

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**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.

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Balázs Gergely általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskolája
(Trombózis, hemosztázis és vaszkuláris biológia programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Balla György, MTA rendes tagja

Az értekezés bírálói:

Dr. Funke Simone, PhD
Prof. Dr. Rudas László, MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Soltész Pál, MTA doktora
tagok: Dr. Funke Simone, PhD
Prof. Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora
Prof. Dr. Rudas László, MTA doktora
Prof. Dr. Szabó Miklós, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati
Intézet, „A” épületének előadóterme, 2024. február 20., 13:00 óra

Bevezetés és irodalmi áttekintés

A respirációs distressz szindróma epidemiológiája

A tüdő éretlensége, illetve a társuló surfactant hiány talaján kialakuló respirációs distressz szindróma (RDS), vagy korábbi nevén hyalinmembrán betegség, a koraszülöttség egyik leggyakoribb szövődménye. 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 magasabb. 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).

Az RDS pathogenesis

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 élettel összeegyeztethetetlen sokszervi elégtelenséghez vezethet.

Surfactant terápia RDS-ben

Az RDS kezelésének dilemmája: CPAP vagy surfactant?

Az exogén surfactant pótlás napjainkban is az RDS kezelésének alapját képezi, melynek alkalmazása évtizedeken át csak invazív lélegeztetés mellett volt kivitelezhető. A gépi lélegeztetés potenciális veszélyei -akár rövid időtartam esetén is- jól ismertek, míg a profilaktikus folyamatos pozitív légúti nyomás (CPAP) alkalmazása, illetve az endotrachealis intubáció elkerülése szignifikánsan jobb kimenetellel társul koraszülöttekben. 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 szövődmenymentes túléléssel társult. 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 döntött. A korai profilaktikus CPAP és a korai surfactant adás előnyeinek együttes biztosítása komoly dilemmát okozott: Mi az előnyösebb? Noninvazív légzéstartogatás útján kezelni a koraszülötteket kockáztatva a CPAP failure rizikóját vagy esetleg elfogadni a korai surfactant terápiához szükséges invazív lélegeztetés potenciális szövődmenyeit? Megoldható-e a két eljárás együttes kivitelezése? Utóbbi kérdésre a kevésbé invazív surfactant adás (less invasive surfactant administration, LISA) alkalmazása jelentett megoldást.

Kevésbé invazív surfactant terápia

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

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 antenatalis 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 koffein telítést és a kenguru ápolás mihamarabbi megkezdését.

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 koraszülöttekben.

A LISA rövidtávú kimenetlével kapcsolatos klinikai 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, ami szignifikánsan alacsonyabb szövődmenymentes túléléssel, magasabb IVH, súlyos IVH, BPD, súlyos BPD, súlyos ROP, air leak incidenciával, továbbá hosszabb gépi lélegeztetési és kórházi ápolási idővel jár. Retrospektív vizsgálatukban Janssen és munkatársai a LISA sikertelenségének négy independens prediktorát azonosították: a 28. hét alatti gesztációs időt, a 24 óras korban mért emelkedett CRP értéket, az antenatalis corticosteroid profilaxis hiányát és a 200mg/kg alatti poractant-alfa dózist. Kruczek és munkacsoportja kohorsz vizsgálatának *post hoc* analízise során a surfactant adás előtti legmagasabb FiO₂-t a LISA utáni CPAP failure független rizikófaktoraként azonosították. Ennek kapcsán maguk a szerzők is megjegyezték, hogy a beavatkozást megelőző medián FiO₂ lényegesen magasabb (0.4) volt az érvényben lévő ajánlás kezelési küszöbértékénél (0.3). Szintén a LISA kimenetelének előrejelzését vizsgálta munkatársaival Ramos-Navarro. Megfigyelésük szerint a FiO₂-igény beavatkozás utáni változása a terápiás válasz (CPAP failure elkerülése) megbízható előrejelzője.

Különféle 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. Az eddigi felmérések eredménye szerint a nasogastricus szonda használatának preferenciája világszerte jelentős eltéréseket mutat (7-83.1%). Rigo és munkatársai szimulációs vizsgálata során a beavatkozást végző neonatológusok a hagyományos gyomorszondához képest a félmerev vagy vezető dróttal ellátott eszközök használatát könnyebbnek ítélték meg. 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) szemben.

Célkitűzések

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 Debreceni Egyetem Klinikai Központ 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.

Anyagok és módszerek

Vizsgált populációk

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 ápolt 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 szülészobai stabilizáció során, illetve NIC felvételt követően primer intubációt igénylő, továbbá a standard ellátást és a légzőszervi kimenetelt potenciálisan befolyásoló congenitalis anomáliával született koraszülöttek.

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 a fentebb részletezett malformatiókkal született koraszülöttek.

Prenatalis és korai postnatalis ellátás

A két vizsgálat ideje alatt fenyegető koraszülés esetén a várandósok antenatalis steroid profilaxisban (32mg dexamethasone két dózisban, szükség esetén egyszeri ismétlés 1-2 hét elteltével), illetve neonatális neuroprotekción érdekében magnézium-szulfát kezelésben részesültek. Amennyiben volt rá lehetőség, halasztott köldökellátás (30-60 másodperc) történt. A köldökzsinór 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 újrapiézionálás) elvégzését követően korai CPAP alkalmazásával kezdtük meg (Neopuff™, Fisher & Paykel, Auckland, Új-Zéland), melynek célértéke 6-9 vízcml volt. A kiindulási FiO₂ érték a 28. hét előtt születettekben 0.3, míg a 28-31. hét között születettek esetében 0.21-0.3, a 31. hét felett 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 vízcml nasalis CPAP-ra tértünk át (binasalis villa vagy orrmaszkl, 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 órás 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 órás kor előtti) coffein-citrát kezelésben részesült (20mg/kg telítés, majd 5mg/kg/nap fenntartó adag).

A LISA kivitelezése

2017 előtt a poractant alfával (Curosurf, Chiesi Pharmaceuticals) végzett exogén surfactant kezelés az aktuális európai RDS ajánlás alapján történt, míg azt követően az Egészségügyi Szakmai Kollégium irányelve szerint, az iniciális stabilizációt követően észlelt $\text{FiO}_2 \geq 0.3$ és/vagy Silverman-Anderson score ≥ 5 képezte annak indikációját. A poractant alfa javasolt adagja 200mg/kg volt, de a terápiás költségek optimalizálására, illetve a gyógyszerveszteség 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 ($\text{FiO}_2 > 0.6$ és/vagy $\text{pH} < 7.2$ és/vagy súlyos, kiterjedt atelectasia mellkasröntgen felvételen), a koffein 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. 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.

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 szájzugnál 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, $0.4 > \text{FiO}_2$ és/vagy a $5 > \text{Silverman-Anderson score}$ értékek esetén a helyi protokoll második, illetve harmadik LISA elvégzését javasolta. A vizsgálati időszakban a gépi lélegeztetés indikációját képezte a súlyos légzési elégtelenség ($\text{FiO}_2 > 0.5$ és/vagy $\text{pH} < 7.2$ és/vagy $\text{pCO}_2 > 60 \text{ Hgmm}$), továbbá a gyakori tactilis stimulációt, vagy 12 órán belül legalább két alkalommal IPPV-t igénylő apnoés epizódok előfordulása.

Adatgyűjtés

Deskriptív adatok, rövidtávú neonatális kimenetel

Vizsgálataink során az általános neonatológiai deskriptív adatokat, a pre- és postnatalis rizikófaktorokat, továbbá a rövidtávú kimeneteli mutatókat az írott, illetve az elektronikus betegdokumentáció áttekintésével gyűjtöttük össze.

A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása

A 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)

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 ($<90\% \text{ SpO}_2$), 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 osztályozással, illetve a Viby-Mogensen

pontrendszer alkalmazásával értékeltük. A vitális paramétereket központi monitorrendszer (Philips Intellivue X2, Philips, Hamburg, Németország) segítségével, 1Hz frekvenciával gyűjtöttük és azokat percenként átlagoltuk.

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 középértékeket, 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. 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.

Etikai engedély

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

Eredmények

A LISA sikerességi rátájának meghatározása és a prediktorok azonosítása

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. A vizsgálati populáció medián születési súlya 980 gramm, az átlagos gesztációs idő 29.93 ± 2.26 hét volt. A fiú koraszülöttek aránya 55.35%-nak adódott, az esetek 92.1%-ában történt legalább részleges antenatalis steroid profilaxis. Az egyperces Apgar értékek átlaga 6.55 ± 1.46 , míg a két-, illetve a háromperceseké 8.04 ± 0.8 és 8.5 ± 0.67 volt. Az átlagos felvételi hőmérséklet $36.07 \pm 0.58^\circ\text{C}$, míg a LISA elvégzésének idejében a FiO_2 mediánja 0.35 volt.

A LISA kimenetele a vizsgálati populációban

86 esetben (54%) volt sikeres a LISA (LISA-S), 72 koraszülöttben (46%) volt szükség a surfactant adás ismételtesére és/vagy gépi lélegeztetésre az első 72 órában (LISA-F). A LISA-ban részesülő betegek közül 54 esetben (34%) fordult elő CPAP failure a következő okok miatt: $\text{FiO}_2 > 0.5$ ($n=36$), 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. 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.

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 (1100 gramm vs 840 gramm, $p<0.001$) és rosszabb általános állapotban születtek (1 perces 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%, $p<0.01$). A többi vizsgált pre- és postnatalis rizikófaktort illetően nem találtunk szignifikáns különbséget a LISA-S, illetve LISA-F vizsgálati csoportok között.

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 ($>10\text{mg/L}$) 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 $\times \text{FiO}_2$) (OR=0.463, 95% CI 0.232-0.925; minden 0.1 incrementum 5.4%-al csökkentette a LISA-S esélyét), illetve a $<200\text{mg/ttkg}$ poractant alfa dózis (OR=0.254, 95% CI 0.108-0.597) is szignifikáns prediktornak bizonyult. 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.

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). A relatíve alacsony elemszám ellenére a fentebb részletezett módon hasonló számításokat végeztünk el a reLISA-kimenetel potenciális prediktorainak vizsgálata 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.

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. Az alacsony esetszám miatt a PVL, a laparotomiát igénylő NEC, illetve a mortalitás tekintetében nem tudtunk statisztikailag megbízható következtetéseket levonni.

A nasogastricus szonda és a félmerev katéter használatának összehasonlítása LISA során

A vizsgálatba beválasztott 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 teljes populáció tekintetében a gesztációs idő mediánja (interkvartilis tartomány) 29.8 (27.3; 31.0) hét, a születési súly 1305 (935; 1838) gramm, míg a LISA előtt regisztrált RSS középértéke 2.1 (1.8; 2.8) volt. A nasogastricus szondával (SRC), illetve a félmerev katéter segítségével kezelt (NGT) koraszülöttek csoportjai között egyik jellemző tekintetében sem találtunk szignifikáns különbséget.

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 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).

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. A beavatkozások során eszközhiba nem jelentkezett.

Vitális paraméterek

Az identikus percekben regisztrált oxigénszaturáció- és szívfrekvencia átlagok tekintetében nem észleltünk szignifikáns különbséget a két csoport között. A nasogastricus szonda alkalmazása esetén, az SRC csoporthoz viszonyítva, a beavatkozások 3., 4. és 5. percében az SpO_2 céltartomány biztosításához szignifikánsan magasabb FiO_2 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 $p=0.001$).

Rövidtávú kimeneteli mutatók

Az NGT-vel, illetve SRC-vel kezelt koraszülöttek rövidtávú kimeneteli mutatói (CPAP-F, pneumothorax, O₂ igény a 28. napon, agyvérzés, koraszülöttek retinopathiája, laparotomiát igénylő enterocolitis necrotisans, halálozás) között nem észleltünk szignifikáns különbséget.

Megbeszélés

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 többtenyezős 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 . A FiO_2 alakulása, illetve a LISA kimenetele közötti kapcsolatot illetően ellentmondásosak az eddigi adatok. Retrospektív vizsgálatukban Janssen és munkatársai nem találtak összefüggést a FiO_2 alakulása, illetve a LISA sikertelensége között. Ezzel szemben Kruczek és munkacsoportja a surfactant adás előtti legmagasabb FiO_2 -t a LISA utáni CPAP failure független rizikófaktoraként azonosította. 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 kapcsolatot. 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 korcsoportban. 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 szülészobai állapotstabilizációnak is. A vizsgálat rávilágított az osztály szülészobai 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, ennek ellenére a dóziskerekítés továbbra is gyakori jelenség világszerte. Vizsgálatunk során a 200mg/ttkg alatti poractant alfa dózis csökkentette a LISA-S esélyét. A vékonyketéres 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 során. A rendelkezésre álló adatok szerint a különféle katéterekben ilyen formán visszamaradó felületaktív anyag mennyisége jelentősen csökkenthető a beavatkozás végén az eszköz bólus levegővel való kiürítésével. A LISA kapcsán az aluldozírozás elkerülésének fontosságát hangsúlyozza a beavatkozás alatti surfactant reflux 4.6-38.6%-os incidenciája is. Eredményeink fényében a Tanszék LISA protokollját felülvizsgáltuk és a pontos dozírozásra, illetve a dóziskerekítés elkerülésére tettünk javaslatot.

A LISA utáni gépi lélegeztetés rizikófaktorait vizsgáló tanulmányhoz 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 választ.

Janssen és munkatársainak eredményeivel 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. Emellett fontos kiemelni, hogy a 24-25. gesztációs hétre születettekhez képest a 26. héten világrajött 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.

Kutatásunk újdonságot mutat az eddigi szakirodalomhoz képest, mivel elsőként vizsgáltuk a reLISA kimenetelét potenciálisan előrejelző klinikai változókat. A vizsgálati populáció 39.1%-ában (61 koraszülött) került sor a surfactant adás ismételtesére. 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 meg. Kleijkers és munkatársai adatai szerint a LISA ismételtesét 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 prognózisa 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 szülészobai 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.

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. 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 lehetőségekhez 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 adatgyűjtéséhez hasonlóan, ellentétben az *in vitro* vizsgálatokkal, tapasztalt neonatológusok által használva a két eszköz között nem észleltünk szignifikáns különbséget a LISA technikai kimenetelét illetően. Megfigyeléseinket azóta egy kis esetszámú RCT is megerősítette. 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. Másodszor, 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. 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, illetve véleményünk szerint eredményeink általánosíthatóak a forgalomban lévő más félmerev katéterek használatát (pl. Surfcath, Vygon, Swindon, UK; AngioCath) illetően is.

Összefoglalás

Az exogén surfactant pótlás az RDS kezelésének leghatékonyabb terápiás eszköze. Az elmúlt évtizedben számos, korai CPAP mellett kivitelezhető, ezáltal a gépi lélegeztetés elkerülését lehetővé tévő módszert dolgoztak ki. 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. Ennek ellenére a mai napig jelentős az adverz kimenetellel társuló, LISA-t követően gépi lélegeztetést igénylő esetek száma. 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 katétértípussal 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.

Az értékezés 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.

Tárgyszavak

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

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. Béltéki Gusztávnak az építő javaslatokat, az eredmények interpretálásában és a publikációk megírásában nyújtott segítségét.

Külön köszönet illeti Dr. Balajthy Andrást, 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 kisegítő 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.



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

1. **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)
2. **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)
3. **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 éretlen 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., Béteki, 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.
Gyermekegyógy. 72 (5), 371-377, 2022.
7. Riszter, M., **Balázs, G.**, Miskolczi, N., Kovács, T.: A neminvaszív légzéstartámogatás hatása a pneumothorax előfordulására koraszülöttekben.
Gyermekegyógy. 70 (2), 76-80, 2019.
8. **Balázs, G.**, Riszter, M., Juhász, B., Balajthy, A., Kovács, T.: A noninvaszív légzésterápiás stratégia eredményei a DE KK Gyermekegyógyászati Klinika Neonatális Intenzív Centrumában. *Gyermekegyógy.* 70 (3), 134-139, 2019.
9. **Balázs, G.**, Kovács, D., Veres, G.: Testösszetétel mérése pletizmográfiával.
Gyermekegyógy. 70 (2), 81-84, 2019.
10. **Balázs, G.**, Kovács, T.: A nagyfrekvenciás oszcillációs lélegeztetés neonatológiai alkalmazása.
Gyermekegyógy. 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>





**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI
EGYETEM EGYETEMI ÉS
NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér1 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.

