

Морбидитет и морталитет превремено рођене деце након започињања националног програма фертилизације *in vitro* – наше искуство

Слободан Спасојевић, Георгиос Константиноидис, Александра Дороњски
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, Нови Сад, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Неплодност се јавља код око 10% парова, а фертилизација *in vitro* (IVF) је најуспешнији начин њеног лечења. Национални програм IVF започет је 1. октобра 2006. године.

Циљ рада Циљ рада је било испитивање морбидитета и морталитета превремено рођене деце зачете помоћу IVF након започињања Националног програма.

Методе рада Ретроспективно су анализирани историје болести превремено рођене деце зачете помоћу IVF и лечене на Одељењу интензивне неге Института за здравствену заштиту деце и омладине Војводине у Новом Саду од 1. марта 2007. до 1. марта 2008. године.

Резултати Од 189 превремено рођене деце, 25 (13,23%) их је зачето помоћу IVF. Из једноплодних трудноћа рођено је 12 деце (48%), из гемеларних 10 (40%), док су из тригеминусних рођена три новорођенчета (12%). Испитаници су у просеку били узраста $29,46 \pm 3,28$ гестационе недеље (ГН), Апгар скор у прво минуту био је $5,44 \pm 2,45$, у петом минуту $7,16 \pm 1,92$, а телесна тежина на рођењу била је $1299 \pm 484,35$ g. Највише испитаника било је узраста 29-31,9 ГН (12; 48%), односно имало телесну тежину на рођењу 1500-2499 g (9; 36%). Сви испитаници су лечени од респираторног дистрес синдрома, који се код два детета (8%) компликовао синдромом „цурења ваздуха“, а код четири (16%) плућном хеморагијом. Конгениталне аномалије су уочене код два испитаника (8%), док се интракранијална хеморагија развила код 21 детета (84%). Смртни исход наступио је код седам испитаника (28%), а сви су били млађи од 29 ГН. Анализом варијабли, у овој групи је утврђена статистички високо значајно већа учесталост хориоамнионитиса ($p=0,0004$), нижа гестациона старост ($p\sim 0,00$), мања телесна тежина на рођењу ($p\sim 0,00$), нижи Апгар скор у првом минуту ($p=0,0007$), као и разлика у односу на профилактичку примену сурфактанта ($p\sim 0,00$) и средњем артеријском притиску на пријему ($p=0,002$).

Закључак Морбидитет и морталитет новорођенчади зачете помоћу IVF не разликује се много од морбидитета и морталитета друге превремено рођене деце лечене у јединици интензивне неге. Према туритет и мала телесна тежина на рођењу значајни су чиниоци у патологији ове новорођенчади, а на крајњи исход лечења утичу и перинатална асфиксија, ризик од системске инфекције, профилактичка примена сурфактанта и енергична терапија системске хипотензије.

Кључне речи: превремено рођено дете; фертилизација *in vitro*; морбидитет; морталитет

УВОД

Инфертилитет, који се клинички дефинише као неуспешна концепција након једне године односа без контрацепције у фертилној фази менструалног циклуса, проблем је који се се јавља код око 10% парова [1]. Без обзира на узрок, фертилизација *in vitro* (IVF) је најуспешнији начин лечења неплодности. Од 1978. године, када је рођено прво дете зачето на овај начин, број IVF захвата се у свету значајно повећава сваке године. У Сједињеним Америчким Државама је само 2003. године изведено више од 100.000 IVF поступака, а рођено је више од 48.000 деце. IVF се сматра најуспешнијом методом асистираних репродукције, будући да се 34% IVF циклуса заврши трудноћом, а 28% рођењем живог детета [2].

Поред несумњивих предности, ова метода носи и многе ризике, међу којима су: вишеструке трудноће, нежељени перинатални исходи, конгениталне малформације и матернална здравствена ризици.

Вишеструке трудноће су најчешћа компликација IVF. Према статистичким подацима из 2003. године, у САД је 31% IVF трудноћа било гемеларно, а 3% тригеминусно, на супрот 1% вишеструких трудноћа које су зачете спонтано [3, 4]. Вишеструке трудноће су у 23% случајева повезане с превременим порођајем – пре 32. гестационе недеље (ГН) и веома малом телесном тежином детета на рођењу (26%) [5], што код ове новорођенчади значајно повећава ризик од плућних и неуролошких секвела. Студије су показале да се новорођенчад из гемеларних IVF трудноћа значајно чешће примају у јединици интензивне неге и чешће подвргавају хируршким интервенцијама од новорођенчади из једноструких IVF трудноћа [6]. Да би се смањила учесталост вишеструких трудноћа код IVF, у великом броју земаља се законом или прописима ограничава број имплантираних ембриона. Међутим, у другим земљама, међу којима је и Србија, али и САД, ово питање није регулисано прописима. Један од могућих начина смањења учесталости вишеструких трудноћа јесте пренос једног ембриона. Ова пракса, међутим, није широко прихваћена из неколико разлога, као што су страх да је вероватноћа кон-

цима из 2003. године, у САД је 31% IVF трудноћа било гемеларно, а 3% тригеминусно, на супрот 1% вишеструких трудноћа које су зачете спонтано [3, 4]. Вишеструке трудноће су у 23% случајева повезане с превременим порођајем – пре 32. гестационе недеље (ГН) и веома малом телесном тежином детета на рођењу (26%) [5], што код ове новорођенчади значајно повећава ризик од плућних и неуролошких секвела. Студије су показале да се новорођенчад из гемеларних IVF трудноћа значајно чешће примају у јединици интензивне неге и чешће подвргавају хируршким интервенцијама од новорођенчади из једноструких IVF трудноћа [6]. Да би се смањила учесталост вишеструких трудноћа код IVF, у великом броју земаља се законом или прописима ограничава број имплантираних ембриона. Међутим, у другим земљама, међу којима је и Србија, али и САД, ово питање није регулисано прописима. Један од могућих начина смањења учесталости вишеструких трудноћа јесте пренос једног ембриона. Ова пракса, међутим, није широко прихваћена из неколико разлога, као што су страх да је вероватноћа кон-

Correspondence to:

Slobodan SPASOJEVIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu
dece i omladine Vojvodine,
Hajduk Veljkova 10,
21000 Novi Sad, Srbija
sspas@ptt.rs

цепције мања у случају преноса једног ембриона, тежња парова да на овај начин брже добију жељени број деце и високи трошкови самог захвата [2]. При разматрању овога питања треба имати на уму и да је учесталост спонтаног дељења ембриона и монозиготних близанаца код *IVF* повећана (3,2% у односу на 0,4% у општој популацији) [7].

Истраживања показују да су након уједначавања варијабли које могу утицати на крајњи исход и једноструктурне *IVF* трудноће повезане с већим ризиком од нежељених исхода у односу на оне зачете спонтано. Ризик од перинаталне смрти, превременог порођаја, мале или веома мале телесне тежине детета на рођењу и мале телесне тежине за гестациону старост два пута је већи код *IVF* трудноћа. Други могући нежељени исходи су развој гестационог дијабетеса, прееклампсије, чешћа појава плаценте превије и мртворођености. Нажалост, узроци чешћег јављања ових нежељених исхода нису познати [8].

Највећи број новорођенчади зачете помоћу *IVF* рађа се без конгениталних малформација. Нека истраживања, међутим, показују да је ризик од конгениталних малформација код деце зачете овом методом повећан. У највећој студији, која је изведена у САД, код 6,2% новорођенчади зачете путем *IVF* уочене су велике конгениталне малформације (значајна конгенитална структурна или хромозомска аномалија), док су оне установљене код 4,4% деце која су зачета спонтано. Најчешће су уочене конгениталне малформације кардиоваскуларног и мишићно-скелетног система, те Ејнцелманов (*Angelman*) и Беквит-Видеманов (*Beckwith-Wiedemann*) синдром [9]. Међутим, студија изведена у Финској није забележила значајну разлику у учесталости конгениталних малформација, изузев расцепа непца [10]. Примена технологије убризгавања сперме у цитоплазму (енгл. *intracytoplasmic sperm injection – ICSI*) вероватно не повећава ризик од конгениталних малформација [11]. Засада није утврђен јасан узрок веће учесталости конгениталних малформација, али се сматра да је могући узрок продужена изложеност ембриона медијуму културе.

Када је реч о здравственим ризицима мајке, најчешћа краткорочна компликација је хиперстимулациони синдром јајника, који се јавља код мање од 5% трудноћа зачетих помоћу *IVF* као последица стимулације гонадотропином, а испољава се отицањем јајника, болом у малој карлици и хемодинамским поремећајима с развојем асцитеса [2].

Национални програм *IVF* у Републици Србији под називом „Један бесплатан покушај вантелесног оплођења за хиљаду парова” започет је 1. октобра 2006. године.

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је било испитивање морталитета и морбидитета превремено рођене деце зачете вантелесном оплодњом након започињања Националног програма *IVF*.

МЕТОДЕ РАДА

Ретроспективно су анализирани историје болести превремено рођене деце зачете вантелесном оплодњом које су лечене на Одељењу интензивне неге и терапије Службе за неонатологију и интензивну негу Клинике за дечје болести Института за здравствену заштиту деце и омладине Војводине у Новом Саду од 1. марта 2007. до 1. марта 2008. године.

РЕЗУЛТАТИ

Основни подаци

У посматраном периоду лечено је 189 превремено рођене деце (млађе од 37 ГН), од чега је 25 (13,23%) било зачато помоћу *IVF*. Из једноплодних трудноћа рођено је 12 испитаника (48%), из гемеларних 10 (40%), док су из тригеминусних рођена три детета (12%). Испитаници су у просеку били узраста $29,46 \pm 3,28$ ГН (распон 24-34,57 ГН), а њихова просечна телесна тежина на рођењу била је $1299 \pm 484,35$ g (распон 560-2400 g). Апгар скор у првом минуту био је $5,44 \pm 2,45$ (распон 1-9), а у петом минуту $7,16 \pm 1,92$ (распон 3-9). У посматраној групи 12 испитаника (48%) било је између 29 и 31,9 ГН, по шест (24%) између 23 и 25,9 ГН, односно 32 и 34,9 ГН, а једно дете (4%) између 26 и 28,9 ГН. На рођењу по осам испитаника (32%) је имало телесну тежину испод 1000 g, односно између 1000 и 1499 g, док је девет новорођенчади (36%) имало телесну тежину између 1500 и 2499 g.

Морбидитет и морталитет

Свих 25 испитаника лечено је због респираторног дистрес синдрома, с тим да је код три детета (12%) дијагностикован први степен, код осам испитаника (32%) други, код 11 (44%) трећи, а код три испитаника четврти степен овог обољења. Код два новорођенчета (8%) развио се синдром „цурења ваздуха”, а код четири (16%) дошло је до плућне хеморагије. Код два детета (8%) су уочене конгениталне аномалије (дефект атријалног септума и стеноза плућне артерије с дефектом атријалног септума), али није било потребе за хитним хируршким лечењем. Акутна инсуфицијенција бубрега је дијагностикована код три новорођенчета (12%), а некротизирајући ентероколитис код два детета (8%); оба обољења су лечена конзервативним методама. Интракранијална хеморагија се развила код 21 испитаника (84%), и то: код 11 (44%) првог, код три (12%) другог, код два (8%) трећег, а код пет испитаника (20%) четвртог степена према класификацији Лу-Ен Папил (*Lu-Ann Papile*). Смртни исход је наступио код свих седам испитаника млађих од 29 ГН (28%) – шест узраста 23-25,9 ГН и једног узраста 26-28,9 ГН.

Посебно су анализирани варијабле које су могле бити значајне за крајњи исход лечења између групе

Табела 1. Пренаталне и перинаталне варијабле које су могле значајно утицати на крајњи исход лечења**Table 1.** Pre- and perinatal variables of possible significance to the final outcome

Параметар Parameter		Преживели Survived	Смртни исход Lethal outcome	<i>p</i>
ЕПХ гестоза EPH gestosis	+	3	1	0.45
	-	15	6	
Хориоамнионитис Chorioamnionitis	+	4	6	0.0004**
	-	14	1	
Дексаметазон антенатално Antenatal dexamethasone	+	6	2	0.72
	-	12	5	
Начин порођаја Mode of delivery	Vag	4	4	0.099
	SC	14	3	
Профилактички сурфактант Prophylactic surfactant	+	9	2	~0.00**
	-	9	5	

** статистички значајно; Vag – вагинални порођај; SC – царски рез

** statistically significant; Vag – vaginal delivery; SC – sectio caesarea

преживеле и групе преминуле новорођенчади (Табеле 1 и 2). Код деце која су умрла уочена је статистички високо значајно већа учесталост хориоамнионитиса ($p=0,0004$) и статистички високо значајна разлика у односу на профилактичку примену сурфактанта ($p\sim 0,00$). Статистички значајне разлике није било у односу на ЕПХ (едеми–хипертензија–протеинурија) гестозе мајке ($p=0,45$), антенаталну примену кортикостероида ($p=0,72$) и начин завршавања порођаја ($p=0,099$). Између посматраних група уочена је статистички високо значајна разлика у гестационој старости ($p\sim 0,00$), телесној тежини ($p\sim 0,00$), Апгар скору у првом минуту ($p=0,0007$) и средњем артеријском притиску на пријему ($p=0,002$). Нису уочене статистичке разлике у односу на Апгар скор у петом минуту ($p=0,06$), узраст новорођенчета у тренутку започињања транспорта ($p=0,082$), транскутану засићености кисеоником пре започињања транспорта ($p=0,1465$) и узрасту новорођенчета у тренутку примене сурфактанта ($p=0,082$).

Табела 2. Варијабле испитаника које су могле значајно утицати за крајњи исход лечења**Table 2.** Patients' variables of possible significance to the outcome

Параметар Parameter	Преживели Survived	Смртни исход Lethal outcome	<i>p</i>
Гестациона старост (гестационе недеље) Gestational age (gestational weeks)	31.22±1.81	24.92±0.72	~0.00**
Телесна тежина на рођењу (g) Birth weight (g)	1530.56±357.15	705.71±73.9	~0.00**
Апгар скор у првом минуту One-minute Apgar score	6.39±2.03	3±1.63	0.0007**
Апгар скор у петом минуту Five-minute Apgar score	7.72±1.48	5.71±2.29	0.06
Узраст у тренутку транспорта (h) Age at the moment of transport (h)	10.22±15.71	3.29±2.06	0.082
Транскутана засићеност кисеоником Transcutaneous oxygen saturation	96.39±2.93	91.57±7.55	0.1465
Средњи артеријски притисак на пријему (mm Hg) Mean arterial pressure on admission (mm Hg)	37.44±5.25	21.62±8.46	0.002**
Узраст при терапијској примени сурфактанта (h) Age at therapeutical application of surfactant (h)	14.88±13.6	5±2.58	0.082

** статистички значајно

** statistically significant

ДИСКУСИЈА

Новорођенчад зачета вантелесном оплодњом јесу група деце с потенцијално горим перинаталним исходом, што је највероватније условљено већом стопом вишеструких трудноћа, могућим нежељеним последицама извођења *IVF* или инфертилитетом [10]. У нашој студији 52% новорођенчади било је из вишеструких трудноћа, што је још једном показало значај утицаја мултиплицитета трудноће на перинатални исход.

Испитаници овог истраживања били су у односу на сву превремено рођену децу која су у истом периоду лечена на Одељењу интензивне неге и терапије статистички високо значајно млађег гестационог узраста ($29,46\pm 3,28$ према $31,12\pm 3,24$ ГН; $p=0,025$) и мање телесне тежине на рођењу ($1299,00\pm 484,35$ према $1615,57\pm 579,75$ g; $p=0,006$). Прематуритет је и у овој студији био један од кључних налаза, што је у складу с резултатима раније објављених истраживања, у којима је забележено да је до превременог рађања дошло код 15% новорођенчади из једноплодних, 66% из гемеларних и 97% из тригеминусних *IVF* трудноћа [12]. Такође, у нашој студији сви испитаници су на рођењу имали телесну тежину мању од 2500 g. У студији Рајта (*Wright*) [12] мала телесна тежина детета на рођењу уочена је код 9% новорођенчади из једноплодних, 57% из гемеларних и 95% из тригеминусних *IVF* трудноћа.

Анализа морбидитета новорођенчади из *IVF* трудноћа није показала значајну разлику у односу на општу популацију превремено рођене деце сличне гестационе старости и телесне тежине на рођењу. Главни разлог за пријем на Одељење и лечење био је респираторни дистрес синдром, а дијагностикована су и друга обољења (плућна хеморагија, синдром „цурења ваздуха”, акутна инсуфицијенција бубрега, некротизирајући ентероколитис и интракранијална хеморагија). Конгениталне аномалије (у оба случаја кардиоваскуларног система) забележене су и код испитаника зачетих путем *IVF* других студија, у којима је уочена нешто ве-

ћа учесталост конгениталних анормалија кардиоваскуларног и коштаног-зглобног система [9].

Релативно висока стопа смртности у испитиваној групи може се објаснити екстремном незрелошћу испитаника који нису преживели ($24,92 \pm 0,72$ ГН). Анализа чинилаца који су могли утицати на крајњи исход лечења показала је да, поред овог, постоје и додатни фактори чијом модификацијом би се могло значајно допринети побољшању крајњег исхода лечења. Значајан чинилац било је постојање хориоамнионитиса код мајке, који је статистички високо значајно био чешћи код новорођенчади са смртним исходом ($p=0,004$). Овакав налаз може се објаснити не само чињеницом да је инфекција код мајке вероватно била један од основних механизма настанка превременог порођаја, већ и да је условила развој раних неонаталних системских инфекција, што је значајно допринело крајњем исходу лечења.

Рана профилактка примена препарата сурфактанта код превремено рођене деце један је од основних постулата њиховог лечења [13]. Наша студија је још једном показала да је профилактка примена сурфактанта значајан чинилац у смањењу морталитета деце која су рођена пре термина. Стога код сваког новорођенчета гестационог узраста до 29 ГН након почетне стабилизације општег стања треба размотрити потребу за хитном интубацијом и профилактком применом сурфактанта [14].

Системска хипотензија је релативно честа компликација која се јавља код скоро трећине превремено рођене деце веома мале телесне тежине [15, 16]. Системска хипотензија је удружена с појавом церебралних повреда новорођенчета, што може условити нежељене краткорочне и дугорочне неуролошке после-

дице. У нашем истраживању је забележена статистички високо значајно чешћа појава системске хипотензије код новорођенчади која нису преживела, што још једном указује на неопходност енергичне превенције и лечења системске хипотензије у овој изразито рањивој популацији.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата ове студије може се закључити следеће:

1. Значајан број новорођенчади зачете путем *IVF* лечи се у јединици неонаталне интензивне неге;
2. Морбидитет и морталитет ове новорођенчади не разликује се у великој мери од морбидитета и морталитета друге превремено рођене деце лечене у јединици неонаталне интензивне неге;
3. Прематуритет и мала телесна тежина на рођењу значајни су чиниоци који доприносе патологији и збрињавању ове новорођенчади;
4. На крајњи исход лечења утичу и перинаталне асфиксије и ризик од системске инфекције;
5. Профилактка примена сурфактанта и енергично лечење системске хипотензије побољшавају коначни исход терапије.

НАПОМЕНА

Рад је саопштен на другом заједничком састанку Педијатријске и Перинатолошке секције Српског лекарског друштва, који је одржан 15. новембра 2008. године у Вршцу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evers JL. Female subfertility. *Lancet*. 2002; 360:151-9.
2. Van Voorhis BJ. In vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2007; 356(4):379-86.
3. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics*. 2003; 111:1159-62.
4. Contributions of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births – United States, 1980-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000; 49:535-8.
5. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep*. 2003; 52:1-113.
6. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernquist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilization: a population based study. *Lancet*. 2002; 359:461-5.
7. Wenstrom KD, Syrop CH, Hammitt DG, Van Voorhis BJ. Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1993; 60:510-4.
8. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004; 103:551-63.
9. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril*. 2005; 84:1308-15.
10. Gissler M, Klemetti R, Sevon T, Hemminki E. Monitoring of IVF birth outcomes in Finland: a data quality study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2004; 4:3.
11. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004; 81:1604-16.
12. Wright VC. CDC MMWR Surveillance Summary. Assisted Reproductive Technology Surveillance – United States 2005. *June 20, 2008*; 57:1-23.
13. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1999; 103(3):684-5.
14. Spasojević S, Doronjski A, Kovačević B, Pavlović V, Nikolić M. Smernice za primenu preparata surfaktanta pre transporta. VI kongres perinatalne medicine Srbije i Crne Gore, Beograd, Srbija; 2007.
15. Al Aweel I, Pursley DM, Rubin LP. Variations in prevalence of hypotension, hypertension, and vasopressor use in NICUs. *J Perinatol*. 2001; 21:272-8.
16. Subhedar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonat*. 2003; 8(6):413-23.

Morbidity and Mortality of Premature Neonates after Introduction of National In Vitro Fertilisation Programme – Our Experience

Slobodan Spasojević, Georgios Konstantinidis, Aleksandra Doronjski

Institute of Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad, Serbia

SUMMARY

Introduction Infertility occurs in approximately 10% of couples and in vitro fertilisation (IVF) is its most efficient treatment method. The National IVF Programme started in October 1st, 2006.

Objective Examination of morbidity and mortality of premature neonates conceived by IVF after initiation of the National IVF Programme.

Methods Retrospective analysis of history charts of IVF premature neonates treated at the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Institute of Child and Youth Healthcare of Vojvodina, Novi Sad, Serbia, from March 1st, 2007 to March 1st, 2008.

Results Of 189 treated premature neonates, 25 (13.23%) were IVF conceived, with mean gestational age (GA) of 29.46 ± 3.28 gestational weeks (GW), one-minute Apgar score 5.44 ± 2.45 , five-minute Apgar score 7.16 ± 1.92 and birth weight (BW) 1299 ± 484.35 g; from singleton 12 (48%), twin 10 (40%), and trigeminal 3 (12%) gestations. The largest number of neonates were of GA between 29 and 31.9 GW (12; 48%) and BW between 1500 and 2499 g (9; 36%). All of them were treated due to

respiratory distress syndrome, complicated in 2 (8%) with air leak syndromes and in 4 (16%) with pulmonary haemorrhage. Congenital anomalies were detected in 2 (8%) and intracranial haemorrhage developed subsequently in 21 (84%) neonates. Lethal outcome occurred in 7 (28%) neonates, in all cases in lower gestation groups (<29 GW). Variable analysis showed significantly higher incidence of chorioamnionitis ($p=0.0004$) and lower GA ($p \sim 0.00$), BW ($p \sim 0.00$), one-minute Apgar score ($p=0.0007$) as well as significant difference in prophylactic surfactant application ($p \sim 0.00$) and mean arterial pressure on admission ($p=0.002$).

Conclusion Morbidity and mortality of IVF premature neonates does not differ significantly from that of other premature neonates treated at NICU. Prematurity and low BW are important factors in pathology of these neonates and final outcome is influenced by perinatal asphyxia, risk of systemic infection, prophylactic surfactant application and arterial hypotension.

Keywords: premature neonates; in vitro fertilisation; morbidity; mortality

Примљен • Received: 26/01/2009

Прихваћен • Accepted: 25/03/2009