

Algengi augn- og munnþurrks á Íslandi með hliðsjón af heilkenni Sjögrens

Ágrip

Jórunn Atladóttir¹,

Ólafur Grétar
Guðmundsson²,

Peter Holbrook³,

Ragnar
Sigurðsson⁶,

Björn
Guðbjörnsson^{4,5}

Inngangur: Heilkenni Sjögrens er samkvæmt erlendum rannsóknum einn af algengari fjölkerfaskjúkdómum. Sjúkdómurinn einkennist af dagsþreytu, stoðkerfisverkjum og þurrkeinkennum frá slímhúðum. Algengi augn- og munnþurrks er ekki þekkt hér á landi né algengi heilkennis Sjögrens. Markmið rannsóknarinnar var að kanna algengi helstu einkenna heilkennis Sjögrens og finna líklegar algengistöður fyrir sjúkdóminn hérlandis.

Efniviður og aðferðir: Handahófskennt úrtak var fengið úr tveimur aldurshópum; 40-49 ára og 70-75 ára Íslendingum, búsettum á höfuðborgarsvæðinu og á Akureyri. Notast var við spurningakver með 14 spurningum um algengustu einkenni heilkennis Sjögrens. Völdu úrtaki samkvæmt svarmynstri var boðið til skoðunar með Schirmer-I prófi, mælingu á tárafilmurofstíma og Rose Bengal litun fyrir glæru- og tárabólgu. Ennfremur var gerð munnvatnsrennismæling í hvíld.

Niðurstöður: Í úrtakinu var 621 einstaklingur, 300 karlar og 321 kona. Skilatíðni spurningakversins var 74%. Alls höfðu 20% þátttakenda einhver einkenni augnþurrks og 12% höfðu munnþurrk, hvort tveggja var marktækt algengara hjá konum ($p < 0,05$). Tuttugu og þrjár einstaklingar (3%) kvörtuðu um öll þrjú aðaleinkenni heilkennis Sjögrens og var þeim boðið til skoðunar. Af þeim mældust sex (26%) með óeðlilega táraframleiðslu og níu (39%) með óeðlilega lítið munnvatnsrennsli. Tvær konur uppfylltu greiningarskilmerkin um heilkenni Sjögrens eða 0,2% úrtaksins (0-0,5%; 95% öryggisbil). Í einkennalausá samanburðarhópnum höfðu sín hvor 17% hlutlæg einkenni augn- eða munnþurrks og ein kona hafði hvort tveggja.

Ályktun: Niðurstöður sýna að einkenni augn- og munnþurrks eru algeng hér á landi, sem og þrjú aðaleinkenni heilkennis Sjögrens. Því er nauðsynlegt að styðjast við ströng greiningarskilmerki þegar staðfesta skal sjúkdómsgreininguna heilkenni Sjögrens. Til að hægt sé að fullyrða um algengi heilkennis Sjögrens á Íslandi verður þó að gera ítarlegri ónæmisfræðilegar rannsóknir með stærri skoðunarhóp.

Inngangur

Heilkenni Sjögrens er langvinnur fjölkerfaskjúkdómur af ónæmisfræðilegum toga, sem ein-

ENGLISH SUMMARY

Atladóttir J, Guðmundsson ÓG, Holbrook P, Sigurðsson R, Guðbjörnsson B

The prevalence of sicca symptoms in Iceland

Læknablaðið 2000; 86: 859-65

Objectives: Sjögren's syndrome is one of the most common inflammatory systemic rheumatic disorders. The syndrome is characterised by tiredness, pain problems and mucosal dryness. The goal of this study is to elucidate the prevalence of sicca symptoms in the Icelandic population and to calculate the preliminary prevalence value for Sjögren's syndrome in Iceland.

Material and methods: Random sample was retrieved from two age groups; 40-49 and 70-75 years Icelandic inhabitants of Reykjavík and Akureyri. Questionnaire with 14 questions of the most common symptoms of Sjögren's syndrome was mailed to those sampled. A small sample was evaluated by Schirmer-I test, tear film break up time (BUT) and Rose Bengal score for keratoconjunctivitis sicca (KCS) and unstimulated salivary flow rate was performed.

Results: The questionnaire was sent to 621 subjects, 300 male and 321 female. The response rate was 74%. Of those 20.3% had subjective symptoms of dry eyes and 12.0% of dry mouth according to the six questions used in the European classification criteria (EEC). The prevalence of both was higher in females ($p < 0.05$). Of the 23 subjects who reported sicca symptoms, fatigue and pain problems; 26% had abnormal Schirmer-I test, 13% had abnormal BUT and 39% had abnormal salivary flow rate, two of those individuals fulfilled the EEC criteria for Sjögren's syndrome (0.2%; 0-0.5%, 95% CI). None in the age and sex matched control group fulfilled the EEC criteria.

Conclusion: The subjective symptoms of dry eye and dry mouth are common in Iceland, as are the three major symptoms of Sjögren's syndrome. Standardised objective diagnostic criteria is necessary when the diagnosis of the syndrome is made.

Key words: keratoconjunctivitis sicca, prevalence, sicca symptoms, Sjögren's syndrome, xerostomia.

Correspondence: Jórunn Atladóttir. E-mail: jorunn@hi.is

kennist af óeðlilegri dagsþreytu, stoðkerfisverkjum og þurrki í öllum slímhúðum líkamans, auk þess sem þriðji hver sjúklingur með heilkenni Sjögrens fær einkenni frá innri líffærum (1). Sjögrens heilkennið fylgir oft öðrum bandvefssjúkdómum, svo sem

¹Læknadeild HÍ,

²augnlækningadeild
Landspítala Hringbraut,

³tannlæknadeild HÍ,

⁴Rannsóknarstofa í
gigtarsjúkdómum Landspítala
Hringbraut, ⁵lyflækningadeild

og ⁶augnlækningadeild
Fjórðungssjúkrahússins á
Akureyri. Fyrirspurnir,

bréfaskipti: Jórunn Atladóttir,
Leifsgötu 10, 101 Reykjavík.

Sími: 867 7985; netfang:
jorunn@hi.is

Lykilord: augnþurrkur,
faraldsfræði, heilkenni
Sjögrens, munnþurrkur.

Table I. Questionnaire with 14 questions concerning symptoms of Sjögren's syndrome mailed to 621 individuals in two age-groups; 40-49 and 70-75 years old, inhabitants of Reykjavík and Akureyri in Iceland.

Dry eye

1. Have you had daily, persistent or troublesome eyes for more than three months?
2. Do you have recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than three times daily?

Xerostomia

4. Have you had daily feeling of dry mouth for more than three months?
5. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
6. Do you have problems with swallowing because of dry mouth?
7. Do you drink a lot of liquids when eating?
8. Do you need to moisten your mouth at night because it is dry?
9. Can you eat a dry biscuit without drinking?

Dry skin

10. Do you have dry skin?

Skeletal symptoms

11. Do you have tender joints?
12. Do you have muscle pains?
13. Do you suffer from morning stiffness?

Fatigue

14. Do you suffer from extreme tiredness?

Allowable responses: yes or no.

Table II. Classification criteria for Sjögren's syndrome (SS) proposed by the EEC-COMAC Epidemiology Committee. A definitive diagnosis of primary Sjögren's syndrome demands a positive response in four out of six items.

I. Ocular symptoms: a positive response to at least one of the three selected questions:

1. Have you had daily, persistent or troublesome eyes for more than three months?
2. Do you have recurrent sensation of sand or gravel in the eyes?
3. Do you use tear substitutes more than three times daily?

II. Oral symptoms: a positive response to at least one of the three selected questions:

1. Have you had daily feeling of dry mouth for more than three months?
2. Have you had recurrently or persistently swollen salivary glands as an adult?
3. Do you frequently drink liquids to aid in swallowing dry food?

III. Ocular signs: objective evidence of ocular involvement defined as a positive result in at least one of the following tests:

1. Schirmer's I test (≤ 5 mm in five minutes).
2. Rose Bengal score (≥ 4 according to van Bijsterveld's scoring system).

IV. Histopathology: a focus score ≥ 1 in a minor salivary gland biopsy.

(A focus is defined as an agglomerate of at least 50 mononuclear cells; the focus score is defined by the number of foci in 4 mm² of glandular tissue).

V. Salivary gland involvement: objective evidence of salivary gland involvement defined by the positive result in at least one of the following three diagnostic tests:

1. Salivary scintigraphy.
2. Parotid sialography.
3. Unstimulated salivary flow (≤ 1.5 mL in 15 minutes).

VI. Autoantibodies: presence in the serum of the following autoantibodies:

1. Antibodies to Ro(SS-A) or (SS-B) antigens or both.

Rules for classification: In patients without any potentially associated disease the presence of any four of the six items is indicative of primary SS.

In patients with a potentially associated disease (for instance another connective tissue disease) item I or item II plus any two from among items III, IV, V is indicative of secondary SS.

Exclusion criteria: Pre-existing lymphoma, acquired immunodeficiency disease (AIDS), drugs.

raudum úlfum eða iktsýki (secondary Sjögren's syndrome), en það kemur þó oftast fyrir sem sjálfstætt fyrirbæri, það er án annarra bandvefssjúkdóma (primary Sjögren's syndrome) (2,3).

Tiltölulega fáar faraldsfræðilegar rannsóknir eru til sem hafa kannað algengi heilkennis Sjögrens í almennu þýði. Niðurstöður þessara rannsókna eru mismunandi, en sýna þó allar að heilkenni Sjögrens er mun algengara en aðrir fjölkerfasjúkdómar, til dæmis rauðir úlfar, eða á bilinu 0,3-4,6% (4-7). Ósamræmi í rannsóknarniðurstöðum byggist fyrst og fremst á tvennu: Í fyrsta lagi eru rannsóknarhóparnir ólíkir og í öðru lagi eru mismunandi greiningarskilmerki notuð í fyrrnefndum rannsóknum. Engin ein alþjóðleg greiningarskilmerki eru til fyrir heilkenni Sjögrens, eins og notuð eru fyrir rauða úlfa (8) og iktsýki (9). Hins vegar eru í notkun að minnsta kosti fjögur greiningarskilmerki fyrir Sjögrens sjúkdóminn; Kaupmannahafnar (10), grísku (11), kalifornísku (12) og japönsku (13) skilmerkin, sem hvert er notað í sínum heimshluta. Greiningarskilmerki þessi eru það ólík að erfitt er að bera saman rannsóknir sem nota mismunandi greiningaraðferðir. Vegna þessa hefur evrópska faraldsfræðiráðið (EEC-COMAC Epidemiology Committee) unnið að því að hanna greiningarskilmerki (EEC-skilmerkin) fyrir heilkenni Sjögrens með framvirkum faraldsfræðilegum aðferðum, með það að markmiði að fá fram alþjóðleg greiningarskilmerki fyrir heilkenni Sjögrens (14).

Heilkenni Sjögrens einkennist fyrst og fremst af augn- og munnþurrki. Augnþurrkur veldur roða, kláða, sviða eða sandkornstilfinningu í augum og tár myndast ekki eðlilega við grát. Einstaklingur með augnþurrk þolir illa reyk, skæra dagsbirtu eða kaldan blástur og hann á erfitt með að nota augnlinsur (15). Munnþurrkur veldur talerfiðleikum, næturþorsta, tíðum sveppasýkingum og breyttri munnflóru sem leiðir til ótímabærra tannskemmda. Þá eiga einstaklingar með munnþurrk í erfiðleikum með að nota gervitennur. Ennfremur valda breytt bragðskyn og kyngingarörðugleikar vegna munnþurrks erfiðleikum við máltíðir (16).

Erlendar rannsóknir sýna að einkenni um augn- eða munnþurrk eru mjög algeng. Allt að 28% einstaklinga hafa einkenni um augnþurrk (17) og allt að fjórðungur fullorðinna kvartar yfir munnþurrki (18). Hins vegar er ekki gott samræmi á milli huglægra einkenna um augn- og munnþurrk og hlutlægra mælinga á táraflæði (19) og munnvatnsframleiðslu (20). Hvorki er þekkt hversu algengt heilkenni Sjögrens er hérlendis né er þekkt hversu algeng helstu einkenni heilkennisins eru hér á landi.

Markmið þessarar rannsóknar er fyrst og fremst að kanna algengi augn- og munnþurrks hér á landi. Ennfremur að fá fram algengistölu um önnur algeng einkenni heilkennis Sjögrens og framreikna þannig

algengistölur fyrir heilkennið á Íslandi.

Efniviður og aðferðir

Með aðstoð Hagstofu Íslands var fengið slembiúrtak, eftir að faraldsfræðilegum reikniáðferðum var beitt. Stærð úrtaksins var ákveðið þannig að hægt væri að finna algengi heilkennis Sjögrens með 4% fráviksbili og 95% öryggisbili (confidence interval, CI). Valdir voru tveir aldurshópar; 40-49 ára og 70-75 ára, með búsetu á höfuðborgarsvæðinu og á Akureyri. Aldurstölur voru ákveðnar í samræmi við faraldsfræðilegar rannsóknir sem verið er að framkvæma á hinum Norðurlöndunum.

Þátttakendur fengu póstsendan spurningalista ásamt kynningarbréfi og frímerkту svarumslagi. Þegar niðurstöður úr spurningakverinu lágu fyrir var ákveðnu úrtaki svarenda boðið til áframhaldandi þátttöku með viðtali og skoðun með tilliti til glæru- og tárabólgu (keratoconjunctivitis sicca, KCS) ásamt munnþurrki.

Spurningakver: Spurningalistinn samanstóð af 14 spurningum (tafla I). Fyrstu sex spurningarnar voru valdar í samræmi við EEC skilmerkini fyrir heilkenni Sjögrens (tafla II) (21). Spurningar 7-9 eru viðbótarspurningar varðandi munnþurrk og spurningar 10-14 varða önnur einkenni sem eru algeng meðal sjúklunga með Sjögrens sjúkdóminn. Þessi spurningalisti hefur áður verið notaður í rannsóknum með tilliti til heilkenna Sjögrens (22,23). Ítrekunarbréf var sent til allra sem ekki höfðu svarað mánuði eftir að fyrra bréfið var sent út.

Skoðunarhópur: Við val í skoðunarhópinn var aðallega stuðst við EEC skilmerkini fyrir Sjögrens sjúkdóm. Svarendum sem uppfylltu eftirfarandi fjögur skilyrði samkvæmt spurningakverinu var boðið til áframhaldandi þátttöku í rannsókninni:

1. Svöruðu einni eða fleiri af spurningum 1-3 játandi.
2. Svöruðu einni eða fleiri af spurningum 4-6 játandi.
3. Svöruðu einni eða fleiri af spurningum 11-13 játandi.
4. Svöruðu spurningu 14 játandi.

Þetta rannsóknarúrtak samanstóð því af einstaklingum sem höfðu allir einkenni um augn- og munnþurrk ásamt því að hafa stoðkerfisverki og líða óeðlilega dagsþreytu að eigin mati, en þetta eru algengustu einkenni Sjögrens sjúkdómsins.

Staðlað viðtal fór fram í upphafi skoðunarinnar. Almennra heilsufarsupplýsinga var aflað og spurt var um lyfjanotkun með tilliti til slímhúðareinkenna. Einnig var athugað hvort viðkomandi reykti, notaði gervitennur eða augnlinsur.

Augnskoðun: Skoðunin fór fram á augnlækna- stofu og fólst í eftirfarandi þremur atriðum sem voru framkvæmd í eftirtaldrí röð:

1. Táramyndun var mæld með Schirmer-I prófi, það

er án staðeyfingar. Þá er settur Schirmer strimill hliðlægt fyrir innan neðra augnlokið í hvoru auga og þátttakandi beðinn um að hafa augun opin eða depla augnlokum á sem eðlilegastan hátt. Niðurstöðurnar voru taldar óeðlilegar ef minna en 5 mm af strimlinum hafði blotnað á fimm mínútum (mynd 1A) (2).

2. Augnslímhúð var lituð með Rose Bengal lausn (1%) til að sýna fram á skemmdir í þekjufrumum (mynd 1B). Lausnin litar uppþornaðar þekjufrumur, lípíðmengaðar slímeyjar og glæruþráðla, sem eru algeng fyrirbæri í þurrum augum. Yfirborð augans er skoðað í grænu ljósi með raufarsmásjá og litunin stiguð samkvæmt van Bijsterveld kvarða (24). Þá er yfirborði augans skipt í þrennt miðað við hornhímnuna og hverju svæði gefin 0-3 stig eftir litun. Stigin á svæðunum þremur eru lögð saman og á skalanum 0-9 telst fjórir eða meira vera óeðlilegt.

3. Roftími tárafilmmunnar (tear film breakup time, BUT) var mældur eftir að flúreskímulitun (fluorescein, 1%) er sett í hvort auga (mynd 1C). Þátttakandi var látinn blikka nokkrum sinnum eðlilega og svo beðinn um að halda auganu opnu og augað þá skoðað í kóbaltbláu ljósi með raufarsmásjá. Tekinn er tími þar til tárafilman byrjar að brotna upp og ef hann er styttri en 10 sekúndur telst tárafilman vera óstöðug.

Munnvatnsrennismæling: Að lokinni augnskoðuninni var gerð munnvatnsrennismæling í hvíld. Þátttakendur voru beðnir um að vera fastandi í tvo tíma fyrir skoðun og hvorki reykja né setja nokkuð annað upp í sig sem gæti haft áhrif á munnvatnshúðun. Munnvatni var safnað í 10 mínútur í framálútandi sitjandi stellingu. Munnvatnsmagn minna en 0,1 mL/mín var talið óeðlilegt.

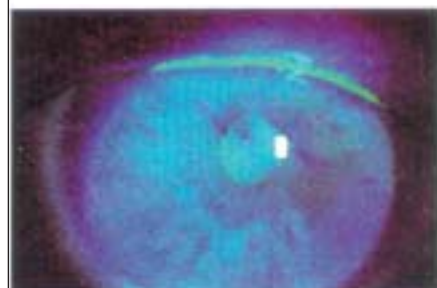
Aðferðafræði og viðmiðunargildi í ofanefndum skoðunarþáttum eru öll samkvæmt EEC skilmerkjunum fyrir heilkenni Sjögrens (25), að viðbættum roftíma tárafilmu sem er úr Kaupmannahafnargreiningarskilmerkjunum (10). Rannsóknin takmarkast því við þá þætti EEC skilmerkjanna sem eru án inngríps, myndgreininga eða ónæmisfræði-



1A. Schirmer's I test.



1B. Rose Bengal staining.



1C. Tear film break up time (BUT).

Figure 1A, 1B, 1C.

Three tests for keratoconjunctivitis sicca used in the study.

Myndirnar eru birtar með góðfúslegu leyfi prófessors Rólfs Manthorpes.

Table III. Demographic characteristics of the random sample which was retrieved by Statistics Iceland.

	Reykjavík, years		Total Reykjavík	Akureyri, years		Total Akureyri	Total
	40-49	70-75		40-49	70-75		
Men	93	74	167	76	57	133	300
Women	74	92	166	82	73	155	321
Total	167	166	333	158	130	288	621

Table IV. The response rate by age, sex and areas.

	Reykjavík, years		Total Reykjavík	Akureyri, years		Total Akureyri	Total
	40-49	70-75		40-49	70-75		
Sex							
Male	61.3%	71.6%	65.9%	72.4%	89.5%	79.7%	72.0%
Female	59.5%	78.3%	69.9%	79.3%	86.3%	82.6%	76.0%
Total	60.2%	75.3%	67.9%*	75.9%	87.7%	81.3%*	74.1%

* Statistical differences between response rate in Akureyri and Reykjavík ($p < 0.001$).

legra rannsókna, það er við liði I, II, III og V3 samanber EEC skilmerkinn fyrir Sjögrens (25).

Samanburðarhópur: Til samanburðar voru valdir jafnmargir einstaklingar af sama kyni og aldri og í skoðunarhópnum, sem sögðust hvorki finna fyrir augnþurrki né munnþurrki, það er þeir sem svöruðu öllum spurningum 1-8 neitandi og spurningu 9 játandi. Viðmiðunarhópurinn var eingöngu skoðaður með Schirmer-I prófi og munnvatnsrennismælingu á sama hátt og lýst er að ofan.

Reikniadferðir: Úrvinnsla var gerð í Excel töflureikni. Í rannsókninni er algengi metið í hópi sem er samsettur úr fleiri en einu þýði og er úrtak tekið úr hverju þýði óháð hinu. Til að meta algengið í samsetta hópnum er reiknað vegið meðaltal algengis í hverjum hópi og er fjöldi í þýði notaður sem vog. Þegar algengi er metið er notast við að mögulegar útkomur hjá hverjum einstaklingi eru aðeins tvær. Útkoman fylgir því Bernoullidreifingu, og fjöldi jákvæðra einstaklinga í sýni fylgir happadreifingu (hypergeometric distribution) og er það nýtt til að reikna 95% öryggisbil. Til að meta hvort marktækur munur sé á algengi milli tveggja hópa er notast við p-gildi, sem mælir hversu miklar líkur eru á að hafna tilgátu um að ekki sé neinn munur á hópnum ef tilgátan er rétt. Út frá þessu er p-gildið reiknað. Marktækimörk voru sett $p < 0,05$.

Rannsóknarleyfi: Rannsóknaráætlun var samþykkt af Siðanefnd Landspítalans (19.02.00) og Tölvunefnd Dómsmálaráðaneytisins (02.03.00).

Niðurstöður

Stærð úrtaks og skilatið: Í úrtaki Hagstofu Íslands var alls 621 einstaklingur, 300 karlar og 321 kona (tafla III). Úrtakið endurspeglar bæði aldur og búsetu á landssvæðunum tveimur, miðað við faraldsfræðilegt markmið rannsóknarinnar.

Samtals svöruðu 460 einstaklingar spurningakerfinu; 216 karlar og 244 konur, það er skilatiðnin

var 74% (tafla IV). Svarhlutfallið var marktækt hærra á Akureyri (81%) en í Reykjavík (68%; $p \leq 0,001$). Marktækt hærra svarhlutfall var einnig meðal eldri einstaklinga (81%) miðað við yngri hópinn (68%; $p \leq 0,001$). Þessi munur, það er svarskil miðað við aldur, var hins vegar ekki marktækur innan hvors svæðis fyrir sig. Skilahlutfall kynja var svipað í báðum aldurshópum á hvorum búsetustaðnum. Meðalaldur þeirra sem svöruðu í hvorum hópi fyrir sig var hinn sami á báðum landssvæðum, eða 44 ár og 72 ár.

Átta bréf komu endursend með pósti, fjögur vegna rangs heimilsfangs í þjóðskrá, ættingjar tveggja einstaklinga tilkynntu að þeir væru þess ekki megnugir að taka þátt í rannsókninni og tveir einstaklingar neituðu þátttöku. Eitt hundrað fimmtíu og þrjú bréf skiluðu sér ekki eða 25% útsendra bréfa.

Niðurstöður úr spurningakerfi: Marktækt fleiri konur svöruðu játandi einkennum um augnþurrk (29% á móti 13%; $p < 0,01$) og munnþurrk (18% á móti 7%; $p < 0,05$) ef eingöngu var notast við spurningarnar þrjár úr EEC skilmerkjunum (tafla V). Konur svöruðu marktækt oftari játandi að þær hefðu þurra húð (58% á móti 30%; $p < 0,001$) og stoðkerfisverki (52% á móti 33%; $p < 0,01$) miðað við karla.

Einkenni um munnþurrk og stoðkerfisverki voru marktækt alengari hjá konunum á aldrinum 70-75 ára miðað við yngri konurnar (tafla VI). Eldri karlar svöruðu tveimur spurningum marktækt oftari játandi miðað við yngri karla. Þeir höfðu oftari kyngingarörðugleika vegna munnþurrks (2% á móti 9%; $p < 0,05$) og þeir drukku oftari vökva á nóttunni (27% á móti 7%; $p < 0,01$). Ekki var munur á milli hlutfalls jákvæðra svara meðal íbúa á Akureyri eða Reykjavík, hvort sem miðað var við aldur eða kyn, að frátöldu því að konur á Reykjavíkursvæðinu áttu í meiri erfiðleikum með að borða þurrt kex en konur á Akureyri (39% á móti 22%; $p < 0,05$).

Ef miðað er við fyrstu tvo liði evrópsku greiningarskilmerkjanna fyrir heilkennum Sjögrens (tafla II), svöruðu 108 (20,3%; 14,3-26,3%; 95% öryggisbil) einstaklingar játandi einni eða fleiri spurningum um augnþurrk (spurningar 1-3) og 75 (12,0%; 7,4-16,6%; 95% öryggisbil) einstaklingar svöruðu játandi einni eða fleiri spurningum um munnþurrk (spurningar 4-6). Samtals höfðu 42 einstaklingar, 31 kona og 11 karlar, bæði einkenni um augn- og munnþurrk eða 6,4% úrtaksins (2,8-10,0%; 95% öryggisbil)

Skoðunarhópur: Tuttugu og þrjár einstaklingar (3,2%; 0,6-5,8%; 95% öryggisbil), 17 konur og sex karlar, svöruðu játandi öllum þremur aðaleinkennum Sjögrens heilkennisins, það er slímhúðaþurrk, verkjum og þreytu. Þessi einkenni voru algengari hjá eldri konunum (11 á móti sex), en jafnmargir karlar í hvorum rannsóknarhópnum játuðu þessum þremur einkennum Sjögrens sjúkdómsins. Ekki var marktækur munur milli Reykja-

Table V. Prevalence of self-reported symptoms, in males and females, presented as number of positive answers and percentage.

	Men		Women		p-values	Total		95% confidence limits
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	
Dry eyes (total)	37	(13.2)	73	(28.6)	0.01	110	(20.3)	14.3-26.3
Dryness of eyes	22	(7.6)	45	(17.9)	0.05	67	(12.3)	7.4-17.2
Sensation of sand or gravel	31	(10.2)	67	(26.6)	0.01	98	(17.6)	12.0-23.2
Use of tear substitutes	2	(0.4)	5	(2.1)	ns	7	(1.1)	0-2.6
Xerostomia (total)	115	(51.7)	154	(65.0)	ns	269	(57.6)	50.2-65.0
Xerostomia (EEC)*	19	(6.6)	56	(17.8)	0.05	75	(12.0)	7.4-16.6
Dryness of mouth	13	(3.4)	45	(10.5)	0.05	58	(6.9)	3.8-10.0
Swollen salivary glands	3	(2.6)	17	(6.6)	ns	20	(4.6)	1.4-7.8
Swallowing problems	9	(1.7)	24	(5.4)	ns	33	(3.4)	1.2-5.6
Drinks with meals	78	(38.0)	92	(39.5)	ns	170	(38.6)	31.3-45.9
Moisten mouth at nights	38	(11.2)	61	(15.4)	ns	99	(13.4)	9.2-17.6
Can not eat biscuit without liquids	42	(19.2)	81	(37.4)	0.01	123	(27.5)	20.9-34.1
Dry skin	63	(30.1)	140	(58.0)	0.001	203	(43.5)	36.1-50.9
Skeletal symptoms (total)	79	(32.5)	152	(52.4)	0.01	231	(42.2)	34.9-49.5
Tender joints	57	(19.7)	115	(38.8)	0.01	172	(28.8)	22.3-35.3
Muscle pain	52	(20.7)	120	(40.9)	0.01	172	(30.5)	23.8-37.2
Stiffness in mornings	49	(21.0)	96	(33.5)	ns	145	(27.2)	20.7-33.7
Tiredness	41	(19.2)	71	(25.5)	ns	112	(22.3)	16.1-28.5

ns = not significant. Significant p-value ≤ 0.05 . *According to questions in EEC.

víkur og Akureyrar hvað þetta varðar.

Sex eða 26% (einn karl og fimm konur) höfðu skerta táraframleiðslu metið með Schirmer-I prófi. Þrjár einstaklingar höfðu óeðlilega stuttan tárafilmurofstíma. Ein kona í þeim hópi hafði óeðlilegt Schirmer-I próf hinir tveir höfðu eðlilegt próf, það er að segja einn þátttakandi hafði glæru- og tábólgu samkvæmt greiningarskilmerkjunum frá Kaupmannahöfn (10). Allmargir einstaklingar höfðu væga litun með Rose Bengal litun, en enginn náði fjórum stigum á van Bijsterveld kvarða. Níu einstaklingar eða 39% (einn karl og átta konur) höfðu óeðlilega lág gildi fyrir munnvatnsrennsli í hvíld, tvær konur höfðu líka óeðlilega táraframleiðslu. Þessar tvær konur höfðu ekki aðra orsök fyrir slímhúðarþurrki. Af þeim sem skoðaðir voru uppfylla því 13% fjögur greiningarskilmerki fyrir heilkenni Sjögrens, sem samsvarar því að, að minnsta kosti 0,2% (0-0,5%; 95% öryggisbil) upprunalega úrtaksins hafi Sjögrens sjúkdóm. Í viðmiðunarhópnum reyndust fjórir einstaklingar hafa óeðlilegt Schirmer-I próf og fjórir höfðu óeðlilega munnvatnsframleiðslu, einn þeirra hafði hvort tveggja óeðlilegt, en var þó einkennalaus.

Umræða

Rannsókn okkar, sem nær til marktæks úrtaks karla og kvenna úr tveimur aldurshópum sem búsett eru á tveimur stærstu þéttbýliskjörnum landsins, sýnir að einkenni frá slímhúðum vegna augn- og munnþurrks eru mjög algeng hérlandis. Rannsókn þessi er sú fyrsta sinnar tegundar hér á landi. Ennfremur rennir rannsóknin stöðum undir það að heilkenni Sjögrens sé einn af algengari fjölkerfasjúkdómum.

Augn- eða munnþurrkur getur birst í margbreytilegum einkennum, eins og rakið er í upphafi

Table VI. Prevalence of self-reported symptoms, in females in each age group, presented as number of positive answers and percentage.

	40-49		70-75		p-values
	n	(%)	n	(%)	
Dry eyes (total)	30	(29.3)	42	(26.1)	ns
Dryness of eyes	18	(18.0)	26	(17.4)	ns
Sensation of sand or gravel	28	(27.1)	38	(23.3)	ns
Use of tear substitutes	2	(2.2)	2	(1.4)	ns
Xerostomia (total)	60	(64.5)	93	(67.1)	ns
Xerostomia (EEC)*	16	(15.7)	40	(25.8)	ns
Dryness of mouth	9	(7.0)	35	(23.9)	0.005
Swollen salivary glands	8	(6.9)	8	(5.7)	ns
Swallowing problems	6	(4.7)	17	(8.3)	ns
Drinks with meals	41	(40.5)	50	(35.6)	ns
Moisten mouth at nights	12	(9.3)	48	(38.9)	0.001
Can not eat biscuit without liquids	31	(37.0)	49	(38.7)	ns
Dry skin	62	(56.8)	77	(62.5)	ns
Skeletal symptoms (total)	56	(48.2)	95	(68.5)	0.05
Tender joints	41	(35.3)	73	(52.5)	0.05
Muscle pain	43	(37.6)	76	(53.5)	ns
Stiffness in mornings	33	(30.3)	62	(45.8)	ns
Tiredness	27	(25.0)	43	(27.7)	ns

ns. = not significant. Significant p-value ≤ 0.05 . * According to questions in EEC.

þessarar greinar. Flest einkennin eru algeng í báðum aldurshópnum, en rannsóknin sýnir að hér á landi er þriðja hver kona og rúmlega tíundi hver karl í þessum aldurshópum með þurrkeinkenni frá slímhúðum í augum eða munn. Munnþurrkur virðist verða algengari á efri árum hjá báðum kynjum, auk þess sem einkenni frá stoðkerfi eru algengari meðal eldri kvenna. Rannsóknarniðurstöður okkar samrýmast því sem sýnt hefur verið fram á í nágrannalöndunum hvað varðar augnþurrk, en í Danmörku er algengi huglægra einkenna um augnþurrk meðal miðaldra kvenna tæplega 30% (4,18). Hins vegar virðist algengi augnþurrks vera nokkuð lægra í

Ástralíu og Bandaríkjunum en hér á landi eða um 14% (19,26). Algengi munnþurrks hérlendis er á hinn bóginn nokkuð lægra en í Skandinavíu þar sem huglæg einkenni munnþurrks eru rúm 20% hjá báðum kynjum (18).

Þar sem þurrkeinkennin eru margvísleg, er nauðsynlegt að staðla vel spurningar sem notaðar eru í faraldsfræðilegum rannsóknum sem kanna algengi einkenna um slímhúðaþurrk. Þetta kemur glöggt fram í spurningunum um munnþurrk, en rúmlega helmingur þátttakenda hefur munnþurrk ef miðað er við jákvæða svörun við öllum spurningunum um munnþurrk í spurningakverinu, en ef eingöngu er stuðst við þær þrjár spurningar sem er að finna í EEC skilmerkjunum er aðeins fimmta hver kona og rúmlega tuttugasti hver karlmaður með munnþurrk. Þessar þrjár spurningar hafa verið valdar með framskygnum faraldsfræðilegum aðferðum og sama er að segja um þær þrjár spurningar sem valdar voru með tilliti til augnþurrks. Endurspeglar þetta mikilvægi þess að velja staðlaðar spurningar í faraldsfræðilegum tilgangi eins og gert er í þessari rannsókn. Þrátt fyrir það að valið á spurningunum sé vandað, er ekki gott samræmi á milli huglægra einkenna um augn- eða munnþurrk og mælinga á framleiðslugetu tára- eða munnvatnskirtla (26). Með þetta í huga var völdu úrtaki einstaklinga boðið til áframhaldandi skoðunar á þurrkeinkennum sínum. Niðurstöður okkar hvað þetta varðar sýna einnig að hvorki er gott samræmi þarna á milli, né heldur milli einstakra augnprófa. Endurspeglar þetta þörfina á vel reyndum greiningarskilmerkjum fyrir Sjögrens sjúkdóminn.

Erlendar faraldsfræðilegar rannsóknir sýna að heilkenni Sjögrens er líklega algengasti fjölkerfajúkdómurinn af ónæmisfræðilegum toga. Rannsóknir frá Kaupmannahöfn á miðaldra Dönnum sýna að algengi heilkennis Sjögrens er 0,6-2,1% ef stuðst er við EEC skilmerkin (4) og í Grikklandi 0,6% (5), en algengi heilkennisins í Englandi er meira eða 2,2-4,4% (7) með sömu skilmerkjum. Ef stuðst er við önnur greiningarskilmerki, til dæmis Kaupmannahafnarskilmerkin, er algengi sjúkdómsins lægra eða 0,2-0,8% í Danmörku (4) en hins vegar herra í miðaldra Svíum eða 1,0-4,5% (6). Síðarnefndu skilmerkin byggjast eingöngu á hlutlægu mati um augn- og munnþurrk og henta því síður til faraldsfræðilegra rannsókna þar sem skoða verður hvern og einn þátttakanda (4).

Í þessari rannsókn ákváðum við að nota EEC skilmerkin á valinn hóp þátttakenda, sem allir játuðu þremur aðaleinkennum heilkennis Sjögrens, það er þeir höfðu þurrkeinkenni, stoðkerfisverki og dagsþreytu. Í þennan hóp völdust 17 konur og sex karlar sem ef til vill endurspeglar kynjahlutfall sjúklunga með ónæmissjúkdóma, en fyrir hverjar níu konur er einn karl með heilkenni Sjögrens (3). Í

þessum hópi reyndust tvær konur úr eldri aldurshópnum, önnur frá Reykjavík og hin frá Akureyri, uppfylla EEC skilmerki fyrir heilkenni Sjögrens. Þetta samsvarar því að allt að 0,5% þýðisins hafi heilkenni Sjögrens samkvæmt EEC, en enginn einstaklingur uppfyllti Kaupmannahafnarskilmerkin. Í þessu samhengi er rétt að benda á að hópurinn með augn- og munnþurrk er í raun helmingi stærri og að enn er eftir að beita seinni liðum EEC skilmerkjanna, það er ónæmisfræðilegum aðferðum, myndgreiningu og vefjasýnatöku til greiningar sjúkdómsins. Ef þessum aðferðum er bætt við og allur hópurinn með þurrkeinkenni er skoðaður, má ætla að algengi heilkennis Sjögrens sé herra. Markmið þessarar rannsóknar var þó að kanna algengi helstu einkenna Sjögrens hér á landi, ítarlegri rannsókn á algengi heilkennisins er þegar hafin.

Styrkur þessarar rannsóknar er margþættur. Þar er fyrst að nefna gott svarhlutfall, en 74% úrtaksins svaraði spurningakverinu. Samsetning spurninga sem var sent til þátttakenda byggist á alþjóðlegum rannsóknarniðurstöðum sem er nú verið að beita í mörgum Evrópulöndum í sama tilgangi. Ennfremur er beitt faraldsfræðilegum reikniáðferðum til þess að finna stærð úrtaks og algengistölur eru reiknaðar út með tilliti til stærðar þýðanna á Akureyri og í Reykjavík. Allt þetta eykur áreiðanleika rannsóknarniðurstaðnanna. Hins vegar eru ætíð annmarkar á rannsóknum byggðum aðallega á spurningakverum eins og sést meðal annars á ósamræminu milli huglægra og hlutlægra þurrkeinkenna.

Í samantekt eru einkenni um augn- og munnþurrk algeng hér á landi og þau virðast vera ósértæk. Þurrkeinkenni frá slímhúðum eru algengari meðal kvenna og einkenni munnþurrks aukast með aldri hjá báðum kynjum. Lítil hluti þeirra er hafa þurrkeinkenni uppfylla greingarskilmerki heilkennis Sjögrens, því er nauðsynlegt að styðjast við stöðluð greiningarskilmerki þegar sjúkdómsgreiningin heilkenni Sjögrens er staðfest.

Þakkir

Höfundar þakka öllum þeim sem tóku þátt í rannsókninni og sérstaklega þeim er komu til skoðunar. Ennfremur þakka höfundar Maríu Ásgrímsdóttur og Sigurlínu Örylgisdóttur lækna-riturum, ásamt hjúkrunarfræðingunum Möggu Öldu Magnúsdóttur og Sigrúnu Rúnarsdóttur, fyrir veitta aðstoð. Sérstakar þakkir fær Júlíus Atlason fyrir veitta aðstoð í faraldsfræðilegri tölfræði.

Rannsóknin var styrkt af Vísindasjóðum lækna ráða FSA og Landspítalans og Félagi íslenskra gigtarlækna (The Scandinavian Journal of Rheumatology Grant, year 2000).

Heimildir

1. Gudbjörnsson B. Clinical and Experimental Studies in Primary Sjögren's Syndrome [doctoral dissertation]. Uppsala: Uppsala University; 1994.
2. Gudbjörnsson B. Sjögren's syndrome - meira en þurrkur. *Læknaneminn* 1997; 50(1): 4-10.
3. Manthorpe R, Asmussen K, Oxholm P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24(Suppl 50): 8-11.
4. Bjerrum KB. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 281-6.
5. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 521-5.
6. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth—an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmunol* 1989; 2: 521-7.
7. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact [see comments]. *Br J Rheumatol* 1998; 37(10): 1069-76.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
10. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 19-21.
11. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 22-5.
12. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 577-85.
13. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjogren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986; 61: 26-7.
14. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
15. Whitchee JP, Jr., Gritz DC, Daniels TE. The dry eye: a diagnostic dilemma. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38: 23-37.
16. Sreebny LM. Xerostomia: diagnosis, management and clinical complications. In: Edgar WM, O'Mullane DM, eds. *Saliva and oral health*. London: The British Dental Association; 1996: 51-3.
17. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-8.
18. Niderfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population—relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 211-6.
19. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-9.
20. Wang SL, Zhao ZT, Li J, Zhu XZ, Dong H, Zhang YG. Investigation of the clinical value of total saliva flow rates. *Arch Oral Biol* 1998; 43: 39-43.
21. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-21.
22. Gudbjörnsson B, Karlsson-Parra A, Karlsson E, Hallgren R, Kampe O. Clinical and laboratory features of Sjogren's syndrome in young women with previous postpartum thyroiditis. *J Rheumatol* 1994; 21: 215-9.
23. Guðbjörnsson B, Cariglia N, Sigurðsson R, Valdimarsson H. Íðrabólga og heilkenni Sjögrens [ágríp]. *Læknablaðið* 1998; 84/Fylgirit 36: 66-7.
24. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969; 82: 10-4.
25. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 116-21.
26. Bandeen-Roche K, Munoz B, Tielsch JM, West SK, Schein OD. Self-reported assessment of dry eye in a population-based setting. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 2469-75.