

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Balázs Gergely

**A kevésbé invazív surfactant terápia sikerességét
befolyásoló klinikai és technikai tényezők vizsgálata
koraszülöttekben**

DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A kevésbé invazív surfactant terápia sikerességét
befolyásoló klinikai és technikai tényezők vizsgálata
koraszülöttekben**

Dr. Balázs Gergely

Témavezető: Prof. Dr. Balla György



DEBRECENI EGYETEM

LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

I.	Bevezetés.....	4
II.	Rövidítések jegyzéke	7
III.	Irodalmi áttekintés	10
1.	A tüdő fejlődése	10
2.	Pulmonalis surfactant.....	14
3.	Bronchopulmonalis dysplasia.....	16
4.	Az RDS története	24
5.	Az RDS epidemiológiája.....	27
6.	Az RDS patofiziológiája	28
7.	Az RDS klinikuma	30
8.	Képalkotó vizsgálatok RDS-ben	31
9.	Az RDS kezelése.....	33
9.1.	Megelőzés	33
9.2.	Szupportív terápia	34
9.3.	Légzéstámogatás és surfactant	36
9.4.	A krónikus morbiditások megelőzését célzó adjuváns terápiás lehetőségek a LISA mellett extrém éretlen koraszülöttekben	66
IV.	Célkitűzés.....	80
V.	Betegek és módszerek.....	81
1.	Vizsgált populációk.....	81
1.1.	A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása	81
1.2.	A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során	81
2.	Prenatalis és korai postnatalis ellátás	81
3.	LISA	83
4.	Adatgyűjtés.....	85
4.1.	Deskriptív adatok, rövidtávú neonatális kimenetel.....	85
4.2.	A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása	86
4.3.	A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során	86
5.	Statisztikai analízis.....	87
6.	Etikai engedély	87
VI.	Eredmények.....	88
1.	A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása.....	88
1.1.	A vizsgált populáció főbb jellemzői	88
1.2.	A LISA kimenetele a vizsgálati populációban	89
1.3.	A LISA-S és LISA-F koraszülöttek összehasonlítása	91

1.4.	A potenciális prediktorok vizsgálata.....	92
1.5.	Az ismételt LISA kimenetelének prediktorai	94
1.6.	A vizsgált populáció rövidtávú kimenetele a LISA sikerességének függvényében	94
2.	A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során.....	95
2.1.	A vizsgálatba beválasztott koraszülöttek főbb jellemzői.....	95
2.2.	A LISA technikai kivitelezése és a beavatkozások nehézsége.....	96
2.3.	Adverz események	97
2.4.	Vitális paraméterek	98
2.5.	Rövidtávú kimeneteli mutatók	100
VII.	Megbeszélés	101
1.	A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása.....	101
2.	A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során...	105
VIII.	Összefoglalás	108
IX.	Summary.....	110
X.	Az értekezés új tudományos eredményei, a jelölt saját megállapításai	112
XI.	Tárgyszavak	112
XII.	Köszönetnyilvánítás.....	113
XIII.	Ábrajegyzék	115
XIV.	Táblázatjegyzék	116
XV.	Irodalomjegyzék	117
	A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények	142
	További közlemények	143

I. Bevezetés

A tüdő éretlensége, illetve a társuló surfactant hiány talaján kialakuló respirációs distressz szindróma (RDS), vagy korábbi nevén hyalinmembrán betegség, a koraszülöttség egyik leggyakoribb szövődménye¹. A 34. gesztációs hét után születettek mintegy 5%-ában, a 28-34. hét között születettek 30%-ában, a 28. terhességi hét előtt születettek megközelítőleg 60%-ában alakul ki RDS, azaz a kórkép incidenciája a gesztációs kor csökkenésével egyre magasabb². Az RDS a koraszülöttek morbiditásának és mortalitásának fő oka, melynek kapcsán az extrém éretlenek (28. gesztációs hét előtt születettek) túlnyomó többsége igényel valamilyen légzésterápiás modalitást (oxigén-szupplementáció, non-invazív légzéstámogatás, invazív lélegeztetés, surfactant terápia)³. Adekvát beavatkozás hiányában a kórkép kiterjedt atelectasiához, ventilációs-perfúziós aránytalansághoz, hypoxiához és progresszív légzési elégtelenséghez vezethet⁴.

A gépi lélegeztetés potenciális veszélyei -akár rövid időtartam esetén is- jól ismertek^{5,6}, míg a profilaktikus non-invazív légzéstámogatás alkalmazása, illetve az endotrachealis intubáció elkerülése szignifikánsan jobb kimenetellel társul koraszülöttekben^{7,8}. Többek között ezen eredmények fényében a koraszülöttek ellátása során előnyben részesítendőek a különféle kevésbé invazív légzésterápiás eljárások, melynek jelentőségét a hazai és a nemzetközi ajánlások egyaránt hangsúlyozzák^{9,10}. Fontos azonban megjegyezni, hogy a korai, profilaktikus nasalis folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP) önmagában történő alkalmazása az RDS-ben szenvedő koraszülöttek mintegy kétharmadában nem elegendő: a korai CPAP mellett sikeresen kezelt koraszülöttekhez képest az ily módon gépi lélegeztetést igénylő betegekben szignifikánsan magasabb a mortalitás és alacsonyabb a szövődménymentes túlélés incidenciája¹¹⁻¹³.

Az exogén surfactant pótlás napjainkban is az RDS kezelésének alapját képezi, melynek alkalmazása évtizedeken át csak invazív lélegeztetés mellett volt kivitelezhető¹⁴. 1992-ben Verder és munkatársai alkalmaztak először vékonykatéteres technikát felületaktív anyag adására RDS-ben szenvedő koraszülöttekben¹⁵. A módszert mintegy egy évtizeddel később újra felfedezve Kribs és csapata tökéletesítette¹⁶. Az általuk kevésbé invazív surfactant adás (less invasive surfactant administration, LISA) névre keresztelt eljárás során a nasalis CPAP mellett spontán légző koraszülöttekben a surfactant beadása laryngoscopia alkalmával, a hangszalagok között a tracheába vezetett vékony katéteren keresztül történik¹⁷. Napjainkban a LISA-t egyre szélesebb körben alkalmazzák, döntően a gépi lélegeztetés elkerüléséből adódó előnyeit számos randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) és metaanalízis bizonyította^{18,19}. Ugyan a kevésbé invazív surfactant adás jelentősen emelte a korai CPAP alkalmazásának sikerességi rátáját, ennek ellenére a kezelt koraszülöttek 23-62%-ánál nem kerülhető el az invazív lélegeztetés, ami kedvezőtlen kimenetellel társul²⁰⁻²⁶. Felmerül a kérdés, hogy milyen technikai és klinikai tényezők befolyásolják a vékony katéterrel végzett surfactant terápia sikerét, illetve, hogy előre lehet-e jelezni annak kimenetelét? Léteznek olyan változók, melyek segítségével azonosítani lehet azokat a koraszülötteket, akiket egyszeri LISA-val eredményesen lehet kezelni? A fentiek megválaszolására tekintettük át a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK), Gyermekgyógyászati Klinika Neonatológiai Tanszékén 2014. január 1. és 2019. december 31. között elvégzett kevésbé invazív surfactant terápiával kapcsolatos betegdokumentációt, illetve a helyi gyakorlatban használt két eszköz alkalmazásával kapcsolatban adatgyűjtést végeztünk. Eredményeink bemutatásán túl értekezésem célja az RDS történetével, patogenezisével, illetve elsősorban a LISA alkalmazására koncentrálva a

kórkép terápiájával kapcsolatos irodalom áttekintése és új, lehetséges kutatási irányok meghatározása.

II. Rövidítések jegyzéke

AaDO ₂	-	alveoláris-artériás oxigén differencia
APC	-	éves százalékos változás (annual percentage change)
BPD	-	bronchopulmonalis dysplasia
CI	-	konfidencia intervallum (confidence interval)
CoE	-	az evidencia bizonyossága (certainty of evidence)
CPAP	-	folyamatos pozitív légúti nyomás (continuous positive airway pressure)
CPAP-F-	-	korai CPAP sikertelensége (CPAP failure, korai CPAP alkalmazása során gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában)
CrI	-	hitelességi intervallum (credible interval)
DE KK	-	Debreceni Egyetem Klinikai Központ
DPPC	-	dipalmitoil-foszfatidilkolin (dipalmitoylphosphatidylcholine)
EUGR	-	extrauterin növekedési reterdáció (extrauterine growth restriction)
ETT	-	endotrachealis tubus
FiO ₂	-	a belélegzett/belélegeztetett levegő O ₂ aránya (fraction of inspired oxygen)
FIP	-	focalis intestinalis perforatio
FRC	-	funkcionális reziduális kapacitás (functional residual capacity)
GH	-	növekedési hormon (growth hormone)
GNN	-	German Neonatal Network
HIF	-	hypoxia indukálta faktor
IGF-1	-	inzulinszerű növekedési faktor-1 (insulin-like growth factor 1)
INSURE-	-	intubálás-surfactant-extubálás (korai extubálás)
IPPV	-	intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (intermittent positive pressure ventilation)
IRS	-	intubációs előkészítettséget jellemző pontrendszer (intubation readiness score)
IQR	-	interkvartilis tartomány (interquartile range)
IVH	-	intraventricularis haemorrhagia
LBW	-	alacsony születési súly (low birth weight)

LISA	-	kevésbé invazív surfactant adás (less invasive surfactant administration)
LU	-	tüdő ultrahang (lung ultrasound)
LUS	-	lung ultrasound score
MAP	-	légúti középnyomás (mean airway pressure)
MV	-	gépi lélegeztetés (mechanical ventilation)
NAC	-	N-acetil-cisztein
NEC	-	enterocolitis necrotisans
NIC	-	neonatólis intenzív centrum
nIPPV	-	nasalis IPPV
NNB	-	kezelendő betegek száma: pozitív változás bekövetkeztéhez minimálisan kezelni szükséges betegek száma (number needed to benefit)
OR	-	esélyhányados (odds ratio)
PBCC	-	fiziológiai alapokon nyugvó köldökellátás (physiological-based cord clamping)
PEEP	-	pozitív kilégzésvégi nyomás (positive end-expiratory pressure)
PIPP-R	-	felülvizsgált koraszülött fájdalom skála (revised premature infant pain profile)
PTX	-	pneumothorax
RCT	-	randomizált kontrollált vizsgálat (randomized controlled trial)
RD	-	kockázati különbség (risk difference)
RDS	-	respirációs distressz szindróma
reLISA	-	ismételt LISA
RFM	-	légzésfunkciós monitorizálás (respiratory function monitoring)
ROP	-	retinopathia prematurorum
ROS	-	reaktív oxigén gyökök (reactive oxygen species)
RR	-	relatív kockázat (relative risk)
RSS	-	légzési elégtelenség súlyossági score (respiratory severity score)
S-ETT	-	surfactant adás endotrachealis intubációt követően korai extubálással vagy anélkül
SGA	-	gestációs korához képest kis súlyú (small for gestational age)
SOPI	-	oxigén szaturációs nyomás index (saturation oxygen pressure index)

- VEGF - vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor)
- VILI - lélegeztetés indukálta tüdőkárosodás (ventilator induced lung injury)
- VLBW - igen kis születési súlyú (very low birth weight)
- VT - légzési térfogat (tidal volume)
- Xrs - reaktancia

III. Irodalmi áttekintés

1. A tüdő fejlődése

A megszületést követően az első légvételekkel párhuzamos tranzíció komplex folyamata során az intrauterin életre jellemző placentaris gázcsere áthelyeződik a tüdőbe²⁷. Az effektív oxigenizációhoz és ventilációhoz elengedhetetlen a tüdők optimális levegőtartama, a gázcsere helyéül szolgáló légzőfelület és az azt körülvevő vascularis hálózat, illetve a gázok diffúzióját lehetővé tevő alveolokapilláris barrier megfelelő fejlettsége^{28,29}. Fiziológias körülmények között az életkor előrehaladtával a légutak dichotom elágazódásainak és a léghólyagcsák septatiojának köszönhetően a terminusra jellemző 30 milliós alveolusszám felnőttkorra tíz-hússzorosára, ezáltal a légzőfelszín mintegy 70m²-re növekszik, mely a csatlakozó kapilláris hálózattal a nyugalmi, körülbelül 250 mL/min oxigén-consumptio és 4 L/min pulmonalis áramlás mellett szélsőséges terhelés esetén akár 5500 mL/min oxigénfelhasználáshoz és 40 L/min kisvérköri flow eléréséhez szükséges kapacitást is képes biztosítani^{28,30-32}.

Köszönhetően az elsősorban egereken kidolgozott molekuláris genetikai és genomikai modelleknek, a tüdő fiziológias és patológias fejlődésével kapcsolatban egyre mélyebb tudásanyag áll rendelkezésre. Ma már jól ismert, hogy a tüdő komplex szerkezetének kialakulásához szükséges hosszanti és térbeli növekedést, a különféle profilerációs, differenciációs és migrációs folyamatokat a légúti epithelium és a környező mesenchyma számos, egymással interferáló, növekedési és transzkripciós faktorok által regulált jelátviteli folyamata szabályozza³³⁻³⁷. Ezek megismerése nemcsak a tüdő fejlődését, illetve a rövid- és hosszútávú légúti morbiditást befolyásoló különféle patofiziológiai folyamatok megértéséhez elengedhetetlen, hanem lehetőséget adhat új terápiás eljárások kidolgozására is²⁸.

A tüdő fejlődése embryonalis, magzati és postnatalis stádiumokra osztható. Az egyes fázisok elsősorban a domináló morfológiai változások alapján kerültek elkülönítésre. Tekintettel arra, hogy ezek kivétel nélkül a proximalis területekről kiindulva haladnak végig a légúti ágrendszerben, az egyes stádiumok egymással jelentős átfedést mutatnak^{28,29}.

A humán tüdőfejlődés embryonalis szakasza a 4-7. gesztációs hetek között zajlik. A fázis kezdetén a tüdő az előbél ventralis felszínén található endodermalis eredetű laryngotrachealis barázdából indul fejlődésnek, melynek proximalis része a primitív nyelőcsőtől dorsoventralisan elválva alakítja ki a tüdőtasakot³⁸. Ebből indul ki a jobb és a bal főbronchus kezdeménye, melyek a splanchnicus mesodermába nyúlva jobb oldalon három, míg bal oldalon két lebenyhörgőre oszlanak. A kialakuló trachea körüli mesenchymalis sejtek különféle kötőszöveti progenitorokká differenciálódnak, melyek osztódásának üteme és iránya a későbbiekben egészen a bronchiolusok szintjéig követi a légutak fejlődését. Szintén mesenchyma eredetű a két rügyszerű főhörgőkezdemény körül megjelenő vascularis plexus, melynek cranialis vége az aorta-tasakhoz, míg a caudalis vége a bal pitvarhoz kapcsolódik. A pulmonalis érképződés folyamata során a légúti eloszlások körül újabb és újabb érgomolyagok keletkeznek, melyből kiinduló angionezis a nyirokerekhez hasonlóan a légutak hossznövekedését követi. Szintén ebben a fázisban, az 5-7. hét között a zsigeri mesodermából alakul ki a lobaris hörgőkezdeményeket körülvevő visceralis pleura, míg a parietalis lemez a somaticus mesoderma képződménye²⁸.

A magzati stádium első, 5-17. gesztációs hét között zajló pseudoglandularis szakasza során a lebenyhörgők dichotomikus eloszlásával a légutak mintegy 16-20 generációja keletkezik³⁹, mialatt a belfelszínüket borító epithelium további differenciáción megy keresztül: megjelennek a basalis-, kehely-, neuroendokrin-, illetve a csillós és a csillóval nem rendelkező

Clara-sejtek²⁸. A környező mesenchymalis eredetű sejtek fibroblastokká, myofibroblastokká, simaizomsejtekké és chondrocytákká differenciálódnak, melyek a későbbiekben a légutak proximális részét körülvevő porcokat és izmokat fogják alkotni. A kontraktilis elemek spontán összehúzódásai által keltett peristalticus hullámok a 10. gesztációs héten megjelenő légzőmozgásokkal együtt ritmikusan a bronchusok distalis részébe pumpálják a légutakat kitöltő folyadékot^{28,40,41}. Az így kialakuló nyomásváltozások és nyíróerők nem csak a légutak morphogenesisét indukálják, hanem a transpulmonalis folyadék termelődését szabályozva a fejlődés ütemének kontrolljában is jelentős szereppel bírnak⁴¹⁻⁴⁴.

A magzati stádium canalicularis szakában (16-26. gesztációs hét) a légúti epithelium differenciálódásával elkülönülnek a konduktív, illetve a respiratoricus légutak. A bronchialis ágrendszer, az azt kísérő vascularis és lymphaticus elemek kifejezett hossznövekedése, illetve az acinusok megjelenése kapcsán kialakuló kompresszió a mesenchymalis sejtek apoptosist indukálja²⁸. A differenciálatlan epithelialis köbhám sejtjeinek sorsa ugyan már korábban eldőlt³⁸, azonban ebben a szakban jelennek meg a később a sacculusokat, illetve az alveolusokat bélelő I. típusú, illetve az általában három alveolaris septum találkozásánál fellelhető II. típusú pneumocyták. Utóbbiak röviddel megjelenésüket követően, a 22-24. hét között kezdik meg a surfactant termelését, mely mellett az I. típusú pneumocyták progenitoraiként a légúti hám későbbi folyamatos megújulásáért is felelősek^{28,45}. A canalicularis szak során a kapillárisok körbeveszik a differenciáció során elvékonyodó epitheliumot, kialakítva ezzel a vér-levegő gát egységét²⁸. A fázis vége felé közeledve, a 23-24. gesztációs hét környékén világra jövő koraszülöttek tüdeje már alkalmas lehet az életben maradáshoz szükséges mértékű gázcsere biztosítására²⁹.

A humán tüdő fejlődésének következő, úgynevezett saccularis fázisa a 24-36. gesztációs hetek között megy végbe²⁸. A szakasz során a már korábban kialakult canaliculusok distalis vége hosszirányban megnyúlva, illetve kiszélesedve hozza létre a későbbi alveolusok fejlődésének alapjául szolgáló sacculusokat, melyek falát a környező mesenchyma párkányszerűen bedomborítja. Az ily módon kialakult primer septumok a későbbi alveolarizáció alapját képezik, belfelszínüket döntően I. típusú pneumocyták borítják, lefutásukat szorosan a septalis felszínhez közel haladva követik a kettős kapilláris hálózat kialakításáért felelős vascularis elemek. A fenti változásokkal párhuzamosan a II. típusú pneumocyták érése felgyorsul, illetve azok surfactant termelése jelentős mértékben fokozódik. A sacculáris szak végéhez közeledve a csökkent kollegéndepozíció révén a septumok elvékonyodnak, azokban megjelennek az alveolarizációt előkészítő, elasztikus rostokat termelő simaizom prekursorok²⁸.

A 36. gesztációs héttől egészen a felnőttkorig tartó alveolaris stádiumban befejeződik a pneumocyták differenciációja, illetve a szekunder septumok megjelenésével a légzőfelszín mintegy hússzorosára növekszik, a kapilláris hálózat a léghólyagcsák falának kifejlődésével elveszti addigi kettőzött jellegét, ezáltal kialakítva a felnőttkorra jellemző pulmonalis vascularis struktúrát²⁸. Az elmúlt közel 20 évben kifejlesztett, az alveolaris struktúra vizsgálatát lehetővé tevő modellek, illetve magas felbontású computer tomográfiás és mágneses rezonanciás képalkotó eljárásoknak köszönhetően ma már tudjuk, hogy a korábban szőlőfürtszerűen elhelyezkedő, egymástól izolált, csaknem gömbszerűnek gondolt alveolusok alakja sokszögű, irreguláris, légterük gyakran kommunikál perforációs nyílásokon keresztül a szomszédos alveolusokkal, illetve azok fiziológiai körülmények között a környező kötőszöveti elemekkel és egymással összefüggve szabálytalan elrendeződésben, a lehető

leghatékonyabban töltik ki a rendelkezésre álló teret⁴⁶⁻⁴⁹. Ezek a felismerések nem csak a légzés és lélegeztetés során végbemenő fizikai folyamatok, hanem a különféle, elsősorban terápiás céllal bejuttatni kívánt mikropartikulumok depozíciójának megértéséhez is hozzájárulhatnak^{28,48}.

2. Pulmonalis surfactant

A pulmonalis surfactanttal kapcsolatos kutatások kezdetei egészen a 20. század első harmadáig nyúlnak vissza⁵⁰, napjainkra jelentős mennyiségű ismeretanyag gyűlt össze annak struktúráját, illetve funkcióját illetően.

A II. típusú pneumocyták által termelt, az alveoláris térbe szekretált surfactant vékony filmet képezve drámaian, 37⁰C hőmérsékleten, mintegy 70mN/m-ről 20-25mN/m-re, belégzés végén megközelítőleg 5mN/m-re csökkenti a felületi feszültséget a distalis légutak epitheliumának felszínén elhelyezkedő folyadék-levegő határon, ami -különösen kilégzés végén- kritikus szereppel bír az alveoluscollapsus megelőzésében, ezáltal a funkcionális reziduális kapacitás (FRC) stabilizálásában⁵¹.

A surfactant összetételének mintegy 90%-át képezik a különböző, felületaktív tulajdonságokat biztosító lipid komponensek, melyek mintegy felét dipalmitoil-foszfadililkolin (DPCC), harmadát telítetlen foszfadililkolin, a fennmaradó részét pedig foszfadil-glicerol, illetve más foszfolipidek, koleszterin és neutrális lipidek adják⁵². A surfactant fehérjék alapvetően befolyásolják a teljes film stabilitását és fizikai jellemzőit, ugyanis a különféle összetevők aránya nem csak a keverék olvadáspontját, hanem annak a folyadék-levegő határfelülethez való adszorpciójának kinetikáját is meghatározzák^{53,54}. A kollektinek családjába tartozó hidrofil SP-A és SP-D fehérjék szénhidrátfelismerő domainjein keresztül

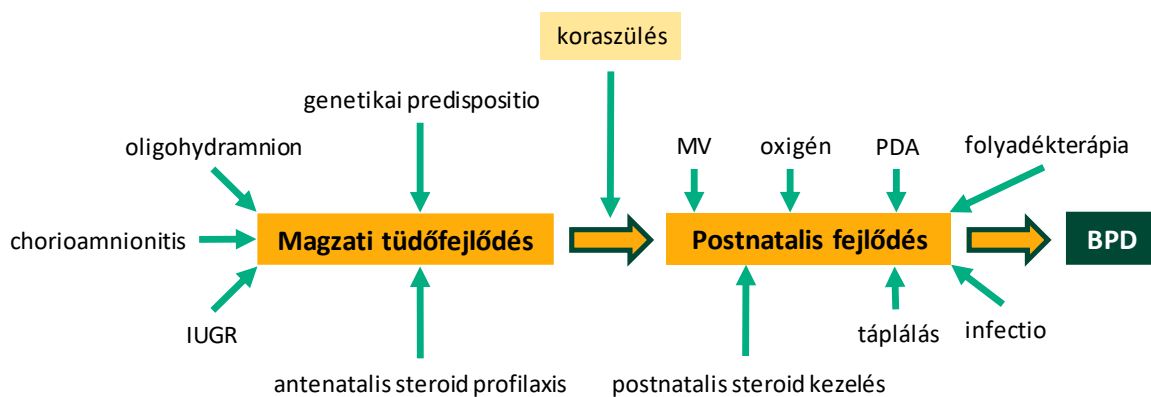
számos mikroorganizmust, allergént és szervesen mikropartikulumot megkötve nem csak a természetes immunitás fontos elemét képezik^{55,56}, hanem a surfactant metabolizmusában is központi szerepet játszanak⁵⁷. A hidrofileknél kisebb méretű hidrofób SP-B és SP-C fehérje fő feladata a surfactant membrán alveolus-levegő határfelülethez való adszorpciójának elősegítése, illetve a lipid mono- és bilayer struktúra be- és kilégzés alatti stabilizálása^{58,59}. Előbbi hiánya az étellel összeegyeztethetetlen állapotot eredményez⁶⁰, míg utóbbi rendellenességei súlyos, krónikus légúti patológiákhoz vezetnek⁶¹⁻⁶³.

A felületaktív anyag szintézisét számos hormon, transzkripció faktor, illetve endogén és exogén steroid befolyásolja^{51,52}. A surfactantban lévő lipideket és fehérjéket a II. típusú pneumocyták speciális lamellaris testekbe állítják össze, ahol bilayert képezve rendkívül szorosan, párhuzamos vagy koncentrikus lefutású formában kerülnek tárolásra. A felületaktív anyag a lamellaris testek, illetve a II. típusú pneumocyták membránjának fúziójával kerül az alveolaris térbe, ahol az adszorpció kezdeti lépéseként az addigi formációból kalcium jelenlétében az SP-A, illetve az SP-B tubuláris struktúrába rendezi a lipid komponenseket, majd ezt követően -eddig nem teljesen ismert módon- veszi fel végleges formáját a surfactant film^{52,64}. A surfactant katabolizmusát az alveolaris makrofágok, illetve a II. típusú pneumocyták végzik. A folyamat során az alkotóelemek mintegy 90%-a újrahasznosul⁶⁵. Patofiziológiai szempontból fontos megjegyezni, hogy a surfactant szintézis, tárolás és szekréció folyamata néhány órát vesz igénybe¹⁴. Koraszülöttekben a surfactant biofilm féléletideje megközelítőleg három nap; illetve érett újszülöttek surfactant rezervje mintegy 100mg/kg mennyiséget tesz ki, míg koraszülöttekben ez az első életnapon mindez csupán 4-5mg/kg¹⁴.

3. Bronchopulmonalis dysplasia

A bronchopulmonalis dysplasiát (BPD) Northway és munkatársai 1967-ben írták le, mint RDS miatt tartósan gépi lélegeztetésben részesülő koraszülöttekben kialakuló légzőszervi megbetegedést⁶⁶, melynek jellegzetes radiológiai képéhez akut és krónikus inflammáció, fibrosis, illetve hörgő simaizom-hypertrophia együttese társul⁶⁷. A BPD napjainkban is a koraszülöttség egyik leggyakoribb szövődménye, a perinatális ellátás (antenatalis corticosteroid profilaxis, szülőszobai ellátás, oxigén-szupplementáció, exogén surfactant kezelés, tüdőprotektív lélegeztetési modalitások és stratégiák, non-invazív légzéstámogatás stb.) fejlődése kapcsán nem csak az érintett populáció összetétele, hanem a betegség megjelenése és lefolyása is jelentősen megváltozott⁶⁸. Míg a korábbi, döntően a 28. gestációs hét után született koraszülöttekben megfigyelt, úgynevezett régi típusú vagy „old” BPD patogenezisében a mechanikus trauma és az oxigéntoxicitás talaján, a már kifejlődött struktúrákban bekövetkezett lélegeztetés indukálta tüdőkárosodás (ventilator induced lung injury, VILI) dominál, addig a tüdő fejlődésének kései canalicularis és korai saccularis fázisában született extrém éretlen koraszülöttek „új típusú” BPD-jének középpontjában a megváltozott, illetve károsodott tüdőfejlődés áll⁶⁸. Ezekben a betegekben a szövettani képet az elasztikus elemek fokozott termelődése, az interstitium megvastagodása, csökkent septatio, kevesebb és nagyobb méretű alveolusok, összességében kisebb gázcsere-re képes légzőfelület, diszregulált angiogenesis és megvastagodott muscularis rétegű arteriolák jellemzik⁶⁹⁻⁷¹. A „rég” és az „új” típusú BPD két megjelenési formája, azaz az akut és krónikus inflammáció, fibrosis, vascularis simaizom-hypertrophia, illetve a csökkent alveolarizáció és érképződés együttese figyelhető meg súlyos BPD-vel túlélő koraszülöttekben⁶⁸.

A BPD incidenciája az extrém éretlen koraszülöttek túlélésének javulásával szinkron emelkedik⁷²⁻⁷⁵. A kórkép elsősorban a legéretlenebbeket veszélyezteti: míg a 28. gesztációs héten született koraszülöttek mintegy 20%-ánál, addig a 22-24. hét között született, 36. hétig túlélő alcsoport 80%-ánál kerül leírásra a BPD diagnózisa⁷⁶. Fontos megjegyezni, hogy a hosszútávú légzőszervi és pulmonalis vascularis morbiditás mellett különösen a súlyos BPD rossz neurológiai és pszichomotoros kimenetellel társul⁷⁷⁻⁷⁹, éppen ezért rendkívül fontos, hogy a leginkább veszélyeztetett populáció ellátásában a rövidtávú, elsősorban az alapvető életfunkciók stabilizálása mellett a kórkép megelőzésére is kellő figyelem forduljon. A BPD multifaktoriális betegség, kialakulását a koraszülöttségen túl számos prenatális, illetve posztnatális és genetikai predisponáló tényező határozza meg⁸⁰. Mindamellet, hogy a kórkép patogenezisében részt vevő etiológiai tényezők döntő többsége -a lélegeztetés és az O₂-adagolás kivételével szinte mind- a klinikus kontrollján kívül esik, így azok megismerése elengedhetetlen a hatékony prevenció érdekében (1. ábra).



1. ábra: A bronchopulmonalis dysplasia patogenezise (MV - gépi lélegeztetés, PDA - nyitott ductus arteriosus, BPD - bronchopulmonalis dysplasia, IUGR - intrauterin növekedési retardatio).

3.1. Koraszülöttség

A koraszülöttség és az alacsony születési súly a BPD két legerősebb prediktora, az előfordulás és a súlyosság egyaránt mindkettővel fordítottan arányos⁸⁰, ennek megfelelően az érintett betegek döntő többsége az extrém éretlenek köréből kerül ki^{1,81}. Ennek oka egyrészt

a tüdő strukturális fejletlenségében keresendő, másrészt a következményes surfactant hiány, a csökkent compliance, az éretlen antioxidációs mechanizmusok, illetve a transzpulmonalis folyadék inadekvát clearance-e is hozzájárul koraszülöttek tüdejének sebezhetőségéhez^{80,81}.

3.2. Fiú nem

A fiú koraszülöttekben magasabb a BPD kockázata, mint az azonos terhességi korú és születési súlyú leányokban^{80,82-84}. Az EPICure vizsgálatokban túlélő fiúknál több mint kétszer nagyobb valószínűséggel alakult ki BPD⁸³. Egy 34. gesztációs hét előtt született 401-1500 gramm súlyú, RDS-ben szenvedő, surfactanttal kezelt, intubált, lélegeztetett koraszülöttek inhalációs nitrogén-monoxid kezelésével kapcsolatos randomizált, placebo kontrollált klinikai vizsgálat adatainak szekunder elemzése alapján a vizsgálatába bevont koraszülöttek körében a BPD vagy a halálozás összetett kimenetel korrigált esélye közel ötször magasabb volt a fiúk körében⁸⁴.

3.3. Antenatális steroid profilaxis

Az antenatális corticosteroid (ACS) profilaxis napjaink prenatális ellátásának alappilléret képezi^{85,86}. A kezelés többek között felgyorsítja az I. és a II. típusú pneumocyták érését, transzkripciós és poszttranszkripciós mechanizmusokon keresztül fokozza a surfactant termelést, megemeli a pulmonalis β -receptorok számát, illetve preklinikai vizsgálatok eredményei alapján javítja a tüdő compliance-t és az exogén felületaktív anyagra adott terápiás választ⁸⁷⁻⁹⁰. Annak ellenére, hogy a komplett steroid profilaxis szignifikánsan csökkenti a perinatális és a neonatális mortalitást, az RDS, az intraventricularis haemorrhagia (IVH) és az enterocolitis necrotisans (NEC) incidenciáját, továbbá javítja a fejlődésneurológiai kimenetelt, a BPD előfordulását érdemben nem befolyásolja⁹¹⁻⁹⁵. Jelenlegi legjobb tudásunk

szerint bizonytalan, hogy utóbbi megállapítás a születés előtti corticosteroidok BPD-re gyakorolt jótékony hatásának valódi hiányára vagy az adott kimenetel adekvát vizsgálatához szükséges statisztikai erő hiányára vezethető vissza.

Intrauterin növekedési retardáció – A magzati növekedési retardáció a BPD independens rizikófaktora koraszülöttekben⁹⁶⁻⁹⁸. Egy 2255, 33. gesztációs hét előtt született koraszülöttek bevonásával végzett eset-kontroll vizsgálat eredményei szerint az intrauterin retardációtól szenvedő koraszülöttek körében a BPD incidenciája több, mint kétszerese volt a koruknak megfelelő születési súllyal rendelkező betegekéhez képest⁹⁹.

3.4. Anyai dohányzás

A rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy az anyai dohányzás fokozza a BPD kockázatát^{100,101}. A 34. gesztációs hét előtt született, 500-1250 gramm születési súlyú koraszülöttek (n=587) prospektív, longitudinális vizsgálata során a koraszülés előtti anyai dohányzás kétszeres BPD rizikóval, szignifikánsan hosszabb gépi lélegeztetéssel és non-invazív légzéstámogatási igénnyel, továbbá több gyermekkori légzőszervi szövődménnyel társult⁷⁶.

3.5. Chorioamnionitis

A BPD és a chorioamnionitis kapcsolatának hipotézise azon a megfigyelésen alapszik, mely szerint a magzatvíz interleukin-6, tumor necrosis faktor-alfa, interleukin-1 β és interleukin-8 medián koncentrációja szignifikánsan magasabb volt azoknál a koraszülötteknél, akiknél később BPD alakult ki, mint akiknél nem alakult ki szövődmény¹⁰². Annak ellenére, hogy több, későbbi vizsgálat eredménye is azt sugallja, hogy ok-okozati összefüggés van az antenatális fertőzések¹⁰³⁻¹⁰⁵, illetve a BPD között, továbbra sem tisztázott, hogy az anyai chorioamnionitis valóban növeli-e a BPD kockázatát^{80,106}. A kérdés megválaszolását célul

kitűző metaanalízisek elkészítését jelentősen megnehezíti az egyes vizsgálatok felépítése, a vizsgált populációk, az alkalmazott BPD és chorioamnionitis definíciók, illetve a betegellátás heterogenitása okozta torzítás¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

3.6. A születési hely neonatológiai ellátásának szintje, primer transzport

Az alacsonyabb szintű ellátóhelyekhez viszonyítva a tercier központokban született koraszülöttek mortalitása alacsonyabb¹¹⁰⁻¹¹². Az ellátás centralizálásának a BPD előfordulására gyakorolt hatása továbbra sem tisztázott teljes mértékben. Több közlemény szerint az intrauterin transzport után születettekhez viszonyítva a BPD kockázata magasabb a posztnatális szállításban részesülőkhöz¹¹³⁻¹¹⁵. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezekben a vizsgálatokban a BPD esélyhányadosát nem tudták az egyéb rizikótényezőkhöz (pl.: születési súly, gesztációs idő, IUGR, anyai morbiditások, magzati veszélyállapot miatt elmaradt in utero transzport) igazítani, illetve nem hanyagolható el a szállítási trauma kóroki szerepe sem¹¹⁶.

3.7. Gépi lélegeztetés

A gépi lélegeztetés következtében fellépő VILI háttérében a korábbi feltételezésekkel ellentétben elsősorban nem a barotrauma, hanem döntően a nagyobb tidal volumenek leadása kapcsán létrejövő volutrauma áll^{5,117}. Az invazív lélegeztetés potenciális veszélyei - akár rövid időtartam esetén is- jól ismertek^{5,6}. Azokban az extrém éretlen koraszülöttekben, akik a hetedik posztnatális napon gépi lélegeztetésben részesülnek, a BPD rizikója kifejezetten magas¹¹⁸, míg a profilaktikus non-invazív légzéstámogatás alkalmazása, illetve az endotrachealis intubáció következményes elkerülése szignifikánsan jobb kimenetellel társul^{7,8}. Ezen eredmények fényében a neonatológiai ellátásban számos forradalmi változás történt, többek között csökkent a mechanikus lélegeztetés alkalmazásának a gyakorisága,

illetve az átlagos hossza¹¹⁹. Ettől függetlenül a jelenlegi ellátási lehetőségek mellett az extrém kis születési súlyú koraszülöttek 30-80%-a igényel gépi lélegeztetést neonatológiai ápolása során, ami miatt kiemelt fontossággal bírnak a tüdőprotektív lélegeztetési stratégiák, illetve a mihamarabbi sikeres extubációt elősegítő terápiás beavatkozások^{3,120,121}.

3.8. Oxigén toxicitás

Az oxigén létfontosságú az élethez, de annak excesszív jelenléte kapcsán kialakuló oxidatív stressz, illetve a hypoxia-reoxigenizációs károsodás számos szövet és szerv közül elsősorban a tüdőt és a cardiovascularis rendszert érinti (pl.: ereződés-érújdonképződés, ductus arteriosus és pulmonális perfúzió)¹²². Ma már jól ismert, hogy a szövődményekért a koraszülöttek éretlen antioxidáns kapacitását meghaladó mértékben keletkező cytotoxicus reaktív oxigén metabolitok (reactive oxygen species, ROS) a felelősek^{80,123,124}. Extrém éretlen koraszülöttekben a megszületést követően az első két hétben alkalmazott oxigén-szupplementáció kumulatív dózisa szoros összefüggést mutat a BPD incidenciájával¹²⁵. A hyperoxia excesszív ROS produkciót, illetve következményes oxidatív stresszt és inflammációt vált ki, ami károsítja az antioxidáns védekezési mechanizmusokat, továbbá kedvezőtlenül befolyásolja az alveolarizációt, illetve többek között a pulmonalis angiogenesis folyamatát is¹²⁶⁻¹²⁸. Mindezek mellett a koraszülöttek egy jelentős populációja az éretlen centrális légzésszabályozás következtében átmeneti hypoxiás inzultusokat szenved el¹²⁹, melyek által kiváltott válaszban kulcsfontosságúak a különféle hypoxia indukálta faktorok (HIF)¹³⁰. A hypoxia gátolja számos gén, többek között növekedési faktorok (pl.: vascularis endothelialis növekedési faktor - VEGF) expresszióját befolyásoló HIF1- α degradációját, ami a BPD pathogenezisében központi szerepet játszó proinflammatorikus kaszkád aktiválódásához, illetve ROS képződéshez vezet^{127,131,132}.

3.9. Postnatalis fertőzések

Több retrospektív és prospektív obszervációs klinikai vizsgálat megerősítette azt a hipotézist, miszerint a neonatális szepszis a BPD independens rizikófaktora¹³³⁻¹³⁶. Bár a fertőzések BPD kialakulásában közrejátszott szerepe nem teljes mértékben ismert, egyre több bizonyíték utal arra, hogy a szisztémás gyulladási válasz az érpermeabilitás fokozódásán, következményes alveolaris sérülésen keresztül zavarhatja meg az alveolarizáció folyamatát^{137,138}. Az infekciós ártalmak közül kiemelt figyelem övezi a Mycoplasmataceae családba tartozó *Ureaplasma urealyticum*-ot. A női urogenitális traktus egyébként tünetmentes kolonizációja számos szülészeti és perinatális szövődménnyel (meddőség, chorioamnionitis, halvaszületés, koraszülés, perinatális morbiditások és mortalitás) hozható kapcsolatba^{139,140}. A vertikális transzmisszió útján kialakult krónikus fertőzés és inflammáció a fejlődő tüdő szignáltranszdukciós útvonalainak alterálásával gátolja a septatio és az alveolarizáció folyamatát, illetve az elasztikus elemek fokozott depozícióján keresztül progresszív fibrosist okoz^{140,141}. 39 klinikai vizsgálat metaanalízise alapján a koraszülöttek légúti *Ureaplasma urealyticum* kolonizációja a kolonizáció nélküliekhez viszonyítva szignifikánsan magasabb BPD incidenciával társul¹⁴². Az azithromycin kezelés *Ureaplasma* kolonizáció nélküli túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló randomizált kontrollált vizsgálat eredményei (BPD nélküli túlélés az intervenciós csoportban 50% vs 18% a placebo csoportban) ígéretesnek tűnnek¹⁴³, de a BPD rizikójának csökkentésére végzendő veszületett kolonizáció rutinszerű eliminációjának potenciális előnyeit, illetve hátrányait tekintve még kevés az adat, a kérdés megválaszolására további vizsgálatok szükségesek¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

3.10. Ductus arteriosus

A korai posztnatális szakban az éretlenség kapcsán alacsony plazma oncoticus nyomás, illetve fokozott kapillaris permeabilitás hemodinamikailag szignifikáns bal-jobb shunttel társulva jelentős interstitialis és alveolaris ödemához vezethet, mely súlyosbíthatja az RDS lefolyását¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Az akut hatások mellett a tartósan magas kisvérköri perfúzió kiváltotta inflammáció egyrészt jelentős intima fibrosishoz és media hypertrophiához^{150,151}, másrészt az endothelin-1, a vascularis endothelialis növekedési faktor és a transzformáló növekedési faktor- β szignáltranszdukciós útvonalaira gyakorolt hatásával a pulmonalis vasculatura fejlődését, illetve a septatio és az alveolarizáció folyamatát is kedvezőtlenül befolyásolja¹⁵²⁻¹⁵⁵. Annak ellenére, hogy a fenti, döntően preklinikai kutatási eredmények arra utalnak, hogy a megnövekedett áramlás és nyomás a fejlődő pulmonalis érrendszerben súlyos morfológiai és funkcionális változásokat idézhet elő az éretlen tüdőben, még mindig nincs meggyőző klinikai bizonyíték a nyitott ductus arteriosus (PDA) kóroki szerepére a BPD patogenezisében⁸⁰. Számos vizsgálat igazolta a hemodinamikailag jelentős PDA és a BPD társulását, azonban ezek nem alkalmasak az ok-okozati kapcsolat igazolására^{82,156-158}. Tovább bonyolítja a képet, hogy egy friss, 47 vizsgálat adatait feldolgozó metaanalízis eredménye szerint a PDA kezelése nem befolyásolja a BPD incidenciáját koraszülöttekben¹⁵⁹. A különféle preklinikai és klinikai vizsgálatok közötti ellentmondásnak feltehetően két oka van. Egyrészt az alkalmazott definíciók, ductus kezelési stratégiák heterogenitása jelentős torzítást okoz¹⁵⁹, másrészt a PDA-val kapcsolatos légúti morbiditást nemcsak közvetlenül a pulmonalis overperfúzió akut és krónikus szövődményei okozzák, hanem annak alakulásában jelentős szerepe van az érintett populációban gyakran szükséges tartós invazív lélegeztetésnek és oxigén-

szupplementációnak, melyek fontos zavaró tényezővé válnak a PDA és a BPD fokozott kockázata közötti összefüggés vizsgálatában⁸⁰.

4. Az RDS története

1903-ban Hochheim, két légzési elégtelenségben elhunyt újszülött esete kapcsán írta le a hyalinmembrán betegséget, melynek kialakulását a magzatvíz esetleges aspirációjával magyarázta¹⁶⁰. 1929-ben von Neergaard német születésű fiziológus sertéstüdőn végzett vizsgálatai során ismerte fel, hogy a felületi feszültség csökkentése kritikus szereppel bír az alveolusok stabilizálásában, illetve a tüdő tágulékenységének megőrzésében⁵⁰. Mintegy másfél évtizeddel később, Thannhauser és munkatársai figyelték meg, hogy a többi szövethez és szervhez képest a tüdők DPCC tartalma szokatlanul magas, de annak szerepét nem sikerült felismerniük¹⁶¹. 1947-ben Gruenwald halvaszületett, illetve elhunyt újszülötteket vizsgálva ismerte fel, hogy a felületi feszültség akadályozza a tüdők levegővel történő felfújását, illetve hogy a felületaktív anyagok csökkentik az ehhez szükséges nyomás mértékét¹⁶².

Az elmúlt évszázad 50-es éveiben, a hidegháború fegyverkezési versenyében, egymástól függetlenül több kutatócsoport is vizsgálta a különféle ideggázok tüdőre gyakorolt hatását. 1955-ben Pattle¹⁶³, míg 1957-ben Clements publikálta az alveolusok felszínét borító, felületi feszültséget csökkentő anyag jelenlétével kapcsolatos megfigyeléseit¹⁶⁴, utóbbi a „blend of surface active agent” szavak felhasználásával vezette be a surfactant elnevezést. Eredményeikre felfigyelve kezdte meg vizsgálatait Avery és Mead, akik az RDS-ben elhunyt koraszülöttek tüdejében észlelt, a nem légzőszervi okok miatt elhalálozott kontrollokéhoz képest magasabb felületi feszültséget a koraszülöttséggel, illetve a kis születési súllyal kapcsolatos surfactant hiánnyal magyarázták¹⁶⁵. Az RDS patogenezisének megismerésében

úttörőnek számító felismerésük azonban nem váltott ki különösebb érdeklődést a szakmában, egészen egy négy évvel később bekövetkezett tragikus eseményig.

1963. augusztus 7-én Jacqueline Bouvier Kennedy-nél, a néhai John Fitzgerald Kennedy amerikai elnök feleségénél a 34. gesztációs héten sürgősségi császármetszés elvégzésére volt szükség. Tekintettel arra, hogy akkoriban semmilyen terápiás lehetőség nem állt rendelkezésre, Patrick névre keresztelt koraszülött fiuk a megszületését követő második napon RDS-ben életét veszítette. A sajnálatos eseményt óriási médiafigyelem kísérte. A koraszülöttség és a kapcsolódó magas halálozás problémája bekerült a köztudatba, az illetékes döntéshozók pedig addig páratlan finanszírozást biztosítottak az RDS-sel kapcsolatos kutatásokra, illetve a különféle terápiás eljárások kifejlesztésére.

1964 és 1967 között két munkacsoport párhuzamosan vizsgálta a DPCC aeroszol hatékonyságát RDS-ben szenvedő koraszülöttekben. Az intervenció azonban nemcsak hatástalannak bizonyult, hanem esetenként tovább súlyosbította a kórkép lefolyását^{166,167}. A kedvezőtlen eredmények átmenetileg jelentősen visszavetették a surfactant-kutatást, azonban a következő évtized számos áttörő felfedezést hozott. 1972-ben az Enhörning és Robertson vezette munkacsoport igazolta, hogy az általuk izolált természetes surfactant készítmény csökkentette a koraszülött nyulakban kialakult RDS súlyosságát¹⁶⁸. 1973-ban King vezetésével sikerült első alkalommal kimutatni a surfactant film fehérje komponenseinek jelenlétét¹⁶⁹, míg az évtized második felében Adams és csapata kezelt sikeresen RDS-ben szenvedő bárányokat szarvasmarha eredetű felületaktív anyaggal¹⁷⁰. Az exogén surfactant humán felhasználásával kapcsolatos első közlemény 1980-ban jelent meg¹⁷¹. Fujiwara és munkatársai áttörő eredményeinek köszönhetően ezt követően számos természetes, illetve szintetikus készítménnyel (1. táblázat) történt klinikai vizsgálat^{14,172,173}, melyek közül

kiemelendő a gyártási technológiát gélkromatográfia alkalmazásával forradalmasító, ezáltal a készítmény tisztaságát és koncentrációját új szintre emelő, Crustedt és Robertson által kifejlesztett poractant alfa¹⁷⁴. A CHF5633 az első olyan teljesen szintetikus felületaktív anyag készítmény, mely kétféle humán rekombináns surfactant fehérjét (SP-B és SP-C) is tartalmaz. Az ígéretes preklinikai¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ és fázis 1¹⁷⁸ vizsgálatokat követően elvégzett multicentrikus, randomizált kontrollált vizsgálat során a poractant alfához hasonlítva a szer alkalmazása egyformán biztonságosnak és hatásosnak bizonyult RDS-ben szenvedő koraszülöttekben¹⁷⁹, azonban a széleskörű alkalmazáshoz további vizsgálatok szükségesek.

1. táblázat: Az eddig forgalomba került surfactant készítmények listája

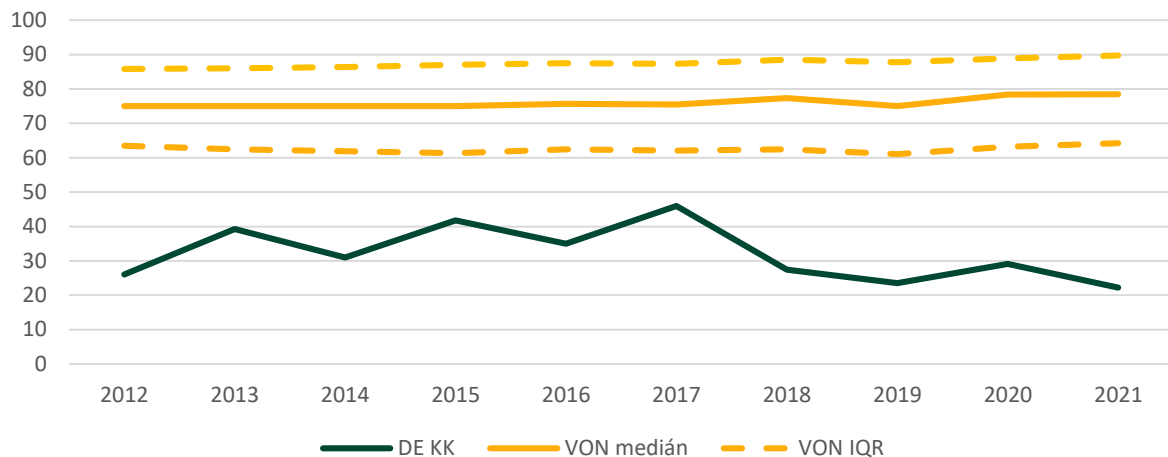
generikus név (kereskedelmi név)	forrás	gyártó	ajánlott dózis
pumactant (Alec)	szintetikus	Britannia (Egyesült Királyság)	jelenleg nincs forgalomban
bovactant (Alveofact)	szarvasmarha	Lyomark (Németország)	50 mg/kg (1.2 mL/kg)
bovine lipid extract surfactant (BLES)	szarvasmarha	BLES Biochemicals (Kanada)	135 mg/kg (5mL/kg)
poractant alfa (Curosurf)	sértés	Chiesi (Olaszország)	100-200 mg/kg (1.5-2.5 mL/kg)
colfosceril palmitate (Exosurf)	szintetikus	GlaxoSmithKline (USA)	64 mg/kg (5mL/kg)
calfactant (Infrasurf)	szarvasmarha	ONY Inc. (USA)	105 mg/kg (3 mL/kg)
surfactant-TA (Surfacten)	szarvasmarha	Tokyo Tanabe (Japán)	100 mg/kg (3.3 mL/kg)
lucinactant (Surfaxin)	szintetikus	Discovery Labs (USA)	174 mg/kg (5.8 mL/kg)
beractant (Survanta)	szarvasmarha	Ross Labs (USA)	100 mg/kg (4 mL/kg)

A prenatális ellátás, a szülőszobai állapotstabilizáció, illetve a neonatológiai intenzív terápia intervencióinak fejlődése, a gépi lélegeztetés potenciális veszélyeinek felismerése kapcsán a surfactant kezelés indikációja, időzítése és módszerei jelentős változásokon mentek át az elmúlt bő három évtizedben, mégis napjainkban is ez a módszer a leghatékonyabb, illetve a legerősebb bizonyítékokon alapuló terápiás modalitás RDS-ben^{14,17}.

5. Az RDS epidemiológiája

Az RDS előfordulási gyakorisága a gesztációs kor csökkenésével növekszik. A rendelkezésre álló adatok alapján a 34. gesztációs hét után születettek mintegy 5%-ában, a 28-34. hét között születettek 30%-ában alakul ki RDS². A kórkép kockázata az extrém éretlen koraszülöttek populációjában a legmagasabb: ebben a korcsoportban az előfordulása 60-98% közötti^{1,2,180}. Fontos megjegyezni, hogy a pontos incidencia nem ismert, ugyanis az azzal kapcsolatos adatokat feltehetően jelentősen torzítja a különféle klinikai vizsgálatokban alkalmazott diagnosztikai kritériumok sokszínűsége, illetve a neonatológiai ellátás evolúciója (pl.: profilaktikus surfactant adás, röntgen felvételek és artériás vérgáz mintavételek számának csökkenő tendenciája) is. A jelenség kapcsán Bancalari és Jobe a következőképpen fogalmazott: "There is no clinically acceptable way to securely diagnose surfactant deficiency. The RDS diagnosis is imprecise at best because many of these infants are intubated and ventilated shortly after birth and are given surfactant. These interventions can mask the clinical and radiographic signs of RDS"¹⁸¹. Az RDS kórisméjével kapcsolatos nehézségeket jól tükrözik a DE KK Neonatológiai Tanszékének, illetve Vermont Oxford Network (VON) centrumainak adatai (2. ábra). A VON definíciója szerint az RDS diagnózisához két feltételnek kell teljesülnie: centrális cyanosis és/vagy klinikailag szignifikáns oxigenizációs zavar (oxigén-szupplementáció és/vagy légzéstámogatás szüksége az artériás parciális oxigén nyomás 50 Hgmm feletti értéken való tartásához), illetve tüdőök csökkent levegőtartama mellkasröntgen felvételen. Az adatrögzítés standardjai szerint egyik kritérium teljesülésének hiányában, még egyértelmű klinikum esetén sem lehet az adott esetet RDS-ként kódolni. Az adatgyűjtésben részt vevő centrumok többségével ellentétben tanszékünkön a non-invazivitásra törekvő szemléletnek megfelelően sem az artériás vérgáz vizsgálat, sem a röntgen felvétel elkészítése

nem képezi a rutin koraszülött ellátás részét, mely a VON-szerinti RDS definíció alapján a hálózat mediánjánál lényegesen alacsonyabb incidenciát eredményezett (2. ábra).



2. ábra: Az RDS százalékos előfordulása 1500 gramm alatti születési súlyú és/vagy 33. gesztációs hét előtt született koraszülöttekben. A zöld szín a DE KK Neonatológiai Tanszék, a sárga a VON centrumok adatait (folytonos - medián, szaggatott - interkvartilis tartományt (IQR)) jelöli. (forrás: <http://nightingale.vtoxford.org>).

6. Az RDS patofiziológiája

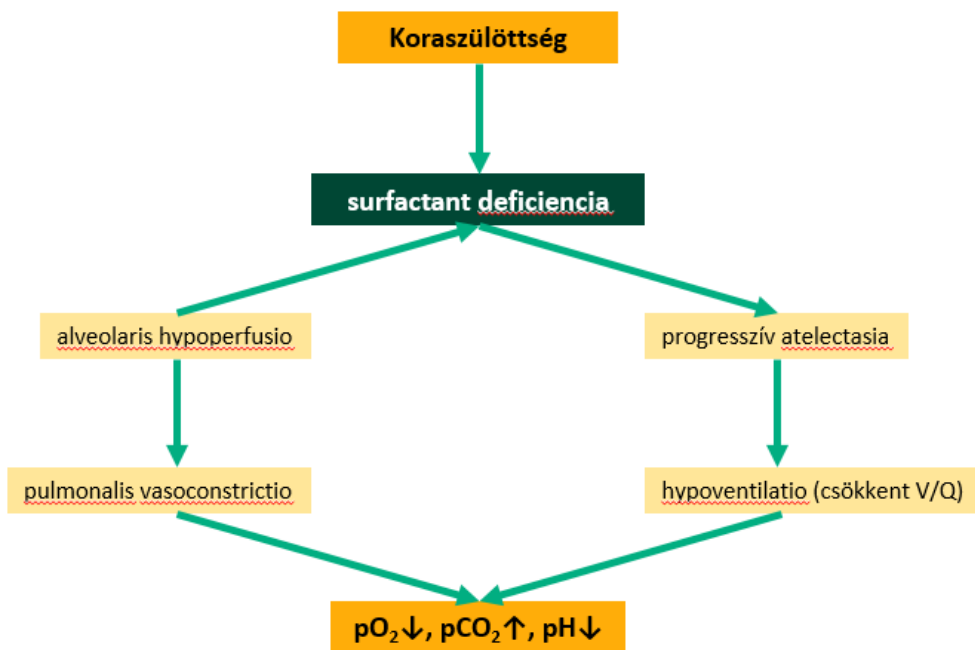
Az RDS kialakulásának hátterében elsősorban primer surfactant deficiencia, illetve a respiratoricus rendszer éretlensége áll, melyekhez a kórkép előrehaladtával gyakran másodlagos felületaktív anyag diszfunkció is társul. Az RDS jelenleg ismert rizikófaktorait az 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: Az RDS kockázatát meghatározó tényezők

Az RDS rizikófaktorai	Rizikót csökkentő tényezők
koraszülöttség	antenatalis corticosteroid profilaxis
kaukázusi nagyrasz	negroid nagyrasz
anyai életkor	anyai kábítószer függőség
családi előzmény	intrauterin növekedési retardáció
fiú nem	idő előtti burokrepedés
Ikerterhesség	chorioamnionitis
terhességi diabetes	terhesség indukálta hypertonia

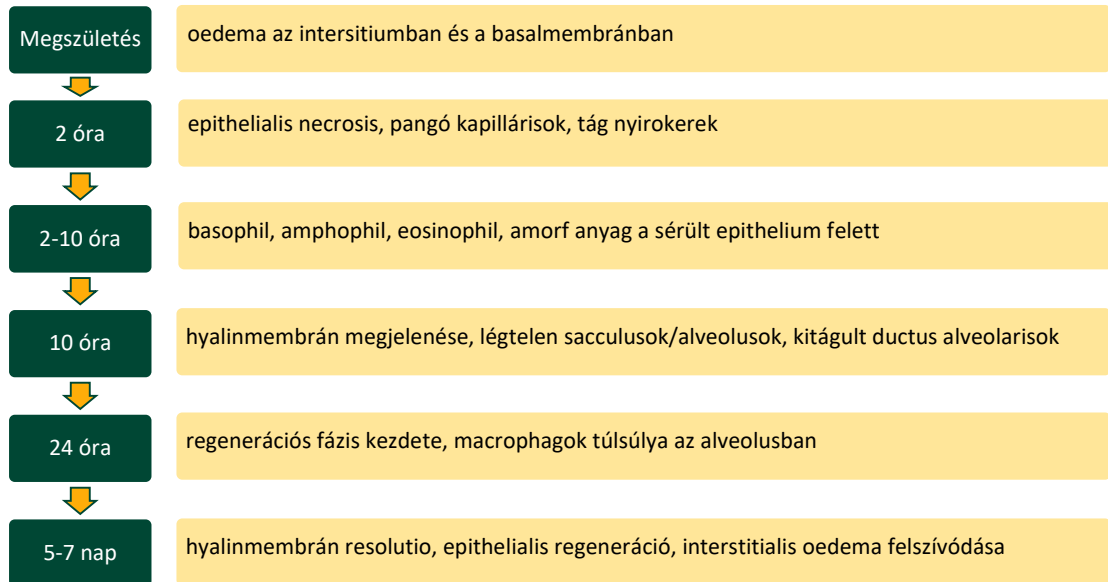
intrapartum asphyxia
császármetszés
inadekvát szülészobai ellátás
hypothermia

Adekvát surfactant pool hiányában az alveolaris felületi feszültség kritikus mértékben megemelkedik. A következményes compliance csökkenés, a progresszív atelectasia, illetve - különösen inadekvát kilégzésvégi nyomás mellett történő non-invazív légzéstámogatás vagy invazív lélegeztetés esetén - a kevésbé érintett tüdőterületek hyperinflációja pedig a ventilációs-perfúziós arány romlásához vezet. Az alveolaris hypoventilatio hypoxiát, hypercapniát és respiratoricus acidosist okoz, melyek együttesen a szisztémás és a pulmonalis perfúzió romlását eredményezik (intra- és extrapulmonalis jobb-bal shunt), ami a megfelelő terápiás beavatkozások hiánya vagy sikertelensége esetén circulus vitiosus indítva irreverzibilis, az étellel összeegyeztethetetlen sokszervi elégtelenséghez vezethet (3. ábra).



3. ábra: Az RDS patofiziológiája (V/Q - ventilációs-perfúziós arány).

RDS esetén a tüdők makroszkópos vizsgálatuk során a vízben elmerülnek, tömött tapintatúak, konzisztenciájuk a májéval egyező. A jellegzetes histopathologiai eltéréseket a 4. ábra foglalja össze időrendi sorrendben.



4. ábra: Histopathologiai változások RDS-ben.

7. Az RDS klinikuma

Az RDS pulmonalis (tachypnoe, dyspnoe, grunting, cyanosis, apnoe, hypoxia) és extrapulmonalis (hypotensio, oliguria, hypotonia) jelei aspecifikusak, azonban a koraszülöttség ténye, illetve a születést követően rövid időn belül megjelenő prezentációs tünetek jelentősen megkönnyítik a diagnózis felállítását. A Silverman-Andersen score alkalmazása nemcsak a betegek triázsát segíti elő a korlátozott erőforrásokkal gazdálkodó ellátóhelyeken, hanem az kiváló szűrővizsgálatként szolgál a fejlett neonatális intenzív centrumok (NIC) környezetében is¹⁸²⁻¹⁸⁵.

A histopathologiai eltérések időbeliségének megfelelően az RDS „természetes” lefolyását az első 24-48 órában progresszív légzészavar és állapotromlás jelzi, a mortalitás az első 72 órában a legmagasabb. A túlélők felépülése az 5-7. napra várható¹⁸⁶. A szülészeti és a

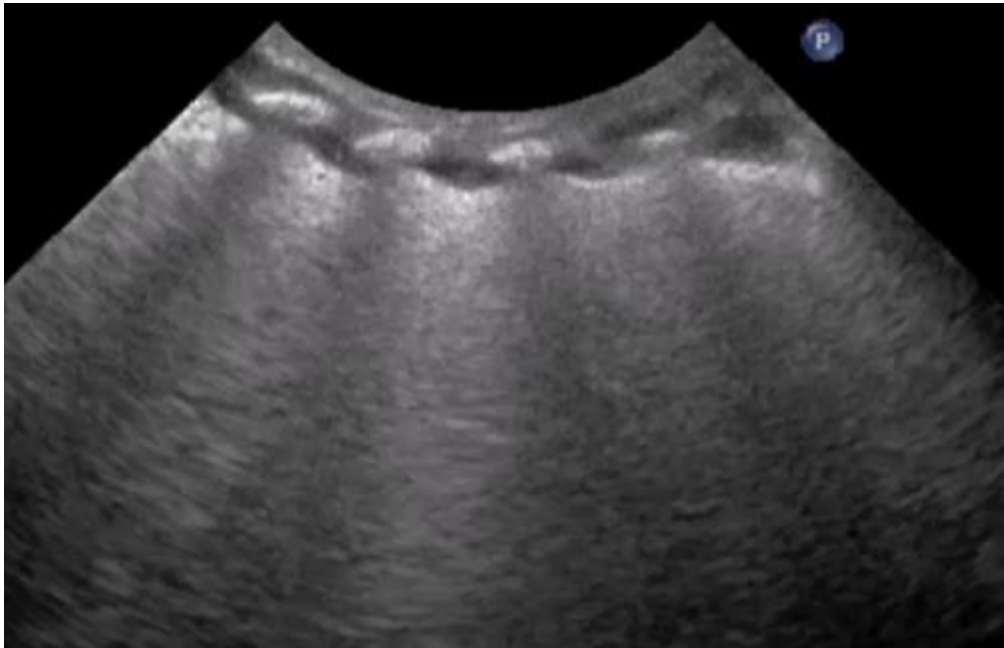
neonatólogiai ellátás fejlődésének köszönhetően az RDS klinikai lefolyása lényegesen változott, a mortalitás jelentősen csökkent, azonban az alacsony- és közepes bevételű országokban a halálozás még mindig elfogadhatatlanul magas¹⁸⁷⁻¹⁹¹.

8. Képpalkotó vizsgálatok RDS-ben

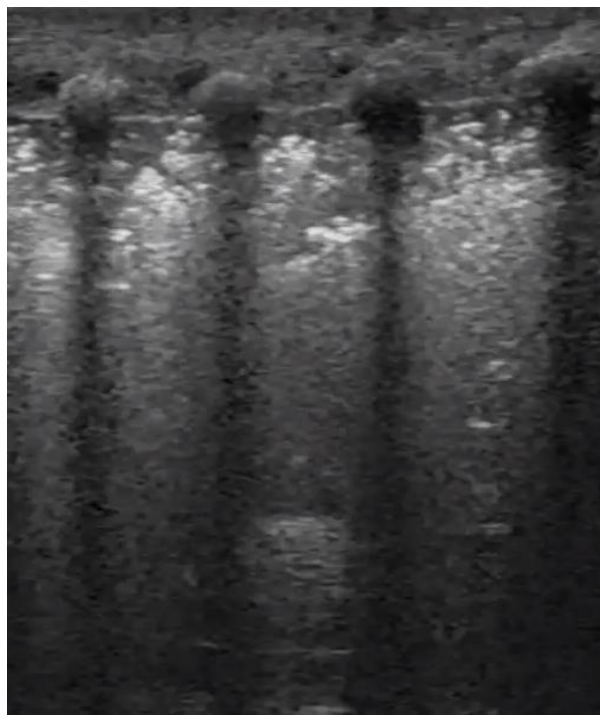
Napjainkban is a mellkasröntgen felvétel az egyik leggyakrabban használt diagnosztikus modalitás RDS-ben szenvedő koraszülöttekben¹⁹². A mellkasi transzparencia csökkenés alapján létrehozott stádiumbeosztás (I. stádium: reticulogranularis rajzolatfokozódás, II. stádium: levegőbronchogramok megjelenése, III. stádium: elmosott szívhatárok, IV. stádium: „fehér” tüdő – a tüdők a szívvel és a májjal egybefüggő homogén fehér árnyékot adnak) jól korrelál a tüdők levegőtartalmával^{193,194}, azonban a diagnosztikus pontossággal kapcsolatos ellentmondásos adatok, a sugárterhelés minimalizálására való törekvések, illetve az egyéb diagnosztikus eszközök térnyerésével a röntgenfelvétel elkészítése egyre inkább a komplikált (pl.: pneumothorax, unilateralis surfactant depositio) esetekre korlátozódik^{192,195}.

A neonatólogiai tüdőultrahang (LU) a ma már széles körben elterjedt és hozzáférhető betegség melletti ultrahang vizsgálatok egyik legdinamikusabban fejlődő ága^{196,197}. A klasszikus ultrahangvizsgálatok direkt anatómiai megítélésével szemben a LU alkalmazása során a fiziológiás viszonyokra jellemző artefaktum mintázat megváltozása, illetve különféle, bizonyos kórképekre specifikus műtermékek megjelenése alapján, indirekt módon lehet következtetni a tüdőben zajló patofiziológiai folyamatokra¹⁹⁸. A módszer nagy előnye, hogy magát a vizsgálatot a közvetlen betegellátó végzi, ami a klinikum ismeretében a látott kép gyors és pontos interpretációját teszi lehetővé¹⁹⁹. A tüdőultrahang egy olyan könnyen ismételtető, költséghatékony diagnosztikai eljárás, ami a mellkasröntgen felvételnél

gyorsabb, kíméletesebb és nem jár sugárterheléssel^{196,200-202}. RDS-ben szenvedő koraszülöttnél végzett LU során (5. és 6. ábra) a pleuravonal megvastagodott, széle irreguláris.



5. ábra: Enyhe RDS képe (megvastagodott, irreguláris pleuravonal, „fehér tüdő”).



6. ábra: Súlyos RDS képe (megvastagodott, irreguláris pleuravonal, subpleuralis consolidatio és „fehér tüdő”).

Az esetek 15-20%-ában pleuralis folyadékgyülem is észlelhető. Mindkét oldalon subpleuralisan, különösen a posterior tüdőmezőkben apró consolidált területek figyelhetőek

meg levegő bronchogramokkal. A consolidatio kiterjedése a kórkép súlyosságával arányos. A non-consolidált régiókban alveolaris-interstitialis szindróma jelei, kétoldali „fehér tüdő” képe látható megkímélt területek nélkül²⁰³. RDS-t illetően a LU szenzitivitása és specificitása egyaránt 90% feletti²⁰⁴⁻²⁰⁶. A rendelkezésre álló adatok alapján ez a módszer az egyik legígéretesebb a betegség kezelésének individualizálásában²⁰⁷. Koraszülöttekben a tüdőnként három régióban vizsgált ultrahang eltérések alapján kalkulált lung ultrasound score (LUS) nem csak jól korrelál az oxigenizációs státusszal, hanem pontosan előrejelzi az RDS súlyosságát, a surfactant kezelés későbbi szükségét, illetve a CPAP failure-t²⁰⁸⁻²¹³. Egy egycentrumos quality improvement study eredményei alapján a standard kezelési érához viszonyítva a LUS használatán alapuló ultrahang vezérelt surfactant adási stratégia alkalmazása mellett a koraszülöttek szignifikánsan korábban (3 órák kor előtt kezelésben részesülők aránya 71.4% vs 90%, $p < 0.0001$) és szignifikánsan alacsonyabb FiO_2 értékek (0.33 vs 0.4, $p < 0.005$) mellett részesültek kezelésben, mialatt a surfactant felhasználás, illetve vonatkozó terápiai költségek nem változtak^{214,215}.

9. Az RDS kezelése

9.1. Megelőzés

A medicina számtalan területéhez hasonlóan az RDS tekintetében is rendkívül fontos a primer prevenció. A terhesgondozás, a tinédzser terhességek és az indokolatlan császármetszések számának csökkentése, a praeeclampsia korai szűrése és a várandósok szelektív acetilszalicilsav kezelése, továbbá az in vitro fertilisatiót követő többszörös embryotranszfer elkerülése egyaránt rendkívül fontos a koraszülések, illetve azon keresztül az RDS megelőzésének szempontjából is^{10,216,217}. A fenyegető koraszülés korai felismerése, a

cerclage műtét, a tocolysis, illetve a magzatvízszivárgás esetén alkalmazott antibiotikum kezelés lehetőségét teremthet a kimenetelt bizonyítottan javító in utero transzportra, magnézium neuroprotekcióna és az antenatalis corticosteroid profilaxisra^{112,218-224}.

9.2. Szupportív terápia

Az asphyxiás, deprimált koraszülöttek szülőszobai állapotstabilizálásáról a European Resuscitation Council részletes ajánlást tett közzé²²⁵. Más megközelítést igényelnek azonban a populáció nagyobb részét kitevő, lényegesen jobb állapotban lévő, megszületést követően spontán légző koraszülöttek. Ezekben az esetekben a reszuscitáció klasszikus beavatkozásai helyett a tranzíció folyamatát elősegítő intervenciók kerülnek az előtérbe.

Korábban az előre meghatározott időpontban végzett késleltetett köldökellátás előnyei (az azonnali köldökellátáshoz viszonyítva szignifikánsan magasabb felvételi artériás középnyomás és hematocrit, szignifikánsan alacsonyabb transzfúziós ráta, agyvérzés, kései neonatális szepszis, NEC és mortalitás incidenciák, illetve szignifikánsan rövidebb ápolási idő) a korábbi preklinikai és humán vizsgálatok eredményei alapján elsősorban a placentáris transzfúzió abszolút mennyiségével (~30 mL/kg a megszületést követő első 3 percben²²⁶) voltak kapcsolatba hozhatók²²⁷⁻²³². Újabb állatkísérletes vizsgálatok eredményei alapján azonban felmerült, hogy a transzfúzió térfogata mellett legalább olyan fontos annak a tranzíciós státusszal való időbeli viszonya, ugyanis ineffektív vagy hiányzó spontán légzés esetén elvégzett azonnali köldökellátás alacsony perctérfogatot, ingadozó cerebrális keringést és hypoxiát eredményezhet²³³. Az azonnali köldökzsinór lefogáshoz viszonyítva az intakt köldökzsinór mellett történő állapotstabilizáció szignifikánsan kedvezőbb hemodinamikájú tranzíciót és oxigenizációt eredményezett asphyxiás koraszülött bányokban²³⁴, míg a spontán légzés stabilizálásáig halasztott köldökellátás (PBCC, physiological-based cord

clamping - fiziológiai alapokon nyugvó köldökellátás) koraszülöttekben nem csak a gyakorlatban is megvalósítható, biztonságos alternatívát képez²³⁵, hanem az egy kis esetszámú randomizált kontrollált vizsgálat eredményei szerint, a hagyományos, késleltetett (30-60 másodperc) köldökellátáshoz viszonyítva szignifikánsan gyorsabb stabilizálást tett lehetővé (-1:19 min, 95% CI -3:04-0:27)²³⁶.

Mindezek mellett egyre nagyobb figyelem övezi a laryngealis tranzíció jelenségét²³⁷, melynek megismerése csak tovább erősíti a hypoxia megelőzésének, az intakt köldökzsinór melletti ellátásnak, illetve a tactilis stimuláció alkalmazásának a fontosságát^{27,238}.

A szülőszobai állapotstabilizációt követő oxigén-szupplementáció nem csak az RDS kezelését határozza meg, hanem jelentős hatással van a koraszülöttek kimenetelére is: a 91-95%-os SpO₂ célértékhez viszonyítva az alacsonyabb (85-89%) oxigénszaturációs tartomány a kezelést igénylő ROP szignifikánsan kisebb rizikóval társult (RR=0.74, 95% CI 0.63-0.86, p<0.001), ugyanakkor szignifikánsan magasabb NEC incidenciát (RR=1.33 95% CI, 1.10-1.61), p=0.003) és mortalitást (RR=1.17, 95% CI 1.04–1.31, p=0.01) eredményezett²³⁹, mely eredmények meghatározóak voltak a jelenleg érvényben lévő nemzetközi ajánlások (SpO₂ célértéke 90-94%, alsó és felső alarm limit 89%, illetve 95%) megállapításában^{10,240}.

A metilxantin származékok alkalmazása fontos szerepet játszik az RDS adjuváns kezelésében. Az apnoe megelőzésére alkalmazott korai (első 10 életnapon megkezdett), 20mg/kg telítő dózist követően alkalmazott 5-10mg/kg/nap mennyiségű coffein a placebo kontrollcsoporthoz viszonyítva nem csak az apnoék előfordulását és a gépi lélegeztetés idejét csökkentette, hanem szignifikánsan kedvezőbb halálozás és fejlődésneurológiai deficit kompozit kimenetelt eredményezett 500-1250 gramm születési súlyú koraszülöttekben^{241,242}.

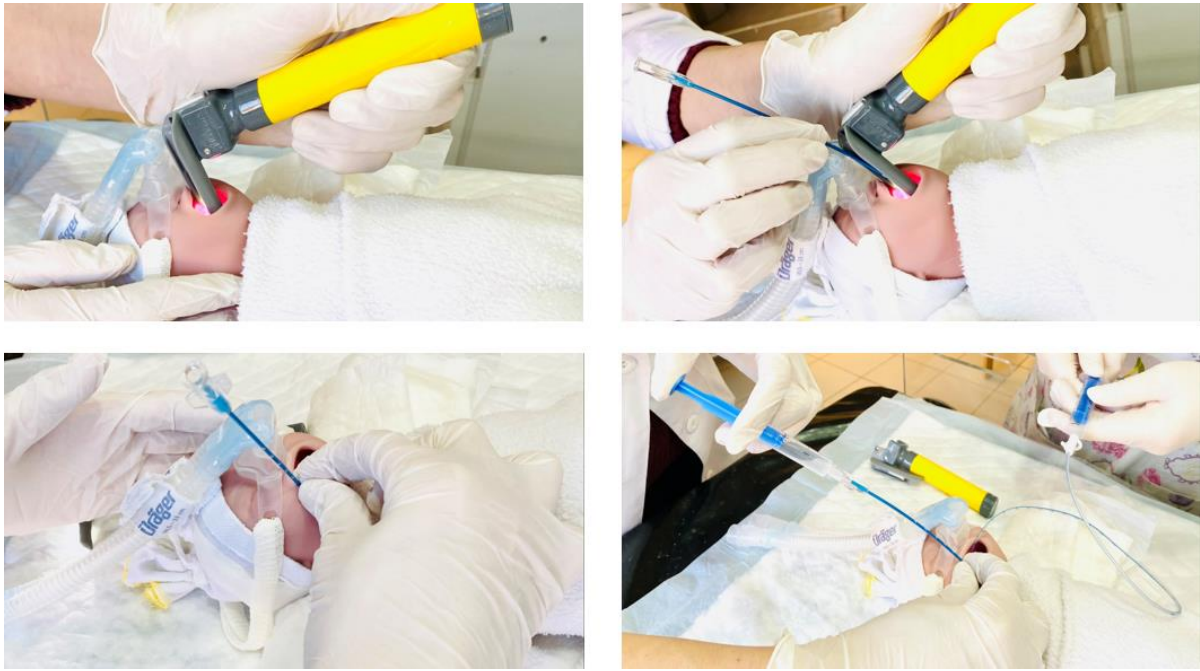
9.3. Légzéstámogatás és surfactant

9.3.1. Az RDS kezelésének dilemmája: CPAP vagy surfactant?

A vonatkozó nagy klinikai vizsgálatok eredménye alapján az RDS kezelésében a korábbi agresszív, korai, endotrachealis intubáció útján történő surfactant adást felváltotta a gépi lélegeztetés elkerülését lehetővé tevő korai CPAP alkalmazása²⁴³⁻²⁴⁵. Az önmagában alkalmazott korai CPAP azonban az esetek mintegy 40-65%-ában nem bizonyult elegendőnek, az első 72 órában ily módon jelentkezett gépi lélegeztetés igény (CPAP failure) pedig szignifikánsan magasabb a mortalitással és alacsonyabb szövődménymentes túléléssel társult¹¹⁻¹³. Ennek fényében számos neonatológus, figyelembe véve az adekvát terápia késlekedésének következményeit, a korai exogén surfactant adás előnyeinek biztosítása érdekében továbbra is az endotrachealis intubáció elvégzése mellett döntött²⁴⁶. A korai profilaktikus CPAP és a korai surfactant adás előnyeinek együttes biztosítása komoly dilemmát okozott^{247,248}: Mi az előnyösebb? Noninvazív légzéstámogatás útján kezelni a koraszülötteket kockáztatva a CPAP failure rizikóját vagy esetleg elfogadni a korai surfactant terápiához szükséges invazív lélegeztetés potenciális szövődményeit? Megoldható-e a két eljárás együttes kivitelezése? Utóbbi kérdésre a kevésbé invazív surfactant adás (LISA) alkalmazása jelentett megoldást.

9.3.2. A LISA története

1992-ben Verder és munkatársai alkalmazták először vékonykatéteres technikát felületaktív anyag adására RDS-ben szenvedő koraszülöttekben¹⁵. A módszert mintegy egy évtizeddel később újra felfedezve Kribs és csapata tökéletesítette Kölnben¹⁶. A LISA során a nCPAP mellett spontán légző koraszülöttekben a surfactant beadása laryngoscopia alkalmával, a hangszalagok között a tracheába vezetett vékony katéteren keresztül történik¹⁷(7. ábra).



7. ábra: LISA szimulációja koraszülött manikin segítségével.

Az eljárás endotrachealis tubuson keresztüli surfactant adással szembeni fő előnye a gépi lélegeztetés elkerülésében rejlik. Míg korábban a LISA pusztán egyetlen beavatkozást, manapság már sokkal inkább egy, az extrauterin életre történő tranzíciót támogató komplex ellátási stratégiát jelöl, magába foglalva az antenatális steroid profilaxist, a szülőszobai ellátás elemeit, mint például a halasztott vagy fiziológiai alapokon nyugvó köldökellátást, a „minimal handling” szemléletet, a tactilis stimulációt, a korai, profilaktikus CPAP alkalmazását, a coffein telítést és a kenguru ápolás mihamarabbi megkezdését^{249,250}.

Ugyan még számos megválaszolatlan kérdés van az eljárással kapcsolatban, a rendelkezésre álló randomizált kontrollált és obszervációs vizsgálatok eredményei alapján az aktuális európai ajánlás szerint a LISA az előnyben részesítendő surfactant adási módszer spontán légző koraszülöttekben¹⁰.

9.3.3. Különbéféle eszközökkel, eszközválasztással kapcsolatos vizsgálatok

Az első közlemények megjelenése óta a módszer számos változatát publikálták, illetve az elmúlt években a rendelkezésre álló eszközök tárháza is gyors ütemben bővült^{17,251}. Az

eddiggi felmérések eredménye szerint a nasogastricus szonda használatának preferenciája világszerte jelentős eltéréseket mutat (7-83.1%)²⁵²⁻²⁵⁷. Rigo és munkatársai szimulációs vizsgálata során a beavatkozást végző neonatológusok a hagyományos gyomorszondához képest a félmerev vagy vezető dróttal ellátott eszközök használatát könnyebbnek ítélték meg²⁵⁸. Egy másik szimulációs vizsgálat során a különféle félmerev katéterek közül a kifejezetten surfactant adáshoz fejlesztett LISAcath-ot részesítették előnyben az AngioCath-tal (Becton, Dickinson and Company, New Jersey, USA) szemben²⁵⁹. A beavatkozás során a katéter pozíciójának megerősítését elősegítheti a fecskendővel végzett gáz mintavételezés után kivitelezett indirekt, illetve közvetlenül a vékony katéterhez csatlakoztatott colorimetriás capnographia alkalmazása is²⁶⁰. A surfactant reflux, illetve az unilateralis depositio esélyének minimalizálása érdekében megfontolandó az eszköz bevezetési mélységének testtömeg alapján történő megválasztása, illetve a beavatkozás előtt annak a katéteren markerrel történő megjelölése^{261,262}.

9.3.4. A LISA-t vizsgáló randomizált kontrollált vizsgálatok és azok metaanalízisei

A LISA-val kapcsolatos randomizált kontrollált vizsgálatok²⁶³⁻²⁸³ eredményét a 3. és a 4. táblázat, míg a surfactant adás LISA-val, illetve endotrachealis intubáció útján (surfactant administration via endotracheal tube, S-ETT) történő módjait összehasonlító metaanalíziseket^{18,284-289} a 5. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A LISA-t és a klasszikus surfactant adást (intubálás, surfactant adás, gépi lélegeztetés) összehasonlító randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok

Szerzők, publikálás éve	Study design	LISA csoport	Kontroll csoport	Legfontosabb eredmények*
Göpel et al., 2011. (AMV trial)	12 centrum 26-28. gesztációs hét Randomizáció születés előtt Beválasztás 12 óras életkor előtt Surfactant típusa: változó (poractant alfa, beractant, bovactant) Surfactant dózisa: 100 mg/kg Analgesedatio beavatkozó egyéni döntése alapján	FiO ₂ >0.3, CPAP ≥4 vízcm 4 Fr tápszonda Köln-i módszer Ismétlés: FiO ₂ >0.4 Intubálás indikációja ellátó döntése alapján	Intubálás és surfactant adás indikációja ellátó döntése alapján (pontos adat nem áll rendelkezésre) Surfactant ETT-n keresztül, majd gépi lélegeztetés helyi protokoll szerint Extubálás a helyi gyakorlat szerint	n=220, LISA csoport n=108 koraszülött (65 LISA, 15 ellátó döntése alapján ETT + surfactant, 28 nem igényelte surfactant adását), kontroll csoport n=112 (72 ETT + surfactant, 1 LISA, 39 nem igényelte surfactant adását) LISA csoportban MV igénye a 2-3. életnapon ↓ (28% vs 46%, p=0.008), gépi lélegeztetés igénye a kórházi ápolás ideje alatt ↓ (33% vs 73%, p<0.0001), gépi lélegeztetés idejének mediánja ↓ (0 nap vs 2 nap, p<0.0001), O ₂ igény a 28. napon ↓ (30% vs 45%, p=0.032)
Kribs et al., 2015. (NINSAPP trial)	13 centrum 23-26. gesztációs hét Beválasztás 2 óras életkor előtt Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 100 mg/kg Nem történt analgesedatio	FiO ₂ >0.3, CPAP 5-8 vízcm, Silverman score≥5 4 Fr tápszonda Köln-i módszer Ismétlés: FiO ₂ >0.35 Intubálás: FiO ₂ >0.45 2 óránál tovább, respirációs acidózis (pH <7.15), súlyos/ismétlődő apnoe	FiO ₂ >0.3, CPAP 5-8 vízcm, Silverman score≥5 Surfactant ETT-n keresztül, majd gépi lélegeztetés helyi protokoll szerint Ismétlés: FiO ₂ >0.35 Extubálás: FiO ₂ <0.3, MAP <10 vízcm	n=211, LISA csoport 107, kontroll csoport 104 BPD nélküli túlélés kimenetele nem különbözött (67.3% vs 58.7%, p=0.2) LISA csoportban gépi lélegeztetés igénye ↓ (74.8% vs 99% ^Δ , p=0.04), gépi lélegeztetés idejének mediánja ↓ (5 vs 7 nap, p=0.031), PTX ↓ (4.8% vs 12.6%, p=0.04), súlyos IVH ↓ (10.3% vs 22.1%, p=0.02), túlélés súlyos szövődmény nélkül ↑ (50.5% vs 35.6%, p=0.02)
Olivier et al., 2017.	3 centrum 32-36. gesztációs hét Surfactant típusa: beractant Surfactant dózisa: 100 mg/kg Fentanyl 1 µg/kg + atropin 20 µg/kg	FiO ₂ >0.35, CPAP 6 vízcm 5 Fr tápszonda Köln-i módszer Ismétlés: FiO ₂ >0.30 Intubálás indikációja ellátó döntése alapján	Intubálás és surfactant adás indikációja ellátó döntése alapján Surfactant ETT-n keresztül, majd gépi lélegeztetés és extubálás a helyi gyakorlat szerint (INSURE nem volt része)	n=45, LISA csoport 24, kontroll csoport 21 LISA csoportban elsődleges kimenetel (gépi lélegeztetés igénye/légzési elégtelenség kritériumai/drain behelyezését igénylő PTX) ↓ (33% vs 90%, p≤0.001)

Dargaville et al., 2021. (OPTIMIST-A trial)	33 centrum 25-28. gesztációs hét Beválasztás 6 órás életkor előtt Kettős vak vizsgálat Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Nem történt analgesedatio Szukróz és atropin adása opcionális	FiO ₂ >0.3, CPAP 5-8 vízcm 16G vaszkuláris katéter vagy LISAcath Hobart módszer LISA ismétlése nem megengedett Intubálás: FiO ₂ >0.45 (ellátó döntése alapján akár 0.4), respiratórikus acidózis, súlyos/ismétlődő apnoe Surfactant ismétlése intubálás után ellátó döntése alapján Gépi lélegeztetés és extubálás helyi protokoll szerint	FiO ₂ >0.3, CPAP 5-8 vízcm esetén „ál” kezelés (sham treatment, csak sz.e. pozicionálás) Intubálás: FiO ₂ >0.45 (ellátó döntése alapján akár 0.4), respiratórikus acidózis, súlyos/ismétlődő apnoe, majd ellátó döntése alapján surfactant Surfactant ismétlése intubálás után ellátó döntése alapján Gépi lélegeztetés és extubálás helyi protokoll szerint	n=485, LISA csoport 241, kontroll csoport 245 Kontrollcsoporthoz viszonyítva azonos halálozás (10% vs 7.8%, p=0.51) és halál vagy BPD kompozit kimenetel (43.6% vs 49.6%, p=0.1), BPD túlélőkben ↓ (37.3% vs 45.3%, p=0.03), PTX ↓ (4.6% vs 10.2%, p=0.005), intubáció igénye az első 72 órában ↓ (36.5% vs 72.1%, p<0.001) Gesztációs kor szerinti alcsoport analízis: a 36. hét előtt bekövetkezett halálozás kimeneteli mutatót illetően a 25-26. hét között a kontroll beavatkozás, míg a 27-28. hét között az intervenció bizonyult előnyösebbnek (p=0.01)
---	--	---	---	---

*Az eredmények felsorolásánál az első százalékos érték az intervenció, a második a kontroll csoportokra vonatkozik.

^aegy betegnél az előkészületek alatt FiO₂ 0.3 alá csökkent, ezért nem került sor az intubációra

Köln-i módszer - flexibilis gyomorszonda Magill fogó segítségével, Hobart módszer - félmerek katéter alkalmazásával

4. táblázat: A LISA-t és az INSURE módszert (intubálás, surfactant adás, extubálás) összehasonlító randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok

Szerzők, publikálás éve	Study design	LISA kivitelezése	INSURE kivitelezése	Elsődleges kimenetel, illetve a legfontosabb eredmények
Kanmaz et al., 2012. (Take Care study)	1 centrum <32. gesztációs hét Beválasztás 2 órás életkor előtt Indikáció: FiO ₂ ≥0.4, CPAP 5-7 vízcm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 100 mg/kg Nem történt premedikáció Surfactant ismétlése: FiO ₂ >0.4 és/vagy pCO ₂ >60 Hgmm, ugyanazon módszerrel Rescue intubálás: FiO ₂ ≥0.6, respirációs acidózis (pH <7.2),	5 Fr tápszonda Take Care módszer (1 bólusban 30-60 másodperc alatt)	Kétlumenű tubus Surfactant adás ideje alatt (30 sec) pozitív nyomású lélegeztetés T-elemes reszuscitátorral (20/5 vízcm nyomások), majd extubálás CPAP-ra	n=200 (100 LISA, 100 INSURE) A LISA csoportban gépi lélegeztetési igény az első 72 órában ↓ (30% vs 45%, p=0.02), CPAP ideje és gépi lélegeztetés ideje ↓ (78 óra vs 116 óra, p=0.002, illetve 35.6 óra vs 64.1 óra, p=0.006), BPD incidenciája ↓ (10.3% vs 20.2%, p=0.005)

	súlyos/ismétlődő apnoe			
Mirnia et al., 2013.	3 centrum 27-32. gesztációs hét Indikáció: $FiO_2 \geq 0.3$, CPAP 8-10 vízcmm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 100 mg/kg Atropin 5 μ g/kg Rescue intubálás: pH <7.2 és $pCO_2 > 50-60$ Hgmm	5 Fr tápszonda Take Care módszer (1-3 perc alatt)	INSURE kivitelezéséről nincs adat	n=136 (66 LISA, 70 INSURE) Gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában nem különbözött (19% vs 22%, $p=0.6$), a LISA csoportban mortalitás↓ (3% vs 15.7%, $p=0.01$)
Mohammadzadeh et al., 2015.	2 centrum ≤ 34 . hét és 1000- 1800 gramm születési súly Indikáció: $FiO_2 > 0.3$, CPAP 6 vízcmm és/vagy Silverman score >4 Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Atropin 25 μ g/kg Ismétlés: 100 mg/kg, ha 12 óra után FiO_2 >0.3, ugyanazon módszerrel Rescue intubálás: $FiO_2 > 0.7$ vagy FiO_2 >0.4 több, mint két órán át vagy respirációs acidózis (pH <7.2 vagy pCO_2 >65 Hgmm)	4 Fr tápszonda Köln-i módszer	2.5-3.0 ET tubus Intubálás után surfactant bólus, majd pozitív nyomású lélegeztetés T-elemes reszuscitátorral 1 percen át vagy amíg $SpO_2 > 87\%$ (lélegeztetés paramétereiről nincs adat), majd extubálás CPAP-ra	n=38 (19 LISA, 19 INSURE) A gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában nem különbözött (15.8% vs 10.5%, $p=0.99$), a LISA csoportban az O_2 - szupplementáció ideje↓ (243.7 óra vs 476.8 óra, $p=0.018$), beavatkozás alatti adverz események előfordulása↓ (31.6% vs 63.2%, $p=0.049$)
Bao et al., 2015.	1 centrum 28-32. hét Indikáció: 28-30. hét között $FiO_2 > 0.3$, 30- 32. hét között FiO_2 >0.35, CPAP 7-8 vízcmm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Nincs adat premedikációról Rescue intubálás: $FiO_2 > 0.6$ vagy respirációs acidózis (pH <7.2) vagy ismétlődő apnoe Ismétlés: rescue intubálás esetén	16G vaszkuláris katéter Hobart módszer, 5 bólusban, összesen 3-5 perc alatt	Surfactant beadása 2-3 bólusban kb. 3 perc alatt, pozitív nyomású lélegeztetés mellett (a lélegeztetés paramétereiről nincs adat), majd extubálás CPAP-ra	n=90 (47 LISA, 43 INSURE) A gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában nem különbözött (17% vs 23.3%, $p=0.44$), a LISA csoportban a gépi lélegeztetés és a CPAP alkalmazásának együttes ideje↓ (13.2 nap vs 15.9 nap, $p=0.03$)
Li et al., 2016.	1 centrum 27-31. hét Indikáció: mellkasröntgen felvételen RDS std. I- II.	Köln-i módszer	Nincs adat	n=40 (20 LISA, 20 INSURE) A surfactant adást követően mindkét vizsgálati csoportban a cerebrális

	<p>Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: változó Premedikáció nem történt Rescue intubálás: nincs adat</p>			<p>autoreguláció átmeneti zavara volt észlelhető, mely normalizálódása a LISA csoportban rövidebb időt vett igénybe (<5 perc vs 5-10 perc)</p>
Mosayabi et al., 2017.	<p>1 centrum 28-34. hét Indikáció: $FiO_2 > 0.4$, CPAP 5-8 vízcm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Premedikáció nem történt Ismétlésről nincs adat Rescue intubálás: $FiO_2 > 0.5$ vagy respirációs acidózis ($pH < 7.2$) vagy ismétlődő apnoe</p>	<p>5 Fr tápszonda Take Care módszer</p>	<p>Surfactant beadása 1-3 perc alatt, ballonos lélegeztetés mellett, majd extubálás CPAP-ra</p>	<p>n=53 (27 LISA, 26 INSURE) A gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában nem különbözött (38.3% vs 36.8%, $p=0.827$)</p>
Choupani et al., 2018.	<p>1 centrum Nincs publikált gesztációs idő vagy születési súly kritérium Indikáció: $FiO_2 > 0.4$, CPAP 6 vízcm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Premedikáció nem történt Ismétlés: 100 mg/kg, ha 12 óra után $FiO_2 > 0.3$, ugyanazon módszerrel Rescue intubálás: $FiO_2 > 0.4-0.7$, CPAP 5-10 vízcm vagy respirációs acidózis ($pH < 7.2$ vagy $pCO_2 > 60$ Hgmm) vagy ismétlődő apnoe</p>	<p>16G vaszkuláris katéter Hobart módszer, 2-4 perc alatt</p>	<p>Surfactant bólusban, majd pozitív nyomású lélegeztetés T-elemes reszuscitátorral 1 percen át vagy addig, amíg $SpO_2 > 87\%$ (a lélegeztetés paramétereiről nincs adat), majd extubálás CPAP-ra</p>	<p>n=104 (52 LISA, 52 INSURE) A gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában nem különbözött (15.4% vs 25%, $p=0.222$), a LISA csoportban a beavatkozás alatti hypoxia ($SpO_2 < 80\%$) előfordulása ↓ (11.5% vs 28.8%, $p=0.028$)</p>
Halim et al., 2019.	<p>1 centrum ≤34. hét Indikáció: $FiO_2 > 0.4$, CPAP 5-7 vízcm Surfactant típusa: beractant Surfactant dózisa: 100 mg/kg Premedikáció nem történt Ismétlés 12-24 óra elteltével, azonos indikációval és módszerrel</p>	<p>6 Fr tápszonda Take Care módszer</p>	<p>Surfactant bólusban, majd pozitív nyomású lélegeztetés T-elemes reszuscitátorral 15-20 percen át, majd extubálás CPAP-ra (a lélegeztetés paramétereiről nincs adat)</p>	<p>n=100 (50 LISA, 50 INSURE) A LISA csoportban gépi lélegeztetés igénye ↓ (30% vs 60%, $p=0.003$), gépi lélegeztetés idejének mediánja ↓ (40 óra vs 71 óra, $p=0.004$)</p>

	Rescue intubálás: FiO ₂ >0.4 vagy vagy ismétlődő apnoe			
Boskadabi et al., 2019.	1 centrum <32. hét és <1500 gramm Indikáció: FiO ₂ >0.4, CPAP 5-8 vízcmm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Premedikációról nincs adat Ismétlésről nincs adat Rescue intubálás: respirációs acidózis (pH <7.2 vagy pCO ₂ >60 Hgmm), FiO ₂ kritérium nem egyértelmű	5 Fr tápszonda Take Care módszer	Surfactant bólus, majd 30-60 másodperc ballonos lélegeztetést követően extubálás CPAP-ra	n=40 (20 LISA, 20 INSURE) A LISA csoportban gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában↓ (0% vs 30%, p=0.002)
Jena et al., 2019.	3 centrum ≤34. hét Indikáció: FiO ₂ >0.3, CPAP 6 vízcmm Surfactant típusa: szarvasmarha tüdő kivonat Surfactant dózisa: 135 mg/kg Premedikáció nem történt Ismétlés: amennyiben FiO ₂ >0.3 6 órával később, az elsővel azonos módszerrel Rescue intubálás: FiO ₂ >0.3 CPAP 7 vízcmm mellett vagy respirációs acidózis (pH <7.2 vagy pCO ₂ >60 Hgmm) vagy ismétlődő apnoe	16G vaszkuláris katéter Hobart módszer vagy 6 Fr tápszonda Take Care módszer az ellátó egyéni preferenciája alapján	Surfactant bólusban, majd rövid pozitív nyomású lélegeztetés T-elemes reszuscitátorral (a lélegeztetés paramétereiről nincs adat), extubálás CPAP-ra	n=350 (175 LISA, 175 INSURE) A LISA csoportban gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában↓ (19% vs 40%, p<0.01), CPAP alkalmazásának ideje↓ (4 nap vs 8 nap, p<0.01), O ₂ -szupplementáció ideje↓ (6 nap vs 12 nap, p<0.01), BPD incidenciája (3% vs 17%, p<0.01)
Yang et al., 2020.	1 centrum 32-36. hét Indikáció: FiO ₂ >0.4, CPAP 6 vízcmm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Premedikációt illetően nincs adat Ismétlés: rescue intubáció esetén, 100 mg/kg Rescue intubálás: FiO ₂ ≥0.6 vagy respirációs acidózis (pH <7.2 vagy pCO ₂ >65 Hgmm) vagy ismétlődő apnoe	6 Fr tápszonda Köln-i módszer, 1-3 perc alatt	Surfactant bólusban, majd 3 percen keresztül pozitív nyomású lélegeztetés (a lélegeztetés módjáról, paramétereiről nincs adat), extubálás CPAP-ra	n=97 (47 LISA, 50 INSURE) A kontrollcsoporthoz képest változatlan gépi lélegeztetési igény (8.5% vs 6%, p=0.8) és változatlan átlagos gépi lélegeztetési idő (3.1 nap vs 3.3 nap, p=0.27)

<p>Han et al., 2020.</p>	<p>8 centrum 25-31. hét Indikáció: $FiO_2 > 0.4$, CPAP 6-8 vízcm Surfactant típusa: szarvasmarha eredetű surfactant készítmény Surfactant dózisa: 200 mg/kg Premedikációt illetően nincs adat Ismétlés: rescue intubáció esetén, 100mg/kg Premedikáció nem történt Rescue intubálás: $FiO_2 \geq 0.6$ vagy respirációs acidózis ($pH < 7.2$ vagy $pCO_2 > 65$ Hgmm) vagy ismétlődő apnoe</p>	<p>5 Fr tápszonda 10 cm hosszú szemészeti fogóeszköz segítségével a hangszalagok alá 1cm-rel, beadás 1-3 perc alatt</p>	<p>Surfactant bólusban, majd invazív lélegeztetés helyi protokoll szerint (a lélegeztetés módjáról, paramétereiről nincs adat), extubálás CPAP-ra</p>	<p>n=298 (151 LISA, 147 INSURE) A két csoport között a BPD incidenciája nem különbözött (19.2% vs 25.9%, $p=0.17$). A LISA csoportban kezelést igénylő PDA ↓ (41.1% vs 60.5%, $p=0.001$). <30. hét populáció analízise n=51 (31 LISA, 20 INSURE): kontrollcsoporthoz képest BPD incidenciája ↓ (29% vs 70%, $p=0.004$)</p>
<p>Gupta et al., 2020.</p>	<p>1 centrum 28-34. hét Indikáció: $FiO_2 > 0.3$; NIPPV fr 40/min, PIP 12-15 vízcm, PEEP 5-6 vízcm Surfactant típusa: poractant alfa Surfactant dózisa: 200 mg/kg Premedikáció nem történt Ismétlés: amennyiben $FiO_2 > 0.3$ 6 órával később, az elsővel azonos módszerrel Rescue intubálás: $FiO_2 \geq 0.6$ NIPPV 40/min, PIP >25 vízcm, PEEP >6 vízcm vagy respirációs acidózis ($pH < 7.2$ vagy $pCO_2 > 60$ Hgmm) vagy ismétlődő apnoe</p>	<p>5 Fr tápszonda Köln-i módszer, 1 mL-es bólusokban, bólusonként 10 másodperc alatt</p>	<p>Surfactant beadása, néhány perces ballonos lélegeztetést követően extubálás, majd NIPPV a kezdeti beállítások mellett</p>	<p>n=58 (29 LISA, 29 INSURE) A kontrollcsoporthoz képest változatlan gépi lélegeztetési igény az első 72 órában (10.34% vs 20.69%, $p=0.47$)</p>
<p>Pareek et al., 2021.</p>	<p>1 centrum 28-36. hét Indikáció: NIPPV mellett (alkalmazott nyomásokról nincs adat) legalább 2 a következők közül: Silverman score ≥ 4 és/vagy $FiO_2 > 0.3$ 30. hét előtt vagy $FiO_2 > 0.4$ 30. hét felett és/vagy >II. stádiumú RDS mellkasröntgen felvételen</p>	<p>5 Fr tápszonda Köln-i vagy Take Care módszer az ellátó egyéni preferenciája alapján</p>	<p>Surfactant beadása, pozitív nyomású lélegeztetés T-elemes reszuscitátorral (a lélegeztetés idejéről és paramétereiről nincs adat), majd NIPPV</p>	<p>n=40 (20 LISA, 20 INSURE) A kontrollcsoporthoz képest változatlan gépi lélegeztetési igény az első 72 órában (30% vs 30%, $p=0.99$).</p>

	<p>Surfactant típusa: nincs adat</p> <p>Surfactant dózisa: 100 mg/kg</p> <p>Premedikáció nem történt</p> <p>Ismétlés: amennyiben $FiO_2 > 0.4$ 6-12 órával később</p> <p>Rescue intubálás: Silverman score ≥ 4 vagy respirációs acidózis (pH < 7.2 vagy $pCO_2 > 60$ Hgmm) vagy ismétlődő apnoe</p>			
Sabzehei et al., 2021.	<p>1 centrum 28-36. hét</p> <p>Indikáció: $FiO_2 > 0.4$ és PEEP 5-8 vízcmm</p> <p>Surfactant típusa: poractant alfa</p> <p>Surfactant dózisa: 200 mg/kg</p> <p>Premedikáció nem történt</p> <p>Ismétlés: amennyiben $FiO_2 > 0.4$ és PEEP 5-8 vízcmm 6-12 órával az első adag után intubálás útján)</p> <p>Rescue intubálás: pH < 7.2 vagy $pCO_2 > 60-65$ Hgmm vagy $FiO_2 > 0.4$ vagy ismétlődő apnoe</p>	5 Fr tápszonda Take Care módszer	Surfactant beadása, pozitív nyomású lélegeztetés (módszerről és paramétereiről nincs adat), majd extubálás CPAP-ra	n=112 (56 LISA, 56 INSURE) Az elsődleges kimenetelt (gépi lélegeztetési igény az első 72 órában) illetően nem volt különbség a két csoport között (37.5% vs 32.1%, p=0.552).
Anand et al., 2022.	<p>1 centrum 26-34. hét</p> <p>Indikáció: $FiO_2 > 0.3$</p> <p>Surfactant típusa: beractant</p> <p>Surfactant dózisa: 100 mg/kg</p> <p>Premedikáció nem történt</p> <p>Ismétlés: amennyiben $FiO_2 > 0.3$ vagy $pCO_2 > 60$ Hgmm vagy $paO_2 < 50$ Hgmm 4-6 órával később ugyanazon módszerrel</p> <p>Rescue intubálás: pH < 7.2 vagy ismétlődő apnoe</p>	8 Fr tápszonda Köln-i módszer, beadás 4 perc alatt	Surfactant beadása 4 bólusban, az egyes bólusok között ballonos lélegeztetés, majd extubálás CPAP-ra	n=150 (74 LISA, 76 INSURE) Az elsődleges kimenetelt (légzéstámogatás hossza) illetően nem volt különbség a két csoport között (120 óra vs 120 óra, p=0.618). A LISA csoportban a CPAP failure (17.5% vs 38.1%, p=0.005) és bármely gépi lélegeztetés igénye (9.5% vs 25%, p=0.017) szignifikánsan↓
Mishra et al., 2022.	<p>1 centrum 28-36. hét</p> <p>Iniciális légzéstámogatás: aszinkron NIPPV</p> <p>Indikáció: $FiO_2 > 0.3$ PEEP > 6 vízcmm</p>	5 Fr tápszonda Take Care módszer	Surfactant beadása, néhány percre tartó pozitív nyomású lélegeztetés ballonos lélegeztetés, majd extubálás NIPPV-re	n=150 (75 LISA, 75 INSURE) Az elsődleges kimenetelt (gépi lélegeztetési igény az első 72 órában) illetően nem volt különbség a két

	Surfactant típusa: beractant Surfactant dózisa: 100 mg/kg Premedikáció nem történt Ismétlés: 6-12 óra elteltével, ugyanazon technikával FiO ₂ >0.3 esetén Rescue intubálás: Silverman score ≥7 vagy pH <7.2 vagy pCO ₂ ≥60 Hgmm vagy FiO ₂ >0.6 vagy ismétlődő apnoe vagy hemodinamikai instabilitás			csoport között (40% vs 40%, p>0.99).
--	--	--	--	--------------------------------------

Köln-i módszer - flexibilis gyomorszonda Magill fogó segítségével, Hobart módszer - félmerev katéter alkalmazásával, Take Care módszer - flexibilis gyomorszonda használata Magill fogó nélkül

5. táblázat: A LISA-val kapcsolatos klinikai vizsgálatok metaanalízisei

Szerzők, publikálás éve	Anyag, módszer	Fontosabb eredmények
Isayama et al., 2016.	Network metaanalízis 30 RCT, n=5598 4 LISA vizsgálat, n=637 <ul style="list-style-type: none"> • 1 LISA vs MV • 3 LISA vs INSURE 	LISA vs MV <ul style="list-style-type: none"> • halál vagy BPD↓ (OR=0.49, 95% CrI 0.3-0.79; abszolút RD=164 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként; 95% CrI 57-253 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként, közepes minőségű evidencia) • BPD↓ (OR=0.53, 95% CrI 0.27-0.96; abszolút RD 133 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként; 95% CrI 9-234 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként, közepes minőségű evidencia) • súlyos IVH↓ (OR=0.44, 95% CrI 0.19-0.99; abszolút RD=58 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként; 95% CrI 1-86 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként, közepes minőségű evidencia) LISA vs CPAP <ul style="list-style-type: none"> • halál vagy BPD↓ (OR=0.58, 95% CrI 0.35-0.93; abszolút RD=112 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként; 95% CrI 16-190 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként, közepes minőségű evidencia) • air leak szindrómák (OR=0.24, 95% CrI 0.05-0.96; abszolút RD=47 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként; 95% CrI 2-59 esettel kevesebb 1000 koraszülöttenként, igen alacsony minőségű evidencia)

		A vizsgált módszerek közül a LISA bizonyult a leghatékonyabb stratégiának (AUC ROC 0.85-0.94)
Rigo et al., 2016.	6 RCT, n=895 <ul style="list-style-type: none"> • 2 LISA vs MV + surfactant • 4 LISA vs INSURE 	LISA vs S-ETT <ul style="list-style-type: none"> • BPD↓ (RR=0.71, 95% CI 0.52-0.99; NNB=21) • BPD vagy halál↓ (RR=0.74, 95% CI 0.58-0.94; NNB=15) • CPAP failure↓ (RR=0.67, 95% CI 0.53-0.84; NNB=8) • MV igénye kórházi ápolás ideje alatt↓ (RR=0.69, 95% CI 0.53-0.88; NNB=6) LISA vs INSURE <ul style="list-style-type: none"> • BPD vagy halál↓ (RR=0.63, 95% CI 0.44-0.92; NNB=11) • CPAP failure (RR=0.71, 95% CI 0.53-0.96; NNB=11)
Aldana-Aguirre et al., 2017.	6 RCT, n=895 <ul style="list-style-type: none"> • 2 LISA vs MV + surfactant • 4 LISA vs INSURE 	LISA vs S-ETT <ul style="list-style-type: none"> • BPD vagy halál↓ (RR=0.75, 95% CI 0.59-0.94) • BPD túlélőkben (RR=0.72, 95% CI 0.53-0.97) • CPAP failure (RR=0.71, 95% CI 0.53-0.96) • MV igénye kórházi ápolás ideje alatt↓ (RR=0.66, 95% CI 0.47-0.93) • surfactant reflux↑ (RR=2.52, 95% CI 1.47-4.31)
Barkhuff et al., 2019.	7 RCT, n=895 (n=940 for PTX) <ul style="list-style-type: none"> • 3 LISA vs MV + surfactant • 4 LISA vs INSURE 	LISA vs S-ETT <ul style="list-style-type: none"> • BPD vagy halál↓ (RR=0.74, 95% CI 0.59-0.94; NNB=14) • PTX↓ (RR=0.61, 95% CI 0.37-1) • CPAP failure↓ (RR=0.74, 95% CI 0.65-0.85) LISA vs INSURE <ul style="list-style-type: none"> • BPD vagy halál↓ (RR=0.66, 95% CI 0.46-0.93; NNB=11) • CPAP failure↓ (RR=0.72, 95% CI 0.53-0.97)
Abdel-Latif et al., 2021.	16 RCT (n=2164) <ul style="list-style-type: none"> • 12 LISA vs INSURE • 2 LISA vs klasszikus alkalmazás (S-ETT surfactant korai extubálás nélkül) • 1 LISA vs CPAP folytatása • 1 LISA szedáció nélkül vs LISA szedációval 	LISA vs S-ETT <ul style="list-style-type: none"> • BPD vagy halál↓ (RR=0.59, 95% CI 0.48-0.73; NNB=9; közepes minőségű evidencia) • CPAP failure↓ (RR=0.63, 95% CI 0.54-0.74; NNB=8; közepes minőségű evidencia) • severe IVH↓ (RR=0.63, 95% CI 0.42-0.96; NNB=22; alacsony minőségű evidencia) • halálozás↓ (RR=0.63, 95% CI 0.47-0.84; NNB=20; alacsony minőségű evidencia) • BPD túlélőkben↓ (RR=0.57, 95% CI 0.45-0.74; NNB=13; közepes minőségű evidencia) LISA vs INSURE <ul style="list-style-type: none"> • BPD vagy halál↓ (RR=0.52, 95% CI 0.4-0.68; NNB=9) • halálozás↓ (RR=0.6, 95% CI 0.44-0.82; NNB=19)

		<ul style="list-style-type: none"> • BPD túlélőkben↓ (RR=0.57, 95% CI 0.44-0.75; NNB=14) • CPAP failure↓ (RR=0.72, 95% CI 0.53-0.96; NNB 11) • MV igény kórházi ápolás ideje alatt↓ (RR=0.7, 95% CI 0.54-0.9; NNB=7)
Bellos et al., 2021.	Network metaanalízis 16 RCT és 20 obszervációs vizsgálat (n=13234)	LISA vs INSURE <ul style="list-style-type: none"> • halálozás↓ (OR=0.64, 95% CI 0.54-0.76; közepes minőségű evidencia) • MV↓ (OR=0.43, 95% CI 0.29-0.63; közepes minőségű evidencia) • BPD↓ (OR=0.57, 95% CI 0.44-0.73; közepes minőségű evidencia) • PVL↓ (OR=0.66, 95% CI 0.53-0.82; közepes minőségű evidencia) • NEC↓ (OR=0.67, 95% CI 0.41-0.9; alacsony minőségű evidencia)
Yeung et al. 2023.	26 RCT (n=3349)	LISA vs S-ETT/CPAP <ul style="list-style-type: none"> • BPD↓ (RR=0.66, 95% CI 0.51-0.85; NNB=13, közepes minőségű evidencia) • <29. hét (n=980) BPD↓ (RR=0.63 95% CI 0.47-0.85; NNB=8, közepes minőségű evidencia)

A legfrissebb, de még az OPTIMIST-A trial adatait nem tartalmazó Cochrane összefoglaló eredményei alapján S-ETT-hez hasonlítva a LISA alkalmazása szignifikánsan alacsonyabb halál vagy BPD összetett kimenetellel, halálozással, a túlélőkben alacsonyabb BPD incidenciával, CPAP failure és súlyos intraventricularis haemorrhagia (IVH) rátával társul, míg intubáció-surfactant-extubáció (INSURE) módszerhez hasonlítva a LISA alkalmazása előnyösebbnek bizonyult a halál vagy BPD, a halálozás, a túlélők BPD incidenciája, a CPAP failure előfordulása, illetve a kórházi ápolás alatti gépi lélegeztetés igényének tekintetében¹⁸. Fontos megemlíteni a LISA-t vizsgáló 19 randomizált kontrollált vizsgálat többségében jelen lévő, azok eredményét, illetve azok általánosíthatóságát befolyásoló torzító tényezőket, mint például a heterogén vizsgálati csoportokat (3. és 4. táblázatok), a nem pontosan közölt surfactant adás, illetve rescue intubáció FiO₂ és CPAP nyomás kritériumait^{263,265,271,280}, az egy adott vizsgálaton belüli különféle surfactant készítmények vagy különféle surfactant dózis alkalmazását^{263,278}, illetve az ellátó egyéni mérlegelése alapján végzett analgeszedációt²⁶³.

Szintén jelentős torzítást okozhat a nem kellően részletezett kontroll intervenció (pl.: alkalmazott gépi lélegeztetési mód, illetve lélegeztetési paraméterek, a kontroll intervenció során lélegeztetés hossza)^{263-265,268-280,282}. Mindezek mellett aggályos maga a tény, hogy a volumen garantált lélegeztetés érájában döntően olyan vizsgálatok eredményére vagyunk kénytelenek hagyatkozni, melyek során a LISA-t nyomásvezérelt lélegeztetéssel vagy manuális lélegeztetéssel (T-elemes reszuscitátor vagy ballon) hasonlították össze, hiszen ezeknek a modalitásoknak akár csak átmeneti alkalmazása, különösen a surfactant kezelés után rövid időn belül jelentősen javuló tüdő compliance mellett excesszív tidal volumenek (VT) leadásához vezethet, ami a VILI egyik fő oka²⁹⁰. Eddig nem tisztázott, hogy rövid időtartamú, adekvát pozitív kilégzésvégi nyomás (PEEP) melletti kíméletes (alacsony VT, rövid belégzési idő, magas frekvencia) lélegeztetéssel végzett INSURE-hoz hasonlítva mennyire előnyös a LISA alkalmazása. A kérdés megválaszolásához jól megtervezett randomizált kontrollált vizsgálatok elvégzése szükséges.

9.3.5. Nasalis intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés LISA előtt

A LISA-val kapcsolatos randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok döntő többségénél a nasalis CPAP volt az elsődlegesen alkalmazott non-invazív légzéstámogatási modalitás, ennek megfelelően a 2019. évi európai konszenzus ajánlás is ennek a módszernek az alkalmazására tett javaslatot⁸⁵. A nasalis IPPV-t (nIPPV) egyre gyakrabban alkalmazzák a CPAP alternatívájaként koraszülöttekben az invazív lélegeztetés elkerülésére^{291,292}. A vonatkozó legújabb meta-analízisek eredményei alapján ma már tudjuk, hogy extubálást követően alkalmazott CPAP-hoz viszonyítva a nIPPV nem csak reintubációs rátát csökkenti szignifikánsan^{293,294}, hanem annak alkalmazása RDS-ben is előnyösebb^{293,295}. Ezidáig csupán két klinikai vizsgálat hasonlította össze a LISA előtti iniciális légzéstámogatásként alkalmazott

nCPAP és nIPPV hatását. Prospektív kohorsz vizsgálata során Szczapa és munkatársai nem találtak szignifikáns különbséget a két non-invazív mód között azok sikertelenségi rátáját illetően (gépi lélegeztetés szükségé az első 72 órában)²⁵⁷. Egy 26-32. hét között született 200 koraszülött beválogatásával készült randomizált kontrollált vizsgálat eredményei szerint az nIPPV csoportba randomizált betegek körében a CPAP légzéstámogatásban részesülő kontroll csoporthoz viszonyítva szignifikánsan kevesebb koraszülöttnél volt szükség surfactant kezelésre (38% vs 60%, $p=0.002$) és gépi lélegeztetésre az első 72 órában (13% vs 29%, $p=0.005$). Ezek a különbségek azonban a 30. gesztációs hét előtt születettek alcsoportjában már nem voltak kimutathatóak²⁹⁶. Jelenleg a folyamatban lévő NIV-MISA-RDS study (NCT05137340) keretein belül vizsgálják, hogy a CPAP vagy a nIPPV előnyösebb-e LISA előtt 24-29. gesztációs hétre született, RDS-ben szenvedő koraszülöttekben²⁹⁷.

9.3.6. A LISA rövidtávú kimenetelével kapcsolatos vizsgálatok

Annak ellenére, hogy a LISA jelentősen javította a korai CPAP sikerességi rátáját, az irodalmi adatok szerint a LISA-n átesett koraszülöttek egy jelentős részében, mintegy 23-62%-ában van szükség endotrachealis intubációra, illetve gépi lélegeztetésre az első 72 órában^{20,22-25,264,298}, ami szignifikánsan alacsonyabb szövődménymentes túléléssel, magasabb IVH, súlyos IVH, BPD, súlyos BPD, súlyos ROP, air leak incidenciával, továbbá hosszabb gépi lélegeztetési és kórházi ápolási idővel jár^{22,24,298}. Retrospektív vizsgálatokban Janssen és munkatársai a LISA sikertelenségének négy independens prediktorát azonosították: a 28. hét alatti gesztációs időt, a 24 órás korban mért emelkedett CRP értéket, az antenatalis corticosteroid profilaxis hiányát és a 200mg/kg alatti poractant-alfa dózist²². Kruczek és munkacsoportja kohorsz vizsgálatának *post hoc* analízise során a surfactant adás előtti legmagasabb FiO_2 -t a LISA utáni CPAP failure független rizikófaktoraként azonosították. Ennek kapcsán maguk a szerzők is

megjegyezték, hogy a beavatkozást megelőző medián FiO_2 lényegesen magasabb (0.4) volt az érvényben lévő ajánlás kezelési küszöbértékénél (0.3)²⁹⁹. Szintén a LISA kimenetelének előrejelzését vizsgálta munkatársaival Ramos-Navarro. Megfigyelésük szerint a FiO_2 -igény beavatkozás utáni változása a terápiás válasz (CPAP failure elkerülése) megbízható előrejelzője²⁴.

Annak ellenére, hogy a koraszülöttek primer surfactant kezeléséről erős evidenciák állnak rendelkezésre, az első LISA után még szignifikáns RDS-ben szenvedő koraszülöttek ellátását illetően kevés az adat, ezért ennek a populációnak az ellátása meglehetősen heterogén: egyes NIC-ekben a helyi protokollok szerint ezeket a koraszülötteket intubálják és a surfactant adását invazív lélegeztetés mellett ismétlik meg, míg más centrumokban a gépi lélegeztetés elkerülésének reményében a LISA-t egy, vagy akár több alkalommal ismétlik (reLISA). Utóbbi stratégiával kapcsolatban ezidáig egyetlen közleményt publikáltak, miszerint reLISA-t követően a gépi lélegeztetés az esetek 58%-ában elkerülhető volt, illetve S-ETT útján történő surfactant adással összehasonlítva a LISA ismétlése szignifikánsan alacsonyabb halál vagy BPD kompozit kimenetel incidenciával társult (OR 0.4, 95% CI 0.2–0.9, $p < 0.05$)³⁰⁰.

9.3.7. Utánkövetéses vizsgálatok

A LISA hosszútávú kimenetelre gyakorolt hatásával kapcsolatban korlátozott a rendelkezésre álló adat mennyisége. Eddig összesen két RCT follow-up vizsgálatának eredményeit publikálták.

Az AMV trial²⁶³ során beválogatott 220 koraszülött közül a túlélők ($n=208$) 86%-ánál ($n=179$) korrigált két éves korban elvégzett vizsgálat alapján nem volt szignifikáns különbség az intervenció és a kontrollcsoport között a testsúly (11.6 kg vs 11.5 kg, $p=0.64$), a testhossz (85.7 cm vs 85.8 cm, $p=0.89$), illetve a Bayley II pszichomotoros fejlődési (89.2±18.7 vs

87.8±22.9, p=0.75) és mentális (98.5±16.6 vs 92.0±24.0, p=0.07) indexek tekintetében, illetve hasonlóan alakult a járásképeség, a halló- és/vagy látásjavító eszközök iránti igény is a két csoport között (utóbbi adatokat nem tették közzé részletesen)³⁰¹.

A NINSAPP trial²⁶⁴ 182 túlélője közül 156 koraszülöttnél (85.7%) történt follow-up vizsgálat. A LISA csoportban szignifikánsan kevesebb koraszülöttnél észleltek súlyosan megkésett általános motoros fejlődést (pszichomotoros fejlődési index <70; 22% vs 42%, p=0.012), illetve a 25-26. hét között született koraszülöttek szubpopulációjában szignifikánsan alacsonyabb volt a <70 mentális fejlődési index előfordulása (4% vs 21%, p=0.008). Mindezek mellett a LISA csoport pácienseihez képest az intubált koraszülöttek korrigált két éves korban szignifikánsan alacsonyabbak (10 percentilis alatti hossz; 28% vs 39%, p=0.04) és kisebb súlyúak voltak (10 percentilis alatti testsúly; 31% vs 45%, p=0.01)³⁰².

Ezen két vizsgálat alapján elmondható, hogy a LISA a kései extubálással végzett S-ETT-hez képest változatlan vagy akár jobb neurológiai kimenetelt eredményezhet, azonban megemlítendő, hogy a mai napig nincsenek adatok a LISA INSURE módszerrel szembeni hosszútávú kimenetelének összehasonlításáról.

9.3.8. A LISA időzítése, kezelési indikációk

Figyelembe véve az RDS korábban ismertetett patofiziológiáját, az exogén surfactant pótlást célszerűnek tűnik mihamarabb elvégezni. Ezt tükrözik azoknak a vizsgálatoknak az eredményei is, melyekben a késeihez képest, a 2 órás életkor előtt alkalmazott surfactant terápia kedvezőbb kimenetelt eredményezett géppel lélegeztetett koraszülöttekben³⁰³.

A LISA-t vizsgáló RCT-k közül a 27. gesztációs hét előtt születetteket vizsgáló NINSAPP trial során igen korai (10-120 perces életkor) kezelést végeztek, míg a többi vizsgálatban a

surfactant adás átlagos időpontja 45 perc és 15.4 óra közötti volt, melyet feltehetően leginkább az alkalmazott FiO₂ kezelési kritérium határozott meg^{263,265-268,270,272,274-279}. A German Neonatal Network (GNN) adatai a LISA egyre korábbi elvégzésének (20-30 perces korban) tendenciáját mutatják, de az ilyen módon végzett, „quasi-profilactic” surfactant adással kapcsolatban még nem áll rendelkezésre randomizált kontrollált vizsgálat²³.

Több obszervációs vizsgálat igazolta, hogy a >0.3 feletti FiO₂ előrejelzi az adverz eseményekkel társuló korai CPAP failure-t¹¹⁻¹³, ezért a vonatkozó ajánlások egyöntetűen ezt az értéket határozták meg kezelési kritériumként RDS-ben szenvedő koraszülöttekben^{9,10,85}. A FiO₂ azonban nem jellemzi elég részletesen a páciens oxigenizációs státuszát, hiszen nem reflektálja az olyan, oxigenizációt jelentős mértékben befolyásoló tényezőket, mint az alkalmazott pozitív légúti nyomás mértéke, a perifériás perfúzió, a hemoglobin koncentráció, a foetalis hemoglobin szint és a hőmérséklet. Emiatt kizárólag az oxigén-szupplementáció mértékén alapuló kritérium használatával kihívást jelent azoknak az RDS-ben szenvedő koraszülötteknek a mihamarabbi azonosítása, akik a legtöbbet profitálnának a korai, ideálisan 3 órás életkor előtt elvégzett szelektív surfactant terápiából²⁴⁹. Emellett rendkívül fontos lenne annak a populációnak az azonosítása, amelynek tagjai nem hogy a non-invazivitásból nem profitálnak, hanem az arra való törekvés, és emiatt az adekvát terápia (surfactant ETT-n keresztül és gépi lélegeztetés) késlekedése miatt potenciálisan hátrányt szenvednek el.

Ezek alapján jogos az a felvetés, miszerint az eddigi egységes kezelési stratégia helyett célszerűbb lenne az RDS individuális, „physiology-driven” kezelésének kidolgozása²⁰⁷. A univerzális kezelési kritériumok (először profilaktikus³⁰⁴, majd korai szelektív, eleinte gesztációs kor szerinti^{305,306}, majd egységes FiO₂ határérték^{10,85}) használata helyett a személyre szabott indikációk alkalmazásával egyrészt még korábbi időpontra előre lehetne

hozni az RDS-ben szenvedők kezelését, másrészt minimalizálni lehetne az indokolatlanul végzett exogén surfactant pótlások számát. Az RDS korai diagnózisát azonban számos tényező nehezíti¹⁸¹. Ennek a problémának a megoldását segíthetnék a különféle endogén surfactant pool-t megbecsülő diagnosztikai módszerek³⁰⁷⁻³¹³, azonban ezek a kutatási felhasználáson kívül nem kerültek be a mindennapi klinikai gyakorlatba, emiatt alkalmazásukról pont az RDS szempontjából legsérülékenyebb extrém éretlen koraszülötteket illetően még nincs elég adat. Thandaveshwara prospektív obszervációs vizsgálata (n=126, medián gesztációs idő 35 hét) során erős korrelációt talált az oxigén szaturációs nyomás index (saturation oxygen pressure index, SOPI, (CPAP nyomás x FiO₂)/SpO₂) és a nasalis CPAP megkezdését követő első alveolaris-arteriális oxigén differencia (AaDO₂) között, mindkét paraméter nagy szenzitivitással és specificitással jelezte előre a légzéstámogatás későbbi eszkalációjának szükségét³¹⁴. Ezek alapján a SOPI az RDS diagnózisának, illetve progressziójának kiváló noninvazív monitora lehetne, azonban a széleskörű alkalmazáshoz további vizsgálatok szükségesek. Retrospektív vizsgálatukban Siew és munkatársai a korai CPAP mellett sikeresen, illetve sikertelenül kezelt, 32. hét előtt született koraszülöttek első 48 órájában rögzített respiratory function monitoring (RFM) regisztrátumait elemezték. Összesen 32 beteg spontán légvételeinek mintázatát és légzési munkáját összehasonlítva azt találták, hogy a kontrollcsoporthoz viszonyítva a CPAP failure koraszülöttek magasabb FiO₂-t, CPAP nyomást és több pozitív nyomású lélegeztetési ciklust igényeltek a szülőszobai ellátás során, illetve a kimerülés jeleként 9-12 perccel a megszületést követően gyakrabban használtak alacsonyabb spontán VT-eket, továbbá a VT variabilitása esetükben kisebb volt, illetve a spontán légzésükkel szignifikánsan kisebb belégzési csúcsáramlást tudtak generálni³¹⁵. A módszer a CPAP failure előrejelzésében, ezáltal az RDS kezelésének individualizálásában szintén ígéretesnek tűnik, azonban további

vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy azt integrálni lehessen a hétköznapi gyakorlatba. Lavizzari és munkatársai által 61 koraszülött (medián gesztációs idő 31.9 hét) beválogatásával végzett prospektív, obszervációs study során azt vizsgálták, hogy a születést követően 2 órával kényszerített oszcillációs technika segítségével kalkulált tüdő reaktancia (Xrs) alkalmas-e azoknak a koraszülötteknek az azonosítására, akik az első 24 órában felületaktív anyag adását igénylik. Eredményeik alapján a mérés megvalósítható koraszülöttekben, az Xrs $-33.4 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{s/L}$ cut-off értéke 85% szenzitivitással és 83% specificitással jelezte előre az érvényben lévő kezelési kritériumok szerinti surfactant terápia szükségét, így a módszer a jövőben segítséget adhat a klinikusoknak az RDS terápiájának személyre szabottabb megközelítéséhez³¹⁶. A surfactant adás individualizálásának legígéretesebb módszere a „Képzővizsgálatok RDS-ben” fejezetben már részletezett LU²⁰⁷. Eddig egyetlen randomizált kontrollált klinikai vizsgálatot publikáltak a LISA ultrahang vezérelt alkalmazásáról: Rodriguez-Fanjul és munkatársai 32. gesztációs hét előtt született koraszülöttek bevonásával készült studyjának (n=56) eredménye szerint a LUS score és/vagy FiO_2 treshold alapján történő surfactant kezelés a kontroll csoporthoz (csak FiO_2 treshold) viszonyítva korábbi (1 vs 6 óras kor, $p < 0.001$) és alacsonyabb oxigén koncentráció melletti surfactant kezelést tett lehetővé (25% vs 30%, $p = 0.012$)³¹⁷. A módszer ígéretesnek tűnik, de annak széleskörű alkalmazásához további vizsgálatok szükségesek.

9.3.9. Analgosedatio LISA előtt

A LISA-t megelőző praemedicatiót illetően ellentmondásosak az adatok, világszerte jelentős a heterogenitás a különféle centrumok gyakorlata között^{252,254,318-321}. A laryngoscopia, a katéter tracheába történő bevezetése, illetve maga a surfactant beadása is jelentős fájdalmat vagy diszkomfortot okozhat, illetve közvetlenül és közvetve egyaránt

eredményezhetnek apnoét, és/vagy bradycardiát³²². Számos bizonyíték utal arra, hogy koraszülöttekben az ismétlődő és/vagy elhúzódó fájdalomingerek súlyos következményekkel járhatnak (elégtelen gyarapodás, központi idegrendszer rendellenes fejlődése, kedvezőtlen mentális, pszichomotoros és viselkedési indexek)³²³⁻³²⁶. A megfelelő analgesedatio nem csak a páciens komfortját javítja a beavatkozások során, hanem jelentősen csökkentheti a rövidtávú szövődmények számát, illetve növelheti a laryngoscopia sikerességi rátáját³²⁷⁻³³⁰. Ezek mellett viszont figyelembe kell venni a leggyakrabban alkalmazott a gyógyszereknek hemodinamikai, illetve légzésdeprimáló mellékhatását, melyek kapcsán gyakran lehet szükség -pont a LISA alkalmazásával elkerülni kívánt- endotrachealis intubációra, illetve gépi lélegeztetésre^{331,332}.

Dekker és munkatársai retrospektív vizsgálatának (n=38) eredménye szerint a szedációban nem részesülőkhöz viszonyítva a LISA előtt szedációban részesülőknél a beavatkozások alatt szignifikánsan kedvezőbb COMFORTneo score-okat³³³ (6. táblázat) észleltek (medián COMFORTneo score 20 vs 12, p=0.02 és a <14 COMFORTneo pontszámmal bíró koraszülöttek aránya 11% vs 56%, p=0.04), ugyanakkor a beavatkozás alatti szaturációesés (SpO₂ <80%) szignifikánsan hosszabb ideig tartott a szedációban részesülő csoportban (3 vs 1 min, p<0.001), illetve ezen koraszülöttek mindegyikénél szükséges volt átmeneti intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (IPPV) alkalmazására (100 vs 33%, p=0.001)³³².

6. táblázat: A COMFORTneo pontrendszer (van Dijk munkája³³³ alapján magyarra fordítva).

vizsgált paraméter	pontszám	össz. pontszám	interpretáció
éberség	1-5	<9	oversedatio
nyugalom, agitáció	1-5	9-13	adekvát sedatoanalgesia
respiratoricus válasz (intubált beteg)	1-5	14-21	mérsékelt fájdalom/stressz
sírás (spontán légző beteg)	1-5	22-30	súlyos fájdalom/stressz
mozgás	1-5		
arcizmok feszessége	1-5		
vázizmok feszessége	1-5		

Olivier et al. randomizált kontrollált vizsgálatában az intervenciós csoportban a LISA előtt a koraszülöttek 1ug/kg fentanyl adásában részesültek (n=24), közülük két koraszülött igényelt gépi lélegeztetést mellkasfali rigiditás miatt²⁶⁵. Emellett egy unblinded randomizált kontrollált vizsgálat során a placebo karhoz viszonyítva a ≤12 PIPP-R (revised premature infant pain profile) koraszülöttek aránya szignifikánsan magasabb volt az 1ug/kg fentanyl szedációban részesülő csoportban (88.23% vs 47.05%, p=0.025)³³⁴. A propofollal végzett pilot studyt követően Dekker újabb, randomizált kontrollált vizsgálata további kérdéseket vetett fel: a szedációban részesülő koraszülöttekben egyrészt alacsonyabb volt a <14 COMFORTneo pontszámmal bíró koraszülöttek aránya (76% vs 22%, p<0.001), másrészt a korábbi retrospektív vizsgálattal megegyező módon szignifikánsan magasabb volt a deszaturációs epizódok incidenciája (91% vs 69%, p=0.023) és a nIPPV alkalmazásának szüksége (93% vs 47%, p<0.001)³³¹.

Ezek mellett számos obszervációs vizsgálat történt a különféle szedatívumok (propofol, ketamin, midazolam) hatását illetően^{25,332,335-337}. Egy 33 study alapján készült metaanalízis eredményei szerint a szedatívumok alkalmazása nem befolyásolja a beavatkozás hosszát (alacsony bizonyosságú evidencia (certainty of evidence, CoE)), a trachea katéterezés sikerességi rátáját az első laryngoscopiás próbálkozás során (igen alacsony CoE) és a korai

intubáció szükségességét (igen alacsony CoE), ugyanakkor a szedáció emelheti a NIPPV alkalmazásának szükségét (alacsony CoE), a deszaturáció (alacsony CoE) és az apnoe rizikóját (igen alacsony CoE)³²⁹. A LISA előtt alkalmazott adekvát non-farmakológiai fájdalomcsillapítás (pozicionálás, fészek készítése, pólyázás, anyatej vagy szukróz buccalis alkalmazása) jelentősen csökkenti a beavatkozás alatti szedatívum igényt³³⁸. Klebermaß-Schrehof és munkatársai legújabb közleményükben több fontos megállapítást publikáltak³³⁹. Tercier centrumokban, 22^{0/7}-31^{6/7} között született koraszülöttek beválogatásával (n=113, átlagos gesztációs idő 27±2.3 hét, átlagos születési súly 946±33 gramm) végzett prospektív, nem randomizált, obszervációs vizsgálata során a beavatkozás során az első laryngoscopia előtt a non-farmakológiai fájdalomcsillapítást alkalmazták. A legmagasabb COMFORTneo pontokat a laryngoscopia alkalmával regisztrálták, ekkor a teljes populáció 61%-ánál észleltek adekvát fájdalomszintet (<14 COMFORTneo score), ez a 22^{0/7}-26^{6/7} között születettekben 74.4%, míg a 27^{0/7}-31^{6/7} közötti szubpopulációban 51.6%-nak adódott. A vizsgálat során a surfactant adás nem volt hatással a koraszülöttek COMFORTneo pontszámaira. Eredményeik alapján a 27. hét előtt született koraszülöttek döntő többségében a non-farmakológiai fájdalomcsillapítás elegendő, azonban magasabb gesztációs idő esetén ez az arány lényegesen alacsonyabb³³⁹. További vizsgálatok szükségesek annak feltérképezésére, hogy milyen módszerekkel lehet azokat a koraszülötteket azonosítani, akikben már az első laryngoscopia előtt szükséges analgosedatio alkalmazása, illetve hogy annak a kivitelezése hogyan történjen.

A megtartott keringésű koraszülöttek endotrachealis intubációjával szemben a LISA előtti atropin alkalmazásáról meglehetősen kevés adat áll rendelkezésre. Egy prospektív obszervációs vizsgálat (122 koraszülöttben 135 LISA) eredménye alapján az atropin

praemedicatio alkalmazása a kontrollcsoporthoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb bradycardia incidenciát eredményezett (8.6% vs 52.9%, $p < 0.01$)³⁴⁰.

A fentiek alapján jelenleg nincs konszenzus arról, hogy mely koraszülöttekben, milyen típusú praemedicatiót szükséges alkalmazni. Saját gyakorlatunkban a non-farmakológiai intézkedéseket (pozicionálás, textilekkel pólyázás, buccalis anyatej vagy 24%-os szukróz oldat adása) követően az intubation readiness score (IRS)³⁴¹ alapján történik döntés az analgoszedáció alkalmazásáról (IRS=1 esetén javasolt, IRS=2 esetén megfontolandó 0.1-0.2mg/kg nalbuphine adása). A beavatkozás alatt egy dedikált nővér pozicionálja és obszerválja a koraszülöttet, továbbá fokozott figyelmet fordítunk a laryngoscopia atraumatikus kivitelezésére, illetve apnoe vagy SpO₂ esés esetén a tactilis ingerek alkalmazására.

9.3.10. A LISA alkalmazása a 27. gesztációs hét előtt született koraszülöttekben

A LISA az extrém éretlen koraszülöttek legesendőbb csoportja körében történő alkalmazásával kapcsolatban nincs konszenzus^{85,342-344}. A 23-26. hét között született koraszülöttek (n=211) beválogatásával készült NINSAPP trial igazolta, hogy a LISA biztonságosan kivitelezhető ebben a célpopulációban is, alkalmazása a S-ETT-hez hasonlóan azonos mortalitás mellett szignifikánsan kedvezőbb szövődménymentes túléléssel, az adverz események alacsonyabb incidenciájával és kedvezőbb hosszútávú neurológiai kimenetellel társult^{264,302}.

Az elmúlt másfél évtizedben a LISA emelkedő esetszámai jelentős mennyiségű obszervációs jellegű adatgyűjtésre adtak lehetőséget. A GNN nagy esetszámú kohorsz vizsgálatában Härtel és munkatársai a 2009. és 2016. között született 22-29. hetes koraszülöttek bevonásával (n=7533) 3 csoport (surfactant kezelésben nem részesülők, LISA-

val kezeltek és ETT-n keresztül surfactantot kaptak) kimenetelét hasonlította össze³⁴⁵. Az ETT-n keresztüli surfactant kezeléssel szemben a LISA szignifikánsan alacsonyabb mortalitással (OR=0.66, 95% CI 0.51-0.84, $p < 0.001$) és kedvezőbb morbiditási mutatókkal, többek között alacsonyabb BPD (OR=0.55, 95% CI 0.49-0.62, $p < 0.001$), II-IV. stádiumú IVH (OR=0.55, 95% CI 0.48-0.64, $p < 0.001$) és kezelést igénylő ROP incidenciával (OR=0.62, 95% CI 0.45-0.85, $p < 0.001$) társult. Egyedüli adverz eseményként a 26. hét alatti szubpopulációban a focalis intestinalis perforatio (FIP) rizikóját találták magasabbnak (10% vs 7.4%, $p = 0.029$) a LISA-ban részesülők körében, mely megfigyelésüket többtényezős logisztikus regressziós analízisük is megerősítette (OR=1.42, 95% CI 1.06–1.89, $p = 0.018$).

A 33. tercier NIC együttműködése révén megvalósult OPTIMIST-A randomizált kontrollált vak vizsgálat során a megszületést követően 5-8 vízcm korai CPAP mellett 0.3 FiO₂-t igénylő 25-28. gesztációs héten született koraszülötteket (n=485) randomizálták LISA (200mg/kg poractant alfa, n=241) illetve kontroll (színelte intervenció paravánok mögött, mely időtartamát, illetve a személyzetet tekintve is egyezett a LISA csoport beavatkozásával) ágra²⁶⁶. Az intervenció után mindkét csoport ugyanazon standard kezelésben részesült és minden koraszülöttnél 0.45 feletti FiO₂ esetén (vagy a klinikus egyéni mérlegelése alapján akár már FiO₂ >0.4 esetén) rescue endotrachealis intubáció történt. Ekkor a klinikum figyelembe vételével az ellátó saját döntése alapján alkalmazhatott surfactant kezelést (ez a LISA csoportban már második dózist, míg a kontroll csoportban az első surfactant adást jelentette). A 36. gesztációs héten értékelt halálozás vagy BPD kompozit kimeneteli mutató incidenciája a LISA csoportban 43.6%, a kontrollcsoportban a 49.6% volt (RR=0.87, 95% CI 0.74-1.03, $p = 0.1$). Az elsődleges kimenetel összetevőit illetően a mortalitásban nem volt szignifikáns különbség a két csoport között (10% a LISA és 7.8% a kontroll csoportban, RR=1.27, 95% CI, 0.63-2.57,

p=0.51), de a túlélők körében a LISA-val kezelték körében szignifikánsan alacsonyabb volt a BPD incidenciája (37.3% vs 45.3%, RR=0.83, 95% CI 0.7-0.98, p=0.03). A koraszülöttek gesztációs idő szerinti szubpopuláció analízise azt mutatta, hogy a LISA előnye az elsődleges kimenetel (25-26. hét közöttiekénél 15.6% vs 6.9%, RR=1.95, 95% CI 0.9-4.23; 27-28. hét közöttiekénél 6.6% vs 8.3%, RR=0.79, 95% CI 0.4-1.56) és a CPAP failure tekintetében (25-26. hét közöttiekénél 48.9% vs 72.4%, RR=0.67, 95% CI 0.52-0.86; 27-28. hét közöttiekénél 29.1% vs 72%, RR=0.41, 95% CI 0.29-0.58) is egyaránt elvészni látszik. Ezzel szemben a GNN által készített legfrissebb, 22-26. hét között született koraszülött (n=6542) bevonásával végzett obszervációs vizsgálata nem erősítette meg az OPTIMIST-A trial által felvetett biztonságossági aggályokat²⁵⁰. A vizsgálat alapján a LISA expozíció szignifikánsan alacsonyabb halálozást (OR=0.74, 95% CI 0.61-0.90, p=0.002), BPD (OR=0.69, 95% CI 0.62-0.78, p<0.001), illetve halál vagy BPD (OR=0.64, 95% CI 0.57-0.72, p<0.001) kimenetelt eredményezett. A két vizsgálat eredményeinek összegzésénél, illetve a következtetések levonásánál több tényezőt is érdemes figyelembe venni. Egyrészt a GNN centrumainak többségében a LISA 10-15 éve a standard ellátás részét képezi. A nagy tapasztalat, illetve ezalatt az idő alatt kialakult, a LISA történetének áttekintésekor már részletezett komplex ellátási stratégia jelentős különbséget képez az OPTIMIST-A protokollja, illetve a német eljárás között^{23,250}. Másrészt a GNN centrumaiban a LISA elvégzésére az OPTIMIST-A trialnál (2.9±1.4 életóra) jóval korábban, a 22-26. hét között születettek több, mint 80%-ában már a szülőszobai ellátás során, fél órással korábban került sor. Ennek a 'quasi prophylactic' alkalmazásnak randomizált kontrollált klinikai vizsgálata folyamatban van (pro.LISA study, EudraCT azonosító: 2021-005495-19).

Összességében elmondható, hogy a kérdések ellenére a nagy esetszámú obszervációs vizsgálatok alapján a LISA, a gesztációs korcsoportra specifikus megfontolásokkal

biztonságosnak tűnik az extrém éretlen koraszülöttekben, azonban további vizsgálatok szükségesek a kezelés indikációjának és időzítésének az optimalizálására. Megjegyzendő, hogy a LISA az életképesség határán lévő (22-24. gesztációs héten született) koraszülöttekben történő alkalmazásával kapcsolatban alig áll rendelkezésre adat, ezért már az extrém éretlen koraszülöttek 25-26. terhességi hétre született szubpopulációját illetően megfogalmazott ajánlások sem alkalmazhatóak biztonsággal ebben a korcsoportban^{10,21,345}. Amennyiben proaktív kezelés történik, úgy a surfactant terápia endotrachealis intubáció útján történő alkalmazása tűnik a legcélszerűbb módszernek¹⁰.”

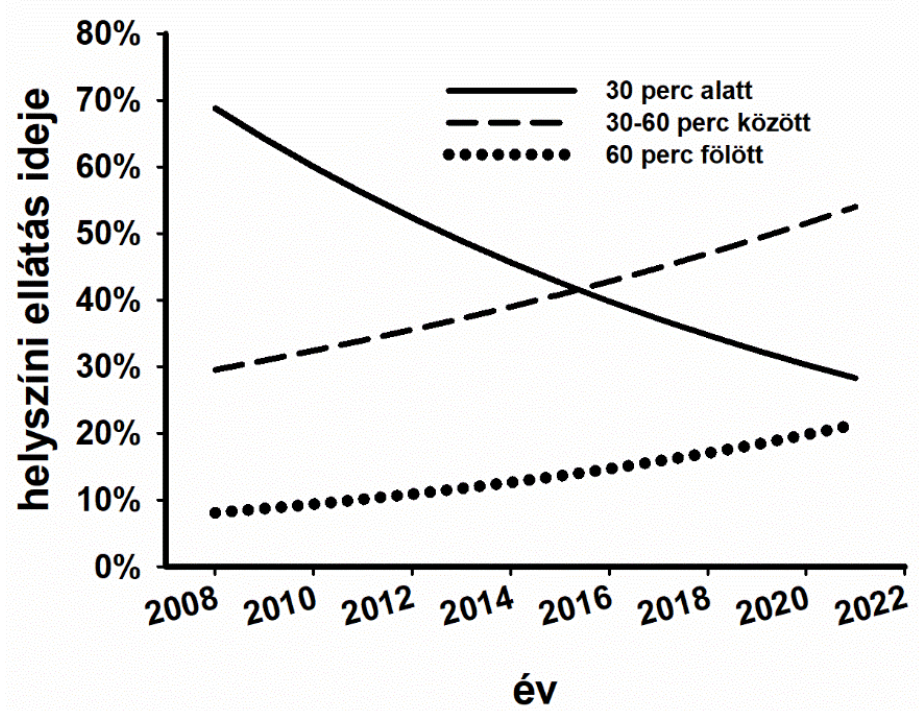
9.3.11. A LISA alkalmazása terciér centrumokon kívül született koraszülöttekben

A 27. gesztációs hét előtt születettek mellett a terciér centrumokon kívül világra jött koraszülöttek képezik a neonatális populáció másik magas rizikójú alcsoportját. A neonatológiai intenzív terápia centralizációjával jelentősen javítható a koraszülöttek mortalitása, illetve morbiditása, azonban az in utero transzport nem minden helyzetben lehetséges^{112,346}. Intézetén kívüli vagy alacsonyabb progresszivitási szintű osztályon történő koraszülés esetén az időfaktor korlátozta intervenciós lehetőségek, az anya és/vagy újszülött súlyos állapota, az első ellátó képzettsége és gyakorlata, illetve a transzport team korlátozott diagnosztikai és terápiás lehetőségei, továbbá a szállítási trauma miatt a koraszülött korai és késői kimenetele elmaradhat hasonló érettségű, terciér centrumban született társainál^{112,347-352}. Fontos megjegyezni, hogy a szülőszobai stabilizációhoz hasonlóan a primer transzportok során is a szállítás sürgősségi jellege miatt egy esetleges klinikai vizsgálatba történő beválogatás, illetve az ahhoz szükséges adekvát tájékoztatás és a dokumentáció elkészítése gyakorlatilag lehetetlen feladat, ami jelentős limitáló tényezőt képez az ellátás fejlesztésében³⁵³⁻³⁵⁵.

A tercier centrumba történő sikeres in utero szállítás előtt megszületett igen éretlen és extrém éretlen koraszülöttek transzportja speciális feladat, az ellátás módja jelentősen befolyásolja ennek a magas rizikójú populációnak a kimenetelét. A szállításra történő felkészítés során fontos szempont, hogy kellő figyelem forduljon a potenciális komplikációk megelőzésére, ugyanis az út során elvégzendő sürgősségi beavatkozásokat számos tényező (környezet biztonsága leállósávban, rendelkezésre álló hely a mentőautó utasterében, zaj, horizontális és vertikális gyorsulás-lassulás) nehezíti; többek között ez a magyarázata a transzport ellátás során alkalmazott, a tercier centrumok intrahospitális protokolljaihoz képest alacsonyabb intubációs és magasabb extubációs tresholdok^{356,357}.

A mortalitást és a légzőszervi morbiditási mutatókat drámaian javító korai exogén surfactant kezelés a tercier centrumokon kívül született koraszülöttek esetében nem mindig lehetséges^{246,358}. Az interhospitális transzport előtt surfactant kezelésben részesülő koraszülöttek, a kontrollcsoport betegeihez viszonyítva ugyan szignifikánsan később kerültek átadásra (115 perc vs 75 perc, $p=0.0001$), de a szállítás ideje alatt szignifikánsan nagyobb mértékben csökkent az oxigénigény (ΔFiO_2 0.1 vs 0.0, $p=0.0001$), illetve a fogadó intézményben szignifikánsan rövidebb ideig igényeltek lélegeztetést és/vagy légzéstámogatást (4 nap vs 5 nap, $p=0.04$)³⁵⁹. A rendelkezésre álló adatok alapján a szállítás megkezdése előtt alkalmazott surfactant terápia alkalmazása biztonságos, azonban annak hosszútávú előnyét eddig egyetlen vizsgálat sem tudta igazolni³⁵⁹⁻³⁶¹. Ezen eredmények alapján, ugyan alacsony evidencia szintű ajánlások, illetve szakértői vélemények szerint, amennyiben indokolt a surfactant kezelés, úgy azt javasolt a transzport megkezdése előtt elvégezni^{343,357}. Újabban a szülőszobai stabilizáció és a neonatológiai intenzív osztályos ellátás tapasztalatai, az egyre növekvő antenatális steroid profilaxis ráta, illetve a rendelkezésre álló

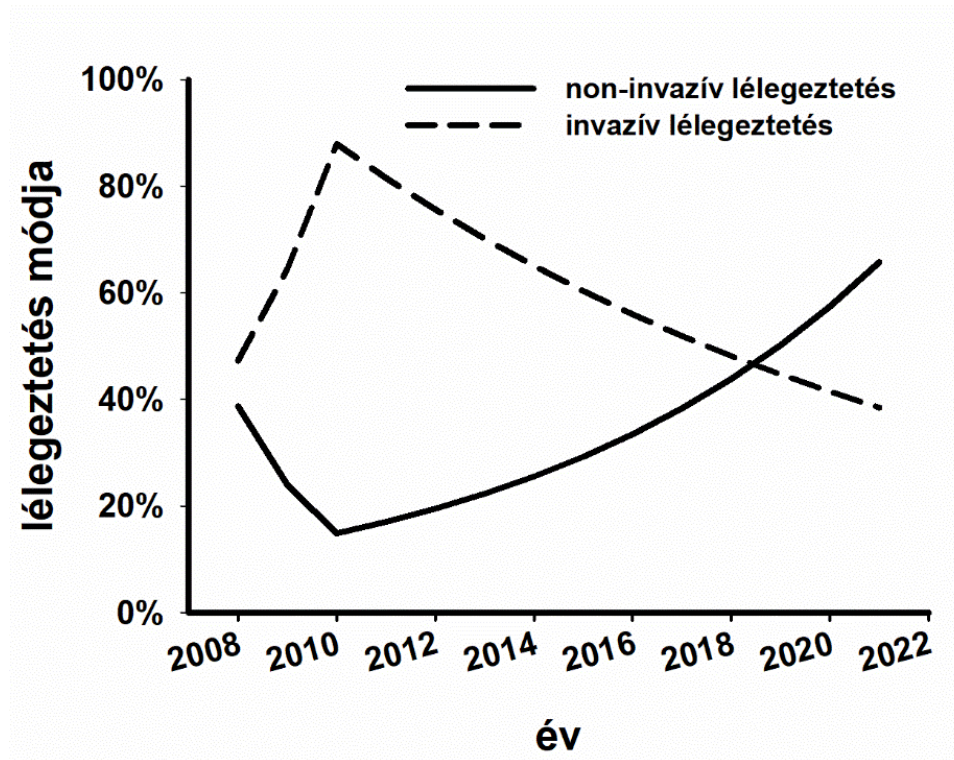
kis mennyiségű klinikai vizsgálat alapján a kevésbé invazív technikák alkalmazásának preferálása ésszerű lenne a koraszülöttek szállítása alatt is^{357,362,363}. Az interhospitális transzport alatt történő koraszülött ellátás szemléletváltásának non-invazivitás felé mutató trendjeit két retrospektív vizsgálat is igazolta^{363,364}. 2008-2021. között a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen éretlen koraszülöttekben a 60 percnél hosszabb helyszíni ellátások aránya szignifikánsan emelkedett (APC=7.4%, p=0.016)(8. ábra), 2008-2010. években a gépi lélegeztetés alkalmazása a szállítások során nem szignifikánsan emelkedő (APC=36.4%, p=0.578), majd a vizsgálati időszak hátralévő részében csökkenő tendenciát mutatott (APC= -7.2%, p = 0.068), míg a noninvazív légzéstámogatások aránya fordítottan



8. ábra: A helyszíni ellátás idejének trendjei a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen éretlen koraszülöttekben 2008-2021 között³⁶⁴.

alakult (2008-2010. között APC= -30.8%, p=0.57 és 2010-2021. között APC=14,5%, p=0.036)(9.

ábra)³⁶⁴.



9. ábra: Az invazív és a noninvazív lélegeztetési modalitások szállítás alatt történő alkalmazásának trendjei a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen éretlen koraszülöttekben 2008-2021 között³⁶⁴.

A tercier centrumokon kívül született koraszülöttekben a szállítás megkezdése előtt végzett LISA-val kapcsolatban ezidáig nem történt randomizált kontrollált klinikai vizsgálat. Egy, a 2012-2018. között, a 30. gesztációs hét előtt született, a DE KK Gyermekgyógyászati Klinikára szállított koraszülöttek beválogatásával készült, eddig nem publikált belső vizsgálat eredményei szerint 2012-2014., illetve 2015-2018. közötti intervallumok között szignifikáns különbség volt a CPAP mellett történő szállítások arányának tekintetében (13% vs 44%, p=0.007). A második vizsgálati periódus 15 non-invazív légzéstartogatás mellett szállított betegek közül a transzport megkezdése előtt 9 koraszülött részesült surfactant adásban (5 INSURE, 4 LISA), közülük két esetben (1 INSURE, 1 LISA) volt szükség invazív lélegeztetésre az első 72 órában (CPAP-F). Az eredmények szerint jó spontán légzésű, stabil koraszülöttek

biztonsággal szállíthatók nCPAP légzéstámogatás mellett, illetve a szállítás megkezdése előtt adott surfactant (INSURE vagy LISA) hozzájárulhat a gépi lélegeztetés sikeres elkerüléséhez.

9.4. A krónikus morbiditások megelőzését célzó adjuváns terápiás lehetőségek a LISA mellett extrém éretlen koraszülöttekben

A LISA köré épülő, tranzíciót támogató ellátási stratégia elemei (antenatális steroid profilaxis, szülőszobai ellátás, „minimal handling” szemlélet, profilaktikus CPAP alkalmazás, korai coffein telítés stb.) közvetlenül, illetve a surfactant terápiát mintegy potencírozva egyaránt jelentősen befolyásolják a koraszülöttek rövid-, illetve hosszútávú mortalitását és morbiditását³⁶⁵. A gépi lélegeztetés elkerüléséből adódó előnyök teljes kiaknázása azonban túlmutat az első 72 óra ellátásán.

Az extrém koraszülött populáció kimenetelének további javításának kulcsa a koraszülés által megváltozott organogenesis megismerésében, illetve az ez alapján történő új terápiás lehetőségek kifejlesztésében rejlik. A koraszülést követően az éretlen szervek és szervrendszerek további fejlődésének megváltozását eredményező mechanizmusok háttere ugyan multifaktoriális, azonban azok között fellelhetőek közös vonások, melynek kiváló példája az új típusú BPD komplex pathogenezise³⁶⁶:

- koraszülést követően placentáris eredetű növekedési faktorok hiánya
- endogén növekedési faktorok koraszülést követően megváltozott szignáltranszdukciója
- intrauterin (chorioamnionitis) és postnatalis inflammáció (elsősorban VILI) kiváltotta epigenetikai változások
- éretlen antioxidáns kapacitás.

A fenti tényezők együttesen kedvezőtlenül befolyásolják a különféle progenitor sejtek differenciálódását, a különféle metabolikus útvonalakat, illetve az inflammációs válasz regulációját, ezáltal alapjaiban zavarják meg az organogenezis fiziológias folyamatát. Az elmúlt évtizedekben a koraszülött utóbetegségekkel kialakulásával kapcsolatos tudásanyag jelentős mértékben gyarapodott, mellyel sajnálatos módon a perinatális ellátás és a gyógyszerfejlesztés nem tudott lépést tartani^{366,367}. A patofiziológiai ismereteken alapuló adjuváns terápia lehetőségei (növekedési faktorok, oxigén szupplementáció, antioxidánsok, postnatalis corticosteroid kezelés, euglycaemia fenntartása, thyroid hormonszubsztitúció, anyatejes táplálás és étrendkiegészítés többek között esszenciális zsírsavakkal), megfelelő indikációval történő alkalmazása nagymértékben hozzájárulhat az extrém éretlen koraszülöttek szövődmenymentes túlélésének javításához³⁶⁵.

9.4.1. Oxigénterápia

A koraszülöttek éretlen antioxidáns kapacitása, a hypoxiás-regenerációs károsodás, illetve az oxidatív stressz organogenesisre gyakorolt kedvezőtlen hatásai, a NIC felvételt követő oxigén-szupplementációval kapcsolatos eredmények és ajánlások a 3., illetve a 9.2. fejezetben már tárgyalásra kerültek. Nem csak a non-invazív légzéstámogatási technikák előfeltétele, hanem a krónikus morbiditások megelőzésében is kulcsfontosságú a spontán légzés szülőszobai ellátás során történő stabilizációja, melynek fontos eleme az iniciális oxigén-szupplementáció²⁷. Az állapotstabilizáció célszaturációs értékeivel, illetve az indulási FiO_2 -vel, továbbá annak titrálásával kapcsolatos ajánlások empirikusan kerültek megfogalmazásra, azok nem evidenciákon alapuló megállapítások³⁶⁸⁻³⁷⁰.

Az elmúlt években jelentős mennyiségű ismeretanyag gyűlt össze a koraszülöttek szülőszobai oxigén-szupplementációjával kapcsolatban, azonban -tekintettel arra, hogy a

jelenlegi referencia értékek azonnali köldökellátás mellett kerültek megállapításra³⁷¹⁻³⁷³ a PBCC alkalmazása esetén követendő tresholdok, illetve a 29. hét előtt születettek O₂-titrálásának optimális módja nem ismert¹²². Dekker és munkatársai randomizált kontrollált vizsgálatában 30. gesztációs hét előtt született koraszülötteket 30% (n=24), illetve 100% (n=20) oxigén koncentrációval megkezdett szülőszobai ellátását hasonlították össze (az oxigén adagolás további titrálása mindkét vizsgálati karon ugyanazon elvek szerint történt). A magas FiO₂ csoportban az első 5 percben szignifikánsan magasabb SpO₂ értékeket (85% vs 58%, p<0.001), rövidebb hypoxiás periódust (73 sec vs 158 sec, p=0.018) és magasabb spontán légzési perctérfogatot észleltek (146.34±112.68 mL/kg/min vs 74.43±52.19 mL/kg/min), p=0.01), a hyperoxia időtartamát, illetve a 8-izo-prostaglandin F₂α, mint oxidatív stressz marker szintjét illetően nem észleltek szignifikáns különbséget³⁷⁴. Ezzel szemben Vento és csapata 24-28. héten született koraszülöttek beválogatásával végzett randomizált kontrollált vizsgálata (iniciális FiO₂ 30% vs 90%) során az alacsony FiO₂ csoport (n=37) a magasabbal szemben (n=41) szignifikánsan rövidebb ideig igényelt oxigénterápiát (6 nap vs 22 nap, p<0.01), gépi lélegeztetést (13 vs 27 nap, p<0.01) és közöttük alacsonyabb volt a BPD incidenciája (15.4% vs 31.7%, p<0.05), továbbá Dekkerékéhez képest hosszabb utánkövetési idő során szignifikánsan magasabb oxidált/redukált glutation arányszámot és vizelet oxidatív stressz marker szinteket észleltek, melyek szignifikánsan korreláltak a későbbi BPD kialakulással³⁷⁵. A jelen neonatológusainak el kell ismernie, hogy nem tudjuk, hogy mi a szülőszobai oxigénadagolás legideálisabb módja. Feltehetően árnyalja a problémát, hogy individuális tényezők jelentősen befolyásolhatják a legjobb kimenetel biztosításához szükséges FiO₂ értékeket^{122,376}. Annak ellenére, hogy a vizsgálati kohorszokban csak a beválogatott populáció töredéke érte el a célértékeket, jelenlegi legjobb tudásunk szerint az

5 perces életkorban elért 80-85% SpO₂ társul a legjobb hosszútávú kimenetellel, míg az elhúzódó hypoxia, illetve a bradycardia szignifikánsan magasabb mortalitást és több adverz eseményt eredményez^{377,378}. Rengeteg a megválaszolatlan kérdés, melyek alapján az oxigénterápia optimalizálása, a helyes egyensúly megtalálása a modern neonatológia talán egyik legfontosabb feladata.

9.4.2. Postnatalis corticosteroid kezelés

A BPD patofiziológiáját figyelembe véve a corticosteroidok alkalmazása mind a megelőzés, mind a kezelés szempontjából ésszerűnek tűnik^{68,379,380}. Ennek ellenére a mortalitást, illetve az RDS lefolyását egyébként kedvezően befolyásoló antenatalis steroid kezelésnek nincs hatása a BPD incidenciájára³⁸¹.

A postnatalis corticosteroid kezelést illető tudásanyag jelentősen változott az elmúlt két évtizedben^{380,382}. Yeh és munkacsoportja 1997-ben publikált multicentrikus, randomizált, kontrollált, kettős vak vizsgálatába 2000 gramm alatti születési súlyú, RDS miatt gépi lélegeztetést igénylő koraszülötteket válogattak be (n=262). Az intervenció ágán lévő betegek korai (12 órás életkor előtt megkezdett), 28 napon át 6.16mg/kg kumulatív dózisú dexamethasone kezelésben részesültek (n=132), közöttünk az oxigén dependencia, illetve mellkasröntgen felvétel alapján a 28. életnapon és a 36. gesztációs héten diagnosztizált BPD incidenciája a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb volt (28. napon 16% vs 31%, p<0.05 és 36. gesztációs héten 15% vs 28%, p<0.05), ugyanakkor ebben a csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult a kései neonatális szepszis, a hyperglycaemia, a hypertensio, a szívizom hypertrophia, a hyperparathyreoidismus, illetve a vontatott gyarapodás előfordulása³⁸³. Mindezek mellett további aggodalomra adtak okot a kohorsz utánkövetésének eredményei, ugyanis kétéves a dexamethasone terápiában részesülő

koraszülöttek körében szignifikánsan magasabb volt a neuromotoros deficit incidenciája (39.6% vs 17.1%, $p < 0.01$), illetve a fiúk körében szignifikáns postnatalis növekedési retardációt észleltek (testsúly: 10.7 ± 3.0 kg vs 11.9 ± 2.0 kg, $p < 0.05$ és testhossz: 84.9 ± 5.7 cm vs 87.5 ± 4.8 cm, $p < 0.05$)³⁸⁴, míg iskolás korban mindkét nem steroid kezelésben részesülő tagjai szignifikánsan alacsonyabbak voltak (122.8 ± 7.4 cm vs 126.4 ± 5.8 cm, $p = 0.03$), fejkörfogatuk (49.8 ± 2.6 cm vs 50.6 ± 2.1 cm, $p = 0.04$), illetve IQ pontszámuk (78.2 ± 15.0 vs 84.4 ± 12.6 , $p = 0.008$) is jelentősen kisebb volt³⁸⁵. A korai (<8. életnap), illetve a kései (>7. életnap) dexamethasone és hydrocortisone kezelést vizsgáló Cochrane review-k eredménye szerint a rövid távú előnyök nem ellensúlyozzák a hosszútávú mellékhatásokat^{386,387}. A kései alkalmazással kapcsolatban a szerzők megjegyezték, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok korlátai azt sugallják, hogy a szükséges kezelési idő és a kumulatív dózis minimalizálásával a terápiából a lélegeztetőgép-dependens koraszülöttek szubpopulációja profitálhat³⁸⁷. A fenti eredmények alapján több ajánlás is a BPD megelőzését célzó, rutinszerű postnatalis steroid alkalmazása ellen tett javaslatot³⁸⁸⁻³⁹⁰. A szelektív kezeléssel kapcsolatos eredményeket összesítő legújabb szisztematikus áttekintés és network metaanalízis során Ramaswamy és munkatársai 62 klinikai vizsgálat 5559 koraszülöttjének adatait elemezte. A 14 különböző kezelési séma közül a halálozás vagy BPD elsődleges kimenetelt tekintve a közepesen korán (8-14. nap) indított, 2-4 mg/kg kumulatív dózisé, lehetőség szerint 8 napnál rövidebb dexamethasone terápia bizonyult a legelőnyösebbnek a halálozás vagy BPD elsődleges (RR: 0.61, 95% CI 0.45–0.79), illetve a kezelés alatti sikeres extubáció (RR: 3.16, 95% CI 1.35–6.82) másodlagos kimenetel tekintetében, míg egyik stratégia kapcsán sem észleltek statisztikailag szignifikáns különbséget a neurológiai kimenetel tekintetében³⁹¹. Ez utóbbi megállapítás szinkronban van a korábbi, első postnatalis hét után, szelektíven (magas BPD rizikójú, ventilátor-dependens

koraszülöttekben) indított dexamethasone adást vizsgáló study-k eredményeivel: feltehetően ebben a betegcsoportban az esetleges mellékhatásokat ellensúlyozzák a kezelés jótékony hatásai³⁹²⁻³⁹⁵. A jelenlegi klinikai gyakorlat szerint a szisztémás corticosteroidok alkalmazása kerülendő az élet első hetében, és ezt követően csak olyan koraszülötteknél alkalmazandó, akiknél magas a BPD kockázata^{396,397}.

Az intravénásan adott postnatalis corticosteroidok mellékhatásait figyelembe véve az inhalációs alkalmazás előnye logikusnak tűnik, hiszen az teoretikusan magas pulmonális depozíció mellett alacsony szisztémás biohasznosulást, gyors eliminációt és ezek eredményeként kevesebb szisztémás mellékhatást reményeket³⁸². A rendelkezésre álló eredmények szerint a módszer nem váltotta be a hozzá fűzött eredményeket. A vonatkozó vizsgálatok közül a legnagyobb esetszámú (n=863 VLBW koraszülött) NEUROSIS study során magas dózisú (800µg/kg/nap) inhalációs budenoside kezelést végeztek a légzéstámogatás vagy oxigén-szupplementáció igényének ideje alatt vagy a 32. gesztációs hét eléréséig. Az intervenciós csoport szignifikánsan alacsonyabb BPD incidenciája (27.8% vs 38.0%, p=0.004, RR=0.74, 95% CI 0.60-0.91) nem szignifikánsan magasabb kórházi mortalitással (16.9% vs 13.6%, p=0.17, RR=1.24, 95% CI 1.01-1.86), illetve a két éves utánkövetés során már szignifikánsnak bizonyuló halálozással (19.9% vs 14.5%, p=0.04, RR=1.37, 95% CI 1.01-1.86) társult^{398,399}. A vizsgálat fő limitáló tényezője feltehetően a túlzottan magas budenoside dózis lehet³⁸². A NEUROSIS study magas, illetve a hasonló vizsgálatok alacsony esetszáma, továbbá azok heterogenitása meglehetősen nehézé teszi a pontos következtések levonását, melyek miatt a hatásosság és a biztonságosság megállapításához további vizsgálatokra van szükség⁴⁰⁰⁻
402.

A budenoside önmagában történő alkalmazásával szemben a felületaktív anyag adásával történő kombináció ígéretes lehetőségnek tűnik³⁸². Preklinikai vizsgálatok során budenoside surfactanthez történő hozzáadása nem befolyásolta jelentősen annak hatásosságát, mely mellett a szobahőmérsékleten legalább 24 órán át stabil elegy az izotóniás sóoldathoz viszonyítva kedvezőbb gyógyszerdepozíciót, csökkent oxidatív stressz reakciót és kisebb mértékű inflammációt eredményezett⁴⁰³⁻⁴⁰⁹. Yeh és munkatársai pilotját⁴¹⁰ követően kivitelezett randomizált, kontrollált vizsgálatába 1500 gramm alatti születési súlyú, RDS-ben szenvedő, 4 órással korábban gépi lélegeztetést igénylő koraszülötteket választottak be (n=265). A budenoside-beractant oldattal kezelt koraszülöttekben a beractant-kezelt kontrollcsoportéhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabb halál vagy BPD incidenciát (42.0% vs 66%, p<0.001, RR=0.58, 95% CI 0.44-0.77) észleltek⁴¹¹, míg a pilot study utánkövetéses vizsgálata során nem találtak szignifikáns különbséget a pszichomotoros és a mentális fejlődési indexekben a vizsgálati csoportok között⁴¹². A budenoside-surfactant kezelésben részesülő koraszülöttek trachea-aspirátumainak vizsgálata jelentős anti-inflammatorikus hatást jelezett (szignifikánsan alacsonyabb interleukin-1, -6, -8, illetve monocyte chemoattractant protein-1 szintek)^{411,413}. A két iniciális vizsgálat eredményeit azonban újabb vizsgálatok során nem sikerült reprodukálni⁴¹³⁻⁴¹⁵. Fontos ennek kapcsán megjegyezni, hogy Yeh tanulmányával ellentétben ezek döntően a magasabb BPD incidenciájú VLBW koraszülöttek bevonásával történtek és nem volt ismert az intrauterin fertőzéssel, illetve chorioamnionitisszel szövődött esetek száma³⁸². Jelenleg több klinikai study keretében vizsgálják a budenoside-surfactant kombináció hatásosságát és biztonságosságát, remélhetőleg ezek megválaszolják a kezeléssel kapcsolatos, jelenleg függőben lévő kérdéseket³⁸².

9.4.3. Inzulinszerű növekedési faktor-1 szubsztitúció

A 70 aminosavból álló, egyláncú, három intramolekuláris diszulfid hidat tartalmazó inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-1) központi szerepet játszik az embryonalis, illetve magzati fejlődésben⁴¹⁶. A 30. gesztációs hétig az IGF-1 fő forrása a placenta, ezt követően azt elsősorban növekedési hormon (GH) hormon hatására a magzati máj, illetve IGF-1 dependens autokrin és parakrin stimulusra különféle célszervek és célszövetek termelik⁴¹⁷. A cirkuláló IGF-1 megközelítőleg 98%-a a hat különböző IGF-1 kötő fehérje (IGF binding protein, IGF-BP) egyikéhez, elsősorban az IGF-BP3-hoz kötődik^{418,419}. Az IGF-1 két különféle sejtfelszíni tirozin-kináz receptorhoz kötődik, az ubikviter IGF-1-receptorhoz (IGF-1R), illetve lényegesen kisebb affinitással az inzulin receptorhoz⁴²⁰. A hormon sejtnövekedést, -proliferációt, -differenciációt serkentő, illetve az apoptosist gátló RAC-alfa szerin-treonin protein kináz jelátviteli útvonal legpotensebb aktivátora, emellett számos szubsztráton keresztül fejt ki anabolikus hatást koraszülöttekben és felnőttekben egyaránt^{366,420-422}.

Az extrém éretlenség jól ismert jellemzője az IGF-1 deficiencia⁴²³⁻⁴²⁵. A surfactant szintézissel ellentétben a neonatális IGF-1 produkció a koraszülöttség mértékétől függően hetek/hónapok alatt normalizálódik³⁶⁶. A következményes tranziens IGF-1 hiány több szerv, illetve szövet fejlődését is érinti. Elsőként transzgenés egérvizsgálatok segítségével a retina vascularisatióra gyakorolt kedvezőtlen hatás került leírásra³⁶⁶, melyet klinikai obszervációs vizsgálatok is megerősítettek⁴²⁶. Jól ismert az IGF-1 és a BPD kapcsolata is^{417,427}. A 3-21. postnatalis napon (16 vs 26 $\mu\text{g/L}$, $p < 0.001$), illetve a 30-33. gesztációs héten (22 vs 29 $\mu\text{g/L}$, $p < 0.001$) mért szérum IGF-1 szintek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak azokban a koraszülöttekben, akikben később BPD alakult ki⁴²⁸. Yilmaz és munkatársai szintén szignifikáns különbséget észleltek későbbi BPD-s és nem BPD-s koraszülöttek 1, 3, 7, 21, illetve 28 napos

korában levett trachea-aspirátumainak vizsgálata során⁴²⁹. Koraszülött állatmodelleken végzett vizsgálatok során a mecasermin rinfabate (rekombináns humán IGF-1 és IGF-BP3 komplexe) szubsztitúció a kontrollcsoportokhoz viszonyítva kedvezőbb alveolarizációt, pulmonalis vasculogenezist, magasabb tüdő compliance-t, alacsonyabb légúti rezisztenciát és kedvezőbb cardiovascularis kimenetelt eredményezett⁴³⁰⁻⁴³². Egy 28. gesztációs hét előtt született koraszülöttek beválogatásával végzett fázis 2a klinikai vizsgálat során a rhIGF-1/rhIGF-BP3 komplex adása ugyan az elsődleges kimenetel (ROP) tekintetében nem igazolt szignifikáns különbséget az intervenciós, illetve a kontroll csoport között, azonban a vizsgálati szer adásában részesülő koraszülöttekben szignifikánsan alacsonyabb volt a BPD incidenciája (21.3% vs 44.9%, $p=0.04$), mely az in utero IGF-1 referencia szinteket elérő koraszülöttekben összesen 89%-os csökkenést eredményezett a standard ellátásban részesülő koraszülöttekhez képest (4.8% vs 44.9%, $p=0.02$)⁴³³. A rhIGF-1/rhIGF-BP3 komplex további hatásossággal (súlyos BPD megelőzése), illetve biztonságossággal kapcsolatos 2b fázisú vizsgálata jelenleg folyamatban van (NCT03253263).

9.4.4. Antioxidánsok

A krónikus morbiditások megelőzését célzó LISA-nCPAP komplex ellátási stratégia hatásának egyik ígéretes adjuvánsát képezi a különféle antioxidánsok alkalmazása³⁶⁵.

Az E-vitamin az egyik legszélesebb körben vizsgált humán antioxidáns: a szabadgyökökkel szembeni direkt, illetve kiterjedt génexpressziót moduláló hatásán keresztül indirekt védelem mellett jelentős szerepet játszik az oxigén toxicitás során a sejtmembrán integritásának megőrzésében is⁴³⁴⁻⁴³⁷. 26 klinikai vizsgálat metaanalízise szerint az E-vitamin szignifikánsan csökkentette az IVH előfordulását koraszülöttekben (RR=0.85, 95% CI 0.73-0.99), illetve a súlyos ROP (RR=0.58, 95% CI 0.34-1.00) és a következményes vakság (RR=0.19,

95% CI 0.10-0.88) rizikóját VLBW koraszülöttekben, ugyanakkor a szupplementáció magasabb kései szepszis rizikóval (RR=1.52, 95% CI=1.13-2.04) társult, mely miatt jelenleg rutinszerű alkalmazása nem javasolt⁴³⁸. A rendelkezésre álló adatok túlnyomó többsége a mai modern neonatológia, elsősorban a jelenleg érvényben lévő oxigén-szupplementációs ajánlásokat megelőző érából származik, ezért újabb klinikai vizsgálatok szükségesek az E-vitamin pótlás hatásának vizsgálatára⁴³⁹.

A koraszülöttek számára feltételesen (azaz bizonyos körülmények között) esszenciális L-cisztein a glutation prekursoraként képi fontos részét az antioxidáns védelemnek⁴⁴⁰. A gesztációs kor csökkenésével növekvő relatív glutation hiány ismeretében a szupplementáció teoretikusan előnyös lehet a BPD megelőzésében^{441,442}, azonban a glutation alacsony membránpermeabilitása, a cisztein oldott formában való instabilitása miatt nem alkalmas erre⁴⁴⁰. Az N-acetil-cisztein (NAC) intracellulárisan ciszteinné deacetylálódik, mely ilyen formában már szubsztrátja lehet a glutation szintézisnek⁴⁴⁰. A hyperoxiás tüdőkárosodás modelleken végzett ígéretes preklinikai vizsgálatok ellenére (kifejlett egerekben az NAC inhaláció az intracelluláris glutation szint emelkedését és a mangántartalmú szuperoxid dizmutáz expressziójának fokozódását eredményezte⁴⁴³, illetve koraszülött tengerimalacokban a parenterálisan alkalmazott NAC a tüdőszövet glutation szintjének emelése nélkül csökkentette a károsodás mértékét - ez utóbbi arra utal, hogy a NAC nem feltétlenül csak a glutationon keresztül fejt ki kedvező hatásait⁴⁴⁴) a koraszülöttekkel végzett postnatalis NAC kezeléssel kapcsolatos klinikai vizsgálatok kevésbé voltak ígéretesek. Sandberg és munkatársai multicentrikus vizsgálata során a profilaktikus parenterális NAC kezelésben (16-32mg/kg/nap 6 napon át) részesülő koraszülöttekben a hazaadáskor mért (n=18) tüdő compliance, légúti rezisztencia, FRC, illetve tüdő clearance index nem különbözött

szignifikánsan a placebo kontroll csoporttól (n=15)⁴⁴⁵. Egy másik lényegesen nagyobb (n=391), 500-999 gramm születési súlyú koraszülöttek beválogatásával végzett RCT eredményei szerint a szintén 6 napos, 16-32mg/kg/nap dózisú profilaktikus, intravénás NAC kezelés nem befolyásolta a halál vagy BPD elsődleges kimenetelt (51% vs 49%, p=0.76), illetve a túlélőkben a BPD incidenciáját (40% vs 40%, p=0.93)⁴⁴⁶. A rendelkezésre álló adatok alapján az adagolás időzítése, illetve a célpopuláció kiválasztásában lehet a NAC kezelésben rejlő potenciál kiaknázásának kulcsa. A NAC a terhesség ideje alatt elszenvedett acetaminophen toxicitás során is biztonságosan alkalmazható^{447,448}. Inflamáció indukálta koraszülés egérmodelljén végzett vizsgálat során az oxidatív stressz maternalis és foetalis glutation depléciót eredményezett, az enterális NAC kezelésben részesülő állatokban a koraszülés és a magzati halálozás szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult⁴⁴⁹. Chorioamnionitis esetén végzett antenatalis NAC kezelés farmakokinetikájának vizsgálata során az anyai clearance, illetve a placentáris transzfer gyorsnak bizonyult, a magzati koncentráció szignifikánsan magasabb volt a maternalisnál⁴⁵⁰. Az eredmények alapján az anyai dózis alapján megjósolható a magzati NAC koncentráció, mely a biztonságos klinikai alkalmazás előfeltétele⁴⁵⁰. Chorioamnionitis esetén az antenatalis és postnatalis NAC neuroprotektív hatását vizsgáló kis esetszámú (n=24) RCT során a kezelést követően nem változtak szignifikánsan a magzati Doppler, illetve megszületést követően ellenőrzött keringési és haemostasis paraméterek, továbbá az az intervenció csoportban helyreállította az infekció által károsodott neurovascularis kapcsoltságot (coupling), a kontrollcsoporthoz képest pedig szignifikánsan alacsonyabb VEGF, illetve magasabb, anti-inflammatórikus aktivitású IL-1 receptor antagonistá szinteket mértek⁴⁵¹. Buhimschi és munkacsoportja randomizált, placebo kontrollált vizsgálata során intrauterin infekció vagy inflamáció kapcsán fenyegető

koraszülés miatt kezelt várandósokat részesítették NAC kezelésben. A vizsgálati szert kapott anyák gyermekei körében szignifikánsan alacsonyabb volt a koraszülöttség szövődményeinek (sepsis és/vagy III-IV. stádiumú IVH és/vagy II-IV. stádiumú ROP és/vagy Bell II-IV. stádiumú NEC és/vagy PVL és/vagy BPD vagy halál) kompozit kimenetele (21% vs 47%, $p=0.039$, $RR=0.45$, 95% CI 0.21-0.95) és a BPD (3% vs 32%, $p=0.006$, $RR=0.1$, 95% CI 0.01-0.73) incidenciája, továbbá NAC kezelés szignifikánsan alacsonyabb placentáris hiszton-deacetiláz aktivitást eredményezett, mely további epigenetikai védőmechanizmusok szerepére utalhat⁴⁵². A NAC széleskörű alkalmazásához további klinikai vizsgálatok elvégzésére van szükség.

A jelentős antioxidáns hatással rendelkező A-vitamint széles körben vizsgálták a BPD, a ROP és az IVH megelőzésében. Az érett újszülöttekhez viszonyítva a koraszülöttekben alacsonyabb az A-vitamin szintje, különösen igaz ez a később BPD-vel diagnosztizáltak körében⁴⁵³. VLBW koraszülöttek A-vitamin szupplementációjának rövid-, illetve hosszútávú hatásait vizsgáló Cochrane review (11 klinikai vizsgálat, 1580 koraszülött) eredményei szerint a kezelés kis mértékben ugyan, de szignifikánsan csökkentette a mortalitást vagy 28. napi O_2 -igény elsődleges kompozit kimenetel ($RR=0.93$, 95% CI 0.88-0.99, NNB 20, 95% CI 10-100), illetve a BPD rizikóját ($RR=0.87$, 95% CI 0.77-0.99, NNB 11, 95% CI 6-100), míg a túlélők 88%-ánál 18-22 hónapos korban elvégzett fejlődésneurológiai felmérése során szignifikáns eltérést nem észleltek⁴⁵⁴. Egy újabb, 17 klinikai vizsgálat 2471 betegének metaanalízse alapján a BPD megelőzés tekintetében az A-vitamin pótlásból elsősorban az 1500NE/kg/nap-nál alacsonyabb A-vitamin bevitelű koraszülöttek profitálnak⁴⁵⁵.

9.4.5. Anyatejes táplálás

Az anyatej a koraszülöttek számára elérhető legösszetettebb, legbiztonságosabb és legtermészetesebb táplálék⁴⁵⁶. A koraszülöttséggel kapcsolatos krónikus utóbetegségek

szempontjából kiemelten fontos annak antioxidáns, vitamin, fitokemikália, melatonin, probiotikum, rövid szénlécú zsírsav, tejsír globulus (milk fat globule), anyatej oligoszacharida, illetve laktoferrin tartalma⁴⁵⁷. Ugyan a klinikai vizsgálatok kivitelezésének etikai szabályai miatt a vonatkozó RCT-k száma alacsony⁴⁵⁸, számos obszervációs vizsgálat, illetve azok metaanalízise igazolta, hogy a szövődmények incidenciájának csökkentésében az anyatejes táplálás előnyösebb a tápszer adásánál⁴⁵⁹.

Egy táplálás módja, illetve a BPD kapcsolatát vizsgáló metaanalízis (15 study, 4984 koraszülött) eredménye szerint a tápszer adásához hasonlítva a kizárólagos anyatejes táplálás szignifikánsan csökkenti a BPD rizikóját (RR=0.74, 95% CI 0.57-0.96)⁴⁶⁰. Fonseca és munkatársai kohorsz vizsgálatában a később BPD-vel diagnosztizált koraszülöttekhez viszonyítva az első 6 hétben kapott anyatej mennyisége szignifikánsan magasabb volt a BPD nélküli túlélőkben (10.8 mL/kg/nap vs 2.3 mL/kg/nap, $p < 0.001$). Többtenyezős regresszió analízist követően az elfogyasztott anyatej mennyisége fordított összefüggést mutatott a BPD előfordulásával, a kórkép elleni protektív hatás küszöbértéke pedig 7 ml/kg/nap-nak bizonyult⁴⁶¹. Patel és munkacsoportja megfigyelése szerint alacsony születési súlyú (LBW) koraszülöttekben a megszületéstől kezdve a 36. hétig elfogyasztott anyatej mennyiségének minden 10%-os növekedésével a BPD kockázata 9.5%-al csökkent⁴⁶², míg egy másik retrospektív kohorsz vizsgálat során az első 4 hétben végzett kizárólagos tápszerrel történő etetéshez képest az ≥ 50 mL/kg/nap anyatej fogyasztása szignifikánsan csökkentette a BPD, a NEC, a kései neonatális sepszis és az extrauterin növekedési retardáció (EUGR) előfordulását VLBW koraszülöttekben⁴⁶³.

Ugyan a háttérben álló mechanizmusok pontosan nem ismertek, a rendelkezésre álló adatok szerint az anyatejes táplálás kedvezően befolyásolja a tüdő postnatalis fejlődését,

illetve a BPD kialakulásának folyamatát⁴⁵⁷. Az anyatej protektív hatásának megértése új távlatokat nyithat jótékony hatásának potenciózásában, ezáltal a koraszülöttek életkilátásainak javításában.

9.4.6. Óssejtterápia

A BPD folyamata során sérül a fejlődő tüdő normális alveolarizációjáért és vasculogenesiséért felelős őssejtjeinek, illetve progenitor sejtjeinek az integritása és a funkciója⁴⁶⁴. A mesenchymalis őssejtek (MSC) alkalmazása azok erős immunmoduláns és parakrin szekrécións mechanizmusain keresztül kedvező módon befolyásolhatják a VILI lefolyását, illetve az az által kiváltott endogén helyreállító folyamatokat⁴⁶⁵. Egy 9 koraszülött (átlagos gesztációs idő 25.3 ± 0.9 hét, átlagos születési súly 793 ± 127 gramm) beválogatásával végzett fázis 1 vizsgálat eredményei alapján az MSC-terápia alkalmazása biztonságos és gyakorlatban kivitelezhető^{466,467}. Az ezt követő fázis 2 randomizált, kontrollált vizsgálat során a 23-28. hét között született, 5-14 napos korban invazív lélegeztetést igénylő koraszülöttekben MSC (n=33), illetve placebo (n=33) kezelést végeztek. A halálozás vagy a BPD elsődleges kimenetelt illetően nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati csoport között, azonban 23-24. hétre született szubpopulációban (n=31) a súlyos BPD incidenciája szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult őssejtkezelést követően (19% vs 53%, $p=0.04$)⁴⁶⁸. A módszer széleskörű alkalmazásához további vizsgálatokra van szükség.

IV. Célkitűzés

Az RDS-ben szenvedő koraszülöttek kimenetelének javításához elengedhetetlen a LISA utáni CPAP failure megelőzése. Munkánk középpontjában a LISA sikerességét befolyásoló klinikai és technikai tényezők vizsgálata állt.

1. Hipotézisünk szerint a LISA kimenetele megjósolható a beavatkozás előtt rendelkezésre álló klinikai változók alapján. Elsődleges célunk a LISA sikerességi rátájának vizsgálata, illetve a kimenetelt előrejelző prediktorok azonosítása volt, melyek segítséget adhatnak a célpopuláció, illetve a kezelési indikáció pontosításában.
2. A klinikai paraméterek mellett a LISA kimenetelében jelentős szerepet játszik a technikai kivitelezés is. A DE KK Neonatológiai Tanszékén a flexibilis gyomorszonda alkalmazásával végzett LISA 2014. októbere óta része az RDS-ben szenvedő koraszülöttek ellátásának. A 2019. szeptembere óta elérhető félmerev katéter (LISAcath) rövid időn belül az elsőként választott eszközzé lépett elő. Célkitűzésünk annak a hipotézisnek a tesztelése volt, miszerint a LISAcath-ra való áttérés a beavatkozás technikai kimenetelét illetően előnyös volt.

V. Betegek és módszerek

1. Vizsgált populációk

1.1. A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása

A DE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neonatális Intenzív Centrumában 2014. január 1. és 2019. december 31. között ápolat koraszülöttek retrospektív vizsgálatát végeztük el. A vizsgálatba a 33. gesztációs hét előtt helyben született, korai CPAP mellett stabilizált, majd LISA-val kezelt betegeket válogattuk be. Kizárásra kerültek a szülőszobai stabilizáció során, illetve NIC felvételt követően primer intubációt igénylő, továbbá a standard ellátást és a légzőszervi kimenetelt potenciálisan befolyásoló congenitalis anomáliával született koraszülöttek.

1.2. A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során

Egy quality improvement vizsgálat keretein belül 2019. decembere és 2021. szeptembere között prospektíven gyűjtött adatok *post hoc* analízisét végeztük el. A vizsgálat során a 24-34. gesztációs hét között helyben született, korai CPAP mellett stabilizált, majd LISA-ban részesülő koraszülöttek adatait dolgoztuk fel. Minden páciens esetében csak az első LISA elvégzését értékeltük. A vizsgálatból kizárásra kerültek a korábban bármely okból endotrachealis intubáción átesett, illetve az 1.1. pontban részletezett malformatiókkal született koraszülöttek.

2. Prenatalis és korai postnatalis ellátás

A két vizsgálat ideje alatt fenyegető koraszülés esetén a várandósok antenatalis steroid profilaxisban (32mg dexamethasone két dózisban, sz.e. egyszeri ismétlés 1-2 hét elteltével),

illetve neonatális neuroprotekciónak érdekében magnézium-szulfát kezelésben részesültek. Amennyiben volt rá lehetőség, halasztott köldökellátás (30-60 másodperc) történt. A köldökszinór fejése nem képezte a rutin ellátás részét, arra csak válogatott esetekben került sor.

A 33. hét előtt születettek szülőszobai állapotstabilizálását az iniciális lépések (lehűlésvédelem, pozicionálás, indokolt esetben garatszívás, majd újrapozicionálás) elvégzését követően korai CPAP alkalmazásával kezdtük meg (Neopuff™, Fisher & Paykel, Auckland, Új-Zéland), melynek célértéke 6-9 vízcm volt. A kiindulási FiO₂ érték a 28. hét előtt születettekben 0.3, míg a 28-31. hét között születettek esetében 0.21-0.3, afelett pedig 0.21 volt, melynek titrálása a preductalis SpO₂ értékek mérése alapján történt (GE Dash 3000 Patient Monitor, GE Healthcare, Chicago, USA vagy Masimo Root Monitor Radical 7 Handheld Pulse Oximeter szenzorral, Masimo Corporation, Irvine, USA). A spontán légzés stimulációjára óvatos tactilis ingereket alkalmaztunk. A fentiek mellett perzisztáló apnoe, elégtelen spontán légzés vagy bradycardia esetén maszkos IPPV lélegeztetés történt, az endotrachealis intubáció elvégzése pedig csak az IPPV refrakter esetekre korlátozódott. Sikeres állapotstabilizációt követően a koraszülötteket előmelegített transzport inkubátorban, arcmaszkon keresztül biztosított CPAP légzéstámogatás mellett szállítottuk a NIC-be.

NIC felvételt követően 5-9 vízcm nasalis CPAP-ra tértünk át (binasalis villa vagy orrmaszok, Dräger Babylog VN500 vagy Care Fusion Infant Flow készülékek alkalmazásával). Perinatalis fertőzés rizikója miatt minden esetben empirikus antibiotikum kezelés (ampicillin és gentamycin) indult, melynek folytatásáról 24-36 óras korban a klinikum, a rendelkezésre álló laborvizsgálati (vérkép és CRP), illetve az esetleges tenyésztési eredmények alapján

történt döntés. Apnoe prevenció céljából minden koraszülött korai (2 óráskor előtti) coffeincitrát kezelésben részesült (20mg/kg telítés, majd 5mg/kg/nap fenntartó adag).

3. LISA

2017 előtt a poractant alfával (Curosurf, Chiesi Pharmaceuticals) végzett exogén surfactant kezelés az aktuális európai RDS ajánlás alapján történt^{305,306}, míg azt követően az Egészségügyi Szakmai Kollégium irányelve szerint, az iniciális stabilizációt követően észlelt $FiO_2 \geq 0.3$ és/vagy Silverman-Anderson score ≥ 5 képezte annak indikációját⁹. A poractant alfa javasolt adagja 200mg/kg volt, de a terápiás költségek optimalizálására, illetve a gyógyszereszeség minimalizására az „egész ampullára” történő kerekítés a klinikai gyakorlat elfogadott részét képezte. A vizsgálati időszak alatt spontán légző koraszülöttekben a LISA volt a surfactant adás preferált módszere, ettől az ajánlástól azonban az ellátó neonatológus az adott klinikai szituáció alapján eltérhetett. A LISA kontraindikációját képezte a hemodinamikai instabilitás, a súlyos RDS ($FiO_2 > 0.6$ és/vagy pH < 7.2 és/vagy súlyos, kiterjedt atelectasia mellkasröntgen felvételen), a coffein telítés ellenére klinikailag szignifikáns apnoe, bármely air leak szindróma és az előzmény vagy az aktuális helyzet kapcsán felmerülő tüdőhypoplasia gyanúja.

A LISA minden esetben a koraszülött folyamatos non-invazív monitorizálása mellett, a légzéstámogatás megszakítása nélkül történt. A beavatkozást orogastricus szonda levezetése, pozicionálás és non-farmakológiai fájdalomcsillapítás (háton fekvő helyzet, a fej-nyak neutrális pozíciója, stabilizálás „comfort care” textilből kialakított fészekkel, buccalis anyatej vagy szukróz stb.) előzte meg, illetve az ellátó neonatológus individuális alapon dönthetett nalbuphine analgosedatio szükségességéről. A LISA során dedikált nővér pozicionálta és obszerválta a koraszülöttet.

2014. január 1. és 2019. december 31. között a beavatkozások kizárólag 5Ch nasogastricus szonda (Sumi, Lengyelország) alkalmazásával (Magill fogóval vagy anélkül) történtek. 2019 szeptemberétől, előzetes felkészülés (alkalmazási előirat elolvasása, oktató videók, koraszülött manikinen (Premature Anne Task trainer, Laerdal Medical AS, Stavanger, Norvégia) történő gyakorlás) után került bevezetésre a LISAcath alkalmazása (10. ábra). A 2019 decembere és 2021 szeptembere között végzett prospektív adatgyűjtés során, ha mindkét eszköz rendelkezésre állt, akkor a beavatkozó neonatológus szabad döntése alapján történt a választás.



10. ábra: A DE KK Gyermekgyógyászati Klinika NIC-ben LISA során alkalmazott eszközök: A bal oldalon a flexibilis gyomorszonda, jobb oldalon a félmerev LISAcath látható.

A LISA során a száj óvatos kinyitása után kíméletes laryngoscopia történt, az anatómiai struktúrák azonosítását a korábban lehelyezett nasogastricus szonda segítette. A flexibilis vagy a félmerev eszközt a hangrésbe történő, 1.5-2.0 cm mélységű bevezetése után azt a beavatkozást végző neonatológus a százugnál ujjal rögzítette, majd a laryngoscopot, ügyelve a véletlen katéterkimozdulás elkerülésére, óvatosan eltávolította, a beteg száját pedig kezével végig zárt pozícióban tartotta. A dedikált fecskendőbe előre felszívott felületaktív anyag ezt

követően kicsi, megközelítőleg 0.2-0.4 mL frakciókban, mintegy 2-3 perc alatt került beadásra. A surfactant instillációja alatt egy segítő a korábban behelyezett orogastricus szonda óvatos, frakcionált szívásával ellenőrizte a gyomortartalmat, ugyanis az onnan ürülő surfactant a katéter téves bevezetésére vagy annak tracheából való kimozdulására hívhatja fel a figyelmet. A beavatkozás alatt fellépő desaturatio, apnoe, bradycardia esetén tactilis ingerek alkalmazása, a FiO_2 és a PEEP emelése, refrakter esetekben a surfactant adás felfüggesztése, maszkos IPPV, illetve azok eredménytelensége esetén endotrachealis intubáció elvégzése volt javasolt. A beavatkozás végén az eszköz eltávolításra került, majd a koraszülötteket az ápolási standardok szerint pozícionálták. Az első 72 órában, amennyiben nem teljesült LISA kontraindikáció, illetve a légzési elégtelenség RDS-en kívüli egyéb okai is kizárásra kerültek, $0.4 > FiO_2$ és/vagy a $5 >$ Silverman-Anderson score értékek esetén a helyi protokoll második, illetve harmadik LISA elvégzését javasolta. A vizsgálati időszakban a gépi lélegeztetés indikációját képezte a súlyos légzési elégtelenség ($FiO_2 > 0.5$ és/vagy $pH < 7.2$ és/vagy $pCO_2 > 60$ Hgmm), továbbá a gyakori tactilis stimulációt, vagy 12 órán belül legalább két alkalommal IPPV-t igénylő apnoés epizódok előfordulása.

4. Adatgyűjtés

4.1. Deskriptív adatok, rövidtávú neonatális kimenetel

Vizsgálataink során az általános neonatológiai deskriptív adatokat (7. táblázat), a pre- és postnatalis rizikófaktorokat (8. és 9. táblázat), továbbá a rövidtávú kimeneteli mutatókat (10. táblázat) az írott, illetve az elektronikus betegdokumentáció áttekintésével gyűjtöttük össze.

4.2. A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása

A 9. táblázatban szereplő potenciális prediktorokat szintén a betegdokumentáció segítségével összesítettük. Vizsgálataink során a következő definíciókat használtuk:

- sikeres LISA (LISA-S, egyszeri LISA alkalmazását követően gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában)
- LISA failure (LISA-F, surfactant ismétlése bármely módon és/vagy gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában)
- CPAP failure (CPAP-F, gépi lélegeztetés igénye bármely okból az első 72 órában)

4.3. A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során

A vizsgálat során technikailag sikeresnek minősítettük a beavatkozást, ha az első laryngoscopia alkalmával az előre kiszámított teljes surfactant dózis beadásra került. A beavatkozások időtartamát, a laryngoscopiás próbálkozások számát, a FiO_2 , illetve a PEEP változásait, a sikertelenség okait és az esetleges adverz eseményeket (desaturatio ($<90\%$ SpO_2), bradycardia ($<100/\text{min}$ szívfrekvencia 10 másodpercnél hosszabb ideig), tactilis stimulációt és/vagy IPPV-t igénylő apnoe, surfactant regurgitáció, az orogastricus szonda óvatos szívásával igazolt surfactant dispositio) minden alkalommal egy jelen lévő rezidens orvos rögzítette egy standardizált nyomtatvány segítségével. A beavatkozások technikai nehézségét a módosított Cormack-Lehane osztályozással⁴⁶⁹, illetve a Viby-Mogensen pontrendszer⁴⁷⁰ alkalmazásával értékeltük. A vitális paramétereket központi monitorrendszer (Philips Intellivue X2, Philips, Hamburg, Németország) segítségével, 1Hz frekvenciával gyűjtöttük és azokat percenként átlagoltuk.

5. Statisztikai analízis

A vizsgált minták eloszlását (normalitás) Kolmogorov-Smirnov teszttel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén a vizsgált paraméterek átlagait és standard deviációit, míg nem normál eloszlás esetén a középvértékeket, illetve a hozzájuk tartozó interkvartilis tartományokat tüntettük fel. A folyamatos változókat párosítatlan Student-féle T-teszttel, Mann-Whitney próbával vagy egyirányú varianciaanalízis (ANOVA) elvégzésével vizsgáltuk. A kategorikus változók esetében Pearson-féle χ^2 vagy Fisher-féle egzakt tesztet végeztünk. A LISA-S prediktorainak azonosítása érdekében először egytényezős regresszió analízist hajtottunk végre (8. táblázat). A többtényezős regressziós modellünk során az egytényezős szinten 0.1-nél kisebb p értékkel bíró variábiliseket használtuk fel. A kollinearitást Pearson-féle korrelációs együttható számolásával jellemeztük és 0.6 feletti érték esetén a kapcsolatot mutató változópár egyikét kizártuk a regressziós modellből. Az egytényezős szinten számolt nyers, illetve a többtényezős analízis során kalkulált korrigált esélyhányadosokat azok 95% CI értékeivel tüntettük fel. A statisztikai analízist SPSS V.25 program segítségével végeztük el. Szignifikánsnak tekintettük az eltéréseket $p < 0.05$ esetén.

6. Etikai engedély

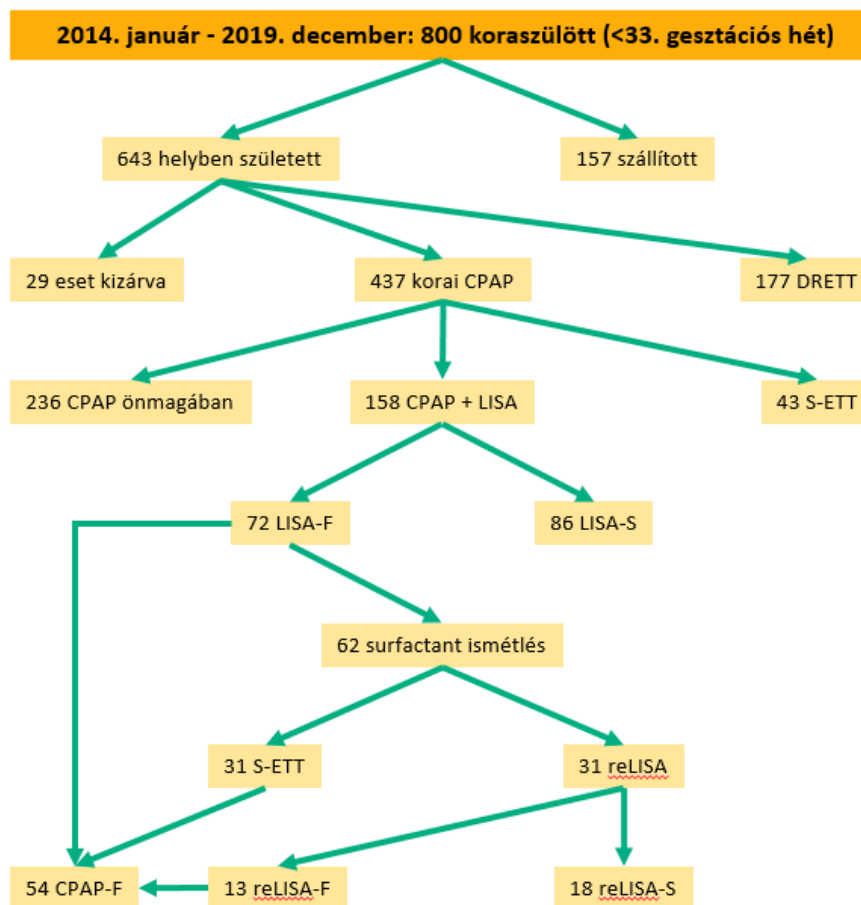
Az értekezés alapjául szolgáló mindkét klinikai vizsgálat az Orvos Világszövetség által létrehozott Helsinkai Nyilatkozatban rögzített alapelvek betartásával készült el, azok kivitelezését a DE KK Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (DE RKEB IKEB 5348-2019 és DE RKEB/IKEB 5616-2020).

VI. Eredmények

1. A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása

1.1. A vizsgált populáció főbb jellemzői

A vizsgálati periódusban összesen 800, 33. gesztációs hét előtt született koraszülött került felvételre a DE KK Neonatológiai Tanszékén. A Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán született 643 közül 158 betegnél történt LISA (11. ábra). A vizsgált populáció főbb jellemzőit az 7. táblázat foglalja össze.



11. ábra: A beválogatás és a vizsgált populáció rövidtávú respiratoricus kimenetelének folyamatábrája (DRETT - szülészobai endotrachealis intubáció, S-ETT - surfactant terápia endotrachealis tubuson keresztül, LISA-F - sikertelen LISA: surfactant ismétlése bármely módon és/vagy gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában, LISA-S - sikeres LISA: egyszeri LISA alkalmazását követően gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában, reLISA: ismételt LISA, reLISA-F - ismételt LISA sikertelensége: ismételt LISA után gépi lélegeztetés igénye az első 72 órában, reLISA-S - sikeres ismételt LISA: ismételt LISA után gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában, CPAP-F - CPAP failure: gépi lélegeztetés az első 72 órában).

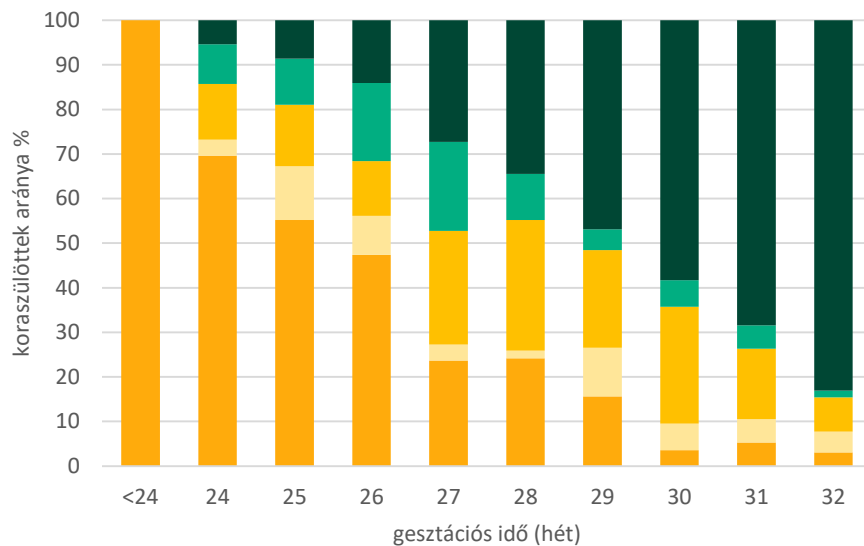
7. táblázat: A vizsgált populáció főbb jellemzői

Medián születési súly, g (IQR)	980 (780; 1350)
SGA, n (%)	33 (20.75)
<750 g, n (%)	35 (22.15)
750-999 g, n (%)	50 (31.65)
1000-1249 g, n (%)	26 (16.46)
>1250 g, n (%)	47 (29.75)
Gesztációs idő, hét (SD)	29.93 (2.26)
Gesztációs idő, n (%)	
24-25. hét	27 (17.09)
26-27. hét	42 (26.58)
28-29. hét	40 (25.00)
30-32. hét	49 (31.01)
Fiú nem, n (%)	88 (55.35)
Hüvelyi koraszülés, n (%)	37 (23.27)
Ikerterhesség, n (%)	63 (39.62)
Apgar (SD)	
1. perc	6.55 (1.46)
5. perc	8.04 (0.80)
10. perc	8.5 (0.67)
Felvételi hőmérséklet, °C (SD)	36.07 (0.58)
Surfactant dózis, mg/ttkg (SD)	198.54 (31.72)
Megkezdett steroid profilaxis, n (%)	146 (92.41)
Medián FiO ₂ LISA idejében (IQR)	0.35 (0.3; 0.4)

1.2. A LISA kimenetele a vizsgálati populációban

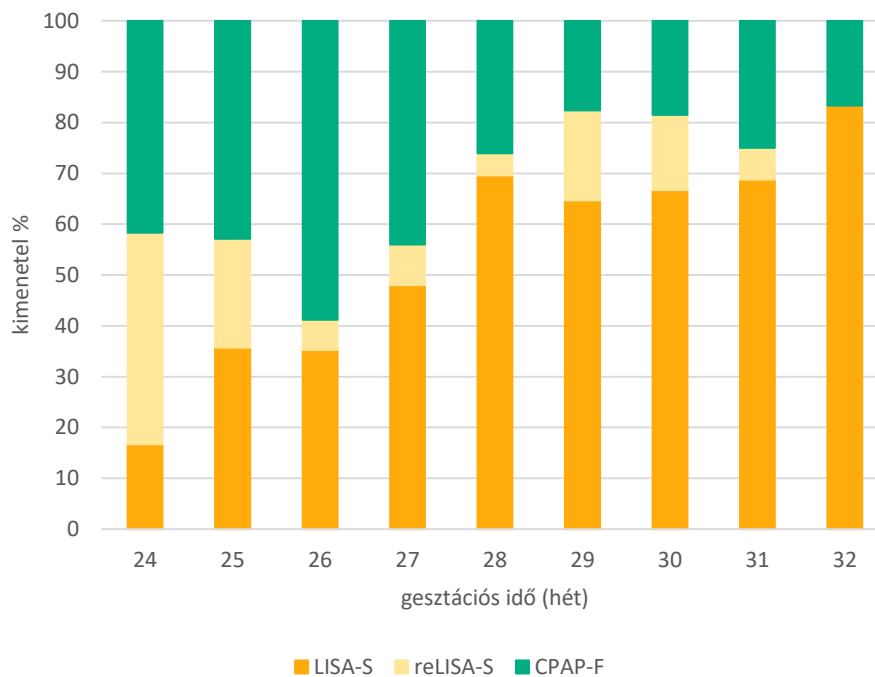
86 esetben (54%) volt sikeres a LISA (LISA-S), 72 koraszülöttnél (46%) volt szükség a surfactant adás ismétlésére és/vagy gépi lélegeztetésre az első 72 órában (LISA-F)(12. ábra). A LISA-ban részesülő betegek közül 54 esetben (34%) fordult elő CPAP failure a következő okok miatt: FiO₂ >0.5 (n=36), acidosis (n=9), apnoe (n=7, ebből 2 esetben LISA alatt), PTX és hemodinamikai instabilitás (n=2), így összesen 104 esetben (65.8%) sikerült elkerülni a gépi lélegeztetést. A 13. ábra szemlélteti, hogy az első LISA sikerességi rátája a 28. gesztációs hétig fokozatos emelkedést mutatott, a 28-31. gesztációs hetekben 64.7-69.5% között alakult, majd

a 32. héten születettek körében 80% fölé emelkedett. Ezzel párhuzamosan az első, illetve a reLISA-k sikerességének köszönhetően a CPAP-F esetek aránya -a 26. gesztációs héten születettek szubpopulációját kivéve- a terhességi kor előrehaladtával fokozatosan csökkent.



■ DRETT ■ S-ETT ■ LISA-S és reLISA-S ■ CPAP-F LISA után ■ korai CPAP önmagában

12. ábra: A teljes vizsgálati populáció iniciális ellátás szerinti megoszlása (DRETT - szülőszobai intubáció, S-ETT - surfactant adás endotrachealis tubuson keresztül, LISA-S - sikeres LISA: egyszeri LISA után a gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában, reLISA-S - sikeres ismételt LISA: ismételt LISA után gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában, CPAP-F LISA után - gépi lélegeztetés első vagy ismételt LISA után az első 72 órában).



■ LISA-S ■ reLISA-S ■ CPAP-F

13. ábra: A LISA-S, reLISA-S és a CPAP-F esetek előfordulása gesztációs idő szerinti lebontásban (LISA-S - sikeres LISA: egyszeri LISA alkalmazását követően gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában reLISA-S - sikeres ismételt LISA: ismételt LISA után gépi lélegeztetés elkerülése az első 72 órában, CPAP-F - CPAP failure: gépi lélegeztetés az első 72 órában).

1.3. A LISA-S és LISA-F koraszülöttek összehasonlítása

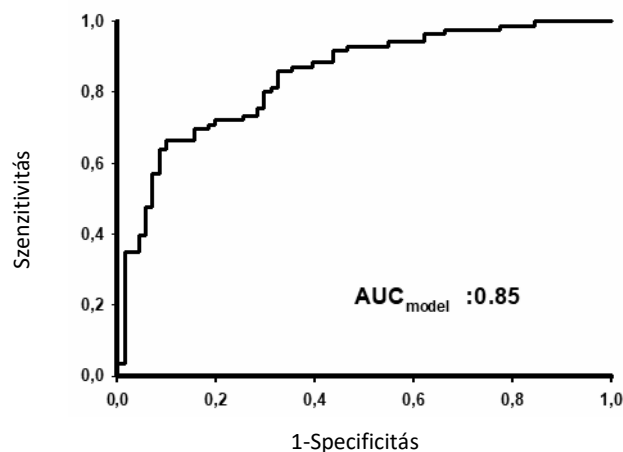
A LISA-val sikeresen kezelt koraszülöttekhez képest a sikertelenül kezelték szignifikánsan kisebb gesztációs időre (28.62 hét vs 27.11 hét, $p < 0.001$), kisebb születési súllyal (1134.07 gramm vs 895.56 gramm, $p < 0.001$) és rosszabb általános állapotban születtek (egyperces Apgar 6.78 vs 6.28, $p = 0.031$), NIC felvételük alkalmával mért testhőmérsékletük szignifikánsan alacsonyabb volt (36.24°C vs 35.88°C , $p < 0.001$), továbbá közöttük magasabb volt a közepsúlyos hypothermia előfordulása (22.1% vs 50%, $p < 0.01$) (8. táblázat). A többi vizsgált pre- és postnatalis rizikófaktort illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a LISA-S, illetve LISA-F vizsgálati csoportok között.

8. táblázat: A pre- és a postnatalis rizikófaktorkok összehasonlítása LISA-S és LISA-F koraszülöttekben

	LISA-S	LISA-F	p	95% CI	
	n=86 (54.43%)	n=72 (45.57%)		alsó	felső
Gesztációs idő, hét (SD)	28.62 (2.01)	27.11 (2.28)	<0.001	0.83	2.18
Medián születési súly, g (IQR)	1100 (820; 1407)	840 (700; 1118)	<0.001	135.35	341.68
Anyai életkor (év), medián (IQR)	29.26 (6.07)	31.13 (5.96)	0.05	-3.77	0.03
Apgar 1. perc (SD)	6.78 (1.38)	6.28 (1.50)	0.031	0.05	0.96
Apgar 5. perc (SD)	8.06 (0.83)	8.01 (0.76)	0.73	-0.21	0.30
Apgar 10. perc (SD)	8.53 (0.65)	8.46 (0.71)	0.48	-0.14	0.29
Felvételi hőmérséklet, $^{\circ}\text{C}$ (SD)	36.24 (0.46)	35.88 (0.64)	<0.001	0.18	0.53
Életkor coffein telítés idejében (perc), átlag (SD)	72.23 (34.59)	83.65 (58.23)	0.13	-23.23	3.40
Életkor az első LISA idejében (perc), medián (IQR)	135 (53)	120 (60)	0.02	34.37	329.97
Surfactant dózis (mg/ttkg), átlag (SD)	198.92 (30.76)	198.80 (33.05)	0.87	-9.22	10.86
Megkezdett steroid profilaxis, n (%)	80 (93.02)	66 (91.67)	0.75		
Komplett steroid profilaxis, n (%)	56 (65.12)	43 (59.72)	0.49		
Közepsúlyos hypothermia felvételkor, n (%)	19 (22.1)	36 (50)	<0.01		
CRP szint 24-48 órás korban (mg/L), átlag (SD)	5.77 (16.01)	8.23 (9.61)	0.26	-6.73	1.82
Terhességi diabetes, n (%)	15 (17.45)	14 (19.44)	0.75		
Analgesedatio LISA kapcsán, n (%)	10 (11.63)	13 (18.06)	0.25		

1.4. A potenciális prediktorok vizsgálata

Az általunk vizsgált 39 változó közül az egytényezős regresszió analízis során több potenciális prediktív faktort azonosítottunk, azonban a kollinearitás vizsgálatokat követően csak 9 változó maradt a további statisztikai elemzéshez. A többtényezős logisztikus regresszió alapuló modellünk segítségével végül 6 független változót sikerült azonosítani melyek előrejelzik a LISA kimenetelét: felvételi hőmérséklet erős korrelációt mutatott a LISA sikerességgel (OR=3.56, 95% CI 1.715-7.394), az emelkedett (>10mg/L) CRP érték csökkentette a LISA-S esélyét (OR=0.280, 95% CI 0.101-0.775), továbbá a születési súly (OR=1.003, 95% CI 1.002-1.004) és az anyai életkor (OR=0.923, 95% CI 0.860-0.991) mellett a beavatkozásig észlelt legmagasabb RSS (respiratory severity score, RSS=CPAP nyomás vízcm-ben x FiO_2)(OR=0.463, 95% CI 0.232-0.925; minden 0.1 incrementum 5.4%-al csökkentette a LISA-S esélyét), illetve a <200mg/ttkg poractant alfa dózis (OR=0.254, 95% CI 0.108-0.597) is szignifikáns prediktornak bizonyult (9. táblázat). Az általunk vizsgált koraszülöttekben még az egytényezős regresszió analízis során sem mutatott szignifikáns összefüggést a LISA kimenetelével az antenatalis steroid profilaxis (inkomplett és komplett egyaránt). A regressziós modell prediktív változóinak segítségével létrehozott ROC görbe görbe alatti területe 0.85 (14. ábra).



14. ábra A regressziós modell prediktív változóinak segítségével létrehozott ROC görbéje.

9. táblázat: A LISA-S potenciális prediktorainak logisztikus regresszió analízise (PIH - terhesség indukálta hypertonia, PROM - idő előtti burokrepedés, IUGR - intrauterin növekedési retardáció, ANS - antenatalis szteroid, IPPV - intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés, RSS - respiratory severity score)

Változó	p	nyers		p	korrigált	
		OR	95% CI		OR	95% CI
Egytényezős analízis során nem szignifikáns						
Terhességi diabetes	0.746	1.143	0.510	2.560		
Praeclampsia/PIH	0.861	0.940	0.470	1.880		
PROM	0.682	1.144	0.602	2.174		
PROM >24 hours	0.100	2.324	0.851	6.344		
ANS profilaxis hiánya	0.749	0.825	0.254	2.678		
megkezdett ANS profilaxis	0.749	1.212	0.373	3.935		
komplett ANS profilaxis	0.485	1.259	0.659	2.404		
ikerterhesség	0.817	1.078	0.569	2.045		
chorioamnionitis	0.250	0.549	0.198	1.526		
anyai MgSO ₄ kezelés	0.579	1.195	0.637	2.240		
IUGR	0.706	1.160	0.538	2.500		
császármetszés	0.324	1.455	0.690	3.068		
császármetszés vajúdás nélkül	0.273	0.700	0.370	1.325		
Apgar 5. perc	0.728	1.073	0.723	1.591		
Apgar 10. perc	0.477	1.185	0.742	1.892		
maszkos IPPV igénye szülőszobán	0.395	0.758	0.400	1.436		
legmagasabb FiO ₂	0.113	0.055	0.001	1.996		
legmagasabb FiO ₂ az első 120 percben	0.154	0.085	0.003	2.521		
FiO ₂ a LISA idejében	0.444	0.283	0.011	7.169		
legmagasabb RSS az első két órában	0.109	1.471	0.917	2.359		
RSS a LISA idejében	0.113	0.680	0.423	1.095		
coffein telítés ideje	0.152	0.994	0.987	1.002		
poractant alfa dózisa	0.871	1.001	0.991	1.011		
CRP	0.289	0.985	0.958	1.013		
Egytényezős analízis során szignifikáns						
gesztációs idő	<0.001	1.379	1.179	1.614		
legmagasabb FiO ₂ a második órában	0.049	0.037	0.001	0.986		
legmagasabb CPAP az első órában	0.010	0.561	0.361	0.872		
legmagasabb CPAP a második órában	0.028	0.615	0.398	0.949		
legmagasabb CPAP az első 120 percben	0.028	0.615	0.398	0.949		
legmagasabb RSS a második órában	0.038	0.599	0.369	0.971		
Kollinearitás vizsgálat után többtényezős analízis során használt						
fiú nem	0.059	0.540	0.284	1.024		
Apgar 1. perc	0.034	1.275	1.019	1.597		
CPAP nyomás a LISA idejében	0.062	0.666	0.435	1.021		
Többtényezős regressziós analízis során azonosított független prediktorok						

születési súly	<0.001	1.002	1.001	1.003	<0.001	1.003	1.002	1.004
anyai életkor	0.056	0.949	0.900	1.001	0.026	0.923	0.860	0.991
felvételi hőmérséklet	<0.001	3.351	1.758	6.388	<0.001	3.560	1.715	7.394
legmagasabb RSS beavatkozásig	0.024	0.526	0.301	0.918	0.029	0.463	0.232	0.925
<200mg/ttkg poractant alfa dózis	0.036	0.504	0.266	0.955	0.002	0.254	0.108	0.597
CRP >10 mg/L	0.002	0.275	0.120	0.627	0.014	0.280	0.101	0.775

1.5. Az ismételt LISA kimenetelének prediktorai

62 koraszülött részesült második surfactant kezelésben, 31-31 S-ETT, illetve LISA formájában. Utóbbiak közül 18 esetben (58%) sikerült elkerülni a gépi lélegeztetést, illetve a surfactant adás újabb ismétlését (reLISA-S)(11. ábra). A relatíve alacsony elemszám ellenére a fentebb részletezett módon hasonló számításokat végeztünk el a reLISA-kimenetel potenciális prediktorainak vizsgálatára érdekében. A vizsgált változók egyike sem mutatott szignifikanciát az egytényezős regresszió analízis során, illetve a többtényezős analízis során sem sikerült olyan prediktort azonosítani, mely szignifikáns összefüggést mutatna a reLISA kimenetelével.

1.6. A vizsgált populáció rövidtávú kimenetele a LISA sikerességének függvényében

Az egyszeri LISA-val sikeresen kezeltékhez viszonyítva a LISA-F koraszülöttek szignifikánsan hosszabb kórházi ápolási időt igényeltek, közöttük a ROP kivételével az összes vizsgált adverz esemény incidenciája magasabbnak bizonyult (10. táblázat). Az alacsony esetszám miatt a PVL, a laparotomiát igénylő NEC, illetve a mortalitás tekintetében nem tudunk statisztikailag megbízható következtetéseket levonni.

10. táblázat: A mortalitás, illetve a vizsgált morbiditási mutatók LISA-S és LISA-F koraszülöttekben (PTX - pneumothorax, BPD - bronchopulmonalis dysplasia, IVH - intraventricularis haemorrhagia, PVL - periventricularis leukomalacia, ROP - koraszülöttek retinopathiája, NEC - enterocolitis necrotisans, major morbiditás - legalább egy a következők közül: súlyos BPD, súlyos IVH, súlyos ROP, NEC vagy PVL)

	LISA-S (n=86)	LISA-F (n=72)	p
PTX, n	0	5	<0.001
BPD, n	34	55	<0.001
súlyos BPD, n	3	14	<0.001
Steroid kezelés BPD miatt, n	1	23	<0.001
IVH, n	4	21	<0.001
súlyos IVH, n	0	5	<0.001
PVL, n	0	1	N/A
ROP, n	13	14	0.47
súlyos ROP, n	0	6	<0.001
laparotomiát igénylő NEC, n	0	1	N/A
Halálozás, n	0	3	N/A
Halál vagy major morbiditás, n	3	25	<0.001
Túlélés major morbiditás nélkül, n	82	48	<0.001
HFO lélegeztetés, n	2	24	<0.001
Gépi lélegeztetés ideje (óra), átlag (SD)	0.96 (4.27)	11.15 (13.98)	<0.001
Kórházi ápolás ideje (nap), átlag (SD)	55.67 (21.15)	85.52 (43.30)	<0.001

2. A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása

LISA során

2.1. A vizsgálatba bevásztott koraszülöttek főbb jellemzői

A vizsgálati periódusban 59 koraszülöttnél történt legalább egy alkalommal LISA. Hiányos dokumentáció miatt három beteg kizárásra került, így végül 56 koraszülött első beavatkozását vontuk be az analízisbe. A bevásztott páciensek főbb jellemzőit a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat: A vizsgált populáció főbb jellemzői (NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter, RSS - respiratory severity score)

	Teljes populáció	NGT csoport	SRC csoport	p
Elemszám	56	21	35	
Gesztációs idő (hét), medián (IQR)	29.5 (27.3; 31.0)	30.0 (28.0; 31.0)	29.0 (27.0; 32.0)	0.892
Születési súly (gramm), medián (IQR)	1305 (935; 1838)	990 (870; 1840)	1340 (960; 1840)	0.659
Fiú nem, n (%)	23 (41.1)	7 (33.3)	16 (45.7)	0.450
RSS, medián (IQR)	2.1 (1.8; 2.8)	1.95 (1.75; 2.64)	2.1 (1.8; 3.0)	0.313

2.2. A LISA technikai kivitelezése és a beavatkozások nehézsége

A LISA technikai sikerességi rátája (technikai sikeresség: az előre kiszámított surfactant dózis hiánytalanul beadásra került az első laryngoscopia alkalmával) a teljes vizsgálati kohorszban 39/56 (69.6%) volt. 14 (25.0%) koraszülött esetében kettő, illetve további 3 (5.4%) betegnél pedig három laryngoscopia elvégzésére volt szükség. A két eszköz között nem volt szignifikáns különbség a sikertelen beavatkozások számát illetően (7/21, 33.33% az NGT csoportban és 10/35, 28.57% az SRC csoportban, $p=0.068$). A LISA technikai kivitelezésével és a beavatkozások nehézségével kapcsolatos adatokat a 12. táblázat foglalja össze. A beavatkozások technikai körülményeit és kivitelezhetőségét illetően (legjobb laryngoscopiás kép a módosított Cormack-Lehane beosztás szerint és a Viby-Mogensen intubációs score szerinti megoszlás) nem volt szignifikáns különbség a két vizsgálati csoport között ($p=0.802$, illetve 0.478).

12. táblázat: A LISA technikai kivitelezése és a beavatkozások nehézségének jellemzése (NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter)(†három beteg esetében az adatok nem álltak rendelkezésre)

	Teljes populáció	NGT csoport	SRC csoport	p
Elemszám	56	21	35	
Poractant alfa dózisa (mg/ttkg), átlag (SD)	198.6 (28.6)	200.9 (28.9)	197.14 (28.7)	0.644
Beavatkozás hossza (perc), átlag (SD)	4.34 (2.2)	4.9 (2.2)	4.0 (2.2)	0.138
Testhőmérséklet (°C), átlag (SD)				
a beavatkozás kezdetén	36.9 (0.7)	36.9 (0.9)	36.9 (0.6)	0.822
a beavatkozás végén	36.8 (0.7)	36.7 (0.8)	36.8 (0.7)	0.887
Laryngoscopiák száma szerinti megoszlás, n (%)				0.485
1 próbálkozás	39 (69.6)	14 (66.7)	25 (71.4)	
2 próbálkozás	14 (25.0)	5 (23.8)	9 (25.7)	
3 próbálkozás	3 (5.4)	2 (9.5)	1 (2.8)	
Módosított Cormack-Lehane szerinti legjobb laryngoscopiás kép, n (%)†				0.802
I.	20 (35.7)	8 (38.1)	12 (34.2)	
II/a.	32 (57.1)	12 (57.1)	20 (57.1)	
II/b.	4 (7.1)	1 (4.7)	3 (8.6)	
III.	0	0	0	
IV.	0	0	0	
Viby-Mogensen intubációs score szerinti megoszlás, n (%)†				0.707
kiváló	5 (9.6)	1 (5.0)	4 (12.1)	
jó	42 (80.7)	17 (85.0)	25 (75.8)	
kedvezőtlen	6 (11.5)	2 (10.0)	4 (12.1)	

2.3. Adverz események

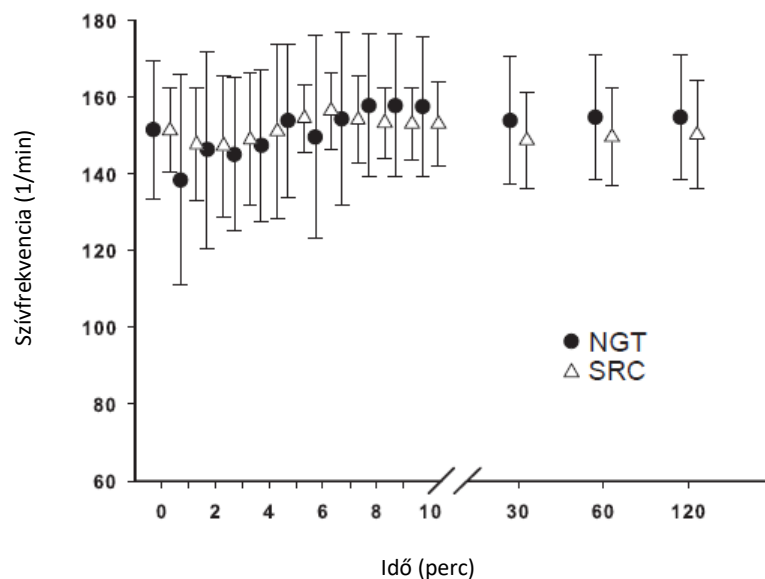
A vizsgálati periódus során 47 koraszülöttnél (82.4%) összesen 81 LISA-val kapcsolatos adverz eseményt regisztráltunk, melyek eloszlása nem mutatott szignifikáns eltérést az NGT, illetve az SRC csoportok között (13. táblázat). A beavatkozások során eszközhiba nem jelentkezett.

13. táblázat: Az adverz események megoszlása a vizsgálati csoportok között (NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter)

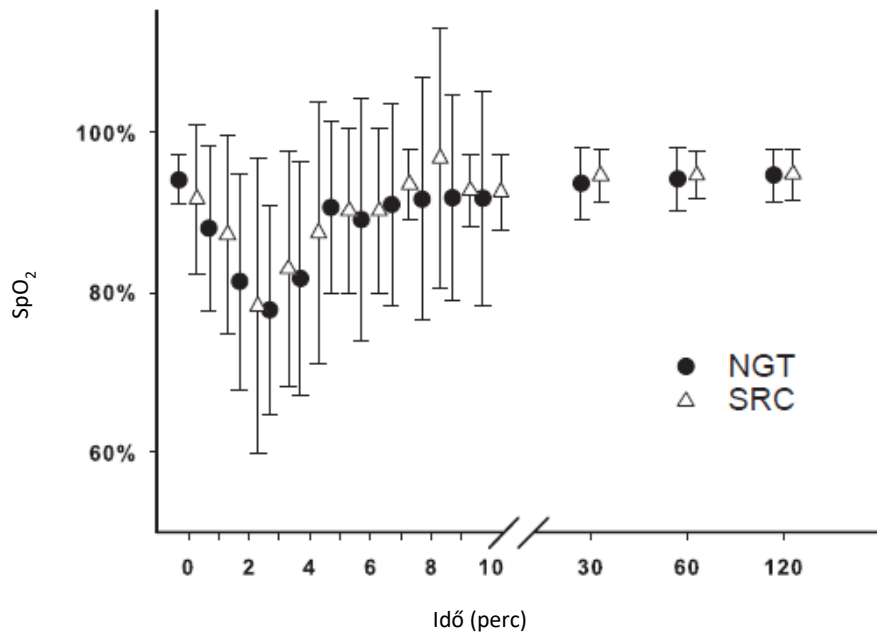
	Teljes populáció	NGT csoport	SRC csoport	p
Elemszám	56	21	35	
Első próbálkozás sikertelensége, n (%)	17 (30.3)	7 (33.3)	10 (28.6)	0.068
Apnoe, n (%)	6 (10.7)	4 (19.0)	2 (5.7)	0.118
Bradycardia, n (%)	8 (14.2)	5 (23.8)	3 (8.6)	0.115
Desaturatio, n (%)	43 (76.8)	16 (76.2)	27 (77.1)	0.719
Rescue intubáció igénye, n (%)	0	0	0	N/A
Surfactant reflux, n (%)	6 (10.7)	3 (14.3)	3 (8.6)	0.939
Eszközhiba, n (%)	0	0	0	N/A

2.4. Vitális paraméterek

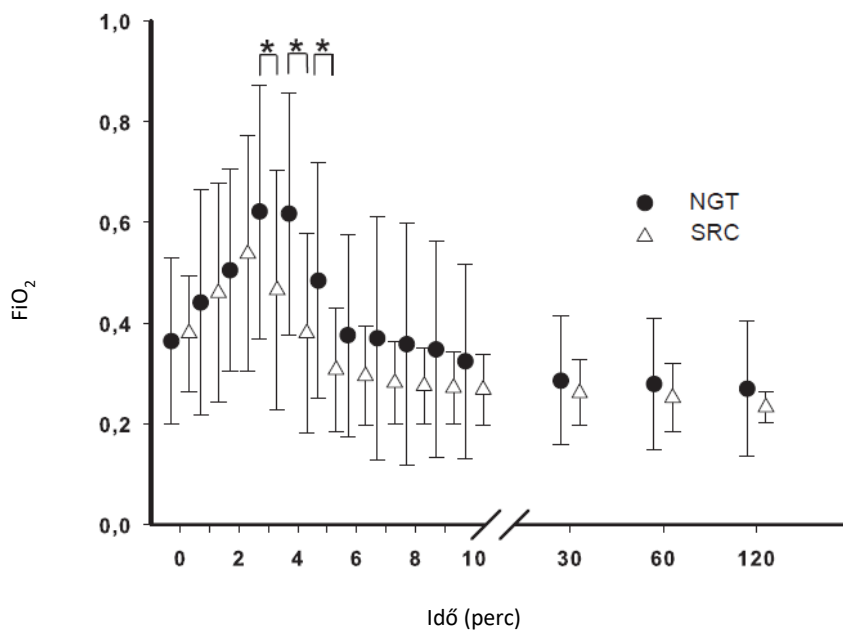
Az identikus percekben regisztrált szívfrekvencia- és oxigénszaturáció átlagok tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget a két csoport között (15. és 16. ábra). A nasogastricus szonda alkalmazása esetén, az SRC csoporthoz viszonyítva, a beavatkozások 3., 4. és 5. percében az SpO₂ céltartomány biztosításához szignifikánsan magasabb FiO₂ alkalmazására volt szükség (időrendi sorrendben 0.62 vs 0.48, p=0.024; 0.61 vs 0.37, p<0.001; 0.48 vs 0.37 p=0.001)(17. ábra).



15. ábra: A szívfrekvencia változása a laryngoscopia megkezdésétől (0. perc)(NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter).



16. ábra: Az oxigénszaturáció változása a laryngoscopia megkezdésétől (0. perc)(NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter).



17. ábra: Az alkalmazott FiO₂ változása a laryngoscopia megkezdésétől (0. perc)(NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter).

2.5. Rövidtávú kimeneteli mutatók

Az NGT-vel, illetve SRC-vel kezelt koraszülöttek rövidtávú kimeneteli mutatói között nem észleltünk szignifikáns különbséget (14. táblázat).

14. táblázat: Rövidtávú kimeneteli mutatók a vizsgálati csoportokban (NGT - nasogastricus szonda, SRC - félmerev katéter, CPAP-F - CPAP failure: gépi lélegeztetési igény az első 72 órában, PTX - pneumothorax, IVH - intraventricularis haemorrhagia, PVL - periventricularis leukomalacia, ROP - koraszülöttek retinopathiája, NEC - enterocolitis necrotisans)

	NGT csoport	SRC csoport	p
Elemszám	21	35	
CPAP-F, (%)	6 (28.6)	4 (11.4)	0.105
PTX, n (%)	0	1 (2.8)	0.434
O ₂ -igény a 28. napon, n (%)	6 (28.6)	16 (45.7)	0.252
IVH, n (%)	2 (9.52)	5 (14.2)	0.646
súlyos IVH, n (%)	0	3 (8.6)	0.178
PVL, n (%)	0	0	N/A
ROP, n (%)	1 (4.76)	4 (11.4)	0.437
súlyos ROP, n (%)	1 (4.76)	0	0.177
laparotomiát igénylő NEC, n (%)	2 (9.52)	2 (5.7)	0.556
Halálozás, n (%)	1 (4.76)	0	0.182

VII. Megbeszélés

1. A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása

Vizsgálataink egyik fő célja a LISA sikerességi rátájának, illetve a kimenetel prediktorainak meghatározása volt. Munkánk során a témát vizsgáló közleményekkel ellentétben a LISA failure-t nem csupán a beavatkozást követő első 72 órában fellépő gépi lélegeztetési igénnyel azonosítottuk, hanem annak definícióját kiegészítettük a surfactant adás ismétlésének szükségességével. Ennek az volt az oka, hogy a vizsgálatunk elvégzésének idejében az első LISA után klinikailag szignifikáns RDS-ben szenvedő koraszülöttek ellátása -a megfelelő adatok hiányában- meglehetősen heterogén volt: míg egyes NIC-ekben a beavatkozást akár több alkalommal is ismételték, addig más munkacsoportok a terápia refrakter esetekben endotrachealis intubáció útján ismételték meg a surfactant adást. A fentieket figyelembe véve munkánk során az egyszeri LISA sikerességének előrejelzésére fektettük a hangsúlyt (egyszeri LISA alkalmazását követően gépi lélegeztetés sikeres elkerülése az első 72 órában), annak érdekében, hogy elősegíthessük a LISA alkalmazásából leginkább profitáló koraszülöttek populációjának azonosítását.

Munkánk során az eddigi közleményeknél lényegesen több, összesen 39 potenciális prognosztikai faktort vizsgáltunk. A többtényezős logisztikus regresszió alapuló modellünk alkalmazásával 6 független prediktort azonosítottunk (születési súly, anyai életkor, felvételi testhőmérséklet, az első órában legmagasabb vagy a LISA időpontjában észlelt RSS, CRP szint, poractant alfa dózis és CRP érték), melyek segítségével jól becsülhető a LISA sikerességének valószínűsége (AUC ROC 0.85).

Az RDS diagnózisának, a súlyosság megítélésének, illetve a szükséges beavatkozások megállapításának leggyakrabban használt paramétere a FiO_2 , melynek alkalmazásával kapcsolatos kérdések a 9.3.7. fejezetben kerültek kifejtésre. A FiO_2 alakulása, illetve a LISA kimenetele közötti kapcsolatot illetően ellentmondásosak az eddigi adatok. Retrospektív vizsgálatokban Janssen és munkatársai nem találtak összefüggést a FiO_2 alakulása, illetve a LISA sikertelensége között²². Ezzel szemben Kruczek és munkacsoportja a surfactant adás előtti legmagasabb FiO_2 -t a LISA utáni CPAP failure független rizikófaktorként azonosította²⁹⁹. Vizsgálatunk során mi sem tudtuk megerősíteni a LISA előtt regisztrált FiO_2 és a beavatkozás kimenetelének a kapcsolatát, azonban azt az RSS formájában a CPAP végnyomással együttesen alkalmazva megbízható prediktornak találtuk.

Vizsgálatunk során mi is észleltük a LISA kimenetele és a hypothermia között korábban már megfigyelt kapcsolatot²². Az azonosított prediktorok közül a felvételi hőmérséklet az egyik primeren módosítható tényező. A koraszülötteknél fokozott a hypothermiára való hajlam, a normálistól elmaradó felvételi hőmérséklet a morbiditás és a mortalitás erős prediktora minden gesztációs korcsoportban⁴⁷¹⁻⁴⁷³. Ismert az RDS és a hypothermia közötti összefüggés, ugyanakkor a közöttük lévő ok-okozati kapcsolat megkérdőjelezhető, ugyanis az alacsony felvételi hőmérséklet lehet következménye rosszabb általános állapotnak, komplikált tranzíciónak, illetve az ezek következményeként elhúzódó szülőszobai állapotstabilizációnak is^{474,475}. A vizsgálat rávilágított az osztály szülőszobai ellátásának egy gyengeségére is, ugyanis az osztályunkon kezelt helyben született koraszülöttek felvételi hőmérséklete vizsgált időszak mindegyik évében elmaradt a Vermont-Oxford Network identikus mediánjától (2014: 36.1°C vs 36.6°C , 2015: 35.9°C

vs 36.6°C, 2016: 36.0°C vs. 36.6°C, 2017: 36.1°C vs 36.7°C, 2018: 36.0°C vs 36.7°C, 2019: 36.0°C vs 36.7°C), ami alapján a centrumunk vezetősége megkezdte a szükséges teendők felmérését.

Számos vizsgálat eredménye szerint a poractant alfa szuboptimális adagja a surfactant kezelés eredményét kedvezőtlenül befolyásolja^{17,22,299,476}, ennek ellenére a dóziskerekítés továbbra is gyakori jelenség világszerte^{476,477}. Vizsgálatunk során a 200mg/ttkg alatti poractant alfa dózis csökkentette a LISA-S esélyét. A vékonyketétes surfactant adási technikák alkalmazása során kiemelt szerepe lehet a beadott felületaktív anyag mennyiségének. De Luca *in silico* körülmények között az endotrachealis tubushoz képest szignifikánsan magasabb, akár 11%-os foszfolipid veszteségről számolt be a nasogastricus szonda alkalmazása során⁴⁷⁸. A rendelkezésre álló adatok szerint a különféle katéterekben ilyen formán visszamaradó felületaktív anyag mennyisége jelentősen csökkenthető a beavatkozás végén az eszköz bólus levegővel való kiürítésével⁴⁷⁹. A LISA kapcsán az aluldozírozás elkerülésének fontosságát hangsúlyozza a beavatkozás alatti surfactant reflux 4.6-38.6%-os incidenciája is^{17,25,266,327,480}. Eredményeink fényében a Tanszék LISA protokollját felülvizsgáltuk és a pontos dozírozásra, illetve a dóziskerekítés elkerülésére tettünk javaslatot.

A LISA utáni gépi lélegeztetés rizikófaktorait vizsgáló tanulmányhoz²² hasonlóan munkacsoportunk is erős korrelációt észlelt az egyszeri LISA sikere, illetve az CRP értékének emelkedése között, ami érthető annak ismeretében, hogy az infekció, illetve az inflammáció jelentősen befolyásolja a surfactant kezelésre adott terápiás választ⁴⁸¹.

Janssen és munkatársainak eredményeivel²² ellentétben vizsgálatunk során nem észleltünk összefüggést az antenatalis steroid profilaxis, illetve a LISA kimenetele

között, melynek oka feltehetően a LISA-S és LISA-F csoportokban egyaránt magas ANS kezelés magas aránya.

Kohorszunkban a LISA sikerességi rátája -a 26. hetesek kivételével- a 28. hétig a gesztációs idő előrehaladtával párhuzamosan emelkedett. A 24-25. hétre született koraszülöttek mintegy 60%-ában sikerült elkerülni a gépi lélegeztetést az első 72 órában, mely arány egyezik a más munkacsoportok által publikált adatokkal^{22-24,250}. Emellett fontos kiemelni, hogy a 24-25. gesztációs hétre születettekhez képest a 26. héten világra jött koraszülöttekben magasabb volt a LISA-F előfordulása. Ez a jelenség a beválogatott populáció szelekciós torzításával magyarázható, ugyanis a vizsgálati periódusban a 24-25. héten születettek döntő többségénél már a szülőszobán endotrachealis intubáció történt, közülük kizárólag a legjobb állapotban születettek stabilizációját kezdtük meg korai CPAP alkalmazásával szemben a 26. héten születettekkel, akik körében ez az arány lényegesen magasabb volt. A korai CPAP ily módon történő liberálisabb alkalmazása magyarázhatja ennek a korcsoportnak a kiugróan magas LISA-F rátáját.

A szakirodalom szerint elsőként vizsgáltuk a reLISA kimenetelét potenciálisan előrejelző klinikai változókat. A vizsgálati populáció 39.1%-ában (61 koraszülött) került sor a surfactant adás ismétlésére. 31 koraszülöttnél történt reLISA, melyek közül 18 esetben (58%) elkerülhető volt a gépi lélegeztetés az első 72 órában. Feltehetően az alacsony elemszám miatt nem sikerült olyan prediktort azonosítani, mely szignifikáns összefüggést mutatna a reLISA sikerességével. Vizsgálatunk óta az ismételt LISA kimenetelét illetően ezidáig egy közlemény jelent meg³⁰⁰. Kleijkers és munkatársai adatai szerint a LISA ismétlését követően -eredményeinkkel egyezően- az esetek 42%-ában következett be

CPAP failure, melynek szignifikánsan magasabb volt a rizikója extrém éretlenség (OR=2.6, 95% CI 1.2-5.8), illetve $FiO_2 > 0.5$ (OR=5.4, 95% CI 2.0-14.7) esetén.

A LISA-F koraszülöttekhez hasonlítva az egyszeri LISA-val sikeresen kezelt koraszülöttek körében szignifikánsan alacsonyabb mortalitást és -a ROP kivételével- alacsonyabb morbiditási mutatókat észleltünk. Ennek kapcsán fontos megjegyezni, hogy retrospektív vizsgálatunk alkalmatlan az ok-okozati összefüggés megállapítására, ahhoz prospektív tanulmány elvégzése szükséges. Mindezek mellett az elmondható, hogy a sikeres LISA ténye kedvező prognózisra utal RDS-ben szenvedő koraszülöttekben.

Az eredményeink értékelésénél fontos figyelembe venni néhány limitáló tényezőt, melyek közül alapvető a vizsgálat retrospektív jellege. Fontos továbbá, hogy ugyan a szülőszobai endotrachealis intubációnak és a surfactant kezelésnek szigorú kritériumrendszere volt, az ellátó szubjektív megítélése alapján azonban bizonyos esetekben, saját kompetenciáján belül felülírhatta azokat, ami hatással lehetett a vizsgált populáció -elsősorban az extrém éretlen koraszülöttek szubpopulációjának- összetételére.

2. A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának

összehasonlítása LISA során

A LISA megjelenése óta a módszer számos flexibilis és félmerev eszközzel kivitelezett módszerét publikálták már^{17,482}. Az eszköz kiválasztásának a technikai sikerességre, illetve a beavatkozás alatti adverz események számára gyakorolt hatásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, ami lényeges nehézséget okoz a helyi LISA irányelvek kidolgozásában, a beavatkozás lokális lehetőségeihez való adaptációjában. Prospektíven végzett adatgyűjtésünk *post hoc* analízise során a flexibilis nasogastricus szonda és a félmerev

katéter használatát hasonlítottuk össze, megvizsgáltuk a katétertípusnak az első LISA kísérlet sikerére és a nemkívánatos események előfordulására gyakorolt hatását.

Bhattacharya és munkatársai még nem publikált retrospektív adatgyűjtéséhez⁴⁸³ hasonlóan, ellentétben az in vitro vizsgálatokkal^{258,259,484}, tapasztalt neonatológusok által használva a két eszköz között nem észleltünk szignifikáns különbséget a LISA technikai kimenetelét illetően. Megfigyeléseinket azóta egy kis esetszámú RCT is megerősítette⁴⁸⁵. Eredményeink szerint a hagyományos nasogastricus szondával szemben a félmerev eszköz alkalmazása szignifikánsan kedvezőbb oxigenizációval társult a beavatkozás alatt, illetve az azt követő percekben. Az adverz események számában, illetve a rövidtávú mortalitási és morbiditási mutatók tekintetében sem észleltünk szignifikáns különbséget a két vizsgált eszköz között.

Az eredményeink általánosíthatóságának három fő limitáló tényezője van. Először, vizsgálatunk egy centrum helyi gyakorlatát tükrözi. Másodsor, szemben a legtöbb nyugat-európai és észak-amerikai centrummal, ahol a LISA-t döntően gyakornokok végzik, a vizsgálati időszakban minden beavatkozást endotrachealis intubációban, illetve a LISA nasogastricus szondával történő kivitelezésében magas fokon jártas neonatológus szakorvos végzett el, ami akár jelentős torzító tényező is lehet a két eszköz összehasonlítása során. Ezt sugallják azok az eredmények is, melyek szerint a félmerev katéterek használatát a kevésbé képzett neonatológusok még inkább előnyben részesítik a hagyományos flexibilis gyomorszondával szemben^{258,327}. Végül fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a vizsgálat befejeztét követően, közvetlenül az adatok publikálása előtt a LISAcath-ot biztonsági okokból a gyártó kivonta a forgalomból. Ennek kapcsán szeretnénk kiemelni, hogy a vizsgálat során felhasznált gyártási tételek nem kerültek visszahívásra, a vizsgálati periódus alatt nem jelentkezett eszközhiba

vagy abból adódó adverz esemény (13. táblázat), illetve véleményünk szerint eredményeink általánosíthatóak a forgalomban lévő más félmerev katéterek használatát (pl. Surfcath, Vygon, Swindon, UK; AngioCath) illetően is.

VIII. Összefoglalás

Az exogén surfactant pótlás az RDS kezelésének leghatékonyabb terápiás eszköze¹⁷. Az elmúlt évtizedben számos, korai CPAP mellett kivitelezhető, ezáltal a gépi lélegeztetés elkerülését lehetővé tevő módszert dolgoztak ki^{17,486}. A közelmúltban végzett szisztematikus áttekintések és metaanalízisek eredménye szerint a surfactant adás egyéb módjaival összehasonlítva a LISA alkalmazása bizonyult a legkedvezőbbnek RDS-ben szenvedő koraszülöttekben^{18,19,284}. Ennek ellenére a mai napig jelentős az adverz kimenetellel társuló, beavatkozást követően gépi lélegeztetést igénylő esetek száma^{20,22-25,257}. Az érintett populáció kimenetelének javításában központi szerepe van a LISA utáni CPAP failure megelőzésének. Munkánk középpontjában a LISA sikerességét befolyásoló klinikai és technikai tényezők vizsgálata állt.

Eredményeink szerint a 33. gesztációs hét előtt született koraszülöttekben elvégzett LISA után viszonylag gyakran van szükség a surfactant adás ismétlésére vagy gépi lélegeztetésre az első 72 órában. Ebben a populációban az egyszeri LISA sikere kedvező mortalitással és morbiditási mutatókkal társul. Az első LISA kimenetelének független prediktora a születési súly, az anyai életkor, a felvételi testhőmérséklet, az első órában regisztrált legmagasabb vagy a LISA időpontjában észlelt RSS, a poractant alfa dózisa és a CRP értéke. A prediktív modellünk segítséget adhat az egyszeri LISA alkalmazásából legtöbbet profitáló koraszülött populáció azonosításában, illetve a kezelési indikációk személyre szabásában.

Vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a két összehasonlított katétertípussal a LISA egyformán kivitelezhető gyakorlott neonatológusok által. Az eszközválasztás nem befolyásolta a beavatkozás technikai sikerességét, illetve

biztonságosságát. Az alkalmazása során észlelt kedvezőbb oxigenizáció alapján a félmerev katéter előnyösebbnek bizonyult a nasogastricus szondával szemben. Eredményeink hozzájárulhatnak más NIC-ek helyi ajánlásainak kidolgozásához.

A LISA-val kapcsolatos tudásanyag fokozatos bővülése mellett még sok a megválaszolatlan kérdés. Sürgető az extrém éretlen koraszülöttekben való alkalmazás további vizsgálata, kiemelten fontos feladat ebben a magas rizikójú populációban a korai profilaktikus LISA létjogosultságának tisztázása. Emellett jól megtervezett RCT-k szükségesek a LISA és a volumen garantált lélegeztetés mellett végzett INSURE összehasonlítására, a LU kritériumokon alapuló indikációk pontosítására, az analgosedatio kritériumainak és módjának meghatározására, továbbá a rövid- és a hosszútávú kimenetellel kapcsolatos kérdések megválaszolása érdekében. A beavatkozás technikai kivitelezését illetően is további vizsgálatokra van szükség, elsősorban a katéterpozíció megerősítésének módja és a videolaryngoscopia szerepének tisztázására.

Összefoglalásként elmondható, hogy a tranzíciót elősegítő és a spontán légzést támogató LISA, illetve a köré épülő komplex ellátási stratégia jelentősen hozzájárul a koraszülöttek halálozásának, illetve a túlélők krónikus morbiditási rátáinak csökkentéséhez.

IX. Summary

Exogenous surfactant replacement is the most effective therapeutic tool for the treatment of RDS. In the past decade, several methods have been developed that can be implemented with early CPAP and thereby avoid mechanical ventilation. According to the results of recent systematic reviews and meta-analyses, in comparison with other methods of surfactant administration, the use of LISA proved to be the most favorable in premature infants with RDS. Despite this, the number of cases associated with adverse outcomes and requiring mechanical ventilation after LISA is still significant. Prevention of CPAP failure after LISA plays a central role in improving the outcome of the affected population. The focus of our work was the examination of clinical and technical factors influencing the success of LISA.

According to our results, after LISA performed in preterm infants born before the 33rd week of gestation, it is relatively often necessary to repeat surfactant administration or mechanical ventilation in the first 72 hours. In this population, the success of a single LISA is associated with favorable mortality and morbidity indicators. Independent predictors of the outcome of the first LISA are birth weight, maternal age, body temperature on admission, the highest RSS registered in the first hour or detected at the time of LISA, the dose of poractant alfa and the value of CRP. Our predictive model can help in identifying the premature population that benefits the most from the use of a one-time LISA, as well as in personalizing treatment indications.

Based on our study, it can be concluded that LISA can be performed equally well by experienced neonatologists with the two compared catheter types. The choice of device did not influence the technical success or safety of the intervention. Based on the

better oxygenation observed during its use, the semi-rigid catheter proved to be more advantageous than the nasogastric tube. Our results may contribute to the development of local recommendations for other NICs.

X. Az értekezés új tudományos eredményei, a jelölt saját megállapításai

1. Az első LISA kimenetelének független prediktora a születési súly, az anyai életkor, a felvételi testhőmérséklet, az első órában regisztrált legmagasabb vagy a LISA időpontjában észlelt RSS, poractant alfa dózisa és CRP értéke.
2. A hypothermia megelőzése az iniciális stabilizálás során, illetve az adekvát surfactant dozírozás növelheti a LISA sikerességi rátáját és javíthatja a kezelt populáció kimenetelét.
3. Gyakorlott neonatológusok által a LISA egyforma hatékonysággal kivitelezhető flexibilis nasogastricus szonda, illetve félmerev katéter használatával egyaránt, az eszközválasztás nem befolyásolta a beavatkozás technikai sikerességét, illetve biztonságosságát.
4. Annak alkalmazása során észlelt kedvezőbb oxigenizáció alapján a félmerev katéter használata előnyösebb a nasogastricus szondával szemben.

XI. Tárgyszavak

koraszülöttség, respirációs distressz szindróma, surfactant, folyamatos pozitív légúti nyomás, non-invazív lélegeztetés

XII. Köszönetnyilvánítás

Hálásan köszönöm témavezetőmnek, Prof. Dr. Balla György akadémikus úrnak, hogy fiatal kezdő orvosként, már a rezidensi éveim alatt is kitüntetett a figyelmével. Klinikaigazgatóként koordinálta, felügyelte a szakképzésemet és mentorként ösztönzött a tudományos munkára is. Köszönöm a kutatásaim során témavezetőként nyújtott értékes segítségét, iránymutatását.

Köszönöm Prof. Dr. Balla József akadémikus úrnak, a Laki Kálmán Doktori Iskola vezetőjének, hogy lehetővé tette a doktori tanulmányaim lefolytatását.

Köszönettel tartozom a Gyermekgyógyászati Klinika igazgatójának, Dr. Szabó Tamásnak, hogy lehetővé tette számomra a kutatómunkát.

Köszönöm Dr. Kovács Tamásnak, közvetlen munkahelyi vezetőmnek a támogatást. Köszönöm Dr. Bélteki Gusztávnak az építő javaslatokat, az eredmények interpretálásában és a publikációk megírásában nyújtott segítségét.

Külön köszönet illeti Dr. Balajthy András, akinek a statisztikai számítások elvégzésén és az ábrák szerkesztésén túl is kiemelkedő szerepe volt a kutatások elvégzésében, illetve a közlemények megírásában, igaz barátként számíthattam a segítségére.

Köszönöm a vizsgálatokban együttműködő klinikus kollégák (Dr. Fehér Csilla, Dr. Katona Nóra, Dr. Kotormán Tünde, Dr. Kovács Judit, Dr. Kovács-Pászthy Balázs, Dr. Márki Mariann, Dr. Pataki István, Dr. Pécsi Ivett, Dr. Rózsa Tímea, Dr. Vojtkó Melinda) munkáját.

Hálával tartozom a Neonatológiai Tanszék betegellátásában résztvevő orvosainak, nővéreinek, szakdolgozóinak és az őket támogató kiegészítő személyzetnek.

Köszönettel tartozom Angyal Nikolett és Madai Ildikó adminisztrátoroknak az adatgyűjtésben nyújtott segítségüket.

Köszönöm Szécsiné Kerekes Margitnak az adminisztratív segítséget, az ösztönzést és a sok jó tanácsot.

Köszönöm családomnak a támogatást. Mamácskának, édesapámnak és Sipos Emesének köszönöm, hogy felneveltek, megtanítottak tanulni és hogy kitartottak mellettem és öcsém, Bence mellett. A legnagyobb hálával azonban feleségemnek, Dr. Domokos Mariannak tartozok, aki végig mellettem állt, szeretetével és türelmével minden nehézségen átsegített.

XIII. Ábrajegyzék

1. ábra: A bronchopulmonalis dysplasia patogenezise.	17
2. ábra: Az RDS százalékos előfordulása 1500 gramm alatti születési súlyú és/vagy 33. gesztációs hét előtt született koraszülöttekben.	28
3. ábra: Az RDS patofiziológiája.	29
4. ábra: Histopathológiai változások RDS-ben.	30
5. ábra: Enyhe RDS képe.	32
6. ábra: Súlyos RDS képe.	32
7. ábra: LISA szimulációja koraszülött manikin segítségével.	37
9. ábra: A helyszíni ellátás idejének trendjei a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen éretlen koraszülöttekben 2008-2021 között.	64
8. ábra: Az invazív és a noninvazív lélegeztetési modalitások szállítás alatt történő alkalmazásának trendjei a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen éretlen koraszülöttekben 2008-2021 között.	65
10. ábra: A DE KK Gyermekgyógyászati Klinika NIC-ben LISA során alkalmazott eszközök.	84
11. ábra: A beavatkozás és a vizsgált populáció rövidtávú respiratoricus kimenetelének folyamatábrája.	88
12. ábra: A teljes vizsgálati populáció iniciális ellátás szerinti megoszlása.	90
13. ábra: A LISA-S, reLISA-S és a CPAP-F esetek előfordulása gesztációs idő szerinti lebontásban.	90
14. ábra A regressziós model prediktív változóinak segítségével létrehozott ROC görbéje.	92
15. ábra: A szívfrekvencia változása a laryngoscopia megkezdésétől.	98
16. ábra: Az oxigénszaturáció változása a laryngoscopia megkezdésétől.	99
17. ábra: Az alkalmazott FiO ₂ változása a laryngoscopia megkezdésétől.	99

XIV. Táblázatjegyzék

1. táblázat: Az eddig forgalomba került surfactant készítmények listája	26
2. táblázat: Az RDS kockázatát meghatározó tényezők.....	28
3. táblázat: A LISA-t és a klasszikus surfactant adást (intubálás, surfactant adás, gépi lélegeztetés) összehasonlító randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok	39
4. táblázat: A LISA-t és az INSURE módszert (intubálás, surfactant adás, extubálás) összehasonlító randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok.....	40
5. táblázat: A LISA-val kapcsolatos klinikai vizsgálatok metaanalízisei	46
6. táblázat: A COMFORTneo pontrendszer	57
7. táblázat: A vizsgált populáció főbb jellemzői	89
8. táblázat: A pre- és a postnatalis rizikófaktorok összehasonlítása LISA-S és LISA-F koraszülöttekben	91
9. táblázat: A LISA-S potenciális prediktorainak logisztikus regresszió analízise	93
10. táblázat: A mortalitás, illetve a vizsgált morbiditási mutatók LISA-S és LISA-F koraszülöttekben..	95
11. táblázat: A vizsgált populáció főbb jellemzői	96
12. táblázat: A LISA technikai kivitelezése és a beavatkozások nehézségének jellemzése.....	97
13. táblázat: Az adverz események megoszlása a vizsgálati csoportok között	98
14. táblázat: Rövidtávú kimeneteli mutatók a vizsgálati csoportokban	100

XV. Irodalomjegyzék

1. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
2. Warren JB, Anderson JM. Core Concepts: Respiratory Distress Syndrome. *NeoReviews*. 2009;10(7):e351-e361.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *Jama*. 2015;314(10):1039-1051.
4. Jobe AH. Pathogenesis of respiratory failure in the preterm infant. *Annals of medicine*. 1991;23(6):687-691.
5. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatric research*. 1997;42(3):348-355.
6. Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10:CD003666.
7. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;347:f5980.
8. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(6):CD001243.
9. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a koraszülöttek korai stabilizálása és a respirációs distressz-szindróma kezeléséről. *Eü Közl*. 2017; LXVI(2020. szám): 3624–3642.
10. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3-23.
11. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology*. 2013;104(1):8-14.
12. Dargaville PA, Gerber A, Johansson S, et al. Incidence and Outcome of CPAP Failure in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;138(1).
13. Kakkilaya V, Wagner S, Mangona KLM, et al. Early predictors of continuous positive airway pressure failure in preterm neonates. *J Perinatol*. 2019;39(8):1081-1088.
14. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, et al. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatric research*. 2017;81(1-2):240-248.
15. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 1992;154(31):2136-2139.
16. Kribs A, Pillekamp F, Hunseler C, et al. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age \leq 27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):364-369.
17. Vento M, Bohlin K, Herting E, et al. Surfactant Administration via Thin Catheter: A Practical Guide. *Neonatology*. 2019;116(3):211-226.
18. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, et al. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;5(5):CD011672.
19. Kesler H, Lohmeier K, Hoehn T, et al. Thin-catheter Surfactant Application for Respiratory Distress Syndrome in Spontaneously Breathing Preterm Infants: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Current pediatric reviews*. 2022;18(4):286-300.
20. Aguar M, Cernada M, Brugada M, et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2014;103(6):e229-233.

21. Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723-730.
22. Janssen LC, Van Der Spil J, van Kaam AH, et al. Minimally invasive surfactant therapy failure: risk factors and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F636-f642.
23. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F655-f659.
24. Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M. Three-year perinatal outcomes of less invasive beractant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(16):2704-2710.
25. Szczapa T, Hożejowski R. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-Experience of a mid-sized country. *PLoS one.* 2020;15(7):e0235363.
26. Balazs G, Balajthy A, Riszter M, et al. Incidence, predictors of success and outcome of LISA in very preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(7):1751-1759.
27. Te Pas AB, Hooper SB, Dekker J. The Changing Landscape in Supporting Preterm Infants at Birth. *Neonatology.* 2019;115(4):392-397.
28. Schittny JC. Development of the lung. *Cell and tissue research.* 2017;367(3):427-444.
29. Warburton D. Overview of Lung Development in the Newborn Human. *Neonatology.* 2017;111(4):398-401.
30. Angus GE, Thurlbeck WM. Number of alveoli in the human lung. *Journal of applied physiology.* 1972;32(4):483-485.
31. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, et al. The number of alveoli in the human lung. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;169(1):120-124.
32. Saltin B, Strange S. Maximal oxygen uptake: "old" and "new" arguments for a cardiovascular limitation. *Medicine and science in sports and exercise.* 1992;24(1):30-37.
33. Roman J, Little CW, McDonald JA. Potential role of RGD-binding integrins in mammalian lung branching morphogenesis. *Development (Cambridge, England).* 1991;112(2):551-558.
34. Wu JE, Santoro SA. Differential expression of integrin alpha subunits supports distinct roles during lung branching morphogenesis. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists.* 1996;206(2):169-181.
35. Kreidberg JA, Donovan MJ, Goldstein SL, et al. Alpha 3 beta 1 integrin has a crucial role in kidney and lung organogenesis. *Development (Cambridge, England).* 1996;122(11):3537-3547.
36. Greenlee KJ, Werb Z, Kheradmand F. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted. *Physiological reviews.* 2007;87(1):69-98.
37. Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al. Lung organogenesis. *Current topics in developmental biology.* 2010;90:73-158.
38. Cardoso WV, Lu J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development (Cambridge, England).* 2006;133(9):1611-1624.
39. Kitaoka H, Burri PH, Weibel ER. Development of the human fetal airway tree: analysis of the numerical density of airway endtips. *The Anatomical record.* 1996;244(2):207-213.
40. Koos BJ, Rajaei A. Fetal breathing movements and changes at birth. *Advances in experimental medicine and biology.* 2014;814:89-101.
41. Schittny JC, Misericocchi G, Sparrow MP. Spontaneous peristaltic airway contractions propel lung liquid through the bronchial tree of intact and fetal lung explants. *American journal of respiratory cell and molecular biology.* 2000;23(1):11-18.
42. Sparrow MP, Warwick SP, Mitchell HW. Foetal airway motor tone in prenatal lung development of the pig. *The European respiratory journal.* 1994;7(8):1416-1424.
43. Pan J, Copland I, Post M, et al. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology.* 2006;290(1):L185-193.
44. Liu M, Tanswell AK, Post M. Mechanical force-induced signal transduction in lung cells. *The American journal of physiology.* 1999;277(4):L667-683.

45. Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *The American review of respiratory disease*. 1977;116(4):589-615.
46. Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, Woods JC, et al. Quantification of lung microstructure with hyperpolarized ³He diffusion MRI. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2009;107(4):1258-1265.
47. Lovric G, Barré SF, Schittny JC, et al. Dose optimization approach to fast X-ray microtomography of the lung alveoli. *Journal of applied crystallography*. 2013;46(Pt 4):856-860.
48. Prange HD. Laplace's law and the alveolus: a misconception of anatomy and a misapplication of physics. *Advances in physiology education*. 2003;27(1-4):34-40.
49. Vasilescu DM, Gao Z, Saha PK, et al. Assessment of morphometry of pulmonary acini in mouse lungs by nondestructive imaging using multiscale microcomputed tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(42):17105-17110.
50. v. Neergaard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*. 1929;66(1):373-394.
51. Pérez-Gil J. A recipe for a good clinical pulmonary surfactant. *Biomedical journal*. 2022.
52. Parra E, Pérez-Gil J. Composition, structure and mechanical properties define performance of pulmonary surfactant membranes and films. *Chemistry and physics of lipids*. 2015;185:153-175.
53. Ross M, Krol S, Janshoff A, Galla HJ. Kinetics of phospholipid insertion into monolayers containing the lung surfactant proteins SP-B or SP-C. *European biophysics journal : EBJ*. 2002;31(1):52-61.
54. Yan W, Biswas SC, Laderas TG, Hall SB. The melting of pulmonary surfactant monolayers. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007;102(5):1739-1745.
55. Ariki S, Nishitani C, Kuroki Y. Diverse functions of pulmonary collectins in host defense of the lung. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2012;2012:532071.
56. Nayak A, Dodagatta-Marri E, Tsolaki AG, Kishore U. An Insight into the Diverse Roles of Surfactant Proteins, SP-A and SP-D in Innate and Adaptive Immunity. *Frontiers in immunology*. 2012;3:131.
57. Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJ, et al. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2010;173 Suppl(0):S43-54.
58. Cruz A, Worthman LA, Serrano AG, et al. Microstructure and dynamic surface properties of surfactant protein SP-B/dipalmitoylphosphatidylcholine interfacial films spread from lipid-protein bilayers. *European biophysics journal: EBJ*. 2000;29(3):204-213.
59. Serrano AG, Pérez-Gil J. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system. *Chemistry and physics of lipids*. 2006;141(1-2):105-118.
60. Clark JC, Wert SE, Bachurski CJ, et al. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(17):7794-7798.
61. Glasser SW, Senft AP, Whitsett JA, et al. Macrophage dysfunction and susceptibility to pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in surfactant protein C-deficient mice. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 2008;181(1):621-628.
62. Glasser SW, Witt TL, Senft AP, et al. Surfactant protein C-deficient mice are susceptible to respiratory syncytial virus infection. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2009;297(1):L64-72.
63. Lawson WE, Polosukhin VV, Stathopoulos GT, et al. Increased and prolonged pulmonary fibrosis in surfactant protein C-deficient mice following intratracheal bleomycin. *The American journal of pathology*. 2005;167(5):1267-1277.

64. Sáenz A, Cañadas O, Bagatolli LA, et al. Effect of surfactant protein A on the physical properties and surface activity of KL4-surfactant. *Biophysical journal*. 2007;92(2):482-492.
65. Wright JR, Clements JA. Metabolism and turnover of lung surfactant. *The American review of respiratory disease*. 1987;136(2):426-444.
66. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England journal of medicine*. 1967;276(7):357-368.
67. Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH, Jr., Edwards DK. Bronchopulmonary dysplasia: the pulmonary pathologic sequel of necrotizing bronchiolitis and pulmonary fibrosis. *Human pathology*. 1976;7(6):643-666.
68. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-1729.
69. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Human pathology*. 1998;29(7):710-717.
70. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Current opinion in pediatrics*. 2013;25(3):329-337.
71. Thibeault DW, Mabry SM, Ekekezie, II, Truog WE. Lung elastic tissue maturation and perturbations during the evolution of chronic lung disease. *Pediatrics*. 2000;106(6):1452-1459.
72. Backes CH, Rivera BK, Pavlek L, et al. Proactive neonatal treatment at 22 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;224(2):158-174.
73. Thebaud B, Goss KN, Laughon M, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nature reviews Disease primers*. 2019;5(1):78.
74. Sun S, Zivanovic S, Earnest A, et al. Respiratory management and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a comparison of practice between centres in Oxford and Melbourne. *J Perinatol*. 2022;42(1):53-57.
75. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, et al. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations-Systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2021;16(8):e0255352.
76. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(3):364-374.
77. Sillers L, Alexiou S, Jensen EA. Lifelong pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics*. 2020;32(2):252-260.
78. Cheong JLY, Doyle LW. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in perinatology*. 2018;42(7):478-484.
79. Katz TA, Vliegthart RJS, Aarnoudse-Moens CSH, et al. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia and Neurodevelopmental Outcome at 2 and 5 Years Corrected Age. *The Journal of pediatrics*. 2022;243:40-46 e42.
80. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2014;100(3):145-157.
81. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1946-1955.
82. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. *The Journal of pediatrics*. 1991;119(2):285-292.
83. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *Bmj*. 2012;345:e7976.
84. Ambalavanan N, Van Meurs KP, Perritt R, et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J Perinatol*. 2008;28(6):420-426.

85. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450.
86. Dagklis T, Sen C, Tsakiridis I, et al. The use of antenatal corticosteroids for fetal maturation: clinical practice guideline by the WAPM-World Association of Perinatal Medicine and the PMF-Perinatal Medicine foundation. *Journal of perinatal medicine*. 2022;50(4):375-385.
87. Whitsett JA, Matsuzaki Y. Transcriptional regulation of perinatal lung maturation. *Pediatric clinics of North America*. 2006;53(5):873-887, viii.
88. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;173(1):254-262.
89. Hogan M, Kuliszewski M, Lee W, Post M. Regulation of phosphatidylcholine synthesis in maturing type II cells: increased mRNA stability of CTP:phosphocholine cytidylyltransferase. *The Biochemical journal*. 1996;314 (Pt 3):799-803.
90. Seidner S, Pettenazzo A, Ikegami M, Jobe A. Corticosteroid potentiation of surfactant dose response in preterm rabbits. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1988;64(6):2366-2371.
91. Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, et al. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2001;138(2):198-204.
92. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):CD004454.
93. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *Jama*. 2011;306(21):2348-2358.
94. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;12:CD004454.
95. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *Jama*. 2022;327(3):248-263.
96. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-458.
97. Torchin H, Ancel PY, Goffinet F, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20152163.
98. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(5):733-739 e731.
99. Eriksson L, Haglund B, Odland V, et al. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2015;104(3):259-263.
100. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics*. 2018;197:300-308.
101. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatric respiratory reviews*. 2017;21:27-33.
102. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997;177(4):825-830.
103. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97(2):210-215.

104. Moss TJ, Nitsos I, Kramer BW, et al. Intra-amniotic endotoxin induces lung maturation by direct effects on the developing respiratory tract in preterm sheep. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(4):1059-1065.
105. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(4):372 e371-376.
106. Alvira CM, Morty RE. Can We Understand the Pathobiology of Bronchopulmonary Dysplasia? *The Journal of pediatrics*. 2017;190:27-37.
107. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(1):F8-F17.
108. Lacaze-Masmonteil T. That chorioamnionitis is a risk factor for bronchopulmonary dysplasia--the case against. *Paediatric respiratory reviews*. 2014;15(1):53-55.
109. Villamor-Martinez E, Alvarez-Fuente M, Ghazi AMT, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression. *JAMA network open*. 2019;2(11):e1914611.
110. Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine*. 2007;356(21):2165-2175.
111. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *Jama*. 2010;304(9):992-1000.
112. Marlow N, Bennett C, Draper ES, et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2014;99(3):F181-188.
113. Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GH. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks' gestation. *American journal of perinatology*. 1997;14(8):449-456.
114. Chan K, Ohlsson A, Synnes A, et al. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2001;185(1):220-226.
115. Hohlagschwandtner M, Husslein P, Klebermass K, et al. Perinatal mortality and morbidity. Comparison between maternal transport, neonatal transport and inpatient antenatal treatment. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2001;265(3):113-118.
116. Gupta N, Shipley L, Goel N, et al. Neurocritical care of high-risk infants during inter-hospital transport. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2019;108(11):1965-1971.
117. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1989;66(5):2364-2368.
118. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1715-1722.
119. Hatch LD, 3rd, Clark RH, Carlo WA, et al. Changes in Use of Respiratory Support for Preterm Infants in the US, 2008-2018. *JAMA Pediatr*. 2021;175(10):1017-1024.
120. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):781-796.
121. Kalikkot Thekkeveedu R, El-Saie A, Prakash V, Katakam L, Shivanna B. Ventilation-Induced Lung Injury (VILI) in Neonates: Evidence-Based Concepts and Lung-Protective Strategies. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(3).
122. Saugstad OD, Kapadia V, Oei JL. Oxygen in the First Minutes of Life in Very Preterm Infants. *Neonatology*. 2021;118(2):218-224.

123. Frank L, Sosenko IR. Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(1):9-14.
124. Georgeson GD, Szony BJ, Streitman K, et al. Antioxidant enzyme activities are decreased in preterm infants and in neonates born via caesarean section. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2002;103(2):136-139.
125. Wai KC, Kohn MA, Ballard RA, et al. Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns. *The Journal of pediatrics*. 2016;177:97-102 e102.
126. Obst S, Herz J. Perinatal Hyperoxia and Developmental Consequences on the Lung-Brain Axis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022;2022:5784146.
127. Ozsurekci Y, Aykac K. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:2768365.
128. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Seminars in neonatology: SN*. 2003;8(1):39-49.
129. Erickson G, Dobson NR. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *American journal of perinatology*. 2021;41(9):2111-2123.
130. Kaelin WG, Jr. The von Hippel-Lindau protein, HIF hydroxylation, and oxygen sensing. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;338(1):627-638.
131. Guzy RD, Schumacker PT. Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Experimental physiology*. 2006;91(5):807-819.
132. O'Donovan DJ, Fernandes CJ. Free radicals and diseases in premature infants. *Antioxidants & redox signaling*. 2004;6(1):169-176.
133. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2005;147(6):786-790.
134. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Intrauterine inflammation, neonatal sepsis, and chronic lung disease: a 13-year hospital cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(5):1314-1319.
135. Klinger G, Levy I, Sirota L, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):e736-740.
136. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2011;128(2):e348-357.
137. Bose CL, Dammann CE, Laughon MM. Bronchopulmonary dysplasia and inflammatory biomarkers in the premature neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F455-461.
138. Wynn J, Cornell TT, Wong HR, Shanley TP, Wheeler DS. The host response to sepsis and developmental impact. *Pediatrics*. 2010;125(5):1031-1041.
139. Hannaford K, Todd DA, Jeffery H, et al. Role of ureaplasma urealyticum in lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(3):F162-167.
140. Viscardi RM, Hasday JD. Role of Ureaplasma species in neonatal chronic lung disease: epidemiologic and experimental evidence. *Pediatric research*. 2009;65(5 Pt 2):84R-90R.
141. Sprong KE, Mabenge M, Wright CA, Govender S. Ureaplasma species and preterm birth: current perspectives. *Critical reviews in microbiology*. 2020;46(2):169-181.
142. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(7):697-702.
143. Viscardi RM, Terrin ML, Magder LS, et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(6):615-622.
144. Viscardi RM, Othman AA, Hassan HE, et al. Azithromycin to prevent bronchopulmonary dysplasia in ureaplasma-infected preterm infants: pharmacokinetics, safety, microbial

- response, and clinical outcomes with a 20-milligram-per-kilogram single intravenous dose. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013;57(5):2127-2133.
145. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(3):F285-F291.
 146. Gandecha H, Boyle EM. Randomised trial of azithromycin to eradicate Ureaplasma in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2022;111(3):696-697.
 147. Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatric research*. 1991;30(6):616-621.
 148. Perez Fontan JJ, Clyman RI, Mauray F, Heymann MA, Roman C. Respiratory effects of a patent ductus arteriosus in premature newborn lambs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)*. 1987;63(6):2315-2324.
 149. Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the lungs of mechanically ventilated premature lambs. *Pediatric research*. 1989;26(6):570-575.
 150. Broccard AF, Hotchkiss JR, Kuwayama N, et al. Consequences of vascular flow on lung injury induced by mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(6 Pt 1):1935-1942.
 151. Corno AF, Tozzi P, Genton CY, von Segesser LK. Surgically induced unilateral pulmonary hypertension: time-related analysis of a new experimental model. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003;23(4):513-517.
 152. Black SM, Bekker JM, Johengen MJ, et al. Altered regulation of the ET-1 cascade in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Pediatric research*. 2000;47(1):97-106.
 153. Bhatt AJ, Pryhuber GS, Huyck H, et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1971-1980.
 154. Lassus P, Turanlahti M, Heikkila P, et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1981-1987.
 155. Mata-Greenwood E, Meyrick B, Steinhorn RH, Fineman JR, Black SM. Alterations in TGF-beta1 expression in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2003;285(1):L209-221.
 156. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, et al. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(4):605-610.
 157. Trzaski JM, Hagadorn JI, Hussain N, Schwenn J, Wittenzellner C. Predictors of successful discontinuation of supplemental oxygen in very low-birth-weight infants with bronchopulmonary dysplasia approaching neonatal intensive care unit discharge. *American journal of perinatology*. 2012;29(2):79-86.
 158. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30(4):241-252.
 159. Jansen EJS, Hundscheid T, Onland W, et al. Factors Associated With Benefit of Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9:626262.
 160. Hochheim K. Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. *Centralbl Pathol*. 1903;14:537-538.
 161. Thannhauser SJ, Penotti J, Boncoddio NF. Isolation and properties of hydrolecithin (dipalmityl lecithin) from lung; its occurrence in the sphingomyelin fraction of animal tissues. *The Journal of biological chemistry*. 1946;166(2):669-675.

162. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1947;53(6):996-1007.
163. Pattle RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature*. 1955;175(4469):1125-1126.
164. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*. 1957;95(1):170-172.
165. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA journal of diseases of children*. 1959;97(5, Part 1):517-523.
166. Robillard E, Alarie Y, Dagenais-Perusse P, Baril E, Guilbeault A. MICROAEROSOL ADMINISTRATION OF SYNTHETIC BETA-GAMMA-DIPALMITOYL-L-ALPHA-LECITHIN IN THE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: A PRELIMINARY REPORT. *Canadian Medical Association journal*. 1964;90(2):55-57.
167. Chu J, Clements JA, Cotton EK, et al. Neonatal pulmonary ischemia. I. Clinical and physiological studies. *Pediatrics*. 1967;40(4):Suppl:709-782.
168. Enhörning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics*. 1972;50(1):58-66.
169. King RJ, Klass DJ, Gikas EG, Clements JA. Isolation of apoproteins from canine surface active material. *The American journal of physiology*. 1973;224(4):788-795.
170. Adams FH, Towers B, Osher AB, et al. Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. I. Clinical and autopsy findings. *Pediatric research*. 1978;12(8):841-848.
171. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980;1(8159):55-59.
172. Hallman M, Merritt TA, Schneider H, et al. Isolation of human surfactant from amniotic fluid and a pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1983;71(4):473-482.
173. Bae CW, Kim CY. History of Pulmonary Surfactant Replacement Therapy for Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Korea. 2019;34(25):e175.
174. Noack G, Berggren P, Curstedt T, et al. Severe neonatal respiratory distress syndrome treated with the isolated phospholipid fraction of natural surfactant. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1987;76(5):697-705.
175. Sato A, Ikegami M. SP-B and SP-C containing new synthetic surfactant for treatment of extremely immature lamb lung. *PLoS one*. 2012;7(7):e39392.
176. Rey-Santano C, Mielgo VE, Murgia X, et al. Cerebral and lung effects of a new generation synthetic surfactant with SP-B and SP-C analogs in preterm lambs. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(7):929-938.
177. Ricci F, Murgia X, Razzetti R, Pelizzi N, Salomone F. In vitro and in vivo comparison between poractant alfa and the new generation synthetic surfactant CHF5633. *Pediatric research*. 2017;81(2):369-375.
178. Sweet DG, Turner MA, Straňák Z. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. 2017;102(6):F497-f503.
179. Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, et al. Synthetic Surfactant CHF5633 Compared with Poractant Alfa in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *The Journal of pediatrics*. 2020;225:90-96.e91.
180. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1508-1516.
181. Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *The Journal of pediatrics*. 2012;161(4):585-588.

182. Hundalani SG, Richards-Kortum R, Oden M, et al. Development and validation of a simple algorithm for initiation of CPAP in neonates with respiratory distress in Malawi. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(4):F332-336.
183. Nussbaum C, Lengauer M, Puchwein-Schwepcke AF. Noninvasive Ventilation in Preterm Infants: Factors Influencing Weaning Decisions and the Role of the Silverman-Andersen Score. 2022;9(9).
184. Hedstrom AB, Faino AV, Batra M. The Silverman Andersen respiratory severity score in the delivery room predicts subsequent intubation in very preterm neonates. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992).* 2020.
185. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics.* 1956;17(1):1-10.
186. Dargaville PA. INFANT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. In: Laurent GJ, Shapiro SD, eds. *Encyclopedia of Respiratory Medicine.* Oxford: Academic Press; 2006:320-334.
187. Halliday HL, Speer CP. Global Neonatal Research. *Neonatology.* 2021;118(3):257-258.
188. Saugstad OD. Reducing global neonatal mortality is possible. *Neonatology.* 2011;99(4):250-257.
189. Travers CP, Carlo WA. How to Save 1 Million Lives in a Year in Low- and Middle-Income Countries. *Neonatology.* 2017;111(4):431-436.
190. Vidyasagar D, Velaphi S, Bhat VB. Surfactant replacement therapy in developing countries. *Neonatology.* 2011;99(4):355-366.
191. Van Wyk L, Tooke L, Dippenaar R, et al. Optimal Ventilation and Surfactant Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants in Resource-Restricted Regions. *Neonatology.* 2020;117(2):217-224.
192. King A, Blank D, Bhatia R, Marzbanrad F, Malhotra A. Tools to assess lung aeration in neonates with respiratory distress syndrome. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992).* 2020;109(4):667-678.
193. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2005;25(4):1047-1073.
194. Arthur R. The neonatal chest X-ray. *Paediatric respiratory reviews.* 2001;2(4):311-323.
195. Gislason-Lee AJ. Patient X-ray exposure and ALARA in the neonatal intensive care unit: Global patterns. *Pediatrics and neonatology.* 2021;62(1):3-10.
196. Kurepa D, Zaghloul N, Watkins L, Liu J. Neonatal lung ultrasound exam guidelines. *J Perinatol.* 2018;38(1):11-22.
197. Liu J, Copetti R, Sorantin E, et al. Protocol and Guidelines for Point-of-Care Lung Ultrasound in Diagnosing Neonatal Pulmonary Diseases Based on International Expert Consensus. *Journal of visualized experiments : JoVE.* 2019(145).
198. Raimondi F, Yousef N, Migliaro F, Capasso L, De Luca D. Point-of-care lung ultrasound in neonatology: classification into descriptive and functional applications. *Pediatric research.* 2021;90(3):524-531.
199. Heldeweg MLA, Vermue L, Kant M, et al. The impact of lung ultrasound on clinical-decision making across departments: a systematic review. *The ultrasound journal.* 2022;14(1):5.
200. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *The Journal of pediatrics.* 2016;175:74-78.e71.
201. Escourrou G, De Luca D. Lung ultrasound decreased radiation exposure in preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2016;105(5):e237-239.
202. Zieleskiewicz L, Cornesse A, Hammad E, et al. Implementation of lung ultrasound in polyvalent intensive care unit: Impact on irradiation and medical cost. *Anaesthesia, critical care & pain medicine.* 2015;34(1):41-44.
203. Copetti R, Cattarossi L, Macagno F, Violino M, Furlan R. Lung ultrasound in respiratory distress syndrome: a useful tool for early diagnosis. *Neonatology.* 2008;94(1):52-59.

204. Vergine M, Copetti R, Brusa G, Cattarossi L. Lung ultrasound accuracy in respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2014;106(2):87-93.
205. Liu J, Cao HY, Liu Y. [Lung ultrasonography for the diagnosis of neonatal respiratory distress syndrome: a pilot study]. *Zhonghua er ke za zhi = Chinese journal of pediatrics*. 2013;51(3):205-210.
206. Liu J, Cao HY, Wang HW, Kong XY. The Role of Lung Ultrasound in Diagnosis of Respiratory Distress Syndrome in Newborn Infants. *Iranian journal of pediatrics*. 2015;25(1):e323.
207. Raimondi F, de Winter JP, De Luca D. Lung ultrasound-guided surfactant administration: time for a personalized, physiology-driven therapy. *Eur J Pediatr*. 2020;179(12):1909-1911.
208. Brat R, Yousef N, Klifa R, et al. Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):e151797.
209. De Martino L, Yousef N, Ben-Ammar R, et al. Lung Ultrasound Score Predicts Surfactant Need in Extremely Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2018;142(3).
210. Raimondi F, Migliaro F, Verdoliva L, et al. Visual assessment versus computer-assisted gray scale analysis in the ultrasound evaluation of neonatal respiratory status. *PLoS one*. 2018;13(10):e0202397.
211. Vardar G, Karadag N, Karatekin G. The Role of Lung Ultrasound as an Early Diagnostic Tool for Need of Surfactant Therapy in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *American journal of perinatology*. 2021;38(14):1547-1556.
212. Raimondi F, Migliaro F, Corsini I, et al. Lung Ultrasound Score Progress in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 2021;147(4).
213. Capasso L, Pacella D, Migliaro F, Salomè S. Can lung ultrasound score accurately predict surfactant replacement? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test studies. 2023.
214. Raschetti R, Yousef N, Vigo G, et al. Echography-Guided Surfactant Therapy to Improve Timeliness of Surfactant Replacement: A Quality Improvement Project. *The Journal of pediatrics*. 2019;212:137-143.e131.
215. De Luca D, Yousef N. Pharmaceutical Expenditure Is Unchanged with Ultrasound-Guided Surfactant Administration. *American journal of perinatology*. 2022;39(5):562-566.
216. Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, et al. Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of pediatrics*. 2018;203:150-155.
217. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2019(10).
218. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *The Cochrane database of systematic reviews*. 2022;8(8):Cd014978.
219. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021;397(10280):1183-1194.
220. Melchor JC, Khalil A. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):442-451.
221. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;6(6):Cd008991.
222. Xiong Z, Pei S, Zhu Z. Four kinds of tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(7):1036-1048.
223. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential

- analysis. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2020;127(10):1180-1188.
224. Daskalakis G, Pergialiotis V, Domellöf M, et al. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2023;36(1):2160628.
 225. Madar J, Roehr CC, Ainsworth S, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Newborn resuscitation and support of transition of infants at birth. *Resuscitation*. 2021;161:291-326.
 226. Yao AC, Moinian M, Lind J. Distribution of blood between infant and placenta after birth. *Lancet*. 1969;2(7626):871-873.
 227. Ghavam S, Batra D, Mercer J, et al. Effects of placental transfusion in extremely low birthweight infants: meta-analysis of long- and short-term outcomes. *Transfusion*. 2014;54(4):1192-1198.
 228. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(2):138-144.
 229. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, et al. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):1235-1242.
 230. Li J, Yang S, Yang F, Wu J, Xiong F. Immediate vs delayed cord clamping in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14709.
 231. Rabe H, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;9(9):Cd003248.
 232. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(1):1-18.
 233. Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2015;20(4):225-231.
 234. Polglase GR, Dawson JA, Kluckow M, et al. Ventilation onset prior to umbilical cord clamping (physiological-based cord clamping) improves systemic and cerebral oxygenation in preterm lambs. *PloS one*. 2015;10(2):e0117504.
 235. Brouwer E, Knol R, Vernooij ASN, et al. Physiological-based cord clamping in preterm infants using a new purpose-built resuscitation table: a feasibility study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F396-f402.
 236. Knol R, Brouwer E, van den Akker T, et al. Physiological-based cord clamping in very preterm infants - Randomised controlled trial on effectiveness of stabilisation. *Resuscitation*. 2020;147:26-33.
 237. Crawshaw JR, Kitchen MJ, Binder-Heschl C, et al. Laryngeal closure impedes non-invasive ventilation at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F112-f119.
 238. Dekker J, van Kaam AH, Roehr CC, et al. Stimulating and maintaining spontaneous breathing during transition of preterm infants. *Pediatric research*. 2021;90(4):722-730.
 239. Askie LM, Darlow BA, Finer N, et al. Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *Jama*. 2018;319(21):2190-2201.
 240. Saugstad OD. Oxygenation of the Immature Infant: A Commentary and Recommendations for Oxygen Saturation Targets and Alarm Limits. *Neonatology*. 2018;114(1):69-75.
 241. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1893-1902.
 242. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(3):382-387.

243. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2008;358(7):700-708.
244. Network SSGotEKSNR, Finer NN, Carlo WA, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):1970-1979.
245. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1069-1076.
246. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:CD001456.
247. Bohlin K. RDS--CPAP or surfactant or both. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2012;101(464):24-28.
248. Dargaville PA. CPAP, Surfactant, or Both for the Preterm Infant: Resolving the Dilemma. *JAMA Pediatr*. 2015;169(8):715-717.
249. Wright CJ, Glaser K, Speer CP, Härtel C, Roehr CC. Noninvasive Ventilation and Exogenous Surfactant in Times of Ever Decreasing Gestational Age: How Do We Make the Most of These Tools? *The Journal of pediatrics*. 2022;247:138-146.
250. Härtel C, Herting E, Humberg A, et al. Association of Administration of Surfactant Using Less Invasive Methods With Outcomes in Extremely Preterm Infants Less Than 27 Weeks of Gestation. *JAMA network open*. 2022;5(8):e2225810-e2225810.
251. Kakkilaya V, Gautham KS. Should less invasive surfactant administration (LISA) become routine practice in US neonatal units? *Pediatric research*. 2022.
252. Oncel MY, Erdeve O. A national survey on use of less invasive surfactant administration in Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*. 2020;62(5):787-794.
253. Fernandez C, Boix H, Camba F, Comunas JJ, Castillo F. Less Invasive Surfactant Administration in Spain: A Survey Regarding Its Practice, the Target Population, and Premedication Use. *American journal of perinatology*. 2020;37(3):277-280.
254. Klotz D, Porcaro U, Fleck T, Fuchs H. European perspective on less invasive surfactant administration-a survey. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):147-154.
255. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol*. 2019;39(3):426-432.
256. Jeffreys E, Hunt K, Dassios T, Greenough A. UK survey of less invasive surfactant administration. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(5):F567.
257. Szczapa T, Hozejowski R, Krajewski P, Study G. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice-Experience of a mid-sized country. *PLoS one*. 2020;15(7):e0235363.
258. Rigo V, Debauche C, Maton P, Broux I, Van Laere D. Rigid catheters reduced duration of less invasive surfactant therapy procedures in manikins. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2017;106(7):1091-1096.
259. Fabbri L, Klebermass-Schrehof K, Aguar M, et al. Five-country manikin study found that neonatologists preferred using the LISAcath rather than the Angiocath for less invasive surfactant administration. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(5):780-783.
260. Nitzan I, Abu Omar R, Mimouni FB, et al. Capnography for catheter location confirmation in minimally invasive surfactant administration. *J Perinatol*. 2023;43(3):300-304.
261. Maiwald CA, Neuberger P, Franz AR, et al. Catheter insertion depths in less-invasive surfactant administration. 2022;107(2):222-224.
262. Cavallin F, Beltrame F, Bua B, et al. Marked versus unmarked tip catheter for less invasive surfactant administration: A crossover randomised controlled manikin trial. 2023;59(7):857-862.
263. Gopel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9803):1627-1634.

264. Kribs A, Roll C, Gopel W, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723-730.
265. Olivier F, Nadeau S, Belanger S, et al. Efficacy of minimally invasive surfactant therapy in moderate and late preterm infants: A multicentre randomized control trial. *Paediatrics & child health.* 2017;22(3):120-124.
266. Dargaville PA, Kamlin COF, Orsini F, et al. Effect of Minimally Invasive Surfactant Therapy vs Sham Treatment on Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrome: The OPTIMIST-A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2021;326(24):2478-2487.
267. Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2013;131(2):e502-509.
268. Mirnia K, Heidarzadeh M, Hosseini MB, et al. Comparison outcome of surfactant administration via tracheal catheterization during spontaneous breathing with INSURE. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences.* 2013;109(1007):1-6.
269. Mohammadzadeh M, Ardestani AG, Sadeghnia AR. Early administration of surfactant via a thin intratracheal catheter in preterm infants with respiratory distress syndrome: Feasibility and outcome. *Journal of research in pharmacy practice.* 2015;4(1):31-36.
270. Bao Y, Zhang G, Wu M, Ma L, Zhu J. A pilot study of less invasive surfactant administration in very preterm infants in a Chinese tertiary center. *BMC pediatrics.* 2015;15:21.
271. Li XF, Cheng TT, Guan RL, et al. Effects of different surfactant administrations on cerebral autoregulation in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban.* 2016;36(6):801-805.
272. Mosayebi Z, Kadivar M, Taheri-Derakhsh N, et al. A Randomized Trial Comparing Surfactant Administration Using InSurE Technique and the Minimally Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants (28 to 34 Weeks of Gestation) with Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Comprehensive Pediatrics.* 2017;8.
273. Choupani R, Mashayekhy G, Hmidi M, Kheiri S, Khalili Dehkordi M. A Comparative Study of the Efficacy of Surfactant Administration through a Thin Intratracheal Catheter and its Administration via an Endotracheal Tube in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Iranian Journal of Neonatology IJN.* 2018;9(4):33-40.
274. Halim A, Shirazi H, Riaz S, Gul SS, Ali W. Less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019;29(3):226-330.
275. Boskabadi H, Maamouri G, Gharaei Jomeh R, Zakerihamidi M. Comparative study of the effect of the administration of surfactant through a thin endotracheal catheter into trachea during spontaneous breathing with intubation (intubation-surfactant-extubation method). *Journal of Clinical Neonatology.* 2019;8(4):227-231.
276. Jena SR, Bains HS, Pandita A, et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(11):1747-1752.
277. Yang G, Hei M, Xue Z, et al. Effects of less invasive surfactant administration (LISA) via a gastric tube on the treatment of respiratory distress syndrome in premature infants aged 32 to 36 weeks. *Medicine.* 2020;99(9):e19216.
278. Han T, Liu H, Zhang H, et al. Minimally Invasive Surfactant Administration for the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Randomized Study in China. *Frontiers in pediatrics.* 2020;8:182.
279. Gupta BK, Saha AK, Mukherjee S, Saha B. Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation-a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020;179(8):1287-1293.

280. Pareek P, Deshpande S, Suryawanshi P, et al. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) vs. Intubation Surfactant Extubation (InSurE) in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of tropical pediatrics*. 2021;67(4).
281. Anand R, Nangia S, Kumar G, Mohan MV, Dudeja A. Less invasive surfactant administration via infant feeding tube versus InSurE method in preterm infants: a randomized control trial. *Scientific reports*. 2022;12(1):21955.
282. Sabzehei MK, Basiri B, Shokouhi M, Ghahremani S, Moradi A. Comparison of minimally invasive surfactant therapy with intubation surfactant administration and extubation for treating preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Clinical and experimental pediatrics*. 2022;65(4):188-193.
283. Mishra A, Joshi A, Londhe A, Deshmukh L. Surfactant administration in preterm babies (28-36 weeks) with respiratory distress syndrome: LISA versus InSurE, an open-label randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(3):738-745.
284. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(6):611-624.
285. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2016;175(12):1933-1942.
286. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F17-f23.
287. Barkhuff WD, Soll RF. Novel Surfactant Administration Techniques: Will They Change Outcome? *Neonatology*. 2019;115(4):411-422.
288. Bellos I, Fitrou G, Panza R, Pandita A. Comparative efficacy of methods for surfactant administration: a network meta-analysis. 2021;106(5):474-487.
289. Yeung TY, Zhou Q, Kanmaz Kutman HG, et al. Surfactant delivery via thin catheter in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2023;18(4):e0284792.
290. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(1):294-323.
291. Kieran EA, Walsh H, O'Donnell CP. Survey of nasal continuous positive airways pressure (NCPAP) and nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) use in Irish newborn nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(2):F156.
292. Vendettuoli V, Bellù R, Zanini R, Mosca F, Gagliardi L. Changes in ventilator strategies and outcomes in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(4):F321-324.
293. Ramaswamy VV, More K, Roehr CC. Efficacy of noninvasive respiratory support modes for primary respiratory support in preterm neonates with respiratory distress syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2940-2963.
294. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes as postextubation respiratory support in preterm neonates: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2924-2939.
295. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;12(12):Cd005384.
296. Oncel MY, Arayici S, Uras N, et al. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive-pressure ventilation within the minimally invasive surfactant therapy approach in preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(4):F323-328.
297. Zhang H, Li J, Zeng L, et al. A multicenter, randomized controlled, non-inferiority trial, comparing nasal continuous positive airway pressure with nasal intermittent positive pressure ventilation as primary support before minimally invasive surfactant administration for preterm

- infants with respiratory distress syndrome (the NIV-MISA-RDS trial): Study protocol. *Frontiers in pediatrics*. 2022;10:968462.
298. Balazs G, Balajthy A, Riszter M, Kovacs T, Szabo T, Belteki G. Incidence, predictors of success and outcome of LISA in very preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(7):1751-1759.
 299. Kruczek P, Krajewski P, Hozejowski R, Szczapa T. FiO₂ Before Surfactant, but Not Time to Surfactant, Affects Outcomes in Infants With Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in pediatrics*. 2021;9:734696.
 300. Kleijkers LMP, Van Der Spil J, Janssen LCE, et al. Short-Term Outcome after Repeated Less Invasive Surfactant Administration: A Retrospective Cohort Study. *Neonatology*. 2022:1-8.
 301. Herting E, Kribs A, Härtel C, et al. Two-year outcome data suggest that less invasive surfactant administration (LISA) is safe. Results from the follow-up of the randomized controlled AMV (avoid mechanical ventilation) study. *Eur J Pediatr*. 2020;179(8):1309-1313.
 302. Mehler K, Broer A, Roll C. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2021;110(3):818-825.
 303. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *J Perinatol*. 2005;25 Suppl 2:S40-44.
 304. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology*. 2010;97(4):402-417.
 305. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-368.
 306. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-125.
 307. Bhatia R, Morley CJ, Argus B, et al. The stable microbubble test for determining continuous positive airway pressure (CPAP) success in very preterm infants receiving nasal CPAP from birth. *Neonatology*. 2013;104(3):188-193.
 308. Fiori HH, Fiori RM. Why not use a surfactant test for respiratory distress syndrome? *Neonatology*. 2015;107(4):312.
 309. Verder H, Heiring C, Clark H, et al. Rapid test for lung maturity, based on spectroscopy of gastric aspirate, predicted respiratory distress syndrome with high sensitivity. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2017;106(3):430-437.
 310. Autilio C, Echaide M, Benachi A, et al. A Noninvasive Surfactant Adsorption Test Predicting the Need for Surfactant Therapy in Preterm Infants Treated with Continuous Positive Airway Pressure. *The Journal of pediatrics*. 2017;182:66-73.e61.
 311. Raschetti R, Centorrino R, Letamendia E, et al. Estimation of early life endogenous surfactant pool and CPAP failure in preterm neonates with RDS. *Respiratory research*. 2019;20(1):75.
 312. Schousboe P, Verder H, Jessen TE, et al. Predicting respiratory distress syndrome at birth using fast test based on spectroscopy of gastric aspirates. 1. Biochemical part. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2020;109(2):280-284.
 313. Heiring C, Verder H, Schousboe P, et al. Predicting respiratory distress syndrome at birth using a fast test based on spectroscopy of gastric aspirates: 2. Clinical part. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2020;109(2):285-290.
 314. Thandaveshwara D, Chandrashekar Reddy AH, Gopalakrishna MV, Doreswamy SM. Saturation oxygenation pressure index: a non-invasive bedside measure for severity of respiratory disease in neonates on CPAP. *Eur J Pediatr*. 2021;180(4):1287-1292.
 315. Siew ML, van Vonderen JJ, Hooper SB, te Pas AB. Very Preterm Infants Failing CPAP Show Signs of Fatigue Immediately after Birth. *PloS one*. 2015;10(6):e0129592.
 316. Lavizzari A, Veneroni C, Beretta F, et al. Oscillatory mechanics at birth for identifying infants requiring surfactant: a prospective, observational trial. *Respiratory research*. 2021;22(1):314.

317. Rodriguez-Fanjul J, Jordan I, Balaguer M, et al. Early surfactant replacement guided by lung ultrasound in preterm newborns with RDS: the ULTRASURF randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020;179(12):1913-1920.
318. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. The use of less invasive surfactant administration (LISA) in the United States with review of the literature. *J Perinatol.* 2019;39(3):426-432.
319. Jeffreys E, Hunt K, Dassios T, Greenough A. UK survey of less invasive surfactant administration. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(5):F567.
320. Fernandez C, Boix H, Camba F, Comuñas JJ, Castillo F. Less Invasive Surfactant Administration in Spain: A Survey Regarding Its Practice, the Target Population, and Premedication Use. *American journal of perinatology.* 2020;37(3):277-280.
321. Krajewski P, Szepecht D, Hozejowski R. Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2020:1-5.
322. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992).* 2019;108(2):208-217.
323. Coviello C, Popple Martinez M, Drovandi L, et al. Painful procedures can affect post-natal growth and neurodevelopment in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2018;107(5):784-790.
324. Zwicker JG, Grunau RE, Adams E, et al. Score for neonatal acute physiology-II and neonatal pain predict corticospinal tract development in premature newborns. *Pediatric neurology.* 2013;48(2):123-129.e121.
325. Ranger M, Chau CM, Garg A, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS one.* 2013;8(10):e76702.
326. Grunau R. Early pain in preterm infants. A model of long-term effects. *Clinics in perinatology.* 2002;29(3):373-394, vii-viii.
327. de Kort E, Kusters S, Niemarkt H, et al. Quality assessment and response to less invasive surfactant administration (LISA) without sedation. *Pediatric research.* 2020;87(1):125-130.
328. Balakrishnan A, Sanghera RS, Boyle EM. New techniques, new challenges-The dilemma of pain management for less invasive surfactant administration? *Paediatr Neonatal Pain.* 2021;3(1):2-8.
329. Moschino L, Ramaswamy VV, Reiss IKM, et al. Sedation for less invasive surfactant administration in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric research.* 2022.
330. Tribolet S, Hennuy N, Snyers D, Lefèbvre C, Rigo V. Analgosedation before Less-Invasive Surfactant Administration: A Systematic Review. *Neonatology.* 2022;119(2):137-150.
331. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, et al. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(4):F378-f383.
332. Dekker J, Lopriore E, Rijken M, et al. Sedation during Minimal Invasive Surfactant Therapy in Preterm Infants. *Neonatology.* 2016;109(4):308-313.
333. van Dijk M, Roofthoof DW, Anand KJ, et al. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates: the COMFORTneo scale seems promising. *The Clinical journal of pain.* 2009;25(7):607-616.
334. Habibullah SK, Saha B, Mukherjee S, Hazra A. Premedication with Fentanyl for Less Invasive Surfactant Application (LISA): A Randomized Controlled Trial. *Journal of tropical pediatrics.* 2022;68(2).
335. Descamps CS, Chevallier M, Ego A, et al. Propofol for sedation during less invasive surfactant administration in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(5):F465.

336. Brotelande C, Milési C, Combes C, et al. Premedication with ketamine or propofol for less invasive surfactant administration (LISA): observational study in the delivery room. *Eur J Pediatr.* 2021;180(9):3053-3058.
337. Krajewski P, Szepecht D, Hożejowski R. Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2022;35(24):4750-4754.
338. Peterson J, den Boer MC, Roehr CC. To Sedate or Not to Sedate for Less Invasive Surfactant Administration: An Ethical Approach. *Neonatology.* 2021;118(6):639-646.
339. Pichler K, Kuehne B, Dekker J, et al. Assessment of Comfort during Less Invasive Surfactant Administration in Very Preterm Infants: A Multicenter Study. *Neonatology.* 2023:1-9.
340. Roberts CT, Halibullah I, Bhatia R, et al. Outcomes after Introduction of Minimally Invasive Surfactant Therapy in Two Australian Tertiary Neonatal Units. *The Journal of pediatrics.* 2021;229:141-146.
341. de Kort EHM, Andriessen P, Reiss IKH, van Dijk M, Simons SHP. Evaluation of an Intubation Readiness Score to Assess Neonatal Sedation before Intubation. *Neonatology.* 2019;115(1):43-48.
342. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics.* 2014;133(1):171-174.
343. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatrics & child health.* 2021;26(1):35-49.
344. Özkan H, Erdevi Ö, Kutman HGK. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk pediatri arsivi.* 2018;53(Suppl 1):S45-s54.
345. Härtel C, Paul P, Hanke K, et al. Less invasive surfactant administration and complications of preterm birth. *Scientific reports.* 2018;8(1):8333.
346. Paneth N, Kiely JL, Wallenstein S, et al. Newborn intensive care and neonatal mortality in low-birth-weight infants: a population study. *The New England journal of medicine.* 1982;307(3):149-155.
347. Shah KP, deRegnier RO, Grobman WA, Bennett AC. Neonatal Mortality After Interhospital Transfer of Pregnant Women for Imminent Very Preterm Birth in Illinois. *JAMA Pediatr.* 2020;174(4):358-365.
348. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(6):F403-407.
349. Redpath S, Shah PS, Moore GP, et al. Do transport factors increase the risk of severe brain injury in outborn infants <33 weeks gestational age? *J Perinatol.* 2020;40(3):385-393.
350. Shah S, Hudak J 3rd, Gad A, Cohen JC, Chander A. Simulated transport alters surfactant homeostasis and causes dose-dependent changes in respiratory function in neonatal Sprague-Dawley rats. *Journal of perinatal medicine.* 2010;38(5):535-543.
351. Kanter RK, Tompkins JM. Adverse events during interhospital transport: physiologic deterioration associated with pretransport severity of illness. *Pediatrics.* 1989;84(1):43-48.
352. Lantos L, Széll A, Chong D. Acceleration during neonatal transport and its impact on mechanical ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;108(1):38-44.
353. den Boer MC, Houtlosser M, Foglia EE, et al. Deferred consent for delivery room studies: the providers' perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(3):310-315.
354. Reimer AP, Daly BJ. Ethical considerations for conducting a randomized controlled trial in transport. *Air medical journal.* 2014;33(6):274-279.
355. den Boer MC, Houtlosser M, Witlox R, et al. Consent for Delivery Room Studies: What Can Be Learned from Perceptions of Parents. *Neonatology.* 2022;119(2):214-221.

356. Narli N, Kırımı E, Uslu S. Turkish Neonatal Society guideline on the safe transport of newborn. *Turk pediatri arsivi*. 2018;53(Suppl 1):S18-s31.
357. Brennan G, Colontuono J, Carlos C. Neonatal Respiratory Support on Transport. *Neoreviews*. 2019;20(4):e202-e212.
358. Mize CH, Dorji L, Zafren K. Prehospital administration of surfactant to a premature neonate in respiratory distress. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2019;27(1):95.
359. Mildenhall LF, Pavuluri NN, Bowman ED. Safety of synthetic surfactant use before preterm newborn transport. *Journal of paediatrics and child health*. 1999;35(6):530-535.
360. Costakos D, Allen D, Krauss A, et al. Surfactant therapy prior to the interhospital transport of preterm infants. *American journal of perinatology*. 1996;13(5):309-316.
361. Cavallin F, Carlone G, Doglioni N, et al. Surfactant Treatment of Late Preterm Infants during Emergency Transport: A Retrospective, Observational Study. *Neonatology*. 2021;118(5):617-623.
362. Trevisanuto D, Cavallin F, Loddo C, et al. Trends in neonatal emergency transport in the last two decades. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):635-641.
363. Cavallin F, Doglioni N, Brombin L, et al. Trends in respiratory management of transferred very preterm infants in the last two decades. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(8):2604-2610.
364. Balajthy A, Kovács PE, Márki M, et al. [Trends in the management of respiratory distress syndrome in very preterm infants transferred to the Clinical Center of the University of Debrecen]. *Orvosi hetilap*. 2023;164(15):571-576.
365. Balázs G, Balajthy A, Seri I, et al. Prevention of Chronic Morbidities in Extremely Premature Newborns with LISA-nCPAP Respiratory Therapy and Adjuvant Perinatal Strategies. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(6):1149.
366. Kramer BW, Abman S, Daly M, Jobe AH, Niklas V. Insulin-like growth factor-1 replacement therapy after extremely premature birth: An opportunity to optimize lifelong lung health by preserving the natural sequence of lung development. *Paediatric respiratory reviews*. 2023.
367. Jobe AH. Three Existential Challenges in Optimizing the Lifelong Health of Infants Born Preterm. *The Journal of pediatrics*. 2023;252:188-190.
368. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 11: Neonatal resuscitation: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S516-538.
369. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2015;132(16 Suppl 1):S204-241.
370. Maconochie IK, Aickin R, Hazinski MF, et al. Pediatric Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_1):S140-s184.
371. Harris AP, Sendak MJ, Donham RT. Changes in arterial oxygen saturation immediately after birth in the human neonate. *The Journal of pediatrics*. 1986;109(1):117-119.
372. Sendak MJ, Harris AP, Donham RT. Use of pulse oximetry to assess arterial oxygen saturation during newborn resuscitation. *Critical care medicine*. 1986;14(8):739-740.
373. Maxwell LG, Harris AP, Sendak MJ, Donham RT. Monitoring the resuscitation of preterm infants in the delivery room using pulse oximetry. *Clinical pediatrics*. 1987;26(1):18-20.
374. Dekker J, Martherus T, Lopriore E, et al. The Effect of Initial High vs. Low FiO₂ on Breathing Effort in Preterm Infants at Birth: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:504.
375. Vento M, Moro M, Escrig R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*. 2009;124(3):e439-449.

376. McGuire W, Soll R. Commentary on 'Lower versus Higher Oxygen Concentrations Titrated to Target Oxygen Saturations during Resuscitation of Preterm Infants at Birth'. *Neonatology*. 2019;115(3):278-282.
377. Oei JL, Finer NN, Saugstad OD, et al. Outcomes of oxygen saturation targeting during delivery room stabilisation of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(5):F446-f454.
378. Thamrin V, Saugstad OD, Tarnow-Mordi W, et al. Preterm Infant Outcomes after Randomization to Initial Resuscitation with FiO₂ 0.21 or 1.0. *The Journal of pediatrics*. 2018;201:55-61.e51.
379. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology*. 2019;115(4):384-391.
380. Szabó H, Baraldi E. Corticosteroids in the prevention and treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia: Part I. systemic corticosteroids. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(3):600-608.
381. Shanks AL, Grasch JL, Quinney SK, Haas DM. Controversies in antenatal corticosteroids. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2019;24(3):182-188.
382. Szabó H, Baraldi E. Corticosteroids in the prevention and treatment of infants with bronchopulmonary dysplasia: Part II. Inhaled corticosteroids alone or in combination with surfactants. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(4):787-795.
383. Yeh TF, Lin YJ, Hsieh WS, et al. Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial. *Pediatrics*. 1997;100(4):E3.
384. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics*. 1998;101(5):E7.
385. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *The New England journal of medicine*. 2004;350(13):1304-1313.
386. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10(10):Cd001146.
387. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10(10):Cd001145.
388. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. 2002;109(2):330-338.
389. Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatrics & child health*. 2012;17(10):573-574.
390. Lemyre B, Dunn M, Thebaud B. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Paediatrics & child health*. 2020;25(5):322-331.
391. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021;175(6):e206826.
392. Watterberg KL. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2010;126(4):800-808.
393. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1(1):Cd010941.
394. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia - Who might benefit? *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2017;22(5):290-295.
395. Parikh NA. The Swinging Pendulum of Postnatal Corticosteroid Use. *JAMA Pediatr*. 2021;175(6):e206842.

396. Doyle LW. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2021;118(2):244-251.
397. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, et al. Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA Pediatr*. 2022;176(5):502-516.
398. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *The New England journal of medicine*. 2015;373(16):1497-1506.
399. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(2):148-157.
400. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late (≥ 7 days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;8(8):Cd002311.
401. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;1(1):Cd001969.
402. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for preventing bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight preterm neonates. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;10(10):Cd002058.
403. Ricci F, Catozzi C, Ravanetti F, et al. In vitro and in vivo characterization of poractant alfa supplemented with budesonide for safe and effective intratracheal administration. *Pediatric research*. 2017;82(6):1056-1063.
404. Kharasch VS, Sweeney TD, Fredberg J, et al. Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs. *The American review of respiratory disease*. 1991;144(4):909-913.
405. Fajardo C, Levin D, Garcia M, Abrams D, Adamson I. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid delivery to the lungs of ventilated rabbits. *Pediatric research*. 1998;43(4 Pt 1):542-547.
406. Huang LT, Yeh TF, Kuo YL, Chen PC, Chen CM. Effect of surfactant and budesonide on the pulmonary distribution of fluorescent dye in mice. *Pediatrics and neonatology*. 2015;56(1):19-24.
407. Chen CM, Chang CH, Chao CH, Wang MH, Yeh TF. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration. *Drug delivery*. 2019;26(1):604-611.
408. Dani C, Corsini I, Burchielli S, et al. Natural surfactant combined with beclomethasone decreases lung inflammation in the preterm lamb. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2011;82(4):369-376.
409. Mikolka P, Mokrá D, Kopincová J, Tomčíková-Mikušiaková L, Calkovská A. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome. *Physiological research*. 2013;62(Suppl 1):S191-200.
410. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1310-1318.
411. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;193(1):86-95.
412. Kuo HT, Lin HC, Tsai CH, Chouc IC, Yeh TF. A follow-up study of preterm infants given budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(4):537-541.
413. McEvoy CT, Ballard PL, Ward RM, et al. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns (SASSIE). *Pediatric research*. 2020;88(4):629-636.

414. Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *The Turkish journal of pediatrics*. 2020;62(4):551-559.
415. Kothe TB, Sadiq FH, Burleyson N, et al. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study. *Pediatric research*. 2020;87(5):940-945.
416. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants. *American journal of perinatology*. 2016;33(11):1067-1071.
417. Gao F, Li C, Smith SM, et al. Decoding the IGF1 signaling gene regulatory network behind alveologenesis from a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. 2022;11.
418. Baxter RC. IGF binding protein-3 and the acid-labile subunit: formation of the ternary complex in vitro and in vivo. *Advances in experimental medicine and biology*. 1993;343:237-244.
419. Rosenfeld RG, Pham H, Oh Y, Lamson G, Giudice LC. Identification of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGF-BP-2) and a low molecular weight IGF-BP in human seminal plasma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;70(2):551-553.
420. Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF) binding proteins: the role of serum IGF-BPs in regulating IGF availability. *Acta paediatrica Scandinavica Supplement*. 1991;372:107-114; discussion 115.
421. Wongnophirun A, Khuwuthyakorn V. Association between severe retinopathy of prematurity and postnatal weight gain in very low-birthweight infants at Chiang Mai University Hospital, Thailand. 2020;40(2):85-91.
422. Hansen-Pupp I, Löfqvist C, Polberger S, et al. Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatric research*. 2011;69(5 Pt 1):448-453.
423. Hansen-Pupp I, Hövel H, Hellström A, et al. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(4):1129-1135.
424. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. IGF-I in the clinics: Use in retinopathy of prematurity. *Growth hormone & IGF research : official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2016;30-31:75-80.
425. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2016;105(6):576-586.
426. Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, Smith LE. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease. *Early human development*. 2016;102:13-19.
427. Pais RS, Moreno-Barriuso N, Hernández-Porras I, et al. Transcriptome analysis in prenatal IGF1-deficient mice identifies molecular pathways and target genes involved in distal lung differentiation. *PloS one*. 2013;8(12):e83028.
428. Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia: "a vascular hypothesis". *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(10 Pt 1):1755-1756.
429. Yılmaz C, Köksal N, Özkan H, Dorum BA, Bağcı O. Low serum IGF-1 and increased cytokine levels in tracheal aspirate samples are associated with bronchopulmonary dysplasia. *The Turkish journal of pediatrics*. 2017;59(2):122-129.
430. Seedorf G, Kim C, Wallace B, et al. rhIGF-1/BP3 Preserves Lung Growth and Prevents Pulmonary Hypertension in Experimental Bronchopulmonary Dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;201(9):1120-1134.
431. Albertine KH, Dahl MJ, Rebentisch A, et al. Pilot dose-ranging of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in a preterm lamb model of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*. 2023;93(6):1528-1538.
432. Vohlen C, Mohr J, Fomenko A. Dynamic Regulation of GH-IGF1 Signaling in Injury and Recovery in Hyperoxia-Induced Neonatal Lung Injury. *Cells*. 2021;10(11).

433. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *The Journal of pediatrics*. 2019;206:56-65.e58.
434. Azzi A, Gysin R, Kempná P, et al. Vitamin E mediates cell signaling and regulation of gene expression. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1031:86-95.
435. Kim HK, Han SN. Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*. 2019;71(4):442-455.
436. Blaner WS, Shmarakov IO, Traber MG. Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up? *Annual review of nutrition*. 2021;41:105-131.
437. Khadangi F, Azzi A. Vitamin E - The Next 100 Years. *IUBMB life*. 2019;71(4):411-415.
438. Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(3):Cd003665.
439. Ogiyara T, Mino M. Vitamin E and preterm infants. *Free Radical Biology and Medicine*. 2022;180:13-32.
440. Faintuch J, Aguilar PB, Nadalin W. Relevance of N-acetylcysteine in clinical practice: fact, myth or consequence? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 1999;15(2):177-179.
441. Jain A, Mehta T, Auld PA, et al. Glutathione metabolism in newborns: evidence for glutathione deficiency in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lymphocytes in prematures. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(3):160-166.
442. Ma L, Zhou P, Neu J, Lin HC. Potential Nutrients for Preventing or Treating Bronchopulmonary Dysplasia. *Paediatric respiratory reviews*. 2017;22:83-88.
443. Nagata K, Iwasaki Y, Yamada T, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase by N-acetylcysteine in hyperoxic lung injury. *Respiratory medicine*. 2007;101(4):800-807.
444. Langley SC, Kelly FJ. N-acetylcysteine ameliorates hyperoxic lung injury in the preterm guinea pig. *Biochemical pharmacology*. 1993;45(4):841-846.
445. Sandberg K, Fellman V, Stigson L, Thiringer K, Hjalmarson O. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. *Biology of the neonate*. 2004;86(4):275-279.
446. Ahola T, Lapatto R, Raivio KO, et al. N-acetylcysteine does not prevent bronchopulmonary dysplasia in immature infants: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(6):713-719.
447. Riggs BS, Bronstein AC, Kulig K, Archer PG, Rumack BH. Acute acetaminophen overdose during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1989;74(2):247-253.
448. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *The New England journal of medicine*. 2008;359(3):285-292.
449. Buhimschi IA, Buhimschi CS, Weiner CP. Protective effect of N-acetylcysteine against fetal death and preterm labor induced by maternal inflammation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(1):203-208.
450. Wiest DB, Chang E, Fanning D, et al. Antenatal pharmacokinetics and placental transfer of N-acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection. *The Journal of pediatrics*. 2014;165(4):672-677.e672.
451. Jenkins DD, Wiest DB, Mulvihill DM, et al. Fetal and Neonatal Effects of N-Acetylcysteine When Used for Neuroprotection in Maternal Chorioamnionitis. *The Journal of pediatrics*. 2016;168:67-76.e66.
452. Buhimschi CS, Bahtiyar MO, Zhao G, et al. Antenatal N-acetylcysteine to improve outcomes of premature infants with intra-amniotic infection and inflammation (Triple I): randomized clinical trial. *Pediatric research*. 2021;89(1):175-184.
453. Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*. 1985;19(2):185-188.
454. Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;2016(8):Cd000501.

455. Rakshasbhuvankar AA, Pillow JJ, Simmer KN, Patole SK. Vitamin A supplementation in very-preterm or very-low-birth-weight infants to prevent morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2021;114(6):2084-2096.
456. Verduci E, Gianni ML. The Triad Mother-Breast Milk-Infant as Predictor of Future Health: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(2).
457. Yang X, Jiang S, Deng X, et al. Effects of Antioxidants in Human Milk on Bronchopulmonary Dysplasia Prevention and Treatment: A Review. *Frontiers in nutrition*. 2022;9:924036.
458. Brown JVE, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;8(8):Cd002972.
459. Roggero P, Liotto N. The Potential Effects of Human Milk on Morbidity in Very-Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Nutrients*. 2020;12(6).
460. Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Villamor E. Mother's Own Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*. 2019;7:224.
461. Fonseca LT, Senna DC, Silveira RC, Procianny RS. Association between Breast Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Single Center Observational Study. *American journal of perinatology*. 2017;34(3):264-269.
462. Patel AL, Johnson TJ, Robin B, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(3):F256-f261.
463. Xu Y, Yu Z, Li Q, et al. Dose-dependent effect of human milk on Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *BMC pediatrics*. 2020;20(1):522.
464. Möbius MA, Thébaud B. Bronchopulmonary Dysplasia: Where Have All the Stem Cells Gone?: Origin and (Potential) Function of Resident Lung Stem Cells. *Chest*. 2017;152(5):1043-1052.
465. Collins A. Stem-cell therapy for bronchopulmonary dysplasia. *Current opinion in pediatrics*. 2020;32(2):210-215.
466. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, et al. Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(5):966-972.e966.
467. Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2017;185:49-54.e42.
468. Ahn SY, Chang YS, Lee MH, et al. Stem cells for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A randomized controlled phase II trial. *Stem cells translational medicine*. 2021;10(8):1129-1137.
469. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 1984;39(11):1105-1111.
470. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1996;40(1):59-74.
471. Lyu Y, Shah PS, Ye XY, et al. Association between admission temperature and mortality and major morbidity in preterm infants born at fewer than 33 weeks' gestation. *JAMA Pediatr*. 2015;169(4):e150277.
472. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, Neonatal Research N. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics*. 2007;119(3):e643-649.
473. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol*. 2011;31 Suppl 1:S49-56.
474. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Vohra S, Johnston L. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2:CD004210.

475. Jensen CF, Ebbesen F, Petersen JP, Sellmer A, Bach CC, Henriksen TB. Hypothermia at neonatal intensive care unit admission was not associated with respiratory disease or death in very preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2017;106(12):1934-1939.
476. Królak-Olejnik B, Hożejowski R, Szczapa T. Dose Effect of Poractant Alfa in Neonatal RDS: Analysis of Combined Data from Three Prospective Studies. *Frontiers in pediatrics*. 2020;8:603716.
477. Boix H, Rite S, Arruza L, et al. Underdosing of Surfactant for Preterm Babies with Respiratory Distress Syndrome in Clinical Practice: A Retrospective Cohort Study. *American journal of perinatology*. 2019;36(9):943-948.
478. De Luca D, Minucci A, Gentile L, Capoluongo ED. Surfactant inadvertent loss using feeding catheters or endotracheal tubes. *American journal of perinatology*. 2014;31(3):209-212.
479. Fujioka K, Kuroda J, Yamana K, Iijima K, Morioka I. Loss of Surfacten(®) during bolus administration with a feeding catheter. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*. 2017;59(11):1174-1177.
480. Templin L, Grosse C, Andres V, et al. A Quality Improvement Initiative to Reduce the Need for Mechanical Ventilation in Extremely Low Gestational Age Neonates. *American journal of perinatology*. 2017;34(8):759-764.
481. Jackson CM, Mukherjee S, Wilburn AN, et al. Pulmonary Consequences of Prenatal Inflammatory Exposures: Clinical Perspective and Review of Basic Immunological Mechanisms. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1285.
482. Devi U, Pandita A. Surfactant delivery via thin catheters: Methods, limitations, and outcomes. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(10):3126-3141.
483. Bhattacharya S, Read B, Miller M, da Silva O. Impact of Catheter Choice on Procedural Success of Minimally Invasive Surfactant Therapy. *American journal of perinatology*. 2023;40(11):1202-1207.
484. Cavallin F, Margarita T, Bua B. Rigid versus soft catheter for less invasive surfactant administration: A crossover randomized controlled manikin trial. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(8):2260-2266.
485. Auer-Hackenberg L, Brandner J, Hofstätter E, et al. A pilot study of evaluation of semi-rigid and flexible catheters for less invasive surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome-a randomized controlled trial. *BMC pediatrics*. 2022;22(1):637.
486. Devi U, Roberts KD, Pandita A. A systematic review of surfactant delivery via laryngeal mask airway, pharyngeal instillation, and aerosolization: Methods, limitations, and outcomes. 2022;57(1):9-19.



Nyilvántartási szám: DEENK/430/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Balázs Gergely

Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Balázs, G.**, Pécsi, I., Fehér, C., Katona, N., Kotormán, T., Kovács, P. B., Márki, M., Pataki, I., Riszter, M., Rózsa, T., Bélteki, G., Kovács, T., Balla, G., Balajthy, A.: Comparison of flexible nasogastric tube and semi-rigid catheter during less invasive surfactant administration. *Minerva Pediatr. [Epub ahead of print]*, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.23736/S2724-5276.23.07210-5>
IF: 2.6 (2022)
- Balázs, G.**, Balajthy, A., Seri, I., Hegyi, T., Ertl, T., Szabó, T., Röszer, T., Papp, Á., Balla, J., Gáll, T., Balla, G.: Prevention of Chronic Morbidities in Extremely Premature Newborns with LISA- nCPAP Respiratory Therapy and Adjuvant Perinatal Strategies. *Antioxidants. 12* (6), 1-36, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox12061149>
IF: 7 (2022)
- Balázs, G.**, Balajthy, A., Riszter, M., Kovács, T., Szabó, T., Bélteki, G., Balla, G.: Incidence, predictors of success and outcome of LISA in very preterm infants. *Pediatr. Pulmonol. 57* (7), 1751-1759, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25798> IF:
3.1





További közlemények

4. Balajthy, A., Kovács, P. E., Márki, M., Riszter, M., Nagy, A., **Balázs, G.**: A respirációs distressz szindróma kezelésének trendjei a Debreceni Egyetem Klinikai Központjába szállított igen életlen koraszülöttekben.
Orv. hetil. 164 (15), 571-576, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2023.32735>
IF: 0.6 (2022)
5. Balajthy, A., **Balázs, G.**, Kovács, T., Bélteki, G.: Synchronized intermittent mandatory ventilation with volume guarantee and pressure support in neonates: Detailed analysis of ventilator parameters.
Pediatr. Pulmonol. 58 (6), 1703-1710, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.26384> IF:
3.1 (2022)
6. Sutka, M., Riszter, M., **Balázs, G.**, Müller, K. E., Kovács, T.: Koraszülöttek otthoni táplálása.
Gyermekgyógy. 72 (5), 371-377, 2022.
7. Riszter, M., **Balázs, G.**, Miskolczi, N., Kovács, T.: A neminvaszív légzéstartogatás hatása a pneumothorax előfordulására koraszülöttekben.
Gyermekgyógy. 70 (2), 76-80, 2019.
8. **Balázs, G.**, Riszter, M., Juhász, B., Balajthy, A., Kovács, T.: A noninvaszív légzésterápiás stratégia eredményei a DE KK Gyermekgyógyászati Klinika Neonatális Intenzív Centrumában. *Gyermekgyógy.* 70 (3), 134-139, 2019.
9. **Balázs, G.**, Kovács, D., Veres, G.: Testösszetétel mérése pletizmográfiával.
Gyermekgyógy. 70 (2), 81-84, 2019.
10. **Balázs, G.**, Kovács, T.: A nagyfrekvenciás oszcillációs lélegeztetés neonatológiai alkalmazása.
Gyermekgyógy. 69 (4), 245-250, 2018.
11. **Balázs, G.**, Szima, S., Elek, N., Dahlem, P.: Pediatric Sepsis: clinical Considerations.
JCS. 1 (1), 60-75, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603897>
12. Szima, S., **Balázs, G.**, Elek, N., Dahlem, P.: Pediatric Sepsis: clinical Markers.
J. Child Sci. 1 (1), 42-53, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603894>





H-4002 Debrecen, Egyetem tér
1, Pf.: 400 Tel.: 52/410-443, e-mail:
publikaciok@lib.unideb.hu

13. Elek, N., Sándor, S., **Balázs, G.**, Dahlem, P.: Pediatric Sepsis: genetic Considerations.
J. Child Sci. 1 (1), 76-88, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603803>
14. Papp, Á., Gáspár, I. L., Bene, Z., **Balázs, G.**, Nagy, B.: Tévhitek az allergiás náthával kapcsolatban.
Med. Thorac. 64, 375-379, 2011.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,4

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
12,7**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.09.18.

