

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

Tézisfüzet

**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, PhD., 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

# 1. Bevezetés

Magyarországon a népesség mintegy kb. 1/3-a szenvedhet valamilyen mértékű xerostomiában illetve az ahhoz kapcsolódó sicca-tünetekben. A tünetekkel járó egyik legmarkánsabb betegség a Sjögren szindróma (SS), egy krónikus, lassan progrediáló poliszisztémás autoimmun megbetegedés. A kórra jellemző az exokrin mirigyek limfocitás infiltrációja, és destrukciója, melynek eredményeképpen bilaterális sialoadenitis, xerostomia, a nyálszekréció markáns csökkenése (hyposalivatio), keratoconjunctivitis sicca (szemszárazság), illetve más intra- és extraorális panaszok (glossodynia, dysphagia, dysphonia, fokozott caries hajlam, orrszárazság, hüvelyszárazság, dyspareunia, xeroderma). Emellett jellegzetes szisztémás tünetek figyelhetők meg: ezek non-erozív polyarthritisek, a bőr ereinek vasculitise, perifériás neuropathia, glomerulonephritis, myositis, myalgia, arthralgia, polikonális gammaglobulin-szaporulat, valamint magas IgG-koncentráció. Az immunszerológiai vizsgálat során a specifikus autoantitestek (Anti-Ro-SSA, ill. Anit-La-SSB amelyek az extrahálható nukleáris antigének (ENA) családjába tartozó antigének ellen termelődnek), valamint a rheumatoid faktor (RF) kimutatása a legfontosabb.

Az egészségügyi rendszerben a Sjögren-szindróma megállapítása sokszor nehézkes, amelyet bonyolít, hogy klinikai tünetei sokrétűek és az egyénre jellemző megjelenési sorrendet mutatnak. Így a betegek külön-külön keresnek megoldást a háziorvosnál, a szemészeten vagy a fogászati ellátás keretein belül, ami azt eredményezi, hogy évek telnek el a helyes diagnózis felállításáig és az adekvát kezelés megkezdéséig. A Sjögren's Foundation adatai szerint jelenleg is minimum 2,8 év telik el az első tünetek megjelenése és a tényleges diagnózis megállapítása között, amelyben tehát több orvosszakma (háziorvos, belgyógyász-immunológus, fogorvos, szemész) együttes munkája szükséges. A betegek sokszor a magán szakellátást preferálják, hogy hamarabb ellátásra kerüljenek, és kérdéseikre mielőbb választ kapjanak.

A diagnózishoz 1965 és 2002 között mintegy 11 különböző kritériumrendszert alkalmaztak. Míg a korábbi rendszerek az orofaciális tünetek megléte esetén már kimondták a diagnózist, a legújabb rendszer a meglévő sicca tünetek mellett az objektíven igazolható szisztémás tünetekre támaszkodik. A 2002-ben bevezetett ún. Amerikai-európai Rendszer már egyértelmű iránymutatást adott az elvégzendő vizsgálatokra

vonatkozóan a kórmeghatározás felállításában részt vevő szakorvosoknak, majd 2016-tól már egységesen az American College of Rheumatology (ACR) és az European League Against Rheumatism (EULAR) Executive Committee (ARC-EULAR) kritérium rendszere alkalmazott, amelynek segítségével egyértelműen és objektíven megállapítható a helyes diagnózis (**1. táblázat**). Bár a szigorú és egyértelmű diagnosztikai rendszer rendelkezésre áll, sok beteget a régi rendszer szerint megállapítottak alapján kezelnek, vagyis a már megkapott diagnózis nem kerül felülvizsgálatra az új rendszer alapján.

A betegség prevalenciája (a betegségben szenvedő egyének arányát jelenti a teljes népességben egy adott időpontban) világszerte 0,09-2,7%. Ezen belül a primer Sjögren-szindróma prevalenciája 10,3/10 000 fő – 11/10 000 fő. A kontinensekre, népcsoportokra, valamint az egyes országokra jellemző egyedi előfordulási arányok, az irodalmi adatok alapján különbözőek lehetnek.

Incidencia (az 1 év alatt újonnan keletkező esetek számát 100.000 főre vonatkoztatva) adatok az irodalomban kis számban állnak rendelkezésre és nagyon változatosak. Összességében, világszerte, a Sjögren-szindróma új esetek előfordulása, azaz az incidencia 2,1 és 16/ 100 000 lakos között változik egy-egy országra vagy adott régióra vonatkoztatva.

**1. Táblázat:** Az ACR-EULAR kritériumrendszere szerint elvégzendő vizsgálatok a Sjögren-szindróma diagnózisának felállítására

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		

## **2. Célkitűzések és hipotézis**

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 szemzárazság 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, secunder SS-t állapítottunk meg abban az esetben, ha a teljesült kritériumok mellett diagnosztizált más típusú autoimmun betegség állt fent. A vizsgálatban szereplő betegek 2008 és 2015 között újonnan jelentek meg a szakrendelésen. Összesen 1076 fő adata került feldolgozásra, amelyben a nemek aránya 16:249 volt: 80 férfi (7%) és 996 nő (93%). 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 kevert nyáltermelés 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
- Sztomato-onkológiai 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 A szubjektív sicca tünetek meghatározása (xerostomia, xerophthalmia)**

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.

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?

Amennyiben a páciens bármelyik kérdésre 'igen' választ adott, úgy a vizsgálat az objektív tünetek meghatározásával folytatódott.

### **3.3 Nyugalmi kevert nyálszekréció meghatározása (Sialometria)**

A Sialometria, azaz a nyugalmi kevert nyál mennyiségének meghatározása a Sreebny és munkatársai által javasolt módszer segítségével történt. 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. A betegek 5 percig ülve, nyugalmi helyzetben az összes nyálukat folyamatosan egy előre meghatározott tömegű tartályba ürítették. 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 hyposalivationak tekintettük.

### **3.4 A kisnyálmirigy biopszia menete**

Az alsó ajak szárazra törlését követően az ajakon megjelenő nyálcseppek egyértelműen kijelölik a műtéti területet, melyet infiltrációs érzéstelenítéssel 1 ml oldatot deponálunk. A biopszia vételét segíti a munkacsoportunk által módosított biopsziás csipesz. A csipesznek köszönhetően a nyelvben található csavar meghúzásával az eszköz az alsó ajkat stabilizálja, kompresszálja az ereket, csökkentve ezáltal a vérzést a műtéti területen, és az

érezéstelenítő oldat eláramlásának lehetőségét a műtési területről. A szögtört nyél megkönnyíti a lágyszövet eltartást, jó hozzáférést és rálátást biztosít a műtési területre.

### **3.5 Szemészeti adatok gyűjtése, a Keratoconjunctivitis sicca (KCS) meghatározása**

A szemészeti vizsgálatok a Semmelweyi Egyetem Szeméti Klinikáján történtek. A szemvizsgálat során fluorescein festékkel mérhető a könnyfilm-felszakadási idő (break-up time, BUT), míg a Schirmer teszt segítségével a könnytermelés mértékét és mennyiségét határoztuk meg. A szemfelszín festődésének vizsgálata bengál vörös vagy lisszamin zöld festék segítségével történt. A festés hatására láthatóvá válnak a károsodott kötőhártya- és szaruhártyahámsejtek. A kapott értékek alapján, ha a fenti tesztek közül több is súlyosan eltér a normálistól, az valószínűsíti a KCS-t illetve a SS-t.

### **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. Az egyéb társuló betegségekről és a páciens által szedett gyógyszerekről a belgyógyász-immunológus szakorvos, illetve a beutaló orvos adott információt.

### **3.7 Statisztikai analízis**

Az adatokat átlag  $\pm$  standard eltérés (SD) értékben fejeztük ki mind a SS-s, mind 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, xerophtalmia, immunológiai fókuszpontszámok és KCS adatainak elemzésére, a Student-féle 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 száraz tüneteket mutató 1076 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 (**3. táblázat**): a száraz 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 száraz 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 Nyugalmi kevert nyálsekréció mérésének eredményei

A rendelésen megjelent 1076 beteg nyugalmi kevert nyáltermelésének átlaga  $0,34 \pm 0,44$  ml/min volt.

A SS-s betegcsoport nyugalmi kevert nyálsekréciójának 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 nyálsekréciója  $0,26 \pm 0,23$  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 Kisnyálmirigy biopszia eredményei

342 kisnyálmirigy biopsziás mintavétel történt. 136 esetben 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 minták 89,8%-át jelenti. A sSS-s betegeknél 19 mintavétel történt, és ebből 12 minta mutatott pozitív focus score-t, mely a minták 60%-a. A többi minta esetén a diagnózisok között szerepelt a krónikus sialadenitis (n=19) és a lymphoepitheliális lézió (n=7). Ép kisnyálmirigy szövet 204 esetben volt megállapítható, míg 2 betegnél a minták nem voltak értékelhetők (végül, esetükben más diagnosztikus módszer döntött). (2. táblázat)

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

diagnózis	mintaszám
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 Szemészeti eredmények**

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 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 **3. táblázat** foglalja össze.

**3. Táblázat:** Összefoglaló táblázat: \*p=0,017, \*<sup>a</sup>p=0,007 kétmintás Student-féle t-próbával; \*\*p=0,0041, \*\*\*p=0,0014 chi-négyzetpróbával. (A. J. Dézsi et al., 2022)

	szubjektív sicca tüneteket mutató betegcsoport n=1076	sicca tüneteket mutató <u>nem 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 nyálsekreció (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%)**</b>	<b>84 (44.6%)**</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%***</b>	n=19 <b>Pozitív focus score: 12 (60.0%***</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 és prevalencia adatok

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 **1. ábrán** figyelhetjük meg a betegszám évenkénti csökkenését. 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 **2. ábra** szemlélteti.

A jelen vizsgálat által hazánkra vonatkoztatott adatok alapján az incidencia 0,89 új esetet jelent 100 000 főre vonatkoztatva évente. A 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.

A NEAK-tól kapott adatok alapján 2011 és 2020 között összesen 47782 beteg jelentkezett újonnan Magyarországon az állami intézményekben sicca- és/vagy autoimmun exocrinopathia tünetekkel. Ezt a „BNO-M3500” kóddal, - melynek megnevezése: Sicca-szindróma, [Sjögren-szindróma] - regisztrálják, de ezzel a kóddal rögzítik a betegek aktuális ellátását is. A regisztrációban 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 Sjögren-szindróma aránya 17,5% volt (primer: 12,5%, secunder: 4,93%), és 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.

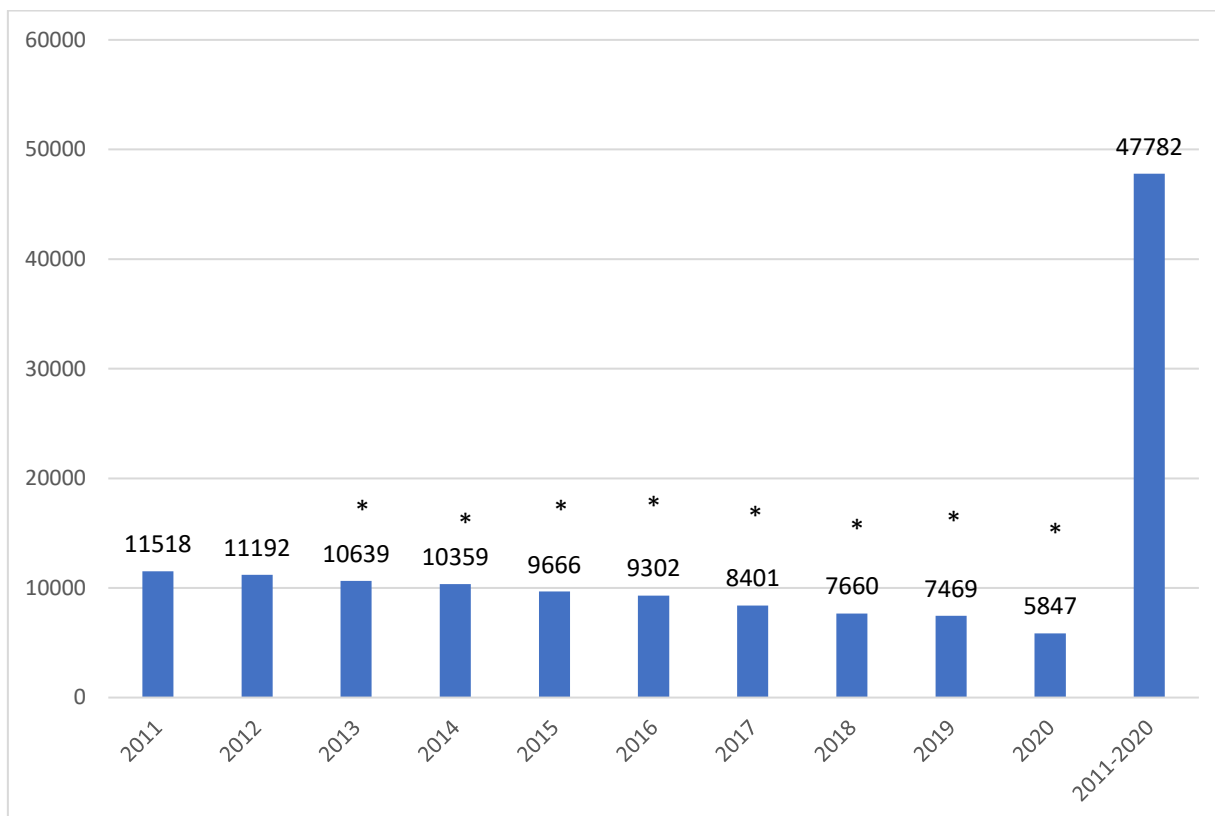
A BNO kódok között nincs külön kód a primer és a secunder forma megkülönböztetésére, így ezek is az M3500-val vannak kódolva, és a legtöbb ismert közlemény sem tesz különbséget a két típus között a statisztikai adatok tekintetében. A kapott adataink alapján hazánkban a primer Sjögren-szindróma incidenciája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

A sicca tüneteket mutató betegcsoport vizsgálatában végzett felmérés alapján a betegek 35,6%-ának volt hyposalivatioja, és a xerostomia foka szoros összefüggést mutatott az objektíven mérhető csökkent nyugalmi nyáltermeléssel, míg ez egy 2008-as magyarországi xerostomia vizsgálatban a véletlenszerűen kiválasztott személyek 3,8%-ában volt csak megfigyelhető. A különbségeket magyarázza, hogy a jelen vizsgálatban siccás panaszokkal érkező betegek vizsgálata történt, így az objektíven igazolható szájszárazság lényegesen gyakoribb volt a subjektív sicca tüneteket mutató betegek körében.

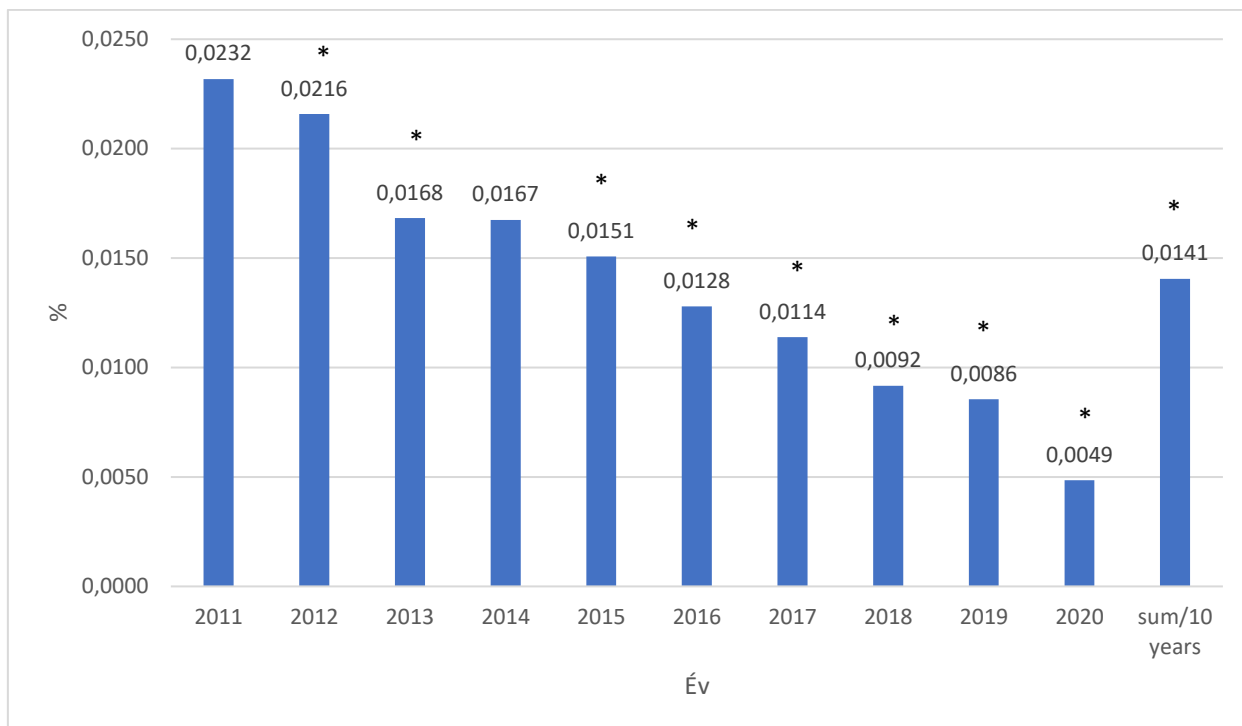
A szövettani leletek 109 esetben mutattak ki pozitív focus score-t; ezen esetek 90%-a a primer, 10%-a pedig a secunder csoportba tartozott. Munkacsoportunk egy korábbi, secunder Sjögren-szindrómában is szenvedő autoimmun myositises betegeken végzett vizsgálatában mind a fény-, mind az elektronmikroszkópos leletek azt mutatták, hogy a kisnyálmirigyek károsodása túlnyomórészt fibrotikus folyamatokra és a mirigyek vaszkuláris destrukciójára vezethető vissza.

A jelen magyarországi adatokban a nők jóval nagyobb arányú érintettségét mutatnak, Sjögren-szindróma esetén a női-férfi arány 15:1, a primer forma esetén ez 26:1. Magas női-férfi arány volt megfigyelhető egy hazai 2001-es cikkben: 20,3:1, míg egy

2008-as kohorsz vizsgálatban ez 7:1 volt (432, illetve 60 beteg), egy 2009-es tanulmányban ez szintén 15:1 volt, míg egy 2005-ös 99 beteget érintő vizsgálatban már 49:1 volt, mely a legkiugróbb adat a hazánkban végzett vizsgálatokban. A nemek arányában észlelhető eltéréseket, feltehetőleg, szintén a diagnosztikus kritériumrendszer változása okozza.



**1. 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



**2. 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. Következtetések

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 legtöbbit 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 arálynak 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 sicca tüneteket mutató betegek 35,6%-ának volt hyposalivatioja. A Sjögren-szindrómás betegcsoportban szignifikánsan alacsonyabb a nyugalmi kevert nyálszekréció értéke, a sicca tüneteket mutató nem Sjögren-szindrómás betegcsoportéhoz képest. Ugyanakkor a secunder Sjögren-szindrómában szenvedők nyugalmi kevert nyálszekréciója nem csökkent jelentősen a sicca tüneteket mutató, de Sjögren-szindrómában nem szenvedő társaikéhoz képest.
7. Elhunyt témavezetőm Nagy Gábor professzor által kifejlesztett biopsziás csipesz történő alkalmazása a műtéttanba lehetőséget adott a biopsziavétel újabb metódusára. Az új technikával végzett biopsziás mintavétellel a műtét során kevesebb vérzés tapasztalható, így jobban látható a műtéti 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.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### 6.1 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)

### 6.2 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)