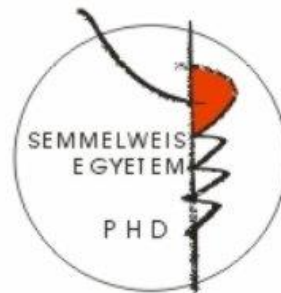


# Szájszárazságban szenvedő betegek epidemiológiai vizsgálata és a Sjögren-szindróma előfordulása a közép-magyarországi régióban

Doktori értekezés

**Dr. Dézsi Anna Júlia**

Semmelweis Egyetem  
Rácz Károly Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Márton Krisztina, Ph.D., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Kerekes-Máthé Bernadette, Ph.D., egyetemi  
docens

Dr. Végh Dániel Csaba, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Rózsa Noémi Katinka, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Bazsó Anna, Ph.D. osztályos orvos

Dr. Kivovics Márton, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2023

## Tartalomjegyzék

<b>Rövidítések jegyzéke .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>5</b>
1.1. Sjögren-szindróma jellemzői és diagnosztikai problematikája .....	6
1.1.1 A Sjögren-szindróma általános jellemzői.....	6
1.1.2 A Sjögren-szindróma klinikai tünetei.....	8
1.1.3 Keratoconjunctivitis sicca .....	11
1.1.4 Xerostomia, hyposalivatio .....	13
1.2 A Sjögren-szindróma diagnosztikus kritériumrendszere és annak problematikája .....	18
1.3 A Sjögren-szindróma prevalenciája és incidenciája.....	29
<b>2. Célkitűzések, hipotézisek .....</b>	<b>30</b>
<b>3. Módszerek .....</b>	<b>31</b>
3.1 Vizsgálatban részt vevő személyek .....	31
3.2 Szubjektív sicca tünetek meghatározása.....	32
3.3 Nyugalmi kevert nyálszekréció meghatározása (sialometria).....	32
3.4 Kisnyálmirigy biopszia menete .....	34
3.5 Szemészeti adatok gyűjtése .....	38
3.6 Immunszerológiai vizsgálatok és általános kórtörténet.....	40
3.7 Statisztikai analízis .....	41
<b>4. Eredmények .....</b>	<b>42</b>
4.1 Sjögren-szindrómás betegek demográfiai adatainak eredménye.....	42
4.2 A Sjögren-szindrómás betegek nyugalmi kevert nyálszekréciójának eredményei.....	43

4.3 A Sjögren-szindrómás betegek kisnyálmirigy biopsziás vizsgálatának eredményei .....	43
4.4 Sjögren-szindrómás betegek szemészeti eredményei.....	44
4.5 Sjögren-szindrómás betegek immunszerológiai eredményei .....	44
4.6 Secunder Sjögren-szindrómás betegek társbetegségei .....	44
4.7 Incidencia adatok, a Nemzeti Egészségbiztosítási alap által rögzített orvos-beteg találkozási adatok .....	46
<b>5. Megbeszélés .....</b>	<b>49</b>
5.1 A diagnosztikai rendszer változásából fakadó prevalencia és incidencia eredménykülönbségek .....	49
5.2 Incidencia és prevalencia hazánkban az ellátó rendszer sajátosságainak a tükrében .....	56
5.3 A hyposalivatioval kapcsolatos megfigyelések.....	61
5.4 Szövettani eredmények elemzése .....	62
5.5 Nemek aránya az irodalmi adatok és a diagnosztikus rendszerek tükrében.....	63
5.6 Biopsziás csipesz alkalmazása.....	65
5.7 A fogorvos szerepe a sicca-szindrómában szenvedő, illetve Sjögren-szindrómában szenvedő betegek ellátásában .....	65
<b>6. Következtetések, új tudományos megállapítások .....</b>	<b>70</b>
<b>7. Összefoglalás .....</b>	<b>72</b>
<b>8. Summary .....</b>	<b>73</b>
<b>9. Irodalomjegyzék .....</b>	<b>74</b>
<b>10. Saját publikációk jegyzéke .....</b>	<b>82</b>
<b>11. Köszönetnyilvánítás.....</b>	<b>83</b>

## Rövidítések jegyzéke

ACR	American College of Rheumatology
AECG	American–European Consensus Group
ANA	antinukleáris antitest
BUT	brake up time – könnyfilmfelszakadási idő
ENA	extractable nuclear antigen - sejtmagból extrahált autoantitest
EULAR	European League Against Rheumatism
FOK	Fogorvostudományi Kara
GEAS	Autoimmune Diseases Study Group
KCS	keratoconjunctivitis sicca
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőtől
OSS	ocular staining score - szaruhártya festődés
pSS	primer Sjögren-szindróma
PSS	progresszív szisztémás sclerosis
RA	rheumatoid arthritis
RF	rheuma faktor
SE	Semmelweis Egyetem
SICCA	A Sjögren’s International Collaborative Clinical Alliance
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SS	Sjögren-szindróma
sSS	secunder Sjögren-szindróma
UWS	unstimulated whole saliva - nyugalmi kevert nyáltermelés
vBS	van Bijsterveld score

## 1. Bevezetés

A szervezetet érintő változások a szájüregben a nyál segítségével nyomon követhetőek és mérhetőek, mivel a nyál mennyiségi és minőségi változása könnyen és jól monitorozható. Az orális folyadék vizsgálata noninvazív módon egyszerűen hozzáférhető és a betegek számára nem jelent megterhelést.

A megfelelő mennyiségű és minőségű nyál elengedhetetlen az orális egészséghez, mennyiségének csökkenése beszéd-, táplálkozási- és nyelési nehezítettséget, ízérzés csökkenést okozhat, ezen túl a fertőzésre való hajlam (pl. candidiasis), vagy a carieses fogak számának növekedését eredményezheti. Ilyenkor a védő és síkosító hatása sem érvényesül (1).

A nyálmennyiség csökkenésének szubjektív érzete a xerostomia, míg az objektíven mérhető nyálmennyiség csökkenés a hyposalivatio. A szájszárazság tünete több szisztémás megbetegedéshez kapcsolódhat, mint a diabetes mellitus, anaemia, autoimmun megbetegedések, sarcoidosis, graft-versus-host betegség stb. A szubjektív és objektív tüneteket a páciens aktuális egészségügyi állapota, kora, neme, szedett gyógyszerei, a fej-nyak régiót érintő kemoterápia vagy sugárterápia, illetve a dehidratációval járó állapotok is befolyásolják (1).

Az immunrendszer a szervezetet érintő külső és belső hatások ellen véd, a kórokozók támadására adekvát immunválaszt ad. Első lépése az antigén felismerés, amely származhat kórokozótól, allergéntől, idegen szövetből, vagy akár a saját szervezetből. Az immunvédekezés célja az idegenként felismert antigén eliminációja. A normálisan működő immunrendszer a saját antigéneket felismeri és tolerálja, effektív választ ellenük nem fejt ki. A szervezet sejtjei a felszínükön folyamatosan prezentálnak különféle antigéneket, mellyel az immunrendszer kommunikál. A kommunikáció, vagyis az antigén-antitest felismerés egy szigorúan szabályozott folyamat, mely normál esetben minden fennakadás nélkül működik. Az immunrendszer, amennyiben az autoantitesteket nem tolerálja, effektor vagy támadó típusú immunválaszt hoz létre (2). Ilyenkor autoimmunitásról beszélhetünk, mert a szervezet a saját antigénjeivel lép reakcióba és olyan klinikai, funkcionális és morfológiai következményei vannak, melyek a szervezet

működési egyensúlyát veszélyeztetik és szövetkárosodással járnak. Az autoimmun folyamatok lehetnek szervspecifikusak, ebben az esetben az immunreakció egy szerv antigénjei ellen irányul, valamint lehetnek poliszisztémásak, amikor egy-egy általános sejtalkotó ellen irányul az immunfolyamat (3).

Az immunrendszeri betegségek diagnosztikájában több szakorvos vesz részt, azonban a végső diagnózis megállapítása és a terápia a belgyógyász, illetve az immunológus szakterülete. Az autoimmun betegségeknek számos szájüregi tünete van, melynek ellátása a fogorvos feladata. Sokszor az autoimmun betegség tünetei a szájüregben jelentkeznek először. Ez a tény felelősséget ró a fogorvosra, hogy a jeleket észlelve a beteget már a korai stádiumban az immunológushoz irányítsa.

## 1.1. Sjögren-szindróma jellemzői és diagnosztikai problematikája

### 1.1.1 A Sjögren-szindróma általános jellemzői.

A Sjögren-szindróma (SS) ismeretlen eredetű, krónikus, lassan progrediáló betegség, mely a második leggyakoribb a poliszisztémás autoimmun megbetegedések között. A női-férfi arány 9:1 (4). A betegség az exocrin mirigyek lymphocytás infiltrációjával és azok destrukciójával jár, melyből adódóan a vezető tünetegyüttes a sicca szindróma, sialoadenitis, xerostomia, hyposalivatio, xerophthalmia, valamint keratoconjunctivitis sicca (KCS). A betegséghez egyéb intra- és extraorális tünetek is társulhatnak, mint a glossodynia, dysphagia, dysphonia, erőteljes caries hajlam (a fognyaki harmad cirkuláris cariese), xerotrachea, dyspareunia, xeroderma. (5, 6) Az orofaciális tünetek mellett gyakori szisztémás elváltozás a non-erosiv polyarthrititis, a bőr ereinek vasculitise, perifériás neuropathia, glomerulonephritis, myositis, myalgia, arthralgia, polyclonalis gamma-globulin proliferatio és emelkedett immunoglobulin G (IgG) koncentráció. A betegségre specifikus autoantitestek az anti-Ro/SSA, az anti-La/SSB, a sejtmagból extrahált autoantitest (ENA- extractable nuclear antigen), antinukleáris antitest (ANA) és a reuma faktor (RF) a legfontosabbak (7, 8).

A SS-n belül két alcsoport különíthető el: a primer (pSS) és secunder (sSS) forma (7, 8). PSS-ban a betegség önmagában, mint elkülönült szisztémás autoimmun megbetegedés van jelen, más autoimmun megbetegedés nem diagnosztizálható mellette ebben az esetben. Differenciál diagnosztikában a száraz tüneteket el kell különíteni az időskori, az irradiáció miatt bekövetkezett, a gyógyszer okozta, illetve, a dehidrált állapotok miatti csökkent exocrin mirigyműködéstől. PSS diagnózis abban az esetben mondható ki, ha más autoimmun megbetegedés nem társul és teljesíti az aktuális diagnosztikai kritériumrendszer feltételeit. SSS-ról akkor beszélhetünk, ha a SS más autoimmunbetegséghez társulva fordul elő. SSS-ban az alap betegség, vagyis a már fennálló autoimmun betegség 15-36%-ban szisztémás lupus erythematosus (SLE), 20-42%-ban rheumatoid arthritis (RA), 11-24%-ban progresszív szisztémás sclerosis (PSS), ritkábban sclerosis multiplex (SM), autoimmun hepatitis vagy autoimmun thyreoiditis (Hashimoto thyreoiditis). Ilyenkor a már meglévő autoimmunbetegség tünetei mellé társul a SS tünetei és kerül megállapításra a sSS (7, 8).

Laboratóriumi vizsgáló módszerekkel a SS-ra jellemző immunszerológiai markerek mutathatók ki. Az ANA a pSS-s betegek közel 90%-ánál emelkedett szintet mutat, de a más autoimmun betegségekhez társuló, szekunder formában is jelen van. A reumatoid faktor (RF) a pSS betegek kb. 60%-ánál mutatható ki, amelyhez hasonlóan elsősorban RA-ban látunk. Az úgynevezett Sjögren antitestek (Ro/SS-A és La/SS-B) sokkal specifikusabbak a szindróma kimutatására, bár ezek az antitestek más autoimmun kórképekben, leginkább SLE-ben is kimutathatók. A betegek közel 80%-ánál hypergammaglobulinémia és az IgG magas szintje látható. Nem specifikus, de jellegzetes SS-ra a gyorsult vörösvérsejt süllyedés. A teljes vérképben több eltérés is megfigyelhető SS-s betegeknél, úgymint a fehérvérsejtek számának csökkenése okozta leukopenia, vérlemezkék számának csökkenése miatti trombocytopenia és a vörösvértestek számának csökkenése miatt kialakuló anémia (9). A pSS-ban szenvedő betegek többségénél az anti-SSA/Ro valamint kisebb mértékben az anti-SSB/La antitestek van jelen. Az anti-SSA/Ro és az anti-SSB/La antitestek szérumszintje korrelál a megfelelő plazmasejtek számával a pSS-ás betegek kisnyálmirigyeiben, ami arra utal, hogy a nyálmirigyek fontos helyszínt képeznek az autoantitesteket kiválasztó sejtek számára. Az anti-SSA, anti-SSB antitestek celluláris ribonukleoprotein antigének ellen termelődnek (Ro/A, La/B). Ezen antitestek,

bár ritkábban, de más autoimmun betegségben is előfordulnak. A SS-ra az anti-SSB antitest specifikusabb. Az anti-SSA/Ro antitestek, az anti-SSB/La antitestek és a RF már évekkkel a pSS diagnózisa előtt jelen van, ami arra utal, hogy a klinikai betegség kialakulásához további kiváltó tényező szükséges. A betegség lefolyása a mai napig nem tisztázott (9, 10).

### 1.1.2 A Sjögren-szindróma klinikai tünetei

A SS tünetei változatosak és eltérő időben jelentkezhetnek. Poliszisztémás megbetegedés révén több szervrendszert is érint, a tünetek előfordulása és súlyossága egyénenként változó. A betegek 98%-a sicca panaszokról számol be, mint a xerophthalmia, xerostomia, xerotrachea, dyspareunia (11). A panaszok hátterében az exocrin mirigyek lymphocytás infiltrációja és a mirigyállomány atrophiaja áll, melynek következtében a secretum csökkenése figyelhető meg. A diagnózis felállítását nagyban nehezíti, hogy a betegségben leggyakrabban a középkorú nők érintettek, így a menopausa tünetei sokszor átfedést mutatnak a SS kezdeti tüneteivel. Jellemző a szimmetrikus, esetenként aszimmetrikus parotis duzzanat, mely a betegek 34%-ban fordul elő, megemlítendő, hogy gyermekek esetén a duzzanat előfordulási aránya magasabb, akár 68% is lehet (12). A betegség sokszor olyan általános tünetekkel kezdődik, mint a fáradtság, rossz közérzet, enyhe láz, éjszakai izzadás. Ebben a korai fázisban diagnosztizálása szinte lehetetlen, azonban a nyálmirigyek duzzanata, az enyhe szárazság tünetek és a normálistól eltérő laboratóriumi lelet (cytopenia, hypergammaglobulemia) figyelemfelkeltőek. Bár a SS a második leggyakoribb autoimmun megbetegedés a fentebb említett okok miatt a betegség diagnosztikája nehézkes, sokszor több évet vesz igénybe (11, 13, 14).

A SS-hoz gyakran társuló elváltozásokat és tüneteket az **1. táblázat** foglalja össze.



**1. Táblázat:** A Sjögren-szindrómához gyakran társuló elváltozások és tünetek összefoglaló táblázata (15).

<p>Hematológiai rendellenességek 70 %</p>	<p>A hematológiai rendellenességek általában tünetmentesek vagy nagyon kevés panaszt okoznak.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gyorsult vörösvérsejt süllyedés 70%-nál jelentkezhet.</li> <li>• Anaemia</li> <li>• Leukopenia</li> <li>• Autoimmun cytopenia</li> <li>• Trombocitopenia</li> <li>• Hyper/hypoglobulinemia</li> </ul>
<p>Ízületi panaszok 55 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthralgia vagy arthropathia a betegek 50%-ánál jelentkezik.</li> <li>• Arthritis a betegek 30%-ánál fordulhat elő. Általában polyarthritisként jelentkezik, főleg a kéz és láb kisízületeit érinti reggeli ízületi merevség, ízületi duzzanat. Mindkét oldalon előfordulhat. Néhány betegnél már 5-10 évvel a SS diagnosztizálása előtt jelentkeznek a tünetek.</li> <li>• Jellemző markere a RF.</li> </ul>
<p>Vasculitis 5-10 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vöröses foltok megjelenése a bőrön, ami a vér bőr alá szivárgása miatt alakul ki, hasonlóan a zúzódásokhoz.</li> <li>• Urticaria</li> <li>• Erythematosis micropapula</li> <li>• Petechia</li> <li>• Photosensibilisatio (SLE-s betegeknél szintén megfigyelhető)</li> <li>• Livedo reticularis</li> <li>• Trombocitopéniás purpura</li> <li>• Vitiligo</li> <li>• Perifériás neuropátia- a kar és a láb idegeinek gyulladása, mely miatt égő, csípő érzés, zsibbadás és fájdalom alakulhat ki.</li> <li>• Raynaud tünetegyüttes: keringési rendellenesség a kiserekben, mely a kéz és a láb elégtelen vérellátását okozza, télen nagyon kifejezett, a hideg hatására. A jelenség az ujjak jellegzetes fehér-kék-piros elszíneződésével jár.</li> <li>• Vese érintettség, epithelitis</li> <li>• Autoimmun markerek, autoantitestek megjelenése: ANA, RF, Ro/SS-A, La/SS-B</li> </ul>
<p>Neurológiai tünetek 10 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyneuropathia, következményes fonákérvés, fájdalom, zsibbadás, gyengeség. Ritkán a motoros idegrostok is érintettek, amelyek az izmokat idegzik be és az izmok erőtlenségével, sorvadásával járnak.</li> <li>• Agyi neuropathia</li> <li>• Trigemínus érintettség esetén trigemínus neuralgia alakul ki.</li> <li>• Myelitis: az akut gerincvelői gyulladás hirtelen ágyéktáji fájdalmat, izomgyengeséget, az idegellátási területén</li> </ul>

	<p>érzékiesést, széklet- és vizelettartási vagy indítási nehézséget okoz. Ez a SS betegek alig 1%-át érinti.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motoros neuropathia</li> <li>• Demyelinizációs neuropathia</li> <li>• Myelopathia</li> <li>• Kis átmérőjű idegrostok hiánya.</li> </ul>
Cardiopathia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pericarditis</li> <li>• Pulmonális hypertensio</li> <li>• Ortosztatikus hypotensio: hirtelen vérnyomásesés ülésből vagy fekvésből való felálláskor.</li> </ul>
Izom tünetek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myositis</li> <li>• Myalgia (nem gyulladásos izomfájdalom, izom gyengeség): a betegek közel 20%-ánál fordul elő. Gyakori tünet a fibromyalgia.</li> </ul>
Emésztőrendszeri panaszok	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regurgitáció</li> <li>• Reflux</li> <li>• Hányinger</li> <li>• Pancreatitis, ennek következtében puffadás.</li> <li>• Gastritis</li> <li>• Glutén érzékenység, mely csökkent ételfelszívódáshoz vezet (coeliakia).</li> <li>• Helicobacter pylori fertőzés, mely gyomorfekély, gyomorrák vagy MALT lymphoma kialakulásában játszik szerepet.</li> <li>• Gastrotrachealis reflux</li> </ul>
Máj tünetek 5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• esetenként Hepatitis C fertőzés a háttérben</li> <li>• Primer biliaris cirrhosis</li> </ul>
Fül-orr-gégészeti tünetek 50 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orrnyálkahártya szárazság</li> <li>• Epistaxis</li> <li>• Orrsövény perforáció</li> <li>• Hyposomnia</li> <li>• Hypogeusia</li> </ul>
Nőgyógyászati tünetek 25 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kellemetlen hüvelyviszketés</li> <li>• Vizelési nehézség</li> <li>• Húgyúti fertőzések</li> <li>• Gombás fertőzések</li> </ul>
Pajzsmirigyet érintő elváltozások 50 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyreosis</li> <li>• Hashimoto thyroiditis</li> </ul>
Bőr tünetek (10-40%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerosis - a SS betegek 55%-a érintett.</li> <li>• Bőrviszketés</li> <li>• Égő érzés- körülbelül 20%-a érintett a betegeknek.</li> <li>• Kiütések- a betegek közel 10%-a érintett.</li> </ul>
Tüdő érintettség 9-75 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tracheobronchitis sicca- a légcső szárazsága, mely folyamatos száraz köhögéshez vezet.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphocytás intersticiális pneumonitis- lázzal, köhögéssel és a légzés rövidülésével jár, sűrű nyákfelhalmozódást okoz, melyben a lymphocyták és a plazmasejtek felgyülemlenek.</li> <li>• Pulmonális pseudolymphoma</li> <li>• Alveolitis</li> <li>• Atípusos pneumonia</li> <li>• A tüdő primer lymphomája</li> <li>• Tüdő hiperszenzitivitás</li> <li>• Kiterjedt szövetközi amyloidosis, nem gyakori, de rossz prognózisú.</li> </ul>
Vese és a húgyhólyag tünetei 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krónikus intersticiális ciszták</li> <li>• A hólyagfal steril krónikus, infiltrációs gyulladása.</li> <li>• Tubulointersticiális nephritis- főleg a fiatalabb betegek érintettek, nem vezet veseelégtelenséghez.</li> <li>• Glomerulonephritis membranosus, jellegzetesen a SS késői szakaszában jelentkezik, rossz prognózisú. A korai felismerés és kezelés kulcsfontosságú.</li> <li>• Vesekő</li> </ul>
Lymphoproliferatív betegségek 5 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alacsony vagy közepes malignitási potenciál jellemzi.</li> </ul>

### 1.1.3 Keratoconjunctivitis sicca

A SS egyik vezető tünete a szemszárazság vagy xerophthalmia. A csökkent könnytermelés miatt csökken a könny védő és nedvesítő funkciója, a könnyfilm instabillá válik, ennek következtében a szem kiszárad és ez kötőhártya- vagy szaruhártyagyulladásához, mirigyduzzanathoz vezethet. Hatására a szemben égő, viszkető érzés jelentkezik. A betegek gyakran számolnak be idegentest-érzésről. Photophobia jelentkezik, így az erős fényt kerülik az érintett páciensek, a szem fáradékonyabbá is válik. Alacsony páratartalom és füst jelenlétében a tünetek fokozódnak. A tüneteket a **2. táblázat** foglalja össze. A xerophthalmiát, azaz a szemszárazságot és a keratoconjunctivitis siccat (KCS) gyakran szinonimaként használják az irodalomban. A szemszárazság egy összefoglaló szubjektív tünetegyüttes, melyet a könnyfilm vagy szemfelszín változása okoz. A KCS pedig a szemszárazság egy speciális fajtája, amelyet a könnytermelés objektív mennyiségi vagy minőségi változása jellemez (16). A betegség során a könnymirigyek szimmetrikus megduzzadása (**1. ábra**) is felléphet (17, 18).

**2. Táblázat: Szemészeti tünetek összefoglaló táblázata (18)**

<b>Szemészeti tünetek</b>	vörösség égő, viszkető érzés idegentest-érzés photophobia kontaktlencseviselési nehézségek szemfáradás cornea fekélyek
---------------------------	--



**1. Ábra: Sjögren-szindrómás beteg könnymirigyduzzanata (Saját képanyag)**

#### 1.1.4 Xerostomia, hyposalivatio

A hyposalivatio és a xerostomia kifejezéseket még napjainkban is gyakran felváltva, vagy helytelenül használják. Valójában azonban két különböző fogalomról van szó, melyek nem használhatóak egymás szinonimájaként. A nyáltermelés csökkenése objektíven mérhető, melynek határértéke 0,1 ml/min, az ezzel egyenlő és ez alatt lévő értékeket hyposalivationak nevezzük és kórosnak tekintjük (1). A nyál hiányának, a szájszárazságnak a szubjektív érzetét nevezzük xerostomiának. Ilyen esetben sokszor nem beszélhetünk tényleges nyálmennyiség csökkenésről. A tünet oka gyakran a nyál konzisztenciájának változása, például mucinosusabbá válása, de emellett más tényezők is szerepelhetnek az okok között. Emiatt elengedhetetlenül fontos a szájszárazság objektív módon történő meghatározása (19). A szubjektív panaszok felmérésére különböző kérdőívek és az alapos anamnézis ad lehetőséget.

A normál nyugalmi nyáltermelés kevert nyál esetén 0,3-0,4 ml/min, melyet a kis- és nagynyálmirigyek secretuma, valamint a gingivális sulcus folyadék együttesen tesznek ki (20, 21). Egészen 1967-ig nem volt standardizált módszer a nyál mennyiségének mérésére, amikor is Bertram egy 50 fős vizsgálatban leírta a szájszárazság tüneteit (22). Jelenleg az 1988-ban Sreebny és munkatársai által leírt protokollt használjuk a nyugalmi kevert nyálmennyiség mérésére. A nyáltermelést több tényező is befolyásolja, például a test hidratáltsági foka, a testhelyzet, a fényviszonyok, a napszak, a bioritmus, a pszichés állapot, a fizikai megterhelés, különböző mechanikai ingerek (rágás-, íz- és szagingerék), a dohányzás, az elfogyasztott táplálék (kávé, energitalok, tea), a kor, a nem, egyes gyógyszercsoportokba tartozó gyógyszerek rendszeres szedése, a nyálmirigyeket érintő elváltozások, behatások, illetve nőknél bizonyos hormonális hatások (menarche, menopausa). A kor előre haladtával a nyálmirigy acinusai szerkezeti változáson, degeneráción mennek keresztül, számuk csökken, továbbá az acinusok atrophiaja figyelhető meg. Helyüket zsírsejtek és fibrovascularis szövet veszi át, így nyáltermelésük csökken (23).

Az antikolinerg (antimuszkarinos), anti-adrenerg vagy szimpatomimetikus hatású gyógyszerek a nyáltermelés zavarát, csökkenését okozhatják. Egy 2017-es publikációban a szerzők több, mint 40 gyógyszerkategóriát azonosítottak, amelyek közül több mint 400

gyógyszert tekintettek xerogennek, tehát xerostomiát okozónak (24). A belgyógyászati alapbetegségek kezelésére leggyakrabban felírt gyógyszerek 80%-ának szedése csökkent nyáltermelést eredményez. A hyposalivatio előfordulása és súlyossága egyenesen arányos a beteg által szedett gyógyszerek számával. Egy tanulmány alapján a 65 év feletti betegek 88%-a szedett 1, 76%-a 2, 37%-a pedig 5 vagy több vényköteles gyógyszert. A gyógyszercsoportok közül az antihypertensív szerek, az antidepresszánsok és az antihisztaminok okoznak a legtöbbször csökkent nyáltermelést (25).

A fej-nyaki daganatok sugárkezelése során a kis- és nagynyálmirigyek gyakran a sugárkapun belülré kerülnek, mivel a primer tumorok helye és kiterjedése, valamint a nyirokerek útja a nyálmirigyek közvetlen közelében van. A nyál mennyiségében és összetételében a besugárzás után korán bekövetkező változások arra utalnak, hogy a nyálmirigy egy azonnal reagáló szövet. A kezelési mezőn belül elhelyezkedő nyálmirigyek sugárterhelése már a kezelés első hetében a mirigyműködés nagymértékű csökkenését eredményezi, és további nyáltermelés-csökkenés következik be a terápia későbbi szakaszában, a nyál mennyisége ilyenkor már alig mérhető. A parotis és submandibularis mirigy kritikus dózishatára alig kevesebb, mint 40 Gy. A fej-nyaki régióban a legtöbb sugárkezelés ezt a határt meghaladja. A nagy dóziséű sugárterápiát követően a nyál mennyiség csökkenése akár több hónappal a sugárkezelés befejezése után is megfigyelhető, mivel a sugárkezelés a nyálmirigy szövetének progresszív, visszafordíthatatlan elváltozását okozza. A besugárzás a nyáltermelő acinaris sejtek elvesztéséhez és a kivezetőcső rendszer funkcionális károsodásához vezet, bár morfológiailag a ductus rendszer többnyire ép marad (26).

Dehidrált állapotban (exsiccosis) a nagymértékű folyadék- és elektrolitvesztés, illetve elégtelen mennyiségű folyadékbevitel esetén a nyáltermelés is lecsökken. Ilyen állapot fiziológiásan (stressz, fokozott fizikai aktivitás, izzadás) vagy kórosan (vomitus, diarrhoea, lázas állapotok, stb) is előfordulhat, súlyossága a folyadékvesztés mértékétől függ. Ezen állapot sok esetben reverzibilis (27).

A nyáltermelés csökkenése számos autoimmun betegség tünete. A SS-ban az egyik legjellemzőbb tünet a hyposalivatio, mely a kis- és nagynyálmirigyek csökkent működése miatt alakul ki. A hyposalivatio mellé xerostomia is társulhat, szájszárazságban szenvedő

pácienseknél pedig számos orofaciális sicca tünet figyelhető meg. Ezek közül a szájüreget érintő szárazság-tüneteket a **3. táblázat** foglalja össze. A SS kezdeti stádiumában a nyál mennyisége kielégítő, később a folyamat előrehaladtával a száraz, égő érzés egyre kifejezettebbé válik. A szájfenék nyáltoácsája eltűnik, és lassan a szájszárazság állandósul és a beszéd is nehézkessé válik. A száj nyálkahártyáján erythema jelenik meg, a nyelv simává, depapillálttá vagy barázdálttá válik melynek talaján gyakorta alakul ki gombás fertőzés, melyet a **2. és 3. ábrán** is megfigyelhetünk.(28) Az állandó sűrlődés következtében fekélyes foltok alakulhatnak ki (1, 29, 30).

A magyar lakosság körében végzett eddigi tanulmányok alapján a lakosság mintegy 29-34%-a szenvedhet szájszárazságtól és a hozzá kapcsolódó sicca-tünetektől (1).

3. Táblázat: Az intraoralis szárazság-tünetek összefoglaló táblázata.(28)

<b>Szájüregi sicca tünetek</b>			
<b>fogazat és a parodontium tünetei</b>	<b>nyelvet érintő tünetek</b>	<b>ajak és orális nyálkahártya tünetei</b>	<b>egyéb tünetek</b>
caries (fognyaki harmad cirkuláris cariese)	lingua scrotalis	fénytelen, redőzött nyálkahártya	halitosis
parodontitis	sebesedés, fekélyek	apró nyálkahártya sérülések	fokozott fertőzési hajlam
fog erosio	nyálkahártya atrophia, depapillatio	kemény szájpad erythemás elváltozása	beszéd nehézség
	hipogeuzia, ageuzia	mucositis	szimmetrikus vagy aszimmetrikus parotis duzzanat
	glossitis, vörös, száraz, fájdalmas égő, csípő érzés	candida albicans fertőzések	dysphagia, táplálkozási nehézségek, nehezített falat képzés
		cheilitis angularis	fogsorviselési nehézségek





**2. Ábra:** Sjögren-szindrómás páciens depapillált nyelve cheilitis anguláris, candidiasis  
(Saját képanyag)



**3. Ábra:** Sjögren-szindrómás beteg barázdált nyelve, cheilitis angularis (Saját képanyag)

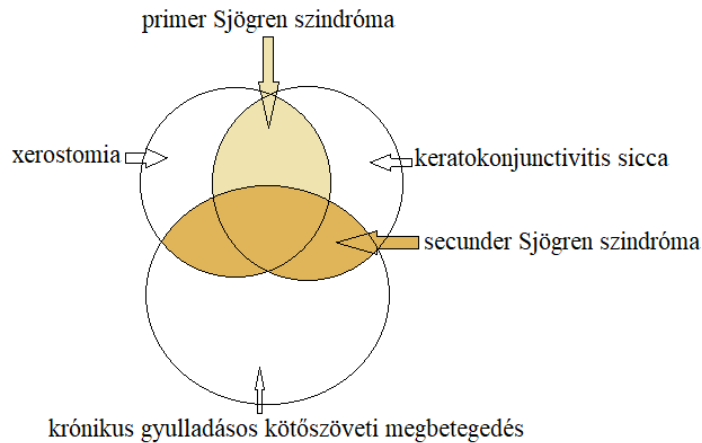
## 1.2 A Sjögren-szindróma diagnosztikus kritériumrendszere és annak problematikája

A SS diagnosztikai nehézségeinek egyik oka, hogy különböző időben, különböző névvel illették a tünetegyüttest és több név is használatban volt mind a szakirodalomban, mind az orvosi társadalomban. Ez még sokszor ma is megfigyelhető, így nehezítve és késleltetve a tényleges diagnózis kimondását. A Sjögren-szindróma történelme 1933-ra nyúlik vissza, mikor Henrik Sjögren, svéd szemészorvos publikációjában 19 beteg bevonásával megállapította, hogy a szemszárazságban szenvedő betegek nagy többségének ízületi tünetei és más szisztémás rendellenességei is vannak. A jelenséget keratoconjunctivitis sicca nevezte el. A cornea és a conjunctiva defektusainak kimutatására több módszert kipróbálva jött rá, hogy az 1% rose bengal festék a legalkalmasabb (31), amit a mai napig is használnak a SS diagnosztikában. Sjögren előtt több orvos is összefüggéseket talált a szemszárazság és más generalizált betegségek között. Először 1882-ben Leben vetette fel a lehetséges összefüggést a heidelbergi szemészeti kongresszuson, majd 1889-ben Fischer tett említést a filamentalis keratitis és az arthritis között. Ugyanebben az időben Hadden publikált összefüggést a szájszárazság és szemszárazság között, aminek következtében bevezette a xerostomia fogalmát a szájszárazságra. 1927-ben Mulock Houwer egyértelmű összefüggést talált az arthritis és a filamentalis keratitis között. 1888-ban Mikulicz egy esetbemutatót publikált, melyben a parotis, a submandibularis mirigy és a könnymirigy duzzanata volt megfigyelhető. A beteg halálát követően a mirigyeket mikroszkópos vizsgálatnak vetette alá (32). 1926-ban Gougerot három esetet közölt, melyben a betegeknek szem-, száj- és vaginaszárazsága volt, így sokáig Franciaországban a betegséget Gougerot- vagy, Gougerot-Sjögren kórnak nevezték (31). 1953-ban Morgan és Castleman a nyálmirigyek hisztopatológiai vizsgálata során összefüggést talált a Leber, majd Sjögren által leírt és a Mikulicz betegség egy ugyanazon betegség különböző tüneteivel. 1936-ban Von Groß nevezte el a betegséget Sjögren-szindrómának. (32) A második világháború idején a betegség még mindig több néven volt megtalálható, mint sicca szindróma, sicca szindróma plusz, Sjögren sicca, száraz Sjögren, Gougerot, Gougerot-Sjögren-kór, Sjögren-kór és száraz-sicca-Sjögren kór (31), melynek háttérében a több fajta kritériumrendszer használata és az adott területenként használatos elnevezés állhatott.

A mai napig párhuzamosan több nevet is használnak a betegségre, és folyamatosan fejlődik a tünetegyüttes nevezéktana. A Sjögren Foundation szorgalmazza a Sjögren-kór elnevezést, mert a szindróma olyan tünetek és jelek összességét jelöli, melyek egy kóros folyamathoz kapcsolódnak függetlenül a patogenezistől, valamint a betegek számára a szindróma megnevezés gyűjtőnévként hathat, és nem egy bizonyos kór megnevezésére (33). A betegségek nemzetközi osztályozási rendszerében (ICD- International Classification of Diseases) a kódok között is a mai napig megtalálható és szinonimaként használatos a betegség kódolására a szárazszem szindróma (DES- dry eye syndrome), szárazszem betegség, diszfunkcionális könnyeszindróma, sicca szindróma és a Sjögren-szindróma elnevezés. A Mikulicz szindróma, melyet a fültömirigy- és könnymirigy-megnagyobbodás jellemez, szintén előfordul szinonimaként a szakirodalomban, főleg a régebbi publikációkban. Magyarországon az M3500 BNO kódot használják a betegség jelölésére, melynek megnevezése Sicca szindróma [Sjögren]. Az így használt BNO kód a Sicca szindróma és a SS BNO kódja is, vagyis két külön betegséget is egyszerre jelöl. Sicca szindrómában csak szárazság tünetek (xerostomia, xerophthalmia) vannak jelen, míg a SS egy autoimmun poliszisztémás betegség, melynek az egyik tünete a hyposalivatio és a keratoconjunctivitis sicca. A SS diagnosztikai nehézségét nem csak az évtizedek alatt változó nevezéktan, de a változó diagnosztikai kritériumrendszerek is nehezítik. A diagnosztikus kritériumrendszerek áttekintésével ez a probléma jobban átláthatóvá válik.

Az 1977-78-ban megfogalmazott Koppenhágai Kritériumrendszer alapja, hogy az objektív tesztekre és nem a szubjektív tünetekre akartak támaszkodni. Az új kritériumrendszert 1986-tól kezdték el alkalmazni. A pSS azoknál a betegeknél kimondható ki akiknél egyidőben van jelen a keratoconjunctivitis sicca és a xerostomia, abban az esetben, ha egyetlen nemzetközileg elfogadott kritérium sem teljesül egyetlen krónikus gyulladással kötőszöveti megbetegedésre sem (pl: RA, SLE, PSS). Amennyiben másik szisztémás kötőszöveti megbetegedése is jelen van a páciensnél és azmellé KCS vagy xerostomia társul, akkor már sSS-ről beszélünk. A kritériumrendszert grafikusán a **4. ábra** foglalja össze (34). A pSS akkor mondható ki, ha a következő három tesztből kettő pozitív: nyugalmi kevert nyálszekréció ( $\leq 1,5$  ml/15min), sialoadenitis diagnózis a kisnyálmirigy biopsziában ( $> 1$  lymphoplasmocitás infiltráció a mikroszkóp látóterében), nyálmirigy scintigraphia pozitivitás. A KCS állapítható meg, ha a következő három

tesztből kettő pozitív: Schirmer teszt ( $\leq 10$  mm / 5 min), könnyfilm felszakadási idő (BUT) ( $\leq 10$  sec), pozitív kötőhártya festődés (OSS) a van Bijsterveld skála szerint ( $\geq 4$ ; tartomány: 0-9) (34).



**4. Ábra:** A Koppenhágai kritériumrendszer (34)

Az 1986-os Japán kritériumrendszer négy pontból állt, amit 1999-ben átdolgoztak: szövettani vizsgálat, szájüregi vizsgálat, szemészeti vizsgálat és szerológiai vizsgálat. A kritériumrendszer alapján a SS diagnózis akkor állítható fel, ha a betegnél a 4 vizsgálatból legalább kettő pozitív eredménnyel zárul:

- 1: Kisnyálmirigy- vagy könnymirigy biopszia (pozitív, ha  $> 50$  lymphocyta infiltrátum /  $4 \text{ mm}^2$ ).
- 2: Sialographia vagy stimulált sialometria teszt ( $\leq 10$  ml/10 min vagy Saxon teszt:  $\leq 2$ g/min) és nyálmirigy scintigraphias vizsgálat. A sialographias lelet pozitív Rubin és Holt szerint, 1 mm-nél kisebb átmérőjű, kis pontszerű, diffúz, az egész mirigyben eloszló árnyékok megléte esetén. Két pozitív leletre van szükség a három vizsgálmódszer közül.
- 3: Szemészeti vizsgálat, mely Schirmer teszt és rose-bengál-teszt, vagy a Schirmer teszt és a fluoreszcein festéssel végzett könnyfilmfelszakadási idő vizsgálat (BUT) kombinációjából áll.

4: Immunszerológiai vizsgálat, melyben az anti-Ro/SS-A antitest vagy az anti-La/SS-B antitest pozitívítást mutat ki (35, 36).

Az 1986-os előzetes „görögországi Sjögren kritériumrendszerben” a tesztek 2/3-ának kellett pozitívnak lennie, melyek a következők: szubjektív panaszok által meghatározott xerophthalmia, Schirmer teszt ( $\leq 5$  mm/5 min) vagy pozitív kötőhártya rose-bengal festés (OSS), szubjektív panaszok által meghatározott xerostomia és parotis szekrécióna ( $\leq 1$  cm<sup>3</sup>/5 mm/mirigy), valamint parotis megnagyobbodás az anamnézisben és a kis nyálmirigyek szövettani vizsgálata ( $\geq 2$  kereksejtes infiltrátum a Tarpley osztályozás szerint) (37).

Az 1986-os Kaliforniai kritériumrendszerben a következőket fogalmazták meg a SS diagnózis feltételeként (31) :

- KCS, mely lehet szubjektív tünetek által, Schirmer teszt, szaruhártya károsodás van Bijsterveld szerinti pontozással, vagy fluorescein vizsgálattal.
- Xerostomia, mely kimondható a szubjektív tünetek megléte alapján és a csökkent stimulált nyálfolyás (parotisból 3 percen keresztül) alapján.
- Patológiás elváltozás a nyálmirigy biopsziában (focus score  $\geq 2 / 4$  mm<sup>2</sup>).
- Autoantitestek megléte a vérben: ANA, IgM-RF, anti-SSA, anti-SSB.

Annak érdekében, hogy uniformizálják a különböző kritériumrendszereket 1990-ben egy átfogó vizsgálatot indítottak Európában. Így az 1993-ban javasolt kritériumrendszerben hat diagnosztikai kategóriát fogalmaztak meg.

Az első csoportban a szubjektív szemészeti panaszokat definiálták, melyeket három kérdés formájában fogalmaztak meg. A háromból legalább egy pozitív válasz szükséges a diagnózis felállításához:

a, Van-e naponta jelentkező, tartósan panaszt okozó szemszárazsága, mely több, mint 3 hónapja tart?;

b, Szokott szűrni a szeme, mintha homok lenne benne?

c, Naponta több mint 3 alkalommal használ műkönnyet?

A második csoportban a szubjektív szájúregi tünetekre kérdeztek. Szintén a háromból egy pozitív válasz esetén tekinthető pozitívnak a szájszárazság:

a, Van-e naponta jelentkező, több mint 3 hónapja fennálló szájszárazsága?

b, Volt-e felnőtt korában többször jelentkező, tartósan fennálló nyálmirigy duzzanata?

c, Gyakran iszik folyadékot száraz ételek fogyasztásakor?

A harmadik csoportban két objektív teszt elvégzésének eredményét vették figyelembe, melyből legalább az egyikre adott pozitív válasz számít.

a, pozitív Schirmer-I teszt ( $\leq 5$  mm/ 5 min);

b, pozitív kötőhártya festődés rose-bengallal (OSS) ( $\geq 4$ , a van Bijsterveld skála szerint)

A negyedik kategóriában a hisztopatológiai eredményeket vették figyelembe. Pozitív a vizsgálat amennyiben a focus score  $\geq 1$  a kisnyálmirigy biopsziás mintában. (A focus fogalma:  $\geq 50$  lymphocytá agglomerátum a látótérben,  $4 \text{ mm}^2$  nyálmirigy szövetben.)

Az ötödik kategóriában a nyálmirigyek érintettségének a scintigraphias, a parotis sialographias vizsgálata és a nyugalmi nyálszekréció mérése ( $\leq 1,5$  ml 15 perc alatt) szerepelt. A három vizsgálat közül legalább az egyik pozitív eredménye esetén teljesül a kritérium.

A hatodik kategóriában a Ro/SS-A vagy La/SS-B autoantitestek, az antinukleáris antitestek (ANA) és a reumatoid faktor (RF) meglétét vizsgálták a szérumban. A három vizsgált csoportból legalább egy legyen igazolható a diagnózis felállításához. A kizáró kritériumok között szerepelt a már meglévő lymphoma, szerzett immundeficiens szindróma, sarcoidosis és graft-versus-host betegség.

A vizsgált személyek tükrében elmondható volt, hogy amennyiben az előzőekben felsorolt hat kritériumból három teljesül, magas szenzitivitás (99,1%) értéket kapunk, de alacsony specificitást (57,8%). Ez egy alap bekerülési kritériumnak megfeleltethető volt. Bár elmondható, hogy ha a 6-ból már 4 kritérium teljesül (immunserológiában csak az

anti-Ro/SS-A és az anti-La/SS-B fogadható el), kellően szenzitív (93,5%) és eléggé specifikus maradt ahhoz, hogy felhasználható legyen a pSS diagnózis kimondására (38).

A Sjögren's Syndrome Foundation szorgalmazta, hogy az európai gyakorlatban használt Európai Kritériumokat a nemzetközi reumatológiai közösség befogadja, mint a jelenleg legjobban használható klasszifikációs kritériumot SS-ban. A klasszifikációs rendszer átvizsgálása során azt az amerikai tapasztalatokkal és észrevételekkel egészítették ki. Az Amerikai Európai Konszenzus Csoport (AECG - American–European Consensus Group) az alábbiakat javasolta, hogy precízebb és könnyebben használható legyen: a Schirmer-I tesztet anesztézia nélkül végezzék el, sok országban a rose-bengal teszt nem elérhető, így a lisszamin-zöld használatát ajánlották a kötőhártya sérülések festésére. Végül a pozitív parotis sialografiát a Rubin és Holt szerinti rendszert használva diffúz sialectasiának kell leírni, illetve a pozitív scintigraphiat késleltetett felvételnél kell tekinteni a nyomjelző anyag időben eltolódott szekréciója miatt. A Konszenzus Csoport továbbá javaslatot tett a kizáró kritériumok átdolgozására is. Az antikolinerg gyógyszerek használatát nem javasolta a kizáró okok között, sőt az antidepresszáns, antihypertenzív és paraszimpatolitikus gyógyszerek felvételét is javasolta, valamint a fej-nyak régiót ért sugárzás kritérium is felvételre került, a sialoadenosis pedig törlésre, továbbá az aktív hepatitis C vírusfertőzést is a kizáró kritériumok közé tette (39).

Több kritériumrendszer is lett publikálva, de egyik sem lett jóváhagyva az American College of Rheumatology (ACR) vagy az European League Against Rheumatism (EULAR) által. Bár az AECG kritérium rendszer elődeinél specifikusabb volt, mégis a szubjektív tünetek bekerülése és az egymástól eltérő, alternatív, objektív tesztek megkérdőjelezték a használatát. A Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) célja az volt, hogy kidolgozzon egy új kritérium rendszert annak érdekében, hogy standardizált tesztek által gyűjtött adatok alapján lehessen felállítani a SS diagnózist. Ezen kívül célként fogalmazódott meg, hogy a világ reumatológus szakmai szervezetei is jóváhagyják, ezáltal hitelesítsék és szabványosítsák a vizsgálatokat. A SICCA vizsgálataiban részt vevő 7 reumatológusból 6 egyetértett abban, hogy a pozitív anti-SSA és/vagy anti-SSB a SS legspecifikusabb markere, illetve a többségük úgy vélte, hogy pozitív RF és ANA titer  $\geq 1:320$  kielégítően helyettesíti a negatív anti-SSA-t és/vagy

anti-SSB-t. Mind a hat résztvevő személy egyetértett abban, hogy az lisszamin-zöld vagy fluorescein használatával vizsgálható szaruhártya sérülések (OSS), mely a legjobban reprezentálja a SS szemészeti problémáját ( $OSS \geq 3$ ). A résztvevő hét, orális medicinában jártas orvos egyetértett abban, hogy a kisnyálmirigy biopsziás mintában megállapított focus score  $\geq 1$  fejezi ki a legjobban a nyálmirigyek érintettségét, illetve sem a nyugalmi nyálszekréció, sem a stimulált parotis szekréciós vizsgálat önmagában nem alkalmas a SS megállapítására. Így a kritériumrendszerbe a pozitív szérum anti-SSA és/vagy anti-SSB (vagy pozitív RF és ANA titer  $\geq 1:320$ ),  $OSS \geq 3$  és a kisnyálmirigy biopsziás mintában megállapított focus score  $\geq 1$  került be. 13 bizottsági tag (a tagok 62%-a) nem értett egyet, míg négy (a tagok 19%-a) egyetértett azzal, hogy a SS előzetes kritériumainak a fenti objektív tesztek közül mind a háromnak teljesülnie kell. Abban 100%-os egyetértés volt, hogy az SS előzetes osztályozási kritériumait nem lehet a 3 objektív teszt közül csak 1-re korlátozni. A kizáró kritériumok közé pedig felvételre került az IgG4-hez kapcsolódó betegség (40).

A 2012-es SICCA által bevezetett kritérium rendszert csak az American College of Rheumatology (ACR) hagyta jóvá. Így a 2016-os felülvizsgálat célja az volt, hogy mind az ACR mind az EULAR által jóváhagyott kritériumrendszer készüljön el, mely a pSS-ra kellően specifikus. A kidolgozott kritériumrendszer még egyértelműbb, és csak az objektív adatokat veszi figyelembe a diagnózis felállításához (41). Az ACR-EULAR Diagnosztikus kritériumrendszer (2016) öt objektív tünetre támaszkodik, melyek az anti-SSA/Ro pozitivitást, a focalis lymphocytás sialadenitist (FS), a szaruhártya festődést (OSS-ocular staining score), a pozitív Schirmer tesztet és nyugalmi nyáltermelést veszik figyelembe, melyben minden pozitív vizsgálathoz egy számértéket rendeltek (1 vagy 3). A kritériumrendszert alapján elvégzendő vizsgálatokat, azok pontértékeit és a kizárósi kritériumokat a **4. táblázat** foglalja össze. Amennyiben a számok összege eléri vagy meghaladja a négyet ( $x \geq 4$ ) a SS diagnózis kimondható. A kisnyálmirigy biopszia és az a-SSA/Ro antitest pozitivitás a legnagyobb értéket kapta, vagyis 3 pontot. A pozitív OSS legalább az egyik szemén, melynek során  $\geq 5$  hámszárnycellát detektálnak réslámpa vizsgálattal lisszamin zöld vagy fluorescein festést követően a van Bijsterveld skála szerint értékelve, valamint a pozitív eredményű Schirmer teszt 1-1 pontot kapott. A szemészeti vizsgálatoknak legalább az egyik szemén pozitívan kell teljesülnie.



Amennyiben a nyugalmi kevert nyáltermelés  $\leq 0,1$  ml/min, szintén 1 pontot jelent (42). Kiemelendő, hogy a kritériumok csak azokra a betegekre alkalmazhatók, akiknek legalább egy szem- vagy szájszárazság tünete van. Ezt a következő kérdésekkel állapíthatjuk meg (a kérdésekre minimum egy pozitív válasz szükséges): Van-e naponta jelentkező, tartósan panaszt okozó szemszárazsága, mely több mint 3 hónapja tart? Szokott-e szűrni a szeme, mintha homok lenne benne? Naponta több mint 3 alkalommal használ műkönnyet? Van-e naponta jelentkező több, mint 3 hónapja fennálló szájszárazsága? Gyakran iszik folyadékot száraz ételek fogyasztásakor? A kizárási kritériumok közé a fej-nyak régiót ért sugárterápia, aktív hepatitis C infekció (pozitív PCR-rel), szerzett immundeficiens állapot, sarcoidosis, amyloidosis, graft versus host betegség, IgG4-hez kapcsolódó betegség tartozott. A kritériumrendszer kimondta, hogy a hisztopatológiai minták elemzésénél a Daniel et al. által 2011-ben leírt metódusát kell követni egy tapasztalt patológusnak, az OSS a Witcher et al. által 2010-ben leírtak szerint kell elvégezni és a van Bijsterveld féle skálát kell alkalmazni, melyet van Bijsterveld 1969-ben írt le, a nyugalmi nyálszekréció meghatározására pedig Navazesh and Kumar 2008-ban leírt metódusát kell használni (40).

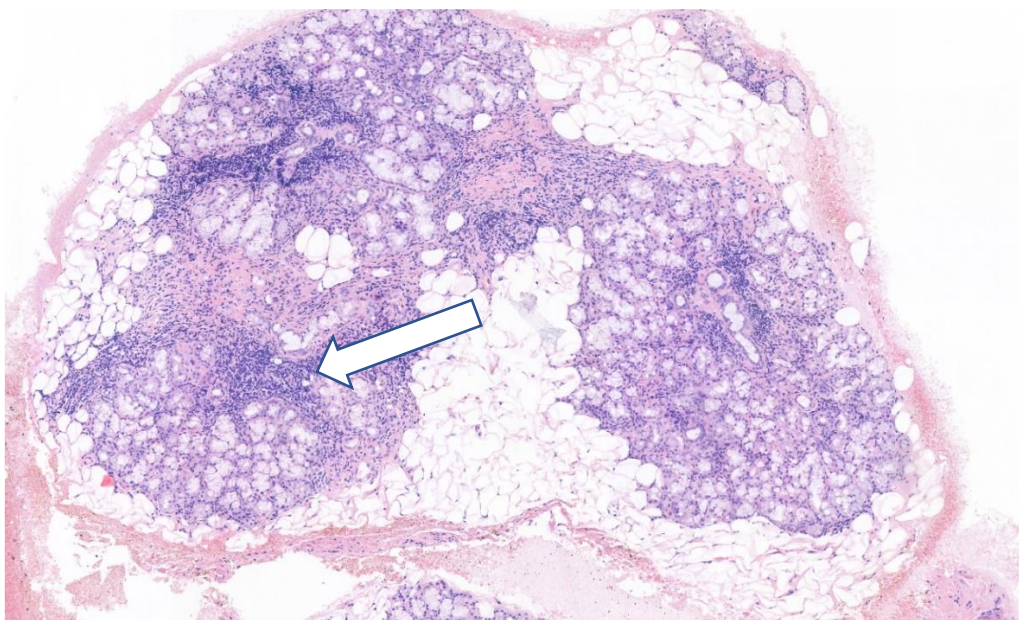
**4. Táblázat:** Az ACR-EULAR kritériumrendszere szerint elvégzendő vizsgálatok a Sjögren-szindróma diagnózisának megerősítésére (41)

ACR-EULAR diagnosztikai kritériumok Sjögren-szindrómában		
Anti-SSA/Ro antitest	3 pont	Ha a pontok összege $\geq 4$ , a Sjögren-szindróma megállapítható.
kisnyálmirigy focalis lymphocytás sialadenitis, FS: focus score $\geq 1$ focus/4 mm <sup>2</sup>	3 pont	
OSS $\geq 5$ per szem	1 pont	
Schirmer teszt: $\leq 5$ mm/5 min	1 pont	
Sialometria $\leq 0,1$ ml/min	1 pont	
<b>Kizárási kritériumok:</b> fej-nyak régió sugárkezelése a kórtörténetben, aktív hepatitis C fertőzés (pozitív PCR), sarcoidosis amyloidosis, graft versus host betegség, IgG4-hez kötött betegség		

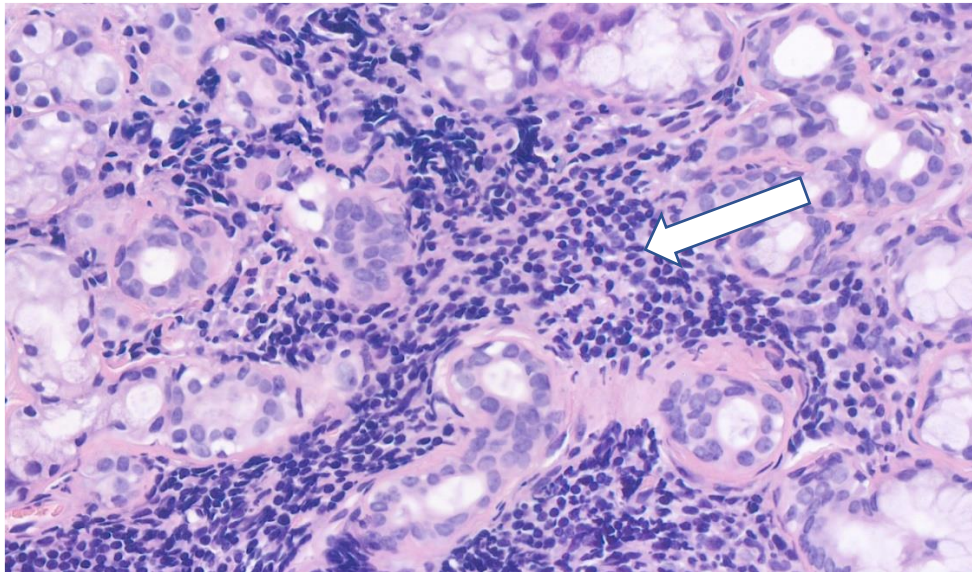
A SS diagnosztikus kritériumrendszerének változásával a diagnózis kimondásának kritériumai egyre szigorúbbá váltak. Míg a korábbi rendszerek az orofaciális tünetek megléte esetén már kimondták a SS diagnózisát a legújabb rendszer az objektíven igazolható inkább szisztémás tünetekre támaszkodik. Jelenleg a legtöbb immunológus a 2016-os ACR/EULAR kritérium rendszert használja a SS megállapítására. Bár a szigorú és egyértelmű diagnosztikai rendszer rendelkezésre áll, sok beteget a régi rendszer szerint megállapított SS-sként kezelnek, vagyis a már megkapott diagnózis nem kerül felülvizsgálatra az új rendszer alapján.

A kisnyálmirigyek a legtöbbet vizsgált szövetek a SS-ban, mivel a betegség nagy részében reprezentálják az autoimmun gyulladás jeleit, jól korrelálnak a nagy nyálmirigyekkel és mintavétel szempontjából egyszerűen, könnyen hozzáférhetőek, valamint a SS diagnózisának felállítását segítik (43). A kisnyálmirigy biopsziát 1968-ban Chisholm és Mason vezette be, a technikát később többen is módosították. (43)

A kisnyálmirigyek szövettani eltérései a lymphocytás beszűrődés a **5. és 6. ábrán** figyelhetőek meg.



**5. Ábra:** Hematoxilin-eozinnal festett metszet 2x1 mm nagyságú kisnyálmirigy, melynek állományában gócos atrophia, hegesedés, zsíros infiltráció és lymphocytákból álló gyulladásos beszűrődés figyelhető meg periductalisan és perivascularisan denz aggregátumok formájában. Számos focus (legalább 50 lymphocytából álló sejtcsoport) figyelhető meg, a focus score meghaladja az 1 focus/4 mm<sup>2</sup> értéket. 4-szeres nagyítás (Dr. Dezső Katalin egyetemi docens képanyaga, Semmelweis Egyetem I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, a kép felhasználásához a szerző hozzájárult)



**6. Ábra:** Hematoxilin eozinnal festett metszet. Egy focus nagyobb nagyítású mikroszkópos képe. A több mint 50 lymphocytából álló gyulladásos beszűrődés, a kisnyálmirigy acinusai és a kivezető ductusok között is megfigyelhető. 20-szoros nagyítás (Dr. Dezső Katalin egyetemi docens képanyaga, Semmelweis Egyetem I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, a kép felhasználásához a szerző hozzájárult)

### 1.3 A Sjögren-szindróma prevalenciája és incidenciája

Prevalenciának nevezzük a meghatározott betegségben szenvedő egyének arányát (előfordulási gyakorisága) a teljes népességben egy adott időpontban (44).

Incidenciának az egy adott időtartam (1 év) alatt újonnan keletkező esetek számát (általában) 100.000 főre vonatkoztatva (44).

A korábban leírtak alapján 1965 és 2002 között alkalmazott 11 különböző diagnosztikai kritériumrendszer miatt a betegség előfordulásának gyakorisága a teljes népességben nem egyértelmű (41). Az előfordulási arányok, mind a prevalencia, mind az incidencia adatok az irodalomban kontinensekre, etnikai csoportokra és országokra vonatkozóan változnak. Sokszor nehéz értelmezni a kapott értékek közötti különbségeket az eltérően alkalmazott kritériumrendszerbeli különbségek miatt. A tanulmányok némelyike konkrét életkorra összpontosít, ahol a betegség előfordulási gyakorisága magasabb vagy a betegpopuláció beválasztási kritériumai különbözőek a tanulmányok között. A következőkben a betegség prevalenciájára és incidenciájára vonatkozó nemzetközi szakirodalmi adatok szerepelnek. Maciel és mtsai 2017-ben a SS prevalenciáját 2,2-10,3/ 10 ezer főre becsülte (45), az incidenciát pedig egy korábbi közleményben 5,8/100.000 főre (46).

## 2. Célkitűzések, hipotézisek

1. Meghatározni Budapesten és a közép-magyarországi régióban (kb. 2,966 millió lakos) a Sjögren-szindróma arányát a sicca tüneteket mutató betegcsoportban annak érdekében, hogy az adathalmaz belső struktúrájára vonatkozó a vizsgálatok elvégzése után lehetővé váljon következtetéseket levonni a betegség hazai prevalenciája és incidenciája mélyebb ismeretének céljából.
2. Feltételezhető, hogy a regionális adathalmaz és az országos NEAK adatok között olyan adat egyezések találhatók, amelyek alapján az itt megfogalmazott következtetések országos kitekintésben is helytállóak.
3. További cél a regionális elemzések és az irodalmi, illetve országos vonatkozó adatok összevetése során, amennyiben valamelyik paraméter tekintetében jelentős eltérést állapítható meg, úgy előrevetíteni annak mélyebb magyarázatára vonatkozó további vizsgálatok szükségességét.
4. A különböző sicca-tünetekben szenvedő betegcsoportok (xerostomia, hyposalivatio, primer- illetve secunder Sjögren szindróma) nyugalmi kevert nyálszekréciós adatainak meghatározása és összehasonlítása.
5. A kisnyálmirigy biopszia mintavételi technikájának fejlesztése.

### 3. Módszerek

#### 3.1 Vizsgálatban részt vevő személyek

A vizsgálatban részt vevő személyek mindegyikének szájszárazság és/vagy szemszárazság panaszai voltak. A betegek a közép-magyarországi "HU1" ("NUTS-1" típusú) EU régióból beutalás révén kerültek a Szájszárazság Klinikai Munkacsoport szakrendelésére a Semmelweis Egyetem (SE) Fogorvostudományi Karán (FOK) az Orális Diagnosztikai Tanszéken és a Fogászati és Szájsebészeti Oktatói Intézetébe. A páciensek az Országos Mozgásszervi Intézetből (korábban Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, ORFI), a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájáról, a Budai Irgalmasrendi Kórházból, illetve a SE FOK Klinikáiról érkeztek, valamint a házi orvosok, a területi ellátó fogorvosok, szemészorvosok, bőrgyógyászok utalták szakvizsgálatra. A vizsgálat kizárási kritériumai megegyeztek a 2016-os ACR/EULAR kizárási kritériumaival, a SS diagnózis felállításához a 2016-os ACR/EULAR diagnosztikus kritériumrendszert használtuk, sSS állapotunk meg abban az esetben, ha a teljesült kritériumok mellett már diagnosztizált autoimmun betegség állt fent. A vizsgálatban szereplő betegek 2008 és 2015 között újonnan jelentek meg a szakrendelésen. Összesen 1076 fő adata került feldolgozásra, melyben a nemek aránya 80 fő (7%) férfi és 996 fő (93%) nő (16:249). Átlagéletkoruk  $53.6 \pm 15.3$  év volt a jelentkezés idején. A vizsgálatot egy eldöntendő kérdésekből álló általános anamnézis előzte meg. A részletesebb anamnézis felvétel a vizsgálat után történt, hogy a beszéd ne befolyásolja a nyugalmi kevertnyáltermelés eredményét.

A vizsgálat menete a következő volt:

- Általános és fogászati anamnézis felvétele
- Kérdőív segítségével a szubjektív sicca-tünetek meghatározása
- Sialometria segítségével a nyugalmi kevert nyálszekréció meghatározása
- Stomatoonkológiai szűrővizsgálat

- Kisnyálmirigy biopsziás mintavétel a Sjögren-szindróma igazolására, amennyiben a hyposalivatio igazolódott és/vagy az immunológus és a reumatológus szakorvos az általános tünetek alapján szükségesnek ítélte.

### 3.2 Szubjektív sicca tünetek meghatározása

A szubjektív szárazság és szemszárazság tünetek tisztázására és konkrét meghatározására a következő kérdéseket tettük fel a pácienseknek, amelyek egyúttal a korábban említett ACR-EULAR diagnosztikus kritériumrendszer részét képezik. A kérdőívet grafikusán a **7. ábra** foglalja össze.

№	KÉRDŐÍV A SZUBJEKTÍV SZEM- ÉS SZÁJSZÁRAZSÁG MEGHATÁROZÁSÁRA	✓	✗
1	Van-e naponta jelentkező, tartósan panaszt okozó szemszárazsága, mely több mint 3 hónapja tart?		
2	Szokott-e szűrni a szeme, mintha homok lenne benne?		
3	Használ-e naponta több, mint 3 alkalommal műkönnyet?		
4	Van-e naponta jelentkező több, mint 3 hónapja fennálló szájszárazsága?		
5	Gyakran iszik folyadékot száraz ételek fogyasztásakor?		
	<b>Amennyiben a páciens bármelyik kérdésre 'igen' választ ad, úgy a vizsgálat az objektív tünetek meghatározásával folytatódik.</b>		

**7. Ábra:** Kérdőív a szubjektív szem- és szájszárazság panaszok feltárására (Saját szerkesztés)

### 3.3 Nyugalmi kevert nyálszekréció meghatározása (sialometria)

A Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar Oktatási Centrumának Szájszárazság Klinikáján a Sreebny és munkatársai által javasolt módszer szerint (47) történt a nyugalmi kevertnyál mennyiségének meghatározása. A vizsgálat előtti 2 órában tartózkodni kell minden nyálstimuláló tevékenységtől, pl. folyadékbeviteltől, ételfogyasztástól, fogmosástól, dohányzástól, rágózástól, de a napi gyógyszereket nem



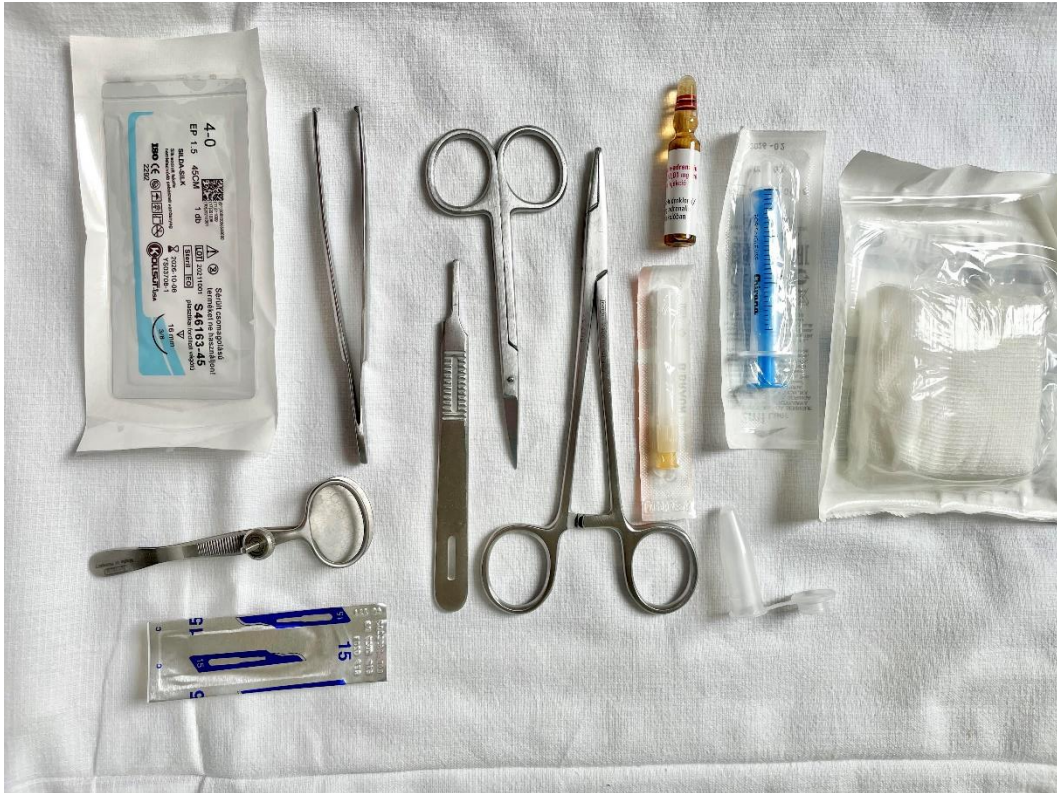
kell elhagyni. A nyáltermelés vizsgálatát minden esetben a délelőtti órákban végeztük (48). A betegek 5 percig ülve, nyugalmi helyzetben az összes nyálukat folyamatosan egy előre meghatározott tömegű tartályba ürítették. A mintákat elektronikus mérleg (Acculab scale VI-200; Acculab, Bradford, USA) segítségével mértük le. A mérések alapján, és feltételezve, hogy 1g nyál megfelel 1ml térfogatnak (49), a nyálszekréciót ml/min egységben fejeztük ki. Az összegyűlt nyálmennyiség tömegét lemérve egy percre viszonyítva, kapjuk meg az értéket. Az  $\geq 0,3$  ml/perc értéket normálisnak, míg a  $\leq 0,1$  ml/perc értéket hyposalivationnak tekintettük (1, 50). A **8. ábrán** látható az összegyűlt nyál mérése a betegellátás során használt mérlegen.



**8. Ábra:** Precíziós mérleg (Saját képanyag)

### 3.4 Kisnyálmirigy biopszia menete

A szövettani mintavételt (gll. labiales, Labial Salivary Gland=LSG) az anamnéziszfelvételt, a stomato-onkológiai szűrővizsgálatot és az általános fogászati vizsgálatot követően helyi érzéstelenítésben végeztük. A vizsgálatához használt eszközöket és anyagokat a **9. ábra** mutatja be. Az alsó ajak szárazra törlését követően az ajakon megjelenő nyálcseppek egyértelműen kijelölik a műtési területet. Inj. Lidocain-Adrenalin 20 mg/0.01 mg/ml oldatos injekcióval (Egis Gyógyszergyár Zrt., Budapest, Magyarország), a műtési területre infiltrációs érzéstelenítéssel 1 ml oldatot deponálunk. A biopsziavételt az általunk módosított biopsziás csipesz segíti, melyet a **10, 11. ábrán** láthatunk használat közben. Az eszköz lényegében egy felnagyított, szögtörött (kb 140 °) Desmarres-Chalazion fogó, melyet a szemészeti gyakorlatban árpa (hordeolum) eltávolítására használnak. A Desmarres-Chalazion fogót több méretben forgalmazzák és a kb. 8-12 mm nagyságúakat a szemészeti műtétek alkalmával használják. A műszer működő vége lehet kör és ovális alakú, nyele a legtöbbször egyenes enyhén íves kialakítású a megragadás megkönnyítése végett. A kisnyálmirigy biopszia alkalmával használt csipesz kb. 9,5 cm hosszú és 2 cm x 3 cm átmérőjű ovális működő véggel rendelkezik, melynek egyik része fenesztrált (51). A nem fenesztrált résznek köszönhetően a nyelvben található csavar meghúzásával az eszköz az alsó ajkat stabilizálja, kompresszálja az ereket, csökkentve ezáltal a vérzést a műtési területen, és az érzéstelenítő oldat eláramlásának lehetőségét a műtési területről. A szögtört nyelv megkönnyíti a lágyszövet eltartást, jó hozzáférést és rálátást biztosít a műtési területre, lerövidítve ezzel a beavatkozás időtartamát. A műszer anyaga rozsdamentes acél, melyre a kontaktallergiás reakció minimális. Hasonló csipesz használatát említi más irodalmi összefoglaló is, S-csipesz néven.



9. Ábra: Kisnyálmirigy biopsziához használatos eszközök (Saját képanyag)



10. Ábra: A módosított biopsziás csipesz (Saját képanyag)

Biopszia vétel során körülbelül 1-1,5 cm-es felületet, lineáris nyálkahártyametszést ejtünk az alsó ajak belső felszínén 15-ös szikepengével (B-Braun, Aesculap AG). Az ajak középvonalában kevesebb kis nyálmirigy található, így célszerű a metszést a középvonaltól kissé távolabb, attól 1-1,5 centiméterre ejteni. Ezt követően a nyálkahártya alatt, az ajak kötőszöveti rétege és a zsírszövet között tompán preparálva tárjuk fel a kisnyálmirigyeket. A mintavétel pillanatát a **12. ábra** szemlélteti. A nemzetközi irodalom többféle metszéstípust is leír, babér-, circularis- és lineáris metszés is ejthető.

A kivett nyálmirigy mintákat (5-7 lobulus) Eppendorf csőben 10 %-os formalinban fixáljuk (Eppendorf AG, Hamburg, Germany) és küldjük szövettani elemzésre. A szövettani mintát paraffinba ágyazzák és szánka mikrotómmal 5-12  $\mu\text{m}$  vastagságú metszeteket készítenek, melyek tárgylemezre úsztatnak, majd deparaffinálnak. A mintákat hematoxilin-eozin (HE) festés után fénymikroszkóppal vizsgálják több nagyításban. A szövettani minták elemzéshez során a focus score pozitív, ha legalább 1 lymphocita focus látható  $4\text{ mm}^2$ -en. A sebet 2-3 egyszerű csomós öltéssel zárjuk, HS-15 Supramid 3/0 (BBraun, Magyarország) nem felszívódó atraumatikus varróanyaggal. A műtétet követően varratszedésig fokozott szájhigiéne javasolt. Varratszedésre 1 héttel a beavatkozást követően kerül sor per primam gyógyulást követően. Az irodalom azonnali posztoperatív szövődmenyként a vérzést említi leggyakrabban, középtávú szövődmenyként pedig haematoma képződést, duzzanatot, fájdalmat, gyulladást, a seb felülfertőződését, a varratok szétnyílását és cheloidos gyógyulást ír le. Hosszú távú szövődmenyként az alsó ajak átmeneti vagy tartós érzéskiesése is előfordult (43, 51, 52) .



**11. Ábra:** Biopsziás csipesz felhelyezése az alsó ajakra (Saját képanyag)



**12. Ábra:** Mintavétel (Saját képanyag)

### 3.5 Szemészeti adatok gyűjtése

Szemészeti vizsgálat során a következő tesztek kerültek elvégzésre, amellyel a szemszárazság mértéke, a szemfelszín, illetve a szaruhártya károsodása állapítható meg:

Réslámpa vizsgálat során nagy nagyítással a szemfelszín állapotát vizsgálják. A SS részeként kialakult szemhéjszél-gyulladás esetén a szemhéjszél egyenetlen, vörös lehet, rajta tágult erek láthatók. A szemhéjban található mirigyek kivezető csövei elzáródnak, a szemhéjra gyakorolt nyomás hatására a mirigyekből a normálnál sokkal sűrűbb, sokszor „fogpaszta-szerű” váladék ürül. A szemhéjszél és a szemgolyó találkozásánál összegyűlt könnyűsáv, az ún. könnyemeniscus vastagságából következtetni lehet a könnytermelés mértékére. SS-ban ez jelentősen csökkent. Normális körülmények között a kötőhártya teljesen sima, míg szemszárazság esetén az alsó szemhéjszél felett redőket vet (un. szemhéjszéllel párhuzamos kötőhártya-redők, lid paralel conjunctival folds, LIPKOF).

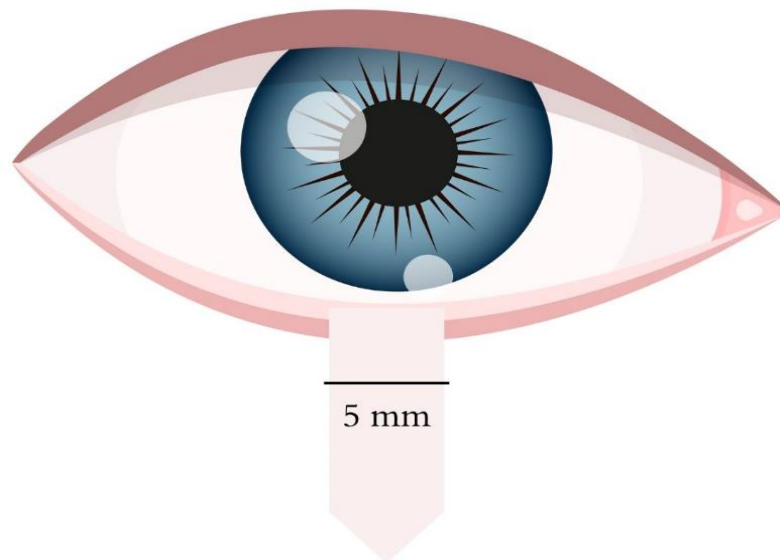
Szemvizsgálat során fluorescein festékkel mérhető volt a könnyfilm-felszakadási idő (break-up time, BUT). Nyitott szemmel, pislogás nélkül réslámpa segítségével figyelendő, hogy mennyi idő elteltével alakulnak ki száraz, könnyel nem borított foltok a szaruhártyán. A BUT normál értéke legalább 10 másodperc.

Schirmer teszt során a könnytermelés mértékét és mennyiségét mértük. Egy 5 mm széles szűrőpapírcsíkot helyeztünk az alsó szemhéjhoz. Vizsgálat közben a beteg becsukta a szemét vagy felfele nézett, az 5 perc alatt benedvesedett rész hosszát rögzítettük. A vizsgálatot grafikus formában a **13. ábra** szemlélteti. Normál értéke  $\geq 5$  mm/5 min.

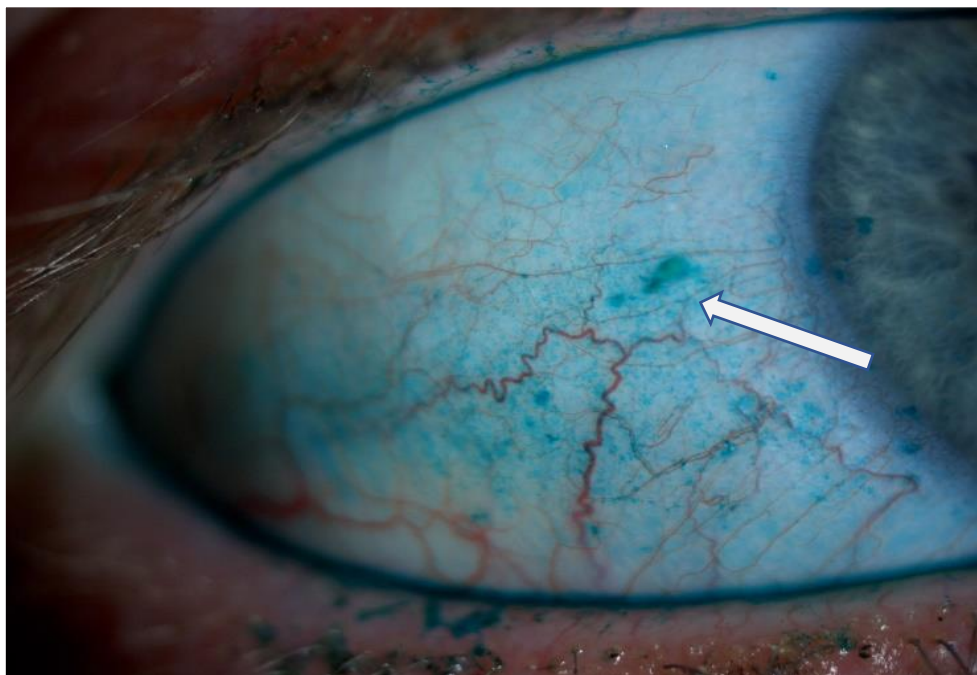
A szemfelszín festődésének vizsgálata bengál vörös vagy lisszamin zöld festék segítségével történt. A festés hatására láthatóvá váltak a károsodott kötőhártya- és szaruhártyahámsejtek. A károsodott részek szépen megfigyelhetők a **14. ábrán**. Az értékelés a 9 pontos van Bijsterveld skálán történt, ami a károsodott terület kiterjedtségét méri fel,  $\geq 4$  pont esetén a vizsgálat pozitív.

A fentiekén kívül ellenőrzik a látóélességet, és megvizsgálják a szem mélyebb részeinek az állapotát is. KCS más betegségeknél is előfordulhat, azonban, ha a fenti tesztek közül több is súlyosan eltér a normálistól, az valószínűsíti a KCS-t illetve a SS-t.

Természetesen önmagában a szemészeti tünetek nem bizonyító erejűek, ehhez az összes részterület vizsgálati eredményeinek együttes értékelése szükséges (29).



**13. Ábra:** Schirmer teszt (Saját szerkesztésű ábra)



**14. Ábra:** Lissamin zölddel való festés után látható hámsérülések. (Dr. Füst Ágnes képanyaga, egyetemi adjunktus, Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinika, a kép felhasználásához a szerző hozzájárult)

### 3.6 Immunszerológiai vizsgálatok és általános kórtörténet

A vizsgált személyek immunszerológiai és általános egészségi állapotát meghatározó belgyógyászati és immunológiai vizsgálatokat az Országos Mozgásszervi Intézetben és a Budai Irgalmasrendi Kórházban végezték. A diagnosztikához felhasznált laboratóriumi paraméterek a **5. táblázatban** láthatók. Az egyéb társuló betegségekről és a páciens által szedett gyógyszerekről a belgyógyász-immunológus szakorvos, illetve a beutaló orvos adott információt.

**5. Táblázat:** Standard autoimmun profil Sjögren-szindróma diagnosztizáláshoz (Saját táblázat)

Név	Mérték egység	Normál tartomány
Rheumatoid factor (RF)	IU/ml	0.0-20.0
Antinukleáris antitest (ANA)		-/+
sejtmagból extrahált autoantitest (ENA)		-/+
Anti-SSA (Ro) autoantitest	U	0-20
Anti-SSB (Lo) autoantitest	U	0-20



### 3.7 Statisztikai analízis

Az adatokat átlag  $\pm$  standard eltérés (SD) értékben fejeztük ki a SS-s és a sicca tüneteket mutató nem SS-s csoportokra vonatkozóan. A különböző betegcsoportok (SS, pSS, sSS, nem SS) adatainak elemzésére a következő statisztikai tesztek alkalmaztak. A Pearson-féle chi-négyzet tesztet használtuk a xerostomia, hyposalivatio, xerophthalmia, immunológiai fókuszpontszámok és KCS adatainak elemzésére, a kétmintás t-próbát pedig a nyugalmi kevert nyálszekréció és az életkor összehasonlítására a sicca tüneteket mutató nem SS, össz SS, pSS és sSS adatok és betegcsoportok esetében. Az adatok elemzéséhez az SPSS szoftvert (28.0.1, SSP Inc.) használtuk. Az eredményeket  $p < 0,05$  szignifikancia szint esetén tekintettük szignifikánsnak.

## 4. Eredmények

### 4.1 Sjögren-szindrómás betegek demográfiai adatainak eredménye

A vizsgálat ideje alatt újonnan megjelent sicca tüneteket mutató 1.076 betegből 80 fő férfi és 996 fő nő volt. A 80 férfi az össz betegszám 7%-a, a 996 nő az össz betegszám 93%-a volt. A legfiatalabb páciens 16 éves, a legidősebb páciens pedig 97 éves volt. A vizsgálatban résztvevők átlagéletkora  $53,59 \pm 15,28$  év volt. Az adatok begyűjtése és elemzése után 188 betegnél volt felállítható a SS diagnózis, ez a betegek 17,5 %-a. A legfiatalabb beteg 19, a legidősebb 81 éves volt, átlagéletkoruk  $51,14 \pm 15,43$  év volt. A páciensek között 12 férfi és 176 női beteg volt, a férfi-nő arány 1:14,67. Négy betegcsoportot különítettünk el (**7. táblázat**): a sicca tüneteket mutató, de nem SS betegcsoport, az összes SS-s betegek csoportját, melyeknél teljesült a 2016-os ACR/EULAR diagnosztikus kritérium, a pSS csoportot és a sSS betegcsoportot. A vizsgált páciensek közül 135 fő volt pSS-s, ez az össz betegszám 12,6%-a és a SS betegek 71,8%-a, életkoruk 17 és 81 év között volt, átlagéletkoruk  $51,93 \pm 14,99$  év volt. A pSS betegcsoportban 5 férfi és 130 nő volt, a férfi-nő arány 1:26. 53 fő sSS-s beteg fordult meg a rendelésen, ez az összes betegszám 4,93 %, illetve a SS betegeknek a 28,19 %-a. A legfiatalabb beteg 19, a legidősebb 76 éves volt a vizsgált időszakban, átlagéletkoruk  $49,04 \pm 16,57$  év volt. 7 férfi és 46 női beteg volt, a férfi-nő arány 1:6,57.

A nem SS betegek, de sicca panaszokkal érkezők száma 888 fő volt, mely az összes páciens 82,5 %-a. A legfiatalabb 16 éves, a legidősebb 97 éves volt. Átlagéletkoruk  $54,06 \pm 15,22$  év. A páciensek közül 68 férfi és 819 nő, a férfi-nő arány 1:12,04.

#### 4.2 A Sjögren-szindrómás betegek nyugalmi kevert nyálszekréciójának eredményei

A rendelésen megjelent 1076 beteg nyugalmi kevert nyáltermelésének átlaga  $0,34 \pm 0,44$  ml/min volt, amely a normális nyálszekréciós tartományba (normosalivatio) esik, hiszen  $0,3$  ml/min értéknél magasabb.

A SS-s betegcsoport nyugalmi kevert nyálszekréciójának a mért eredménye  $0,27 \pm 0,22$  ml/min. A 188 SS-s beteg  $44,6\%$ -ánál (84 fő) hyposalivatio volt mérhető.

A SS betegeket további két csoportra osztottuk, pSS és sSS csoportra. Az eredmények a következők voltak: pSS átlag nyugalmi kevert nyálszekréciója  $0,26 \pm 0,23$  ml/min. A betegek  $48\%$ -nak volt mérhető hyposalivatioja, amely 135 főből 60 beteget jelent. A sSS-ás betegek átlag nyugalmi kevert nyálszekréciója  $0,3 \pm 0,2$  ml/min. A 53 sSS-s beteg közül 24 főnek volt mérhető hyposalivatioja, mely a betegek  $38\%$ -át jelenti.

A nem SS betegek átlag nyugalmi kevert nyálszekréciója  $0,36 \pm 0,46$  ml/min. A 888 főből 306 főnek volt mérhető hyposalivatioja, amely a betegek  $34,34\%$ -a.

#### 4.3 A Sjögren-szindrómás betegek kisnyálmirigy biopsziás vizsgálatának eredményei

Az 1076 betegből 342 kisnyálmirigy biopsziás mintavétel történt, közülük 136-ban volt kimutatható elváltozás. A SS csoportból 128 mintavétel történt, melyből 109 minta mutatott pozitív focus score-t, mely a minták  $85,1\%$ -nak felel meg. Az alcsoportokban az alábbiak szerint volt megfigyelhető a pozitivitás: A pSS-s alcsoportban összesen 109 kisnyálmirigy biopsziás mintát dolgoztak fel, melyből 97 pozitív volt SS-ra, amely a betegcsoport mintáinak a  $89,8\%$ -át jelenti. A sSS-s betegeknél 19 mintavétel történt, és ebből 12 minta mutatott pozitív focus score-t, mely a betegcsoport mintáinak a  $60\%$ -a. A többi minta esetén a diagnózisok között szerepelt a krónikus sialadenitis ( $n=19$ ) és a lymphoepithelialis laesio ( $n=7$ ). Ép kisnyálmirigy szövet 204 esetben volt megállapítható, míg 2 betegnél a minták nem voltak értékelhetők (végül, esetükben más diagnosztikus módszer döntött). A biopsziás eredményeket a szövettani diagnózisok szerint a **6. táblázat** foglalja össze.

**6. Táblázat:** Kisnyálmirigy biopsziás vizsgálatok eredményei sicca tüneteket mutató betegek esetén (Saját táblázat)

<b>diagnózis</b>	<b>mintaszám</b>
ép kisnyálmirigy	204
pozitív focus score	109 (97 pSS, 19 sSS)
krónikus sialadenitis	19
lymphoepitheliális laesio	7
nem értékelhető minta	2
kisnyálmirigy atrophia	1

#### 4.4 Sjögren-szindrómás betegek szemészeti eredményei

A 188 SS-s betegből 125 főnél (66 %) KCS igazolódott. A pSS-s betegek közül 85 (63%) főnél, a sSS-s betegek közül 40 (75%) főnél diagnosztizáltak pozitív KCS-t.

#### 4.5 Sjögren-szindrómás betegek immunszerológiai eredményei

A 188 SS-s beteg adatainak feldolgozása során 85 (45%) főnél volt az anti-SSA pozitív, mely a SS diagnosztizálásának egyik pilléreköve. ANA 122 (65%) főnél volt pozitív. A pSS-nál az anti-SSA 55 (41%) főnél, ANA 80 (59%) főnél volt kimutatható. A sSS-s betegcsoportban 30 (57%) fő anti-SSA pozitív és 42 (79%) fő ANA pozitív volt.

#### 4.6 Secunder Sjögren-szindrómás betegek társbetegségei

A sSS-s csoportban a betegek közül 27 főnél RA, 29 főnél SLE volt az autoimmun társbetegség. Összesen 6 beteg esetében volt Raynaud jelenség. (Az összes SS-s betegcsoportból 15 főnél.)

A Szájszárazság Klinikára beutalt és megvizsgált betegek vizsgálati eredményeit a **7. táblázat** foglalja össze.

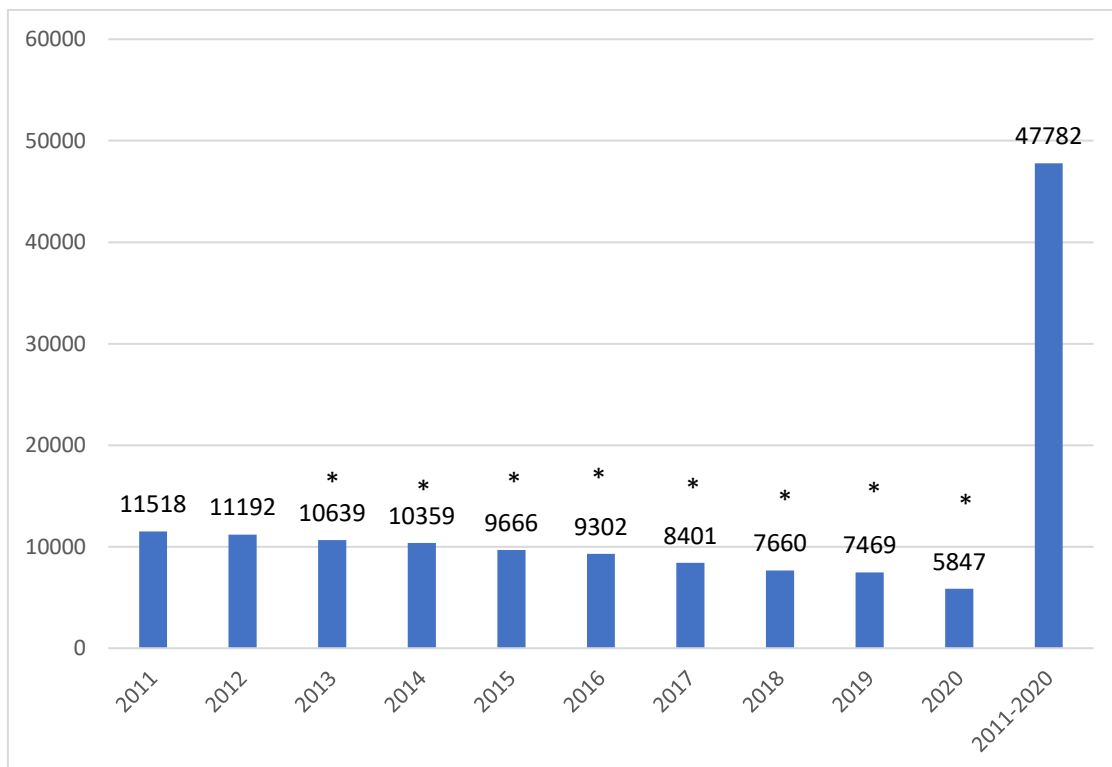
**7. Táblázat:** A Szájszárazság Klinika munkacsoport által 2008 és 2015 között vizsgált betegek adatait összefoglaló táblázat \*p=0,017, \*ap=0,007 kétmintás Student-féle t-próbával; \*\*p=0,0041, \*\*\*p=0,0014 chi-négyzetpróbával. (Saját táblázat)

	szubjektív sicca tüneteket mutató betegcsoport n=1076	sicca tüneteket mutató <u>nem</u> <u>Sjögren-szindrómás</u> betegcsoport n=888 (82.5%)	Sjögren-szindrómás betegcsoport n=188 (17.5 %)	pimer Sjögren-szindrómás betegcsoport n=135	secunder Sjögren-szindrómás betegcsoport n=53
Átlag életkor (év)	53.59 ± 15.28 (16-97)	54.06 ± 15.22 (16-97)	51.14 ± 15.43 (19-81)	51.93 ± 14.99 (17-81)	49.04 ± 16.57 (19-76)
Nem (férfi/nő)	80/996	69/819	12/176	5/130	7/46
Nyugalmi kevert nyál szekréció (ml/min)	0.34 ± 0.44	<b>0.36 ± 0.46*,*<sup>a</sup></b>	<b>0.27 ± 0.22*</b>	<b>0.26 ± 0.23*<sup>a</sup></b>	0.3 ± 0.2
Hyposalivatio	383 (35.6%)	<b>305 (34.3%)*<sup>a</sup></b>	<b>84 (44.6%)*<sup>a</sup></b>	60 (48 %)	24 (38%)
Kisnyálmirigy biopszia	n=342 Szöveti elváltozás n=136 (39.7%)	n=214 Szöveti elváltozás n=8 (3.7%)	n=128 Pozitív focus score: n=109 (85.1%)	n=109 <b>Pozitív focus score: 97 (89.8%)*<sup>a</sup></b>	n=19 <b>Pozitív focus score: 12 (60.0%)*<sup>a</sup></b>
SS-A+			85	55	30
ANA+			122	80	42
KCS+			125	85	40
Thyroiditis			17	10	7
Raynaud phenomenon			15	9	6
RA				-	27
SLE				-	29

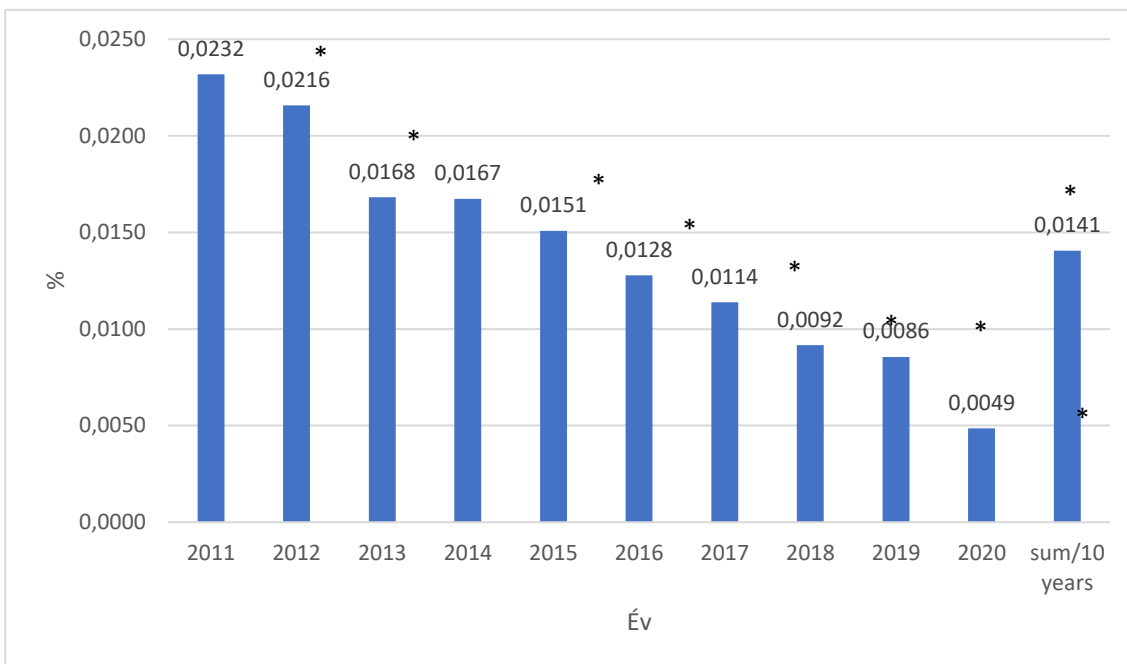
#### 4.7 Incidencia adatok, a Nemzeti Egészségbiztosítási alap által rögzített orvos-beteg találkozási adatok

A jelen vizsgálat által hazánkra vonatkoztatott adatok alapján az incidencia 0,89 új esetet jelent 100 000 főre vonatkoztatva évente. A vizsgált régióban a népesség 2 952 660 fő (10 év mediánja) volt, mely az ország kb. 29 %-a (9 843 028 fő, 10 év mediánja). A 2008-2015 közötti időszakban az újonnan diagnosztizált betegek száma 27 volt (medián érték). 2011-ben 11518 új SS diagnózissal kapcsolatos orvos-beteg találkozás történt az államilag finanszírozott ellátó intézményekben, 2020-ban azonban ez a szám már csak 5847 volt, az arány évről évre szignifikánsan csökkent. A **15. ábrán** figyelhetjük meg az évenkénti csökkenését a betegeknek. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőtől (NEAK) kapott adatok alapján 2011 és 2020 között összesen 47782 újonnan diagnosztizált SS-t regisztráltak Magyarországon az állami intézményekben. Az állami egészségügyi ellátórendszerben a „BNO-M3500” kóddal,- melynek megnevezése: Sicca-szindróma, [Sjögren]- regisztrálják és kezelik a SS betegeket. Magyarországon az elmúlt 10 évben (az elmúlt 10 év mediánja alapján: 2011-2020) átlag 16/100.000 lakos (0,0016%, 5-26) újonnan bekódolt eset fordult elő a teljes népességben.

A már ismert Sicca-szindróma vagy Sjögren-szindróma diagnózissal (BNO-kód: M3500) kezelt egyének körében az elmúlt 10 év mediánja alapján 141 kezelt orvos-beteg konzultáció volt (49-232) 100 000 lakosra vetítve évente a NEAK adatai alapján, melyet a **16. ábra** szemlélteti.



**15. Ábra:** A M3500 BNO-kóddal (Sicca szindróma, vagy Sjögren–szindróma) kezelt ismert regisztrált betegek száma 2011 és 2020 között Magyarországon a NEAK adatai szerint. 141 (medián) kezelt orvos-beteg konzultáció volt (49-232) 100 000 lakosra vetítve évente az M3500 BNO-kód alapján az elmúlt 10 évben. A regisztrált kezelt betegek száma évről évre csökken  $*p < 0,001$  a Pearson-féle chi-négyzet teszt alapján (Saját készítésű ábra)



**16. Ábra:** Az újonnan diagnosztizált M3500-as BNO kóddal ellátott (Sicca-szindrómás vagy Sjögren-szindrómás) betegek aránya Magyarországon 2011 és 2020 között a NEAK és a KSH teljes lakosságra vonatkozó adatai alapján. Az elmúlt 10 évben (az elmúlt 10 év mediánja alapján: 2011-2020) átlag 16/100.000 lakos (0,0016%, 5-26) újonnan bekódolt eset fordult elő a teljes népességben, számuk évről évre csökken \* $p < 0,001$  a Pearson-féle chi-négyzet teszt alapján. (Saját készítésű ábra)



## 5. Megbeszélés

### 5.1 A diagnosztikai rendszer változásából fakadó prevalencia és incidencia eredménykülönbségek

Az egészségügyi rendszerben az SS diagnosztikája gyakran nehézkes. Bonyolítja a helyzetet, hogy az SS klinikai tünetei sokrétűek, és a tünetek egyénenként eltérő megjelenési sorrendet mutatnak. Így a betegek gyakran a háziorvoshoz, szemészhez vagy fogorvoshoz fordulva keresik panaszaikra a megoldást, ami azt eredményezi, hogy a helyes diagnózis és a megfelelő kezelés évekig késik. A Sjögren's Foundation szerint az első tünetek megjelenése és a tényleges diagnózis felállítása között minimum 2,8 év telik el (53).

A SS diagnosztikai nehézségeinek egyik oka, hogy különböző időben, különböző névvel illették a tünetegyüttest és több név is használatban volt mind a szakirodalomban, mind az orvosi társadalomban. Ez még sokszor ma is megfigyelhető, így nehezítve és késleltetve a tényleges diagnózis kimondását. A mai napig párhuzamosan több nevet is használnak, és folyamatosan fejlődik a tünetegyüttes nevezéktana is. A diagnosztikai kritériumrendszer változásának irodalmi áttekintésében nyomon követhető volt, ahogy a szempontok folyamatosan változtak. Azonban azt is meg kell jegyezni, hogy a diagnosztikus kritériumrendszer változásával a SS prevalencia és incidencia adatai is változtak. Így elmondható, hogy a SS prevalencia, illetve incidencia adatai az országok között igen nagy szórást mutatnak, melynek egyik oka szintén a különböző időben és különböző helyen az eltérő diagnosztikus kritériumrendszerek használata. Míg a kezdeti kritériumokban pusztán a szubjektív panaszok meglétével is felállították a SS diagnózist, addig a 2016-os ACR-EULAR diagnosztikus kritériumrendszer alapján már csak az objektív értékek alapján állítható fel a SS diagnózis. Ezért is mondható, hogy a SS megállapításának másik nehézsége az eltérő kritériumrendszerek használata. 1965 és 2002 között 11 különböző diagnosztikai kritériumrendszert alkalmaztak a klinikusok, így sokszor eltérés mutatkozott a SS-s betegek arányában, annak függvényében, hogy az adott klinikus melyik rendszert használta. (41). A mai álláspont és az ACR-EULAR kritériumrendszer szerint az ún. „sicca szindróma”, amely a szervspecifikus, száj- és

szem- siccátünetek esetén felállítható diagnózis az autoimmun jellegzetességek nélkül (immunszerológiai és hisztopatológiai jelek) nem tekinthető Sjögren-szindrómának, mivel hiányoznak a szisztémás autoimmun betegség jellegére utaló tünetek. A Sjögren-szindróma tehát a mai látásmód szerint egyértelműen egy szisztémás autoimmun betegség, amely azonban mutathat szervspecifikus orális és ocularis tüneteket is. A prevalencia és incidencia adatok áttekintésével az eltérés az adatok között szembetűnőek.

1982. január 1. és 2003. december 31. között Alamanos et al. dél-nyugat Görögországban az Ioannia Egyetemi Kórház, a Ioannina Központi Kórház és magán reumatológiai intézmények autoimmun betegeinek adatait felhasználva 422 újonnan diagnosztizált pSS beteg adatait vizsgálták az Amerikai-Európai (AECG) kritériumrendszer szerint. A vizsgálat eredményeként 92,8/100 000 fő prevalenciát és 5,3 / 100 000 fő incidenciát állapítottak meg (54).

A közel hatszázezer fős Ljubljana régiójában 2000. január 1. és 2002. december 248 között sicca tünetekkel érkező betegek közül, az Európai Kritériumrendszert használva 71 pSS beteget szűrtek ki. A vizsgálat alapján 3,9/100 000 fő a tartomány incidenciája, mely pontosan ugyanazt az értéket adta, mint az 1976-1992-es Minnesotában végzett tanulmány (55, 56).

2005-ben Trontzas et al. 8740 fős keresztmetszeti epidemiológiai vizsgálatukban a görögországi reumás betegségekre fókuszáltak. A becsült pSS pont prevalenciája az adott térségben 0,15%. A tanulmány ezen kívül kitér arra, hogy az idősebbek és a városi környezetben élők között a SS prevalenciája magasabb (57).

Gøransson et al. Norvégia délnyugat részén 2009 január 1-e és 2011 között a vizsgált populációban 424 pSS-ás beteget azonosítottak. A prevalencia 0,050% volt (58).

Sardu et al. 12 autoimmun betegség prevalenciáját ismertették az átlag szardíniai lakosság reprezentatív mintájában. A SS mellett felsorolásra kerül az autoimmun thyreoiditis, psoriasis, RA, I-es típusú diabetes mellitus, sclerosis multiplex, ulcerativ colitis, coeliakia, SLE, myasthenia gravis, szisztémás sclerosis, Crohn betegség. A SS prevalenciája 31/100 000 fő volt (59).

A 2005-ben alapított Group of the Autoimmune Diseases Study Group (GEAS) célja az spanyol pSS betegek adatainak feldolgozása. A 20 centrumot magába foglaló csoport 2012-ig az EULAR klasszifikációs rendszert használva 921 pSS beteget azonosított, de prevalencia nem lett megállapítva. Az EULAR „Sjögren’s syndrome disease activity index” (ESSDAI) felhasználásával egy hasznos, objektív eszközt nyújt a szisztémás betegség értékelésére (60).

2008-2011 között Párizs egy reprezentatív területén a pSS prevalenciáját 1,02/10 000 főre becsülték az AECG kritériumok alapján és 1,52/10 000 főre a kiterjesztett AECG kritériumok alapján, a nem európai gyökerekkel rendelkezők körében ugyanakkor ez az arány 2,1- 2,3-szor magasabbnak bizonyult (61).

2011-ben Tsuboi et al. első vizsgálatukban 14095 japán kórházi osztályról 4729 SS beteget azonosítottak. A felmérés második szakaszában a vizsgálatot 214 kórházi osztályra szűkítették. A betegség prevalenciája a teljes lakosságra vetítve 0,05 % volt (62).

2015-ös Kína adatok alapján a pSS prevalenciája korábban a Koppenhágai diagnosztikus kritériumrendszert használva 0,77% volt, melyet a San Diegoi diagnosztikus rendszert használva 0,33 %-ra módosították (63).

2007 és 2011 között Stockholmban a Karolinska Egyetem Reumatológiai Osztályára beutalt betegeken végzett vizsgálat alapján a felnőtt lakosságban a SS incidenciája 3,1 volt 100 000 főre vetítve (64).

1999-2015 között Kína Anhui tartomány kórházában végezett felmérés alapján dolgozta fel a SS betegek demográfiai, klinikai és immunológiai jellegzetességeit. A férfiak és a nők aránya (1:27,6) magasabb volt, mint más országokból származó adatok, ami összefügghet a földrajzi elhelyezkedéssel és az etnikai hovatartozással. A SS előfordulása a vizsgált betegek között a földművelésből élőknel volt a legmagasabb (65).

A 2017-ben publikált első populáció-alapú vizsgálatában a 106 vizsgált beteg alapján a klinikusok által megállapított SS diagnózis prevalenciája 10,3 /10 000 fő volt, mely az 1976-2005-ös Olmsted megyei előfordulási adatokon alapuló 11/10 000 fős prevalenciához volt hasonló, melyet 2015-ben közöltek, míg az AECG diagnosztikus

kritérium rendszerét használva ez már csak 2,2/10 000 fő volt (45). Ez az adat is jól mutatja, hogy mennyire függ a prevalencia az éppen használt diagnosztikus kritériumrendszerétől.

Az Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo Fül-Orr-Gégészeti osztályán 3440 beteg közül 19 beteg felelt meg az AECG kritérium rendszerének. Ebből 10 betegnél pSS és 9 betegnél sSS diagnosztizáltak. A SS előfordulása a vizsgált csoportban 0,55%. Vizsgálatuk kiterjedt a humán T-sejtes leukémia vírus (HTLV) és a SS összefüggésére is. A 129 HTLV-s beteg közül két betegnél diagnosztizáltak SS-t. A SS előfordulási gyakorisága a HTLV csoportban 1,55% volt. Elmondható, hogy a SS előfordulási gyakorisága háromszor magasabb a HTLV-1-fertőzöttek körében, mint a HTLV-1-fertőzöttség nélküliek esetében (66).

2006 és 2015 között egy Olmsted Countyban, Minnesotában (Egyesült Államok) végzett kutatás alapján az adott térségben a betegség incidenciája 5,8 volt 100 000 lakosra vetítve. Az évenkénti incidencia adatokban fluktuáció volt tapasztalható, mely a következő képen alakult: 1976-1985 4,2; 1986-1995 5,2; 1996-2005 7; 2006-2015 5,9 volt 100 000 főre. Az incidencia változásának hátterében a klinikusok évről évre történő tudatosabb diagnosztizálását, az immunszerológiai vizsgálatok jobb minőségét és hozzáférhetőségét említi, melyek az enyhébb tünetű betegeket is diagnosztizálta. 1976 és 2015 között a halálozási arány a SS körében 1,15 volt a normál halálozáshoz viszonyítva (46).

Taiwani tanulmányban több betegség prevalencia és incidenciát is meghatározták, így az RA, SLE, PSS, polymyositis, vasculitis, Bechet kórét. A SS prevalenciája itt 16 / 100 000 fő, incidenciája pedig 1,5 / 100 000 fő volt (67).

Chang et al. kohort vizsgálatában a Taiwan's National Health Insurance nemzeti biztosító adatait felhasználva 9468 pSS beteget azonosítottak. A tanulmány alapján az SS incidenciája 16 /100 000 fő volt. A cikk jelentősége az volt, hogy ez az első országos lakossági kohorsz vizsgálat, amely azt is kimutatta, hogy az SS-ben szenvedő betegeknél fokozott az akut hasnyálmirigy-gyulladás kockázata (68).

Egy 2017-es holland tanulmány három diagnosztikus kritériumrendszerrel hasonlít össze; az ACR-EULAR, az AECG és az ACR-t. Összességében elmondható, hogy az ACR-EULAR és az AECG rendszer hasonló eredményt hozott. Ezeknek magasabb volt a szenzitivitásuk, de alacsonyabb specificitásuk, mint az ACR-kritériumrendszernek (69).

2007 és 2009 között Manhattanben (New York, Egyesült Államok) vizsgálták a pSS-ben szenvedő betegek előfordulását. 138 főt azonosítottak a háziorvosok és 84 főt a reumatológus szakorvosok az ACR-EULAR diagnosztikai kritériumrendszerét használva. A vizsgálat szerint az incidencia 3,4/100 000 fő a háziorvosok által megállapított pSS-s betegeknél és 2,1/100 000 fő a reumatológusok által megállapított pSS-s betegeknél. A tanulmány etnikai rasszokra lebontva a következőt állapította meg; magasabb az arány az ázsiai (6,2/100.000 fő) és a fehér (3,8/100.000 fő) lakosok körében a latin-amerikai lakossághoz képest, mely csak 2,0/100.000 fő (70).

A 2016-os évben a perui Egészségügyi Minisztérium adatait használva egy keresztmetszeti vizsgálatban Moreno-Quispe et al. a SS prevalenciáját határozták meg. A regisztrált betegek között 1301 fő szenvedett SS-ban, így a prevalencia 8,4 per 100,000 fő volt (71).

Egy összefoglaló tanulmányban a 1984 és 2016 közötti vizsgálatokban a gyermekek és férfiak pSS gyakoriságát elemezték, az adatok feldolgozását követően az eredményeket 2017-ben közzölték. Megállapították, hogy a pSS ritkábban fordul elő férfiaknál és gyermekeknél, a gyermekeknél erős női túlsúly figyelhető meg (5-7:1) (12).

Az európai, amerikai SS-s adatok nagy számban érhetőek el, míg az afrikai epidemiológiai adatok korlátozottan, valamint az elérhető adatok a globális számokhoz képest alul reprezentáltak. Bár több tanulmány is foglalkozik az afroamerikaiak érintettségével, mégis ezen cikkekben nem az Afrikai kontinensen élők autoimmun betegségeit dolgozzák fel. Így a 2022-es 21 cikket felölelő publikációjába 8 országot adatait elemezte (Tunézia, Marokkó, Egyiptom, Szenegál, Burkina Faso, Nigéria, Tanzánia és Gabon). A SS gyakorisága 1,8-47,6 % volt Marokkótól Szenegálig a vizsgált autoimmun és reumás betegcsoportban. Sajnálatosan populáció alapú incidencia vagy prevalencia adat nem található Afrikára vonatkoztatva (72).

A SS prevalenciája világszerte tehát 1,02 és 770/ 100 000 között írták le az irodalomban, az eredmények a kritériumrendszeről, a vizsgálatok elérhetőségétől, a kapott eredményeket kiértékelő klinikustól, a vizsgált populációtól, valamint a földrajzi elhelyezkedéstől függően nagyon különböző értékeket mutatnak. Az adatokat a **8. táblázat** foglalja össze.

**8. Táblázat:** a Sjögren-szindróma prevalenciája és incidenciája az irodalomban (Saját készítésű táblázat)

vizsgált időszak	Szerző	Viszonyítási szám	Betegek száma	Kritérium rendszer	Ország	Prevalencia (100 ezer fő)	Incidencia (100 ezer fő)
1982-2003	Alamanos et al., 2006	488 435	422	AECG	Görögország	92,8 (83,8-102,5)	5,3 (0,5 ♂, 10,1 ♀)
2000-2002	Plesivcnik et al., 2004	599895	71	Európai	Szlovénia Ljubljana		3,9 (1,1-10,2)
2005	Trontzas et al., 2005	8 740	1647	Európai	Görögország	0,15% (0.09-0,21)	
2011	Gøransson et al., 2011	890 255	424	AECG	Norvégia	0,05%	
2009	Sardu et al., 2012	25885		-	Olaszország, Szardínia	31	
2008-2011	Maldini et al., 2014	790578	133	AECG kiterj. AECG	Franciaország	1,02 1,52	
2011	Tsuboi et al., 2014	12779900 0	68483	AECG	Japán	0,05%	
	Zhang et al., 2015	2066		Koppenhágai San Diego	Kína	0,77% 0,33%	
2007-2011	Kvarnström et al., 2015	781	199	AECG	Svédország Stockholm		3,1
2015	Maciel et al., 2017		106	klínikusok AECG	USA	10,3 10a4 2,2	5,8
2001-2008	Kuang-Hui et al., 2013			-	Taiwan		16
2007-2009	Izmirli et al., 2019		13884	házi orvos reumatológus	Manhattan		3,4 2,1
2016	Moreno-Quispe et al., 2019	15.417.34 5 31.488.62 5	1301		Peru	8,4	
2008-2015	Dezsi et al., 2022	1073	188	ACR-EULAR	Közép- Magyarország		0,89

A releváns szakirodalomban több ország és több régió statisztikai adatai érhetőek el a SS prevalenciáját illetően. Incidencia adatokat azonban csak kis számban közöltek. Az adatok alapján az új esetek előfordulása azaz az incidencia 2,1 és 16 /100 000 fő között változik. Magyarországra vonatkozó adatok eddig Debrecen és vonzáskörzetéből érhetőek el, amit a Sjögren Big Data Consortium dolgozott fel.

## 5.2 Incidencia és prevalencia hazánkban az ellátó rendszer sajátosságainak a tükrében

A jelen vizsgálat által hazánkra vonatkoztatott adatok alapján az incidencia 0,89 új esetet jelent 100 000 főre vonatkoztatva évente. Ebben a hazai vizsgálatban a legszigorúbb ACR-EULAR diagnosztikai rendszer került alkalmazásra, mégpedig úgy, hogy a korábban megállapított Sjögren-szindróma diagnózisok az új, aktuális rendszernek megfelelően frissítésre kerültek. Ez azt jelenti, hogy a 2016 előtt a 2008-tól 2012-ig terjedő időszakban az Európai rendszer volt alkalmazásban, 2012-től az AECG rendszer volt a diagnózis alapja. Fontos megjegyezni, hogy mindkét rendszerben a szubjektív tünetek megléte súlyban közel hasonlóan szerepel az immunológiai paraméterekkel. Ezzel szemben az új aktuális rendszer az immunológiai paramétereket, így az immunszerológiai leletet és a kisnyálmirigy biopszia eredményét háromszoros súllyal vizsgálja. Tehát az új rendszer a Sjögren-szindróma szisztémás autoimmun betegség jellegét emeli ki, a korábbi rendszerekkel ellentétben, ahol inkább az exocrin mirigyek hypofunkciója volt hangsúlyos. Az új rendszer tehát, az előzőekben említettek alapján, így elkülöníti a szimplán exocrin hypofunkciót, azaz a sicca szindrómát, a valódi szisztémás autoimmun betegségtől, amire kimondható a Sjögren-szindróma diagnózis. Ebből következően a korábban Sjögren-szindrómásnak vélt betegek egy részének a diagnózisa megváltozott, „csak” Sicca szindrómára.

A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőtől (NEAK) kapott adatok alapján 2011 és 2020 között összesen 47782 beteg jelentkezett újonnan Magyarországon az állami intézményekben sicca- és/vagy autoimmun exocrinopathia tünetekkel. Ezt az állami egészségügyi ellátórendszerben a „BNO-M3500” kóddal, - melynek megnevezése: Sicca-szindróma, [Sjögren] - regisztrálják, de ezzel a kóddal rögzítik az ilyen jellegű betegek aktuális ellátását is. A regisztrációban tehát nincs különbség, azaz, a rendszer

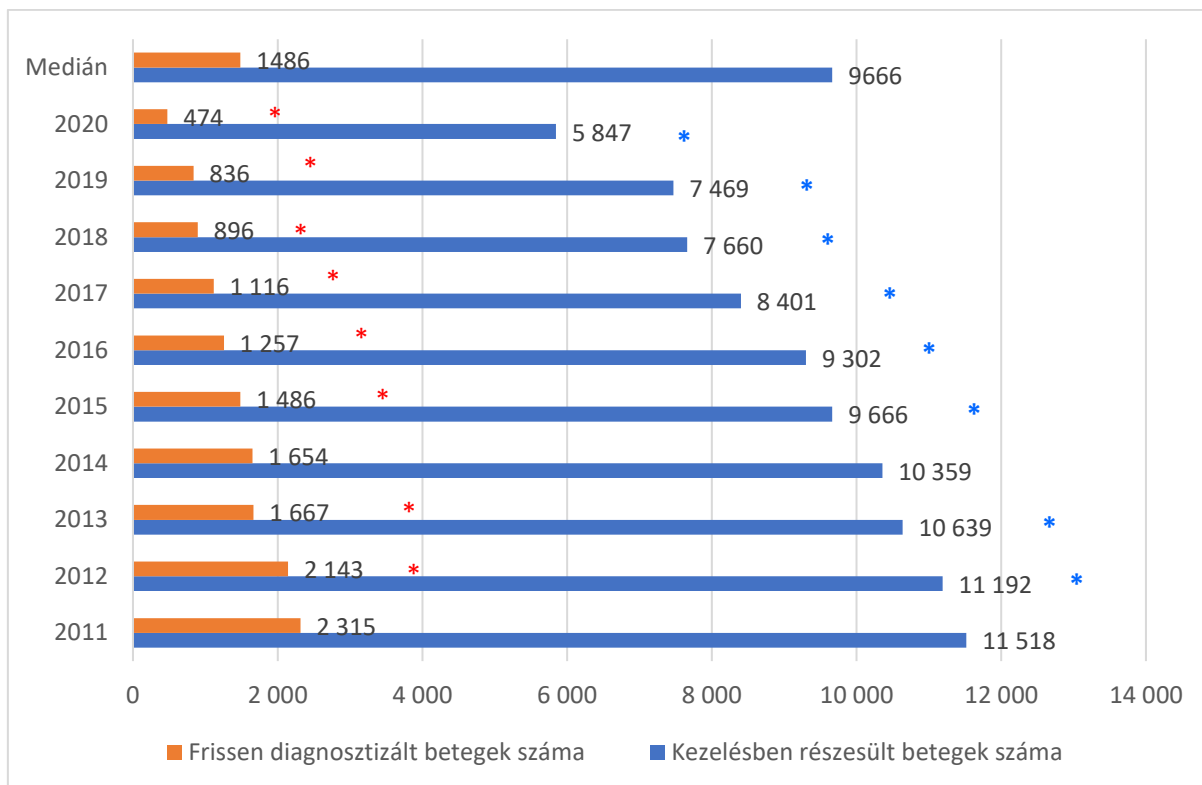


jelenleg még nem különíti el a poliszisztémás autoimmun betegséget a Sicca-szindrómától.

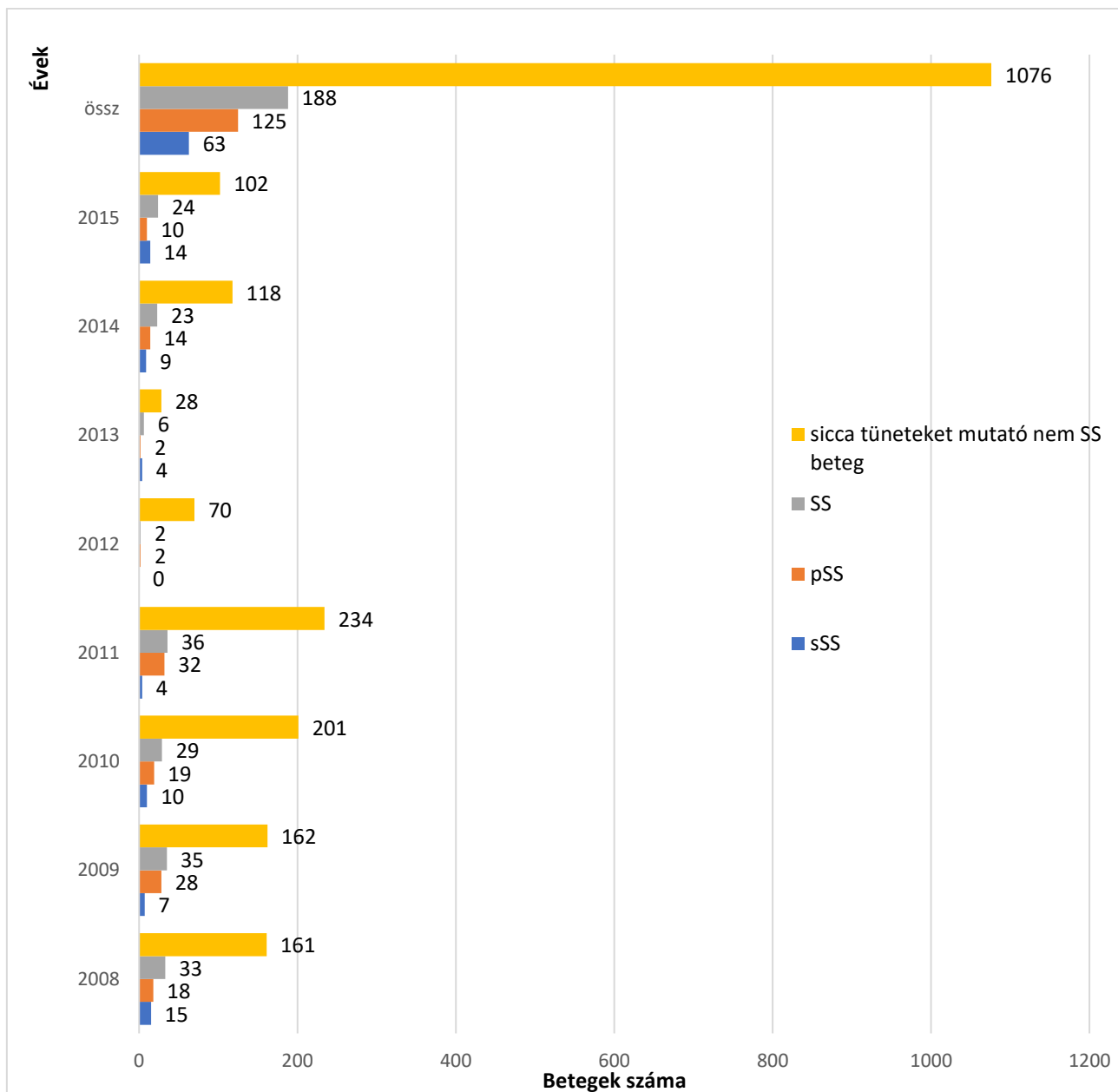
Az elmúlt 10 évben (az elmúlt 10 év mediánja alapján: 2011-2020) átlagosan 16 (0,0016%, 5-26) újonnan bekódolt BNO M3500 eset fordult elő a teljes népességben ez azonban 16-szorosa az általunk kapott incidencia értéknek, mely 0,00089% volt, azaz évi 0,9 új eset 100 000 lakosra vetítve. Ha azonban azt vesszük figyelembe, hogy az általunk vizsgált 1076 sicca tünetekkel jelentkező betegek esetében a SS 17,5% volt (pSS: 12,5%, sSS: 4,93%). Ha ezt a fenti adatokra vetítjük, akkor a 16 fő 17,5%-át véve alapul 0,0028 % incidenciát kapunk, azaz 2,8 új esetet 100.000 főre vonatkoztatva.

Ezen felül 141 kezelt SS orvos-beteg konzultáció volt (49-232) 100 000 lakosra vetítve évente. Ha az általunk kapott arányt vesszük alapul, akkor a hazai prevalencia óvatos becsléseink szerint kb. 24,6 fő lehet 100.000 lakosra vonatkoztatva (0,0246%) amennyiben évente 1 orvos-beteg találkozással számolunk. Ezek alapján hazánkban az elmúlt 10 év adatai alapján kb. 2400 fő szenvedhet Sjögren-szindrómában. Ez a becslés azonban további pontosítást igényel figyelembe véve a klinikusok által alkalmazott kezelési protokollokat.

A kapott adatok alapján 2011-ben 11518 új SS diagnózissal kapcsolatos orvos-beteg találkozás történt az államilag finanszírozott ellátó intézményekben, 2020-ban azonban ez a szám már csak 5847 volt, tehát ez a szám évről évre jelentősen csökkent. A 2019-es és a 2020-as adatokat nagyban befolyásolta a Covid-19 világjárvány. Az a **17. ábra** foglalja össze. Az általunk vizsgált betegcsoportban hasonló betegszám csökkenés figyelhető volt meg, mint a NEAK adatokban. A 2008-ban 161 beutalt sicca tüneteket mutató betegek száma 2015-re 102 főre csökkent. Az adatokat a **18. ábra** foglalja össze.



**17. Ábra:** 2011 és 2020 között újonnan alkalmazott M3500 BNO kóddal rögzített páciensek és az ismert Sjögren-szindrómás betegek orvos-beteg találkozásainak a száma egymásra vetítve Mindkét típusú orvos-beteg találkozások száma csökkent azelmúlt 10 évben állami ellátórendszerben a \* \*  $p < 0.001$  Pearson-féle chi-négyzet teszt alapján, az új esetek száma kb. 1/3-ra, az ismert betegekkel való találkozás pedig kb. a felére. (Saját készítésű ábra)



**18. Ábra:** A Szájszárazság Klinikára beutalt és megvizsgált betegek éves megoszlása és diagnózisuk 2008 és 2015 között (Saját készítésű ábra)

A BNO kódok között nincs külön kód a pSS és a sSS megkülönböztetésére, így ezek is az M3500-val vannak kódolva, és a legtöbb ismert közlemény sem tesz különbséget a két típus között a statisztikai adatok tekintetében. A kapott adataink alapján hazánkban a pSS incidenciája az összes SS-beteg 72%-a, azaz 0,00064% és 0,0020% között, míg a sSS esetében ez 0,00025% és 0,0008% között lehet. A prevalencia tekintetében így a pSS aránya becsléseink szerint 0,018%, a sSS pedig 0,006% lehet.

Jelenleg Magyarországon kb. 4 nagyobb immunológiai centrum van jellemzően az orvosi egyetemi városokban, így a betegek ellátása is jellemzően itt történik. A nagyobb városokban elhelyezkedő kórházak jobban felkészültek az autoimmun betegek fogadására és ellátására, mint a kisebb vidéki kórházak. Ezért a betegeket inkább a nagyobb ellátó helyekre utalják az orvosok. Ám lehetséges, hogy a betegek egy része regionális hovatartozástól függetlenül más centrumokat preferálnak, így nem az adott régió adataiban jelennek meg. A vizsgálatunkban résztvevő, a szakrendelésre beutalt betegek mindegyikének volt siccás tünete, akiknél felmerült a SS lehetséges megléte. A kapott adatok más országok prevalencia és incidencia adataival nehéz összehasonlítani. Az adatok összehasonlítását nehezíti, hogy sokszor a pSS-t a SS szinonimájaként használják az irodalomban, így nehéz eldönteni, hogy valóban a pSS-s betegcsoportra vagy a primer és secunder formát is magába foglaló össz SS csoportra vonatkoznak az adatok. Bár általánosságban elmondható, hogy a legtöbb esetben a pSS-s betegcsoportokat vizsgálják, mert a sSS-t sokszor nehéz ténylegesen megállapítani az alap autoimmunbetegség miatt. Szintén nehezíti az adatok összehasonlítását a már említett eltérő diagnosztikus rendszerek használata. A nemzetközi adatokat tekintve hazánkban az incidencia adatok alacsonyabbak a korábban publikált adatokhoz képest, míg a becsült prevalencia az olaszországihoz hasonlít arányában, ahol 31 beteget regisztráltak 100.000 főre (2012), ugyanakkor Görögországban ez 150 fő volt egy 2005-ös adat alapján, míg Norvégiában 50 fő volt (2011). Lásd korábban a **7. táblázatban**. Ezek a vizsgálatok azonban korábbi diagnosztikus rendszereket alkalmaztak.

A magyarországi rendelőkben kezelt és diagnosztizált SS-ban szenvedő betegek arányának csökkenő tendenciáját részben magyarázza, hogy 2012-től az AECG diagnosztikai rendszert, majd 2016-tól a szigorúbb ACR-EULAR diagnosztikai kritériumokat alkalmazták. Bár a kritérium rendszer már 2016-ban online publikálásra

(41) a betegek felülvizsgálata és a diagnózisok újraértékelése több évet is felölelhetett, így a korábban SS betegként számontartott betegek új azaz más diagnózist kaptak ezzel is magyarázva az időben eltolódott csökkenő tendenciát. Továbbá magyarázat lehet, hogy Magyarországon az autoimmun betegségben szenvedő személyek a magánellátás keretei között is keresnek megoldást problémájukra, hogy gyorsabban ellátásra kerüljenek, hiszen a közfinanszírozott ellátásban sokszor hónapokat kell várniuk egy-egy vizsgálatra. Így a magán szektorban megjelent új esetek már nem kerültek regisztrálásra a NEAK adataiban. Több cikk is lehetséges okként taglalja az eltérő adatokra, a vizsgálatok minőségbeli változását, tehát az évek előre haladtával egyre elérhetőbbé váltak a tesztek, így már nem csak a kezelőorvos véleménye által lett meghatározva a diagnózis, hanem a mérhető adatok alapján. Lehetséges ok az is, hogy a diagnosztikai rendszer változásával a klinikusok már nem a BNO-M3500-at alkalmazzák minden esetben. Ez azonban tapasztalataink szerint nem így volt, hiszen a betegek beutalóján is az iránydiagnózisként alkalmazott M3500 kód szerepelt. Következő lehetséges ok napjainkban az esetleges genetikai és környezeti tényezők megváltozása, beleértve a különböző gyógyszerek szervezetünkre gyakorolt hatását. Ezek a tényezők azonban további vizsgálatok szükségességét vetik fel.

### 5.3 A hyposalivatioval kapcsolatos megfigyelések

A kapott adatok elemzése alapján elmondható, hogy a sicca tüneteket mutató betegcsoportban végzett felmérés alapján a betegek 35,6%-ának volt hyposalivatioja Lásd korábban a **7. táblázatban**. Egy a 2008-as magyarországi xerostomia vizsgálat arról számolt be, hogy a véletlenszerűen kiválasztott személyek 3,8%-ának volt csak hyposalivatioja. A tanulmányban a xerostomia foka szoros összefüggést mutatott az objektíven mérhető csökkent nyugalmi nyáltermeléssel. (1) A különbségeket magyarázza, hogy a jelen vizsgálatban siccas panaszokkal érkező betegek vizsgálata történt, így az objektíven igazolható szájszárazság lényegesen gyakoribb volt a subjektív sicca tüneteket mutató betegek körében. Fontos megállapítás, hogy a pSS-ben szenvedő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb nyugalmi nyáltermelési arányt és magasabb hyposalivatiós arányt észleltünk, mint a bizonyítottan nem SS-ás sicca betegeknél. Ez azonban sSS-ben nem tapasztalható. A hyposalivatio megléte a primer SS glanduláris

manifesztációjának a tüneteként értékelhető, így a még nem igazolható esetekben a beteg követése szükséges, hogy a későbbiekben a SS diagnózis minél korábban felállítható legyen.

#### 5.4 Szövetteni eredmények elemzése

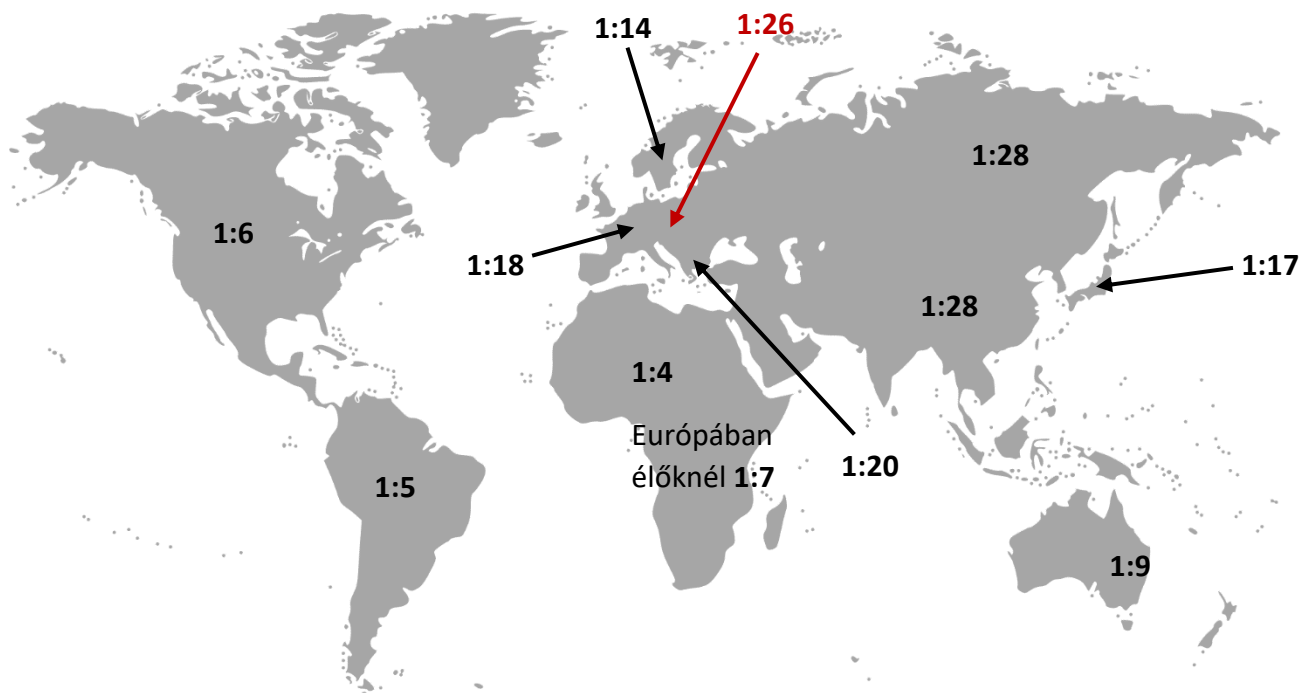
A szövettani leletek 109 esetben mutattak ki pozitív focus score-t; ezen esetek 90%-a a pSS csoportba, 10%-a pedig a sSS csoportba tartozott. Meg kell jegyezni, hogy a pozitív focus score-ral rendelkező sSS betegekben a nyálmirigyek gyulladással érintettsége dominánsabb lehet, ami súlyos száraz tünetekben nyilvánul meg, így ezeket a betegeket kontroll alatt kell tartani, hogy a száraz panaszokat enyhíteni tudjuk. Ezek az eredmények felhívják a figyelmet az exocrin mirigyek fokozottabban érintettek lehetnek az autoimmun folyamat által, mindemellett secundér Sjögren-szindrómában az alap betegség általában nem az exocrin mirigyeket érinti. Munkacsoportunk egy korábbi, esetleges sSS-ben szenvedő myositises betegeken végzett vizsgálatában mind a fény-, mind az elektronmikroszkópos leletek azt mutatták, hogy a kisnyálmirigyek károsodása túlnyomórészt fibrotikus folyamatokra és a mirigyek vasculáris destrúciójára vezethető vissza (73). Az ilyen súlyos autoimmun betegséggel járó, száraz tünetekkel és/vagy hyposalivatioval kísért esetekben a nyálmirigyek fókális gyulladása nem volt domináns. A SS jelenlétét más autoimmun paraméterek (immunserológia és egyéb száraz tünetek) alapján is lehet igazolni, mely a szövettani vizsgálat során az exocrin mirigyek más típusú pusztulását is feltárhatja. Kérdéses, hogy ezek a betegek valóban sSS-ben szenvednek-e, vagy a tünetek és jelek csak az elsődleges fő autoimmun betegség megnyilvánulásai. Tehát a pozitív biopsziás eredménnyel rendelkező páciensek, akiknél még nem jelentkeznek a száraz tünetek fokozott odafigyelést igényelnek a fogászati rendeléseken.

## 5.5 Nemek aránya az irodalmi adatok és a diagnosztikus rendszerek tükrében

Az eredményekből az is kiderült, hogy a vizsgált, előzetes sicca tüneteket mutató személyek közül (17,5% SS; 72%, pSS-t, 28%) mind a pSS, mind az sSS esetében a férfiak és nők aránya eltért a legtöbbet publikált, SS-s betegről készült statisztikai vizsgálatban tapasztaltaktól. A jelen magyarországi adatokban a nők nagyobb arányú érintettségét mutatnak, SS esetén 15:1, pSS esetén 26:1, sSS-ben 6,5:1. Ez a megállapítás azért figyelemre méltó, mert egy korábbi, 2008-as magyar SS-betegekből álló kohorsz vizsgálatban a nő-férfi arány pSS 7:1 volt (432, illetve 60 beteg) (74). Mindemellett, a korábbi magyar SS betegcsoportokon végzett vizsgálatok alapján a férfi-női eloszlás nagyon változatos képet mutat. A 2009-es pSS betegeket vizsgáló tanulmányban a 630 fő pSS betegcsoportból az AECG kritériumrendszerét használva csak 479 fő bizonyult pSS-nak, a férfi női arány 1:15 volt (75). Ez a szám egy 2005-ös cikkben, ahol 99 SS beteget vizsgáltak az AECG kritériumrendszer szerint beválogatva már 1:49 volt, mely a legkiugróbb adat a magyar Sjögren populációban végzett vizsgálatokban (76). Hasonlóan magas férfi-női arány volt megfigyelhető a 2001-es hepatitis C meglétét SS-ban vizsgáló cikkben, ahol a random választott 213 pSS-s (ECG diagnosztikus kritériumrendszer alapján) betegből 203 nő volt és 10 férfi. A vizsgált betegek 6,1 %-ánál hepatitis C fertőzést állapítottak meg. Megemlítendő, hogy a vírusfertőzések fertőzések provokáló tényezőként szerepelhetnek a SS kialakulásában. (77) A női túlsúly egyik oka az lehet, hogy a xerostomia és a hyposalivatio gyakrabban érinti a női betegeket, akik ráadásul gyakrabban fordulnak orvoshoz panaszaikkal, mint a férfiak. Ezen kívül a megnövekedett számú hormonális terápia menopauzás betegeknél és a környezeti hatások sem zárhatók ki. A kapott eredményeket a világ többi országához hasonlítva is nehéz egyértelműen elhelyezni, mert a férfi női megoszlás nagy eltérést mutat országonként is. A 2014-2018-as Big Data Sjögren Project Consortiumban, mely egy nemzetközi regiszter, ami öt kontinens SS-s betegekkal foglalkozó kutatók adatbázisainak adatmegosztásán és adategyesítésén alapul, 24 országában végzett keresztmetszeti tanulmányban 8 310 pSS-ben szenvedő beteget (7 748 - 93% nő és 562 -7% férfi) vizsgálata alapján arra a megállapításra jutottak, hogy a férfi-nő arány az ázsiai betegeknél a legmagasabb (1:27) és az afrikai vagy afroamerikai betegeknél a legalacsonyabb (1:7). Sicca tünetek legritkábban az ázsiai betegek esetén fordultak elő,

pozitív nyálmirigy-biopszia a spanyolajkú és a fehér pácienseknél volt a leggyakoribb. (78-80) (81). Hasonlóan magas arányt mutatott a 1982-2003 között Északnyugat-Görögországban diagnosztizált pSS betegeket vizsgáló tanulmány, melyben a nő-férfi arány 20:1 volt. (54) Ljubljana régiójában 2000. január 1. és 2002. december 31. között sicca tünetekkel érkező betegek közül 248 pSS-nél a nő-férfi arány már csak 13:1 (55). Gøransson et al. Norvégia délnyugati részén 2009 január 1-e és 2011 közti időszakban a vizsgált populációban a pSS-ás betegek között a nő-férfi arány 14:1 volt (58). 2008-2011 között Párizs egy reprezentatív területén, a pSS az össz nő-férfi arány 18:1, a nem európai felmenőknél pedig 21:1. (61) 2011-ben Japánban végzett felmérés alapján a SS betegeknél a nő-férfi arány 17,4:1 volt (62). 2007 és 2011 között a stockholmi Karolinska Egyetem Reumatológiai Osztályára beutalt betegeken végzett vizsgálat alapján a pSS nő-férfi arány 14:1 volt, a betegek 93,5 % volt nő (64). 1999-2015. között a kínai Anhui tartomány kórházában végzett felmérés alapján a férfiak és a nők aránya 1:27,6 volt, mely magasabb, mint más országokból származó adatok, ami összefügghet a földrajzi elhelyezkedéssel és az etnikai hovatartozással (65). Az afrikai adatokat feldolgozó irodalmi összefoglaló alapján a vizsgált betegek 83,3% volt nő (72). Az adatokat a **19. ábra** foglalja össze. A perui SS prevalenciáját feldolgozó cikk alapján a 1301 beteg 82%-a volt nő, így a női férfi arány 1:4,5 (71). A különböző országokból származó női-férfi arányok leírásánál sokszor nem egyértelmű, hogy a kapott értéket összes SS-ra (pSS és sSS) vagy csak pSS-ra értik, gyakran egymással megegyezően használják a két csoportot. Azonban elmondható, hogy az általunk vizsgált sicca tünetekkel jelentkező betegek között a nők aránya magasabb volt a környező országokéhoz képest, és inkább az ázsiai betegadatokhoz volt közelebb. Felmerülhet magyarázatként akár a magyarok eurázsiai gyökerei és az onnan hozott genetikai tényezők is, mely talán magyarázhatják a hasonlóságot az ázsiai adatokkal. Illetve a sicca tüneteket mutató betegcsoport átlag életkora  $53.59 \pm 15.28$  a menopausában érintett nő életkorával is egybe esik, melynek szintén sicca tünetei vannak. A korábbi vizsgálatokhoz képest eltérő eredményeinket a nemek arányának tekintetében, véleményünk szerint, szintén a diagnosztikus kritériumrendszer változása okozza. A legtöbb tanulmány a korábbi rendszerek alapján készült, így a mi vizsgálatunk az ACR-EULAR Rendszer szempontjából úttörőnek tekinthető.





**19. Ábra:** Sjögren-szindróma férfi női aránya a világ régióiban (Saját készítésű ábra)

#### 5.6 Biopsziás csipesz alkalmazása

A kisnyálmirigy biopsziás műtétek alatt alkalmazott általunk módosított biopsziás csipesz nagyban segítette a mintavételt. Az eszköz kb 140 ° szögtörött nyele enyhén íves kialakítása révén megkönnyíti a megragadást. Az ovális működő vég nem fenesztrált résznek köszönhetően a nyelvben található csavar meghúzásával az eszköz az alsó ajkat stabilizálja, kompresszálja az ereket, csökkentve ezáltal a vérzést a műtési területen, és az érzéstelenítő oldat eláramlásának lehetőségét a műtési területről. A szögtört nyél megkönnyíti a lágyszövet eltartását, jó hozzáférést és rálátást biztosít a műtési területre, lerövidítve ezzel a beavatkozás időtartamát.

5.7 A fogorvos szerepe a sicca-szindrómában szenvedő, illetve Sjögren-szindrómában szenvedő betegek ellátásában

Mindazonáltal a szájszárazság számos más intraorális és szisztémás betegséggel és állapottal (cukorbetegség, daganatok, dehidratáció, stressz, öregedés, sugárzás utáni állapot, sarcoidosis stb.) is társulhat, és ez lehet az első jel, amelyet a háziorvos vagy fogorvos diagnosztizál. Ilyen esetekben a beteg további kivizsgálása szükséges. Az intraorális következmények közül fontos felhívni a figyelmet a fertőzések (candidiasis és Streptococcus) és a fokozott plakk képződés megnövekedett kockázatára, amely olyan állapotokon keresztül mutatkozik meg, mint a fogszuvasodásra és a parodontitisre való fokozott hajlam, amely aztán más nemkívánatos betegségekhez vezethet (mucositis, fogvesztés, fogyás, másodlagos betegségek stb.) (8, 82) .

A SS szájüregi tünetének kezelése a panaszok enyhítésére és az életminőség javítására irányul. A szájszárazsággal küzdő betegeknél alapvetően három lépcsős terápiát lehet alkalmazni. 1: a megfelelő folyadékpótlás biztosítása, 2: a még működő nyálmirigyek stimulálása, 3: folyamatos fogászati monitorozás, ellátás.

A kezelés lehet helyi (lokális, palliatív) vagy szisztémás. A szájszárazság lokális kezelésére nyáltermelést serkentő, nyálhelyettesítő termékek alkalmazhatóak, ezen kívül az életmódváltás nagyban hozzájárulhat az életminőség javításához. Szisztémás kezelésként a muscarin agonista gyógyszerek (pilocarpin, cevimeline) szedése terjedt el (83).

### *Életmódváltás*

Megfelelő odafigyeléssel a SS betegek maguk is sokat tehetnek, hogy tüneteik ne súlyosbodjanak. Az egészséges életmód és a kiegyensúlyozott étkezés javítja az életminőséget. Javasolt a szájszárazsággal küzdő betegeknél a mértéktartó alkohol fogyasztás, az erős, fűszeres ételek kerülése, a vízajtó, mint a kávé, tea fogyasztásának csökkentése, illetve a szénsavas italok fogyasztásának csökkentése, az élvezeti szerek elhagyása (dohánytermékek). A szénsavmentes jó minőségű csapvíz fogyasztása a legjobb a folyamatos hidratálásra (84). Ajánlott a dohányzástól való leszokás és a dohányfüstös helyek kerülése, a megfelelő páratartalom fenntartása, a légkondicionált helyek kerülése, napszemüveg vagy sötétített lencsés szemüveg viselése és a kontaktlencse elhagyása. Azon tevékenységeket, melyek befolyásolhatják a könnyfilm vastagságát, mint a kerékpározás, a hosszan tartó olvasás vagy képernyőnézés, ajánlatos

elkerülni. Sok gyógyszer negatívan hat a sicca tünetekre, ezen gyógyszerek lehetőség szerinti cseréjével szintén pozitív hatást érhetünk el (15). A megfelelő táplálkozás és a szabadban töltött aktív pihenés az immunrendszerre is pozitív hatással van.

#### *Nyáltermelés serkentése*

A szájtünetek kezelésének egyik legfontosabb pillére a hidratáció, mellyel megszüntethető a száj száraz érzete. A nyáltermelést lokálisan serkentheti a gyakori vízivás vagy cukormentes italok fogyasztása, cukormentes cukorkák szopogatása, illetve a cukormentes rágógumi rágása, mely elősegíti a parotisból a nyál ürülését. A gusztatórikus stimulánsokkal serkenthető a nyáleválasztás, abban az esetben, ha a mirigyek még működőképesek. A két leggyakoribb stimuláns az aszkorbinsav és az almasav, hatásuk azonban savoróziót okoz a fogak felszínén (25). A nyáltermelés serkenthető a már említett stimulálókkal, illetve gyógyszeresen is.

Amennyiben a fenti lokális terápiák nem hatásosak, szisztémás gyógyszeres kezelésre is lehetőség van. Ezek főleg a nyáltermelés és a könnytermelés serkentésére irányulnak, hogy enyhítsék a tüneteket. A gyógyszerek közül a secretogen (általános szekrécióstimuláló) vagy a sialogen (nyálstimuláló) hatóanyagúak az ép nyálmirigyek termelését fokozzák (15).

Legtöbbször a sialogeneket használják, melyek muscarin agonisták lévén az M1 és M3 receptorokra hatva megnövelik a nyáltermelés mennyiségét. Hatásuk elnyújtott, a kutatások alapján az általuk okozott szekrécióváltozás szignifikáns. A betegek közel 60%-a jelez javulást a szájszárazság érzetében a másodlagosan stimuláló gyógyszerek hatására. A páciensek ezeket a gyógyszereket legtöbbször jól tolerálják (15).

A pilocarpin és a cevimeline muszkarin agonista gyógyszerek hatása nagyon hasonló, hatékonyságukban számottevő különbség nem található (83, 85) (86).

Hazánkban elérhető pilocarpin készítmény a Salagen 5mg tabletta ( Merus Labs Luxco). Hatására a nyál mennyisége 15 percen belül megnövekszik, és a csúcshatás négy órán keresztül tart. A pilocarpint a zöldhályog kezelésére is használják a szemészetben. 2-10 mg az ajánlott dózis, mely az irradiáción átesett betegeknél is növeli a nyáltermelést (83). A javasolt kezdő adag felnőtteknek 3 × 5 mg (3×1 tabletta) naponta, mely 4-8 hét alatt éri

el a kívánt hatást. A napi dózis növelése legfeljebb 30 mg-ra engedélyezett, amennyiben a kezdő dózis nem volt hatásos. Gyakori mellékhatásai az influenzaszerű panaszok, asthaenia, borzongás, verejtékezés, fejfájás, szédülés, pollakisuria, emésztési panaszok, hasmenés, hasi fájdalom, émelygés, hányás, székrekedés, fokozott nyáleválasztás, kipirulás, hypertensio és szívdobogásérzés.

A hazánkban jelenleg nem elérhető Cevimelin hatóanyagú Evoxac tabletta (Cosette Pharmaceuticals, USA) a tüdő és a szív M2- és M4-receptoraira csak kis mértékben hat, használata ezért nem jár bradycardia mellékhatással. Naponta 3x30 mg dózisban adagolva hatékonyan befolyásolja a betegséget. Gyakori mellékhatása az izzadás, hányinger, rhinitis, hasmenés, túlzott nyálképzés, aszténia, polyuria, étvágytalanság, orrdugulás, gyakori vizelési inger, szédülés, gyengeség, hasmenés, székrekedés, homályos látás, izomfájdalom, hüvelyi viszketés és váladékozás (83).

#### *Nyálhelyettesítő, nyálpótló készítmények*

Többféle nyálhelyettesítő termék érhető el a drogériákban és a patikákban is, melyek ellátják a kenő és nedvesítő funkciót, valamint rendszeres használatuk mellett a páciensek szájszárazság érzetét mérséklik. Ezen termékek szájöblítő, szájspray és gél formában kerülnek piacra. A szájhidratálók, nyálpótlók leggyakoribb összetevői a karboximetil-cellulóz, a mucin, a hidroximetil- és a hidroxietil-cellulóz, valamint vizet, glicerint és glicerát-polimert tartalmaznak. Ilyen nyálhelyettesítő árucikk a GC Dry Mouth gél, Dentaïd, Biotene, Gum Hydral, Oralbalance<sup>TM</sup> termékcsalád, Xerostom gél, spray, Xeromed spray. (25) Magistralis nyálpótló készítmények közül a hidroxipropilmetil-cellulóz (methocel vagy HPMC) hatásosabbnak bizonyult a karboximetil-cellulózhoz (CMC) képest egy hazai vizsgálat alapján (87).

#### *Candida albicans kezelése*

A Sjögren-szindrómás betegek fogékonyak a szájüreg különböző gombás fertőzésére, melyek vöröses udvarú foltokként jelennek meg a szájnyálkahártyán és a nyelven. Elsődlegesen választandó a Nystatin, súlyosabb esetekben szisztémásan flukonazole-lal (Diflucan) kezelhető. Megemlítendő, hogy a kivehető fogpótlások fertőtlenítésére,

polírozására külön figyelmet kell fordítani, hogy elkerüljük a visszafertőzés lehetőségét (25).

A fogorvos szerepe a SS betegek gondozásában és felismerésében igen fontos, tekintve, hogy a non-Hodgkin-lymphoma a SS-s betegeknél 2,7-9,8%-ban fordul elő mindinkább fontos a betegek folyamatos, időbeli nyomon követése, illetve a fogorvosok edukálása, hogy a SS tüneteit mihamarabb felfedezzék a betegeket megfelelő szakrendelésre irányítsák ezzel is csökkentve az első tünet és a diagnózis kimondása, terápia elkezdése közötti időt. (88) Az egyértelműen kialakított betegutak, a szoros szakmai kapcsolat az immunológus, szemész és fogorvos között elengedhetetlen a SS diagnózisának minél gyorsabb felállításához, így ezen centrumok, rendelők támogatása kiemelten fontos.

## 6. Következtetések, új tudományos megállapítások

1. A központi régióban a 2008 és 2015 közötti időszakban vizsgált beteganyag, vagyis a Szájszárazság Klinikai Munkacsoport szakrendelésén 1076 sicca tünetekkel jelentkező betegek adatait, illetve a 7 éves vizsgálati időszakot kellően hosszúnak és megfelelőnek ítéltető a nagy elemszám miatt, hogy további elemzésekhez hiteles adatokat szolgáltatasson. A vizsgált betegek 17,5% szenvedett Sjögren-szindrómában, ebből a betegség primer formájában 12,5%, míg a secunder típusban 4,93%.
2. A rendelkezésre álló Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő statisztikai nyilvántartás adatait felhasználva Magyarországon az elmúlt 10 évben átlagosan évi 16-szor szerepelt az M3500 BNO kód az újonnan sicca panaszokkal jelentkezők esetében. Így, ha a fent leírt arányt ezen adatokra vetítjük, akkor a 16 fő 17,5%-át véve alapul 0,0028 % incidenciát kapunk, azaz 2,8 új esetet vélelmezhetünk 100.000 főre vonatkoztatva. Hazánkban elsőként alkalmaztuk ezt a diagnosztikus rendszert statisztikai analízisre.
3. Az adatok felhasználásával a Sjögren-szindróma prevalenciája becslésünk szerint 0,024 % lehet, a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő által nyújtott és az általunk vizsgált betegek adatainak összevetése alapján.
4. A regionális paramétereket vizsgálva, mind a Sjögren-szindróma, mind pedig a primer Sjögren-szindróma esetében a férfi-női arány jelentősen eltér a legtöbbet publikált aránytól. Az irodalomban legtöbbször 1:9 arányt említik a szerzők. Ez az arány azonban a vizsgálatunkban SS esetén 1:15, pSS esetén 1:26. Abban az esetben, ha a keresést kiterjesztjük, az újabb publikációkban már hasonlóan nagy számokat találunk. Ennek az aránynak a növekedése tisztázására javasolt további, országos vizsgálatokat végezni.
5. Az országos és a regionális adatok összehasonlítása során hasonló tendenciákat lehetett felfedezni, ezért a regionális adatok becslése az országos adatokra vonatkoztatva hitelesnek tekinthető. Elmondható, hogy mind a négy regionális központ egyikeként nagy valószínűséggel hasonló változások vélelmezhetők a többi központban is. Ezt magyarázza a NEAK adatok elemzése. Ezek alapján

megállapítható, hogy az elmúlt 10 évben mind az új diagnózisok, mind az orvos-Sjögren-szindrómás beteg találkozások száma évről évre jelentősen csökkent a közfinanszírozott ellátásban (11 518 főről 5847 főre), 10 év alatt 50%-kal, ez a csökkenő tendencia a vizsgált betegadatokban is megfigyelhető volt (161 főről 102 főre).

6. A felmérésekből kiderül, hogy a száraz tüneteket mutató betegek 35,6%-ának volt hyposalivatioja. A Sjögren-szindrómás betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb a nyugalmi kevert nyálszekréció értéke, a száraz tüneteket mutató nem Sjögren-szindrómás betegcsoportéhoz képest. Ugyanakkor a secunder Sjögren-szindrómában szenvedők nyugalmi kevert nyálszekréciója nem csökkent jelentősen a száraz tüneteket mutató, de Sjögren-szindrómában nem szenvedő társaikéhoz képest.
7. Elhunyt témavezetőm Nagy Gábor professzor által kifejlesztett biopsziás csipesz történő alkalmazása a műtétben a lehetőséget adott a biopsziavétel újabb módszerére. Az új technikával végzett biopsziás mintavétellel a műtét során kevesebb vérzés tapasztalható, így jobban látható a műtési terület és ezáltal könnyebb, biztonságosabb és kevesebb traumát okoz a kisnyálmirigy eltávolítása.
8. A kisnyálmirigy biopsziás minták elemzése alapján elmondható, hogy a primer Sjögren-szindrómás betegcsoport eredményeiben szignifikánsan magasabb volt a pozitív focus score a secunder Sjögren-szindrómában szenvedők kisnyálmirigy biopsziás eredményeihez képest.

Végezetül a 7 éves vizsgálati időszak eredményei bizonyították, hogy az immunológiai, szemészeti szakrendeléssel a fogorvos bevonásával újonnan kialakított betegút nagyban segítette a betegek ellátását, ezért ennek fenntartása és támogatása kiemelten fontos a Sjögren-szindrómás betegek diagnosztizálásának és ellátásának érdekében.

## 7. Összefoglalás

A szájszárazság előfordulása egyre gyakoribb a megnövekedett átlagéletkor és az ezzel összefüggésben lévő, túlzott gyógyszerhasználat, valamint a fokozott környezeti hatások miatt, melyek befolyásolják testünk érzékeny egyensúlyát. Az autoimmun betegségek diagnosztikájának fejlődésével, illetve az előbb említett okok következtében a xerostomiás betegek száma folyamatosan növekszik. A kezelőorvosoknak ezért fokozottabban kell ezen panaszokra figyelniük, szem előtt tartva akár a Sjögren-szindróma lehetőségét is. Kutatásunkból kiderül, hogy Budapest és Közép-Magyarország területén a diagnosztizált Sjögren-szindrómás betegek incidenciája 0,00089% – 0,0028%, amely évi 0,89 – 2,8 új esetet jelent 100 000 lakosra vetítve. A betegség prevalenciája a NEAK által nyújtott betegadatok és az általunk vizsgált betegek adatainak összevetésén alapuló becslésünk szerint 0,024%. A vizsgálati időszak alatt a 139,5 beutalt betegből évente 26,5-nél diagnosztizáltak SS-t. A vizsgálatunkban végzett felmérésből kiderül, hogy a sicca tüneteket mutató betegek 35,6%-ának volt hyposalivatioja, ami kb. tízszerese a normál populációban mért adatoknak. Mind a pSS, mind az sSS esetében a nemek aránya eltért a legtöbbet publikált, SS-s betegekről készült statisztikai vizsgálatokban tapasztaltaktól. A jelenlegi adatok a nők nagyobb arányú érintettségét mutatják, a nő-férfi arány SS 15:1, pSS 26:1, sSS 6,5:1. Az eredményekből kiderült, hogy a vizsgált, előzetesen sicca-tüneteket mutató személyek 17,5%-ánál diagnosztizáltunk SS-t; közülük 72%-nál pSS-t, 28%-nál pedig sSS-t. A kapott eredményeink más országok adataihoz képest mutatott eltérésének hátterében a különböző diagnosztikus kritériumrendszerek, a vizsgált populációk eltérő beválogatási kritériumai és az eltérő földrajzi, környezeti hatások valószínűsíthetők. A legfőbb indok azonban az lehet, hogy elsőként közöltünk olyan adatokat, amelyeket az ACR-EULAR diagnosztikus kritériumrendszer (2016) alapján diagnosztizált egyénekből nyertünk. Az új rendszer használata felhívja a figyelmet arra, hogy a poliszisztémás autoimmun betegséget el kell különíteni a sicca szindrómától, amely a sicca tüneteken kívül nem érint más szervrendszereket. A vizsgálat ideje alatt kiépített betegút nagyban megkönnyítheti mind a beteg, mind az orvos oldaláról a Sjögren-szindróma diagnosztikáját, valamint a betegek koordinálását,



segítését. A különböző szakorvosok közötti gördülékeny munkakapcsolat az alapja a betegség mielőbbi diagnosztizálásának és a betegek szakszerű ellátásának.

## **8. Summary**

The prevalence of dry mouth is increasing due to a rise in the life expectancy and the associated, often excessive use of medications, as well as increased environmental impacts, all affecting the delicate balance of our organism. The number of patients with xerostomia is steadily increasing as a result of advances in the diagnosis of autoimmune diseases and the aforementioned causes. Practitioners should therefore pay more attention to these complaints, including the possibility of Sjogren's syndrome. Our study revealed that the incidence of diagnosed Sjögren's syndrome in Budapest and Central Hungary is between 0.00089% and 0.0028%, which means 0.89 to 2.8 new cases per 100 000 residents annually. The estimated prevalence of the disease is 0.024% based on a comparison of patient data provided by the National Health Insurance Fund and data from the patients we have examined. 26.5 out of 139.5 referred patients were diagnosed with SS annually during our study period. The survey conducted in our present study shows that 35.6% of patients with sicca symptoms had hyposalivation, which is approximately ten times higher compared to the normal population. For both pSS and sSS, the gender ratio differed from those reported in the most frequently published statistical studies of patients with SS. The current data from Hungary show a higher involvement of women, with a female-to-male ratio of 15:1 for SS, 26:1 for pSS and 6.5:1 for sSS. The results showed that 17.5% of the individuals with a history of sicca symptoms were diagnosed with SS; 72% of them with pSS and 28% with sSS. Difference in the applied diagnostic criteria, different inclusion criteria of the populations studied and the diversity of geographical and environmental impacts are likely to be responsible for the discrepancy of our results compared to those of other countries. However, the main reason could be that we are the first to report data from a sample of individuals diagnosed according to the ACR-EULAR diagnostic criteria (2016). The use of the new system highlights the need to differentiate polysystemic autoimmune disease from sicca syndrome, which does not affect other organ systems apart from sicca symptoms. The patient pathway established during our study could greatly facilitate the diagnosis of Sjögren's syndrome and the coordination and assistance of patients, from both the patient's and the doctor's

side. A well-coordinated cooperation between the various specialists is the basis for the early diagnosis of the disease and the professional care of patients.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Márton K, Madléna M, Bánóczy J, Varga G, Fejérdy P, Sreebny LM, et al. Unstimulated whole saliva flow rate in relation to sicca symptoms in Hungary. *Oral Dis.* 2008;14(5):472-7.
2. Czirják L. *Klinikai Immunológia* Zoltán S, editor. Budapest Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2006.
3. Márton K. Immunológiai kórképek fogorvosi vonatkozásai : 1. [r.], Szisztémás autoimmun betegségek. *Fogorvosi Szemle.* 2003;96(1):9-15.
4. Nikitakis NG, Papaioannou W, Sakkas LI, Kousvelari E. The autoimmunity-oral microbiome connection. *Oral Dis.* 2017;23(7):828-39.
5. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017;182:48-54.
6. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: Sjogren syndrome. *Oral Dis.* 2013;19(2):121-7.
7. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* 1968;21(5):656-60.
8. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(20):354-61.
9. Verstappen GM, Pringle S, Bootsma H, Kroese FGM. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(6):333-48.
10. Witte T. Diagnostic markers of Sjögren's syndrome. *Dev Ophthalmol.* 2010;45:123-8.
11. Zeher M, Szegedi G. Miért késik a primer Sjögren-szindróma felismerése? *Lege Artis Medicinae.* 1992;2(07):610-6.
12. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol.* 2017;36(10):2225-36.

13. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(2):137-56.
14. Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, Horváth IF, Baldini C, Priori R, et al. Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):97-106.
15. Jacob E. Medifocus Guidebook on: Sjogren's Syndrome: Medifocus.com Inc.; 2018.
16. Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin*. 1994;34(1):37-56.
17. Liew MS, Zhang M, Kim E, Akpek EK. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1498-503.
18. Friedlaender MH. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: keratoconjunctivitis sicca. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992;18(3):591-608.
19. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008;139 Suppl:35s-40s.
20. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162-9.
21. Demeter T, Penzes M, Kovacs A, Karolyhazy K, Erdei C, Nimigean VR, et al. Smoking Related Major- and Minor Salivary Gland Flow Rates, Xerostomia and Other Sicca Symptoms in Hungary. *Revista de Chimie*. 2020;71(4):373-83.
22. Bertram U. Xerostomia. Clinical aspects, pathology and pathogenesis. *Acta Odontol Scand*. 1967;25:Suppl 49:1-126.
23. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1992;71(7):1363-9.
24. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AM, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2017;17(1):1-28.

25. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, Complications, and Medical Management. *Dent Clin North Am.* 2016;60(2):435-43.
26. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH, Reyland ME. Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53).
27. Shaheen NA, Alqahtani AA, Assiri H, Alkhodair R, Hussein MA. Public knowledge of dehydration and fluid intake practices: variation by participants' characteristics. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1346.
28. Napeñas JJ, Brennan MT, Elad S. Oral Manifestations of Systemic Diseases. *Dermatol Clin.* 2020;38(4):495-505.
29. Dézsi A, Füst Á, Kiss E, Márton K, Nagy G. A Sjögren-szindróma általános és fogászati vonatkozásai. *Magyar reumatológia.* 2013;54(4):233-6.
30. Márton K, Boros I, Fejérdy P, Madléna M. Evaluation of unstimulated flow rates of whole and palatal saliva in healthy patients wearing complete dentures and in patients with Sjogren's syndrome. *J Prosthet Dent.* 2004;91(6):577-81.
31. Manthorpe R, Jacobsson LTH. Sjögren's syndrome. *Baillière's Clinical Rheumatology.* 1995;9(3):483-96.
32. Shearn MA. Sjögren's syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 1972;2(2):165-90.
33. Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's Disease, Not Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1347-8.
34. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:19-21.
35. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:26-7.
36. Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, Hayashi Y, Tsubota K. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol.* 2004;14(6):425-34.
37. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:22-5.

38. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36(3):340-7.
39. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-8.
40. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-87.
41. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
42. Witcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(3):405-15.
43. Delli K, Vissink A, Spijkervet FK. Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(1):23-33.
44. Magyar biostatistikai értelmező szótár: Klinikai Biostatistikai Társaság; [Available from: <http://www.biostat.hu/?s=prevalencia#P>.
45. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(10):1612-6.
46. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Incidence and Mortality of Physician-Diagnosed Primary Sjögren Syndrome: Time Trends Over a 40-Year Period in a Population-Based US Cohort. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(5):734-43.

47. Screebny L. Saliva and oral health. 2nd ed. London: British Dental Ass; 1996. p. 43-66.
48. Hernández-Molina G, Sánchez-Hernández T. Clinimetric methods in Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;42(6):627-39.
49. Demeter T, Penzes M, Kovacs A, Karolyhazy K, Erdei C, Nimigean VR, et al. Smoking Related Major- and Minor Salivary Gland Flow Rates, Xerostomia and Other Sicca Symptoms in Hungary. *Revista de Chimie* 2020;71(4):373-83.
50. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984;27(2):147-56.
51. Dézsi A, Erdei C, Demeter T, Kovács A, Márton K. Histopathological Sample Preparation with Unique Biopsy Forceps in The Diagnosis of Sjögren's Syndrome. *Journal of Dentistry and Oral Health.* 2021;8:1-9.
52. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JL, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):335-41.
53. Church JE. How your support making a different! . *The Moisture Seeker.* 2018;37(10):15.
54. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(2):187-91.
55. Plesivcnik Novljan M, Rozman B, Hocevar A, Grmek M, Kveder T, Tomsic M. Incidence of primary Sjogren's syndrome in Slovenia. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):874-6.
56. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjögren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(6):593-9.
57. Trontzas PI, Andrianakos AA. Sjogren's syndrome: a population based study of prevalence in Greece. The ESORDIG study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1240-1.
58. Gøransson LG, Haldorsen K, Brun JG, Harboe E, Jonsson MV, Skarstein K, et al. The point prevalence of clinically relevant primary Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(3):221-4.

59. Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, Marrosu MG, et al. Population based study of 12 autoimmune diseases in Sardinia, Italy: prevalence and comorbidity. *PLoS One*. 2012;7(3):e32487.
60. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjogren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(2):321-31.
61. Maldini C, Seror R, Fain O, Dhote R, Amoura Z, De Bandt M, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):454-63.
62. Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):464-70.
63. Zhang NZ, Shi CS, Yao QP, Pan GX, Wang LL, Wen ZX, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in China. *J Rheumatol*. 1995;22(4):659-61.
64. Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(2):135-42.
65. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, et al. Clinical and laboratory profiles of primary Sjogren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(4):439-46.
66. Vale DAD, Casseb J, de Oliveira ACP, Bussoloti Filho I, de Sousa S, Ortega KL. Prevalence of Sjögren's syndrome in Brazilian patients infected with human T-cell lymphotropic virus. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(7):543-8.
67. Yu KH, See LC, Kuo CF, Chou IJ, Chou MJ. Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(2):244-50.
68. Chang CC, Chang YS, Wang SH, Lin SY, Chen YH, Chen JH. Primary Sjogren's syndrome and the risk of acute pancreatitis: a nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(8):e014807.

69. van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, van der Vegt B, Sillevius Smitt-Kamminga N, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):818-25.
70. Izmirly PM, Buyon JP, Wan I, Belmont HM, Sahl S, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Adult Primary Sjögren's Syndrome in New York County. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):949-60.
71. Moreno-Quispe LA, Velarde-Grados IVN, Guzmán-Avalos M, De Arriba L, López-Pintor RM. Prevalence of sicca syndrome in the Peruvian population. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):65-9.
72. Essouma M, Noubiap JJ, Singwe-Ngandeu M, Hachulla E. Epidemiology of Sjögren Syndrome in Africa: A Scoping Review. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):e240-e4.
73. Márton K, Hermann P, Dankó K, Fejérdy P, Madléna M, Nagy G. Evaluation of oral manifestations and masticatory force in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(3):164-9.
74. Horvath IF, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjögren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1479-83.
75. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. *Thyroid*. 2009;19(1):39-45.
76. Márka M, Bessenyei B, Zeher M, Semsei I. IL-10 promoter -1082 polymorphism is associated with elevated IL-10 levels in control subjects but does not explain elevated plasma IL-10 observed in Sjögren's syndrome in a Hungarian cohort. *Scand J Immunol*. 2005;62(5):474-80.
77. Szodoray P, Csepregi A, Héjjas M, Horányi M, Zeher M. Study of hepatitis C virus infection in 213 Hungarian patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2001;21(1):6-9.
78. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary



- Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1042-50.
79. Dézsi AJ, Erdei C, Demeter T, Kovács A, Nagy G, Mensch K, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome in patients with dry mouth in the region of Central Hungary. *Oral Dis.* 2022.
80. Scofield RH, Sharma R, Pezant N, Kelly JA, Radfar L, Lewis DM, et al. American Indians Have a Higher Risk of Sjögren's Syndrome and More Disease Activity Than European Americans and African Americans. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(8):1049-56.
81. Xu D, Zhao S, Li Q, Wang YH, Zhao JL, Li MT, et al. Characteristics of Chinese patients with primary Sjögren's syndrome: preliminary report of a multi-centre registration study. *Lupus.* 2020;29(1):45-51.
82. Jámbor I, Szabó K, Zeher M, Papp G. A mikro-RNS-ek jelentősége szisztémás autoimmun betegségek kialakulásában. *Orvosi Hetilap OH.* 2019;160(15):563-72.
83. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(1):199-206.
84. Jacob LE, Krishnan M, Mathew A, Mathew AL, Baby TK, Krishnan A. Xerostomia - A Comprehensive Review with a Focus on Mid-Life Health. *J Midlife Health.* 2022;13(2):100-6.
85. Brimhall J, Jhaveri MA, Yepes JF. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist.* 2013;33(3):123-7.
86. Barbe AG. Medication-Induced Xerostomia and Hyposalivation in the Elderly: Culprits, Complications, and Management. *Drugs Aging.* 2018;35(10):877-85.
87. Nagy G, Ölveti É, Zeher M, Keszthelyi G, Márton S. Hidroxi-propil-metil-cellulóz (methocel) és karboxi-metil-cellulóz (CMC) alapú műnyálak alkalmazása a xerostomia tüneti kezelésében. *Fogorvosi Szemle.* 1995;88(9):299-304.
88. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:102.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. **Dézi Anna Júlia**<sup>1</sup> , Erdei Csilla<sup>1</sup> , Demeter Tamás, Kovács Alexandra, Nagy Gábor, Mensch Károly, Németh Orsolya, Hermann Péter, Tóth György, Füst Ágnes, Kiss Emese Virág, Köhidai László, Zalatnay Attila, Márton Krisztina *Prevalence of Sjögren's Syndrome in Patients with Dry Mouth in the Region of Central Hungary* ORAL DISEASES 2022 Paper: DOI: 10.1111/odi.14264, 9 p. (2022)  
IF: 3,8
2. **Dézi A**, Erdei C, Demeter T, Kovács A, Márton K *Histopathological Sample Preparation with Unique Biopsy Forceps in The Diagnosis of Sjögren's Syndrome* JOURNAL OF DENTISTRY & ORAL HEALTH 8 Paper: 103, 5 p. (2021)
3. Demeter Tamas, Penzes Melinda, Kovacs Alexandra, Karolyhazy Katalin, Erdei Csilla, Nimigean Vanda Roxana, Nimigean Victor, **Dezi Anna**, Szekely Melinda, Marton Krisztina *Smoking Related Major- and Minor Salivary Gland Flow Rates, Xerostomia and Other Sicca Symptoms in Hungary* REVISTA DE CHIMIE 71: 4 pp. 373-383. (2020)  
IF: 1,755
4. Nagy G, **Dézi A** *Az oralis mucosa érintettsége autoimmun betegségekben* FOCUS MEDICINAE 17: 2 pp. 24-31.(2015)
5. **Dézi A**, Füst Á, Kiss E, Márton K, Nagy G *A Sjögren-szindróma általános és fogászati vonatkozásai* MAGYAR REUMATOLÓGIA 54: 4 pp. 233-236. (2013)

Az értekezés alapját nem képező közlemény:

1. **Dézi AJ**, Kádár L, Károlyházy K *Obturátoros teljes lemezes fogpótlás készítése maxilla-rezekált páciensnél* MAGYAR FOGORVOS: A MAGYAR ORVOSI KAMARA FOGORVOSI TAGOZATÁNAK LAPJA 22: 2 pp. 57-61.(2013)

## 11.Köszönetnyilvánítás

Az elmúlt éves során sok embernek tartozom köszönettel, akik támogattak, kitartottak mellettem és elősegítették a disszertációm megírását. Nélkülük ez nem jöhetett volna létre. Köszönettel tartozom **Dr. Nagy Gábor** professzor úrnak, aki felkeltette érdeklődésemet a téma iránt, lehetővé tette tudományos kutató munkámat.

Hálával tartozom **Dr. Márton Krisztina** professzornak, aki készségesen felkarolt, átvette a témám vezetését és mindenben segítségemre volt. Hálás vagyok a számtalan konzultációért, a dolgozathoz kapcsolódó cikkek, szövegek véleményezésért, korrigálásáért. A lehetőségért, hogy együtt dolgozhatunk.

Hálásan köszönöm **Dr. Kis Emese Virág** professzor asszonynak és az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet munkatársainak a szíves vendéglátást az intézményben, a számtalan segítséget, szakmai javaslatot.

Köszönettel tartozom **Dr. Hermann Péter** professzor úrnak a NEAK adatok biztosításával kapcsolatos segítségéért.

Hálás vagyok **Dr. Füst Ágnes** adjunktusnak és a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikájának a szakmai segítségért, a szemészeti adatok rendelkezésünkre bocsátásáért és a képanyagokért.

Köszönettel tartozom **Dr. Németh Orsolya** Intézetigazgató egyetemi docensnek és a Fogászati és Szájsebészeti Oktató Intézet munkatársainak a betegellátásban és a vizsgálatok egy részének elvégzésében nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom **Dr. Dobó-Nagy Csaba** professzor úrnak és az Orális Diagnosztika Tanszék munkatársainak a betegellátásban és a vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségét.

A Propedeutikai Tanszék minden munkatársainak köszönöm, hogy támogattak bíztattak, és ha kellett ösztönöztek a tudományos munkára.

Hálás vagyok családomnak, akik türelmükkel, szeretetükkel és minden idejükkel támogattak a munkában.