

Statusartikel | Klinisk Praksis

Ugeskr Læger 2021;183:V11200814

Mundtørhed

Niloofer Sherazi Dreyer¹, Charlotte Duch Lynggaard¹, Kathrine Kronberg Jakobsen¹, Anne Marie Lyng Pedersen², Christian von Buchwald¹ & Christian Grønhøj¹

1) Afdeling for Øre-Næse-Halskirurgisk og Audiologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Sektion for Oral Medicin og Patologi/Oral Biologi og Immunpatologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2021;183:V11200814

HOVEDBUDSKABER

- Særligt fokus på medicin, kroniske sygdomme og tidligere behandlinger er vigtigt i udredningen.
- Behandlingen er generelt symptomatisk, og der findes en række kommercielt tilgængelige præparater i håndkøb.
- Stamcellebehandling kan være fremtiden for behandlingen af mundtørhed.

Xerostomi, der er betegnelsen for den subjektive følelse af mundtørhed, er et udbredt problem især i den midaldrende og ældre del af befolkningen [1]. Xerostomi er sædvanligvis relateret til en betydelig reduktion af spyttproduktionen (hyposalivation), men kan også forekomme uden [2]. Diagnosen hyposalivation anvendes ved objektiv måling (sialometri) af en ustimuleret helpstsekretionshastighed på $\leq 0,1$ ml/min og/eller en tyggestimuleret helpstsekretionshastighed på $\leq 0,7$ ml/min.

Spytkteldysfunktion er betegnelsen for ændringer i spyttets kvantitet og/eller kvalitet, hvilket hyppigst kommer til udtryk som hyposalivation og xerostomi [3]. Hyposalivation og ændringer i spyttets sammensætning kan føre til invaliderende symptomer som smerter i mundslimhinden og følgetilstande som caries, oral candidose, fejlernæring og foetor ex ore, hvilket kan føre til forringet livskvalitet og social distancering pga. besvær med at tale, spise, synke og sove [4]. Den hyppigste årsag til xerostomi er indtagelse af visse xerogene lægemidler [1]. Xerostomi er også et prominent symptom ved en lang række sygdomme, især Sjögrens syndrom, og ved strålebehandling af cancer i hoved-hals-regionen [4-6]. Mundtørhed kan desuden ses ved stress, angst og en række lokale spytkirtelsygdomme [3, 4]. Formålet med denne artikel er at præsentere et overblik over de hyppigste årsager til xerostomi og hyposalivation samt udredning og behandling af disse.

SPYTKIRTELFUNKTION

Under normale fysiologiske forhold udskilles der i gennemsnit 600 ml spyt i døgnet, og det kan variere afhængigt af fødeindtagelse, søvn, alder og køn [7, 8]. Spytet har en række essentielle funktioner, hvoraf de væsentligste er at opretholde sunde orale forhold ved at beskytte tænder og mundslimhinder samt opretholde en balanceret oral mikrobiota. Spytet faciliterer tale og fremmer evnen til at smage, tygge og synke maden [3, 6]. Spyttets indhold er komplekst og består hovedsageligt af vand og under 1% tørstof, hvoraf proteiner og elektrolytter udgør hovedparten. Der er ved analyse af det humane spytproteom karakteriseret omkring 3.000 forskellige proteiner og peptider [9]. Amylaser, muciner, cystatiner, histatiner, immunglobuliner, peroxidaser, laktoferrin og lysozym er de mest velkarakteriserede proteiner [10]. De væsentligste elektrolytter er natrium, klorid, kalium, calcium,

fosfat og bikarbonat [11, 12]. Spytet indeholder desuden flere vækstfaktorer, som bl.a. har betydning for sårheling i mundslimhinden [13]. Den normale pH-værdi i spyt ligger på 6,5-7,5. Det er afgørende, at pH-værdien holdes i dette interval, da lav pH-værdi øger risikoen for syreskade i form af dentale erosioner [14]. Spytet er sterilt i parotisspytkirtlens udførselsgang [15], hvorimod spytet i mundhulen indeholder $> 10^8$ bakterier pr. ml og over 700 forskellige bakteriearter [16].

De tre store, parrede spytkirtler, gll. parotidae, submandibulares og sublinguales, producerer 90% af helspytsekretionen, og de hundredvis af små spytkirtler i mundhulen og svælget secernerer resten [17]. Under hvile og ustimulerede forhold udgør bidraget fra gll. submandibulares 60-70% af helspyttet, og ved stimulation er bidraget størst fra gll. parotidae [17]. Spytsekretionshastigheden følger en cirkadisk rytme, idet den stiger i løbet af dagen for at nå sit højdepunkt tidligt på eftermiddagen, hvorefter den falder hen under aften for at være endog meget lav under søvn [18]. Spyttets sammensætning er afhængigt af den hastighed, hvormed det dannes. Ved høj spytsekretionshastighed i gl. parotidea ses en stigning i koncentrationen af totalt protein, natrium, klorid, totalt calcium og bikarbonat og dermed stigning i pH-værdi og et fald i totalt fosfat og magnesium [4, 19]. Aktivering af det parasympatiske nervesystem udløser dannelse af spyt med højt vand- og proteinindhold (især amylase). Aktivering af det sympatiske nervesystem fører til dannelse af et mere sparsomt og viskøst spyt med højt indhold af glykoproteiner (muciner) [4].

SPYTKIRTELDYSFUNKTION

Xerostomi opstår typisk, når den ustimulerede helspytsekretionshastighed reduceres med 50-60% [8], men kan også forekomme ved normal spytsekretion og kan være relateret til ændringer i spyttets sammensætning, især indholdet af lubrikerende glykoproteiner [20]. Nedsat spytsekretionshastighed mindsker den mekaniske rensning i munden, forringer spyttets bufferkapacitet og fører til fald i spyttets pH-værdi, hvilket øger risikoen for mikrobiel vækst og udvikling af oral candidose, caries og tanderosioner [7, 8].

KONSEKVENSER AF NEDSAT SPYTSEKRETION

Nedsat spytsekretion kan vanskeliggøre tygning, findeling af maden og dannelsen af en fødebolus, hvilket øger risikoen for fejlsynkning samt ændret smag og kan bidrage til oplevelsen af dysfagi [3].

Ved hyposalivation ses der ofte atrofi af de filiforme papiller på dorsum linguae og slimhindeatrofi, hvilket kan give hyppige gener i form af smerter og ubehag ved fødeindtagelse, vanskeligheder ved at smage, tygge og synke maden. Disse gener kan alle føre til ændrede spisevaner og resultere i vægttab og øget risiko for fejllernæring [3, 21] (Tabel 1).

TABEL 1 Årsager til xerostomi og hyposalivation og komplikationer til hyposalivation.

Årsager

Autoimmune bindevævssygdomme: Sjögrens syndrom, reumatoid arthritis, systemisk lupus erythematosus
 Endokrine sygdomme: diabetes mellitus, autoimmun thyroideasygdom, hyper-/hypothyroidisme
 Infektioner: hiv/aids, hepatitis C-virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, bakteriel sialoadenitis, parotitis
 Granulomatøs sygdom med spytkirtelaffektion: sarkoidose, tuberkulose
 Spiseforstyrrelser: anorexia nervosa, bulimia nervosa
 Neurologiske lidelser: Parkinsons sygdom, Bells parese, cerebral parese
 Medicin
 Livstilsfaktorer: alkohol, rygning, koffeinholdige drikke
 Cancerassocierede tilstande: strålebehandling i hoved-hals-regionen, kemobehandling, graft versus host-sygdom
 Genetiske sygdomme: cystisk fibrose, ektodermal dysplasi
 Andre tilstande: depression, angst, stress, dehydrering, vitamin- og mineralmangeltilstande, mundånding, iatrogen kirurgisk traume involverende nerveforsyning til spytkirtlerne
 Lokale orale sygdomme: spytkirtelsygdomme, candidose

Komplikationer

Foetor ex ore
 Oral candidose
 Caries
 Sår dannelse i munden, herunder angulær keilitis
 Smerter i mundhule
 Taleproblemer
 Problemer med fødebearbejdelse
 Synkeproblemer
 Øget tørstfornemmelse
 Søvnforstyrrelse pga. mundtørhed og tørstfornemmelse eller øget vandladningstendens pga. øget væskeindtag
 Social isolation
 Ændret smagsopfattelse
 Undgåelsesadfærd i forhold til krydrede og syrlige fødeemner
 Ændret udseende
 Tørhed på læber, mund og svælg
 Fejlernæring

UDREDNING AF MUNDTØRHED

I udredning af mundtørhed bør der indgå overvejelser om, hvorvidt tilstanden skyldes tidligere strålebehandling/kirurgi, bivirkning af medicin, lokale spytkirtelsygdomme eller er sekundær til systemisk sygdom samt, om der er ledsagende spytkirteldysfunktion (Tabel 1).

Anamnese

Det er vigtigt at afklare tidligere og nuværende medicinske sygdomme samt kirurgi og strålebehandling nær

spytktlerne og symptomer på systemisk sygdom som f.eks. diabetes mellitus, hvor mundtørhed oftest er et tidligt symptom. Medicinforbrug skal afklares, herunder brug af håndkøbsmedicin. Lægemidler med antikolinerg virkning er særligt xerogene, det gælder tricykliske antidepressiva og antikolinergika til bl.a. behandling af overaktiv blære. Men også visse antihistaminer, antihypertensiva og centraltvirkende analgetika kan have en udtalt hæmmende effekt på sputsekretionen (**Tabel 2**) [6]. Der skal spørges om livsstilsfaktorer og kostvaner i form af rygning samt indtag af alkohol, te og kaffe, da disse vaner kan forværre mundtørhed [22].

TABEL 2 Ikkeudtømmende oversigt over lægemidler, der med høj evidens kan forårsage xerostomi og spytktelhypofunktion [4].

Lægemiddelgruppe	Generisk navn
Antikolinergika	Atropin
	Propanthelinbromid
	Skopolamin
	Tiotropium
Hjerte-kar-medicin og diuretika	Enalapril
	Furosemid
	Metoprolol
	Verapamil
Cancerimmunterapi	Bevacizumab
Medicin mod Parkinsons sygdom	Rotigotin
Antidepressiva	Amitriptylin
	Citalopram
	Venlafaxin
Antipsykotika	Chlorpromazin
	Clozapin
	Haloperidol
	Lithiumcitrat
	Olanzapin
	Quetiapin
	Risperidon
	Zolpidem
Muskelrelaksantia	Baclofen,
	Cyclobenzaprin
Antiepileptika	Gabapentin
	Valproat
Analgetika	Fentanyl
	Morphin
	Tramadol
Sympatomimetika	Brimonidin
	Methylphenidat
Antihistaminer	Cetirizin
	Desloratadin

Tabel 3 viser typiske symptomer ved hyposalivation, og det er relevant at spørge, om patienten har disse symptomer bl.a. ved hjælp af validerede spørgeskemaer, som kan bidrage til at afklare sværhedsgraden af

mundtørheden og effekt af behandlingen [1].

TABEL 3 Validerede spørgsmål ved udredning af hyposalivation.

Alment

Føles din mund tør om natten eller når du vågner?

Føles din mund tør på andre tider af døgnet?

Har du et glas vand stående ved din seng?

Tygger du tyggegummi dagligt for at mindske mundtørheden?

Spiser du bolsjer, lakrids- og/eller mintpastiller dagligt for at lindre på mundtørheden?

Positivt svar på ≥ 1 af flg. spørgsmål er særligt stærk indikator for nedsat spytksekretion

Er det nødvendigt at du drikker vand i forbindelse med indtagelse af tørre fødeemner?

Føles din mund tør, når du indtager et måltid mad?

Har du problemer med at synke maden?

Føles spytmængden i munden for lille, for stor eller har du ikke bemærket nogen ændring?

Objektiv undersøgelse

Ved inspektion ekstraoralt bemærkes tørhed, fissurering af læber og angulær keilitis. De store spytkirtler inspiceres, og evt. hævelse skal bemærkes. Intraoralt ses der efter fissurering eller lobulering af dorsum linguae [23] (**Figur 1**). Den tilstedeværende spytmængde og konsistens vurderes: Er spyttet sejt og tråddannende? Fremtræder mundslimhinderne velbefugtede eller hænger træspatel/instrument fast i kindslimhinden? Er der tegn på slimhindeforandringer? Fremtræder slimhinderne pergamentagtige? Der foretages bidigital palpation af de store spytkirtler og deres udførselsgange, og der undersøges for, om der kan eksprimeres spyt fra udførselsgangene, og om der kan palperes patologi lokalt.

FIGUR 1 Udtalte mundtørhedsgener og hyposalivation pga. medicinindtagelse hos en 68-årig kvinde. Der ses tørre og skallende læber. På tungen ses ligeledes tørhed samt papilatrofi og fissurering af dorsum linguae.



Måling af spytksekretions hastigheden

Sialometri giver viden om spytkirtlernes funktionelle kapacitet og spytsammensætningen og kan være vejledende for ætiologien bag mundtørheden, og den måles i enheden ml/min. Sialometri dækker over både selektiv spytopsamlng og måling af helspytksekretionen, dvs. kirtlernes samlede spytkproduktion. Selektiv spytopsamlng er teknisk kompliceret at udføre og bruges sjældent i klinikken. Den hyppigst anvendte metode er »afløbsmetoden«, hvor man måler den ustimulerede og tyggestimulerede spytksekretionshastighed [23]. Detaljer om sialometri og relevant udredning i primærsektoren samt specialiseret udredning ses i **Tabel 4**.

TABEL 4 Udredning i primærsektoren samt visitation og specialiseret udredning i form af relevante parakliniske undersøgelser som led i diagnosticering af xerostomi og spytkirteldysfunktion.

	Udredning
<i>Primærsektoren og visitation</i>	
Anamnese	<i>Bør som min. omfatte</i> Tidligere og nuværende sygdomme, kirurgiske indgreb, strålebehandling i/nær hoved-hals-området, symptomer på lokal/systemisk sygdom Livsstil: obs. tobak, koffein Medicin: obs. xerogen medicin, polyfarmaci Suppler med validerende spørgsmål ved udredning af hyposalivation ^a
Fuld objektiv undersøgelse med fokus på	<i>Inspektion</i> Ekstraoralt: hævelse af gll. parotideae og gll. submandibulares, tørhed af læber, angulær keilitis? Intraoralt: vurdering af spytmængde og konsistens, tørhed af tunge og mundhule, slimhindeforandringer <i>Palpation</i> Bidigital palpation af spytkirtler og spytekspriering af udførselsgange: obs. patologi, palpation af lymfeglandler: obs. hævelse
Paraklinik	Blodprøver: Hgb, væsketal, nyretal, levertal, stofskiftetal, infektionstal, blodsukker Øvrige blodprøver afh. af mistanke, konferer evt. med det pågældende speciale
Visitation, eksempler	Øre-næse-hals-læge: ved mistanke om tumorer i spytkirtler, spytsten samt inflammatoriske/infektive tilstande i spytkirtler/udførselsgange eller mundhule Reumatolog: ved mistanke om Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis Endokrinolog: diabetes mellitus 1 eller 2, stofskiftesygdomme Tandlæge: alle med mundtørhedsproblematik Ved tvivl: konferer med speciallæge
<i>Specialiseret</i>	
Sialometri: ^b	Ved mistanke om spytkirteldysfunktion
Måling af ustimuleret helmspytsekretionshastighed	Indgår i diagnostik af Sjögrens syndrom og diagnostik af hyposalivation uanset ætiologi
Måling af stimuleret helmspytsekretionshastighed	Diagnostik af hyposalivation
Selektiv, glandulær spytopsamlng	Ønske om måling af den enkelte spytkirtels funktion og ønske om måling af spytstets sammensætning
UL-skanning	Mistanke om spytsten, tumorer, inflammation, cyster, Sjögrens syndrom-relaterede forandringer
Spytktelscintigrafi	Måling af aktivitet og den enkelte spytkirtels funktionelle kapacitet
CT/ PET/SPECT	Mistanke om tumorer/cyster/spytsten
MR	Ved mistanke om tumorer
Sialoendoskopi	Diagnostik og behandling obstruktive sygdomme i udførselsgangene: gl. parotidea eller gl. submandibularis, bl.a. spytsten, strikturer, mucous plug
Læbespytkirtelbiopsi	Mistanke om Sjögrens syndrom, sarkoidose og granulomatøs sygdom
Gl. parotidea-biopsi	Mistanke om tumorer eller andre sygdomme i spytkirtlerne, f.eks. sarkoidose eller lymfom
Serologisk undersøgelse	Mistanke om grundlæggende almsygdom såsom mangeltilstande, inflammation, infektion eller autoantistoffer ved autoimmune bindevævssygdomme
Finnålsaspirat/grovnål	Ved mistanke om tumorer i spytkirtler

Hgb = hæmoglobin; SPECT = single-photon emission computed tomography.

a) Se Tabel 3.

b) Patienten sidder med let foroverbøjet hoved, åbne øjne, undlader at synke, men lader spyt løbe ned i et forvejet bæger i 15 min. Herefter måles den tyggestimulerede helmspytsekretion, ved at patienten tygger på et stykke paraffin i 5 min og løbende mellem tygningen spytter ned i et forvejet bæger for at undgå at synke spyt. Patienten skal have fastet 1 t. forud. Værdien for hhv. den ustimulerede og tyggestimulerede sekretionshastighed beregnes ved at veje bægeret før og efter opsamlingen, trække de 2 værdier fra hinanden og dividere med tidsintervallet for opsamlingen dvs. hhv. 15 min for ustimuleret og 5 min for stimuleret sialometri. 1 g spyt ≈ 1 ml spyt, og enheden for den beregnede sekretionshastighed bliver ml/min. Ved medicininduceret nedsat sekretion vil den ustimulerede helmspytsekretionshastighed typisk være abnormt lav: ≤ 0,1 ml/min ved medicininduceret nedsat sekretion, mens den tyggestimulerede helmspytsekretionshastighed ofte er normal.

BEHANDLINGSMULIGHEDER

Ved mistanke om lægemiddelinduceret xerostomi skal man overveje reduktion af dosis eller eventuelt ændring af præparatet til et andet, som ikke er xerogent [6] (Tabel 4).

Behandlingsstrategier er symptomatiske ved enten at genoprette befugtningen i mundhulen ved stimulation af en eventuel residuallkapacitet i spytkirtelvæv og/eller ved direkte tilførsel af fugt. Ved stråleterapiinduceret xerostomi og mistanke om systemisk sygdom kan man foreslå patienten lindrende behandling i form af spyterstatningsprodukter og/eller spytstimulerende produkter.

Produkter til lindring af mundtørhed findes i spray- og gelform eller som sugetablet eller mundskyl og kan købes uden recept på apoteket eller på relevante webshops. Ulempen ved flere af disse produkter er, at effekten er kortvarig og kræver hyppig applikation [6]. Lokal stimulation af spytksekretionen kan ske ved stimulation af tygning (mekanisk) og smag (gustatorisk), hvor især den gustatoriske stimulation og syrlig smag er påvist at give mest effektiv spytksekretion [4, 23]. Generelt kan midler med højt syreindhold medføre tanderosioner, og hos patienter med bevarede tandsæt bør dette begrænses. Dog fandt man i et studie, at behandling med spytkstimulerende syreholdige bolsjer, som var calciummodificerede, ikke medførte tanderosioner og derved skade på tænderne hos hoved-hals-bestrålede patienter, der tidligere havde haft cancer [24]. Uanset præparatvalg (tyggegummi, bolsjer, sugetabletter eller pastiller) skal produkterne være sukkerfrie. Det kan være en fordel at vælge fluoridholdige produkter for derved også at opnå en cariesforebyggende effekt [25]. Behandling med fluorid bør imidlertid altid foregå i samråd med patientens tandlæge for undgå overdosering. Farmakologisk stimulation af spytksekretionen med pilocarpin (parasymptomimetikum til peroral behandling) hos patienter med resterende funktionelt spytkirtelvæv, har vist mundtørhedslindrende effekt i randomiserede studier. Ulempen er, at behandlingen er livslang, har en række bivirkninger og lægemiddelinteraktioner samt kræver udleveringstilladelse [5, 26-28]. Flere behandlingsformer er undersøgt for at lindre mundtørheden og øge helspytksekretionshastigheden bl.a. ekstraoral elektrisk stimulation af gl. parotidea, intraoral stimulation af bl.a. n. lingualis, akupunktur, hyperbar iltbehandling og biologiske lægemidler hos patienter med Sjögrens syndrom, dog uden overbevisende resultater [5, 29]. To kliniske studier med anvendelse af mesenkymale stamceller indsprøjet direkte i de store spytkirtler til patienter med stråleterapiinduceret xerostomi har vist lovende resultater, og et større randomiseret studie er initieret hos patienter med mundtørhed efter strålebehandling for hoved-hals-cancer [28, 30]

HÅNTERING AF NEDSAT SPYTKSEKRETION

Patienter, der ryger, anbefales at ophøre, idet det forværrer mundtørhedsgenerne og yderligere øger risikoen for at udvikle oral candidose. Det er også vigtigt at undgå overdreven indtagelse af te, kaffe og alkohol. Patienterne skal kende til øget risici for udvikling af orale sygdomme i form af caries og oral candidose og vigtigheden af tandbørstning med fluortandpasta og hyppige besøg hos en tandlæge. Patienter, der har været i kemoterapi, har fået strålebehandling i hoved-hals-regionen eller som har Sjögrens syndrom med dokumenterede tandproblemer, kan med hjælp fra tandlægen ansøge regionen om tilskud til tandbehandling. Der skal desuden tages hånd om kostindtag og ernæringsstilstand i forebyggelsen af fejlnæring og utilsigtet vægttab f.eks. via en diætist.

KONKLUSION

Grundig udredning af xerostomi og hyposalivation er vigtig, idet systemisk sygdom kan ligge til grund herfor. Ydermere er det væsentligt for forebyggelse af konsekvenserne af langvarig hyposalivation. Den nuværende behandling af mundtørhed er hovedsageligt rettet mod lindring af symptomerne. Flere af de kommercielt tilgængelige præparater til lindring af mundtørhed har begrænset og kortvarig effekt. Behandlingen af mundtørhed beror typisk på at afprøve flere kombinationer af præparater i forsøget på at finde en lindrende løsning. Den nuværende forskning i stamcellebehandling af tidligere bestrålede patienter med hoved-hals-cancer kan bane vej for at gendanne spytkirtlernes funktion.

Korrespondance *Niloufar Sherazi Dreyer*. E-mail: nilou.sherazi@gmail.com

Antaget 16. april 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 5. juli 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V11200814

SUMMARY

Xerostomia

Niloofer Sherazi Dreyer, Charlotte Duch Lynggaard, Kathrine Kronberg Jakobsen, Anne Marie Lyng Pedersen, Christian von Buchwald & Christian Grønhøj

Ugeskr Læger 2021;183:V11200814

Xerostomia and salivary gland hypofunction impact oral health and quality of life and are mainly caused by the intake of medications, chronic disorders like Sjögren's syndrome, and head and neck radiation. Other aetiologies may be local diseases of the salivary glands including infections, cancer, or obstructive diseases of the salivary ducts. Management strategies are primarily alleviating symptoms. Current investigations show promising results in stem cell treatment. In this review, we want to provide comprehension of the aetiologies, evaluation, and management of xerostomia and hyposalivation.

REFERENCER

1. Villa A, Wolff A, Aframian D et al. World workshop on oral medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig* 2015;19:1563-80.
2. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How much saliva is enough? *J Am Dent Assoc* 1991;122:63-9.
3. Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis* 2018;24:1399-416.
4. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 2018;45:730-46.
5. Jensen SB, Vissink A, Limesand KH et al. Salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck radiation patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;2019:lgz016.
6. Wolff A, Joshi RK, Ekström J et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D* 2017;17:1-28.
7. Dawes C, Pedersen AML, Villa A et al. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol* 2015;60:863-74.
8. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-53.
9. Grassl N, Kulak NA, Pichler G et al. Ultra-deep and quantitative saliva proteome reveals dynamics of the oral microbiome. *Genome Med* 2016;8:44.
10. Lyng Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019;80:3-12.
11. Loo JA, Yan W, Ramachandran P et al. Comparative human salivary and plasma proteomes. *J Dent Res* 2010;89:1016-23.
12. Soini HA, Klouckova I, Wiesler D et al. Analysis of volatile organic compounds in human saliva by a static sorptive extraction method and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chem Ecol* 2010;36:1035-42.
13. Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B. Saliva. I: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, red. *Clinical oral physiology*. Quintessence Publishing, 2004:17-51.
14. Jensdottir T, Nauntofte B, Buchwald C et al. Immediate erosive potential of cola drinks and orange juices. *J Dent Res*

- 2006;85:226-30.
15. Schrøder SA, Bardow A, Eickhardt-Dalbøge S et al. Is parotid saliva sterile on entry to the oral cavity? *Acta Otolaryngol* 2017;137:762-4.
 16. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005;43:5721-32.
 17. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992;172:305-12.
 18. Dawes C. Rhythms in salivary flow rate and composition. *Int J Chronobiol* 1974;2:253-79.
 19. Kreusser W, Heidland A, Hennemann H et al. Mono- and divalent electrolyte patterns, pCO₂ and pH in relation to flow rate in normal human parotid saliva. *Eur J Clin Invest* 1972;2:398-406.
 20. &ysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R et al. Artificial saliva: challenges and future perspectives for the treatment of xerostomia. *Int J Mol Sci* 2019;20:3199.
 21. Nascimento ML, Farias AB, Carvalho AT et al. Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2019;24:770-5.
 22. Mizutani S, Ekuni D, Tomofuji T et al. Relationship between xerostomia and gingival condition in young adults. *J Periodontal Res* 2015;50:74-9.
 23. Pedersen AML, Dynesen AW, Jensen SB. Udredning af xerostomi og nedsat spyttsekretion. *Tandlægebladet* 2011;293:374-82.
 24. Jendottir T, Buchwald C, Nauntofte B et al. Erosive potential of calcium-modified acidic candies in irradiated dry mouth patients. *Oral Health Prev Dent* 2010;8:173-8.
 25. Lajer C, Buchwald C, Nauntofte B et al. Erosive potential of saliva stimulating tablets with and without fluoride in irradiated head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2009;93:534-8.
 26. Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1333-40.
 27. Cifuentes M, del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2018;179:1056-61.
 28. Salum FG, Medella-Junior FAC, Figueiredo MAZ et al. Salivary hypofunction: an update on therapeutic strategies. *Gerodontology* 2018;35:305-16.
 29. Skarlis C, Marketos N, Mavragani CP. Biologics in Sjögren's syndrome. *Pharmacol Res* 2019;147:104389.
 30. Grønhøj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P et al. Safety and efficacy of mesenchymal stem cells for radiation-induced xerostomia: a randomized, placebo-controlled phase 1/2 trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:581-92.