

Malin V. Jonsson, Tove Ragna Reksten, Nicolas Delaleu og Mihaela C. Marthinussen

Diagnostikk av munntørrrhet og bruk av saliva som diagnostisk verktøy

Saliva spiller en viktig rolle i oral helse, noe som er spesielt tydelig hos 1/3 av befolkningen som opplever at de har for lite saliva. Munntørrrhet kan være et resultat av en rekke tilstander og sykdommer, deriblant medikamentbruk, diabetes mellitus, Sjögrens syndrom (SS) og strålebehandling i hode-hals-området, og deles inn i subjektiv fornemmelse av munntørrrhet (xerostomi) og objektivt målbar redusert spyttsekresjon (hyposalivasjon). Mengden av saliva som skilles ut, og hvilke egenskaper saliva har, avhenger av hvilke kjertler saliva er skilt ut fra, hvordan innsamlingen foregår, og om det er hvilesaliva eller stimulert saliva som er samlet. Mucin-rik hvilesaliva smører slimhinne og tenner, proteinrik stimulert saliva spiller en viktig rolle i fordøyelsen. Bestanddeler som lactoferrin, peroxidase, histatin og en rekke andre stoffer bidrar til spyttets antimikrobielle, antivirale og antimykotiske egenskaper. Bruk av saliva som diagnostisk verktøy representerer en enkel, ikke-invasiv, og rimelig prøvetakingsmetode med minimalt ubehag for pasienten. Saliva er lett tilgjengelig for diagnostikk og oppfølging av sykdom, både i form av sekresjonsavvik og kvalitative analyser av så kallede biomarkør profiler.

Munntørrrhet og sekresjonsforstyrrelser

Munntørrrhet kan komme som en følge av en rekke tilstander og sykdommer, blant annet medikamentbruk, diabetes mellitus, Sjögrens syndrom

(SS) og terapeutisk strålebehandling i hode-/ halsområdet. Begrepet munntørrrhet omfatter både den subjektive følelsen av å være tørr i munnen (xerostomi) og målbart redusert sekresjon av saliva (hyposalivasjon). Forekomst av xerostomi øker med alder og rammer ca 30 % av befolkningen (1).

Salivas rolle i munnhulen blir ofte først tydelig hos individ med sviktende spyttsekresjon, og kjennetegnes av tørre og såre slimhinner, forsinket sårtilheling, rask utvikling av karies og erosjoner, soppinfeksjoner i munn og svelg, og problemer med å bruke proteser. Pasientene kan oppleve vansker med spising og svelging, endret smaksoppfatning og økt tørste. Andre problem kan være tørre lepper, keilitis, og talevansker. Klinisk kjennetegnes hyposalivasjon av tørr men klebrig, noen ganger atrofisk, slimhinne og atrofisk (depapillert) tunge. Undersøkelsesspeilet kan henge fast i kinnslimhinnen eller tungen, og selve spyttet er gjerne seigt og skummende.

Xerostomi nedsetter pasientens livskvalitet (2) men er ikke nødvendigvis enstydig med hyposalivasjon som kan måles objektivt i form av en salivatest av ustimulert og/eller stimulert saliva (3). Likedan opplever heller ikke alle med hyposalivasjon xerostomi, spesielt i tilfeller med gradvis utvikling av hyposalivasjon. Salivasekresjon tilsvarende mer enn 0,1 ml/minutt er funnet å være «nok» for ikke å oppleve xerostomi (4). Xerostomi er dog vanlig ved en reell reduksjon på ca 50 % av individets normale spyttsekresjon (5).

Forfattere

Malin V. Jonsson, dr. odont, postdoc ved Institutt for indremedisin – Seksjon for revmatologi, og Broegelmans forskningslaboratorium, Gades institutt, Universitetet i Bergen, og instruktørtannlege ved Odontologisk klinikk – Seksjon for oral røntgendiagnostikk, Universitetet i Bergen.

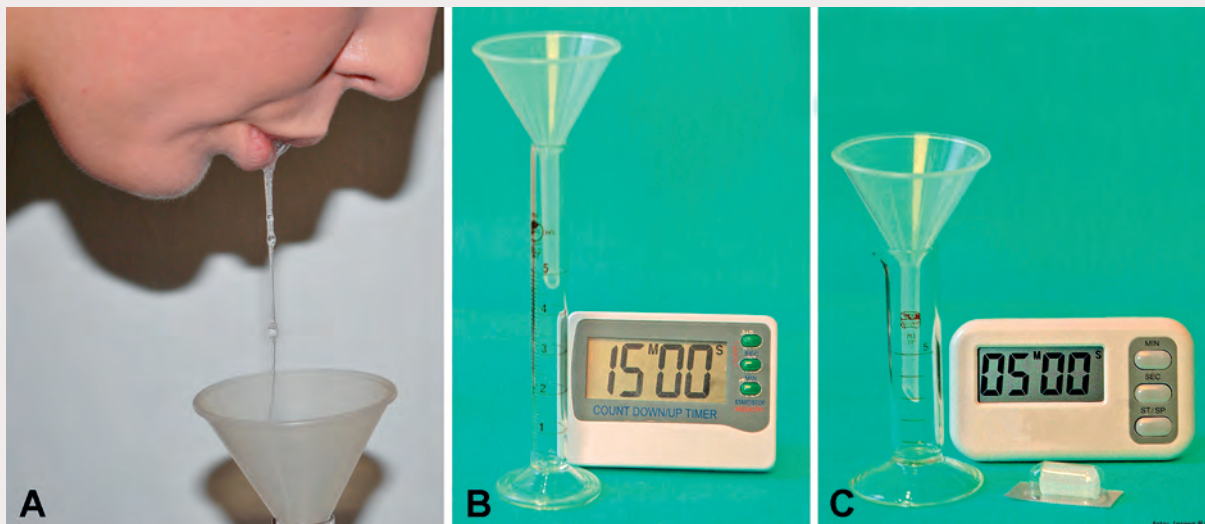
Tove Ragna Reksten, farmasøyt, PhD kandidat og stipendiat ved Broegelmans forskningslaboratorium, Gades institutt, Universitetet i Bergen.

Nicolas Delaleu, PhD, postdoc ved Broegelmans forskningslaboratorium, Gades institutt, Universitetet i Bergen.

Mihaela C. Marthinussen, Dr. odont, førsteamanuensis ved Institutt for klinisk odontologi – Seksjon for kariologi, Universitetet i Bergen

Hovedpunkter

- Munntørrrhet rammer 1/3 av befolkningen
- Sviktende spyttsekresjon disponerer for orale sykdommer og lidelser og nedsetter pasientens livskvalitet
- Saliva er lett å måle og samle og kan brukes til mange diagnostiske formål
- Biomarkører i saliva kan representere en ny diagnostisk era



Figur 1. Diagnostikk av sekresjonsforstyrrelser ved sialometri. A. Innsamling av ustimulert helsaliva. Pasienten sitter lent fremover, og lar spyttet passivt renne over underleppen og ned i oppsamlingskaret. B. Utstyr til innsamling av ustimulert saliva. Klokke, målesylinder, trakt. C. Utstyr til innsamling av stimulert saliva. Klokke, målesylinder, trakt, parafin

Ved mistanke om spyttsekresjonsforstyrrelser er det viktig med en grundig anamnese, og klinisk undersøkelse som også inneholder vurdering og måling av salivasekresjon. Tannleger kan også hen-vise pasientene for supplerende undersøkelser som sialografi, CT eller MR, eller videre til fastlege eller revmatolog for videre utredning. Det er da viktig først å ha dannet seg en relevant klinisk problemstilling.

Munntørrehet og trygderettigheter

Viktige mål for helsevesenet er pålitelig diagnostikk, vurdering av en pasients sykdomsrisiko, og muligheten for å følge sykdomsutvikling og resultat av behandling. Resultat fra spyttmåling(er) ligger blant annet til grunn for dekning av utgifter til tannbehandling fra Helfo, omtalt i Rundskriv til § 5-6 – Tannbehandling 2011: «Det ytes stønad til tannbehandling i de tilfeller der hyposalivasjon på grunn av legemiddelbruk eller sykdom har medført økt kariesaktivitet. Stønad ytes kun i de tilfeller der det foreligger dokumentasjon på hyposalivasjon over tid, minimum ett år. Unntak fra observasjonstiden på ett år kan gjøres der det foreligger svært forhøyet kariesaktivitet og dersom verdiene for ustimulert saliva er mindre enn 0,10 ml/min og for stimulert saliva er mindre enn 0,70 ml/min. Stønad ytes fortrinnsvis til konserverende tannbehandling for påførte kariesskader. Dersom tenner går tapt kan også utgifter til protetisk behandling for de tapte tennene dekkes. Legemidler er den vanligste årsaken til munntørrehet. Det å ta et legemiddel som potensielt kan gi munntørrehet er imidlertid ikke god nok dokumentasjon for å få stønad etter denne bestemmelsen. Hyposalivasjon må dokumenteres ved kliniske funn som underbygger at bruker har tilstanden, og at dette har medført økt kariesaktivitet» (6).

Sekresjon og sammensetning av saliva

Saliva fra ulike kjertler har ulik sammensetning og spiller dermed ulike roller i oral helse, deriblant som mekanisk barriere for tenner

og slimhinner, som del av immunforsvaret med antimikrobielle egenskaper, pH regulerende buffereffekt, ved remineralisering av tannsubstans og i første del av fordøyelsen med spalting av karbohydrater (7). Omtrent halvparten av all stimulert saliva, men betraktelig mindre hvilesaliva, kommer fra glandula parotis. Saliva fra glandula parotis er serøs/vandig og inneholder mye amylase. Glandula submandibularis skiller ut en vandig men likevel mer viskøs saliva enn glandula parotis, og bidrar til ca. 2/3 av hvilesaliva. Den minste av de store spyttkjertlene, glandula sublingualis, skiller i hovedsak ut en mucøs saliva som bidrar lite til det samlede volumet av helsaliva. De små spyttkjertlene er fordelt i munnslimhinnen og kalles labiale, buccale, palatinale, linguale og glossopharyngeale. Saliva fra disse kjertlene bidrar enda mindre til hvilesaliva, men har en viktig smørende funksjon (8).

Sviktende sekresjon av nettopp smørende, mucin-rik hvilesaliva er en viktig årsak til symptom på munntørrehet. Studier har vist at det i Sjögrens syndrom er de submandibulære og sublinguale kjertlene som rammes først (9). For diagnostisering av pasienter med Sjögrens syndrom måles derfor ustimulert helsaliva for å bestemme graden av spyttkjertelaffeksjon; selv om hvilesaliva er redusert kan stimulert saliva være innenfor normale verdier (10). Den smørende salivaen fra disse kjertlene går først tapt, mens den mer vandige og proteinrike saliva fra glandula parotis er upåvirket i tidlig sykdomsløp.

Diagnostikk av hyposalivasjon i klinikken

Mengden helsaliva kan påvirkes av innsamlingsmetoden men også kroppsposisjon, lyseksponering, døgnrytme, årstid, matinntak, røyking og medikamenter/narkotika, og av om pasienten er dehydrert (11). Beste tidspunkt for sekresjonsmålinger (sialometri) er mellom 0800–1100 (12). Ved måling av salivasekresjon bør man følge et standardisert oppsett, da selv små avvik fra standard kan gi opphav til store forskjeller i volum. For pålitelige mål av sekresjonsrate

Tabell 1. Måling av spyttsekresjon (sialometri) kan utføres ustimulert og stimulert hos pasienter ved mistanke om munntørrehet (13). Undersøkelsen er enkel, smertefri og tar ca 30 minutter.

Praktisk informasjon

- Pasienten informeres på forhånd om hva som foregår.
- Pasienten skal ikke spise, drikke, røyke eller ha noe i munnen (tyggegummi, drops, snus), eller pusse tennene de siste 2 timene før undersøkelsen.
- Pasienten skal ikke ha tatt andre medikamenter enn vanlig kvelden før eller samme dag som undersøkelsen finner sted.
- Bruk av alkohol eller hard fysisk trening bør unngås kvelden før og samme dag som prøvetaking.
- Aktuelle sykdommer og medikamenter, tidsrom medikamentene har vært tatt, samt dose noteres.
- Pasienten må få tid å slappe av ca 10–15 min før salivamålingene utføres.
- Ustimulert salivasekresjon bør måles før stimulert salivasekresjon.
- Minst to målinger under mest mulig like forhold bør foretas, dette gjelder også klokkeslett for måling.
- Pasienten forstyrres minst mulig under prøvetaking.

Ustimulert salivasekresjon

Pasienten sitter i en stol med rett rygg og lett foroverbøyd med hodet slik at saliva samles anterior i munnhulen og kan renne ut over underleppen (Figur 1a).

- Eventuelle proteser tas ut.
- Minst mulig orofasiale bevegelser under prøvetaking bør tilstrebes.
- Svelging bør unngås under innsamling. Klarer ikke pasienten dette, må han/hun spytte først og svelge etterpå.
- Saliva samles i 15 minutter i et gradert målebeger (figur 1b).
- Etter 15 minutter bes pasienten om å spytte resterende saliva i målebegeret.

Stimulert salivasekresjon

Pasienten blir sittende i samme stol som ved ustimulert prøve. Ved stimulert sialometri benyttes parafinvoks og gradert målebeger (Figur 1c).

- Eventuelle proteser beholdes på plass.
- Pasienten tygger på parafinvoksen til den blir myk og smidig. Før klokken startes bes pasienten om å svelge.
- Parafinvoksen tygges med normal frekvens og trykk, like fort og hardt som ved spising, og både på høyre og venstre side.
- Pasienten spytter regelmessig i et målebeger og svelging unngås.
- Etter 5 minutt bes pasienten om å spytte resterende saliva i målebegeret.

Saliva måles eller veies og beskrives i ml/min (1 ml saliva = 1 g). Volum avleses ved meniskens nederste del. Bruk av vekt gir mer presise resultater, særlig ved lav sekresjon.

Referanseverdier for ustimulert helsaliva

≤ 0,1 ml/minutt tilsvarer hyposalivasjon.
0,1–0,25 ml/minutt tilsvarer lav sekresjon.
≥ 0,3 ml/minutt tilsvarer normal sekresjon.

Referanseverdier for stimulert helsaliva

≤ 0,7 ml/minutt tilsvarer hyposalivasjon.
0,7–1,00 ml/minutt tilsvarer lav sekresjon.
≥ 2 ml/minutt tilsvarer normal sekresjon.

og valide diagnostiske resultat kan man følge foreslått protokoll for innsamling av saliva (Tabell 1) (13, 14).

Helsaliva består av en blanding komponenter avhengig av pasientens munnstatus (14–17), deriblant ikke-inflammatoriske serumtransudat eller inflammatoriske eksudat fra tannkjøttslommer (gingival væske), derivat fra orale ulcerasjoner og avstøtte epitelceller, i tillegg til eksogene komponenter som mikroorganismer, mikrobielle produkter eller matrester. I noen tilfeller vil man samle saliva fra en enkelt kjertel, f.eks. fra glandula parotis, og en kan da benytte en Lashley cup som festes til spyttkjertelåpningen ved hjelp av sug (14, 18). Saliva fra en spesifikk kjertel brukes fortrinnsvis for å finne patologiske forandringer relatert til denne kjertelen, mens helsaliva grunnet sin sammensetning reflekterer tilstanden til samtlige spyttkjertler og dermed gir et bedre bilde av både spyttkjertlene og den systemiske helsetilstanden (19).

Både helsaliva og kjertelspesifikk saliva kan samles med eller uten stimulering. Salivasekresjon stimuleres enten ved at pasienten tygger på parafin (tyggestimulert), eller ved bruk av for eksempel

sitronsyre (smaksstimulert). Stimulering av saliva påvirker både mengden saliva som skilles ut, og det relative bidraget fra hver enkelt kjertel til det totale spyttvolumet (8).

Den vanligste metoden for innsamling av ustimulert helsaliva er «siklemetoden» eller «slevemetoden» (eng. draining method), der pasienten passivt lar saliva renne ut over underleppen og ned i et oppsamlingskar (Tabell 1, figur 1a). For stimulert saliva blir væsken aktivt spyttet ut i oppsamlingskaret (13). For å måle saliva sekresjon er det for tannleger mest aktuelt med innsamling av helsaliva, en enkel prosedyre som krever minimalt med spesialutstyr (Figur 1b, c).

Saliva i annen diagnostikk

Utover vurdering av spyttkjertelfunksjon kan tannlegen ved hjelp av sialometri også evaluere karies risiko og årsaker til høy karies aktivitet hos den enkelte pasient. Tilleggsundersøkelser av saliva som kan være aktuelle er blant annet måling av bufferkapasitet, og mikrobiologiske tester for *S. mutans*, *lactobasiller* og *Candida*. Rask

Tabell 2. Potensielle diagnostiske biomarkør kandidater i saliva.

1. Virale og bakterielle infeksjoner (genom og antistoff)

Humant immunsivikt virus (HIV) (32)

- Korrelasjon mellom nivå av antistoff i saliva og serum

Hepatitt C (HCV) (35), Hepatitt A (HAV) (36), Epstein-Barr virus (EBV) (37), cytomegalovirus (CMV) og rubella virus

- Korrelasjon mellom IgG-nivåer i saliva og serum

Antistoffer i saliva etter vaksinasjon mot poliovirus, rotavirus og HAV (35)

- Spesifikke antistoff i saliva kan brukes for å vurdere systemisk immunitet ved sykdom eller for å evaluere immunrespons på vaksiner

2. Kreft og autoimmune sykdommer

Messenger RNA (mRNA) markører er funnet i saliva til pasienter med oral cancer (38)

- mRNA sekvenser i saliva kan forutsi om at prøven kommer fra en pasient med kref

Mulighet for å skille pasienter fra kontroller ved å se på spesifikke sykdomsrelaterte gener

- Biomarkører for Sjögrens syndrom er under utvikling (39)

Avvikende saliva profil hos pasienter med cystisk fibrose (40)

3. Farmakologiske preparater

Legemiddel med smalt terapeutisk vindu, for eksempel litium, digoxin, og barbiturater (41)

- Mulighet for å følge plasmakonsentrasjon gjennom saliva i stedet for serum

- Oppnå beste terapeutiske effekt og redusert risiko for bivirkninger

Alkohol, amfetamin, barbiturater, benzodiazepiner, kokain, lysergisyre dietylamide (LSD), opioider (41) og kotinin fra tobakk kan påvises i saliva (42)

- Salivatest kan brukes der en ønsker et «ja / nei» svar, og kan representere en ny æra for anti-doping tester (43)

4. Hormonanalyser/kjønns hormoner

Hormonet kortisol i saliva

- Screening for pasienter der man mistenker Cushings syndrom (44)

- Prediktiv faktor for sykdomsprogresjon hos pasienter med brystkreft (45)

Østradiolnivå i saliva kan forutsi for tidlig fødsel hos gravide kvinner (46)

5. DNA-tester og rettsodontologi

Saliva som en kilde til DNA fra orale celler (43, 47)

- Kilde til materiale for biomarkørprofil og ved rettsmedisinsk identifisering

6. Sialokjemisk analyse

Tungmetaller relatert til forurensing; kadmium, bly (48), kvikksølv (18)

- Overvåking av miljømessig, atmosfærisk og yrkesmessig forurensing

7. Hjerne- og karsykdommer

Amylase til postoperativ kontroll etter kardiovaskulær kirurgi

- Lave verdi av amylase i saliva pre-operativt var assosiert med økt dødelighet hos pasienter med aorta aneurism (49)

- Aktivitet av alfa amylase i saliva kan brukes som markør for katekolaminer for evaluering av pasienter i ulike stressende situasjoner (50)

teknologisk utvikling tilrettelegger etter hvert for økende grad av individtilpasset diagnostikk og behandling, der bruk av salivatest vil kunne brukes for å kartlegge periodontal sykdom og karies, i tillegg til smittsomme sykdommer, kref, avvik i kjønns hormoner, inflammatoriske lidelser og hjerte- og lungesykdommer (Tabell 2).

Bruk av saliva som et diagnostisk verktøy tillater gjentatt prøvetaking fra større pasientgrupper, for eksempel i kliniske studier, og fra risikogrupper, eldre eller småbarn. I de fleste situasjoner kan saliva samles i forholdsvis store mengder og på en slik måte at hverken pasient eller helsepersonale utsettes for ytterligere helsefarer (15, 20). Saliva som biologisk væske representerer en enkel, ikke-invasiv, og rimelig prøvetakingsmetode som vanligvis medfører minimalt ubehag for pasienten. Enkel forberedelse og bearbeidelse før analyse fremmer også bruk av salivabaserte analyser i forskning og klinikk (19). En begrensende faktor ved bruk av

saliva til kvalitative analyser vil være i tilfeller der salivasekresjonen er så sterkt nedsatt at den ikke lenger er målbar.

Utviklingen av diagnostikk basert på orale væsker har vært stor de senere år men betydelige utfordringer gjenstår. Overføring av basalforskning til behandling; «from bench to bed-side», også kallet translasjonell forskning, er kostbart og krever omfattende kliniske studier for å validere tester og sammenligne med eksisterende blodprøver. For saliva må flere viktige spørsmål adresseres, deriblant hvem som vil gjennomføre/bruke testene, hvilken rolle tannlegen vil ha i saliva diagnostikk, hva kostnadene vil bli og hvordan de skal dekkes. Testene er basert på saliva og hører dermed til oral helse, men kan man forvente at tannleger vil bruke tester som brukes til overvåking av systemsykdommer?

Biomarkører i saliva

Store teknologiske fremskritt de senere år har gitt opphav til enorme mengder data, men veien fra resultat til potensielle diagnostiske biomarkører og klinisk brukbare biomarkører er lang (21–23). En viktig utfordring ved bruk av saliva som diagnostisk verktøy til fordel for serum er at de aktuelle biomarkør proteinene ofte forekommer i lavere konsentrasjoner i saliva sammenlignet med serum (24). Molekyler som ikke produseres i spyttkjertel epitelet må dermed transporteres fra lokal blodforsyning inn i spyttkjertelvevet (25).

Kit som kombinerer innsamling av saliva og direkte analyse av atskillige salivaproteiner er under utvikling for målrettet diagnostikk (26). For at saliva som biologisk væske skal kunne brukes for å skille mellom friske og syke, og for å følge sykdomsutvikling, må i hovedsak tre kriterier oppfylles:

- En spesifikk sykdom må være reflektert av et visst spekter og en viss mengde av spesifikke proteiner utskilt i saliva (biomarkører) (23).

- Biomarkørene må med en viss sikkerhet kunne identifiseres (22, 27).

- Den foreslåtte testprosedyren må være gjennomførbar i en klinisk situasjon (22, 26).

I NOD mus, en etablert dyremodell for Sjögrens syndrom kunne man med en biomarkørsignatur forutsi behandlingsutfall og bevarelse av kjertelfunksjon (28). Man tenker seg at saliva kan representere sykdom i spyttkjertlene ved Sjögrens syndrom på en mer nøyaktig måte enn en serumprøve, da proteiner produseres lokalt i forbindelse med sykdomsutviklingen (29). Det antas også at saliva kan reflektere en pasients helsetilstand uavhengig av om sykdommen involverer spyttkjertlene (15, 19, 23, 29).

Salivabaserte tester til screening for HIV infeksjon er i dag tilgjengelige (30–32) og beskrives som like nøyaktige som en serologi tester. Det finnes også test for orale væsker som kan detektere kreft og autoimmune sykdommer, farmakologiske preparat, steroid hormoner, DNA, miljøgifter, og hjerte- og karsykdommer (Tabell 2). I teorien får både helsepersonell og pasienter dermed en enkel og sikker diagnostisk metode som i tillegg forenkler mulighetene for epidemiologiske studier.

Utsikter for fremtiden – biomarkør «plattformer»?

Utvikling av sofistikerte genomikk- og proteomikk plattformer har gitt grunnlag for å identifisere nye biomarkørsignaturer for autoimmune sykdommer i mange forskjellige biologiske væsker (21–23, 27, 33). Økt sensitivitet og muligheten for å oppdage flere molekyler samtidig har gitt saliva et fortrinn som biologisk væske i diagnostikk og for potensiell videre bruk i en klinisk situasjon.

Teknologi brukt i biomarkørutvikling kan grovt deles i to retninger, med plattformer som massespektrometri og microarray som dekker hele proteomet eller transcriptomet på den ene siden, og teknologi med kulebaserte multiplex immunoassays, antigen arrays og antistoff arrays som fokuserer på forhåndsdefinerte kandidatproteiner, -peptider og -antistoff på den andre (21–23, 33). Det er per i dag vanskelig å bedømme hvilken teknologi som mest nøyaktig avspeiler virkeligheten, derfor er enhetlige og strenge retningslinjer for kvalitetssikring og kvalitetskontroll nødvendig. En annen frem-

tidig oppgave innen bioinformatikk vil være å kunne analysere store og kompliserte datasett som omhandler genekspresjon, proteomprofiler og celleoverflatefenotyper (22, 34). Etter hvert som nye biomarkører i saliva kan valideres for klinisk bruk har saliva lovende utsikter som diagnostisk verktøy.

English summary

Jonsson MV, Reksten TR, Delaleu N, Marthinussen MC

Diagnosing oral dryness and use of saliva as a diagnostic fluid

Nor Tannlegeforen Tid 2011; 121: 908–13

Saliva plays an important role in oral health, most evident in 1/3 of the population having too little saliva. Dry mouth may result from several diseases and conditions, including medicinal adverse effects, diabetes mellitus, Sjögren's syndrome (SS) and radiation to the head and neck, and is defined as either a subjective sense of dryness (xerostomia) or as an objective measurable reduced secretion of saliva (hyposalivation). The amount of saliva secreted and the properties of saliva depend both on the secreting glands, how the saliva is collected and whether resting or stimulated saliva is collected. Mucine rich resting saliva lubricates the mucosa and the teeth, while protein rich stimulated saliva is important for digestion. Components such as lactoferrin, peroxidase and histatin contribute to the antimicrobial, antiviral and antimycotic properties of saliva. Use of saliva as a diagnostic tool represents a simple, non-invasive and inexpensive sampling method with minimal discomfort for the patient. Taken together, saliva is easily accessible for diagnostic purposes and disease follow-up of both salivary hypofunction and qualitative analyses of biomarker profiles.

Referanser

1. Sreebny LM, Valdini A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66: 451–8.
2. Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2006; 4: 86.
3. Birkeland JM, Marthinussen MC, Løkken P. Utredning og diagnostikk ved munntørrehet belyst ved kasuistikker. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2005; 115: 648–53.
4. Dawes C. How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res.* 2004; 38: 236–40.
5. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987; 66 Spec No: 648–53.
6. NAV. Rundskriv til § 5–6 – Tannbehandling. 2011; Available from: <http://www.nav.no/rettskildene/rundskriv/151585.cms>.
7. Lagerlöf F, Lenander-Lumikari M, Tenovuo J. Saliven – en nödvändighet för tandhälsan. *Nor Tannlegeforen Tid.* 1997; 107: 90–5.
8. Bardow A, Lagerlöf F, Nauntofte B, Tenovuo J. The role of saliva. In: Fejerskov O, Kidd E, editors. *Dental caries The disease and its clinical management.* 2nd ed. Oxford: Blackwell Munksgaard; 2008. p. 189–208.
9. Lindvall AM, Jonsson R. The salivary gland component of Sjögren's syndrome: an evaluation of diagnostic methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 62: 32–42.
10. 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: 554–8.
11. Edgar MW, Dawes C, O'Mullane D. *Saliva and oral health.* 3rd ed. London: BDJ Books, British Dental Association; 2004.
 12. Sreebny LM, Vissink A, editors. *Dry mouth. The malevolent symptom: a clinical guide.* Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2010.
 13. Almqvist H, Johnson G. Kariologiskt omhändertagande av patienter med nedsatt salivflöde. *Tandläkartidningen.* 2000; 92: 60–8.
 14. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 694: 72–7.
 15. Sahingur SE, Cohen RE. Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontol* 2000. 2004; 34: 57–83.
 16. Denny P, Hagen FK, Hardt M, Liao L, Yan W, Arellanno M, et al. The proteomes of human parotid and submandibular/sublingual gland salivas collected as the ductal secretions. *J Proteome Res.* 2008; 7: 1994–2006.
 17. Li Y, Zhou X, St John MA, Wong DT. RNA profiling of cell-free saliva using microarray technology. *J Dent Res.* 2004; 83: 199–203.
 18. Mandel ID. Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting salivary glands. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1980; 12(4): 321–66.
 19. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002; 13(2): 197–212.
 20. Segal A, Wong DT. Salivary diagnostics: enhancing disease detection and making medicine better. *Eur J Dent Educ.* 2008; 12 Suppl 1: 22–9.
 21. Lescuyer P, Hochstrasser D, Rabilloud T. How shall we use the proteomics toolbox for biomarker discovery? *J Proteome Res.* 2007; 6: 3371–6.
 22. Balboni I, Chan SM, Kattah M, Tenenbaum JD, Butte AJ, Utz PJ. Multiplexed protein array platforms for analysis of autoimmune diseases. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 391–418.
 23. Good DM, Thongboonkerd V, Novak J, Bascands JL, Schanstra JP, Coon JJ, et al. Body fluid proteomics for biomarker discovery: lessons from the past hold the key to success in the future. *J Proteome Res.* 2007; 6: 4549–55.
 24. Delaleu N, Immervoll H, Cornelius J, Jonsson R. Biomarker profiles in serum and saliva of experimental Sjögren's syndrome: associations with specific autoimmune manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: R22.
 25. Kaufman E, Cohen RE. Analysis of saliva—a review. *Periodontol* 2000. 2004; 34: 57–83.
 26. Gau V, Wong D. Oral fluid nanosensor test (OFNASET) with advanced electrochemical-based molecular analysis platform. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1098: 401–10.
 27. van der Greef J, Martin S, Juhasz P, Adourian A, Plasterer T, Verheij ER, et al. The art and practice of systems biology in medicine: mapping patterns of relationships. *J Proteome Res.* 2007; 6: 1540–59.
 28. Delaleu N, Madureira AC, Immervoll H, Jonsson R. Inhibition of experimental Sjögren's syndrome through immunization with HSP60 and its peptide amino acids 437–460. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2318–28.
 29. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137: 313–21.
 30. Malamud D. Oral diagnostic testing for detecting human immunodeficiency virus-1 antibodies: a technology whose time has come. *Am J Med.* 1997; 102: 9–14.
 31. Reynolds SJ, Muwonga J. OraQuick ADVANCE Rapid HIV-1/2 antibody test. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004; 4: 587–91.
 32. Landrum ML, Wilson CH, Perri LP, Hannibal SL, O'Connell RJ. Usefulness of a rapid human immunodeficiency virus-1 antibody test for the management of occupational exposure to blood and body fluid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 768–74.
 33. Veenstra TD. Global and targeted quantitative proteomics for biomarker discovery. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007; 847: 3–11.
 34. Cline MS, Smoot M, Cerami E, Kuchinsky A, Landys N, Workman C, et al. Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *Nat Protoc.* 2007; 2: 2366–82.
 35. Yaari A, Tovbin D, Zlotnick M, Mostoslavsky M, Shemer-Avni Y, Hanuka N, et al. Detection of HCV salivary antibodies by a simple and rapid test. *J Virol Methods.* 2006; 133: 1–5.
 36. Bull AR, Kimmanse KJ, Parry JV, Perry KR. Investigation of an outbreak of hepatitis A simplified by salivary antibody testing. *Epidemiol Infect.* 1989; 103: 371–6.
 37. Crowcroft NS, Vyse A, Brown DW, Strachan DP. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection in pre-adolescent children: application of a new salivary method in Edinburgh, Scotland. *J Epidemiol Community Health.* 1998; 52: 101–4.
 38. Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, et al. Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(24): 8442–50.
 39. Hu S, Wang J, Meijer J, Jeong S, Xie Y, Yu T, et al. Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3588–600.
 40. Livnat G, Bentur L, Kuzmishinsky E, Nagler RM. Salivary profile and oxidative stress in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Oral Pathol Med.* 39: 16–21.
 41. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007; 383(1–2): 30–40.
 42. Shirliff EA, Marrocco RT. Salivary cotinine levels in human tobacco smokers predict the attentional validity effect size during smoking abstinence. *Psychopharmacology (Berl).* 2003; 166: 11–8.
 43. Tabak LA. A revolution in biomedical assessment: the development of salivary diagnostics. *J Dent Educ.* 2001; 65: 1335–9.
 44. Putignano P, Toja P, Dubini A, Pecori Giraldi F, Corsello SM, Cavignini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and mid-night serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4153–7.
 45. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(12): 994–1000.
 46. Heine RP, McGregor JA, Goodwin TM, Artal R, Hayashi RH, Robertson PA, et al. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 490–7.
 47. Ng DP, Koh D, Choo S, Chia KS. Saliva as a viable alternative source of human genomic DNA in genetic epidemiology. *Clin Chim Acta.* 2006; 367(1–2): 81–5.
 48. Gonzalez M, Banderas JA, Baez A, Belmont R. Salivary lead and cadmium in a young population residing in Mexico city. *Toxicol Lett.* 1997; 93: 55–64.
 49. Adam DJ, Milne AA, Evans SM, Roulston JE, Lee AJ, Ruckley CV, et al. Serum amylase isoenzymes in patients undergoing operation for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 1999; 30: 229–35.
 50. Samaranayake L. Saliva as a diagnostic fluid. *Int Dent J.* 2007; 57: 295–9.

Adresse: Malin V. Jonsson, Institutt for Indremedisin – Seksjon for revmatologi, Universitetet i Bergen, Haukeland universitetsjukehus, 5021 Bergen. E-post: malin.jonsson@odont.uib.no

Artikkelen har gjennomgått eksternt, faglig vurdering.

Jonsson MV, Reksten TR, Delaleu ND, Marthinussen MC. Diagnostikk av munntørhet og bruk av saliva som diagnostikk verktøy. *Nor Tannlegeforen Tid.* 2011; 121: 908–13.