
PENENTUAN LAJU ALIR SALIVA PADA PASIEN GERIATRI SEBAGAI PERTIMBANGAN MANAJEMEN KOMPREHENSIF PADA STOMATITIS HERPETIKA

Mega Rafika^{*}, Indah Suasani Wahyuni^{**}, Wahyu Hidayat^{**}

^{*}Residen Program Studi Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran

^{**}Bagian Ilmu Penyakit Mulut, FKG Universitas Padjajaran

Jl. Sekeloa Selatan I, Lebak Gede, Coblong, Bandung

Email: indah.wahyuni@fkg.unpad.ac.id

KATA KUNCI

Geriatric, Stomatitis
herpetika, Laju Saliva.

ABSTRAK

Latar belakang Laju saliva adalah sekresi saliva yang dinyatakan dalam ml/menit. Pada pasien geriatri dengan riwayat hipertensi dapat menurunkan kuantitas, kualitas dan laju saliva. Kondisi ini dapat meningkatkan terjadinya infeksi rongga mulut seperti stomatitis herpetika. **Tujuan** Mengukur laju saliva pada pasien geriatri dengan riwayat hipertensi yang didiagnosa stomatitis herpetika, keilitis eksfoliatif dan hiposalivasi sebagai pertimbangan perawatan yang komprehensif. **Laporan kasus** Seorang wanita usia 63 tahun datang ke klinik karena sariawan selama beberapa tahun dan mengganggu sejak 2 bulan yang lalu. Pemeriksaan ekstraoral berupa bibir kering. Pemeriksaan intraoral menunjukkan *oral hygiene* buruk, kondisi mukosa oral yang kering dan terdapat ulser multipel. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan eosinofil dan monosit di bawah normal, dan IgG anti HSV-1 reaktif. Laju saliva 0,2 ml/menit, dilakukan dengan metode *spitting* untuk menegakkan diagnosa hiposalivasi. **Penatalaksanaan kasus** Pasien diberikan vitamin B₁₂, asam folat untuk meningkatkan daya tahan tubuh, Vaseline album untuk melembabkan bibir, chlorhexidine gluconate 0,2%, *oral hygiene instruction* dan scalling dilakukan untuk memperbaiki *oral hygiene* serta disarankan nutrisi seimbang dan hidrasi yang memadai sebagai terapi nonfarmakologi. **Diskusi** Pasien ini memiliki kondisi yang kompleks: geriatri, *oral hygiene* yang buruk, menggunakan obat antihipertensi, dan juga mengalami stres emosional. Hal ini dapat menyebabkan penurunan kuantitas dan kualitas saliva sebagai pertahanan mukosa mulut. sehingga pasien akan lebih rentan terhadap infeksi HSV-1 dan reaktivasi. **Simpulan** Laju saliva dapat menjadi pertimbangan dalam tatalaksana stomatitis herpetika pada pasien geriatri dengan hipertensi dan pengobatan anti hipertensinya.

KEYWORDS

Geriatric,
Herpetic stomatitis,
Salivary rate

ABSTRACT

Background Salivary rate is a saliva secretion stated in ml/min. In geriatric patients with a history of hypertension may aggravate quantity, quality and salivary rate. This condition may increase the occurred of oral infection, such as herpetic stomatitis. **Objective:** Determining salivary rate in geriatric patients with a history of hypertension who had diagnosed with herpetic stomatitis, exfoliative cheilitis and hyposalivation as a consideration for comprehensive management. **Case report** A 63-year-old woman came to our clinic because of frequent ulcers for several years and disturbing since last two months. Extra oral examination showed dry lips. Intraoral examination showed poor oral hygiene, dry oral mucosal and multiple

ulcers. Laboratory tests showed eosinophils and monocytes below normal, and reactive IgG anti-HSV-1. Salivary rate was below normal 0.2 ml/min, was done by spitting method to establish hyposalivation diagnosis. **Case management** Patients were given vitamin B12 and folic acid to increase immunity; vaseline album as lip moisturizer; 0.2% chlorhexidine gluconate, oral hygiene instruction and scalling were done to improve oral hygiene; also suggestion in balance nutrition and adequate hydration as non pharmacological therapy. **Discussion** This patient had complex condition: geriatric, poor oral hygiene, using antihypertensive drugs, and also had emotional stress. These may lead to a decrease in salivary rate, the quantity and quality of saliva as an oral mucosa defense. Then the patients will be more susceptible to HSV-1 infection and its reactivation. **Conclusions** Salivary rate may be a consideration in the management of herpetic stomatitis in geriatric patients with hypertension and antihypertensive treatment.

PENDAHULUAN

Saliva mempunyai peranan penting dalam kesehatan rongga mulut terutama pada usia lanjut. Pasien usia lanjut mengalami perubahan dalam komposisi saliva dan produksi saliva sehingga menjadi tidak dapat berfungsi dengan normal. Pasien ini biasanya datang dengan keluhan mulut kering (xerostomia), yang merupakan keluhan subjektif akibat perubahan konsistensi atau penurunan produksi saliva (hiposalivasi). Diagnosa pastinya dapat dilakukan pengukuran dengan laju aliran saliva¹. Laju aliran saliva terbagi menjadi dua yaitu tanpa stimulasi dan yang terstimulasi. Rata-rata laju aliran saliva normal yang tanpa stimulasi adalah 0,29-0,41 ml/menit dan yang terstimulasi 1-2 ml/menit². Penurunan laju aliran saliva dapat menyebabkan rentannya mukosa oral terkena infeksi, salah satunya yaitu infeksi virus herpes simpleks (HSV-1)³. Infeksi herpes simpleks dapat menyerang semua usia, bersifat laten didalam tubuh dan dapat mengalami reaktivasi. Lesi infeksi

rekuren bermanifestasi dalam dua bentuk yaitu lesi yang sering terjadi pada daerah bibir yaitu herpes labialis atau cold sore dan lesi pada rongga mulut yang disebut herpes simpleks intra oral rekuren. Pada awalnya virus menginfeksi sel-sel epitel mukosa oral, lalu masuk ke neuron dan ditransportasikan ke inti sel neuron. Virus dapat mengalami reaktivasi bila pasien terpapar faktor pencetus seperti sinar matahari, kelelahan fisik, stress dan penurunan daya tahan tubuh⁴.

Pada usia lanjut sering mengalami penurunan daya tahan tubuh dan penurunan laju aliran saliva. Usia, jenis kelamin, *oral hygiene* yang buruk, stress psikis dan fisik, serta penggunaan obat-obatan, salah satunya obat antihipertensi. Pada usia lanjut dikatakan dapat memicu penurunan laju aliran saliva dan daya tahan tubuh. Golongan obat anti hipertensi yang banyak digunakan adalah diuretik tiazid (bendroflumetiazid), beta-bloker, (propranolol, atenolol,) penghambat *angiotensin converting enzymes*

(captopril, enalapril), antagonis angiotensin II (candesartan, losartan), *alpha-blocker* (doksasozin) dan *calcium channel blocker* (amlodipin, nifedipin)⁵. Pada kasus ini, pasien menggunakan amlodipin yang merupakan obat lini pertama dan sangat efektif untuk menurunkan tekanan darah.

Pada beberapa kasus, stress dapat memicu terjadinya stomatitis herpetika dan hipertensi pada geriatri⁶. Sehingga berbagai manifestasi klinis pada rongga mulut juga dapat ditemukan berupa lesi ulseratif dan kekeringan mukosa oral. Hal tersebut dapat mengganggu fungsi pengunyahan sehingga asupan makanan terganggu penurunan daya tahan tubuh dan meningkatkan rekurensi stomatitis herpetika pada pasien geriatri. Laporan kasus ini bertujuan untuk mengukur laju aliran saliva pada pasien geriatri sebagai pertimbangan dalam tatalaksana stomatitis herpetika pada pasien dengan riwayat hipertensi.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 63 tahun datang ke Poli Rawat Jalan Ilmu Penyakit Mulut Rumah Sakit Gigi dan Mulut Unpad dengan keluhan mulut kering dan terdapat sariawan sejak 9 tahun yang lalu atau 2 tahun setelah menopause. Pasien juga mengatakan bahwa sariawan hilang timbul. Terdapat demam pada saat sariawan timbul kali ini dan terasa sakit serta mengganggu karena sering kambuh sejak 2 bulan terakhir. Pasien mulai didiagnosa hipertensi oleh dokter umum di

puskesmas dan rutin konsumsi obat antihipertensi sejak 3 bulan yang lalu yaitu amlodipin 1x5 mg/hari. Untuk keluhan sariawan tersebut pasien pernah membeli obat sendiri (policresulen) namun sariawan masih sering muncul atau keluhan tidak membaik. Di Keluarga pasien tidak mempunyai riwayat penyakit sariawan. Berdasarkan hasil anamnesis, pasien juga mengatakan sedang mengalami tekanan psikis karena masalah keluarga. Pasien disarankan untuk berkonsultasi ke bagian psikiatri akan tetapi menolak, sehingga diberikan terapi non farmakologis berupa saran pengelolaan stres.

Pemeriksaan ekstra oral menunjukkan bibir kering dan eksfoliatif (Gambar 1a). Pemeriksaan intraoral menunjukkan *oral hygiene* yang buruk, *coated tongue ringan* (Gambar 1b), kondisi mukosa oral yang kering dan terdapat ulser multipel. Ulser sebanyak 5 buah pada mukosa labial atas (Gambar 1c). Ulser 1 buah pada mukosa labial bawah (gbr 1d) dan ulser 2 buah pada ventral lidah (Gambar 1e) Ulser berbentuk bulat, diameter sekitar 1-2mm, warna dasar putih, tepi ireguler, dikelilingi eritema. Pada dasar mulut tidak terdapat genangan saliva dan tampak berbusa (Gambar 1f). Pasien diminta untuk melakukan pemeriksaan laboratorium termasuk pemeriksaan darah 8 parameter, anti Ig G HSV-1 untuk menentukan diagnosa stomatitis herpetika dan pengukuran laju aliran saliva dengan metode *spitting*.



Gambar 1.a Bibir kering 1.b. Lidah berselaput 1.c.d.e mukosalabial atas,bawah, dan ventral lidah terdapat ulser multipel 1.f Pada daerah dasar mulut tidak terdapat genangan saliva Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan eosinofil 1,0 (normal 2-4%) dan monosit 1,0 (normal 2,0-8,0%) mengalami penurunan, dan Ig G anti HSV-1 positif reaktif,laju aliran saliva 0,2 ml/menit (normal 0,29-0,41ml/menit), sedangkan hasil pemeriksaan laboratorium hematologi lainnya di dalam batas normal.

PENATALAKSANAAN KASUS

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang ditegakkan diagnosa stomatitis herpetika, hiposalivasi dan cheilitis eksfoliatif. Perawatan dari ilmu penyakit mulut untuk pasien ini adalah memperbaiki *oral hygiene*, (skeling dan OHI), saran memperhatikan hidrasi yang memadai dan edukasi nutrisi seimbang untuk meningkatkan imunitas penderita dan memperbaiki kondisi saliva pasien. Terapi farmakologi yang diberikan berupa klorhexidine gluconate 0,2% sebagai antiseptik, vitamin B₁₂ dan asam folat sebagai multivitamin serta vaseline album untuk tatalaksana keilitis eksfoliatif. Selanjutnya perawatan kunjungan kontrol dilakukan setiap 10-14 hari sekali, dan kondisi ulserasi serta kekeringan pada

mukosa oral mengalami perbaikan dalam kurun waktu sekitar 4 bulan.

Dalam kurun waktu 4 bulan tersebut pasien pernah tidak datang untuk kontrol hingga 2 bulan, pada saat datang kembali ditemukan kondisi hampir sama seperti kunjungan awal namun tidak terlalu parah. Pada saat itu perawatan serupa dilakukan dan ditambah obat kumur mengandung asam hialuronat 0,025% untuk mengatasi keluhan sakitnya.

Ditemukan kunjungan terakhir pasien adalah setelah sekitar 2 bulan kemudian, dengan rutin kontrol setiap 10-14 hari, pada pemeriksaan intra oral tidak ditemukan ulser pada seluruh mukosa oral serta tidak tampak kering (Gambar 2ab). Pada dasar mulut sudah mulai terdapat genangan saliva, serta kaca mulut tidak menempel pada mukosa bukal (Gambar 2c), serta *oral hygiene* pasien tampak baik. Selanjutnya dilakukan terapi

maintenance pada pasien dengan memberikan vitamin B₁₂ 2x50 mcg/hari dan asam folat 1x1 mg/hari sebagai terapi multivitamin untuk menjaga daya tahan

tubuh. Pasien disarankan untuk kontrol rutin tiap 1 bulan/sebelum 1 bulan bila ada keluhan.



Gambar 4.a.b. ulser tidak ada 4.c. terdapat genangan saliva.

PEMBAHASAN

Pasien adalah wanita usia 63 tahun yang datang dengan keluhan sering mengalami sariawan dan mulut kering. Sariawan tersebut sudah dialami sejak lama yaitu 9 tahun yang lalu sesudah 2 tahun menopause dan kehilangan suaminya (meninggal).

Faktor hormonal dan kondisi stress ini diperkirakan menjadi pemicu terjadinya lesi ulserasi berulang pada pasien ini. Sejak 2 bulan terakhir pasien mulai mengeluhkan kondisi ini karena semakin sering muncul dan parah. Pasien mulai didiagnosa hipertensi oleh dokter umum di puskesmas dan rutin konsumsi obat antihipertensi sejak 3 bulan yang lalu yaitu amlodipin 1x5 mg/hari. Stres yang berkepanjangan pada pasien ini diperkirakan memicu terjadinya hipertensi, disamping faktor usia/penuaan. Penggunaan obat antihipertensi seperti amlodipine yang dikonsumsi oleh pasien ini dikatakan dapat memperparah kondisi saliva dan mukosa oralnya.

Amlodipin efektif untuk menurunkan tekanan darah dan digunakan cukup sekali sehari sehingga lebih disukai dibandingkan obat lain, karena sangat efektif menurunkan tekanan darah yang bekerja secara langsung pada pembuluh darah untuk menyebabkan relaksasi dan menjadi lini pertama⁷. Obat antihipertensi ini juga bekerja pada saraf autonom, yaitu melalui saraf parasimpatis yang kemudian mempunyai pola perpindahan neurohumoral sama seperti saraf simpatik yang berakibat intervensi kerja dari kelenjar saliva untuk mengalirkan saliva sehingga saliva menjadi berkurang dan menyebabkan keluhan mulut kering disebut xerostomia. Penelitian yang dilakukan oleh Nonzee et al. menemukan bahwa 50% pasien yang menggunakan obat antihipertensi mengalami xerostomia dan hiposalivasi⁸. Hipertensi merupakan faktor resiko utama untuk penyakit kardiovaskuler dan ginjal. *Calcium channel blocker* (CCB) adalah obat antihipertensi yang sering digunakan yang terbagi dalam dua kategori, yaitu pertama

dihydropyridine calcium channel blocker seperti amlodipine, felodipine, nifedipine dan nicardipine. Kategori kedua CCB adalah *nondihydropyridine calcium channel blocker* seperti diltiazem dan verapamil.

Pada kasus ini, pasien termasuk dalam kategori hiposalivasi ringan. Laju aliran saliva yang didapat dari pemeriksaan penunjang tanpa stimulasi dengan nilai 0,2 ml/menit (nilai normal 0,29-0,41 ml/menit)⁶. Metode yang digunakan adalah metode *spitting* yaitu metode pengumpulan saliva dari mulut pasien lalu meludahkannya ke dalam gelas ukur setiap 60 detik dan dilakukan selama 5 menit⁹.

Manifestasi klinis kondisi hiposalivasi juga terlihat dari bibir pasien yang tampak kering dan eksfoliatif. Pada pemeriksaan intraoral tidak terdapat genangan saliva dan tampak berbusa pada dasar mulut, kaca mulut menempel pada mukosa bukal, sertamukosa labial atas dan bawah terlihat kering. Gambaran klinis yang terdapat pada pasien ini termasuk pada *mild dryness* karena menurut penelitian yang dilakukan Profesor Stephen Challacombe tentang identifikasi dan pengukuran xerostomia secara visual pada King's College London Dental Institute, terdapat skala 1-10 penilaian secara klinis. Terdapat 3 kategori xerostomia yaitu mild, moderate and severe drynes. Yang termasuk *mild dryness* skala 1-3, yaitu menempelnya kaca mulut ke mukosa bukal atau lidah dan saliva tampak berbusa. Skala 4-6 dikatakan jika tidak ditemukan saliva yang

menggenang di dasar mulut, hilangnya papilla pada dorsum lidah (*mild depapilasi*) serta bentuk gingiva yang berubah (*smooth*). Scalla 7-10 termasuk *severe dryness* menunjukkan gambaran sangat licin pada mukosa mulut terutama palatum, lidah berlobus/fissure, terdapat karies servikal 2 atau 3 gigi dan terdapat debris pada palatum¹⁰. Kondisi mild dryness pada pasien ini diperkirakan karena baru 3 bulan mengkonsumsi amlodipine tetapi hal ini tetap menjadi perhatian agar tidak menjadi semakin parah.

Hiposalivasi pada pasien ini juga diduga dipicu oleh stres emotional berkepanjangan. Keadaan masalah stres emotional seperti kehilangan orang yang paling dekat diinterpretasikan otak manusia sebagai suatu stimulus stres. Stres berkaitan dengan respon hormon oleh sistem saraf pusat. Stres akan memicu respons tubuh, yaitu aktivasi HPA aksis yang melepaskan *corticotropin releasing hormone* (CRH) dan hipotalamus akan mengendalikan sistem Pelepasan CRH memicu sekresi dan pelepasan hormon lain, yaitu adrenocorticotropic hormone (ACTH) dari kelenjar pituitari yang juga terletak di otak. Ketika ACTH disekresi oleh kelenjar pituitari, hormon ini mengikuti aliran darah yang akan mencapai kelenjar adrenal dan memicu sekresi hormon stres dengan hasil akhir kortisol. Ketika kortisol dilepaskan ke dalam sirkulasi, ia akan berfungsi sebagai umpan balik negatif dengan memberikan sinyal penghambatan pada tingkat

hipotalamus dan pituitari. Hipotalamus akan mengendalikan sistem saraf simpatik dan parasimpatik yang mengendalikan laju aliran saliva. Hal ini yang muncul dalam bentuk kondisi hiposalivasi³.

Selain itu, hipotalamus juga mengendalikan sistem korteks adrenal, sehingga sistem saraf simpatis memberikan sinyal ke medulla adrenal untuk melepaskan epinefrin dan norepinefrin ke aliran darah. Efek kombinasi berbagai hormon stress tersebut akan dibawa melalui aliran darah serta peran dari aktivasi neural cabang simpatik dari sistem saraf otonom sangat penting untuk meningkatkan terjadinya replikasi HSV1 pada saraf simpatiknya^{3,11}. Reseptor hormon stress diekspresikan pada saraf sensorik dan simpatik yaitu reseptor adrenergik untuk hormon epinefrin serta reseptor glukokortikoid untuk hormon kortisol.

Hiposalivasi pada pasien geriatri sesungguhnya dapat terjadi secara fisiologis, hal ini disebabkan penurunan jumlah sel-sel asinar sehingga produksi saliva berkurang. Saliva berfungsi sebagai pelumas rongga mulut, komponen yang berperan adalah air, musin dan glikoprotein kaya prolin. Saliva juga berfungsi sebagai antimikroba, komponen yang terlibat adalah laktoferin, lisozim, laktoperosidase, sIgA, musin, histatin dan protein kaya prolin, berfungsi mempertahankan pH rongga mulut karena adanya komponen HCO₃ dan PO₄. Dengan adanya kandungan air, saliva berfungsi sebagai *self cleansing*. Juga berfungsi

membantu pengunyahan dan bicara karena mengandung enzim amilase, protease, lipase, nuklease, musin dan gustin¹². Saliva selalu menutupi mukosa sehingga integritas mukosa terjaga, dalam hal ini yang berperan adalah musin dan air. Bila terjadi hiposalivasi (penurunan laju aliran saliva) dapat menyebabkan fungsi saliva sebagai pertahanan mukosa mulut terganggu, hal ini akan memudahkan terjadi infeksi dalam rongga mulut seperti infeksi virus HSV-1 akan berkurang atau tidak terjadi reaktivasi.

Pemeriksaan laboratorium pada pasien ini menunjukkan eosinofil dan monosit dibawah normal serta Ig G anti HSV-1 positif reaktif. Penurunan jumlah eosinofil terjadi sehubungan dengan reaksi stress, sedangkan penurunan monosit ini dapat membuat pasien rentan terhadap infeksi¹³. Ig G positif reaktif pada pasien ini membantu menegakkan diagnosis stomatitis herpetika yang ditunjukkan dalam bentuk lesi ulserasi multipel pada pasien ini. Infeksi virus herpes simpleks bersifat laten atau dormant dan dapat mengalami reaktivasi atau berulang. Infeksi ini biasanya diawali dengan riwayat yang khas yaitu adanya gejala prodromal seperti demam dan rasa tidak nyaman pada tubuh pasien³. Hal tersebut berlangsung 1-2 hari lalu timbul vesikel yang ber dinding tipis dan dikelilingi daerah eritem. Vesikel mudah pecah menjadi ulser yang dapat mengenai seluruh mukosa mulut. Manifestasi klinis sering muncul pada daerah mukosa berkeratin, namun juga dapat terjadi pada

mukosa bukal, labial ventral lidah dan palatum lunak. Pada pasien ini setiap akan muncul ulser disadari terdapat gejala prodromal tersebut, ulser sering muncul pada mukosa labial, dasar mulut dan ventral lidah yang merupakan mukosa nonkeratin. Bentuk lesi oral yang bulat dan multipel dengan diameter berukuran kurang lebih 1-2 mm, warna dasar putih, tepi ireguler dan dikelilingi daerah eritem merupakan ciri khas klinis dari stomatitis herpetika.

Dari pemaparan tersebut dalam kasus ini, terdapat beberapa faktor yang menyebabkan hiposalivasi pada pasien yaitu riwayat hipertensi, pengobatan antihipertensi, stress emotional, usia dan jenis kelamin (hormonal). Sedangkan rekurensi stomatitis herpetika pada pasien ini dipengaruhi oleh nutrisi dan hidrasi yang kurang memadai, oral hygiene buruk, daya tahan tubuh pasien usia lanjut, stress, dan hiposalivasi¹⁴. Penatalaksanaan kasus pada pasien ini meliputi identifikasi awal dan mengatasi faktor pemicu rekurensi/keparahan terutama stress yang menjadi faktor pemicu utama, memperbaiki *oral hygiene* dengan dilakukan skeling dan OHI, edukasi nutrisidan hidrasi untuk mengurangi rekurensi ulser dan memperbaiki kelembaban mukosa oral serta diikuti dengan terapi farmakologi¹⁴.

Penatalaksanaan farmakologi pada pasien ini diberikan obat kumur klorhexidine gluconate 0,2% sebagai antiseptik, vitamin B₁₂ dan asam folat untuk meningkatkan daya tahan tubuh, serta vaseline album sebagai *lip*

moisturizer. Perbaikan signifikan terjadi setelah terapi rutin kontrol selama kurang lebih 4 bulan¹⁵. Tantangan selanjutnya adalah upaya untuk mencegah rekurensi stomatitis herpetika dan mempertahankan saliva. Kelembaban mukosa oral dalam kondisi optimal, sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien. Upaya peningkatan *oral hygiene* dengan skeling dan OHI/DHE yang telah dilakukan pada pasien ini terbukti dapat menurunkan rekurensi, dengan memperhatikan kuantitas dan kualitas saliva. Pengelolaan stress sangat diperlukan dan akan membantu mencapai tujuan terapi pada pasien ini. Tatalaksana stomatitis herpetika pada pasien geriatri dengan riwayat hipertensi dan pengobatannya membutuhkan pendekatan yang komprehensif.

SIMPULAN

Pemeriksaan laju aliran saliva dapat menjadi pertimbangan dalam tatalaksana stomatitis herpetika pada pasien geriatri dengan hipertensi dan pengobatannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wiener RC, Bei W, Crout R, et al. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. J Am Dent Assoc 2010 Mar; 141(3): 279–284.
2. Sven N, Veas L, Barrera C, et al. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. J Braz Oral Res 2016 Dec 6; 31: e14.
3. Freeman ML, Sheridan BS, Bonneau RH, et al. Psychological stress compromises CD8+ T cell control of latent herpes simplex virus type 1 infections. J Immunol 2007; 179(1): 322–328.

4. Glick Michael. *Burket's Oral Medicine*. Twelfth edition: People's Medical Publishing House 2015; 219-224.
5. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006 Nov; 72(9):841-846
6. Gasperin D, Netuveli G, Costa JS, Pattussi MP. Effect of psychological stress on blood pressure increase: a meta-analysis of cohort studies. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(4): 715-726.
7. Dietz JD, Du S, Bolten CW, et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *J Hypertension* 2008; 51: 742-748.
8. Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit SP. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *J Med Assoc Thai* 2012; 95(1):96-104
9. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, et al. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol* 2012 May 26; 4(5): 135-147.
10. Challacombe S. The Challacombe Scale of clinical oral dryness. *King's College London* 2011; 17(1): 109-114.
11. Glaser R and Kiecolt JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews* 2005 Mar; 5: 243-251.
12. Carmen Llena Puy. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:449-455.
13. Bain BJ. *Hematologi: A core Curriculum*. EGC 2014; 18-57.
14. Marketon JW, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Elsevier Inc* 2008 Feb 14; 16-26.
15. Kumar SB. Chlorhexidine mouthwash-a review. *J of Pharm Sci and Res* 2017; 9(9): 1450-2.