

Stresin, Tükürük ve Periodontal Duruma Etkileri

The Effects of the Stress on Saliva and Periodontal Status

Fatma UÇAN YARKAÇ,^a
Özge GÖKTÜRK^b

^aPeriodontoloji AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Tokat

^bPeriodontoloji AD,
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Bolu

Received: 17.03.2017

Accepted: 23.05.2017

Available online: 15.02.2018

Correspondence:

Özge GÖKTÜRK
Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD, Bolu,
TÜRKİYE/TURKEY
ozgegokturk@ibu.edu.tr

ÖZET Psikolojik stres; ailesel problemler, maddi sorunlar veya sevdiği birini kaybetme gibi kişinin hayatında karşı karşıya geldiği olaylarla başa çıkması gerekirken, bunu yapamadığında yaşadığı duygu ve fizyolojik reaksiyonlardır. Stres ve depresyonun, genetik ve çevresel faktörlerle etkileşimi gibi moleküler ve hücrel anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kronik psiko-sosyal stres, hastalığın seyrini ve sonucunu etkilemesinin yanı sıra kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi sistemik durumların riskini artırmaktadır. Stres, periferik korteks ve hipokampus dâhil olmak üzere limbik beyin bölgelerinin fonksiyon kaybı ve atrofi ile ilişkilidir. Kronik stres dolaşımdaki proinflatuar sitokinleri artırarak, vasküler inflamasyonun uyarılması ile sonuçlanmaktadır. Stres ve depresyonun immün sistem fonksiyonunu azalttığı ve kronik inflamasyona neden olduğu vurgulanmaktadır. İnsandaki stresi değerlendirmek için tükürük belirteçlerinin kullanımı son 30 yıl içinde daha fazla önem kazanmıştır. Tükürük kolaylıkla toplanabilen, lokal ve sistemik periodontal hastalık belirteçlerini içeren bir sıvıdır ve özellikle depresyon gibi stres koşullarını değerlendirmek için iyi bir materyal olarak düşünülmektedir. Klinik çalışmalarda, periodontit ve psikolojik stres arasındaki olası ilişki araştırılmış ve bir biyolojik etki mekanizması ile bir davranışsal etki mekanizması olduğu gösterilmiştir. Çoğu çalışmada psikolojik stres periodontitisle ilişkili bulunmuştur. Psikolojik kaynaklı oluşmuş böyle bir ilişkiden immün sistemin etkilenmesi sorumludur. Psikososyal stres, periodontal hastalıkların etiyolojisinde, ilerlemesinde ve tedavi sonuçlarında önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, stresin tükürük stres hormonlarının değişimi ile birlikte periodontal durumla ilişkisi, inflammatuar hastalıkların patofizyolojisinde nöroendokrin ve nöroimmün mediyatörlerin rolüne değinilecektir.

Anahtar Kelimeler: Stres, psikolojik; periodontal hastalıklar; tükürük

ABSTRACT Psychological stress is the emotional and physiological reactions experienced when a person is unable to do so in the life of a person, such as a marriage conflict, financial debt, or the loss of a loved one. Stress and depression are thought to originate from molecular and cellular abnormalities such as interaction with genetic and environmental factors. Chronic psychosocial stress increases the risk of systemic conditions such as cardiovascular disease and diabetes as well as affecting the course and the outcome of the disease. Stress is associated with loss of function and atrophy of limbic brain regions including peripheral cortex and hippocampus. Chronic stress stimulates vascular inflammation by increasing circulating proinflammatory cytokines. It is emphasized that stress and depression reduce the function of the immune system and cause chronic inflammation. The use of saliva markers to assess internal stress has become more important over the past 30 years. Saliva is a fluid that can be collected easily, including local and systemic periodontal disease markers, and is considered as a good material to evaluate stress conditions, especially depression. The possible relationship between periodontitis and psychological stress has been investigated in clinical trials and it has been shown that there is a mechanism of biological action and a behavioral effect mechanism. Psychological stress has been associated with periodontitis in most studies. It is the responsibility of the affected immune system to be influenced by psychological origin. Psychosocial stress plays an important role in the etiology, progression and outcome of periodontal diseases. In this review article, we will discuss the role of neuroendocrine and neuroimmune mediators in the pathophysiology of inflammatory diseases, as well as the relationship between stress and the change of salivary stress hormones.

Keywords: Stress, psychological; periodontal diseases; saliva

Stres; tehdit ve zorluk olarak değerlendirilen olaylara karşı fiziksel, duygusal, bilişsel ve davranışsal yanıt olarak kullanılan bir terimdir.¹ Psikolojik stres; bir kişinin hayatında ailesel ve evlilik sorunları, maddi borçlar veya sevdiği birini kaybetme gibi karşı karşıya kaldığı olaylarla başa çıkması gerekirken, bunu yapamadığında yaşadığı duygu ve fizyolojik reaksiyonlardır.^{2,3} Stres, sıklıkla akut ve kronik tip olarak sınıflandırılmaktadır. Akut stres, birkaç dakikadan saate kadar sürerken kronik stres birkaç saatten, bir güne kadar, haftalar veya hatta aylarca devam etmektedir.⁴ Akut stres durumunda, stresör tarafından empoze edilen stres yanıtı, immün sistem sorunlarına neden olabilmektedir.⁴ Stres kronikleşince, romatoid artrit, diyabet, kardiyovasküler veya periodontal hastalıklar gibi sistemik veya lokal hastalıkların gelişmesine neden olan inflamatuvar süreci etkileyebilmektedir.⁵⁻⁸ Epidemiyolojik çalışmalar, kronik psikososyal stres ve depresyonun, bu sistemik veya lokal hastalıklar için bir risk faktörü olabileceğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır.⁹⁻¹¹ Birçok çalışmada, stres ve depresyonun artmış morbidite ve mortalite ile de ilişkili olduğu gösterilmektedir.^{12,13}

Psikososyal stres, periodontit için önemli bir risk faktörü olarak bulunmasına rağmen, hastalığın ilerleyişi için belirtilen biyolojik mekanizma hâlen belirsizliğini korumaktadır.¹⁴ Bu ilişkiyi açıklayan biyolojik mekanizmalar, konak immün yanıtı tarafından açıklanabilmektedir. Çalışmalar, psikolojik stresin duyuşal sinir uçlarından nöropeptitlerin salınımı ve sempatik sinir sisteminin indüksiyonu, glukokortikoidlerin salınımı yoluyla hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenle hücrel immün yanıtı düzenleyebildiğini göstermiştir.¹⁴⁻¹⁷ Stresli olaylara karşı yanıtta HPA sistemi, anterior hipotalamus tarafından uyarılarak epifiz bezi üzerinde etki gösteren arjinin vazopressin ve kortikotropin salgılatıcı hormonun salgılanmasına neden olmaktadır. Bu bez, adrenal kortekste etki gösteren adrenokortikotropik hormonu [adrenocorticotropik hormone (ACTH)] salgılamakta ve immün yanıtı uyaran glukokortikoid bir hormon olan kortizolün üretilmesini ve salgılanmasını artmaktadır.¹⁸

Otonom sinir sistemi (OSS), duyuşal sinir lifleri ve adrenal medulla tarafından kromogranin A

[chromogranin A (CgA)] ve katekolaminlerin (adrenalin/noradrenalin) sekresyonuna yol açan adrenerjik reseptörler tarafından uyarılmaktadır. OSS, ayrıca substans P (SP) gibi nöropeptitlerin salınımına neden olan duyuşal sinir lifleri ve santral sinir sistemi (SSS)'nin uyarılmasıyla HPA eksenini etkileyebilir.¹⁹ OSS tükürük alfa amilaz [saliva alpha amylase (sAA)] gibi enzimlerin salgılanmasıyla da streste adrenerjik mekanizmalar aracılığıyla tükürük bezleri üzerinde güçlü bir rol oynamaktadır.²⁰ Bu nedenle sAA'nın oral kavitedeki mukozal immünitenin en iyi göstergesi olduğu düşünülmektedir.²¹⁻²³ Ayrıca SP proinflamatuvar sitokinleri düzenlemekte ve inflamasyonu destekleyen bir dizi diğer immünolojik süreci etkilemektedir.²⁴ Diğer tüm yollar organizmanın korunmasını teşvik eden stresli olaylar tarafından aktive edilmektedir.²⁵

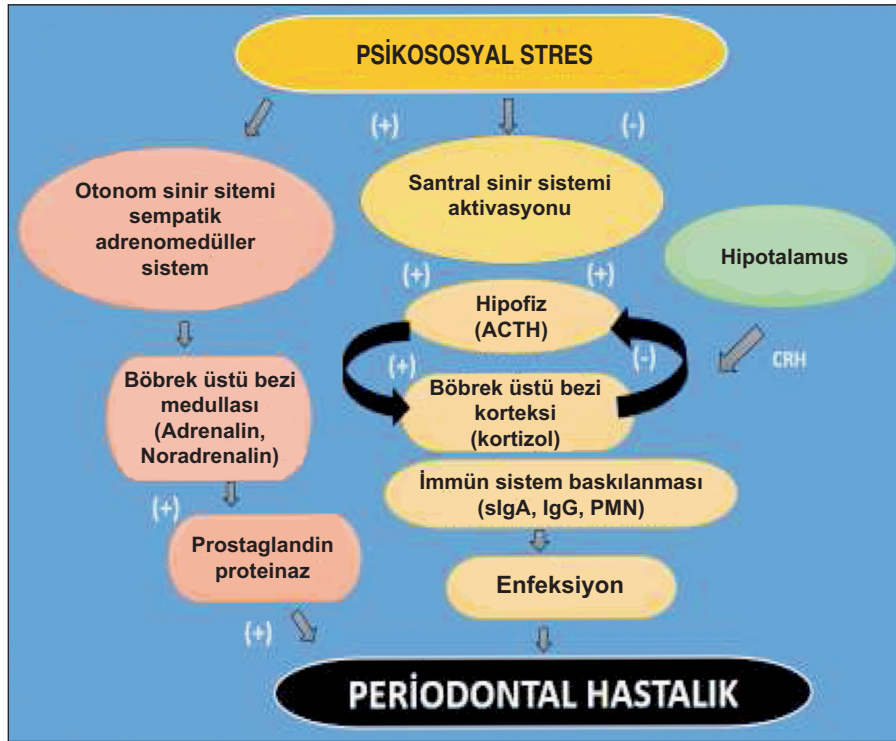
TÜKÜRÜK STRES BELİRTEÇLERİ

Tükürük, oral mukoza ve dental sağlığın korunmasında önemli bir rol oynamakta ve tükürüğün kalitesinin ve miktarının değişimi oral sağlık durumunu değiştirebilmektedir. Tükürük kolaylıkla toplanabilen, lokal ve sistemik periodontal hastalık belirteçlerini içeren bir sıvıdır. Periodontal hastalıklı bireylerin kan ve tükürüğünde bulunan stres belirteçleri mikrobiyal dental biyofilm kompozisyonunu değiştirmekte ve inflamatuvar yanıtın modifikasyonunu içeren farklı mekanizmalar ile periodontal hastalığın gelişmesini tetikleyebilmektedir (Şekil 1).²⁶⁻²⁹ Stres semptomları Şekil 1'deki gibi HPA ekseninin reaksiyonu ve sempatik sinir sistemi tarafından indüklenmektedir.

Tükürük, özellikle depresyon gibi stres koşullarını değerlendirmek için iyi bir materyal olarak düşünülmektedir ve insandaki stresi değerlendirmek için tükürük belirteçlerinin kullanımı son 30 yıl içinde daha fazla önem kazanmıştır.³⁰⁻³² Hastalığın tanısı için gerekli olan bu belirteçlere ek olarak, periodontal hastalığın patojenik mekanizmasındaki tükürük peptitlerinin rolü hâlen araştırılmaktadır.

KORTİZOL

Kortizol kanda, tükürükte ve diş eti oluğu sıvısı (DOS)'nda saptanabilen, stresle ilişkili olarak en iyi



ŞEKİL 1: Periodontal hastalık oluşumunda stresin rolü.¹⁴

ACTH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, slgA: Salgısal immünglobulin A, IgG: İmmünglobulin G, PMN: Polimorfo-nükleer lökosit, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon.

bilinen hormonlardan biridir.^{33,34} Kortizol adrenal korteksten üretilen başlıca glukokortikoiddir. Kortizol seviyeleri sabahın erken saatlerinde, uandıktan kısa bir süre sonra en yüksek değerdedir. Gün boyu konsantrasyonu azalmaktadır ve gece en düşük konsantrasyonda bulunmaktadır.³⁵ Tükürük ve plazma kortizol seviyeleri arasındaki ilişki erişkinlerde yaklaşık olarak 0,70, erken doğan bebeklerde yaklaşık olarak 0,67'dir.³⁶ Kortizolün tükürük seviyesi HPA eksen aktivitesini güvenilir bir şekilde yansıtmaktadır ve biyolojik bir stres belirteci olarak psikoloji çalışmalarında kullanılmaktadır.³⁷ Kortizol doğal öldürücü [natural killer (NK)] veya makrofajların fonksiyonunu baskılayarak ve T-lenfositlerin formasyonunu inhibe ederek antiinflamatuar ve immünsüpresif bir hormon olarak rol oynamaktadır.³⁸ Tükürük kortizolünün periodontit şiddeti, yaygınlığı ve alveolar kemik kaybıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.³⁹ Yüksek hidrokortizon konsantrasyonu, stresli bireylerde periodontal yıkımın olduğu alanlarda matriks metalloproteinaz (MMP)-1,-2,-7 ve -11 ve metal-

loproteinaz doku inhibitörü-1'in ekspresyonunu artırmıştır. Ayrıca, artmış kortizol konsantrasyonu, *Tannerella forsythia* ve *Fusobacterium nucleatum* sayısını da artırmıştır.²⁸

KROMOGRANİN A

CgA insan submandibuler bezlerinin seröz ve duktal hücrelerinin yanı sıra sempatik sinir uçlarından ve adrenal medulladan katekolaminlerle birlikte salınan ve depolanan asidik fosforile bir glikoproteindir.⁴⁰⁻⁴² Genellikle tükürük CgA seviyesi sabah saatlerinde pik yapmakta ve gün içinde stabil kalmaktadır.⁴³ Tükürük CgA seviyesinin ağız kuruluğu ve trafik gürültüsüne maruziyet gibi çeşitli stresli koşullarda yükseldiği gözlenmiştir.^{44,45} Aksine CgA seviyesinin lavanta inhalasyonu veya negatif hava iyonlarına maruziyet gibi stres giderici olaylarda düştüğü gözlenmiştir.^{46,47} Stres sürecinde CgA'nın N terminal fragmanı olan vasostatin-1'in polimorfonükleer lökosit (PMN)'ler tarafından salındığı rapor edilmiştir.⁴⁴ Periodon-

titte CgA fragmanlarının PMN'ler tarafından lokal olarak üretilmesi muhtemeldir.⁴⁵

ALFA AMİLAZ

Tükürük sAA (a-1,4-a-D-glukan 4-glukan hidrolaz) tükürükteki önemli enzimlerden biridir. Total tükürük bezi proteinlerinin %40-50'si kadardır ve çoğunlukla parotid bezinden sentezlenmektedir.^{47,48} sAA mukozal yüzeylerden patojenlerin vücuda girişini engelleyip nötralize ederek öncelikle defans hattında rol oynamaktadır. Sanchez ve ark., stres sonucunda oluşan periodontal inflamasyonun sAA gibi bazı tükürük proteinlerinin salınımına yol açabildiğini belirtmişlerdir.⁴⁹ sAA streste bakılan diğer bir faktördür ve periodontitle ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁵⁰

BETA ENDORFİN

Endorfin, vücutta bulunan morfin; opiat benzeri etki gösteren peptit yapıda hormonlardır. İnsan vücudunda ağrıyan dokularda ağrının azalması için beyin dokuları tarafından üretilen hormonlara verilen isimdir. Katekolaminlerin aracılık ettiği stres durumu endojen opioidler tarafından engellenmektedir. Ağrının da bir stres uyarını olduğu varsayılır ise endojen opioidler stres yanıtını engellemektedir. Araştırmaların kanıtları, stresle başa çıkma davranışın da β -endorfinlerin anahtar rolü olduğunu düşündürmektedir.^{51,52}

SALGISAL İMMÜNGLOBULİN A

Tükürükteki salgısal immünglobulin A (IgA) elverişli ve yaygın kullanılan bir immün durumun göstergesidir ve kronik stres sürecinde baskılanmaktadır. Stres uzun vadede glukokortikosteroidler IgA, IgG ve nötrofil fonksiyonunun inhibisyonuyla immün yanıtı azaltabilmektedir. sIgA antikorları periodontal patojenlerin başlangıç kolonizasyonunu azaltarak koruma sağlamaktadır.⁵³ Bunların inhibisyonu, yıkıcı periodontal hastalığa yol açan kontrolsüz bakteriyel proliferasyonuna neden olacaktır. Birçok çalışma salgısal immünglobulin A (sIgA)'nın stresle ilişkili olduğunu savunur iken, bazıları tükürük IgA seviyesi ve stres arasında negatif bir ilişki olduğunu savunmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁶

NÖROPEPTİTLER

Nöropeptitler başlıca SSS'de üretilmektedir. Vazodilatasyonu, plazma ekstravazasyonu ve immün hücrelerin aktivasyonunu içeren nörojenik inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır.^{57,20} Stres durumunda SSS'nin uyarılmasıyla SP salınımı HPA eksenini etkileyebilmektedir.⁵⁸ SP inflamasyonun başlatılması ve sürdürülmesinde, proinflamatuvar sitokin üretiminin artışında ve aktive makrofajlardan transforme edici büyüme faktörü- β ve interferon gama (IFN- γ) üretiminin sınırlandırılmasında önemlidir.⁵⁹

KATEKOLAMİNLER

Katekolaminler, SSS'den immün sisteme bilgi aktaran en önemli moleküllerdir.⁶⁰ Savaş ya da kaç yanıtının başlıca efektörleridir ve strese karşı fizyolojik yanıtın bir parçasıdır. Psikososyal stres katekolaminlerin (epinefrin ve norepinefrin) sekresyonunu uyararak, OSS'ye iletilen yanıtları oluşturabilmektedir. Katekolaminler interlökin (IL)-12, tümör nekrozis faktör (TNF)- α 'nın yanı sıra IFN- γ , IL-2, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonunu, lenfosit proliferasyonunu, NK aktivasyonunu, antikor üretimini, sitolitik aktiviteyi, hücre proliferasyonunu içeren bir dizi immün fonksiyonu modüle etmektedir.^{61,62} Katekolaminler aynı zamanda diş eti kan akımını ve periodontal enfeksiyonu azaltan vazopressör bir etki uygulayabilmektedir. Ayrıca noradrenalinin, *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın gelişimini azalttığı, fakat *Eikenella corrodens* gibi diğer türlerin gelişimini artırdığı gösterilmiştir.^{63,64}

DEHİDROEPIANDROSTERON (DEHYDROEPIANDOSTERONE)

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfatlanmış metaboliti DHEA-S adrenal korteks tarafından ACTH'ye yanıtta salgılanmakta ve stres sisteminin bozulmasından etkilenmektedir.^{15,18,65} Son yayınlarda kortizol/DHEA(S) molar oranında anksiyete ve depresyonun kullanılabilir bir belirteç olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Kortizolün ana rolü katabolik iken DHEA ve DHEA-S katabolik etkilere sahiptir. Böylece koruyucu ve rejeneratif rolü bulunmaktadır.

Uzun süreli psikolojik stres, DHEA ve DHEA-S seviyelerinde bir azalmaya neden olmaktadır. Akut stresle indüklenen DHEA ve DHEA-S sekresyonundaki artış, stres sürecinde koruyucu bir rol oynamakta ve kortizole zıt bir etki göstermektedir.^{67,68}

STRES VE PERIODONTAL DURUM

Periodontal hastalık, diş yüzeyindeki mikrobiyal plağa karşı konak lokal immün yanıtının bir sonucu olarak yumuşak doku, kemik ve periodontal ligamentin yıkımıyla karakterizedir.⁶⁹ Periodontal hastalığın yaygınlığı ve şiddeti, genetik, konak yanıtından etkilendiği gibi oral sağlık bakımı, sigara, yaş, ırk, hormonal değişiklikler, obezite ve diyabet gibi çeşitli faktörler tarafından modifiye edilmektedir.^{70,71} Klinik çalışmalarda, periodontit ve psikolojik stres arasındaki olası ilişki araştırılmış ve bir biyolojik etki mekanizması ile bir davranışsal etki mekanizması olduğu gösterilmiştir.^{14,72} Stresin davranışsal mekanizması sigara, içki, sağlıksız diyet ve oral hijyenin ihmali gibi yaşam tarzındaki değişiklikleri kapsamaktadır. Bu davranışsal değişiklikler, azalmış konak yanıtı ile birlikte şiddetli periodontal hastalık riskinin artmasına neden olabilmektedir.^{72,73}

Çoğu çalışmada psikolojik stres periodontitle ilişkili bulunmuştur. Psikolojik kaynaklı oluşmuş böyle bir ilişkiden immün sistem modülasyonunun indüklenmesi sorumludur. Bunlar, ACTH hormonlarının artmış kan seviyeleri, PMN lökosit kemotaksisinin ve fagositozunun depresyonu, azalmış lenfosit proliferasyonu, kan sirkülasyonu ve iyileşmede azalma, tükürük akış hızının ve onun komponentlerinin modifikasyonları ve immün süpresyona neden olan endokrin değişiklikleridir.⁷⁴

Stres ve depresyonun immün sistem fonksiyonunu azalttığı ve kronik inflamasyona neden olduğu vurgulanmaktadır. Stresin bir sonucu olarak HPA eksen adrenal korteksten bir glukokortikoid hormon olan kortizolün ve hipofizden kortikotropin salgılatıcı hormonun salgılanmasına yol açmaktadır.⁵⁸ Bu mekanizma lenfosit, makrofaj ve monosit fonksiyonunun inhibisyonuyla immün yanıtı azaltabilmekte, böylece enfeksiyona karşı bireysel duyarlılığı artırmaktadır. Biyolojik meka-

nizma, adrenerjik reseptörler tarafından uyarılan OSS içermekte ve katekolaminlerin (adrenalin/noradrenalin), CgA ve SP gibi nöropeptitlerin salınımına yol açmaktadır. Böylece dolaylı yoldan periodontal doku yıkımını provake etmiş olmaktadır.

Kortizol, psikolojik stresin önemli bir belirteci ve pek çok çalışmada stres, periodontal hastalık ve kortizol seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hilgert ve ark., 50 yaş üstü bir popülasyonda stres semptomlarının skorları ve kortizolün seviyeleriyle kronik periodontitin şiddeti, boyutu ve birbiriyle ilişkisini değerlendirmişlerdir. Sonuçlar, periodontit şiddeti ve yaygınlığı ile kortizol seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu yönündedir.⁷⁵ Diğer bir çalışma da DOS'daki kortizol konsantrasyonunun insanda yüksek depresyon semptomlarıyla ilişkili olduğunu desteklemektedir.⁷⁶ Rai ve ark. tarafından, periodontal hastalık ve CgA, AA, kortizol ve β -endorfin benzeri tükürük stres belirteçleri araştırılmış; stres, psikolojik ve davranışsal mekanizma aracılığıyla periodontal hastalıkla ilişkilendirilmiştir.²³

Johannsen ve ark. tarafından, periodontal durumun DOS ve tükürükteki kortizol ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçlar depresyon nedeni ile uzun süreli izne ayrılan kadınlarda sağlıklı kontrollere göre daha şiddetli periodontit varlığını ve daha yüksek DOS IL-6 konsantrasyonunun olduğunu göstermektedir.⁷⁶ Benzer bir çalışmada da serum kortizol konsantrasyonunun cep derinliği, klinik ataşman seviyesi ve sondalamada kanama gibi klinik periodontal parametrelerle ilişkili olduğu rapor edilmiştir.⁷⁷ Howren ve ark., toplum ve klinik örneklerden alınan periferik kandaki inflamasyon belirteçlerini, C-reaktif protein, IL-1 ve IL-6 ile depresyon arasındaki ilişkiyi incelemişler ve her üç inflamatuvar belirteçlerin depresyonla pozitif ilişki gösterdiğini gözlemlemişlerdir.⁷⁸ İlginç bir şekilde depresyon ve dolaşımdaki IL-6 seviyeleri arasındaki ilişki artan yaşla da azalmıştır. Son bulunanlara göre; dolaşımdaki IL-6, TNF- α ve diğer inflamatuvar sitokinlerin sağlıklı erişkinlerde ve akut enfeksiyon yokluğu durumunda da yaşa bağlı olarak artmış olduğunu göstermektedir.⁷⁹

Hiles ve ark. yaptıkları sistemik değerlendirilmede, deprese olan grup ile olmayanları kıyaslamışlar ve deprese grupta serum IL-6 seviyesinde önemli artış olduğunu saptamışlardır.⁸⁰ Hannested ve ark.nın meta-analizinde, majör depresyon hastalıkları olan hastalarda piyasadaki mevcut anti-depresanlarla tedaviye yanıtta değişen serum belirteçlerinin (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β) tedavi öncesi ve sonrası seviyeleri kıyaslandığında, spesifik serotonin yeniden alım inhibitörü ile tedaviyle serum IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin yanı sıra depresyon semptomlarının da azaldığı görülmüştür. Benzer bir eğilim bu inhibitöre yanıt olarak TNF- α seviyelerinde de bulunmuştur.⁸¹

Stresli koşullar altındaki periodontitten muzdarip hastalarda, DOS'daki IL-6 ve IL-1 β seviyesi artmıştır ve benzer şekilde periodontitin agresif formu olan hastalarda serumdaki IL-6 ve IL-1 β seviyeleri de artış göstermiştir.⁸²⁻⁸⁴ Bunun aksine, periodontitin agresif formlarında periferik kandaki kortizol, IL-6 ve IL-1 β arasında herhangi bir ilişki olmadığını savunan çalışmalar da mevcuttur.⁸⁵

Stresin akut nekrotizan ülseratif jinjivit [acute necrotizing ulcerative gingivitis (ANUG)] için predispozan bir faktör olduğu kanıtlanmıştır, fakat psikososyal faktörlerin periodontit için etiyolojik bir ajan olup olmadığı belirsizdir. Shannon ve ark. insanda jinjivit, ANUG ve periodontit üzerinde stresin etkisini araştırdıklarında; ANUG'lu hastalarda psikolojik stresin ölçümüyle, üründe artmış kortikosteroid aktivitesinin ilişkili olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışma, stresin ANUG için predispozan bir faktör olduğunu savunmaktadır.⁸⁶ Benzer bir çalışmada, hastalarda ANUG görüldüğü dönemde önemli ölçüde yüksek 17-hidroksikortikosteroid seviyeleri olduğu saptanmıştır.⁸⁷

Moss ve ark. insan vaka kontrol çalışmasında, *T. forsythia*, *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans* benzeri periodontal patojenlere karşı yanıtta immün sistem ve kendi kendine bildirilen anket kullanımıyla, erişkin periodontit ve psikososyal faktörlerin rolünü araştırmışlar ve çalışmanın sonucunda yüksek depresyon skorları gösteren, periodontal hastalığı olan bireyler ve *T.forsythia* arasında bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışma, periodontal hastalık durumlarıyla immün

sistem aktivitesi, psikososyal stresörler ve depresyonu ilişkilendiren metotları açıklaması açısından değerlidir.⁸⁸

Özetle; vaka kontrol, çapraz kesitsel ve prospektif çalışmaları inceleyen son bir sistemik derlemede stres ve depresyon gibi psikolojik faktörler ve periodontal hastalık arasında çalışmaların %57,1'inde pozitif bir ilişki bulunur iken, %14,2'sinde bir ilişki bulunmamıştır.⁸⁹ Bu nedenle kanıtların büyük bir çoğunluğu psikolojik stres ve periodontal sağlık arasında bir ilişkinin olduğunu kanıtlamaktadır.

STRESİN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Stresin periodontal yara iyileşmesine etkileri iki mekanizmayla açıklanabilmektedir. Biri, zayıf oral hijyen gibi yaşam alışkanlıklarıyla ilişkili iken; diğeri ise sitokin profili gibi patofizyolojik etkilerdir (Şekil 2).⁹⁰ Akut deneysel ve cerrahi yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar, stres süresi göz ardı edilmeksizin aşırı psikolojik stresli bireylerde daha yavaş yara iyileşmesi olduğunu rapor etmişlerdir. Stres, yara iyileşmesinde önemli bir gecikmeye neden olan proinflatuar sitokin üretimini değiştirmektedir.⁹¹

İmmün fonksiyon, yara iyileşmesinin erken evrelerinde önemlidir. IL-1 ve TNF- α gibi proinflatuar sitokinler yara iyileşmesinde önemli rol oynamakta, enfeksiyona karşı korumaya yardım etmekte ve fagositlerin aktivasyonunu ve istihdamını artırarak tamir için hasarlı dokuyu hazırlamaktadır.⁹² Doku hasarının erken aşamalarında salınan

Sağlığı bozan davranışlar	
•	Kötü oral hijyen
•	Artmış sigara tüketimi
•	Artmış alkol tüketimi
•	Unutkanlık ve konsantrasyon zorluğu
•	Rahatsız uyku alışkanlıkları
•	Kötü beslenme alışkanlığı
Patopsikolojik etkiler	
•	Yüksek glukokortikoid seviyesi, yüksek katekolamin seviyeleri aşığıdaki durumlara yol açabilir
•	Hiperglisemi ve nötrofil fonksiyonu ve yara iyileşmesinin başlangıç fazını bozabilir
•	Büyüme hormonu seviyesinin azalması doku tamir cevabını azaltabilir
•	Değişmiş sitokin profilleri yara iyileşmesinde önemli olan hücrelerin alınımını etkileyebilir
•	Azalmış MMP seviyesi doku turn-overini bozabilir ve iyileşmeyi azaltabilir
•	NK seviyelerinin azalması periodontal patojenlere karşı uygun bağışıklık yanıtı azaltabilir
•	Th1/Th2 oranını değiştirip periodontal hastalığa duyarlılığı artırabilir

ŞEKİL 2: Stresin yara iyileşmesindeki rolü (Wiebe ve ark. 1986).

IL-1, yara remodelinginde ve hasarda önemli bir rolü olan MMP aktivitesini düzenlemektedir. IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8'de dâhil olmak üzere yara iyileşmesi için diğer önemli sitokinlerin üretimini uyarmanın yanında, kollajen üretimi ve fibroblast kemotaksisini düzenlemektedir. Bu nedenle bu sitokinlerin üretimindeki hasar, yara iyileşmesinde bozulma veya gecikmeye yol açabilmektedir.⁹¹

Agresif periodontitli hastalarda stres ve destekleyici periodontal tedavi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, destekleyici bakımın daha az stresli agresif periodontit hastalarında daha etkin olduğu bulunmuştur.⁹³ Gamboa ve ark., duygusal zekânın kronik periodontitli hastalarda periodontal tedaviye başlangıç yanıtı üzerindeki etkisini göstermeyi amaçlamışlar ve aktif başa çıkma mekanizmasına sahip hastalarda dental plak ve diş eti kanamasının azalmasının pozitif ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.⁹⁴

Bu çalışmalar göstermiştir ki stres normal yara iyileşme sürecini etkileyen önemli bir faktördür. Yara iyileşmesi stresle başa çıkma mekanizması yetersiz olan hastalara kıyasla, aktif olanlarda daha etkindir.

SONUÇ

Psikososyal stres, periodontal hastalıkların ilerlemesinde, etiyojisinde ve tedavi sonuçlarında

önemli bir rol oynamaktadır. Periodontal hastalıkların tedavisinde, stresin etkisinin azaltılması tedavinin etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle, psikiyatri uzmanlarıyla birlikte değerlendirme yapılarak tedavi süreci yönetilmelidir. Araştırmacılar, periodontitin şiddeti ve yaygınlığı üzerinde immün yanıtın ve psikolojik komponentlerin etkisini araştırmalarına rağmen, çok az çalışma psikolojik iyilik, immün sistem durumu ve periodonsiyumun sağlığı arasındaki ilişkinin etkisini değerlendirmiştir. Gelecekteki çalışmalar periodontal hastalıkta stresin etkilerini açıklamak için gereklidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Cartwright S, Cooper CL. Defining stress. Managing Workplace Stress. 1st ed. Thousand Oaks, Ca: Sage; 1997. p.3-5.
2. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. Annu Rev Psychol 1997;48(1):191-214.
3. Preeja C, Ambili R, Nisha KJ, Seba A, Archana V. Unveiling the role of stress in periodontal etiopathogenesis: an evidence-based review. J Invest Clin Dent 2013; 4(2):78-83.
4. Chida Y, Hamer M. An association of adverse psychosocial factors with diabetes mellitus: a meta-analytic review of longitudinal cohort studies. Diabetologia 2008; 51(12):2168-78.
5. Backé EM, Seidler A, Latza U, Rosnagel K, Schumann B. The role of psychosocial stress at work for the development of cardiovascular diseases: a systematic review. Int Arch Occup Environ Health 2012;85(1): 67-79.
6. Stabholz A, Soskolne WA, Shapira L. Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis. Periodontol 2000 2010;53:138-53.
7. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjermo P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. Eur J Oral Sci 1996;104(4 Pt 1):327-34.
8. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. Soc Sci Med 1992;35(12):1511-20.
9. Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. Depress Anxiety 2013;30(4):328-41.
10. Goetzel RZ, Pei X, Tabrizi MJ, Henke RM, Kowlessar N, Nelson CF, et al. Ten modifiable health risk factors are linked to more than one-fifth of employer-employee health care spending. Health Aff (Millwood) 2012;31(11):2474-84.
11. Park M, Katon WJ, Wolf FM. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. Gen Hosp Psychiatry 2013;35(3):217-25.

12. Mitsonis CI, Zervas IM, Mitropoulos PA, Dimopoulos NP, Soldatos CR, Potagas CM, et al. The impact of stressful life events on risk of relapse in women with multiple sclerosis: a prospective study. *Eur Psychiatry* 2008;23(7): 497-504.
13. López R, Ramírez V, Marró P, Baelum V. Psychosocial distress and periodontitis in adolescents. *Oral Health Prev Dent* 2012; 10(3):211-8.
14. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996;23(8): 789-94.
15. Heuser I, Deuschle M, Luppa P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3130-3.
16. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53(4): 865-71.
17. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease--a preliminary communication. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21(3):176-7.
18. Hsiao CC. Positive correlation between anxiety severity and plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in medication-free patients experiencing a major episode of depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60(6):746-50.
19. Papacosta E, Nassis GP. Saliva as a tool for monitoring steroid, peptide and immune markers in sport and exercise science. *J Sci Med Sport* 2011;14(5):424-34.
20. Lundy FT, Linden GJ. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15(2):82-98.
21. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiol Behav* 2007;90(1): 43-53.
22. Stanford TW, Rees TD. Acquired immune suppression and other risk factors/indicators for periodontal disease progression. *Periodontol* 2000 2003;32:118-35.
23. Rai B, Kaur J, Anand SC, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2011;82(2):287-92.
24. Ishisaka A, Ansai T, Soh I, Inenaga K, Awano S, Yoshida A, et al. Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. *J Clin Periodontol* 2008;35(10):853-61.
25. Buduneli N, Özçaka Ö, Nalbantsoy A. Salivary and plasma levels of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82(6):878-84.
26. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21st century. *Trends Microbiol* 2004;12(1):14-20.
27. Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun* 2007; 21(18):1009-18.
28. Gejrot T, Fluor E, Levi L. Sympathoadrenomedullary activity during experimentally provoked mental stress in patients with labyrinthine defects. *Acta Otolaryngol* 1967;63 (Suppl 224):260-7.
29. Gallucci WT, Baum A, Laue L, Rabin DS, Chrousos GP, Gold PW, et al. Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychol* 1993;12(5):420-5.
30. Kinney JS, Morelli T, Braun T, Ramseier CA, Herr AE, Sugai JV, et al. Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res* 2011;90(6): 752-8.
31. Giannobile WV. Salivary diagnostics for periodontal diseases. *J Am Dent Assoc* 2012;143(10 Suppl):6S-11S.
32. Loo JA, Yan W, Ramachandran P, Wong DT. Comparative human salivary and plasma proteomes. *J Dent Res* 2010;89(10): 1016-23.
33. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull* 2004;130(3):355-91.
34. Soeda R, Tasaka A, Sakurai K. Influence of chewing force on salivary stress markers as indicator of mental stress. *J Oral Rehabil* 2012;39(4):261-9.
35. Taylor CB, Conrad A, Wilhelm FH, Neri E, DeLorenzo A, Kramer MA, et al. Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated cardiovascular disease risk. *Psychosom Med* 2006;68(4):538-46.
36. Kunz-Ebrecht SR, Mohamed-Ali V, Feldman PJ, Kirschbaum C, Steptoe A. Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain Behav Immun* 2003;17(5): 373-83.
37. Groer M, Murphy R, Bunnell W, Salomon K, Van Eepoel J, Rankin B, et al. Salivary measures of stress and immunity in police officers engaged in simulated critical incident scenarios. *J Occup Environ Med* 2010;52(6):595-602.
38. Kiecolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Atkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(15):9090-5.
39. Jentsch HF, März D, Krüger M. The effects of stress hormones on growth of selected periodontitis related bacteria. *Anaerobe* 2013;24:49-54.
40. Den R, Toda M, Nagasawa S, Kitamura K, Morimoto K. Circadian rhythm of human salivary chromogranin A. *Biomed Res* 2007; 28(1):57-60.
41. Shigeyama C, Ansai T, Awano S, Soh I, Yoshida A, Hamasaki T, et al. Salivary levels of cortisol and chromogranin A in patients with dry mouth compared with age-matched controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(6):833-9.
42. Wagner H, Nörr H, Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine* 1994;1(1):63-76.
43. Toda M, Morimoto K. Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. *Arch Oral Biol* 2008;53(10):964-8.
44. Metz-Boutigue MH, Goumon Y, Strub JM, Lugardon K, Aunis D. Antimicrobial chromogranins and proenkephalin-A-derived peptides: antibacterial and antifungal activities of chromogranins and proenkephalin-A-derived peptides. *Ann N Y Acad Sci* 2003;992:168-78.
45. Gauweiler B, Weihe E, Hartschuh W, Yanaihara N. Presence and coexistence of chromogranin A and multiple neuropeptides in Merkel cells of mammalian oral mucosa. *Neurosci Lett* 1988;89(2):121-6.
46. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(22): 2863-86.
47. Zakowski JJ, Bruns DE. Biochemistry of human alpha amylase isoenzymes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1985;21(4):283-322.
48. Makinen KK. Salivary enzymes. In: Tenovou JO, ed. *Human Saliva: Clinical Chemistry and Microbiology*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 1989. p.216.
49. Sánchez GA, Miozza V, Delgado A, Busch L. Determination of salivary levels of mucin and amylase in chronic periodontitis patients. *J Periodontol Res* 2011;46(2):221-7.
50. Wu Y, Shu R, Luo LJ, Ge LH, Xie YF. Initial comparison of proteomic profiles of whole unstimulated saliva obtained from generalized aggressive periodontitis patients and healthy control subjects. *J Periodontol Res* 2009;44(5):636-44.
51. Grisel JE, Bartels JL, Allen SA, Turgeon VL. Influence of beta-endorphin on anxious behavior in mice: interaction with EtOH. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;200(1): 105-15.

52. Barfield ET, Barry SM, Hodgins HB, Thompson BM, Allen SS, Grisel JE. Beta-endorphin mediates behavioral despair and the effect of ethanol on the tail suspension test in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(6):1066-72.
53. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis--a review. *J Clin Periodontol* 2000;27(7):453-65.
54. Deinzer R, Schüller N. Dynamics of stress-related decrease of salivary immunoglobulin A (IgA): relationship to symptoms of the common cold and studying behavior. *Behav Med* 1998;23(4):161-9.
55. Wetherell MA, Hyland ME, Harris JE. Secretory immunoglobulin A reactivity to acute and cumulative acute multi-tasking stress: relationships between reactivity and perceived workload. *Biol Psychol* 2004;66(3):257-70.
56. Ng V, Koh D, Chan G, Ong H, Chia SE, Ong CN. Are salivary immunoglobulin A and lysozyme biomarkers of stress among nurses? *J Occup Environ Med* 1999;41(10):920-7.
57. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF-alpha and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *J Oral Pathol Med* 2002;31(3):175-80.
58. Rosenkranz MA. Substance P at the nexus of mind and body in chronic inflammation and affective disorders. *Psychol Bull* 2007;133(6):1007-37.
59. Pradeep AR, Raj S, Aruna G, Chowdhry S. Gingival crevicular fluid and plasma levels of neuropeptide substance-P in periodontal health, disease and after nonsurgical therapy. *J Periodontol Res* 2009;44(2):232-7.
60. Webster Marketon JI, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol* 2008;252(1-2):16-26.
61. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003;24(8):444-8.
62. Ben-Eliyahu S, Shakhar G, Page GG, Stefanski V, Shakhar K. Suppression of NK cell activity and of resistance to metastasis by stress: a role for adrenal catecholamines and beta-adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation* 2000;8(3):154-64.
63. Roberts A, Matthews JB, Socransky SS, Freestone PP, Williams PH, Chapple IL. Stress and the periodontal diseases: effects of catecholamines on the growth of periodontal bacteria in vitro. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17(5):296-303.
64. Saito T, Inagaki S, Sakurai K, Okuda K, Ishihara K. Exposure of *P. gingivalis* to noradrenaline reduces bacterial growth and elevates ArgX protease activity. *Arch Oral Biol* 2011;56(3):244-50.
65. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry* 2000;48(10):989-95.
66. Ritsner M, Gibel A, Maayan R, Ratner Y, Ram E, Modai I, et al. State and trait related predictors of serum cortisol to DHEA(S) molar ratios and hormone concentrations in schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(4):257-64.
67. Hechter O, Grossman A, Chatterton RT Jr. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Med Hypotheses* 1997;49(1):85-91.
68. Morgan CA 3rd, Southwick S, Hazlett G, Rasmusson A, Hoyt G, Zimolo Z, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(8):819-25.
69. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000;11(3):356-65.
70. Pretzl B, El Sayed N, Cosgarea R, Kaltschmitt J, Kim TS, Eickholz P, et al. IL-1-polymorphism and severity of periodontal disease. *Acta Odontol Scand* 2012;70(1):1-6.
71. Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A. Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2010;37(3):230-40.
72. Bartold P, Kylstra A, Lawson R. Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation? *J Periodontol* 1994;65(12):1113-21.
73. Breivik T, Thrane PS. Psychoneuroimmune interaction in periodontal disease. In: *Psychoneuroimmunology*. In: Ader R, Fetten DL, Cohen N, eds. Vol. 2. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p.627-44.
74. Seiffert K, Hosoi J, Torii H, Ozawa H, Ding W, Campton K, et al. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2002;168(12):6128-35.
75. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* 2006;85(4):324-8.
76. Johannsen A, Rylander G, Söder B, Asberg M. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *J Periodontol* 2006;77(8):1403-9.
77. Davies RM, Smith RG, Porter SR. Destructive forms of periodontal disease in adolescents and young adults. *Br Dent J* 1985;158(12):429-36.
78. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71(2):171-86.
79. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011;10(3):319-29.
80. Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun* 2012;26(7):1180-8.
81. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(12):2452-9.
82. Kamma JJ, Giannopoulou C, Vasdekis VG, Mombelli A. Cytokine profile in gingival crevicular fluid of aggressive periodontitis: influence of smoking and stress. *J Clin Periodontol* 2004;31(10):894-902.
83. Johannsen A, Rydmark I, Söder B, Asberg M. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *J Periodontol Res* 2007;42(6):546-52.
84. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol* 2003;30(2):145-53.
85. Mengel R, Bacher M, Flores-de-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1beta, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(11):1012-22.
86. Shannon IL, Kilgore WG, O'Leary TJ. Stress as a predisposing factor in necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1969;40(4):240-2.
87. Maupin CC, Bell WB. The relationship of 17-hydroxycorticosteroid to acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 1975;46(12):721-2.
88. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, et al. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl):1060-9.

89. Peruzzo DC, Benatti BB, Ambrosano GM, Nogueira-Filho GR, Sallum EA, Casati MZ, et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. *J Periodontol* 2007; 78(8):1491-504.
90. Altintepe SS, Develioğlu H. [The effects emotional stress on periodontal disease]. *J Dent Fac Atatürk Üni* 2012;22(3):306-16.
91. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005;5(3):243-51.
92. Çakmak DH, Marakoğlu İ. [Interleukin-1 and the role in periodontal disease pathogenesis]. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2002; 12(2):70-81.
93. Kamma JJ, Baehni PC. Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2003;30(6):562-72.
94. Gamboa AB, Hughes FJ, Marcenes W. The relationship between emotional intelligence and initial response to a standardized periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32(7):702-7.