

Značenje otežanog embriotransfera za ishod medicinski pomognute oplodnje

Gržan, Dina

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:839514>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dina Gržan

Značenje otežanog embriotransfera za ishod medicinski pomognute oplodnje

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj rad je izrađen u Zavodu za humanu reprodukciju i ginekološku endokrinologiju Klinike za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, uz mentorstvo doc. dr. sc. Maje Banović, dr. med. te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA I POKRATA

ASRM – engl. *American Society for Reproductive Medicine*, Američko društvo za reprodukciju medicinu

ET – embriotransfer

FET – engl. *frozen-thawed embryo transfer*, prijenos zamrznuto/odmrznutog embrija

ICSI – engl. *intracytoplasmic sperm injection*, intracitoplazmatska injekcija spermija

IVF – lat. *in vitro* fertilizacija

LT - lagan embriotransfer

MPO – medicinski pomognuta oplodnja

OT – otežani embriotransfer

RH – Republika Hrvatska

TEAS – engl. *transcutaneous electrical acupoint stimulation*, transkutana stimulacija aku-točaka

TGF β – engl. *transforming growth factor beta*, transformirajući čimbenik rasta beta

WHO – engl. *World Health Organization*, Svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. NEPLODNOST	2
2.1. Epidemiologija neplodnosti	2
2.2. Teret neplodnosti	3
3. METODE POMOŽNE OPLODNJE	5
4. POSTUPAK EMBRIOTRANSFERA	6
4.1. Način izvođenja embriotransfera u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb	6
4.2. Uklanjanje cervikalne sluzi	7
4.3. Transabdominalni ultrazvuk	7
4.4. Vrste katetera	8
4.5. Sastav i volumen transfernog medija	8
4.6. Mjesto i tehnika smještanja embrija	9
4.7. Trajanje prijenosa	10
4.8. Postupak nakon embriotransfera	11
5. KOMPLIKACIJE TIJEKOM EMBRIOTRANSFERA	13
5.1. Otežani embriotransfer	13
5.1.1. Definicija	13
5.1.2. Uzroci	14
5.1.3. Tijek	14
5.1.4. Utjecaj na ishod metoda pomožne oplodnje	15
5.2. Ponovljeni embriotransfer	16
5.3. Krv u ili na kateteru	17
5.4. Bol pri embriotransferu	18
6. METODE INTERVENCIJE	19
6.1. Probni embriotransfer	19

6.2. Cervikalna dilatacija.....	20
6.3. Transmiometrijski embriotransfer	20
6.4. Antagonisti oksitocina	21
6.5. Zamrzavanje embrija	22
6.6. Virtualni simulator za embriotransfer.....	22
7. ZAKLJUČAK.....	24
8. ZAHVALE	26
9. POPIS LITERATURE.....	27
10. ŽIVOTOPIS	36

SAŽETAK

Značenje otežanog embriotransfera za ishod medicinski pomognute oplodnje

Dina Gržan

Metode medicinski pomognute oplodnje (MPO) su skup kliničkih i laboratorijskih postupaka kojima se liječi neplodnost. Embriotransfer (ET) je posljednji korak u metodama izvantjelesne oplodnje kojim se embrij smješta u šupljinu maternice sa svrhom implantacije.

Otežani embriotransfer (OT) podrazumijeva otežani prolazak kateterom za prijenos embrija kroz cervikalni kanal, a događa se u 7 do čak 32% slučajeva. Najčešći uzrok OT-a su anatomske karakteristike pacijentice poput cervikalne stenoze, cervikalnih kripti, vijugavosti cervikalnog kanala te iznimne anteverzije maternice. Veliki problem predstavlja neusuglašenost oko kriterija za definiranje OT-a. Ipak, dosadašnja istraživanja pokazuju kako OT-i dovode do smanjenja stope kliničkih trudnoća i živorođene djece nakon MPO za čak 30%. Pretpostavlja se kako traumatski dodir cerviksa ili endometrija dovodi do povećanih kontrakcija maternice koje ometaju implantaciju.

Kao posebne komplikacije ET-a izdvajaju se ponovljeni embriotransfer i prisutnost krvi u kateteru koje vjerojatno nisu povezane s negativnim ishodima MPO. Utjecaj boli tijekom ET-a na ishode MPO još je nedovoljno istražen.

Dodatni problem predstavlja nedostatak preporuka o intervencijama u slučaju OT-a. Prije samog ET-a moguće je pristupiti probnom ET-u ili cervikalnoj dilataciji. U slučaju OT-a, moguće je odustati od prijenosa te zamrznuti embrije. Primjena antagonista oksitocina još je nedovoljno istražena no mogla bi biti korisna.

S obzirom na to da je OT uzrok gubitka održivih embrija u čak jedne od četiri žena u postupcima MPO, nužno je postići konsenzus oko definicije OT-a kako bi se kroz multicentrične studije istražile intervencije kojima bi se umanjili ovi značajni gubitci.

Ključne riječi: embriotransfer, ishod trudnoće, medicinski pomognuta oplodnja, otežani embriotransfer, ponovljeni embriotransfer

SUMMARY

Difficult embryo transfer and assisted reproductive technology outcome

Dina Gržan

Assisted reproductive technology (ART) is a set of procedures used to treat infertility. Embryo transfer (ET) is a procedure in which the embryo is placed in the uterine cavity for implantation.

Difficult embryo transfer (DT) involves difficult passage of the catheter through the cervical canal and occurs in 7 to 32% of cases. The most common causes of DT are the patient's anatomical characteristics, such as cervical stenosis, tortuosity of the cervical canal, and anteversion of the uterus. Inconsistency regarding the criteria for defining DT poses a major problem. Nevertheless, research shows that DTs reduce the rate of clinical pregnancies and live births after ART by as much as 30%. It is assumed that traumatic contact with the cervix or endometrium leads to increased contractions of the uterus, which interfere with implantation.

Repeated embryo transfer and the presence of blood in the catheter are probably not related to the negative outcomes of ART. The impact of pain during ET on ART outcomes is still insufficiently investigated.

Before the actual ET, it is possible to access a trial ET or cervical dilatation. In the case of DT, it is possible to abandon the transfer and freeze the embryos. The use of oxytocin antagonists is still insufficiently researched but could be useful.

Given that DTs are the cause of the loss of viable embryos in as many as one in four women in ART procedures, it is necessary to reach a consensus on the definition of DT. This would enable the investigation of interventions through multicenter studies to reduce these significant losses.

Keywords: assisted reproductive technology, difficult embryo transfer, embryo transfer, pregnancy outcome, repeated embryo transfer

1. UVOD

Želja za ostvarenjem potomstva smatra se temeljnim aspektom ljudske biologije. ¹ Plodnost ili fertilitet je sposobnost osobe da ostvari potomstvo i definirana je stvarnim brojem živorođene djece. S druge strane, fekunditet označava mogućnost zanošenja bez obzira na namjere trudnoće. ² Velike populacijske studije pokazale su da je kod parova koji pokušavaju zanijeti mjesečna vjerojatnost začeca između 20 i 25%. Do kraja 1. godine bit će trudno više od 85% parova. ³ Neplodnost je definirana kao neuspjeh ostvarivanja trudnoće unutar 12 mjeseci redovitih i nezaštićenih spolnih odnosa. Subfertilnost, koja se često koristi kao sinonim pojmu neplodnosti, podrazumijeva bilo koji oblik smanjene plodnosti s produljenim vremenom neželjenog izostanka začeca. ⁴ Razlikujemo primarnu i sekundarnu neplodnost. Primarna neplodnost označava dijagnozu neplodnosti uz nepostojanje prijašnjih trudnoća, dok sekundarna neplodnost podrazumijeva nastupanje neplodnosti nakon barem jedne prijašnje kliničke trudnoće. ²

Više od 186 milijuna ljudi diljem svijeta se bori se s problemom neplodnosti. ⁵ Metode medicinski pomognute oplodnje (MPO) su skup kliničkih i laboratorijskih postupaka razvijenih sa svrhom liječenja neplodnosti, a uključuju intrauterinu inseminaciju i metode izvantjelesne oplodnje. Od kada su Robert Edwards i suradnici 70-ih godina prošlog stoljeća postavili temelje izvantjelesne oplodnje, iz tih je metoda diljem svijeta rođeno više od 10 milijuna djece. Ta brojka nastavlja rasti, a uključuje i do 7,9% djece rođene u Europi te 5,1% djece rođene u Sjevernoj Americi. ^{6,7}

Posljednji korak u metodama izvantjelesne oplodnje koji liječnik može kontrolirati je embriotransfer (ET). To je postupak kojim se embrij smješta u šupljinu maternice s ciljem uspješne implantacije. ⁸ Mnogi liječnici vjeruju kako je ET jedan od najvažnijih koraka u metodi *in vitro* fertilizacije. ^{9,10} Usprkos naizglednoj jednostavnosti zahvata, otežani embriotransferi (OT) nisu rijetki i smatra se da mogu utjecati na ishode MPO. ¹¹ Međutim, još uvijek ne postoji jasna klasifikacija komplikacija embriotransfera kao niti opće prihvaćena definicija OT-a. U mnogim je centrima definicija ostavljena subjektivnoj procjeni liječnika koji izvodi zahvat. Taj problem ograničava usporedbu literature i onemogućava pouzdanu procjenu rizika. ¹¹ Cilj ovog preglednog rada je ukazati na potrebu za razvitkom klasifikacije i protokola izvođenja ET-a, izložiti važnost optimizacije ET postupka te istražiti utjecaj OT-a na ishode MPO.

2. NEPLODNOST

2.1. Epidemiologija neplodnosti

Točnu globalnu prevalenciju neplodnosti teško je odrediti. Kriteriji po kojima se postavlja dijagnoza neplodnosti često se razlikuju među istraživanjima te se često miješa pripisivanje neplodnosti ženi ili paru. Problem predstavljaju i raznovrsni dizajni te metodološki pristupi mjerenju neplodnosti. Dodatno se bilježi niska pouzdanost dobivenih procjena zbog relativno niske stope odaziva u istraživanjima. U određenim regijama svijeta, pogotovo u zemljama u razvoju, nailazimo na nedostatak dovoljnog broja provedenih studija. Rezultat je širok raspon nalaza u procjenama prevalencije neplodnosti.¹²

Izješće Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization, WHO*) iz 1991. naznačilo je kako će se s neplodnosti suočiti 8-12% parova reproduktivske dobi diljem svijeta.¹³ Prema novom izvješću utemeljenom na meta-analizi WHO-a iz 2023. godine, te su brojke značajnije te obuhvaćaju čak jedno od šest ljudi diljem svijeta.

Cjeloživotna prevalencija i prevalencija razdoblja pružaju različite vrste informacija, a obje je važno sagledati. Dok prevalencija razdoblja pomaže zemljama identificirati potrebe za uslugama i usmjeriti resurse, cjeloživotna prevalencija ukazuje na teret koji neplodnost ostavlja tijekom cijelog života ljudi. Globalna cjeloživotna prevalencija neplodnosti procijenjena je na visokih 17,5%. Za primarnu neplodnost ta brojka iznosi 9,6%, a za sekundarnu neplodnost 6,5%. Izračunata prosječna globalna dvanaestomjesečna prevalencija neplodnosti iznosi 12,6%.¹⁴

Ranija istraživanja isticala su problem nepravilne globalne raspodjele, pa je tako prevalencija neplodnosti u jugoistočnoj Aziji, sub-Saharskom području Afrike i istočnoj Europi iznosila i do 30%. U tim je, slabije razvijenim područjima, visoka prevalencija sekundarne neplodnosti u žena bila rezultat neliječenih infekcija genitalnog trakta, loše skrbi babinjača te provođenja abortusa u nesigurnim i nesterilnim uvjetima. Međutim, novija istraživanja ukazuju na smanjenje stopa neplodnosti u Africi, najvjerojatnije zbog postupnog smanjenja izvođenja nesigurnih abortusa te liječenja spolno prenosivih infekcija.¹² Na tom tragu, novija istraživanja pokazuju kako ne postoji znatna razlika među zemljama u razvoju i razvijenim zemljama u prevalenciji neplodnosti.¹⁴

Na području Europe prijavljen je najširi raspon dvanaestomjesečne prevalencije neplodnosti, koji iznosi od 5% do 34%.¹⁴ U Republici Hrvatskoj je u 2021. godini 9056 neplodnih ili subfertilnih parova liječilo neplodnost, a 1831 dijete se rodilo iz postupaka MPO, što je 5% ukupno rođene

djece.¹⁵ S obzirom na rezultate popisa stanovništva iz iste godine, procjena je da se s neplodnošću bori oko 10% stanovništva reproduktivske dobi u Republici Hrvatskoj (RH).¹⁵ Međutim, pretpostavlja se da je ta brojka i veća od navedene pošto u navedene procjene nisu uključeni parovi koji neplodnost liječe na ostale načine ili se još nisu obratili liječniku.

2.2. Teret neplodnosti

Po definiciji WHO-a, neplodnost je bolest koja generira nesposobnost oštećenjem funkcije.¹⁶ Osobe suočene s dijagnozom neplodnosti često prijavljuju osjećaje potištenosti, anksioznosti, izolacije i gubitka kontrole.¹⁷ Veliko dansko kohortno istraživanje na 42000 žena koje su liječile neplodnost MPO-om pokazalo da je 35% njih imalo simptome depresije prije početka liječenja.¹⁸ Dokazano je kako su razine depresije kod tih pacijenata slične onima u pacijenata koji boluju od malignih bolesti.¹⁷

Liječenje neplodnosti predstavlja još jedan značajan i neovisan stresor. Proces je ponekad dugotrajan i traži izniman psihički i fizički angažman parova. Veliki broj pacijenata, pogotovo žena, smatra procjenu i liječenje neplodnosti jednim od najuznemirujućijih iskustava života.¹⁹ Studije su pokazale i kako je emocionalni danak jedan od glavnih razloga preuranjenog odustajanja pri liječenju neplodnosti, čak i kada su izgledi uspjeha još uvijek visoki.²⁰

Ishodi liječenja neplodnosti uvelike utječu na psihološko stanje pacijenata. Istraživanja konzistentno pokazuju kako je pozitivan ishod liječenja povezan s nižom stopom negativnih psiholoških posljedica.²⁰ Pronađeno je da su neplodne žene koje nisu rodile nakon MPO, imale više hospitalizacija za sve psihijatrijske dijagnoze u usporedbi s ženama koje su nakon liječenja rodile.²¹

Osim psiholoških posljedica, problem neplodnosti ostavlja danak i na demografsku sliku država. Fertilitet i neplodnost, točnije stopa fertiliteta kao prosječan broj živorođene djece po ženi, utječu na rast ili pad stanovništva. Zamjenski fertilitet predstavlja stopu fertiliteta pri kojoj svaka generacija točno zamjenjuje prethodnu, što dovodi do nultog prirasta stanovništva.⁵ U većini razvijenih zemalja ta stopa iznosi 2,1 živorođene djece po ženi, ali raste i do 3,5 u nerazvijenim zemljama zbog viših stopa mortaliteta, pogotovo djece.²²

Plodnost je posljednjih desetljeća znatno pala u mnogim zemljama. Prema izvješću UN-a iz 2022. godine, dvije trećine globalne populacije živi u zemlji gdje je doživotna stopa fertiliteta niža od 2,1

živorodne djece po ženi. Pretpostavlja se da će se stanovništvo 61 zemlje smanjiti za 1% ili više do 2050. godine.

Većina zemalja u Europi i Sjevernoj Americi, kao i Australija i Novi Zeland, bilježe niske razine fertiliteta od kasnih 1970-ih. Premda je posljednjih desetljeća u nekim od tih zemalja plodnost porasla, unazad nekoliko godina se bilježi ponovni pad. Očekuje se da će stope fertiliteta ondje ostati ispod zamjenske razine i nastaviti biti uzrok padu stanovništva. ^{5,23}

U Republici Hrvatskoj je stopa fertiliteta već dugi niz godina niža od 2,1 i kreće se oko 1,5 živorodne djece po ženi. U skladu s time, bilježi se i negativni populacijski prirast, a projekcije govore da će se taj trend nastaviti. ²³

3. METODE POMOGNUTE OPLODNJE

Medicinski pomognuta oplodnja (MPO) je skup postupaka koji omogućuju ostvarivanje trudnoće neplodnim parovima kod kojih korekcije temeljnih uzroka neplodnosti nisu drugačije izvedive. MPO podrazumijeva postupke unutartjelesne i izvantjelesne oplodnje. Unutartjelesnom oplodnjom smatramo intrauterinu inseminaciju (IUI) kojoj može, ali ne mora, prethoditi stimulacija ovulacije.² Najprimjenjivnije metode izvantjelesne oplodnje su *in vitro* fertilizacija (IVF), intracitoplazmatska mikroinjekcija spermija (ICSI), sekundarni ICSI te prijenos odmrznutog embrija (FET).¹⁵

In vitro fertilizacija (IVF), prvotno razvijena u svrhu prevladavanja dijagnoze neprohodnih jajovoda, danas je široko rasprostranjena i primjenjiva MPO. Stimulirani IVF postupak podrazumijeva stimulaciju jajnika gonadotropinima, aspiraciju većeg broja jajnih stanica te „*in vitro*” oplodnju u svrhu razvoja embrija za prijenos u maternicu.⁷ S obzirom na razvoj više od jednog ili dva embrija, kriopohrana omogućava zamrzavanje „suviška” embrija sa svrhom ostvarivanja trudnoće u nekom od budućih menstrualnih ciklusa. Time se izbjegava potreba za ponovnom stimulacijom ovulacije i aspiracijom jajnih stanica.² Dodatne prednosti kriopohrane, odnosno vitrifikacije embrija su: značajno poboljšanje stope preživljenja embrija, značajno poboljšana kumulativna stopa trudnoća i povećana sigurnost MPO.²⁴

Posljednji korak pod kontrolom liječnika u navedenim metodama izvantjelesne oplodnje je prijenos embrija u šupljinu maternice sa svrhom implantacije, odnosno postupak embriotransfera.²⁵ Broj živorođene djece nakon postupaka izvantjelesne oplodnje ovisi o kvaliteti embrija, receptivnom endometriju i ispravnoj tehnici embriotransfera. Poboljšanja ovih čimbenika dovesti će do povećanja uspješnosti MPO.²⁶

4. POSTUPAK EMBRIOTRANSFERA

Embriotransfer (ET) je postupak kojim se embrij smješta u materijšte žene sa svrhom implantacije. Premda je od prve trudnoće ostvarene metodom IVF-a prošlo više od 40 godina, način izvođenja ET-a nije se bitno mijenjao.²⁵ Ta činjenica oprečna je napretku ostalih aspekata IVF-a. Napredak je zabilježen u medijima za kulturu blastocista, razvoju vitifikacije i kromosomskog probira te neinvazivnih tehnika za selekciju embrija. Ipak, sve mjere poduzete kako bi se postigla optimalna kvaliteta embrija neće imati učinka ako se embrij atraumatski ne smjesti na optimalno mjesto.²⁷ Na to upućuju i podaci o razlikama u ishodima IVF postupka ovisno o liječniku koji izvodi ET.²⁸ Procjenjuje se kako je loša tehnika izvođenja embriotransfera uzrok i do 30% neuspjeha IVF metode.²⁹

4.1. Način izvođenja embriotransfera u Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Potencijalni razlog izostanka inovacija u postupku ET-a je zabluda oko jednostavnosti samog izvođenja. U Klinici za ženske bolesti i porode Kliničkog bolničkog centra Zagreb, ET se izvodi na sljedeći način. Pacijentica u pravilu leži na ginekološkom stolu u litotomnom položaju. U rođnicu se uvede spekulom i prikaže vrat maternice. U slučaju prisutnosti sluzi na vanjskom cervikalnom ušću, očisti se gazom natopljenom fiziološkom otopinom ili transfernim medijem. Liječnik odabire vanjski kateter koji će smjestiti kroz cervikalni kanal. To je prva faza ET-a u kojoj se mogu pojaviti poteškoće jer lakoća prolaska kroz cervikalni kanal varira ovisno o anatomskim karakteristikama pacijentice.¹⁰ Po završetku smještanja vanjskog katetera, embriolog aspirira embrij u unutarnji kateter. Unutarnji kateter koji sadržava embrij se zatim uvodi kroz vanjski kateter u šupljinu maternice. Druga faza ET-a, u kojoj je iznimno važno postupati atraumatski, je odlaganje embrija na optimalno mjesto u materijštu, najčešće pod vodstvom bidimenzionalnog transabdominalnog ultrazvuka. Nakon što se embrij ispusti pritiskom na štrcaljku, kateter se izvadi. Embriolog tada provjerava ima li krvi na kateteru te je li došlo do zaostajanja embrija u jednom od katetera.^{30,31} Uspješan ET opisan je kao polaganje embrija na optimalno mjesto u šupljini maternice bez nanošenja značajne traume.⁸

4.2. Uklanjanje cervikalne sluzi

Neka su istraživanja pokazala da cervikalna sluz ometa prolaz embrija kroz vrh katetera. Međutim, sugerirano je i da uklanjanje sluzi može potaknuti kontrakcije maternice ili krvarenje cerviksa s negativnim učinkom na ishod MPO. ³²

Jedno randomizirano kontrolirano kliničko istraživanje dokazalo je da postoji povećana stopa implantacije i živorođene djece kod pacijentica kojima je prije ET-a cervikalni kanal očišćen sterilnom gazom. ³³ U prospektivnoj kohortnoj studiji pronađena je veća stopa trudnoće kod žena kojima je cervikalna sluz aspirirana kateterom prije ET-a naspram onih kojima nije. ³⁴ Stoga se, kao što je već navedeno, preporučuje rutinsko uklanjanje cervikalne sluzi prije svakog ET-a.

4.3. Transabdominalni ultrazvuk

Vođenje transabdominalnim ultrazvukom u postupku ET-a je postao zlatni standard zahvaljujući širokoj dostupnosti, niskoj cijeni i dokazima koji potkrepljuju njegovu primjenu. ^{9,35} Ultrazvučnim prikazom se dobiju precizni podatci o duljini šupljine maternice, duljini cervikalnog kanala i cerviko-uterinom kutu. Također se dobije uvid u veličinu jajnika i količinu slobodne tekućine što može pomoći u prepoznavanju prijetećeg sindroma hiperstimulacije jajnika. ²⁹ Ova je metoda u postupak ET-a uvedena je s nadom da će smanjiti vjerojatnost za nanošenje traume endometriju kateterom. Ona ujedno i olakšava vođenje katetera unutar šupljine maternice što je posebno korisno kod pacijentica sa zahtjevnom anatomijom (antevertirana ili retrovertirana maternica, vijugav ili dugačak cervikalni kanal). ³⁶

Za lakšu vizualizaciju, korisno je da pacijentica pri postupku ET-a ima pun mokraćni mjehur. Pun mokraćni mjehur ujedno pomaže da se izravna kut između vrata i tijela maternice. Zbog individualnih razlika u volumenu mjehura i osobne tolerancije, predlaže se da mjehur bude pun dovoljno da pacijentica osjeti nagon za mokrenjem. ³⁵ Prepun mokraćni mjehur treba se izbjegavati pošto je dokazano da može dovesti do pojačanih kontrakcija maternice. ³⁷

Brojna istraživanja su pokazala kako ET vođen transabdominalnim ultrazvukom smanjuje učestalost otežanih ET-a i ima pozitivan učinak na stope trudnoća i živorođene djece. ³² Ti su rezultati potkrijepljeni dvjema recentnim meta-analizama. ^{35,38,39} Brown i suradnici su dokazali kako se šansa za trudnoću i živorođeno dijete iz IVF postupka povećava s 23% na između 28% i 33% korištenjem ultrazvuka u procesu ET-a. ³⁹ Ovaj pristup omogućuje izravnu vizualizaciju vrha

katetera tijekom cijelog prolaska kako bi se izbjeglo oštećenje endometrija ili nepoželjno dodirivanje fundusa. ³⁶

Vodi se rasprava o tome postoji li prednost u korištenju transvaginalnog ultrazvuka. Premda snaga dokaza nije bila visoka, meta-analiza Teixeira i suradnika pokazala je kako ne postoji razlika u ishodima MPO postupka nakon korištenja transabdominalnog i transvaginalnog ultrazvuka. ³⁸

4.4. Vrste katetera

Dostupan je niz katetera kojima se može izvršiti ET, a primarno se dijele na meke i tvrde. Riječ „mekan” označuje kombinaciju fizičke fleksibilnosti, savitljivosti i glatkoće vrha. ²⁹ Istraživanja koja procjenjuju utjecaj vrste katetera na ishod MPO provode se već gotovo tri desetljeća. ³² Kao što je već navedeno, cilj ET-a je dostaviti embrij kroz cervikalni kanal u šupljinu maternice uz izbjegavanje traume. ³⁶ Idealan kateter bi trebao biti dovoljno mekan da se izbjegne trauma endometrija i cerviksa, ali dovoljno čvrst i savitljiv da se usmjeri u šupljinu maternice duž njene prirodne konture. ⁸ Tvrđi kateteri olakšavaju prolaz kroz cervikalni kanal, ali mogu uzrokovati više krvarenja, traumu i stimulaciju kontrakcija maternice. ⁴⁰

Kroz niz istraživanja se pokazalo da je korištenje mekih katetera povezano s boljim ishodima MPO, vjerojatno zbog smanjene cervikalne i endometralne traume. ³⁶ Nedavna meta-analiza Američkog društva za reproduktivnu medicinu (ASRM) potvrdila je te nalaze te izvijestila da korištenje mekih katetera naspram tvrdih rezultira višim stopama kliničkih trudnoća te nižom stopom komplikacija pri ET-u. Stoga je preporučljivo ET izvršiti s mekanim kateterom kada god je to moguće. ³²

4.5. Sastav i volumen transfernog medija

Transferne mediji, odnosno tekućine u kojima se prenose embriji, sastoje se od različitih kombinacija iona, aminokiselina i ugljikohidrata. Do sada nije pronađeno da različite koncentracije proteina ili viskoznosti medija utječu na ishod MPO postupka. ⁸ Međutim, nekoliko je istraživanja dokazalo prednosti korištenja hijaluronske kiseline, glikozaminoglikana koji se prirodno nalazi u ženskom reproduktivnom sustavu. U dva randomizirana kontrolirana klinička istraživanja,

korištenje hijaluronske kiseline u transfornom mediju je poboljšalo stope implantacije i kliničkih trudnoća kod nekih žena. ^{41,42}

Postoji nekoliko varijacija u volumenu i sastavu medija u kojem se embrij može prenijeti u kateteru. Moguće je prenositi embrij samo u mediju ili u mediju ograđenom mjehurima zraka. Ne postoje čvrsti dokazi o prednosti jedne ili druge metode obzirom na stope implantacije. ³⁵ Međutim, granica zraka i tekućine se lako vidi na ultrazvuku te stoga može biti koristan alat kod ET-a vođenog ultrazvukom.⁸ Volumen medija u kateteru koji okružuje embrij i kojim se prenosi u šupljinu maternice uglavnom iznosi oko 20 μ L.⁸ Poželjni su mali volumeni pošto je dokazano kako volumeni veći od 60 μ L mogu dovesti do otplavlivanja i izbacivanja embrija u cerviks, spekulum ili na vanjsku površinu katetera. ⁴³ S druge strane, važno je da se osigura dovoljno medija za istiskivanje embrija u šupljinu maternice. Volumeni manji od 10 μ L nisu adekvatni i povezani su s nižom stopom implantacije. ⁴⁴

4.6. Mjesto i tehnika smještanja embrija

U slučaju da se u postupku ET-a kateterom dodirne fundus maternice, pacijentica će osjećati nelagodu praćenu suprapubičnom boli ili težinom, što je povezano s inicijacijom kontrakcija maternice. Lesny i suradnici demonstrirali su da dodir fundusa kateterom rezultira kontrakcijama junkcijske zone maternice. ⁴⁵ Mnogo je puta dokumentirano kako povećane kontrakcije maternice u tijeku ET-a dovode do nižih stopa trudnoća. ^{29,37} Iz tih je razloga opće prihvaćano da se tijekom ET-a izbjegava dodirivanje fundusa.

Međutim, nije sasvim jasno koje je optimalno mjesto za smještanje embrija. ³² Otkako su u praksu uvedeni ultrazvukom vođeni ET-i, omogućena je točna vizualizaciju pozicije katetera. Smještanje embrija 1 cm ili bliže od fundusa povezano je s većom stopom tubarnih ektopičnih trudnoća. ⁴⁶ S druge strane, preniska pozicija nosi rizik od cervikalne ektopične trudnoće i neuspješne implantacije. ⁴⁷ Provedena meta-analiza izvijestila je da se šanse za trudnoću povećavaju smještanjem embrija dalje od fundusa, ali je upozorila na ograničenost dostupnih istraživanja. ⁴⁸ ASRM je nedavno predložilo da se embrij smjesti u gornju ili srednju trećinu šupljine maternice, dalje od 1 cm od fundusa. ³² Međutim, važno je napomenuti kako se pod utjecajem kontrakcija maternice nakon ET-a položaj embrija može promijeniti, a implantacija se može dogoditi i do nekoliko dana nakon ET-a. ⁹

Smatra se i da smještaj vanjskog katetera može utjecaj na ishode MPO. ³² Rezultati jednog istraživanja su pokazali da je šansa za trudnoću bila veća kod pacijentica kojima tijekom ET-a vanjski kateter nije prošao unutarnje cervikalno ušće. ⁴⁹

Tehnika kojom se embrij ispušta razlikuje se ovisno o liječniku. Embrij se ispušta pritiskom na štrcaljku unutarnjeg katetera. Leong i suradnici su predložili da se kateter prvo izvuče za 1 cm te da se nakon toga embrij brzo ubrizga kako bi se spriječio retrogradni protok transfernog medija. ⁵⁰ Neki autori navode i važnost polaganog izvlačenja katetera nakon ubrizgavanja embrija pošto brzo povlačenje može stvoriti negativan tlak i rezultirati povlačenjem embrija. ²⁹

4.7. Trajanje prijenosa

U prirodi se embriji prije implantacije razvijaju u zaštićenom okruženju ženskog reproduktivnog trakta. Utjecaj okolišnih čimbenika na kvalitetu embrija se istražuje već godinama i ponudio je brojna rješenja u razvoju medija za kulturu. ⁵¹ Uz to je dokazana i važnost održavanja embrija blizu temperature 37 Celzijevih stupnjeva te između specifičnih raspona koncentracije kisika i ugljikova dioksida. ^{51,52}

Mnogi su tehnološki napredci razvijeni sa svrhom održavanja optimalnih uvjeta za embrije tijekom manipulacije i skladištenja, međutim te je čimbenike teško kontrolirati tijekom punjenja i ispuštanja iz katetera u procesu ET-a. ⁵³ Nekoliko istraživanja je ispitalo utjecaj trajanja prijenosa odnosno vremenskog intervala između punjenja unutarnjeg katetera embrijem i njegovog ispuštanja u šupljinu maternice na ishode MPO. Mattoras i suradnici su pokazali da se stope implantacije i trudnoća postupno i progresivno smanjuju s produljenjem tog vremenskog intervala. ⁵⁴ Taj se fenomen zapaža sve do trajanja od 120 sekundi kada se počinje bilježiti puno veći, oštar pad u stopama trudnoća. Novije istraživanje Cetin i suradnika je izvijestilo kako interval dulji od 60 sekundi značajno smanjuje stopu trudnoća no samo u žena starijih od 35 godina. Pretpostavlja se da je razlog tome veća osjetljivost gameta i embrija starijih žena na okolišne čimbenike. ⁵⁵ S obzirom na to da postoji mogućnost da izloženost okolišu negativno utječe na embrije, najsigurnija tehnika ET-a uključuje smanjenje trajanje intervala prijenosa što je više moguće. ³⁶

4.8. Postupak nakon embriotransfera

Dugo vremena se smatralo kako smanjena tjelesna aktivnost nakon ET-a povećava šanse za zadržavanje embrija unutar šupljine maternice. To je rezultiralo preporukama da pacijentice ostanu ležati, u nekim slučajevima čak i do 24 sata nakon postupka.⁸ Ta je teorija opovrgnuta istraživanjem koje je uspoređivalo ishode MPO kod pacijentica koje su ležale 24 sata ili 1 sat nakon ET-a. Pronađeno je kako su žene koje su ležale 24 sata imale značajno nižu stopu trudnoća od žena koje su kraće ležale.⁵⁶ Novija meta-analiza koja je uključila 4 istraživanja iznijela je kako ležanje nakon ET-a ne poboljšava stopu kliničkih trudnoća, već dapače, smanjuje šanse za implantaciju.⁵⁷

Postoji teorija da koitus prije ili nakon ET-a može oštetiti implantaciju na dva načina: unošenjem infekcije i inicijacijom kontrakcija maternice. Tijekom IVF ciklusa, gornji reprodukcijski trakt je posebno osjetljiv na uzlazne infekcije budući da je barijera cervikalne sluzi prekinuta prolaskom katetera za prijenos embrija. S druge strane, postoje teorije da spolni odnos može pomoći implantaciji. Studije na životinjama su pokazale da je izlaganje sjemenoj plazmi osobito važno za postizanje normalnog razvoja embrija i implantacije. Imunološki aktivni spojevi poput transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF β) i prostaglandina E su prisutni u visokim koncentracijama u ljudskom sjemenu i mogu biti odgovorni za povoljan učinak na implantaciju. Također, postoje dokazi da sjeme može doprinijeti indukciji imunološke tolerancije prema očevim antigenima što pogoduje preživljenju i razvoju embrija.⁵⁸ Istraživanje Tremellen i suradnika je pokazalo kako koitus u razdoblju oko ET-a ima povoljan učinak na ishode MPO.⁵⁹ Zanimljivo, istraživanje u kojem se uputilo pacijente da koitus imaju večer prije ET-a koristeći mehaničku zaštitu, ponudilo je iste rezultate. Dakle, osim učinka sjemena, moguće je da koitus ostvaruje povoljne učinke na ishode MPO kroz povećanje protoka krvi u ženskom reprodukcijском traktu, povećanje proizvodnje spolnih hormona te ublažavanje anksioznosti i ostalih negativnih emocionalnih aspekata neplodnosti.⁶⁰

Istraživane su potencijalne prednosti akupunkture na dan ET-a. Akupunktura uključuje uvođenje finih igala kroz kožu s ciljem promjene protoka energije kroz tijelo.³² Pregled medicinske literature o njezinom utjecaju na postupak MPO je izazovan jer ne postoji konsenzus oko određenog akupunktornog protokola. Sustavni pregled literature nije pokazao značajno poboljšanje stope živorođene djece s akupunkturuom na dan ili oko dana ET-a.⁶¹ Potrebno je utvrditi je li neuspjeh u dokazivanju razlika među skupinama rezultat različitih protokola ili same metode akupunkture.

Jedno je istraživanje pokazalo prednosti transkutane stimulacije aku-točaka (TEAS) provedene 20 min nakon ET-a. Žene tretirane tom metodom imale su višu stopu kliničkih trudnoća i živorođene djece.⁶² S obzirom na to da se radi o samo jednom istraživanju, preporuke za ili protiv TEAS-a u postupku ET-a se još ne mogu donijeti.

Profilaktička primjena antibiotika je još jedna od metoda za koju se smatra da može pridonijeti uspješnosti postupka MPO. U dva provedena randomizirana klinička istraživanja koja su uspoređivala skupine pacijentica koje su primile ili nisu primile antibiotik na dan ET-a, nije pronađena značajna razlika u stopi trudnoća među skupinama.⁵⁴ Stoga rutinska profilaktička primjena antibiotika prije ET-a nije preporučena.

5. KOMPLIKACIJE TIJEKOM EMBRIOTRANSFERA

5.1. Otežani embriotransfer

5.1.1. Definicija

Kao što je već navedeno, postupak ET-a mora biti što nježniji kako bi se izbjeglo izazivanje traume koja može dovesti do neuspjeha implantacije.⁶³ To je teško ostvariti u slučajevima kada je postavljanje katetera kroz cervikalni kanal otežano. Usprkos naizglednoj jednostavnosti zahvata otežani embriotransferi (OT) se prema literaturi događaju u 7 do čak 32% slučajeva.⁶⁴ Međutim, za sada još uvijek ne postoji univerzalna definicija OT-a, već je ona u mnogim centrima ostavljena subjektivnoj procjeni embriologa i liječnika koji izvodi zahvat. Neusuglašenost oko definicije i klasifikacije težine ET-a otežava usporedbu literature i usporava usavršavanje metode.¹¹ Smatra se da zbog tog problema nailazimo na široki raspon incidencije OT-a među različitim istraživanjima.⁶⁴

Predloženo je nekoliko različitih kriterija za klasifikaciju ET-a kao otežanog, bez postignutog konsenzusa. Neki od njih su: pacijentica prilikom transfera osjeća nelagodu, bilo je potrebno korištenje dodatnih mjera, transfer se ponavljao, dugo je trajao ili u ekstremnijim slučajevima, bilo je potrebno izvođenje cervikalne dilatacije.⁶⁵ Nedavno provedena meta-analiza Galati i suradnika ističe problem nejasnog definiranja otežanog ET-a. Premda se u većini istraživanja koristi slična teorijska definicija „potrebe za dodatnim mjerama”, ona je neprecizna i nepouzdana u kliničkom okruženju.⁶⁴ S druge strane, ET-i kod kojih nisu zabilježene komplikacije, s neometanim i brzim prolaskom kroz cervikalni kanal, nazivaju se lagani embriotransferi (LT).

Kava-Braverman i suradnici analizirali su 7714 ET-a s ciljem predlaganja algoritma za objektivnu procjenu OT-a. U njihovom istraživanju, u slučaju nailaska na otpor pri prolasku kroz cervikalni kanal korišten je gradacijski pristup: korištenje vanjskog omotača katetera, savitljive vodilice, jednozube hvataljke i na kraju metalne sonde. U slučaju lakog prolaska i kada je korišten vanjski omotač katetera ili savitljiva vodilica, ET je klasificiran kao lagan. Korištenje jednozube hvataljke ili histerometra bio je kriterij za definiranje OT-a.¹¹ Ovakav pristup definiranju OT-a potkrijepljen je rezultatima nekoliko istraživanja. Dorn i suradnici su pokazali kako ET u kojem je korištena jednozuba hvataljka dovodi do značajnog povišenja serumskih razina oksitocina, hormona povezanog sa stimulacijom kontrakcija maternice.⁶⁶ Lesny i suradnici su opisali kako traumatski dodir s cerviksom ili miometrijem maternice može dovesti do oslobađanja upalnih medijatora

poput histamina, serotonina i prostaglandina iz mastocita te posljedičnog povećanja kontraktilnosti u junkcijskoj zoni maternice. ⁶⁷

5.1.2. Uzroci

Postoji mnogo razloga zašto prolaz kateterom kroz cervikalni kanal može biti otežan no najčešće ovisi o anatomskim karakteristikama pacijentice. Jedno prospektivno opservacijsko istraživanje usporedilo je anatomske karakteristike žena koje su imale lagan ET i žena kod kojih je ET bio otežan. Karakteristike najčešće povezane s otežanim ET-om bile su: prisutnost cervikalnih kripti (86% pacijentica s OT-om), vijugavost cervikalnog kanala (68%), spazmi unutarnjeg cervikalnog ušća (28%) te anteverzija maternice s iznimno oštrim cerviko-uterinim kutem (26%). Izdvojili su subpopulaciju pacijentica kod kojih je prolaz kroz cervikalni kanal bio posebno otežan i pronašli kako je povezan s izrazitom zakrivljenošću cervikalnog kanala te kombinacijom više nepovoljnih anatomskih karakteristika. Istaknuli su kako se probni ET izveden prije početka IVF postupka pokazao vrlo prediktivnim za pojavu poteškoća tijekom stvarnog ET-a. ¹⁰ Anteverzija maternice već je ranije prepoznata kao uzrok OT-a. Ostatak literature navodi i cervikalnu stenozu kao jedan od najčešćih uzroka OT-a. ⁶⁸

Novije istraživanje Ou i suradnika imalo je za cilj ispitati odnos između histeroskopskog cervikalnog nalaza i OT-a. Dokazali su kako su pacijentice s nalazom vijugavog cervikalnog kanala i cervikalne stenozе značajno češće imale OT nego pacijentice s intrakavitarnim lezijama ili normalnim nalazom. Stoga su predložili ambulantnu histeroskopiju kao alat za rutinsku obradu prije IVF postupka i ET-a. ⁶⁹

5.1.3. Tijek

U većini slučajeva, otežani prolazak katetera kroz cervikalni kanal je neočekivan. Liječnik koji obavlja ET često mora upotrijebiti tehnike ili instrumente koji ne ulaze u okvire rutinskog ET-a. Iznenadujuće je da ne postoje opće prihvaćene preporuke koje bi vodile liječnika u ovoj relativno čestoj i potencijalno stresnoj situaciji. ⁶⁴ Kao što je već navedeno, u tim se situacijama najčešće pribjegava gradacijskom pristupu. Akhtar i suradnici su predložili sljedeće postupke u slučaju otežanog prolaska kroz cervikalni kanal. Za srednje teške ET-e može se koristiti kateter druge vrste (tvrđi kateter) ili savitljiva vodilica. U slučaju da se tom metodom ne olakša prolaz, radi se o

OT-u i predlaže se korištenje jednozube hvataljke ili cervikalne dilatacije. Ako se još uvijek nije uspjelo proći kroz cervikalni kanal, radi se o iznimno otežanom ET-u te se predlaže odgađanje postupka i zamrzavanje embrija. ²⁶

5.1.4. Utjecaj na ishod metoda pomognute oplodnje

Mnogo istraživanja je istraživanja provedeno s ciljem ispitivanja utjecaja OT-a na stopu kliničkih trudnoća i živorođene djece. Prevladava mišljenje da OT povećava rizik od neuspješnog prijenosa.

Tur-Kaspa i suradnici su u istraživanju koje je obuhvatilo 854 ET-a dokazali da tehničke poteškoće koje se javljaju tijekom prijenosa embrija ne utječu nepovoljno na stopu trudnoće ili ishod IVF postupka. ⁷⁰ Nešto kasnije, Spandorfer i suradnici su u istraživanju na 2293 žena dobili drugačije rezultate. Otežani ET-i, čija je definicija bila ostavljena subjektivnoj procjeni embriologa, bili su povezani sa sniženom stopom klinički potvrđenih trudnoća. ⁷¹ Ovi proturječni rezultati mogu se pripisati nedostatku dosljednih kriterija za klasifikaciju OT-a. ⁷² Uslijedio je niz istraživanja koji su svi bili ograničeni istim problemom, nejasnom definicijom OT-a.

Upečatljivo je istraživanje Alvarez i suradnika koji su ovaj odnos ispitivali nakon predimplantacijskog genskog testiranja za aneuploidije. Prijenos euploidnog embrija isključio je vodeći uzrok neuspjeha implantacije i gubitka embrija te omogućio bolje uvjete za analizu utjecaja OT-a. Dokazali su kako je prilikom prijenosa euploidnih embrija, OT povezan sa značajno nižom stopom živorođene djece. ⁷³

Galati i suradnici su 2023. objavili posljednji te ujedno najveći sistemski pregled literature i meta-analizu o utjecaju OT-a na ishod MPO. Rezultati su pokazali kako su OT-i povezani sa značajno sniženom stopom kliničkih trudnoća. Procijenjeno je da relativna redukcija stope trudnoća iznosi čak 30 %. S obzirom na uski raspon dobivenog intervala pouzdanosti, zaključili su kako je OT povezan s gubitkom održivog embrija u najmanje jedne od četiri žene, rezultat koji je uistinu značajan i klinički relevantan. Zanimljivo je da je taj učinak bio neovisan o stopi uspjeha IVF postupka i učestalosti OT-a u određenom centru. ⁶⁴

Pronađeno je nekoliko objašnjenja povezanosti OT-a s negativnim ishodima MPO. Kao što je već navedeno, OT uključuje traumatsku manipulaciju kateterom ili drugim instrumentima u cerviksu ili maternici. To dovodi do oslobađanja oksitocina i upalnih medijatora koji stimuliraju kontrakcije

maternice i ometaju implantaciju.^{66,67} Drugi prepoznati uzroci su oštećenje embrija tijekom postupka ili postavljanje embrija na nepovoljno mjesto u materištu.⁶⁵ Zaključno je prihvaćeno da se postupak ET-a treba provoditi nježno, izbjegavajući korištenje dodatnih instrumenata koji bi mogli nanijeti traumu cerviksu ili endometriju.⁶⁴

5.2. Ponovljeni embriotransfer

Tijekom postupka ET-a, moguće je zadržavanje embrija u kateteru nakon pokušaja prijenosa u šupljinu maternice. Potreba za provjerom katetera za zadržane embrije naglašava se od samog početka postupka ET-a.⁷⁰ Zbog toga, nakon ispuštanja embrija u šupljinu maternice i izvlačenja katetera, embriolog pod mikroskopom provjerava je li došlo do njihova zadržavanja.⁷⁴ Ranije bilježena učestalost zadržavanja embrija bila je i do 15%.⁴³ Novija istraživanja iznose nešto rjeđu pojavnost, između 1% i 8%.⁷⁵

Navedeno je nekoliko rizičnih čimbenika povezanih sa zadržanim embrijima: prijenos više embrija, ograničeno iskustvo liječnika, tehnika prijenosa te kontaminacija katetera sluzi ili krvlju.⁷⁵ Istraživanja su potvrdila da je kontaminacija katetera sluzi ili krvlju povezana s višom stopom retencije embrija u kateteru.^{76,77} Vjerojatno objašnjenje je da se embriji „zalijepe“ za sluz na vanjskoj stijenci katetera i izvuku s kateterom prilikom njegova izvlačenja.⁷⁸ Mansour i suradnici proveli su istraživanje u kojem su bilježili izbacivanje metilen plave boje (koja je služila kao model embrija) nakon probnog ET-a. Kod skupine ispitanica kojima prije ET-a nije bila aspirirana cervikalna sluz značajno je češće pronađena ekstrudirana plava boja na vanjskom cervikalnom otvoru nego ispitanicama kojima je sluz aspirirana.⁷⁹ Još jedan od mogućih razloga za zadržavanje embrija je njihov položaj u kateteru. Kao što je već navedeno, poželjno je koristiti mali volumen medija za ET no važno je da se prvo aspirira 20 µL tekućine, a nakon toga se aspiriraju embriji. Time se osigurava dovoljno medija za istiskivanje embrija. Nakon što se ispuste, uputno je držati pritisak na klip štrcaljke do izvlačenja katetera. Polagano izvlačenje katetera nakon ubrizgavanja embrija je još jedna važna mjera opreza. Brzo povlačenje može stvoriti negativan tlak i rezultirati povlačenjem embrija iz šupljine maternice.²⁹ Naposlijetku, dokazano je da embriji češće zaostaju u kateteru i ako je ET bio otežan.⁷⁶

U situaciji kada se pronađu zadržani embriji u kateteru može se postupiti na tri načina: zamrznuti embrije i prenijeti ih tijekom kasnijeg ciklusa, ponoviti ET sljedeći dan ili ponoviti ET neposredno nakon prvog.⁷⁰ Visser i suradnici su u jednom istraživanju dokazali da odmah ponovljeni ET

značajno smanjuje stope trudnoće. ⁷⁷ Većina ostale literature navodi drugačije rezultate. U nekoliko je istraživanja dokazano da zadržani embriji i odmah ponovljeni ET ne utječu na ishode postupka MPO. ^{70,75,76} Međutim, istraživanje Yi i suradnika istaknulo je kako su dotad provedena istraživanja bila fokusirana isključivo na embrije u ranom stadiju razvitka. Danas je prijenos jedne ili dvije blastociste postao uobičajen kako bi se smanjile stope višestrukih trudnoća i poboljšali ishodi IVF postupka. Cilj njihova istraživanja bio je ispitati utječe li ponovljeni ET zadržanih embrija u stadiju blastociste na reproduksijske i perinatalne ishode IVF postupka. Pronašli su kako pravilan ponovljeni ET nema negativan učinak na ishode IVF postupka ili perinatalne ishode. ⁷⁴

Iako se aspiracija cervikalne sluzi preporučuje kako bi se smanjila stopa zadržanih embrija, nema jakih dokaza koji bi upućivali na to da je ostvarivanje trudnoće ugroženo kada dođe do zadržavanja embrija, pod uvjetom da su otkriveni odmah i ponovno preneseni u šupljinu maternice. Ponovljeni ET neposredno nakon prvog je pogodniji za pacijentice i smanjuje opterećenje laboratorija bez ugrožavanja ishoda liječenja. ⁷⁶

5.3. Krv u ili na kateteru

Prisustvo krvi u kateteru nakon postupka ET-a spominje se od samih začetaka IVF metode. ²⁵ Općenito se smatra da prisustvo krvi u ili na kateteru označava da je došlo do krvarenja cerviksa ili endometrija. Ovo krvarenje može biti posljedica traume tijekom prijenosa koja, kao što je već navedeno, može ometati implantaciju. ⁸⁰ Osim toga, moguće je da se krv nakupi u šupljini maternice i ošteti embrije. ⁸¹ S obzirom na to, postoje dvojbe bi li se takav ET trebao klasificirati kao otežan ili ne. Međutim, neke pacijentice nakon ET-a imaju tragove krvi u kateteru unatoč tome što nije došlo do očite traume. Mogući uzrok takvom krvarenju su: subkliničke infekcije poput bakterijske vaginoze, poremećaji zgrušavanja krvi, neki lijekovi ili abnormalnosti endometrija. ⁸²

Istraživanja koja ispituju odnos između krvi u kateteru i ishoda MPO su proturječna. Robert Edwards i suradnici, začetnici metode ET-a, ispitali su učinak male količine tkiva ili krvi na kateteru te pronašli da ne postoji negativan utjecaj na ishode IVF metode. ²⁵ Nešto kasnije, istraživanje Goudas i suradnika pokazalo je kako je prisustvo krvi na kateteru povezano sa čak šesterostrukim smanjenjem stopa implantacije i trudnoća. Što je više krvi pronađeno na kateteru, taj efekt je bio primjetniji. Međutim, prisustvo krvi unutar katetera nije bilo povezano sa negativnim ishodima. Alvero i suradnici su proveli istraživanje pritom kontrolirajući kvalitetu embrija. Pronašli su, također, da je prisustvo krvi na kateteru povezano s nepovoljnim ishodima MPO. ⁸² Nakon toga,

nekoliko je istraživanja iznijelo kako ne postoji povezanost između makroskopske ili mikroskopske prisutnosti krvi na kateteru i sniženim stopama trudnoće nakon MPO postupka.^{80,81} Naposljetku, meta-analiza Philips i suradnika je pokazala da prisustvo krvi na kateteru tijekom ET-a nije povezano sa sniženim stopama klinički potvrđene trudnoće.³⁰

S obzirom na to da većina istraživanja nije utvrdila postojanje povezanosti između krvi na kateteru i ishoda MPO, takvi ET-i se ne bi trebali klasificirati kao otežani. Međutim, važno je istaknuti kako su otežani embriotransferi povezani s češćim prisustvom krvi na kateteru te je potrebno kontrolirati te dvije, odvojene varijable.⁸⁰

5.4. Bol pri embriotransferu

Postupak ET-a za pacijenticu može uključivati stres, tjeskobu i bol. Međutim, fokus dosadašnjih istraživanja je bio uglavnom na tehničkim aspektima ET-a. Subjektivni osjećaj boli prilikom ET-a i njegov utjecaj na ishode MPO za sada su ispitali samo Saravelos i suradnici. U njihovom istraživanju, koje je obuhvatilo 360 ET-a, bol je osjećalo čak 44,7% ispitanica. Pronašli su kako je osjećanje boli pri ET-u povezano sa smanjenom stopom kliničkih trudnoća. Ta je povezanost bila neovisna o preko 20 drugih varijabli. Dakle, bol je bila povezana s negativnim ishodima MPO neovisno o težini ET-a. Nakon broja prenesenih kvalitetnih embrija, kontrakcija maternice nakon ET-a te dobi pacijentice, bol je bila četvrta najvažnija varijabla povezana s kliničkom trudnoćom. Autori su za objašnjenje ponudili mogućnost da bol odražava prisutnost podležeće upale ili infekcije poput kroničnog endometritisa.^{9,83} Kronični endometritis se pojavljuje u preko 12% žena s neplodnošću i u preko 30% žena s rekurentnim neuspjehom implantacije.⁸⁴ Također, te žene imaju značajno niže stope trudnoće u usporedbi sa ženama bez kroničnog endometritisa.⁸⁵ S obzirom na ograničenost studija na ovu temu, ali i značajne rezultate Saravelos i suradnika, daljnja istraživanja su svakako potrebna.

6. METODE INTERVENCIJE

Zbog očitih prednosti LT-a i rezultata dosadašnjih istraživanja koji povezuju OT s nižom stopom trudnoća i živorođene djece, proučavaju se strategije pretvaranja OT-a u LT-e.

6.1. Probni embriotransfer

Probni ili lažni embriotransfer opisuje se već više od 30 godina.⁷⁹ To je postupak koji se može izvesti prije stvarnog ET-a kako bi se procijenio položaj i dubina maternice te stupanj poteškoće pri prolasku katetera kroz cervikalni kanal.³⁶ Predloženo je da se njime može predviti OT te tako na vrijeme razviti strategija za izvršenje ET-a na način koji neće ugroziti embrije.⁷⁹ Moguće ga je učiniti tijekom aspiracije jajnih stanica, 3 do 5 dana prije ili neposredno prije stvarnog ET-a.⁸⁶

Međutim, pokazano je kako tijekom stimulacije jajnika u IVF ciklusu njihovo povećanje može promijeniti položaj maternice. Jajnici smješteni u Douglasovom prostoru ili prepunjen mokraćni mjehur mogu promijeniti položaj maternice iz retrovertiranog u antevertirani. Ako jajnici leže iznad maternice, antevertirani položaj se može promijeniti u retrovertirani.⁸⁷ Stoga je moguće nanijeti traumu izvođenjem ET-a uz nahođenje isključivo po probnom ET-u. Korištenjem transabdominalnog ultrazvuka za vizualizaciju izbjegava se taj problem.³⁶

Mansour i suradnici, koji su i prvi opisali ovaj postupak, proveli su istraživanje u kojem su jednoj skupini žena izveli probni ET na temelju kojeg je odabran najpovoljniji kateter za izvođenje ET-a, dok drugoj skupini nisu. Grupa žena kojoj je prethodno učinjen probni ET imala je značajno višu stopu trudnoća od grupe kojoj nije. Također, u grupi s probnim ET-om nije zabilježen nijedan OT, dok je u skupini bez probnog ET-a on bio prisutan u čak 29,8% žena.⁷⁹

U novije vrijeme nailazimo na oskudicu kliničkih istraživanja o korisnosti probnog ET-a.⁹ Moguće je da je ova metoda zanemarena zbog sve veće implementacije transabdominalnog ultrazvuka u postupak ET-a. Njime se omogućuje direktna vizualizacija anatomije genitalnog trakta u stvarnom vremenu kao i procjena mjesta za ispuštanje embrija. Jedna recentna randomizirana kontrolirana klinička studija je pokazala kako ne postoji značajna prednost u ishodima MPO kod pacijentica kojima je prije ET-a napravljen probni ET.⁸⁸ S obzirom na široku rasprostranjenost korištenja ultrazvuka, izvođenje probnog ET-a vjerojatno nije korisno u općoj populaciji. Međutim, u žena s

cervikalnom stenozom, zavojitim cervikalnim kanalom ili zdjeličnim adhezijama u anamnezi, može biti koristan za odabir najpogodnijeg katetera za izvođenje ET-a. ³⁵

6.2. Cervikalna dilatacija

Jedan od najčešćih uzroka OT-u je cervikalna stenoza. ⁶⁵ U takvim je slučajevima moguće izvršiti cervikalnu dilataciju u svrhu olakšanja postupka ET-a. Dostupni su higroskopski i mehanički cervikalni dilatatori. Higroskopski dilatatori apsorbiraju endocervikalnu tekućinu i pritiskom uzrokuju kontroliranu cervikalnu dilataciju. Uz to, iniciraju endogeno oslobađanje prostaglandina i degradaciju kolagena koja omekšava cerviks. Mehanički dilatatori, od kojih je najkorišteniji Hegarov dilatator, mehaničkim pritiskom na cerviks uzrokuju oslobađanje prostaglandina i dilataciju cervikalnog kanala.

Premda se cervikalna dilatacija čini logičnim i opravdanim rješenjem za ET otežan cervikalnom stenozom, istraživanja su podijeljena oko sigurnosti samog postupka. Postoji mišljenje kako bi ova metoda mogla inicirati cervikalne kontrakcije i tako ugroziti implantaciju. ^{65,89} Provedena istraživanja su ponudila različite odgovore. Visser i suradnici nisu zabilježili nijednu trudnoću nakon ET-a kojem je dva dana prije prethodila cervikalna dilatacija. ⁷⁷ Međutim, Tur-Kaspa i suradnici koji su na dan ET-a pacijenticama s OT-om izveli cervikalnu dilataciju, su zabilježili stope trudnoća slične onima kod LT-a. Stoga su predložili da se, ako je potrebno, cervikalna dilatacija izvede na dan ET-a. ⁷⁰ Suprotno njihovom zaključku, sistemski pregled literature koji je obuhvatio sva istraživanja gdje je OT bio razriješen cervikalnom dilatacijom istaknuo je važnost vremena proteklog između cervikalne dilatacije i izvođenja ET-a. Pronašli su kako se s produljenjem tog vremenskog intervala povećava i stopa trudnoća. Također su pronašli pozitivnu koleraciju između veličine dilatatora i stope trudnoća. Dobiveni podatci upućuju na to da bi cervikalna dilatacija mogla biti prikladan tretman za ET-e otežane cervikalnom stenozom. Međutim, za optimalnu uspješnost taj bi zahvat trebalo napraviti između 1 i 3 mjeseca prije ET-a. ⁶⁵

6.3. Transmiometrijski embriotransfer

Transmiometrijski prijenos embrija, takozvani Towako postupak, razvijen je kao metoda potpunog zaobilaska cervikalnog kanala pri prijenosu embrija. Autori su smatrali kako bi se tako smanjila mogućnost unošenja mikroorganizama, smanjilo oslobađanja prostaglandina nakon podraživanja cerviksa i spriječio refluks embrija u cervikalnu sluz. ⁹⁰ Osim toga, ta je metoda pružila mogućnost ET-a pacijenticama koje su bile podvrgnute trahelektomiji zbog karcinoma cerviksa, ženama s

anomalijama vrata maternice te kada je cervikalna stenoza bila nepremostiva drugim metodama.

91

Transmiometrijski ET izvodi se transvaginalnim ultrazvukom za koji je pričvršćena specijalizirana igla. Igla se uvede kroz miometriju sve dok vrh ne dosegne vanjski rub endometrija. Tada se uz iglu uvede kateter s embrijima te se oni ispuste u maternicu.⁹⁰ Iako su autori metode, Kato i suradnici, izvijestili o pozitivnim rezultatima sa stopama trudnoće od 36,5%⁹⁰, ostala istraživanja nisu dokazala prednost ove metode.^{91–93} Potvrđeno je kako se transmiometrijskim prijenosom embrija stimuliraju kontrakcije junkcijske zone maternice koje imaju negativan utjecaj na postizanje trudnoće.^{63,93} S obzirom na te rezultate i relativno niske stope trudnoća, metoda nije stekla veliku popularnost.^{26,91}

6.4. Antagonisti oksitocina

Oksitocin je peptidni hormon koji se sintetizira u paraventrikularnim i supraoptičkim jezgrama hipotalamusa, a uključen je u indukciju kontrakcija maternice tijekom poroda.⁹⁴ Dugo se vremena debatiralo o prisutnosti oksitocinskih receptora u negravidnoj maternici. Međutim, Kunz i suradnici su dokazali da se primjenom oksitocina povećavaju kontrakcije maternice i u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa.⁹⁵

Kao što je već naglašeno, dokazana je negativna korelacija između kontrakcija maternice tijekom ET-a i stope implantacije.⁶³ Uz to, postoji mišljenje kako je protok krvi kroz endometriju pozitivan prediktor receptivnosti endometrija.⁹⁶ Blokiranje oksitocinskih receptora dokazano smanjuje kontrakcije maternice i povećava protok krvi kroz endometriju.^{94,97} Stoga je postavljena teorija kako bi primjena antagonista oksitocina oko ET-a mogla poboljšati šanse za implantaciju embrija.⁹⁶

Atosiban je peptidni lijek koji djeluje kao miješani antagonist oksitocinskih i vazopresinskih receptora. Koristi se u porodništvu za odgađanje prijetućeg prijevremenog porođaja. Međutim, njegova je primjena u postupku IVF-a otežana kratkim poluvijekom i potrebom za kontinuiranom intravenskom aplikacijom.⁹⁶

Moraloglu i suradnici su u randomiziranom kontroliranom kliničkom istraživanju administrirali Atosiban 30 minuta prije početka ET-a i nastavili kontinuiranu infuziju do 2 sata nakon završetka postupka. Izvijestili su kako je skupina žena koja je primala Atosiban imala značajno veću stopu trudnoća nakon ET-a nego skupina žena koja je primala placebo.⁹⁸

Meta-analiza iz 2017. pokazala je kako Atosiban može poboljšati stope kliničkih trudnoća, ali ne i stope živorođene djece. Međutim, u podskupini žena s rekurentnim neuspjehom implantacije je dokazano kako primjena Atosibana poboljšava šanse za ostvarivanje kliničke trudnoće i živorođenog djeteta nakon MPO.⁹⁹

Rezultati meta-analize koja je obuhvatila 11 istraživanja pokazali su kao primjena antagonista oksitocina u vrijeme ET-a znatno povećava šansu za ostvarivanje kliničke trudnoće. Iako je postojao trend povećanja stope živorođene djece nakon primjene Atosibana, rezultat nije bio statistički značajan.⁹⁶ Još jedna meta-analiza u koju je uključeno 7 istraživanja izvijestila je o istim rezultatima.¹⁰⁰ Zaključili su kako bi primjena Atosibana u postupku ET-a mogla biti korisna kod žena s rekurentnim neuspjehom implantacije, dok se u općoj populaciji njegova učinkovitost još mora dokazati na većim randomiziranim kontroliranim istraživanjima.^{9,96,100}

Korištenje Atosibana u slučaju OT-a još nije ispitano. Moglo bi biti korisno primijeniti Atosiban nakon teškog umetanja katetera, prije ispuštanja embrija. Kontrakcije maternice inicirane OT-om bi se time smanjile te bi se ostvarili povoljniji uvjeti za implantaciju embrija. Ova se metoda doima racionalnom te su potrebna istraživanja kako bi se ispitala njena klinička učinkovitost.⁶⁴

6.5. Zamrzavanje embrija

U slučaju da se nijednom od navedenih metoda ne uspiju ostvariti uvjeti za optimalan ET, može se razmotriti odustajanje od transfera i zamrzavanje embrija. Tako bi se prvi pokušaj prijenosa pretvorio u probni ET, a embriji se bi se pokušali prenjeti u nekom od narednih ciklusa. Treba imati na umu da ovaj pristup može biti stresan za pacijenticu i liječnika, ali i za embrije koji su možda bili upravo odmrznuti. Međutim, to bi osiguralo bolju pripremljenost za stvaran ET s pravodobnim odabirom optimalne strategije i katetera za tu pacijenticu. Također, u slučaju da je liječnik koji izvodi zahvat neiskusn, moglo bi biti korisno ustupiti izvođenje takvog ET-a kvalificiranijem liječniku.⁶⁴

6.6. Virtualni simulator za embriotransfer

Dokazano je da postoje razlike u stopama trudnoće nakon IVF-a ovisno o iskustvu i vještinama liječnika koji izvodi ET.²⁸ Ipak, prisutne su velike razlike u primjerenosti ET obuke među različitim programima subspecializacije. Nedavno je istraživanje pokazalo kako u Sjedinjenim Američkim

Državama čak 21% subspecijalista reprodukcije endokrinologije i neplodnosti tijekom svoje subspecijalizacije nijednom nije obavilo ET. Kao razlog se navodi iznimna važnost ET-a u ostvarivanju trudnoće te velika odgovornost ako se zbog pogreške taj ishod ugrozi.¹⁰¹ S obzirom na te rezultate, ASMR je 2017. ponudio postupnik za različite korake ET-a. Osim toga, stvoren je virtualni simulator za ET sa svrhom pomaganja liječnicima da postignu stručnost u ET postupku.

32

Provedeno je istraživanje koje ispituje korisnost virtualnog stimulatora za ET na različitim modelima: laki, srednje teški i teški. Dokazana je njegova učinkovitost u poboljšanju praktičnih vještina, brzini i ugodnosti prilikom izvođenja ET-a. Zanimljiv je nalaz kako je na lakom i srednje teškom modelu većina ispitanika imala dobar rezultat u svim pokušajima, dok je na teškom modelu došlo do najdramatičnijeg poboljšanja i učenja između prvog i zadnjeg pokušaja ET-a. Također, teški je model imao najveći broj neuspjelih ET-a zbog nemogućnosti navigiranja kateterom kroz cervikalni kanal.¹⁰² Razvitkom virtualnog stimulatora za ET otvorena su vrata uvježbavanju ET-a kojim bi se mogla smanjiti učestalost OT-a te u slučajevima kada do njega dođe, osigurati da su liječnici adekvatno obučeni za prevladavanje te situacije. Naravno, važno je imati na umu kako je ova tehnologija dostupna malom broju liječnika u ograničenom broju centara.

7. ZAKLJUČAK

Metodama medicinski pomognute oplodnje liječi se neplodnost milijuna ljudi diljem svijeta. Embriotransfer je posljednji, a neki smatraju i najvažniji, korak u postupcima izvantjelesne oplodnje.⁹

Embriotransfer je postupak koji mora biti optimalno izveden kako bi se kvalitetni embriji mogli implantirati i nastaviti razvijati. Uputno je očistiti cervikalnu sluz pacijentica prije početka prijenosa. Transabdominalni ultrazvuk uvelike pomaže u vizualizaciji i smanjuje učestalost OT-a. Nakon pripreme pacijentice, u mekani kateter trebalo bi se aspirirati oko 20 μ L transfernog medija (s ili bez zraka) s embrijem. Vrijeme između punjenja katetera i ispuštanja embrija trebalo bi biti kraće od 120 sekundi. Prolazak kateterom kroz cervikalni kanal treba biti što nježniji. Iako se ponekad naiđe na otpor, treba izbjegavati korištenje tvrdih katetera i jednozube hvataljke. Ispuštanje embrija bi trebalo biti u gornjoj ili srednjoj trećini šupljine maternice, dalje od 1 cm od fundusa. To je lakše ostvariti uz ultrazvučnu vizualizaciju granice zrak-tekućina na vrhu katetera. Nakon ispuštanja embrija, važno je provjeriti katetere za zaostale embrije. Ležanje nakon ET-a nije potrebno, kao niti profilaktička upotreba antibiotika.^{8,9,29,32,36}

U slučajevima kada je prolazak kroz cervikalni kanal težak, riječ je o otežanom embriotransferu. Najčešći uzroci su cervikalna stenoza, prisustvo cervikalnih kriпти, vijugavost cervikalnog kanala te oštar cerviko-uterini kut odnosno velika anteverzija maternice. Još uvijek ne postoji opće prihvaćena definicija ili klasifikacija OT-a što otežava usporedbu literature. Međutim, kroz niz je istraživanja, bez obzira na korištenu definiciju, dokazano kako OT povećava rizik od neuspješne implantacije i neuspjeha MPO. Još uvijek ne postoji konsenzus oko postupaka koje liječnik treba poduzeti u slučaju da do OT-a dođe. Ne preporučuje se korištenje jednozube hvataljke ili cervikalne dilatacije na dan ET-a s obzirom na to da se tim metodama iniciraju kontrakcije maternice koje mogu omesti implantaciju.^{10,64,65}

Iako je vladalo mišljenje da ponovljeni ET i krv na kateteru u postupku ET-a mogu interferirati s implantacijom, pokazalo se kako oni nisu povezani s nižim stopama trudnoće i živorođene djece. Takvi embriotransferi se ne bi trebali smatrati otežanima. Utjecaj subjektivnog osjećaja boli tijekom ET postupka na ishode MPO još uvijek nije dovoljno istražen.^{30,75,77,80}

U slučaju da se na vrijeme prepozna da bi ET mogao biti otežan, moguće je primijeniti nekoliko metoda intervencije. Probni ET može pomoći u odabiru najboljeg katetera i tehnike ET-a za pacijenticu. U slučaju cervikalne stenozе, može se 1 do 3 mjeseca prije ET-a provesti cervikalna

dilatacija. Antagonisti oksitocinskih receptora mogu biti korisni u subpopulaciji žena s rekurentnim neuspjesima implanacije. ^{26,64}

Otežani embriotransfer je uzrok gubitka održivih embrija u čak jedne od četiri žena koje prolaze kroz postupke MPO. Metode kojima se OT može pretvoriti u LT još su uvijek ograničene i neusuglašene među različitim centrima. Iznimno je važno postići konsenzus oko ocjenjivanja težine ET-a i provesti velike multicentrične studije o metodama intervencije u slučaju OT-a kako bi se umanjili ovi značajni gubitci. ²⁶

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Maji Banović, dr. med. na dostupnosti, strpljenju i savjetima pruženim pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezgraničnoj podršci i riječima ohrabrenja koje su me vodile kroz cijeli studij. Hvala kolegama na šest nezaboravnih godina ispunjenih smijehom i srećom.

9. POPIS LITERATURE

1. Kaplan HS, Gangestad SW. Life History Theory and Evolutionary Psychology. *The Handbook of Evolutionary Psychology*. Published online September 8, 2015:68-95. doi:10.1002/9780470939376.CH2
2. Hoffman B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton M. Williams Gynecology. In: 4th ed. McGraw Hill / Medical; 2020:428-472.
3. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril*. 1991;56(2):192-193. doi:10.1016/S0015-0282(16)54469-0
4. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144-1147. doi:10.1093/HUMREP/DEH870
5. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2018.03.012
6. Pinborg A, Wennerholm UB, Bergh C. Long-term outcomes for children conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2023;120(3 Pt 1):449-456. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2023.04.022
7. Johnson MH. A short history of in vitro fertilization (IVF). *Int J Dev Biol*. 2019;63(3-4-5):83-92. doi:10.1387/IJDB.180364MJ
8. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. *Fertility and sterility*. 2010;94(3):785-790. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2010.03.030
9. Saravelos SH, Li TC. Embryo transfer techniques. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2019;59:77-88. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2019.01.004
10. Larue L, Keromnes G, Massari A, et al. Anatomical causes of difficult embryo transfer during in vitro fertilization. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2017;46(1):77-86. doi:10.1016/J.JGYN.2016.09.004
11. Kava-Braverman A, Martínez F, Rodríguez I, Álvarez M, Barri PN, Coroleu B. What is a difficult transfer? Analysis of 7,714 embryo transfers: the impact of maneuvers during embryo transfers on pregnancy rate and a proposal of objective assessment. *Fertil Steril*. 2017;107(3):657-663.e1. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.11.020
12. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411-426. doi:10.1093/HUMUPD/DMV016

13. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):605. doi:10.1093/HUMUPD/DMN042
14. WHO. World Health Organization (WHO) - Infertility prevalence estimates 1990-2021. Published online 2023:1-98. Accessed January 31, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
15. Zdravstva M, Hrvatske R. Medicinski pomognuta oplodnja, 2021-Sažetak statističke analize Godišnje izvješće o MPO aktivnostima u 2021. godini Izvor slike: <https://www.hmic.com.pk/what-is-in-vitro-fertilization-ivf-indications-for-ivf>. Accessed February 8, 2024. <https://www.hmic.com.pk/what-is-in-vitro-fertilization-ivf-indications-for-ivf/>
16. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2018.03.012
17. Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20(1):41. doi:10.31887/DCNS.2018.20.1/KLROONEY
18. Sejbaek CS, Hageman I, Pinborg A, Hougaard CO, Schmidt L. Incidence of depression and influence of depression on the number of treatment cycles and births in a national cohort of 42,880 women treated with ART. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1100-1109. doi:10.1093/HUMREP/DES442
19. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):293-308. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2006.12.003
20. Pasch LA, Holley SR, Bleil ME, Shehab D, Katz PP, Adler NE. Addressing the needs of fertility treatment patients and their partners: are they informed of and do they receive mental health services? *Fertil Steril*. 2016;106(1):209-215.e2. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.03.006
21. Yli-Kuha AN, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Koivisto E, Hemminki E. Psychiatric disorders leading to hospitalization before and after infertility treatments. *Hum Reprod*. 2010;25(8):2018-2023. doi:10.1093/HUMREP/DEQ164
22. Espenshade TJ, Guzman JC, Westoff CF. The surprising global variation in replacement fertility. *Popul Res Policy Rev*. 2003;22(5-6):575-583. doi:10.1023/B:POPU.0000020882.29684.8E/METRICS
23. Department of economic and social affairs (United Nations). *World Population Prospects: The 2022 Revision.*; 2022.
24. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2020;113(2):241-247. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.009

25. Edwards RG, Fishel SB, Cohen J, et al. Factors influencing the success of in vitro fertilization for alleviating human infertility. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1984;1(1):3-23. doi:10.1007/BF01129615
26. Akhtar MA, Netherton R, Majumder K, Edi-Osagie E, Sajjad Y. Methods employed to overcome difficult embryo transfer during assisted reproduction treatment. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2015;292(2):255-262. doi:10.1007/S00404-015-3657-6
27. Schoolcraft WB. Importance of embryo transfer technique in maximizing assisted reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2016;105(4):855-860. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.02.022
28. Morin SJ, Franasiak JM, Juneau CR, Scott RT. Live birth rate following embryo transfer is significantly influenced by the physician performing the transfer: data from 2707 euploid blastocyst transfers by 11 physicians. *Fertil Steril.* 2016;106(3):e25. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.07.083
29. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1149-1153. doi:10.1093/HUMREP/17.5.1149
30. Phillips JAS, Martins WP, Nastri CO, Raine-Fenning NJ. Difficult embryo transfers or blood on catheter and assisted reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;168(2):121-128. doi:10.1016/J.EJOGRB.2012.12.030
31. Toth TL, Lee MS, Bendikson KA, et al. Embryo transfer techniques: an American Society for Reproductive Medicine survey of current Society for Assisted Reproductive Technology practices. *Fertility and sterility.* 2017;107(4):1003-1011. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.10.040
32. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril.* 2017;107(4):882-896. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2017.01.025
33. Moini A, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M, Akhlaghi A. Improvement in pregnancy rate by removal of cervical discharge prior to embryo transfer in ICSI cycles: a randomised clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(4):315-320. doi:10.1111/J.1479-828X.2011.01318.X
34. Eskandar MA, Abou-Setta AM, El-Amin M, Almushait MA, Sobande AA. Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(3):308-313. doi:10.1016/S1472-6483(10)60872-3
35. D'Angelo A, Panayotidis C, Alteri A, McHeik S, Veleva Z. Evidence and consensus on technical aspects of embryo transfer. *Human Reproduction Open.* 2022;2022(4). doi:10.1093/HROPEN/HOAC038

36. Healy MW, Hill MJ, Levens ED. Optimal oocyte retrieval and embryo transfer techniques: where we are and how we got here. *Seminars in reproductive medicine*. 2015;33(2):83-91. doi:10.1055/S-0035-1545365
37. Chung CHS, Wong AWY, Chan CPS, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):240-247. doi:10.1016/J.RBMO.2016.12.011
38. Teixeira DM, Dassunção LA, Vieira CVR, et al. Ultrasound guidance during embryo transfer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(2):139-148. doi:10.1002/UOG.14639
39. Brown J, Buckingham K, Buckett W, Abou-Setta AM. Ultrasound versus “clinical touch” for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3(3). doi:10.1002/14651858.CD006107.PUB4
40. Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. *Fertil Steril*. 2001;76(5):863-870. doi:10.1016/S0015-0282(01)02731-5
41. Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Esther K, El RR, Raziel A. A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2444-2448. doi:10.1093/HUMREP/DEM220
42. Urman B, Yakin K, Ata B, Isiklar A, Balaban B. Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2008;90(3):604-612. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2007.07.1294
43. Poindexter AN, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, Dodson MG, Young RL. Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril*. 1986;46(2):262-267. doi:10.1016/S0015-0282(16)49523-3
44. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, Pölz W, Tews G. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2001;76(3):630-632. doi:10.1016/S0015-0282(01)01980-X
45. Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD. Embryo transfer--can we learn anything new from the observation of junctional zone contractions? *Hum Reprod*. 1998;13(6):1540-1546. doi:10.1093/HUMREP/13.6.1540
46. Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1985;44(3):318-321. doi:10.1016/S0015-0282(16)48854-0
47. Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: How much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet*. 1993;10(1):31-36. doi:10.1007/BF01204437/METRICS

48. Abou-Setta AM. What is the best site for embryo deposition? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):611-619. doi:10.1016/S1472-6483(10)61054-1
49. Abdelmassih VG, Neme RM, Dozortsev D, Abdelmassih S, Diamond MP, Abdelmassih R. Location of the embryo-transfer catheter guide before the internal uterine os improves the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2007;88(2):499-503. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2006.11.007
50. Leong M, Leung C, Tucker M, Wong C, Chan H. Ultrasound-assisted embryo transfer. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1986;3(6):383-385. doi:10.1007/BF01133254
51. Bavister BD. Culture of preimplantation embryos: facts and artifacts. *Hum Reprod Update*. 1995;1(2):91-148. doi:10.1093/HUMUPD/1.2.91
52. Cohen J, Gilligan A, Willadsen S. Culture and quality control of embryos.
53. Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, Seydaoglu G. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(3):380-386. doi:10.1016/J.RBMO.2009.12.008
54. Matorras R, Mendoza R, Expósito A, Rodriguez-Escudero FJ. Influence of the time interval between embryo catheter loading and discharging on the success of IVF. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(9):2027-2030. doi:10.1093/HUMREP/DEH366
55. Cetin MT, Kumtepe Y, Kiran H, Seydaoglu G. Factors affecting pregnancy in IVF: age and duration of embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(3):380-386. doi:10.1016/J.RBMO.2009.12.008
56. Amarin ZO, Obeidat BR. Bed rest versus free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomised study. *BJOG*. 2004;111(11):1273-1276. doi:10.1111/J.1471-0528.2004.00346.X
57. Craciunas L, Tsampras N. Bed rest following embryo transfer might negatively affect the outcome of IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Fertil (Camb)*. 2016;19(1):16-22. doi:10.3109/14647273.2016.1148272
58. Robertson SA, Mau VJ, Hudson SN, Tremellen KP. Cytokine-leukocyte networks and the establishment of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37(6):438-442. doi:10.1111/J.1600-0897.1997.TB00257.X
59. Tremellen KP, Valbuena D, Landeras J, et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2653-2658. doi:10.1093/HUMREP/15.12.2653
60. Hou JW, Yuan LH, Cao XL, Song JY, Sun ZG. Impact of sexual intercourse on frozen-thawed embryo transfer outcomes: a randomized controlled trial. *Contracept Reprod Med*. 2023;8(1). doi:10.1186/S40834-023-00218-Y

61. Shen C, Wu M, Shu D, Zhao X, Gao Y. The role of acupuncture in in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(1):1-12. doi:10.1159/000362231
62. Zhang R, Feng XJ, Guan Q, et al. Increase of success rate for women undergoing embryo transfer by transcutaneous electrical acupoint stimulation: a prospective randomized placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2011;96(4):912-916. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2011.07.1093
63. Fanchin R, Ayoubi JM. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1016/S1472-6483(10)60450-6
64. Galati G, Reschini M, Mensi L, Di Dio C, Somigliana E, Muzii L. The impact of difficult embryo transfer on the success of IVF: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports.* 2023;13(1):22188. doi:10.1038/S41598-023-49141-X
65. Arora P, Mishra V. Difficult Embryo Transfer: A Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2018;11(3):229. doi:10.4103/JHRS.JHRS_59_18
66. Dorn C, Reinsberg J, Schlebusch H, Prietl G, Van Der Ven H, Krebs D. Serum oxytocin concentration during embryo transfer procedure. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 1999;87(1):77-80. doi:10.1016/S0301-2115(99)00077-9
67. Lesny P, Killick SR, Robinson J, Raven G, Maguiness SD. Junctional zone contractions and embryo transfer: is it safe to use a tenaculum? *Hum Reprod.* 1999;14(9):2367-2370. doi:10.1093/HUMREP/14.9.2367
68. Garzo VG. Embryo transfer technique. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(1):117-122. doi:10.1097/01.GRF.0000197505.52700.F6
69. Ou YC, Huang KH, Lan KC. Hysteroscopic cervical features associated with difficult embryo transfer in unselected patients undergoing in vitro fertilization. *Biomed J.* 2022;45(3):557-564. doi:10.1016/J.BJ.2021.06.009
70. Tur-Kaspa I, Yuval Y, Bider D, Levron J, Shulman A, Dor J. Difficult or repeated sequential embryo transfers do not adversely affect in-vitro fertilization pregnancy rates or outcome. *Human reproduction (Oxford, England).* 1998;13(9):2452-2455. doi:10.1093/HUMREP/13.9.2452
71. Spandorfer SD, Goldstein J, Navarro J, Veeck L, Davis OK, Rosenwaks Z. Difficult embryo transfer has a negative impact on the outcome of in vitro fertilization [10]. *Fertil Steril.* 2003;79(3):654-655. doi:10.1016/S0015-0282(02)04703-9
72. Ghaffari F, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M. Comparison of Easy and Difficult Embryo Transfer Outcomes in In Vitro Fertilization Cycles. *International Journal of Fertility & Sterility.* 2013;6(4):232. Accessed September 24, 2023. /pmc/articles/PMC3850320/

73. Alvarez M, Martínez F, Bourroul FM, et al. Effect of embryo transfer difficulty on live birth rates studied in vitrified-warmed euploid blastocyst transfers. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):940-946. doi:10.1016/J.RBMO.2019.07.029
74. Yi HJ, Koo HS, Cha SH, Kim HO, Park CW, Song IO. Reproductive outcomes of retransferring retained embryos in blastocyst transfer cycles. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(2):133-138. doi:10.5653/CERM.2016.43.2.133
75. Oraif A, Hollet-Caines J, Feyles V, Rebel M, Abduljabar H. Do multiple attempts at embryo transfer affect clinical pregnancy rates? *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):406-407. doi:10.1016/S1701-2163(15)30586-7
76. Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, Stewart B. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect in-vitro fertilization treatment outcome? *Hum Reprod*. 1997;12(6):1188-1190. doi:10.1093/HUMREP/12.6.1188
77. Visser DS, Fourie FLR, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet*. 1993;10(1):37-43. doi:10.1007/BF01204438
78. Poindexter AN, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, Dodson MG, Young RL. Residual embryos in failed embryo transfer. *Fertil Steril*. 1986;46(2):262-267. doi:10.1016/S0015-0282(16)49523-3
79. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1990;54(4):678-681. doi:10.1016/S0015-0282(16)53829-1
80. Plowden TC, Hill MJ, Miles SM, et al. Does the Presence of Blood in the Catheter or the Degree of Difficulty of Embryo Transfer Affect Live Birth? *Reprod Sci*. 2017;24(5):726-730. doi:10.1177/1933719116667607
81. Moragianni VA, Cohen JD, Smith SE, et al. Effect of macroscopic or microscopic blood and mucus on the success rates of embryo transfers. *Fertil Steril*. 2010;93(2):570-573. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.11.003
82. Alvero R, Hearn-Stokes RM, Catherino WH, Leondires MP, Segars JH. The presence of blood in the transfer catheter negatively influences outcome at embryo transfer. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1848-1852. doi:10.1093/HUMREP/DEG359
83. Saravelos SH, Wong AW, Kong GW, Huang J, Klitzman R, Li TC. Pain during embryo transfer is independently associated with clinical pregnancy in fresh/frozen assisted reproductive technology cycles. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(6):684-693. doi:10.1111/JOG.12962
84. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(4):205-210. doi:10.1159/000072075

85. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;93(2):437-441. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.12.131
86. Katariya KO, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, Propst AM. Does the timing of mock embryo transfer affect in vitro fertilization implantation and pregnancy rates? *Fertil Steril*. 2007;88(5):1462-1464. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2006.12.057
87. Henne MB, Milki AA. Uterine position at real embryo transfer compared with mock embryo transfer. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(3):570-572. doi:10.1093/HUMREP/DEH116
88. Borkar A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Outcome of mock embryo transfer before the first IVF cycle: A randomized control trial. *Int J Reprod Biomed*. 2020;18(11):951-960. doi:10.18502/IJRM.V13I11.7962
89. Larue L, Bernard L, Moulin J, et al. Evaluation of a strategy for difficult embryo transfers from a prospective series of 2,046 transfers. *F&S reports*. 2020;2(1):43-49. doi:10.1016/J.XFRE.2020.11.004
90. Kato O, Takatsuka R, Asch RH. Transvaginal-transmyometrial embryo transfer: the Towako method; experiences of 104 cases. *Fertility and Sterility*. 1993;59(1):51-53. doi:10.1016/S0015-0282(16)55613-1
91. Dos Anjos JF, Osorio EGP, Peñarrubia J, Vidal E, Gasol FF. Transmyometrial embryo transfer as a useful method to overcome difficult embryo transfers - a single-center retrospective study. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(2):134-138. doi:10.5935/1518-0557.20180029
92. Groutz A, Azem F, Lessing JB, Yovel I, Wolf Y, Amit A. Comparison of transmyometrial and transcervical embryo transfer in patients with previously failed in vitro fertilization-embryo transfer cycles and/or cervical stenosis. *Fertility and Sterility*. 1997;67(6):1073-1076. doi:10.1016/S0015-0282(97)81441-0
93. Biervliet FP, Lesny P, Maguiness SD, Robinson J, Killick SR. Transmyometrial embryo transfer and junctional zone contractions. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002;17(2):347-350. doi:10.1093/HUMREP/17.2.347
94. Kalmantis K, Loutradis D, Lymperopoulos E, Beretsos P, Bletsas R, Antsaklis A. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocine receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;285(1):265-270. doi:10.1007/S00404-011-2019-2
95. Kunz G, Noe M, Herbertz M, Leyendecker G. Uterine peristalsis during the follicular phase of the menstrual cycle: effects of oestrogen, antioestrogen and oxytocin. *Human reproduction update*. 1998;4(5):647-654. doi:10.1093/HUMUPD/4.5.647

96. Neumann K, Griesinger G. Is oxytocin receptor antagonist administration around embryo transfer associated with IVF treatment success? A systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2021;43(6):983-994. doi:10.1016/J.RBMO.2021.08.020
97. Pierzyński P, Pohl O, Marchand L, et al. The mechanism of action of oxytocin antagonist nolasiban in ART in healthy female volunteers. *Reproductive biomedicine online*. 2021;43(2):184-192. doi:10.1016/J.RBMO.2021.01.003
98. Moraloglu O, Tonguc E, Var T, Zeyrek T, Batioglu S. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF. *Reproductive biomedicine online*. 2010;21(3):338-343. doi:10.1016/J.RBMO.2010.04.009
99. Huang QY, Rong MH, Lan AH, et al. The impact of atosiban on pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0175501
100. Tyler B, Walford H, Tamblyn J, et al. Interventions to optimize embryo transfer in women undergoing assisted conception: a comprehensive systematic review and meta-analyses. *Human reproduction update*. 2022;28(4):480-500. doi:10.1093/HUMUPD/DMAC009
101. McQueen DB, Robins JC, Yeh C, Zhang JX, Feinberg EC. Embryo transfer training in fellowship: national and institutional data. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1006-1013. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2020.06.004
102. Baker KM, Leung AQ, Shah JS, et al. Simulation-based training for embryo transfer for clinicians with differing levels of expertise: an application of the American Society for Reproductive Medicine Embryo Transfer Simulator. *F&S Reports*. 2023;4(1):29. doi:10.1016/J.XFRE.2022.08.003

10. ŽIVOTOPIS

Dina Gržan rođena je 20.12.1997. u Zadru. Od 2004. do 2012. pohađa Osnovnu školu Šime Budinića u Zadru, a 2016. završava srednjoškolsko obrazovanje u Gimnaziji Franje Petrića u Zadru. Upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu tijekom kojeg sudjeluje u brojnim aktivnostima i projektima. Od treće godine studija volontira kao edukatorica o spolnom i reprodukcijском zdravlju u sklopu projekta „*THE Talk*”. Aktivno je sudjelovala na studentskim kongresima CROSS (2022., 2023.), HSSB (2022.), i OSCON (2024.) izlažući prikaze slučaja endokrinološke, pedijatrijske i oftalmološke tematike. Na kongresu ZIMS 2023. izlaže preliminarne rezultate studije „*Running towards higher HDL cholesterol*” koja je nagrađena za najbolji originalni rad. Autorica je članka „*Dialectical behaviour therapy*” objavljenog u časopisu Gyrus.