.

Proračunali smo da je u 40 godina liječenje IVF-om/MPO-om u Hrvatskoj rođeno **više od 40.000 djece, a u Petrovoj oko 18.000**. U posljednjih 7 godina u RH rođeno je 12 000 djece uz liječenje medicinski pomognutom oplodnjom. Složenijim liječenjem neplodnosti u 70 godina je rođeno više od 70.000 zdrave djece. To je impresivan doprinos hrvatske reproduktivne medicine.

Klinika u Petrovoj, odnosno Zavod za humanu reprodukciju KBC-a Zagreb, je bio i ostao, glavni i najuspješniji centar za liječenje neplodnosti i reproduktivnu medicinu u zemlji. Tu je u 70 godina postojanja začeto i rođeno tisuće djece koja inače ne bi došla na svijet.



Slika 15: Porodaji uz IVF/ICSI (2018. / 2019.).

Zahvaljujemo svima koji su u nas ulagali te dragom Bogu koji nam je dodijelio mogućnost i vještine, kojima unosimo sreću u tužne i puste domove. Nema dublje i veće emocije od majčinstva i roditeljstva. Ljubav i sreću, koje se bude nakon niza godina neuspjeha i iščekivanja, mi dijelimo sa njima. Nagrada za bezgranična odricanja i entuzijazam struke su tisuće malih i velikih Hrvata, koji tu žive oko nas. Nek nas ima. Osim tog zadovoljstva, ponovno ističemo naš nedvojbeni privilegij, neprestanu ulogu u prijenosu znanja na mlade.

Na kraju parafraziramo snažnu izreku Isaca Newtona koja tu svakako ima mjesto:

*„Ako smo i vidjeli
dalje od drugih,
to je zato
što smo stajali na
leđima divova“.*

LITERATURA:

- 1.) 90 godina Klinike za ženske bolesti i porode u Zagrebu, Foto-Soft, Zagreb, 2011.
- 2.) 30 godina IVF-a u Hrvatskoj, Foto-Soft, Zagreb, 2013.
- 3.) Velimir Šimunić i sur.: Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost, Školska knjiga, Zagreb, 2012.
- 4.) Velimir Šimunić: Predviđanje ovulacije u žena, Disertacija, Zagreb, 1985.
- 5.) Povijest humane reprodukcije u Petrovoj i Hrvatskoj, Hrvatsko društvo za humanu reprodukciju HLZ-a, 2013.
- 6.) Velimir Šimunić i sur.: Izvantjelesna oplodnja, Foto-Soft, Zagreb, 2021.
- 7.) Zagreb, Yugoslavia: Initial results of the in Vitro fertilization Programm: January-June, 1983. J.IVF and ET, 1/1:83, 1984.

NAPISAO prof.dr. Velimir Šimunić