

Kan utviklingen av Sjögrens syndrom bremses?

Ja, det kan være mulig å bremse denne autoimmune sykdommen dersom vi forstår hvorfor sykdommen oppstår. En nylig avlagt doktorgrad ved Det odontologiske fakultet kan kanskje peke forskningen på dette feltet i riktig retning.

Jeg har hatt pasienter som har hatt suicidale tanker, sier Behzod Tashbayev, når han skal forklare hvordan tørre øyne og tørr munn kan oppleves for pasienter som er hardt rammet av disse tilstandene.

Gjennom fire artikler og to manuskripter har Bek sett på ulike innfallsvinkler til sykdomstilstandene: tørre øyne og tørr munn.

Omfang og årsaker

Det anslås at cirka 500 000 nordmenn er mer eller mindre plaget av tørre øyne og tørr munn. Noen har lette, og nesten ikke merkbare symptomer, mens andre er svært hardt rammet.

Tørret i øyne og munn kan ha flere årsaker. Det kan skyldes medikamentbruk, eller være en bivirkning av kreftbehandling. En annen årsak kan være den autoimmune sykdommen Sjögrens syndrom. En autoimmun sykdom betyr at kroppen feilaktig angriper seg selv, og i dette tilfellet, rammer kjertlene som produserer spytt, tårer og fuktighet til kjønnsorganene.

Ulike tilnærminger

Diagnostikk og behandling for disse ofte svært smertefulle tilstandene er dessverre mangelfull. Tashbayev har,

sammen med sin forskergruppe, bestående blant annet av professor Tor Utheim og professor Janicke Liaaen Jensen, derfor nærmet seg forskingsfeltet fra ulike ståsted, for bedre å kunne forstå hva som skjer.

Gjennom avhandlingen sin, har Tashbayev sett på effektene av etablerte og nye diagnostikk- og behandlingsmetoder.

Han har jaktet på biomarkører og utfordret medisinsk industri når det kommer til bruk av utstyr, for å sikre at man alltid bruker den teknologien som er best for pasientene. Det er altså denne differensierte tilnærmingen som har satt Tashbayev og hans kolleger på sporet av å kunne finne frem til en måte å bremse eller reversere Sjögrens syndrom på.

Diagnosekriterier

– Det å få en diagnose oppleves ofte som en lettelse for pasientene, sier Tashbayev. Fordi en diagnose utløser rettigheter og oppfølging. Sjögrens syndrom er en slik sykdom.

Men for å få denne diagnosen må en rekke subjektive kriterier og kliniske funn oppfylles. Så viser det seg at det finnes mange pasienter med store subjektive plager som ikke møter de etablerte kriteriene.

Siden dette var en erfaring som Tashbayev og de fleste av kollegene som arbeider med Sjögrens syndrom hadde,



Foto: Colorbox

stilte de seg spørsmålet om det er noe man overser? To av arbeidene i hans avhandling fremhever nettopp at de pasientene som kun har symptomene, men ikke oppfyller diagnosen, kan ha det enda verre, være mer plaget av tørre øyne og tørr munn og ha lavere livskvalitet enn de pasientene som har diagnosen.

Og hva med apparatene man bruker i diagnostikken i dag, er de bra nok? Er man sikker på at det er solide forskningsfunn som styrer hvilke metoder vi bruker for å diagnostisere for eksempel ulike tilstander av tørre øyne?

Nei, viser avhandling til Tashbayev.

Utfordrer det etablerte

I en av artiklene i avhandlingen viser han at en vanlig standardbehandling for å diagnostisere tørre øyne, en såkalt «Tear Osmolarity Measurement», ikke holder mål. Denne etablerte metoden ser på saltkonsentrasjonen i tårevæsken i øyet.

– Denne metoden skal egentlig være en gullstandard for denne type diagnostikk, forklarer Tashbayev. Men vi stilte spørsmål ved om dette faktisk var riktig. Vi utfordret derfor denne etablerte standarden.

Forskergruppen undersøkte 725 pasienter, for å finne ut om prosedyren kunne skille mellom pasienter med ulik grad av øyetørrhet og friske kontroller. Dette er for øvrig den største pasientundersøkelsen som er blitt gjort i verden på akkurat dette området.

– Våre funn konkluderte bestemt med at dette ikke var en prosedyre som fungerte. Det var rett og slett oppsiktsvekkende, sier Tashbayev.

Men det å få publisert disse funnene skulle imidlertid vise seg å være veldig vanskelig.

– Det handlet nok om at vi utfordret industrielle krefter som har en interesse av å opprettholde status quo, sier Tashbayev. Men som forskere er det helt avgjørende at vi

søker det som er riktig, selv om det koster å gå mot etablerte sannheter.

– Vi må være sikre på at det er pasientenes beste vi løfter, og ikke de strukturene rundt pasientene som tjener på at etablerte sannheter ikke utfordres, sier Tashbayev videre. For denne prosedyren er også svært dyr. Det koster cirka 200 kroner hver gang man skal undersøke noen, og når forskningen viser at metoden ikke holder mål, da er det svært viktig å publisere disse funnene.

Billigere

I et manuskript i avhandlingen undersøkte forskerne effekten av en annen metode til å undersøke tørre øyne som for tiden står under press. Nemlig den etablerte metoden «tear break up time». Måten dette gjøres på er at det dryppes noen dråper av fluorescein i øynene og svaret leses raskt av på en testpinne.

– Det er en billig og enkel metode som brukes av mange optikere, sier Tashbayev. Men for tiden er det et stort press på å bruke «non-invasive» behandlinger, og nå er det kommet et nytt produkt på markedet, «Oculus 7», som ved hjelp av en infrarød pulsering kan måle om øyet er tørt eller ikke, noe som altså er «non-invasive».

Problemet er bare, at forskningsfunnene til Tashbayev og hans kolleger, viste at denne dyre maskinen ikke levde opp til den forskningsmessige standeren som kreves for at man skal kunne anbefale å bruke den.

– Da vi la frem dette funnet, ble vi møtt av mye motstand fra produsentene, men de kunne ikke vise til noen gode forskningsfunn som kunne underbygge påstandene deres. Når denne maskinen blir markedsført overfor optikere, som en konkurrent til den billige metoden, som er den som faktisk fungerer mye bedre, er det et viktig funn å kommunisere ut, sier Tashbayev

Pulserende lys

– Det er essensielt å finne nye verktøy som kan gjøre diagnostikken bedre, men da må de faktisk være bedre, sier Tashbayev

Det er også viktig å komme frem til ny og bedre behandling. I det sjette arbeidet i avhandlingen, så man på en ny metode for å behandle tørre øyne ved bruk av noe som kalles IPL- behandling, som står for «Intense Puls Treatment».

IPL-behandling, er en metode som er blitt brukt, og utviklet av dermatologer for å behandle sprenge blodkar.

Men det viser seg at det også er en metode som kan brukes i behandling av tørre øyne.

– Den oversiktsartikkelen vi lagde, viser at metoden kan ha effekt, men det trengs mer forskning på feltet, sier Tashbayev

Biomarkører

For å vende tilbake til det innledende spørsmålet om det finnes en mulighet for å kunne stoppe eller reversere Sjøgrens syndrom, viser altså forskningen til Tashbayev og hans kolleger noen svært interessante funn.

– Hvor skal man begynne å lete, for å finne svar på et slikt spørsmål?

– Vi må jakte på biomarkører, svarer Tashbayev.

Biomarkører er stoffer eller molekyler som kan måles eller påvises i kroppen eller i enkeltceller, og som forteller noe om en underliggende tilstand. Ved å finne frem til riktige biomarkører, kan vi forstå hva som skjer i kroppen når den blir syk.

Men hva er det som ødelegger kjertlene når man har Sjøgrens?

– Det er inflammasjon, sier Tashbayev. Men eksakt hva som driver denne betennelsen, det vet vi ikke. Det er det vi må prøve å finne ut av.

Men denne inflammasjonen er altså ikke noe som oppstår helt akutt fra en dag til en annen. Den begynner som en liten flamme, som blir den sterkere og sterkere, og til slutt blir det et bål og da ødelegges kjertelen, slik at den ikke virker slik den skal. Å kunne oppdage sykdommen tidlig, blir derfor viktig for å forstå hva som skjer, og det er her biomarkørene kommer inn.

Analyser

Gjennom metabolomikk, som er læren om og analysen av alle småmolekylære stoffer som finnes i en prøve, det såkalte metabolomet, kunne Tashbayev og hans kollegaer starte jakten på biomarkører.

Det betyr altså at man kan se hvilke stoffer det er unormalt lite eller mye av hos pasientene og hvilke biokjemiske reaksjonsveier som kan være påvirket.

Tashbayev og hans gruppe analyserte spyttprøver og tåreprøve fra pasienter og friske kontrollpersoner. De fant en oppregulering av tre biomarkører hos de syke pasientene, som ikke var til stede hos de friske. Disse tre markørene kan være med å forklare hvordan sykdommen oppstår. I

tillegg fant gruppen 35 andre markører som også var til stede hos pasientene.

– Men disse 35 andre markørene som vi fant finnes det liten eller ingen forskningslitteratur på, sier Tashbayev. Det trengs derfor mer forskning for å se om disse markørene kan knyttes til Sjögrens eller ikke

Studere mekanismene

Hvordan kan funn av enkelte biomarkører bremse eller reversere en sykdom? Jo, sier Tashbayev, dersom vi på et tidlig tidspunkt kan finne ut hvilke biomarkører som forårsaker sykdommen, kan vi studere denne mekanismen, og finne frem til en måte å skru av de genene som driver sykdomsutviklingen.

– Det blir da essensielt at sykdommen oppdages tidlig, for eksempel gjennom biomarkører fra spytt og tårer, slik at man kan stoppe inflammasjonen som ødelegger kjertlene før det er for sent, sier Tashbayev.

Selv om det ennå ikke finnes noen forklaring på hvorfor noen får Sjögrens syndrom, viser disse forskningsfunnene, at det er grunn til en forsiktig optimisme knyttet til at vi i fremtiden, både skal kunne oppdage Sjögrens tidlig samt klare å bremse, eller til og med reversere sykdommen.

REFERANSER

1. Tashbayev, Behzod; Rusthen, Shermin; Young, Alix; Herlofson, Bente Brokstad; Hove, Lene Hystad; Singh, Preet Bano; Rykke, Morten; Aqrawi, Lara Adnan; Chen, Xiangjun; Utheim, Øygunn Aass; Utheim, Tor Paaske; Palm, Øyvind & Jensen, Janicke Liaaen (2017). Interdisciplinary, comprehensive oral and ocular evaluation of patients with primary Sjögren's syndrome. Scientific Reports. ISSN 2045-2322. 7:10761, s 1- 9 . doi: 10.1038/s41598-017-10809-w Fulltekst i vitenarkiv.
2. Tashbayev, Behzod; Garen, Torhild Oddveig; Palm, Øyvind; Chen, Xiangjun; Herlofson, Bente Brokstad; Young Vik, Alix Rosslyn; Hove, Lene Hystad; Rykke, Morten; Singh, Preet Bano; Aqrawi, Lara Adnan; Utheim, Øygunn Aass; Utheim, Tor Paaske & Jensen, Janicke Cecilie Liaaen (2020). Patients with non-Sjögren's sicca report poorer general and oral health-related quality of life than patients with Sjögren's syndrome: a cross-sectional study. Scientific Reports. ISSN 2045-2322. . doi: 10.1038/s41598-020-59078-0
3. Tashbayev, Behzod; Utheim, Tor Paaske; Utheim, Øygunn Aass; Ræder, Sten; Jensen, Janicke Cecilie Liaaen; Yazdani, Mazyar; Lagali, Neil Satish; Vitelli, Valeria; Dartt, Darlene Ann & Chen, Xiangjun (2020). Utility of Tear Osmolarity Measurement in Diagnosis of Dry Eye Disease. Scientific Reports. ISSN 2045-2322. s 1- 7 . doi: 10.1038/s41598-020-62583-x Fulltekst i vitenarkiv.
4. Behzod Tashbayev, Reza A. Badian, Xiangjun Chen, Øygunn Aass Utheim, Sten Raeder, Valeria Vitelli, Neil Lagali, Darlene A. Dartt, Lene Hystad Hove, Janicke Liaaen Jensen, Tor Paaske Utheim. Non-invasive and fluorescein tear film break-up time; Comparison and diagnostic performance (manuskript).
5. Tashbayev B, Elgstøen K, Sandås EM, Rootwelt H, Utheim ØA, Ræder S, Hynne H, Jensen JL, Utheim TP. Tear and Saliva Metabolomics in Evaporative Dry Eye Disease (manuskript).
6. Tashbayev, Behzod; Yazdani, Mazyar; Arita, Reiko; Fineide, Fredrik & Utheim, Tor Paaske (2020). Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: A concise review. The ocular surface. ISSN 1542-0124. 18(4), s 583- 594 . doi: 10.1016/j.jtos.2020.06.0026.



Kirurgiklinikken

tann - kjeve - ansiktskirurgi

**Alt innen oral
og kjevekirurgi.
Implantatprotetikk**

www.kirurgiklinikken.no

Tlf 23 36 80 00, post@kirurgiklinikken.nhn.no
Kirkeveien 131, 0361 Oslo

Tannlege

Tormod Krüger

spesialist i oral kirurgi
og oral medisin

Lege & tannlege

Helge Risheim

spesialist i oral kirurgi,
maxillofacial kirurgi,
og plastikkirurgi

Tannlege

Frode Øye

spesialist i oral kirurgi
og oral medisin

Lege & tannlege

Fredrik Platou Lindal

spesialist i maxillofacial
kirurgi

Tannlege

Eva Gustumhaugen Flo

spesialist i oral protetikk

Tannlege

Hanne Gran Ohrvik

spesialist i oral protetikk

Tannlege

**Margareth Kristensen
Ottersen**

spesialist i kjeve- og
ansiktsradiologi