

Le iposcialie

Dry mouth

E. Sartarelli*, S. Cittadini**

*Medico Otoiatra libero professionista - A.I.O.L.P.

**Dirigente Medico di 1° livello - Azienda S. Camillo - Forlanini - Roma

Riassunto: Si definisce iposcialia una diminuzione cronica del flusso salivare pari al 50% rispetto la normalità. La presenza di saliva normale per quantità e qualità è fondamentale per conservare l'eco-sistema del cavo orale e le funzioni digestive. La sua riduzione quantitativa è un sintomo comune nei soggetti anziani e più frequente nelle donne, mentre nei maschi prevalgono i cambiamenti qualitativi della saliva. Numerosi sono i test clinici ambulatoriali per la diagnosi, come: il test della zolletta di zucchero, della compressa di garza, della gomma, la misurazione del pH orale, l'analisi bio-umorale, l'incannulamento dei dotti di Stenone e di Wharton, la scialografia, la scialoTC, la scintigrafia delle ghiandole salivari e la biopsia. Le cause più frequenti di iposcialia sono rappresentate: dall'effetto collaterale del trattamento farmacologico, la radioterapia per tumori della testa e del collo, la malattia di Sjögren ed altre. Per la terapia si consiglierà di abolire fumo, caffè ed alcool, di seguire un'accurata igiene dentaria, l'uso di umidificatori ambientali e la prescrizione di farmaci scialogoghi.

Summary: We define iposcialia a chronic diminution of the salivary flow equal to the 50% respect the normalcy. The presence of normal saliva for quantity and quality is fundamental to preserve the echo-system of the mouth and the digestive functions. A quantitative reduction is a common symptom in the subjects elderly and more frequent in the women, while in the males the qualitative changes of the saliva prevail. For the diagnosis, out-patient clinical tests exist, as: the test of the lump of sugar, of the tablet of gauze, of the rubber or the measurement of the oral pH, and more sophisticated instrumental examina-

tions: the chemical analysis, the cannulation of the scholars of Stenone and Wharton, the scialography, the scialoTC, the scintigraphy of the salivary glands and the biopsy of the smaller salivary. The most frequent causes of iposcialia are represented from: the side effect of a pharmacological treatment, the radiotherapy for tumors of the head and the neck, the Sjögren's disease and others. For the therapy we recommend patients to abolish smoke, coffee and alcohol, to follow an accurate oral and dental hygiene and to use environmental humidifiers and we prescribed medicines scialogoghi or artificial salivas.

Parole Chiave: iposcialia, xerostomia, malattia di Sjögren, scialoadenite

Key words: dry mouth, xerostomia, Sjögren's disease, scialoadenitis

Definizione

Si definisce come iposcialia una diminuzione cronica del flusso salivare. Il termine di xerostomia (dal greco: ξηρός secco e στόμα = bocca), cioè secchezza della bocca è considerato praticamente sinonimo di iposcialia, in quanto costituisce la conseguenza diretta di una riduzione del flusso salivare di almeno il 50% rispetto alla normalità.⁽⁸⁾ Viene in genere ritenuto normale, pur se con ampie variazioni interindividuali, circadiane (flusso minore nel sonno e maggiore al pomeriggio), nonché legate all'età⁽¹²⁾ ed alle metodiche di misura impiegate, un flusso salivare di 0,3-0,4 ml/min a riposo e di 1-2 ml/min durante la masticazione⁽⁸⁻²²⁾, per un flusso totale giornaliero di 500-1000 ml.

Premessa

La saliva è un liquido sieromucoso prodotto e secreto nel cavo orale dalle ghiandole salivari. Queste possono essere divise in due gruppi:

- **Ghiandole salivari maggiori:** situate al di fuori del cavo orale cui sono connesse da dotti secretori: **parotide**, innervata dal IX n.c., a secrezione quasi esclusivamente sierosa, con il dotto di Stenone; **sottomascellare**, innervata dal VII n.c., a costituzione mista, con il dotto di Wharton; **sottolinguale**, innervata dal VII n.c., a secrezione prevalentemente mucosa.
- **Ghiandole salivari accessorie**, situate direttamente sotto la mucosa del cavo orale, hanno una secrezione prevalentemente mucosa.

Dal punto di vista chimico-fisico, la saliva costituisce un liquido incolore, trasparente, vischioso, composto principalmente di acqua (99,4%) in cui sono disciolti sali, muco, proteine ed altre sostanze tra cui la ptialina, enzima prodotto in massima parte dalla parotide (70%) che ha la funzione di idrolizzare gli amidi alimentari riducendoli a maltosio, assicurando così una prima digestione degli alimenti già nel cavo orale⁽¹⁰⁾. La componente sierosa della saliva favorisce l'amalgama e l'ammorbidimento dei cibi durante la masticazione, mentre quella mucosa umidifica la mucosa orale e facilita la lubrificazione del bolo ed il suo scivolamento durante la deglutizione. La saliva svolge inoltre altre funzioni:

- contiene mucine proteiche che creano una specie di pellicola protettiva sulla mucosa orale;
- è ricca di glico- e fosfoproteine ad elevato concentrazione di calcio e fosforo, che rappresenta una vera riserva ionica, fondamentale per il metabolismo dentario;
- contiene bicarbonato e peptidi basici che mantengono il pH del cavo orale su un valore neutro, compreso tra 6,8 e 7,2;
- mediante lisozima, perossidasi ed IgA secretorie garantisce un'azione contro virus, batteri e miceti.

La presenza di una saliva normale, per composizione e quantità, è fondamentale per la conservazione dell'ecosistema del cavo orale, nonché delle funzioni digestive, svolgendo dunque un ruolo cruciale per il mantenimento della salute in generale e della qualità di vita⁽²³⁾. La diminuzione del flusso salivare provoca sensazioni di secchezza del cavo orale (la già citata xerostomia), diminuzione del senso del gusto e della capacità di parlare, masticare e deglutire, aumentata incidenza di malattie del cavo orale (p.e. candidosi) e dei denti (p.e. carie multiple), difficoltà di aderenza delle protesi dentarie mobili sino all'impossibilità di usarle, alitosi.

La iposcialia rappresenta un sintomo comune nei soggetti anziani⁽¹²⁾ in cui può determinare deficit alimentari e calo ponderale sino a divenire una causa di morbilità e mortalità. Peraltro, merita rileva-

re che se da un lato è vero che l'età determina inevitabilmente un progressivo decadimento delle ghiandole salivari, con involuzione istologica adipocitaria, oncocitaria e sclerosi⁽¹⁸⁾, dall'altro i deficit indotti sulla secrezione salivare, almeno in soggetti maschi sani, sono più di tipo qualitativo (riduzione delle IgA secretorie, abbassamento del pH, diminuzione della ptialina ed aumento delle mucine, etc.) che quantitativo; solo nei soggetti di sesso femminile, il calo climaterico dell'apporto estro-progestinico può favorire la comparsa di una vera iposcialia⁽¹¹⁾.

Eziologia

1. Farmaci: il meccanismo di produzione e secrezione della saliva è molto complesso e legato alla stimolazione tanto del sistema simpatico, quanto, e soprattutto di quello parasimpatico. Il mediatore chimico rilasciato a livello delle fibre pregangliari è l'acetilcolina che reagisce, a tale livello, con recettori di tipo nicotinico; mentre a livello post-gangliare le fibre simpatiche liberano noradrenalina, e le parasimpatiche si avvalgono di acetilcolina, che reagisce però qui con recettori muscarinici (in particolare di tipo M¹). Tale complessità rende conto del perché siano molti i farmaci di uso comune, sino a 600, capaci di indurre riduzione della secrezione salivare e xerostomia⁽²¹⁾. Infatti, la causa di gran lunga più frequente d'iposcialia, sino all'80% dei casi secondo alcuni AA.⁽¹¹⁾, è rappresentata proprio dall'effetto collaterale indesiderato di un trattamento farmacologico. Secondo la classificazione corrente⁽¹⁶⁾ delle reazioni avverse da farmaci (ADR) tale effetto avverso è detto di tipo A, in quanto atteso, dose-dipendente e reversibile con la sospensione della somministrazione; al contrario, sono dette di tipo B le reazioni dose-indipendenti ed imprevedibili.

La Tabella seguente, ripresa da quelle proposte da vari AA.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ e modificata, elenca le classi ed i farmaci più frequentemente responsabili di iposcialia.

Il medico deve conoscere questi medicinali, al fine di limitare al massimo l'insorgenza di iposcialia od almeno di ridurne l'entità, mediante un'appropriata scelta dei farmaci e dei dosaggi più adeguati.

CLASSE	FARMACI
Analgesici	Atropinici, Baralgina, Carbamazepina, Diflunisal, Morfinici, Tegretol
Anoressizzanti	Anfetamine, Fenfluramina, Fentermina, Mazindolo
Ansiolitici	Belladonna, Idrossizina, Lorazepam
Antiallergici	Anticolinergici, Antistaminici (anti-H1 di prima generazione)
Antiasmatici	Salbutamolo, Salmeterolo
Antidepressivi	IMAO, Imipramina, Triciclici
Antidiarroici	Difenossilato, Loperamide
Antiemetici	Atropinici, Dopaminobloccanti
Antiipertensivi	ACE-inibitori, Alfa- e Beta-bloccanti, Calcio-antagonisti, Diuretici, Ipotensivi centrali
Antinfiammatori	Ibuprofene, Fenilbutazone, Naprossene, Piroxicam
AntiParkinson	Amantadina, Benzatropina, Biperidene, Prociclidina, etc.
Antipsicotici	Butirrofenoni, Fenotiazine, Sali di Litio, Tioxanteni
Antitussigeni	Antistaminici, Belladonna, Codeina, Difenilidramina
Antiulcera	Antistaminici, Atropinici, Clordiazepossido, Omeprazolo, Sucralfato
Antivertiginosi	Antistaminici, Fenotiazina
Cardiologici	Diltiazem, Chinidina, Disopiramide
Miorilassanti	Baclofene, Cloromezanone
Stupefacenti	Oppio e derivati, nonché: Amfetamine, Ecstasy, Tetraidrocannabinolo

2. Radioterapia cervicofacciale: Restando nell'ambito delle iposcialie iatrogene, va ricordato che la radioterapia dei tumori testa-collo, soprattutto quando le ghiandole salivari si trovano entro i campi di irradiazione, provoca a tale livello una dedifferenziazione degli acini ghiandolari in strutture canalicolari, la comparsa di infiltrati linfo-plasmocitari ed infine una sclerosi ghiandolare ⁽⁷⁾. In questi pazienti alla xerostomia conseguente al danno ghiandolare si associano spesso disgeusia e mucosite, mentre l'ispezione permette di notare, a livello delle ghiandole salivari maggiori, una atrofia cutanea con teleangectasie e scomparsa dei peli. Iposcialia può deferminarsi anche in pazienti trattati con Iodio¹³¹ per carcinoma tiroideo. Gli effetti delle radiazioni sono tempo- e dose-dipendenti, ma la dose tumoricida di 65 Gy determina normalmente una xerostomia irreversibile ⁽⁴⁾.

3. Malattia di Sjögren: Secondo alcuni AA. sarebbe responsabile fino al 40% dei casi di iposcialia ⁽⁹⁾. Si tratta di una malattia autoimmune cronica, che ha una prevalenza stimata allo 0,2%, è più frequente nel sesso femminile (80-90%) e tra i 50 ed i 70 anni, ed è caratterizzata da una progressiva distruzione delle ghiandole esocrine, in particolare delle salivari e lacrimali. In questi pazienti è aumentata l'incidenza di linfomi maligni non-Hodgkin ⁽¹⁷⁾ ed è spesso presente una tumefazione non dolente delle ghiandole salivari maggiori.

L'eziologia della malattia di Sjögren non è an-

cora ben definita e vengono chiamati in causa fattori genetici (aumentata incidenza degli antigeni di istocompatibilità HLA-B8 e HLA-DRW3) e virali (EBV, virus erpetici). Si distingue una **forma primaria**, con localizzazione esclusivamente orale (xerostomia) ed oftalmica (xeroftalmia) ed una **forma secondaria**, associata ad una connettivite generalizzata, in genere artrite reumatoide, ma anche LES, sclerodermia, polimiosite, o panarterite nodosa. Il sospetto clinico di malattia di Sjögren in una donna affetta da iposcialia, magari con tumefazione ghiandolare e che presenti contemporaneamente una congiuntivite secca (con test di Schirmer bilateralmente positivo, cioè < 8mm in 5 min.), deve essere confermato dalla positività della ricerca di autoanticorpi (fattore reumatoide >1/320, anticorpi antinucleo >1/320, presenza di autoanticorpi contro antigeni nucleari solubili SSA, SSB e SSC) nel siero ⁽²⁸⁾ e dal riscontro, nella biopsia delle ghiandole salivari minori del labbro inferiore di una scialoadenite cronica con infiltrati di linfociti T helper CD4⁺ ⁽⁵⁾.

4. Altre cause: Sebbene con minore frequenza rispetto alle cause precedenti, altre malattie possono talora essere responsabili della comparsa di un'iposcialia. Tra esse, merita ricordare:

- Malattie neurologiche ⁽²⁾: narcolessia, morbo di Parkinson (in genere responsabile, al contrario, di scialorrea), morbo di Alzheimer, degenerazione nigrostriatale, sindrome di Shy-Drager, lesioni vascolari

del pavimento del IV ventricolo;

- Malattie del sistema endocrino: diabete mellito, diabete insipido, ipotiroidismo, menopausa;
- Scialoadenosi nutrizionali: disidratazione, bulimia, anoressia, cirrosi epatica alcolica, insufficienza renale avanzata, Kwashiorkor, pellagra, etc;
- Mucoviscidiosi;
- Sarcoidosi;
- Scialodenti croniche da AIDS⁽⁵⁾ o da epatite cronica di tipo C⁽¹⁾;
- Polidisplesia ectodermica ereditaria di Touraine⁽²⁶⁾;
- Nell'ambito della reazione "trapianto contro ospite", o GHVD (Graft-Versus-Host-Disease).

Questa rapida disamina delle principali cause di iposcialia permette di comprendere come l'indiscutibile maggiore incidenza di tale patologia nei soggetti anziani⁽¹⁹⁾ debba in realtà essere attribuita, più che alla fisiologica involuzione delle ghiandole salivari, responsabile più di alterazioni qualitative che quantitative della secrezione salivare, da un lato alla maggiore incidenza, nella terza età, di tutte le malattie croniche responsabili di iposcialia (quali, ad esempio, la disidratazione o, nelle donne, la malattia di Sjögren), dall'altro lato al maggior impiego, in tale fascia d'età di uno o più dei numerosi farmaci (ad esempio: ipotensivi, diuretici, ansiolitici, etc.) capaci di indurre, per effetto "nocebo", riduzione della secrezione salivare⁽¹⁵⁻³⁾.

Diagnosi

All'anamnesi, il paziente con ridotto flusso salivare lamenta in genere xerostomia, cioè secchezza del cavo orale, con disestesie e bruciori di labbra e bocca, disgeusia, difficoltà a parlare, masticare e deglutire, aumentata incidenza di carie, frequente necessità di bere specie per riuscire a deglutire, problemi di aderenza delle protesi dentarie, impossibilità di incollare lettere e francobolli. Talora anche soggetti affetti da sindrome ansiosa possono lamentare parestesie del cavo orale e sensazioni di "bocca asciutta", o di "saliva densa" tali da far sospettare l'esistenza di un'iposcialia. Per la diagnosi di riduzione del flusso salivare è pertanto necessaria la presenza di segni obiettivi, sia clinici che strumentali.

All'esame obiettivo, il paziente con iposcialia presenta una mucosa del cavo orale secca ed iperemica, una lingua anch'essa iperemica e liscia per perdita di papille, l'abbassalingua di legno tende a restare incollato alla lingua perché la saliva appare scarsa, vischiosa, filante o del tutto assente. Sono spesso presenti: carie multiple, parodontopatie, mugghetto, lingua nigra pelosa, cheilite angolare erosiva

(perlèche). Alla pressione manuale delle ghiandole parotidi e sottomascellari, dagli sbocchi endorali dei rispetti dotti esce solo poca saliva densa o nulla. Nel paziente con iposcialia, sarà necessario valutare anche la funzione dei nervi cranici V, VII, IX, X e XII, la possibile contemporanea presenza di ridotta secrezione lacrimale, e con palpazione la eventuale esistenza di tumefazione a carico delle ghiandole salivari maggiori.

L'esecuzione di semplici prove cliniche ambulatoriali permette di apprezzare meglio il grado di compromissione della secrezione salivare.

1. Zolletta di zucchero⁽¹¹⁾: si introduce una zolletta di zucchero sotto la lingua del soggetto e lo si invita a mantenere la testa inclinata in avanti e a non deglutire. In presenza di un normale flusso salivare, in tre minuti la zolletta deve essere completamente sciolta. In caso contrario si può parlare di iposcialia (di scialorrea se è già sciolta molto prima di tre minuti).

2. Compressa di garza⁽¹¹⁻¹³⁾: si invita il paziente, seduto, a deglutire, poi si introduce una compressa di garza (20 cm x 20 cm) al di sotto della lingua e si prega il soggetto di mantenere la testa inclinata in avanti e di non deglutire. In queste condizioni, la garza assorbe normalmente circa 0,12 g/min di saliva in condizioni basali e circa 2,5 g/min se il soggetto stimola la secrezione salivare masticando (la garza stesa).

3. Gomma⁽²⁴⁾: si invita il paziente, seduto, a deglutire una sola volta, poi lo si prega di non deglutire più e di masticare un materiale inerte (gomma) per 2 - 3 minuti, espellendo ogni minuto la saliva all'interno di un cilindro graduato.

4. Rilievo del pH orale⁽¹¹⁾: si applica sul dorso della lingua una cartina per pHmetria con viraggio compreso tra 5 e 8,5: la riduzione dell'apporto salivare è indicata da uno spostamento del pH orale verso l'acidità e si è probabilmente di fronte ad un paziente con completa ascialia quando il pH risulta minore di 6.

Nei casi di iposcialia in cui lo si reputi necessario, sarà poi possibile ricorrere ad **approfondimenti diagnostici strumentali**. Ad esempio, soltanto l'incannulamento dei dotti di Stenone e/o di Wharton consentirà più precisi dosaggi di Scialometria quantitativa, in particolare per lo studio separato delle diverse ghiandole salivari maggiori e permetterà di quantificare con esattezza la riduzione della secrezione salivare, sia in condizioni di base, che dopo stimolazione. Come esami complementari nei soggetti affetti da iposcialia è possibile eseguire anche analisi

qualitative chimiche, ricerche bioumorali, e batteriologiche della saliva, ed inoltre: Scialografia, ScialoTC, Scintigrafia delle ghiandole salivari con Tecnezio e Biopsia delle ghiandole salivari minori, particolarmente utile per una diagnosi istologica definitiva nei casi sospetti di Sindrome di Sjögren.

Terapia

Nei pazienti affetti da iposcialia si dovrà scongiurare abitudini voluttuarie, quali il fumo, il caffè o l'alcool, capaci di indurre iposcialia e garantire un'adeguata idratazione, specie nei soggetti anziani. Sarà inoltre utile, dal punto di vista sintomatologico, suggerire, oltre a ripetuti sorsi d'acqua, la masticazione di gomme non zuccherate o di mentine al fine di stimolare la salivazione ed una costante ed accurata igiene dentaria. Sarà infine da consigliare l'uso di umidificatori ambientali, specie nelle ore notturne ed un frequente controllo odontoiatrico al fine di contrastare l'aumentato rischio di carie multiple.

La terapia eziologica di iposcialia sarà ovviamente diretta, ove possibile, alla rimozione della causa che la sostiene. Sarà pertanto necessaria, di volta in volta, la sospensione o la sostituzione dei farmaci potenzialmente responsabili, la correzione di eventuali dismetabolismi o disendocrinopatie, la terapia delle scialoadenosi autoimmuni o nutrizionali.

Nei casi in cui il danno ghiandolare sia oramai irreversibile ma comunque non totale, sarà utile ricorrere alla prescrizione di farmaci scialogoghi colinergici, capaci cioè di stimolare l'attività del parenchima ghiandolare residuo al fine di incrementare la produzione salivare. A tal fine, il farmaco più impiegato è la pilocarpina cloridrato (*Salagen 84* ®) alla dose di 5 mg per os per 4 volte al dì ⁽²⁷⁾. Gli effetti indesiderati del trattamento con pilocarpina sono quelli tipici della stimolazione colinergica (sudorazione, nausea, pollachiuria, crampi addominali). Una formulazione galenica, preparata utilizzando una idonea diluizione in acqua della soluzione oftalmica all'1% potrebbe rappresentare una valida alternativa alla terapia orale. L'anelato tritone (*Sulfarlem*, disponibile solo all'estero) è un composto che sembra, in associazione, utile nell'aumentare l'efficacia degli agonisti colinergici ⁽²⁵⁾.

Quando infine il danno ghiandolare risulti, oltre che irreversibile, anche totale o subtotale, sarà possibile soltanto l'impiego di sostanze capaci di sostituirsi alla saliva mancante, in modo da mantenere il più possibile ad un livello fisiologico l'ecosistema del cavo orale. L'uso di questi umettanti artificiali in spray (*Xerotin* ®, *Secriva* ®) o meglio in gel (*Oral-*

balance ®) può essere utilmente integrato da liquidi alcalinizzanti (a base di bicarbonato di sodio) e da antimicotici topici, mentre appare inattuabile concretamente il trattamento palliativo proposto da alcuni AA, consistente nell'impiego di un dispositivo protettivo, esterno od endorale, capace di rilasciare costantemente nel tempo un umettante salivare contenente mucina ⁽²⁰⁾.

Ricevuto: 10/2/2004

Accettato: 25/3/2004

Corrispondenza: D.ssa Elisabetta Sartarelli- Somalia Salus

Viale Somalia 108 - 00199 Roma

Cell. 339.7079448- fax: 06.233227595

e-mail: elsartar@tin.it

Bibliografia

1. Aceti A et al. *HCV and Sjogren's syndrome*. *Lancet* 399: 1425-1426, 1992
2. Albera A, *Turbe della secrezione salivare nella patologia del sistema nervoso centrale*. In: De Campora "Neuro-fisio-patologia della secrezione salivare", 93-112, Ed. Formenti-AOOI, Lecce, 1998
3. Astor FC et al. *Xerostomia: a prevalent condition in the elderly*. *Ear, Nose and Throat J.* 78: 476-479, 1999
4. Atkinson JC, Fox PC, *Salivary gland dysfunction*. *Clin. Geriatr. Med.* 8: 499-511, 1992
5. Castello E et al. *Manifestazioni a carico delle ghiandole salivari nell'AIDS*. In: Mencacci e coll. "Le manifestazioni dell'AIDS in Otorinolaringoiatria", 175-194, Ed. Formenti-AOOI, Lucca, 1992
6. Chisholm DM, Mason DH, *Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease*. *J. Clin. Pathol.* 21: 656-660, 1968
7. Chomette G, *Lésions tissulaires par irradiations*. *Acta Stomatol. Int.* 4: 119-124, 1983
8. Dawes C, *Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance and the sensation of dry mouth in man*. *J. Dent. Res.* 66: 648-653, 1987

9. Field EA, *The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study*. Br. J. Oral. Maxillofac. Surg. 35: 96-103, 1997
10. Fiori-Ratti L, De Campora E, *Le ghiandole salivari: patologia e clinica*. Parte II. Relaz. Uff. LVII Congr. Naz. SIO, S. Vincent, 1969
11. Laudénbach P, et al. *Pathologie salivaire médicale in Enc. Med. Chir. Fran.* ORL 20-628-A-10, 22, 1994
12. Lopez Jornet P, Bermejo Fenoll A, *Sialometrie sur 156 sujets sains. Facteurs physiologiques qui influencent la secretion salivaire non stimulée*. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 96 (5): 342-346, 1995
13. Navazesh M, Ship I, *Xerostomia: diagnosis and treatment*. Am. J. Otolaryngol. 4: 283-292, 1983
14. Passali D, et al. *Turbe della secrezione salivare e disfagia*. In: Piemonte M. "Fisiopatologia della deglutizione", 187-202, Ed. Formenti-AOOI, Senigallia, 1997
15. Persson RE, et al. *Differences in salivary flow rates in elderly subjects using xerostomatic medications*. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 77: 42-46, 1991
16. Rawlins MD, Thompson JW, *Pathogenesis of adverse drug reactions*. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.
17. Seifert G, et al. *Diseases of the salivary glands*. Ed. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1986
18. Ship JA, Baum BJ, *Is reduced salivary flow normal in old people?* Lancet 2: 1507, 1990
19. Ship JA, et al. *Xerostomia and the geriatric patient*. J Am Geriatr Soc. 50: 535-543, 2002
20. Smatt V, et al. *Therapeutic approach to post-radiation xerostomia. A reservoir prosthesis and an artificial salivary gland*. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 90: 325-329, 1989
21. Sreebny LM, Schwartz SS, *A reference guide to drugs and dry mouth*. 2nd edition. Gerodontology. 14: 33-47, 1997
22. Sreebny LM, *Recognition and treatment of salivary induced conditions*. Int Dent. J. 39: 197-204, 1999
23. Sreebny LM, *Saliva in health and disease: an appraisal and update*. Int Dent J. 50: 140-161, 2000
24. Stuchell RN, Mandel ID, *Salivary gland dysfunction and swallowing disorders*. Otolaryng. Clin. No. Am. 21: 649-661, 1988
25. Thakkar SS, *Researchers make slow headway in managing dry mouth*. J. Natl. Cancer Inst. 89: 1337-1338, 1997
26. Touraine A, *L'anidrose avec hypotricose et anodontie*. (Polydysplasie ectodermique héréditaire.) La presse médicale, 44: 145-149, 1936
27. Valdez IH, et al. *Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction*. Cancer, 71: 1848-1851, 1993
28. Valesini G, et al. *Clinical serological correlation in the evaluation of Sjogren's syndrome*. Clin. Exper. Rheumatol. 7: 197, 1989