

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Dr. Rétsági Erzsébet

Társprogramvezető: Dr. Ács Pongrác

Témavezető: Prof. Dr. Ihász Ferenc

Társtémavezető: Dr. habil Balogh László

**AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE SZINDRÓMA (OSAS) HAJLAMOSÍTÓ
TÉNYEZŐINEK ELEMZÉSE. A KÓRKÉP LEHETSÉGES HATÁSAI A
SZÍVFREKVENCIA VARIABILITÁSRA ÉS A DEPRESSZIÓRA.**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Szabó Krisztina



Pécs, 2020

Bevezetés

Alvásunk mennyiségi és minőségi jellemzői komoly hatással vannak egészségi állapotunkra. Befolyásolják a nappali teljesítőképességet és alvaskésztetést, melyeken keresztül a közúti és munkahelyi balesetek előfordulására is hatással vannak. A cirkadián ritmus diszfunkciója számos krónikus megbetegedéssel, cardiovascularis események előfordulásával és a véralvadással is bizonyítottan összefüggést mutat. (Halmos, Suba, 2012). A disszomniák csoportjába tartozó, éjszakai légzészavarokkal jellemezhető alvási apnoe szindróma népegészségügyi jelentőségét számos vizsgálattal alátámasztották. A kórkép szoros összefüggést mutat a cardiovascularis megbetegedésekkel, diabetesszel, metabolikus szindrómával és számos pszichiátriai kórképpel. Az alvási apnoe szindrómának obstruktív és centrális formáját ismerjük. Az obstruktív megjelenési formát periodikus garatlezárádás jellemzi, míg a centrális formát a légzőközpont koordinációs hibája okozza. A kevert típusú apnoek esetében, mind a légáramlás, mind a légzőmozgások leállása regisztrálható. (Váradi Visy, 1996). A nagy népegészségügyi jelentőségű kórkép, a technológia fejlődése és a diagnosztikai lehetőségek bővülése ellenére, ma is gyakran marad kivizsgálás és kezelés nélkül. Ennek egyik oka, hogy a kórkép gyakran jelen lehet markáns tünetek hiányában is. Az alvási apnoe kialakulását több rizikótényező fennállása is előidézhetheti. Az obesitas és apnoe közötti szoros korrelációt számos vizsgálatban bizonyították. Ezen kívül, a kórkép az életkorral növekvő gyakoriságot mutat, illetve a kóros nyakkörfogat és a férfi nem bizonyul erős prediktornak. A kórkép népegészségügyi jelentősége miatt nagyon fontos az időben történő felismerés és kezelés. Az alvási apnoera hajlamosító rizikótényezők meghatározásához egyszerű és költséghatékony módszerek elegendőek. Indokolt tehát a rizikótényezők hatásának pontosabb ismerete mellett, olyan rizikóbecslésre alkalmas módszer használata, mely a fontosabb rizikótényezők mentén segíti a kórkép kialakulásának és súlyosságának esélyét megállapítani. Az alvási apnoe és a cardiovascularis illetve pszichiátriai megbetegedések szoros korrelációja miatt, szintén lényeges a rizikótényezőkön keresztül vizsgálni az esélyeket a társbetegségekre vonatkozóan is. Nagy jelentősége van ezen túlmenően, hogy pontosabban ismerjük az olyan esetek összefüggéseit a rizikótényezőkkel illetve társult megbetegedésekkel, amelyek nem felelnek ugyan meg az alvási apnoe diagnosztikai kritériumainak, de jellemzi őket az éjszakai alvás ideje alatt jelentkező oxigén szaturáció csökkenés. Számos nagy elemszámú tanulmányban, a társbetegségek és rizikótényezők vizsgálata során, a diagnosztikai kritériumoknak megfelelő alvási apnoesok köréből kerülnek ki adatok. Az éjszakai oxigén

szaturáció csökkenés, annak mértéke és a csökkent szaturáció mellett töltött alvásidő jelentősége szintén kiemelkedő lehet, hiszen számos más krónikus betegség jár csökkent éjszakai szaturációval.

Célkitűzések

Mai rohanó világunkban, bár egyre gyakoribbak az alvással összefüggő panaszok, a betegek döntő többsége mégis nagyon ritkán fordul pusztán ezek miatt az egészségügyi ellátórendszerhez. A csökkent nappali éberségnek jelentős következményei vannak a munkahelyi és közúti balesetek előfordulásának gyakoriságára egyaránt. Mindemelett befolyásolják a teljesítőképességet és kognitív funkciókat is. Az obstruktív alvási apnoe okozta tünetekhez a betegek hozzászokhatnak, hiszen a kórkép nem okoz egyik napról a másikra kialakuló markáns tüneteket, mely miatt a beteg az ellátórendszerhez fordulna. Számos vizsgálattal igazolták, hogy a kórkép összefüggést mutat a kardiovaszkuláris megbetegedésekkel, metabolikus szindrómával, pszichiátriai megbetegedésekkel és a hirtelen szívhálállal egyaránt. Fentiek miatt az obstruktív alvási apnoet népegészségügyi problémaként kell értékelnünk. Fontos a kórkép kialakulásához vezető folyamatok, hajlamosító tényezők, patomechanizmusok, a kórkép szövődményeinek pontosabb ismerete, mely a szelekció és a terápia esélyét egyaránt javíthatja. Fentiekén túlmenően fontos, az alvási apnoe tüneteként jelentkező, éjszakai alvásidő alatti oxigén szaturáció jelentőségének vizsgálata. Számos krónikus megbetegedés kísérő tünete ez, mely miatt fontos a rizikótényezőkkel és társbetegségekkel fennálló kapcsolatának pontosabb ismerete.

1. Obstruktív alvási apnoe rizikótényezőinek vizsgálata

A rizikótényezők közül a nyakkörfogat, BMI, életkor és nem kerülnek elemzésre. A felsorolt hajlamosító tényezők közül a kórkép legmarkánsabb prediktorának kiválasztása a vizsgálat célja, illetve a rizikótényezők hatásának vizsgálata a kórkép súlyosságára.

2. Az obstruktív alvási apnoe és társult betegségek vizsgálata

- A szívfrekvencia variabilitás vizsgálata:

Célunk volt vizsgálni a kardiovaszkuláris egészséget a szívfrekvencia variabilitás idő és frekvencia paramétereinek elemzésével, az apnoes és kontroll csoport tagjain. A HRV paraméterek közül az egymást követő ciklus hosszok átlagai körüli szórásértékeket, illetve az alacsony és magas frekvenciák arányszámát elemeztük.

- Depresszió és OSAS kapcsolata

További társult betegségek közül, a depresszió előfordulási gyakoriságának vizsgálatát tűztük ki célul a beteg és kontroll csoport tagjai között. Validált depresszióra vonatkozó kérdőív pontszámait elemeztük és vetettük össze a légzészavar epizódok óránkénti számával, illetve az átlagos oxigén szaturációval, és a csökkent szaturáció mellett töltött alvásidő hosszával.

3. OSAS tüneteinek a vizsgálata

Célunk volt vizsgálni az OSAS vezető tünetét a nappali aluszékonyságot, illetve az éjszakai oxigén szaturáció jelentőségét. Vizsgáltuk továbbá a 90% alatti oxigén szaturáció mellett töltött alvásidő hosszát.

Hipotézisek

Obstruktív alvási apnoe rizikótényezőinek vizsgálata

H1. A férfiak vezető rizikótényezője a kóros nyak körfogat, mely hatással van a kórkép súlyosságára is.

H2. A nemek közti összehasonlítás alapján, a férfiak esélyesebbek a kórkép kialakulására, mint a nők.

H3. A női csoportban a vezető rizikótényező a kóros BMI, mely hatással van a kórkép súlyosságára is.

Az obstruktív alvási apnoe és társult betegségek vizsgálata

- Szívfrekvencia variabilitás vizsgálata

H4. Mind az idő-mind a frekvencia paraméterekben jelentős különbség van a kontroll csoport és az apnoes betegek értékei között. A kórkép súlyossága is befolyásolja a HRV mutatókat.

- Depresszió és OSAS kapcsolata

H5. Az apnoes csoport tagjai között gyakoribb a depresszió előfordulása, mint a kontroll csoport tagjainál. Az apnoe a depresszió súlyosságának valószínűségét is növeli.

OSAS tüneteinek a vizsgálata

H6. A nappali aluszékonyság, és annak súlyossága meghatározó tünete az OSAS - nak.

H7. Az alvás ideje alatt mért átlagos oxigén szaturáció csökkenés növeli a depresszió kialakulásának esélyét, és a depresszió súlyosságában is rizikótényezőként szerepel.

H8. A csökkent oxigén szaturáció mellett töltött alvásidő hosszának növekedése hatással van a depresszió kialakulására, és annak súlyosságára is.

Anyag és módszer

Az obstruktív alvási apnoe rizikótényezőinek vizsgálata

Ebben a témában két vizsgálatot végeztünk. Megvizsgáltuk az OSAS kapcsolatát annak főbb rizikótényezőivel- nyakkörfogat, BMI, életkor, nem- valamint, az egyes rizikótényezők OSAS súlyosságában betöltött szerepét. (n=91) nő és (n=210) férfi adatai kerültek elemzésre.

Elemeztük:

- **A nyakkörfogat** cm-ben megadott értékeit.
- **A tápláltság mértékének** meghatározásához a BMI adatokat rögzítettük.
- **A nemet**, mint rizikótényezőt dichotóm bontásban elemeztük.
- **Az életkort** Scammon (Scammon 1930) által megadott korcsoportos bontás szerint vizsgáltuk.
- **Az OSAS csoport** tagjai a szakmai protokoll ajánlása szerint kerültek kiválasztásra. (Ádám Á, Böszörményi NG., 2008) Az óránként 5 légzésszavar epizód alatti személyek adatait a kontroll csoportba válogattuk, míg az AHI ≤ 5 érték esetén az adatok a beteg csoportba kerültek.
- A rizikótényezők és **a kórkép súlyossága** közötti összefüggés vizsgálatakor, az OSAS klinikai súlyosságának mértékét, a szakmai protokoll szerint (Ádám Á, Böszörményi NG., 2008)

Obstruktív alvási apnoe és a társult betegségek vizsgálata

A szívfrekvencia variabilitás vizsgálata

A szívfrekvencia variabilitás mutatóit olyan egyének adatain vizsgáltuk, akiknek az OSAS kivizsgálása és diagnosztizálása során készült 24 órás HOLTER EKG (Schiller Medilog Holter, 8000 Hz mintavételi frekvencia, HRV:1000Hz frekvencia) monitorozás. A kontroll csoportba kerültek azon egyének HRV mutatói, akiknél nem igazolódott OSAS a kivizsgálás során. A beteg csoportot az OSAS betegek HRV mutatóiból állítottuk össze. Az elemzésből kizárt adatok kizárási kritériumait a 4.5.2 pontban foglaljuk össze. A kizárási kritériumokat szem előtt tartva így, 20 személy adatait a kontroll csoportban, és 20 személy adatait az OSAS beteg csoportban elemeztük. Az OSAS súlyossága és a HRV mutatók vizsgálatakor, az OSAS csoportosítását a 4.1 pontban leírt kritériumok alapján vizsgáltuk. A HRV frekvencia mutatók közül az alacsony és magas frekvenciák arányát (LF/HF), illetve az idő paraméterek közül az egymás utáni ciklus hosszok különbségeinek standard deviációját (SDNN) elemeztük (8. táblázat). A fenti mutatók kiválasztása az Európai Kardiológus és az Észak-Amerikai Ritmus és Elektroélettani Társaság ajánlása alapján történt (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology).

A depresszió vizsgálata

A depressziós tünetekre vonatkozó adatokat, validált kérdőív (Hamilton depresszió skála) (Hamilton M , 1960) pontszámaiból gyűjtöttük, (n=91) nő és (n=210) férfi adatai kerültek elemzésre.

Az OSAS tüneteinek vizsgálata

- **Az OSAS vezető tünetét a nappali aluszékonyságot** validált kérdőív pontszámai alapján elemeztük, az Epworth (Epworth Sleepiness Scale-ESS) (Johns, M. W. , 1991) aluszékonysági teszt pontszámai alapján.

- **Az éjszakai alvás ideje alatt mért oxigén szaturáció jelentőségének** vizsgálatakor, a poliszomnográfias (Somno Screen Plus (PSG) Somno Medics GmbH) készülék adatai közül az éjszakai alvás során mért átlag oxigén szaturációt, illetve a 90% alatti szaturáció mellett töltött alvásidőt vizsgáltuk.

Mintaválasztás

A kutatás során, az Állami Egészségügyi Ellátórendszer által kezelt és tárolt, bezárt intézmények adatbázisából kerültek az anonim adatok feldolgozásra. A célirányos kiválasztás (purposive or purposeful sample) esetében ismertek az alanyok azon tulajdonságai, melyekre szükség van a vizsgálat lefolytatásához. Munkánk során olyan betegek adatait elemeztük, akiknél az alváslaboratóriumok szakmai kritériumainak megfelelő körülmények között zajlott alvásdiagnosztikai vizsgálata. Az intézmények korábban az ország bármely régiójából fogadtak betegeket, így a minta tagjai Magyarország területéről véletlenszerűen kerültek kiválasztásra. Az intézmények irattári anyagából másolatokat nem használtunk fel, pusztán az anonim gyűjtött és elemzett adatokra hivatkozunk.

Beválasztási kritériumok

Azon betegek dokumentációja, akiknél alváslaboratóriumi körülmények között készült alvásdiagnosztikai vizsgálatokat végeztek. Az alváslaboratóriumok minimum feltételeinek jogszabályi rendelkezése szerint két szintet különíthetünk el. Az alvásmedicina központok helyezkednek el a magasabb szinten, melyek mind infrastruktúrális, műszeres (poliszomnográf, poligráf, alvásvizsgálat elemző szoftverek, videomonitorozás) és személyi feltételekkel és kompetenciákkal rendelkeznek.

Kizárási kritériumok

- Azon betegek dokumentációját kizártuk a vizsgálatból, akik OSAS diagnózis miatt CPAP (Continuous Positive Airways Pressure) terápiás kezelésben részesültek. A terápia lényege, az orrmaszkon keresztül biztosított pozitív felső léguti nyomás, a légutak elzáródásának megakadályozása érdekében. Jelenleg az OSAS egyetlen bizonyítottan hatásos kezelési módja. (Ádám Á, Böszörményi NG., 2008).

Az OSAS és a szívfrekvencia variabilitás vizsgálata

- Azon betegek adatai nem kerültek elemzésre, akiknél korábban akut miokardiális infarktust, stroke-t, vagy instabil anginát diagnosztizáltak három hónapon belül. Kizártuk továbbá azokat, akiknek az EKG felvételekor (pitvarlebegést, pitvar remegés, paroxizmális supraventrikuláris tachycardia, szupraventrikuláris extrasystolek, kamrai tachycardia, kamrafibrilláció), dokumentált ritmuszavar, vagy szívelégtelenség igazolódott.

Az OSAS és a depresszió vizsgálata

- Azon beteg dokumentációk nem kerültek elemzésre, akiknél depresszió diagnózis felállításra került, mely miatt gyógyszeres kezelésben részesültek.

Etikai Engedély

Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) 41717-2019/EKU számú szakmai - etikai engedélye. A „tézis” mellékletéhez csatolva kerül bemutatásra.

Statisztikai módszerek

A vizsgálatban elemzett változók főbb jellemzőit (átlag, szórás, fiducia intervallum (CI), leíró statisztikával elemeztük. Az elemzéseket Statistica for Windows 13. 2 program csomag és Excel tábla felhasználásával végeztük, a különbséget kisebb, mint $p < 0.05$ hiba érték esetén tekintettük szignifikánsnak, 95%-os fiducia intervallum (CI) mellett. A folytonos változókat variancia analízissel (ANOVA) vizsgáltuk. A változók közötti kapcsolat erősségét korreláció-számítással elemeztük, pontfelhő (scatter plot) ábrákon mutatjuk be (Prohászka Z., et al, 2013). A diszkrét valószínűségi változókat kontingencia táblázatban esélyhányados számításával elemeztük (OR). (Dinya E., 2017). Tekintettel vizsgálatunk eset kontroll jellegére relatív kockázat becslésre nem nyílt lehetőség, így járulékos kockázati hányad becslést végeztük el az alábbi képlet alapján: $JKH (\%) = \frac{OR-1}{OR} * 100$ (Boncz I., 2015).

Eredmények

A vizsgált személyek adatainak bemutatása

A vizsgált nők és férfiak átlagéletkora hasonló, kétharmaduk férfiakból áll. Főként a férfi csoportra jellemző az elhízás, kóros nyakkörfogat és az átlag AHI index alapján a súlyos OSAS. A női csoportban az átlag AHI index alacsonyabb értéket mutat ugyan, azonban a 90%-os szaturáció melletti alvásidő, alig különbözik a férfi csoport adataitól. A depressziós kérdőív pontszámai mindkét csoportban az enyhe depressziós csoportba sorolhatók. A nappali alvaskészítetést mérő kérdőív alapján, mind a nők, mind a férfiak átlaga a normál tartományba esik.

Rizikótényezők vizsgálata

A vizsgált férfi csoportra jellemző a kóros tápláltsági index, melynek várható értéke a kórkép súlyosságával nő ($r=0,33$; $R^2= 10,8\%$; $p=0,000$; $AHI = -22,9284+1,6363x$; $0,95$ CI)); A nyakkörfogat várható értéke a nem apnoes csoportban is kissé meghaladja a 43 cm-t, a kórkép

súlyosságával pedig szintén növekszik ($r=0,55$; $R^2= 30\%$; $p=0,000$; $AHI = -147,1447+3,9153x$; $0,95$ Conf. Int.). A várható életkor a súlyos apnoes csoportban csökkenést mutat, a kapcsolat a két vizsgált jellemző között nem valódi, korrelációs értéke: $r= - 0,01$, $R^2 = -0,0111$; $p=0,87$; $AHI = 33,9183-0,022x$; $0,95$ Conf.Int.). A két nem közt a kapcsolat negatív szignifikáns korrelációt mutat. ($r=-0,24$; $p=0,00$). Igaz azonban hogy a közös variancia kicsi. Ez leginkább a nők jelentősebb kisebb elemszámának köszönhető. A női csoportra kevésbé ugyan, mint a férfiakra, de szintén jellemző a kóros tápláltsági index, melynek várható értéke a nem apnoes csoportban is magasabb, mint $30 \text{ kg}\times\text{m}^2$ és a kórkép súlyosságával nő. ($r=0,15$; $R^2= 2\%$; $p= 0,15$; $AHI = 2,1766+0,5167x$; $0,95$ Conf. Int). A nyakkörfogat esetében, a várható érték a nem apnoes csoportban még 41 cm alatti, azonban a kórkép súlyosságával itt is növekedés látható ($r= 0,26$; $R^2= 6\%$; $p=0,01$; $AHI = -54,0962+1,7721x$; $0,95$ Conf. Int). A nem apnoes női csoportban a várható életkor 50 év , mely a kórkép súlyosságával növekedést mutat, a kapcsolatuk azonban nem szignifikáns. ($r=0,16$; $R^2=2\%$; $p= 0,11$; $AHI = 0,3682+0,3241x$; $0,95$ Conf. Int).

A férfi csoport rizikótényezőinek esélyhányadosai és járulékos kockázati hányadosai

Az egyes rizikótényezők esélyhányadosait összehasonlítva, a férfiaknál a kóros nyakkörfogat szerepel vezető rizikótényezőként, mely a kórkép súlyosságában is jelentős szerepet játszik. A nyakkörfogat normalizálódása esetén az OSAS közel 80% -al, a mérsékelt vagy súlyos OSAS esélye pedig több min 80% -al csökkenne. A rizikótényezők között a második helyen a kóros BMI szerepel. A tápláltsági index normalizálódása esetén több mint 70% -al az OSAS, és 80% -al a mérsékelt vagy súlyos OSAS kialakulásának esélye lenne csökkenthető. A harmadik rizikótényező a nem. A férfiak közel háromszor esélyesebbek az OSAS-ra, és több mint háromszor a mérsékelt vagy súlyos kórkép kialakulására a nőkhöz képest. A vizsgált rizikók közül az életkor eredményezett legalacsonyabb esélyhányadost mind a kórkép kialakulására mind a kórkép súlyosságára vonatkozóan.

A női csoport rizikótényezőinek esélyhányadosai és járulékos kockázati hányadosai

A női csoport rizikótényezőinek elemzésekor, a kórkép kialakulása szempontjából a vezető helyen az életkor áll, mely közel négyszeres esélyhányadossal szerepel, a mérsékelt vagy súlyos kórkép kialakulásának valószínűségét több mint ötszörös eséllyel növeli. Második rizikótényező a kóros tápláltsági index, melynek normalizálódása esetén közel 70% -os eséllyel csökkenne az OSAS esélye. A kóros BMI-nek igen jelentős szerepe van az OSAS súlyosságára

nézve, több mint tizenegyszeres esélyhányadost kaptunk a mérsékelt vagy súlyos OSAS kialakulására vonatkozóan. A mérsékelt vagy súlyos OSAS kialakulásának esélyét a BMI normalizálódása több mint 90%-al csökkentené. A legalacsonyabb esélyhányadost a női csoportban a nyakkörfogat vizsgálatokor kaptuk. A nők kóros nyakkörfogata másfélszeres eséllyel szerepel a kórkép kialakulásában, és annak normalizálódása 34%-al csökkentené az OSAS esélyét. A mérsékelt vagy súlyos OSAS kialakulására vonatkozóan több mint kétszeres esélyhányadost kaptunk. A nyakkörfogat normalizálódása esetén több mint 50%-os csökkenést eredményezne a mérsékelt vagy súlyos OSAS kialakulására vonatkozóan.

Társbetegségek vizsgálata

Szívfrekvencia variabilitás és OSAS vizsgálata

A szívfrekvencia variabilitás mutatóinak vizsgálatához, HOLTER monitor által rögzített idő és frekvencia doméneket elemeztük nappali és éjszakai bontásban. Az alvási apnoeás szindrómás betegek (2), illetve az egészségesek (1) csoportjaiban a HRV idő paramétere szignifikáns különbséget mutatott az éjszakai alvás során. SDNN éj [(1)=44,32, CI=37.2 – (2)=56.77; CI=47.8; $F(1;38) = 5,1543$]; $p = 0,0289$, SDNN nappal: [(1)=48.92, CI=37.68 – (2)=53.11, CI=45.19; $F(1;38) = 0,4057$]; $p = 0,5280$. A vegetatív egyensúlyi arányszámok összehasonlításánál, szignifikáns különbség mutatkozott az éjszakai légzésszavarral küzdők és az egészségesek eredményei között az éjszakai időszakban. LF/HF éj [(1)=2,37; (CI=1,56) - (2) = 3,83; (CI=5,15); $F(1;38) = 4,0228$] $p = 0,0500$. A nappali tevékenységben nem találtunk valódi különbséget: AHI <5 LF/HF nappal [(1)= 3,13; (CI=2,19) – (2) = 4,21; (CI=2,74)] $F(1;38) = 1,7099$; $p = 0,1989$.

Az OSAS betegek adatait, a kórkép klinikai súlyossági fokozatainak megfelelően bontottuk két csoportra. Az alvás óránként 5-15 AHI (1) melletti enyhe, és az alvás óránként 15-30 AHI (2) melletti közepes OSAS csoportba sorolva. A HRV idő és frekvencia mutatóinak átlagát éjszakai és nappali bontásban összehasonlítva a két csoport között szignifikáns különbséget nem kaptunk, azonban az óránkénti légzésszavar epizódok számának emelkedésével a HRV idő paraméterének szűkülése figyelhető meg mind éjjel mind nappal. SDNN éjszaka: [(1)= 60,07, CI= 48,62 – (2) =43,29; CI=28,6); $F(1;17) = 3,0031$]; $p = 0,1012$; SDNN nappal: [(1)=54,08, CI=43,38- (2) =46,91, CI=33,7; $F(1;17) = 0,7172$]; $p = 0,4088$. A közepes OSAS csoportba tartozók nappali vegetatív egyensúlyi arányszáma jelentősen növekedett az enyhe OSAS

csoportba tartozó személyek értékeihez képest. LF/HF nappal [(1)=3,97, CI=1,93 – (2)=3,71, CI=1.65; $F(1;17) = 1,5526$]; $p = 0,2297$. LF/HF éjszaka [(1)=3.82, CI=1.94 – (2)=5.79, CI=9.12; $F(1;17) = 0,0273$]; $p = 0,8706$.

Depresszió és OSAS vizsgálata

A nem apnoés csoportba tartozó férfiak depressziós tünetekre vonatkozó kérdőívének várható értékei a normál tartományba esnek, a kórkép súlyosságával értékük nő ($r=0,29$; $R^2=8\%$; $p=0,00$; $AHI = 21,9071+1,0477x$; 0,95 Conf. Int). A női csoportban a kontroll csoport tagjainak várható pontértékei is meghaladják a normál tartományt és a férfi csoport pontértékeit is. Az éjszakai légzészavar epizódok számának növekedésével a kérdőívre adott pontszámok is nőnek ($r= 0,28$; $R^2=7\%$; $p=0,00$; $AHI = 8,7567+0,798*x$; 0,95 Conf. Int.)

A férfi csoportban az OSAS megléte a depresszió esélyének valószínűségét több mint, másfélszeresére növeli, míg a mérsékelt vagy súlyos depresszió esetében már több, mint négy és félszeres esélyhányadossal szerepel. Az OSAS mint expozíció megszűnése esetén a depresszió kialakulásának esélye több mint 40%-al, a mérsékelt vagy súlyos depresszióé pedig 78% -al csökkenne. A nőknél alacsonyabb esélyhányadossal szerepel a depresszió kialakulása mint a férfiaknál, és a depresszió súlyossága esetén számított esélyhányados is minimálisan emelkedett. A női csoportban az OSAS mint expozíció megszűnése esetén a depresszió kialakulásának esélye több mint 20% -al, a mérsékelt vagy súlyos depresszióé pedig közel 40%-al csökkenne.

OSAS tüneteinek vizsgálata

Nappali aluszékonyság

Az enyhe nappali aluszékonyság a férfiak esetében szerepel magasabb esélyhányadossal, azonban a súlyos nappali alvaskészítetés esélyhányadosa alacsonyabb, mint az enyhe tünetcsoporté. A nők esetében a súlyos nappali alvaskészítetés kialakulásának valószínűségét több mint két és félszeresre emelik az éjszakai légzészavar epizódok. Az AHI index 5 alá

csökkenése a férfiak enyhe nappali alvászélesztését közel 50%-al, a nőket több mint 40%-al csökkentené. A nők esetében a súlyos alvászékonyság több mint 60%-al, míg a férfiaknál ez csak 13%-os csökkenést eredményezne abban az esetben, ha normalizálna az éjszakai légzés. A nappali alvászélesztést mérő kérdőív pontszámai alapján, a férfiak csoportjából 128 fő nem érez nappali alvászélesztést. Közülük 81 személy esetében az AHI >15, és 47 férfi adatai szerint AHI ≤15. A női csoportból, az alvászékonyságot nem panaszlók közül 20 személynél AHI >15, és 41 nő esetében AHI ≤ 15.

A nappali alvászékonyságot nem panaszló férfiak éjszakai oxigén szaturációjának várható értéke 90% feletti ugyan, azonban a csökkent szaturációs időszak mellett töltött alvásidő magasabb mint 24%. A női csoportban is hasonlóan alakulnak a várható értékek. Esetükben a szaturációs időszak mellett töltött alvásidő magasabb, mint 22%.

Az éjszakai átlagos oxigén szaturáció jelentősége a depresszióban

Az éjszakai átlagos oxigén szaturáció csökkenésnek a férfi csoportban igen nagy szerepe van a depresszió kialakulására és súlyosságára egyaránt. A szaturációs érték normalizálódása esetén a férfiaknál 80%-al csökkenne a depresszió, és több mint 86%-al a súlyos depresszió. A nők esetében is jelentős szerepet tölt be az alvás alatti szaturáció csökkenés, melynek normalizálódása esetén a depresszió esélye több 40%-al, a mérsékelt vagy súlyos depresszió esélye pedig 60%-al csökkenne.

Csökkent oxigén szaturáció mellett töltött alvásidő vizsgálata

Eredményeink alapján a férfiak csoportjában az alacsony oxigén szaturáció mellett töltött alvásidő nagyon markáns prediktora mind a depresszió kialakulásának, mind annak súlyos formájának. Az alvás ideje alatti oxigén szaturáció normalizálódása a depresszió kialakulásának esélyét 81,8% -al, a súlyos depresszióét pedig 88% -al csökkentené. A nőknél a súlyos depresszió kialakulásának esélye csökkenne 81,8% -al, a depresszió kialakulása pedig 57,2% -al az éjszakai oxigén szaturáció normalizálódása esetén.

Munkánk során a hipotézisekre kapott válaszok

H1. A férfiak vezető rizikótényezője a kóros nyakkörfogat, mely hatással van a kórkép súlyosságára is.

Első hipotézisünk igazolást nyert. A kóros nyakkörfogat magas valószínűségi hányadossal szerepel a kórkép kialakulásában, és a mérsékelt vagy súlyos OSAS-ra számított esélyhányados még jelentősebb. Az elhízás is markáns prediktora az OSAS-nak és annak súlyosságának is. A férfiak csoportjában az időskor, mint rizikó szerepel az utolsó helyen.

H2. A nemek közti összehasonlítás alapján, a férfiak esélyesebbek a kórkép kialakulására, mint a nők.

Második feltételezésünk bizonyítást nyert. A férfiak az OSAS kialakulásában és annak mérsékelt vagy súlyos formájának előfordulásában is esélyesebbek, mint a nők.

H3. A női csoportban a vezető rizikótényező a kóros BMI, mely hatással van a kórkép súlyosságára is.

A harmadik hipotézisünk részben nyert igazolást. A női csoportban a vezető rizikótényező az időskor, mely a kórkép súlyosságával összehasonlítva is magasabb esélyhányadost eredményezett. A kóros BMI szerepel a második helyen a rizikótényezők között, mely viszont az OSAS súlyosságára nézve a legmagasabb esélyhányadost eredményezte

H4. Mind az idő-mind a frekvencia paraméterekben jelentős különbség van a kontroll csoport és az apnoes betegek értékei között. A kórkép súlyossága is befolyásolja a HRV mutatókat.

A negyedik feltételezésünk szintén részben igazolódott. A beteg és kontroll csoport tagjainak összehasonlításánál, szignifikáns különbséget találtunk a HRV éjszakai idő és frekvencia paraméterei között egyaránt. A kórkép súlyosságára vonatkozóan nem született statisztikai különbség ugyan, de a beteg csoport tagjainak értékei jelentős beszűkülést mutattak a nem apnoes csoporthoz képest.

H5. Az apnoes csoport tagjai között gyakoribb a depresszió előfordulása, mint a kontroll csoport tagjainál. Az apnoe a depresszió súlyosságának valószínűségét is növeli.

Az ötödik hipotézisünk bizonyítást nyert. Az OSAS jelentős rizikótényezője a depresszió kialakulásának és annak súlyosságának is. Különösen az apnoes férfiak csoportjában találtunk emelkedett esélyhányadost a mérsékelt vagy súlyos depresszió előfordulására.

H6. A nappali aluszékonyság, és annak súlyossága meghatározó tünete az OSAS - nak.

A hatodik feltételezésünk részben nyert igazolást. A női csoportban a súlyos nappali alvászéktetés esélyhányadosát az OSAS több mint két és félszeresére emeli ugyan, azonban az enyhe nappali aluszékonyságra mind a nőknél, mind a férfiaknál alacsony esélyhányadosokat kaptunk. Fentiekén túl, 81 férfi és 20 nő nem panaszol nappali alvászéktetést annak ellenére, hogy a légzészavar epizódok óránkénti száma esetükben meghaladja a 15-öt. Azon személyek csoportjába, akik a szakmai protokoll szerint nem minősülnek alvási apnoesnak (nincs nappali alvászéktetés, és AHI 5-15 között), 47 férfi és 41 nő tartozik.

H7. Az alvás ideje alatt mért átlagos oxigén szaturáció csökkenés növeli a depresszió kialakulásának esélyét, és a depresszió súlyosságában is rizikótényezőként szerepel.

A hetedik hipotézisünk igazolást nyert. A vizsgált női csoportban, főként a mérsékelt, vagy súlyos depresszió kialakulására kaptunk több mint két és félszeres esélyhányadost. A férfiaknál az alvás alatti oxigén szaturáció csökkenés markáns prediktornak bizonyult mind a depresszió kialakulására, mind a kórkép súlyosságára vonatkozólag.

H8. A csökkent oxigén szaturáció mellett töltött alvásidő hosszának növekedése hatással van a depresszió kialakulására, és annak súlyosságára is.

A nyolcadik feltételezésünk bizonyítást nyert. A 90% alá csökkent szaturációs időszakok jelentősen befolyásolják a depresszió kialakulását és annak súlyosságát is. A női csoportban is magas esélyhányadosok születtek, de különösen a férfi csoportban emeli a depressziós, illetve a mérsékelt és súlyos depressziós tünetek megjelenését.

Munkánk során kapott új eredmények

- Az éjszakai alvás során jelentkező oxigén szaturáció csökkenés, és az mellett eltöltött alvásidő jelentős rizikótényezője a depressziónak.
- A depresszió és annak mérsékelt vagy súlyos formájának hasznosabb prediktora az éjszakai csökkent oxigén szaturációs átlag és a csökkent szaturáció alatti alvásidő, mint az AHI.
- Az OSAS betegek által megélt nappali alváskésztetés gyenge prediktornak minősül a kórkép és annak súlyossága szempontjából is.
- Az OSAS diagnosztikai kritériumait nem kimerítő (nappali aluszékonyság és AHI >15), betegek az éjszakájuk nagy részét tölthetik csökkent oxigén szaturáció mellett.

Gyakorlati hasznosítás

- A depressziós tünetekkel jelentkező betegek esetében indokolt az éjszakai oxigén szaturáció szűrése.
- Gyógyszeres terápia esetén kerülendő a relaxáns hatású szerek adása.
- Az OSAS diagnosztikai kritériumait nem kimerítő (nappali aluszékonyság és AHI >15), betegek esetében is indokolt a depresszióra történő szűrés.
- További vizsgálatokat igényel annak eldöntése, hogy az éjszakai oxigén adása, csökkentheti-e a depressziós tünetek előfordulását.

Értekezéshez kapcsolódó kongresszusi előadások és publikációk jegyzéke

Folyóirat

1. Szabó, K. (2015). Az obstruktív alvási apnoe szindróma hajlamosító tényezőinek és diagnosztikai paramétereinek összehasonlítása. In: Szmodis, M. – Szóts, G. (eds.) (2016). *Sokszínű sporttudomány*, Budapest p.279-290.
2. Szabó, K. – Ihász, F. (2015). Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) hajlamosító tényezőinek és diganosztikai paramétereinek összehasonlítása. *Magyar Sporttudományi Szemle* (16) (64, 2015/4) p. 53-54.
3. Szabó, K. – Ihász, F. (2017). Az alvási apnoe szindróma vezető rizikótényezőinek esélyhányadosai. [The probability of obstructive sleep apnea disorders emergence by odds ratio of main risk factors]. *Orvosi Hetilap*, Budapest, 158, (21) 823-828.
4. Szabó, K. – Ihász, F. (2018). Az alvás ideje alatt jelentkező oxigén szaturáció csökkenés és a BMI kapcsolata. *Magyar Sporttudományi Szemle*, (19) p. 75.
5. Szabó, K.- Ihász, F. (2019). Az alvás alatt jelentkező oxigén-szaturáció csökkenés hatása a depresszióra. [The Effect of Reduced Oxygen Saturation on Depression] *Orvosi Hetilap*, 160 (20),780-783.
6. Éjszakai légzészavar epizódok és a szívfrekvencia variabilitás kapcsolata. Vol 3, No 1 Stadium -Hungarian Journal of Sport Sciences, 2020.
<https://ojs.lib.unideb.hu/SJSC/issue/view/348>

Konferencia előadás

1. Szabó, K. (2015). Az obstruktív alvási apnoe szindróma hajlamosító tényezőinek és diagnosztikai paramétereinek összehasonlítása, Sporttudományi Konferencia, Szombathely.
2. Szabó, K. (2016). Az alvási apnoe szindróma kialakulásának valószínűsége a vezető rizikótényezők esélyhányadosain keresztül, Sport és Egészségtudományi Konferencia, Budapest.
3. Szabó, K. (2017). Az alvási apnoe szindróma kialakulásának valószínűsége a vezető rizikótényezők esélyhányadosain keresztül, National Conference of Scientific Students' Association, 2nd place, Győr
4. Szabó K. (2018). Az éjszakai alvás ideje alatt fellépő légzészavar epizódok hatása a depressziós tünetekre és a testtömeg indexre. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs

Egyéb publikációk

Szabó, K. – Ihász, F. (2018). Az éjszakai alvás ideje alatt fellépő légzészavar epizódok hatása a depressziós tünetekre és a testtömeg indexre. In: Bódog, F.-Csiszár, B. – Pónusz, R. eds.) Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences: *Book of Abstracts*, Pécs p. 8.

7/. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Szabó Krisztina

születési név: Szabó Krisztina

anyja neve: Elek Zsuzsanna

születési hely, idő: Zalaegerszeg, 1976/04/27

AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE SZINDRÓMA (OSAS) HAJLAMOSÍTÓ
TÉNYEZŐINEK ELEMZÉSE. A KÓRKÉP LEHETSÉGES HATÁSAI A
SZÍVFREKVENENCIA VARIABILITÁSRA ÉS A DEPRESSZIÓRA.

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola

Sport és egészségtudomány (PR7; S-27) Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: Prof. Dr. Ihász Ferenc, Dr. habil. Balogh László

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesekek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum:2020.05.11.



doktorjelölt aláírása

Prof. Dr. Ihász Ferenc
témavezető aláírása

Dr. habil. Balogh László
társtémavezető aláírása

Egészségügyi Tudományos Tanács
Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB)
Levelezési cím: H-1051 Budapest, Széchenyi István tér 7-8.
Székhely: Budapest 1054 Alkotmány u. 25.

Ügyiratszám: 41717-~~1~~2019/EKU
Ügyintéző neve: **Dr. Kardon Tamás titkár**
Elérhetősége: **tukeb@emmi.gov.hu**
Telefon: **+(36) 1 795-1197**

Tárgy: Engedélyező határozat

Kutatóhely neve: *Mészáros János Alkalmazott Terhelésélettan Kutatócsoport ELTE PPK*

Kutatóhely címe:

Szombathely

Károlyi Gáspár tér 4.

9700

Kutatásvezető: *Dr. Ihász Ferenc részére*

HATÁROZAT

A(z) Mészáros János Alkalmazott Terhelésélettan Kutatócsoport ELTE PPK, mint megbízó (9700 Szombathely Károlyi Gáspár tér 4.) képviselőjében Dr. Ihász Ferenc (9700 Szombathely Károlyi Gáspár tér 4.) (továbbiakban: Kérelmező) "Az obstruktív alvási apnoe szindróma(OSAS) hajlamosító tényezőinek elemzése. A kórkép és a kardiovaszkuláris megbetegedések összefüggésének vizsgálata" című, beavatkozással nem járó vizsgálat engedélyezése iránt kérelmet nyújtott be az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságához (az ETT TUKEB-hez).

Az ETT TUKEB, mint első fokú hatóság, a vizsgálat engedélyezése iránti kérelmet megvizsgálta és a következő, testületi véleményen alapuló döntést hozta:

Az ETT TUKEB a benyújtott kérelem szerinti, beavatkozással nem járó vizsgálatra

a szakmai-etikai engedélyt megadja.

Az eljárás során eljárási költség nem merült fel tekintettel arra, hogy a kérelmezett vizsgálat nem kereskedelmi vizsgálat.

A Bizottság döntése ellen a közlést követő 15 napon belül van helye fellebbezésnek az ETT Elnökségéhez. A fellebbezést az ETT TUKEB-hez kell benyújtani.

A fellebbezési eljárás illeték- és díjmentes.

INDOKOLÁS

A Kérelmező "Az obstruktív alvási apnoe szindróma(OSAS) hajlamosító tényezőinek elemzése. A kórkép és a kardiovaszkuláris megbetegedések összefüggésének vizsgálata" című, beavatkozással nem járó vizsgálat engedélyezése iránt kérelmet nyújtott be ETT TUKEB-hez, ami 2019. szeptember 10-én érkezett meg a Bizottsághoz.

Az eljárás megindult, és a Bizottság az általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény (továbbiakban: Ákr.) 43.§ (1) - (3) bekezdéseinek megfelelően függő hatályú végzést bocsátott ki.

Ügyiratszám: 41717-~~1~~2019/EKU

A Bizottság megvizsgálta és megtárgyalta a kérelmet és a csatolt dokumentumokat.

A Bizottság az általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény (továbbiakban: Ákr.) 44. § b) pontja alapján szükségesnek tartotta a hiánypótlást. A Bizottság 2019. október 9-i határidejű hiánypótlási felhívásában foglaltaknak a kérelmező a megadott határidőn belül, 2019. október 2-én eleget tett.

A tervezett, beavatkozással nem járó vizsgálat azonosító adatai:

A vizsgálat címe:

"Az obstruktív alvási apnoe szindróma(OSAS) hajlamosító tényezőinek elemzése. A kórkép és a kardiovaszkuláris megbetegedések összefüggésének vizsgálata"

Kutatásvezető, aki az egész vizsgálatot vezeti: Dr. Ihász Ferenc

Megbízó neve és címe:

Mészáros János Alkalmazott Terhelésélettan Kutatócsoport ELTE PPK
9700 Szombathely, Károlyi Gáspár tér 4.

A vizsgálat tervezett időtartama: 2019.09.25 - 2020.01.31

A vizsgálatban résztvevő vizsgálóhelyek felsorolása, valamint az adott vizsgálóhelyen a vizsgálat vezetője: -

Az ETT TUKEB a kutatási engedély iránti kérelemről - a beérkezett hiánypótlást is figyelembe véve - *az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól* szóló 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet (a továbbiakban: 235/2009. Korm. rendelet) 18. § (2) bekezdése alapján a következőket állapította meg:

a) A beadott kérelem tárgyául szolgáló vizsgálat valóban beavatkozással nem járó vizsgálat-e?

Igen

b1) A tervezett vizsgálat érdemi, szakmai tudományos kérdésfelvetéseket tartalmaz-e?

Igen

b2) A tervezett vizsgálat módszerei alkalmasak-e az érdemi, szakmai tudományos kérdésfelvetések megválaszolására?

Igen

c1) A betegtájékoztató és a beleegyező nyilatkozat tervezett szövege megfelel-e az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló miniszteri rendeletben foglaltaknak?

Igen

c2) A toborzás tervezett szövege megfelel-e az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló miniszteri rendeletben foglaltaknak?

Igen

Mindezek alapján a Bizottság a rendelkező résznek megfelelően határozott, és engedélyezte a kutatási engedély iránti kérelemben megjelölt beavatkozással nem járó vizsgálatot.

Felhívjuk figyelmét arra a jogszabályi kötelezettségére, mely szerint a beavatkozással nem járó vizsgálat befejezését követő kilencven napon belül értesítenie kell az ETT TUKEB-et a vizsgálat befejezéséről, a bevont betegek számáról, illetve köréről, továbbá a vizsgálat befejezését követő száznolcvan napon belül értesítenie kell az ETT TUKEB-et a vizsgálat célkitűzésére adott válaszáról. (Ezt az előírást az *emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet* (továbbiakban: 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet) 20/O. § tartalmazza.)

Kérjük, amennyiben a beavatkozással nem járó vizsgálat nem kezdődik el, vagy idő előtt lezárásra kerül, akkor erről - az indokok felsorolásával - e-mailen és levélben is tájékoztassa az ETT TUKEB-et. (Ezt a 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet 21. § (3) bekezdése írja elő.)

Az ETT TUKEB eljárása és határozata elsősorban az *egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény* (továbbiakban: *Eütv.*) 164/A. § (1) és (2).bekezdésein, a 235/2009. (X. 20.) *Korm. rendelet* 17/A. § (1) - (4), a 18. § (1) és (2) bekezdésein, valamint az *általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény* (továbbiakban: *Ákr.*) 80. § (1) bekezdésén és az *Ákr.* 81. § (1) és (4) bekezdésein alapul.

A kutatás engedélyezési eljárásokban az *Eütv.* 164/B. § kimondja "Az orvostudományi kutatás, valamint a 164/A. § szerinti beavatkozással nem járó vizsgálat engedélyezési eljárásáért - az egészségügyért felelős miniszternek az adópolitikáért felelős miniszterrel egyetértésben kiadott rendeletében meghatározott - igazgatási szolgáltatási díjat kell fizetni."

A Kérelmező által kért vizsgálat azonban nem kereskedelmi vizsgálat a 23/2002. *EüM. rend.* 20/B. § f) pontja alapján, ezért eljárási költség, és így igazgatási szolgáltatási díj fizetési kötelezettsége sem keletkezett a 23/2002. *EüM. rend.* 15. §-a és 20/R. § (1) bekezdése szerint.

A Bizottság hatásköre és illetékessége az *Eütv.* 164/A. § (2) bekezdésén, valamint 235/2009. *Korm. rend.* 16. § a) pontján, a 17. § (1) bek. a) pontja ab) alpontján alapul.

A fellebbezés lehetőségét az *Ákr.* 116. § (1) bekezdésének megfelelően az *Eütv.* 164/A. § (2) bekezdése mondja ki, mely szerint "A (3) és (5) bekezdésben nem említett beavatkozással nem járó vizsgálat esetében a szakmai-etikai engedélyről az emberen végzett orvostudományi kutatásokról szóló kormányrendelet szerinti kutatás-etikai bizottság a kérelem megérkezését követő naptól számított negyvenöt napon belül dönt. A döntés ellen fellebbezésnek van helye, a másodfokú eljárást az ETT elnöksége folytatja le."

A fellebbezési eljárás illetékmentességét az *illetékekről szóló 1990. évi XCIII. Törvény* 67. § (3)-(5) bekezdései alapján a 23/2002. *EüM. rend.* 15. §-a és 20/R. § (1) bekezdése mondja ki, tekintettel arra, hogy a kérelmezett vizsgálat nem kereskedelmi vizsgálat a 23/2002. *EüM. rend.* 20/B. § f) pontja alapján.

A fellebbezés előterjesztésére az *Ákr.* 118. § (3) bekezdése vonatkozik.

Budapest, 2019. október 2.

P.H.

Prof. Dr. Schaff Zsuzsa ETT TUKEB
elnök nevében kiadmányozza:

A. Kardon

Dr. Kardon Tamás ETT TUKEB titkár



Kapják:

- 1./ Kutatásvezető
- 2./ Intézetvezető
- 3./ Intézményvezető
- 4./ Irattár

Ügyiratszám: 41717-*ly*2019/EKU

