

Tata Laksana Xerostomia Oleh Karena Efek Penggunaan Amlodipine: Laporan Kasus

Management of Xerostomia Caused By Amlodipine: Case Report

Nur Asmi Usman¹, Iwan Hernawan²

¹ Resident of Oral Medicine Specialistic Programme, Faculty of Dentistry, Universitas Airlangga

² Lecturer of Oral Medicine Department, Faculty of Dentistry, Universitas Airlangga

Korespondensi: afifarrizky@gmail.com

Abstract

Introduction: Xerostomia, commonly referred to as dry mouth syndrome, is a result of reduced or absent salivary flow producing mucosal dryness. Patient with xerostomia report symptoms such as mucosal dryness, burning sensation, oral discomforts, alterations in taste, and swallowing become more difficult, the lips are often dry with cracking, peeling, and atrophy. The use of drugs most often caused xerostomia. Several classes of used drugs can cause xerostomia, including antidepressants, anticholinergics, antispasmodics, antihistamines, antihypertensives, sedatives, diuretics, and dan bronchodilators. One of that drugs can cause xerostomia is amlodipine as an antihypertensive drug, a class of Calcium channel blockers (CCBs). **Objective:** to report management of xerostomia caused by the use of amlodipine. **Case:** 55-year-old female patient came with complaints of dry mouth, thick saliva and difficult to swallow since five months ago. Patients went to the dentist in hospital then the dentist scaling her teeth but complaints have not improved. Patients returned to the dentist in hospital 2 months ago and then the patient was referred to the Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Airlangga. The patient had a history of hypertension and taking amlodipine 5 mg once daily since 2 years ago. Sialometry test showed foamy saliva that count 0.03 ml/min. **Management:** Given chlorine dioxide mouthwash, dry mouth gel, and chewing sugar free gum contain xilitol. **Conclusion:** management of xerostomia can be done with the use of chlorine dioxide mouthwash and dry mouth gel that can reduce dry mouth symptoms.

Keywords: dry mouth, amlodipine, chlorine dioxide mouthwash

Abstrak

Pendahuluan: Xerostomia atau yang biasa disebut dengan sindroma mulut kering merupakan akibat dari penurunan atau tidak adanya flow saliva sehingga menyebabkan mukosa rongga mulut menjadi kering. Gejala-gejala yang timbul berupa rasa rongga mulut terasa kering, rasa terbakar, tidak nyaman, kesulitan dalam menelan, gangguan pengecapan, dan rasa terbakar pada rongga mulut, bibir pecah-pecah dan terkelupas. Penggunaan obat-obatan merupakan yang paling sering menyebabkan xerostomia. Obat-obatan itu dapat berupa antidepresan, antikolinergik, antispasmodik, antihistamin, antihipertensi, sedatif, diuretik, dan bronkodilator. Salah satu penyebab xerostomia adalah penggunaan obat antihipertensi yaitu amlodipine, suatu golongan Calcium Channel Blockers (CCBs). **Tujuan:** untuk melaporkan tata laksana xerostomia disebabkan oleh penggunaan amlodipine. **Kasus:** pasien wanita berusia 55 tahun datang dengan keluhan mulut terasa kering, air ludah terasa kental dan sulit menelan sejak 5 bulan yang lalu. Pasien berobat ke poli gigi Rumah Sakit kemudian dibersihkan karang giginya namun keluhan belum membaik.

Pasien kembali berobat ke poli gigi Rumah Sakit 2 bulan yang lalu kemudian pasien dirujuk ke RSGM FKG Unair. Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 2 tahun yang lalu dan mengkonsumsi obat amlodipine 5 mg satu kali sehari. Tes sialometri menunjukkan saliva yang berbuih dengan hasil 0.03 ml/menit. **Tata laksana:** pemberian obat kumur chlorine dioxide dan dry mouth gel serta mengunyah permen karet mengandung xilitol. **Kesimpulan:** Penanganan xerostomia dapat dilakukan dengan penggunaan obat kumur chlorine dioxide dan dry mouth gel dapat mengurangi keluhan mulut kering.

Kata kunci: mulut kering, amlodipine, obat kumur chlorine dioxide

PENDAHULUAN

Saliva dapat mencerminkan kondisi tubuh seseorang dan merupakan indikator kesehatan yang sangat penting. Saliva ini merupakan cairan viskous yang bersifat jernih mengandung air dengan pH 6-7 yang disekresi melalui kelenjar parotis, submandibula, sub lingual serta beberapa kelenjar kecil dalam rongga mulut. Saliva tersusun dari beberapa ion serta protein serous dan mukus. Semua hal di atas berfungsi sebagai antimikroba serta memelihara kesehatan individu secara optimal dengan cara mengatur lubrikasi, pH, kebersihan dan integritas rongga mulut serta mukosa.^{1,2}

Sekresi saliva diatur oleh sistem saraf autonom dan melalui reseptor spesifik yang terdapat pada kelenjar saliva. Sekresi terjadi melalui rangsangan ke neurotransmitter pada saraf simpatis dan parasimpatis. Rangsangan simpatis mempengaruhi komposisi dan kandungan protein sementara parasimpatis bekerja mempengaruhi volume sekresi saliva. Fungsi saliva normal dikontrol melalui neurotransmisi kolinergik parasimpatis yang dimediasi melalui reseptor M3 muskarinik. Sistem ini mengatur fungsi sekretori sel acinar dan mengontrol proses reabsorpsi pada duktus kelenjar saliva.³

Xerostomia atau yang biasa disebut dengan sindroma mulut kering merupakan akibat dari penurunan atau tidak adanya *flow* saliva

sehingga menyebabkan mukosa menjadi kering. Pasien dengan xerostomia melaporkan gejala-gejala yang timbul berupa rasa tidak nyaman pada rongga mulut, kesulitan dalam menelan, gangguan pengecap, rasa terbakar pada rongga mulut, bibir pecah-pecah dan terkelupas.^{1,4}

Penggunaan obat-obatan merupakan yang paling sering menyebabkan xerostomia. Obat-obatan itu dapat berupa antidepresan, antikolinergik, antispasmodik, antihistamin, antihipertensi, sedatif, diuretik, dan bronkodilator.³ Salah satu penyebab xerostomia adalah penggunaan obat antihipertensi yaitu amlodipine, suatu golongan *Calcium Channel Blockers (CCBs)*.

Laporan kasus ini membahas tentang tata laksana xerostomia oleh karena efek penggunaan amlodipine

KASUS

Seorang wanita usia 55 tahun datang ke bagian Ilmu Penyakit Mulut RSGM FKG Unair pada tanggal 14 November 2015 dengan keluhan mulut terasa kering, rasa terbakar, air ludah terasa kental dan sulit menelan sejak 5 bulan yang lalu. Pasien berobat ke poli gigi RSUD Jombang dan dilakukan perawatan pembersihan karang gigi namun keluhan belum membaik. Pasien kembali berobat ke poli gigi RSUD Jombang 2 bulan lalu kemudian pasien dirujuk ke RSGM FKG Unair.

Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 2 tahun yang lalu dengan tekanan darah 170/100 mmHg dan mengkonsumsi obat anti hipertensi amlodipine 5 mg secara rutin satu kali sehari yang diresepkan oleh dokter ahli penyakit dalam Rumah Sakit Jombang. Pasien juga telah mengalami menopause sejak 5 tahun yang lalu.

Pada pemeriksaan intra oral tampak saliva terlihat berbuih dan kental (Gambar 1a), kaca mulut terasa lengket pada bagian mukosa bukal.

Pada saat dilakukan pemeriksaan sialometri pasien kesulitan untuk mengeluarkan ludahnya dan hasil pemeriksaan sialometri terlihat saliva yang berbuih pada tabung (Gambar 1b,c) dan diperoleh hasil 0,5 selama 15 menit yaitu 0,03 ml/menit (Gambar 1d). Terdapat juga karies superfisial pada gigi 14, 45 dan 46. Pasien dilakukan pengukuran tekanan darah dengan hasil 120/80 mmHg.



Gambar 1a Gambaran intra oral menunjukkan saliva berbuih pada bagian dorsum lidah, **1b** Pemeriksaan sialometri pada *unstimulated saliva*, **1c** Buih saliva yang terlihat pada tabung pada hasil pemeriksaan sialometri, **1d** Hasil pemeriksaan sialometri pada *unstimulated saliva*

Diagnosis sementara untuk pasien ini adalah dugaan xerostomia oleh karena efek penggunaan obat amlodipine dengan diagnosis banding *burning mouth syndrome*. Pasien diresepkan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint* yang digunakan dengan instruksi pasien

berkumur dengan takaran 5 ml selama 3 kali sehari serta membasahi bibir dengan obat kumur tersebut. Pada KIE pasien dianjurkan untuk mengunyah permen karet mengandung xilitol yang bebas gula pada saat mulut terasa kering, minum air putih kurang lebih 2 liter

setiap hari, dan menjaga *oral hygiene*, gigi geligi yang lubang dirujuk untuk ditumpat. Pasien dirujuk ke bagian patologi klinik untuk melakukan pemeriksaan darah lengkap dan HbA1c.

Kunjungan kedua pada hari ke-7, pasien merasa keluhannya masih belum membaik. Pasien menggunakan obat kumannya secara teratur dan mengkonsumsi permen karet yang dianjurkan. Pasien membawa hasil pemeriksaan gula darah sewaktu dari bagian patologi klinik Rumah Sakit Umum Daerah Jombang tanggal 29 Mei 2015 yaitu 86 mg/dl. Pasien belum melakukan pemeriksaan darah lengkap dan HbA1c. Pada pemeriksaan intra oral menunjukkan rongga mulut masih terasa kering dan saliva masih berbuih. Pemeriksaan sialometri pada *unstimulated saliva*, tampak saliva masih agak berbuih namun terjadi peningkatan aliran saliva dibandingkan kunjungan pertama dengan hasil 1 ml selama 15 menit yaitu 0.06 ml/menit. Pasien dilakukan pengukuran tekanan darah dengan hasil 120/70 mmHg.

Rencana selanjutnya adalah pasien tetap diresepkan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint* dengan dosis yang sama dengan kunjungan pertama yaitu 3 kali sehari. Pasien diberikan resep tambahan yaitu *dry mouth gel* yang diaplikasikan pada saat pasien merasa rongga mulutnya terasa kering dengan cara dioleskan pada jari kemudian diaplikasikan pada mukosa bukal kiri kanan dan mukosa labial atas bawah pasien. Pasien juga tetap dianjurkan untuk mengunyah permen karet mengandung xilitol yang bebas gula pada saat mulut terasa kering dan minum air putih kurang lebih 2 liter setiap hari. Pasien dirujuk ke dokter spesialis penyakit

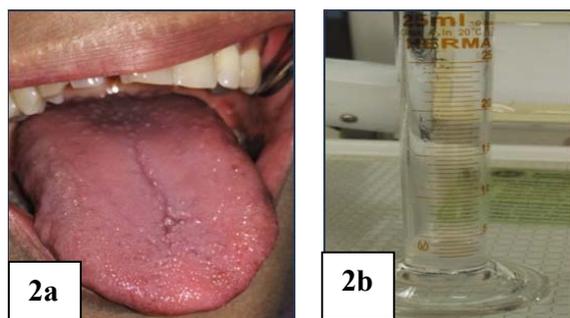
dalam yang merawat penyakit hipertensinya untuk konsultasi mengenai xerostomia oleh karena efek penggunaan amlodipine.

Kunjungan ketiga yaitu hari ke-13, pasien membawa hasil pemeriksaan darah lengkap dan HbA1c. Hasil pemeriksaan darah lengkap menunjukkan nilai yang normal dan hasil pemeriksaan HbA1c yaitu 5,7%. Pada anamnesis pasien merasa keluhannya sudah mulai membaik, keluhan rasa terbakar pada rongga mulut pasien sudah tidak ada. Pasien merasa nyaman dengan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint* dan *dry mouth gel* yang diresepkan serta menggunakannya secara teratur sesuai yang diresepkan. Pasien sudah melakukan kontrol ke dokter spesialis penyakit dalam namun menurut pasien obat hipertensi yang diresepkan oleh dokter spesialis penyakit dalam tidak dapat diganti dan pasien disarankan untuk minum obat antihipertensinya setiap pagi hari kemudian pasien diresepkan obat Lapibion® satu kali sehari. Pada pemeriksaan intra oral rongga mulut sudah mulai terasa lembab dan saliva sudah mulai tidak berbuih. Pemeriksaan sialometri pada *unstimulated saliva* terjadi peningkatan aliran saliva dibandingkan kunjungan kedua dengan hasil 2,5 ml selama 15 menit yaitu 0,16 ml/menit. Pasien dilakukan pengukuran tekanan darah dengan hasil 120/80 mmHg.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang maka diagnosis definitif pada kasus ini adalah xerostomia *et causa* amlodipine. Pengobatan pasien ini adalah tetap melanjutkan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint* dan *dry mouth gel* yang diresepkan secara teratur sesuai instruksi serta mengunyah permen karet mengandung

xilitol dan mengkonsumsi obat Lapibion[®] yang diresepkan oleh dokter spesialis penyakit dalam.

Pada kunjungan keempat hari ke-21 pasien merasa keluhannya semakin membaik dan pasien juga sudah tidak mengalami kesulitan dalam menelan. Pada pemeriksaan intra oral rongga mulut sudah terasa lembab (Gambar 2a) dan saliva terlihat lebih encer. Pemeriksaan sialometri *unstimulated saliva*, saliva sudah tidak berbuih dan terjadi peningkatan aliran saliva dibandingkan kunjungan ketiga dengan hasil 3,5 selama 15 menit yaitu 0,2 ml/menit (Gambar 2b)



Gambar 2a Lidah sudah terlihat lembab, **2b** Hasil pemeriksaan sialometri pada *unstimulated saliva* menunjukkan saliva terlihat encer

Pasien dinyatakan sembuh dan diagnosis akhir adalah xerostomia *et causa* amlodipine. Pasien tetap dianjurkan untuk menggunakan obat kumur yang mengandung *chlorine dioxide lemon mint* secara bergantian dengan *dry mouth gel*, mengunyah permen karet mengandung xilitol yang bebas gula, dan disarankan untuk selalu menjaga *oral hygiene* serta minum air putih kurang lebih 2 liter per hari.

PEMBAHASAN

Secara histologi, kelenjar saliva tersusun dari asinar (sel sekretori) dan sel duktal

yang tersusun seperti sekelompok anggur pada batang. Sel asinar yang berkelompok membentuk percabangan sementara sel duktal membentuk cabang yang memodifikasi dan mentranspor saliva dari acini ke kavitas rongga mulut³. Sel asinar menghasilkan sekresi primer yang mengandung ion organik larut dalam cairan dimana komposisinya identik dengan plasma. Komposisi saliva kemudian dimodifikasi pada saat mengalir dari asinar keluar dalam duktus yang kemudian disekresi ke dalam mulut. Pada saat Na^+ dan Cl^- dikeluarkan, ion K^+ dan bikarbonat ditambahkan. Karena duktus mengalami permeabilitas tinggi terhadap air, kehilangan NaCl menyebabkan saliva menjadi hipotonis.⁵ Sekresi saliva pada kelenjar saliva mayor diawali dengan stimulasi reseptor muskarinik pada permukaan sel asinar ketika neurotransmitter asetilkolin dilepaskan oleh terminal saraf parasimpatis. Hubungan asetilkolin dengan reseptor ini berupa rangkaian yang mengaktifkan protein G sehingga terjadi peningkatan Ca^{2+} intraseluler, selanjutnya peningkatan Ca^{2+} intraseluler mengakibatkan terbukanya *channel Cl*. Terbukanya *channel* tersebut langsung mempengaruhi gradien elektrokimia sehingga Cl^- dari intraseluler keluar melewati membran apikal sel asinar. Na^+ dan air mengikuti Cl^- menuju lumen asinar. Proses pertukaran ion ini berlanjut sehingga menghasilkan saliva yang hipotonis.⁶

Salivary flow rate dapat memberikan informasi yang penting untuk diagnosis oleh karena itu fungsi kelenjar sebaiknya dinilai melalui teknik pengukuran ini yang disebut sialometri. *Salivary flow rate* dapat dilihat melalui pengumpulan saliva yang ada dalam rongga mulut ke dalam suatu tabung atau diambil

langsung dari kelenjar saliva mayor disebut *whole saliva*. Ada berbagai macam metode pengumpulan *whole saliva* termasuk *draining, suction, spitting, and absorbent (sponge) methods*. Metode *spitting* adalah metode yang paling sering dilakukan. Pada metode ini, pasien diinstruksikan untuk mengumpulkan saliva dalam mulut kemudian diludahkan ke dalam tabung setiap 60 detik selama 5-15 menit. Metode ini dapat dilakukan melalui saliva *stimulated* dan *unstimulated*. Kelenjar saliva yang tidak terstimulasi berperan dominan sehingga mempengaruhi keseluruhan rongga mulut dan melindungi kavitas rongga mulut. Individu normal ditemukan mengeluarkan rasa kering pada rongga mulut pada waktu *unstimulated whole saliva* berkurang sebesar 40-50%. Pemeriksaan *unstimulated whole saliva* dapat memberikan penilaian kapasitas fungsional dari kelenjar saliva. Untuk menjamin terkumpulnya saliva *unstimulated*, pasien diinstruksikan untuk menghindari makan, minum, merokok, mengunyah permen karet dan perawatan *oral hygiene* 90 menit sebelum dilakukan pemeriksaan sialometri. Pasien juga diinstruksikan untuk tidak melakukan banyak aktivitas dan bicara sebelum dilakukan pemeriksaan ini.^{3,7} Nilai *unstimulated whole saliva* yang kurang dari 0,1 mL/menit dan *stimulated whole saliva* yang kurang dari 0,7 mL/menit merupakan penanda terjadinya hipofungsi kelenjar saliva yang dihubungkan dengan xerostomia.⁸ Pada pasien ini dilakukan pemeriksaan sialometri dari *unstimulated* saliva dimana pasien diinstruksikan untuk tidak makan, minum, mengunyah permen karet 90 menit sebelum dilakukan pemeriksaan. Pengukuran dilakukan selama 15 menit dan diperoleh hasil 0,03 ml/menit pada kunjungan

pertama. Adanya hasil yang kurang dari 0,1 pada waktu kunjungan pertama menandakan pasien mengalami hipofungsi kelenjar saliva. Keadaan hiposalivasi pasien dikeluhkan terutama pada saat tidak beraktivitas.

Gambaran yang paling umum terhadap adanya gangguan pada kelenjar saliva adalah xerostomia yang ditandai dengan keluhan mulut kering. Xerostomia atau yang biasa disebut dengan sindroma mulut kering merupakan akibat dari penurunan atau tidak adanya *flow* saliva sehingga menyebabkan mukosa menjadi kering.^{1,4,9} Tanda dan gejala xerostomia dapat mempengaruhi mukosa pada kavitas rongga mulut. Bibir sering terasa kering, pecah-pecah dan mengalami atrofi. Mukosa bukal terasa pucat. Bagian dorsal lidah terlihat halus, eritematous oleh karena hilangnya papilla atau dapat terlihat fissure.^{3,10,11,12} Pada pasien ini bibir terlihat kering, mukosa bukal pucat serta lidah mengalami atrofi. Karies sering meliputi daerah permukaan akar dan ujung *cusp* gigi. Pada pasien ini karies pada servikal hanya mengenai satu gigi sementara gigi lainnya mengalami karies superfisial. Adanya peningkatan akumulasi debris makanan dan plak dapat ditemukan pada daerah interproksimal oleh karena gangguan pada *flow* saliva. Pasien ini rutin memeriksakan gigi dan melakukan pembersihan karang gigi di RSUD Jombang sehingga tidak ditemukan akumulasi plak dan kalkulus.

Pasien memiliki riwayat hipertensi 2 tahun yang lalu dengan tekanan darah 170/100mmHg. Hipertensi adalah kondisi medis kronis dengan tekanan darah di arteri meningkat. Peningkatan ini menyebabkan jantung harus bekerja lebih keras dari biasanya untuk mengedarkan darah

ke pembuluh darah. Pada keadaan normal pada saat istirahat, tekanan darah kisaran sistolik 100-140 mmHg dan diastolik 60-90 mmHg. Tekanan darah tinggi terjadi bila terus menerus berada pada 140/90 mmHg atau lebih.^{5,13,14}

Untuk menangani hipertensi pada pasien ini, pasien diresepkan obat amlodipine 5 mg yang diminum secara teratur satu kali sehari. Amlodipine adalah obat hipertensi golongan *calcium channel blocker*. Obat ini merupakan pilihan utama yang digunakan terutama untuk usia di atas 55 tahun.¹⁵ Terdapat sejumlah laporan mengenai obat antihipertensi golongan *calcium channel blocker* dapat menyebabkan xerostomia.^{1,17} Mekanisme kerja amlodipine adalah menghambat masuknya (influks) ion kalsium ke dalam sel otot jantung dan otot polos pembuluh darah. Dengan demikian amlodipine memiliki efek relaksasi otot polos sehingga mengakibatkan penurunan tekanan darah.^{17,18} Pada kelenjar saliva, obat ini menekan sekresi air dengan menutup *channel* Ca^{2+} sehingga pintu Cl^- tidak dapat terbuka. Pintu Cl^- yang tidak terbuka menyebabkan Cl^- dari intraseluler tidak dapat keluar melewati membran apikal sel asinar dan air juga tidak dapat masuk menuju lumen asinar. Mekanisme tersebut mempengaruhi *whole saliva* yang terdiri 99% air sehingga akhirnya menyebabkan xerostomia.¹⁷

Pada pasien ini setiap kali kontrol ke dokter spesialis penyakit dalam disarankan untuk melakukan pemeriksaan gula darah acak sebagai pemeriksaan rutin. Pemeriksaan HbA1c adalah pemeriksaan gula darah yang menggambarkan rata-rata gula darah selama 2 sampai 3 bulan terakhir. Nilai rujukan untuk HbA1c adalah dibawah 7%. Pada pasien ini hasil pemeriksaan HbA1c adalah 5,7%. Pasien

diresepkan obat lapibion[®] yang mengandung B1, B6 dan B12 yang berfungsi sebagai neurotransmitter.

Pada pasien ini diresepkan obat kumur *chlorine dioxide lemon mint*. Obat kumur ini dapat meningkatkan *oral hygiene*, mengandung Oxygen[®] untuk metabolisme sel serta dapat mencegah infeksi pada luka. Kombinasi Oxygen[®] dengan Zinc dapat mengangkat berbagai molekul yang dapat menyebabkan bau mulut. Kandungan aloe bermanfaat untuk mengurangi iritasi, nyeri, atau inflamasi pada mulut. Campuran ini dimasukkan rasa lemon-mint yang berfungsi menstimulasi *flow* saliva dan membuat rongga mulut menjadi bersih dan segar. Aroma lemon-mint dapat merangsang kelenjar saliva terstimulasi melalui rangsangan kimiawi.¹⁹

Dry mouth gel merupakan pengganti saliva sintetik yang berfungsi melindungi gigi serta jaringan rongga mulut. *Gel* ini memiliki pH netral sehingga tidak menyebabkan demineralisasi pada email dan dentin. *Gel* ini mengandung *carboxymethyl cellulose* yang memiliki viskositas menyerupai saliva, *mucopolysaccharide*, *base polimer glisat* atau musin yang dapat menyebabkan mukosa menjadi lembab.²⁰ Pada pasien ini juga diresepkan *dry mouth gel* yang diaplikasikan pada saat rongga mulut terasa kering.

Permen karet yang mengandung xilitol merupakan gula non fermentasi oleh sebab itu tidak dapat dikonversi menjadi asam oleh bakteri mulut sehingga dapat membantu mengembalikan keseimbangan asam/basa dalam mulut. Xilitol dapat menghambat pembentukan plak dan juga memiliki kemampuan untuk meningkatkan mineralisasi

email. Penelitian membuktikan bahwa xilitol dapat meningkatkan faktor proteksi pada saliva, merangsang *flow* saliva melalui proses mastikasi dari mengunyah permen karet tersebut serta aromanya yang segar merangsang kelenjar saliva terstimulasi secara kimiawi, dan membantu menjaga mineral saliva.² Pada pasien ini dianjurkan untuk mengunyah permen karet mengandung xilitol yang bebas gula pada saat rongga mulut terasa kering.

KESIMPULAN

Pada penderita hipertensi yang harus mengkonsumsi obat antihipertensi seumur hidupnya disarankan untuk tetap menggunakan obat kumur *chlorine dioxide* secara bergantian dengan *dry mouth gel* serta mengunyah permen karet bebas gula mengandung xilitol untuk mengatasi xerostomia sehingga dapat meningkatkan kualitas hidupnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ristevska, I. Armata, R, S. D' Ambrosio C. Furtado, M. Anand, I. Katzman M, A. 2015. Xerostomia: Understanding the diagnosis and the treatment of dry mouth. *J farm Med Dis*, 1(2):p.2-5
2. Plemons, J, M. Al-Hashimi, I. Marek C, L. 2015. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. *JADA*, 8:p.1-18
3. Bowers, M. L., Fox, C. P., Brennan, M. T.. *Salivary gland diseases in Burket's oral medicine*, 12thed, PMPH-USA, USA, p219-225, 2012
4. Joanna, N, D, Y. Thomson, W, M. 2015. Dry mouth-an overview. *Singapore Dental Journal*, 36(12):p.12-17
5. Barret, K. E., Barman, S. M., Bortano, S., Brooks, H. L.. *Ganong's review of medical physiology*, 12thed, McGraw-Hill Companies, USA, 2012
6. Wong, D. T. *Salivary diagnostics*, 1sted, Wiley-Blackwell, IOWA, p3-69, 2008
7. Falcao, P. D. Leal, C, S. Vieira, N, C, Wolff, A. Almeida, G. Silva, Nunes, F. P. Batista, R, F. Bezerra, A, C. B, Saraswathy. Sialometry of Upper Labial Minor Glands: A Clinical Approach by the Use of Weighing Method Schirmer's Test Strips Paper. *The Scientific World Journal*, (online), 2014, (www.hindawi.com, diakses 16 April 2016)
8. Hayashida, J, N. Minami, S. Masafumi, M. Toyoshima, T. Shinozaki, S. Tanaka, A. Maehara, T. Nakamura, S. 2015. Differences of stimulated and unstimulated salivary flow rates in patients with dry mouth. *Journal of oral and maxillary surgery, medicine, and pathology*, 27(1): p.96-101
9. Regezi, J. A., Sciubba J. J., Jordan R. C. K.. *Oral pathology : clinical pathologic correlations*, 6thEd, Elsevier Saunders, Missiori, p200-201, 2012
10. Ghom A. G.. *Textbook of oral medicine*, 2nd, Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, p638-645, 2010
11. Hopcraft, M, S. Tan, C. 2010. Xerostomia: an update for clinicians. *Aus Dent J*, 55:p.238-244
12. Aflaki, E. Erfani, T. Manolios, N. Schifter, M. 2014. An approach to the patient with a dry mouth. *Medicine Today*, 15(4):p.30-37
13. Guyton & Hall. *Textbook of oral physiology*, 12thed, Elsevier Inc, Philadelphia, 2010

-
14. Popescu, S, M.Scrieciu, M.Mercut,V. Tuculina, M.Dascalu,I.2013.Hypertensive patients and their management in dentistry. *ISRN Hypertension*:1-8
 15. Cheung,B. Chao Li. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway. *Current Atherosclerosis Reports*, p.1-114, (online), 2014, (www.ncbi.nih.gov diakses 15 April 2016)
 16. Villa,A.Abati,S.2011.Risk factors and symptoms associated with xerostomia: a cross-sectional study.*Aus Dent J*,56(3): p.290-5
 17. Sreebny,L. M. Vissink,A..*Dry mouth the malevolent symptoms: a clinical guide*,1sted, Blackwell Publishing,IOWA,p89-122,2010
 18. Livada, R. Shiloah, J.2014. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *Journal of Human hypertension*,28:p.10-14
 19. Guo,S. Dipietro, L,A.2010. Factors affecting wound healing.*J Dent Res*,89(3):p.219-229
 20. B, Saraswathy. Ganapathy, D.2016. Salivary substitutes in prosthodontics. *International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research*,3 (3):p.1350-1352