

EMOSYONEL STRESİN PERİODONTAL HASTALIK ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF EMOTIONAL STRESS ON PERIODONTAL DISEASE

Dt. S.Serhan ALTINTEPE* Doç.Dr Hakan DEVELİOĞLU**

Makale Kodu/Article code: 799
Makale Gönderilme tarihi: 20.02.2012
Kabul Tarihi: 03.12.2012

ÖZET

Diş gelişimi, erken embriyonik dönemde Günümüzde periodontitisin multi-faktöriyel bir hastalık olduğu net bir şekilde bilinmektedir. Diş plak biofilmi birincil etiyolojik faktör olup spesifik periodontal patojenleri içerir. Ayrıca çeşitli sistemik hastalıklar, bazı genetik polimorfizmler, kişinin sosyo-ekonomik veya eğitim durumu, sigara içimi ve psikolojik stres gibi riskler ve yatkınlıklar periodontitis ile bağlantılı bulunmuştur. Kronik stresin; immün yanıt üzerinde yaygın olarak, olumsuz etki oluşturduğu konak ve parazitler arasında dengesizliğe yol açtığı, sonuç olarak periodontal yıkıma neden olduğu düşünülmektedir. Stres, nekrotizan periodontitis için ikincil bir etiyolojik faktör olarak gösterilmiştir. Bu derlemede emosyonel stresin periodontal hastalık üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Stres, risk determinantı, periodontal hastalık

ABSTRACT

Currently, it is well known that periodontitis is a multifactorial disease. Dental plaque biofilm which includes specific periodontal pathogens is its primary aetiological factor. Moreover, several risks and susceptibilities have been linked with periodontitis, like various systemic diseases, some genetic polymorphisms, socio-economic or educational status, smoking and psychological stress. Chronic stress is commonly thought to have a negative effect on the efficacy of the immune response, leading to an imbalance between host and parasites, and consequently resulting in periodontal destruction. For necrotizing periodontitis, stress has been shown to represent a secondary aetiological factor. In this review the effects of emotional stress on periodontal disease were evaluated in detail.

Key words: Stress, risk determinant, periodontal disease

GİRİŞ

Tıbbi anlamda stres, kişi üzerinde hem fizyolojik hem psikolojik etkiler yaratan, baskı oluşturan dış uyaranlar sonucunda ortaya çıkan durum için kullanılan bir terimdir. Bilindiği kadarıyla belli bir düzeydeki stres, bireyin etkili motivasyonu için gereklidir ve varoluşun önemli bir özelliğidir. Ancak gereğinden fazla olduğu zaman bireyin kapasitesini zorlayan ve sağlığı olumsuz etkileyen bir durumdur.¹

Araştırmalar stresin fizyolojik, endokrinolojik, immünolojik ve davranışsal değişiklikler yaparak beyinin temel rol oynadığı homeostatik mekanizmaları etkilediğini göstermektedir.²

Organizmanın tehdit durumunda olduğu stres karşısında insanlarda hem bedensel hem psikolojik düzeyde bir dizi olay meydana gelir. Örnek olarak göz bebekleri büyür, kas gerilimi artar, kalp atış sayısı artar, kan basıncı yükselir, solunum sayısı artar, endişe hali meydana gelir. Buna paralel olarak karmaşık bir fenomen olarak stres, tıbbi açıdan birçok hastalıkla da ilişkilendirilmiştir.²

Periodontitis; mikrobiyal dental plağa karşı dişi destekleyen dokuların vermiş olduğu enflamatuvar cevap sonrasında periodontal dokularda geri dönüşü

* Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Sivas,

** Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, Sivas



olmayan doku yıkımı ve diş kaybının gözlemlendiği kronik bir hastalıktır.³ Periodontitiste diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hastalığın gelişimi süresince doku yıkımında aktif ve pasif dönemler vardır. Hastalık başlangıç döneminde asemptomatik olabilir. Periodontal cep derinliği artışı ve/veya kemik kaybının radyografilerle tespiti ve klinik ataşman kaybı periodontitisin teşhisi için gereklidir. Periodontal hastalığın ilerleme süreci kişiye göre değişiklik göstermektedir ve farklı bireylerde ve/veya aynı bireyde farklı oral bölgelerde doku yıkımı farklı seviyelerde gerçekleşebilir.³

Periodontal hastalığın ortaya çıkışında bazı risk elementleri rol oynamaktadır. Bunlar risk faktörleri, bireysel risk belirleyicileri, risk göstergeleri ve risk indikatörleri olup aşağıdaki şekildedir (Tablo 1)⁴.

Tablo 1 . Karen F. Novak ve M. John Novak. Carranza's Clinical Periodontology. 10 ed. Saunders Elsevier; 2006: 602-603.

- **Risk Faktörleri**
- Sigara tüketimi
- Diabet
- Patojenik Bakteriler
- Mikrobiyal Diş Yatakları
- **Risk Belirleyicileri**
- Genetik Faktörler
- Yaş
- Cinsiyet
- Sosyo-ekonomik Durum
- Stres
- **Risk İndikatörleri**
- HIV/AIDS
- Osteoporoz
- Seyrek Diş Hekimi Ziyaretleri
- **Risk İşaretleri**
- Önceki Periodontal Hastalık Hikayesi
- Sondlama Sonrası Kanama

1)Risk faktörleri: Var olduklarında bir bireyin hastalığa yakalanma olasılığını artıran çevresel, davranışsal veya biyolojik faktörlerdir.

2)Risk belirleyicileri (determinantları): Bireye ait değiştirilemeyen (modifiye edilemeyen) risk faktörlerini kapsar.

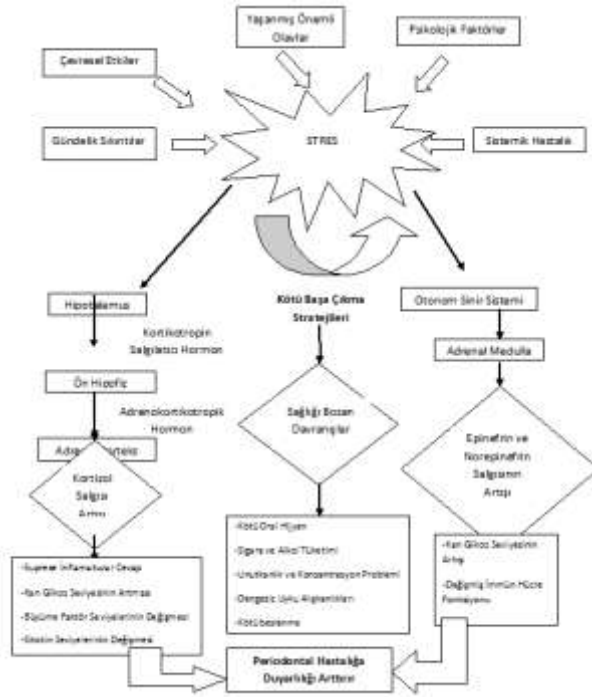
3)Risk indikatörleri: Gruplar arası çalışmalarda belirlenmiş olan ancak uzun dönem çalışmalar ile teyit edilmemiş olan risk faktörleridir. Bunlar olası hastalık yapma ihtimali olan veya hastalık yapan risk faktörleridir.

4)Risk işaretleri (markırları): Artan hastalık riski ile ilişkili olmalarına rağmen hastalığa neden olmazlar. Bu faktörler de gruplar arası ve uzun dönem çalışmalar sonucunda saptanmışlardır.

STRESİN OLUŞMASINDAKİ OLASI MEKANİZMALAR

Stresin fizyolojisi üzerine önemli araştırmaları olan Hans Selye (1936), strese neden olan bir durumla karşılaşan bireyin vücudunda belirli değişiklikler meydana geldiğini belirtmiş ve bu değişiklikleri "Genel Uyum Sendromu" (General Adaption Syndrome – GAS) adını vermiştir.⁵ Günümüzde ise stresin etki mekanizmasıyla ilgili olarak daha detaylı görüşler ortaya sunulmuştur.

Vücutta stresli uyarılara yanıt olarak bir dizi olay başlatılır (Şekil 1).⁶ Stres sonucunda hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon konsantrasyonunun artışı hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin (HPA) aktivasyonunu sağlar. Hipofiz bezi infundibulum aracılığıyla hipotalamusa tutunur, sinir lifleri ve küçük kan damarları içeren bir dokunun sapıdır. Kortikotropin salgılatıcı hormon sırasıyla ön hipofiz üzerinde etki eder, adreno-kortikotropin hormonun salgılanmasıyla sonuçlanır. Daha sonra dolaşıma adreno-kortikotropin hormon adrenal korteks üzerine etki eder ve glukokortikoid hormonun üretimine ve salgılanmasına neden olur. Glukokortikoid hormon vücuda birçok etki yapar. Örnek olarak, enflamatuvar yanıtı baskılar, sitokin profilini modifiye eder, kan glukoz seviyesini arttırır, bazı büyüme faktörlerinin seviyelerini değiştirir.⁷⁻⁸



Şekil 1. Stresin etki mekanizması. (Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. Int Immunopharmacol 2002; 2: 315-324.)

IL-1 gibi pro-enflamatuvar sitokinler hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini aktive edebilir ve bir geri besleme döngüsüne neden olabilir.⁹ İmmün fonksiyonda yer alan erken yara iyileşmesi safhasında kritik bir role sahiptir. IL-1 ve tümör nekroz faktör (TNF) bu safhadaki iki temel sitokindir. Yara iyileşmesinin son safhasındaki başarı önemli olarak erken dönemdeki olaylara bağlıdır.¹⁰⁻¹¹⁻¹²

Sempatik sinir sistemi aktive eden ikinci en önemli yol, stresin otonom sinir sisteminin sinir liflerini aktive etmesidir. Adrenal medulla aslında sempatik ganglionu modifiye eder. Sempatik ganglionun sinir yapıları aksonları etkilemek yerine kendi ürünlerini doğrudan kana verirler. Katekolaminlerin salgılanması sonucunda, norepinefrin ve epinefrin hormonlarının salgılanması gerçekleşir. Böylelikle, bu bir dizi durum bağışıklık yanıtını modüle etmek için harekete geçebilir. Katekolaminler, strese maruz kalınması ile salınarak direk olarak glukoz üretiminin indüklemesi ve glukozun dokuları yok etme mücadelesi sonucunda hipergliseminin gelişimine katkıda bulunur.⁷ Buna ek

olarak, sempatik sinir sistemi immün hücre aktivitesini düzenlemek gibi bir role sahiptir.¹³

İnsanlarda yapılan stres çalışmasında iki primer endokrin sisteme karşı bir ilgi oluşmuştur. Bunlar, kortizol salgılanması ile hipotalamik-hipofiz-adrenokortikal (HPA) sistem ve katekolamin salgılanması ile sempatik adrenomeduller sistemdir.¹⁴ HPA sistemde, kortizol salgılanması hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon tarafından düzenlenir. Tükürük kortizol seviyeleri kan kortizol seviyeleri ile yakından ilişkilidir, bu nedenle güvenilir bir şekilde HPA aktivitesini yansıtır.¹⁵ HPA ekseninin kronik aktivasyonu bağışıklık fonksiyonunu etkileyen kortizol sirkülasyonunu düzensizleştirir ve diğer hormonlar yoluyla periodontitisin başlamasını, ilerlemesi etkileyebilir.¹⁶ Buna karşılık periodontal hastalığın gelişimi periodontopatojen bakterilerle ilgili konak cevabındaki değişikliklerle de olabileceği vurgulanmıştır.¹⁷ Psikolojik stres varlığında HPA sistemi aktive olur ve dolayısıyla tükürük kortizol seviyelerinde önemli artışlara neden olur. Adrenomeduller sistemde tükürük katekolaminin direkt ölçümleri adrenomeduller sistemi yansıtmaz.¹⁵⁻¹⁸

Diğer yandan yüksek hidrokortizon konsantrasyonları insan gingival fibroblastlarında MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-11 ve MMP-13 doku inhibitörü (TIMP)'nin salınımı önemli ölçüde yükseltir. Bu da psikolojik stres durumu ile periodontal yıkımın artışı arasındaki ilişkinin altını çizer.¹⁹

A-Amilaz insanlarda en büyük tükürük enzimlerinden biridir ve sempatik uyarılara yanıt olarak tükürük bezlerinden salgılanır.¹⁸ Bu tükürük enziminin ölçümü adrenomeduller sistemin aktivasyonunun değerlendirilmesi için yararlı bir araç olduğu kabul edilmiştir.¹⁹⁻²⁰

Kromogranin (CgA), asidik bir glikoprotein olup sempatik sinir uçları ve adrenal medulladan katekolaminler ile ekzositoz yoluyla salınır ve depolanır, bu nedenle adrenomedullar indeks önemli ve duyarlı olarak kabul edilir. Tükürük kromograninin insan submandibular bezlerinde üretildiği ve tükürüğün içine salgılandığı gösterilmiştir.²¹ Tükürük kortizol, tükürük amilaz ve CgA non-invaziv örneklendirilebilir olup stres biyomarkırları olarak değerlendirilmektedir.²¹⁻²² Psikolojik stres veya depresyona maruz kalan bireylerde mitojenik stimülasyona karşı lenfosit yanıtı ve doğal öldürücü hücre fonksiyonunun sağladığı hücre-aracılı bağışıklık aktivitesi azalır.²³

Depresyon skorlarında, tükürük CgA'sında, kortizol, α -amilaz ve β -endorfin seviyelerinde ve kaybe-

dilen dişlerin sayısında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Periodontal ataşmanın yıkımı ve patojenik bakteriler aracılığıyla kolonizasyon artışının kolaylaşması immün cevaptaki değişiklikler nedeniyledir.²³⁻²⁴ İmmün cevap koruyucu ve yıkıcı olmak üzere önemli bir rol oynar. Eğer immün cevap enfeksiyonlara karşı vücudu korumadığı zaman hangi bakteriler atakta bulunmuş ise bu bakterilerin dişler üzerinden eksfoliasyonuyla vücut kendini bakterilerden uzak tutar. İmmün cevap tek başına bütün olayları kontrol etmez, nöroendokrin sistemle birlikte yakın bir ilişki içerisinde birlikte yürütür.¹⁶

Vücut stres içerisinde olduğunda; lenfoid organ topluluklarında, plazmada, immün hücrelerin ve stres markırlarında bir artış gözlenir. İmmün sistemin aktivasyonu ile ilgili negatif geri bildirim hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninin aktivasyonu, kortikotropin salgılayan hormonun aktivasyonundaki artış ve dolaşımdaki sitokinlerin artması ile ilişkili olup kortizol seviyesinin yükselmesine neden olur.²⁴

STRESİN PERİODONTAL HASTALIKLA İLİŞKİSİ

Literatür incelendiğinde insan çalışmalarında periodontal hastalık indeksi ve olumsuz yaşam şartları arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur.²⁵ Enflamatuvar aktivasyon yeterince uzun ve derin olduğu zaman, hastalığın sistemik belirtilerinin belirgin hale geleceği, periodontitis ile birlikte ortaya çıkabileceği görülmüştür.²⁶ Stres ve depresyonun, periodontitis ile ilişkisiyle ilgili bazı çalışmaların olduğu bilinmektedir.²⁷⁻²⁸ Ancak bu ilişkiye dair bilgiler yetersiz olmakla birlikte immünolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkan hiperkortizolemi veya sağlıkla ilgili riskli davranışlar (stresli durumlarda **ortaya** çıkan oral hijyene karşı ilgisizlik) aracılığıyla oluştuğuna inanılmaktadır.²⁹

Yüksek kortizol ve β -endorfin konsantrasyonları insanların dişeti fibroblastlarında MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-11 ve TIMP-1 salınımlarını anlamlı bir şekilde düzenleyebilir ve bu da fizyolojik stres durumu ile ilişkili periodontal yıkımdaki artışı açıklayan bir mekanizmayı oluşturmaktadır.¹⁹

İmmünolojik ve psikolojik faktörler hakkında bilgilerin dental plağın akümülyasyon miktarı ve gingivitis üzerine etkisi literatürde az rastlanmaktadır. Bir çalışmada, 51 bireyde stres ve depresyonun plak indeksi ve gingivitis ile ilişkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, depresyon ve anksiyete ile plak indeksi arasındaki ilişkinin zayıf ancak gingivitis durumu ile arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada

kortizol seviyelerinin plak veya gingivitis ile ilişkisi bulunamamıştır.³⁰ Tükürükte bulunan kortizol seviyesi hipotalamik-hipofiz adrenal eksenindeki bozuklukları araştırmak için kullanılan bir parametredir. Tükürüğün toplanması, basit, non-invaziv ve stresten uzak bir prosedürle gerçekleştirilmektedir.³¹

Hiperkortizoleminin neden olduğu immünolojik değişiklikler ve psikolojik stres kötü oral hijyene sahip bireylerde plak birikimi ve gingivitis oluşumunda önemli bir risk faktörüdür.³²⁻³³ Bu sonuçlar stres ve periodontitis arasında kompleks bir ilişki var olduğunu göstermektedir ve bu durum sadece immünitadaki değişiklikler değil aynı zamanda plak indeksinde artış ve gingivitis oluşumu ile açıklanabilir.³²⁻³³⁻³⁴

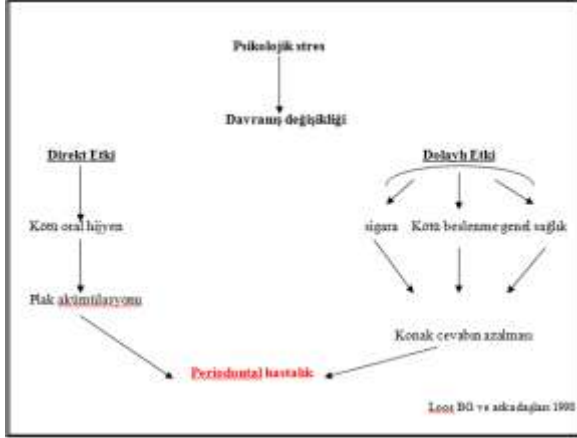
Periodontal hastalıklardan periodontitis multifaktöriyel bir hastalıktır. Dental plak spesifik patojenler için bir barınak olup periodontitis için birincil etiyolojik faktördür.³⁵⁻³⁶ Ek olarak sistemik hastalıklar, bazı genetik polimorfizimler, sosyo-ekonomik veya eğitim durumları, sigara tüketimi ve psikolojik stres ile periodontitis arasında pozitif ilişkiler bildirilmiştir.³⁷⁻³⁸ Kronik stresin immün cevap üzerine negatif etkisi vardır ve stres konak ile parazitler arasındaki dengeyi bozarak periodontal yıkıma neden olur.³⁹ Nekrozitan periodontitiste stresin ikincil etiyolojik faktör olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarda mevcut nekrotizan periodontal hastalık ve artmış Tannerella forsythia'nın antikor seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur.⁴⁰⁻⁴¹

Biondi'nin⁴² 2001 yılındaki derlemesinde, çeşitli psikosomatik durumların immün sistem üzerine etkileri gösterilmiştir. İmmünoloji, psikoloji, nöroloji ve endokrinoloji bilimleri arasında karmaşık bir ilişki mevcut olup bu ilişki strese karşı psikolojik savunmanın yetersizliğini göstermektedir.⁴³ Stresin immün sistemi nasıl etkilediğine dair iki yol belirtilmiştir. Psikolojik stresin beyini uyarması sonucunda otonom sinir sistemi prostoglandinlerin ve proteazların salgılanmasına ve hipotalamik-hipofiz adrenal yolunda glukokortikoidin (kortizol) üretimine neden olur. Kortizolün fonksiyonu ise IgA ve IgG salınımını azaltarak immün sistemi baskılar.²⁷⁻³²

Ringsdorf ve Cheraskin⁴⁴ 1969 yılında psikolojik stresin yaşam biçimini ve oral hijyeni etkilediğini rapor etmişlerdir. Onlara göre, psikolojik stres sadece oral hijyenin kalitesini düşürmekle kalmaz, aynı zamanda sigara tüketiminin fazlaşması, alkol tüketimi ve beslenme alışkanlığının değişmesiyle de oral hijyen



seviyesini düşürmektedir. Böylece bakteri invazyonu kolaylaşır ve immün cevap yetersiz hale gelir⁴⁵ (Şekil 2).⁴⁵



Şekil 2. Stresin direkt ve indirekt etkileri. (Loos BG, Hamming H, Van der velden U. Stress and periodontitis: a literature review. J parodontologie d'implantologie orale. 1998; 17: 205-219.)

Psikolojik stres ile farklı periodontal hastalık türleri arasındaki ilişkiler değişik şekillerde incelenebilir:

GINGİVİTİS

Stres tükürük akışını azaltır ve dental plak formasyonunu artırır.⁴⁶ Deinzer ve arkadaşları²⁹⁻⁴⁷ periodontal sağlık açısından üniversitede sınav döneminde olan öğrenciler üzerinde stresin etkisini araştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre akademik stres gingival enflamasyon için bir risk faktörü olup dişeti oluşu sıvısında (DOS) IL-1 β seviyesinin yükseldiği ve oral hijyen kalitesinin azaldığı görülmüştür. 1998'de Axtelius ve arkadaşları⁴⁸ tarafından yapılan ön çalışmada DOS'da kortizol varlığı gösterilmiştir. Günümüzde yapılan bazı çalışmalarda DOS'da kortizol konsantrasyonunun bireylerde görülen depresyon belirtileriyle yükseldiği gösterilmiştir.⁴⁹

NEKROZİTAN PERİODONTİTİS

Psikolojik faktörler, nekrozitan periodontitis gelişimi için predispozan faktörler olarak kabul edilmektedir.⁴⁰⁻⁴¹ Tarihsel süreç içerisinde, ağız içi ağrılara dair ilk bulgular büyük İskender'in askerleri arasında tespit edilmiştir.⁵⁰ Pindborg (1951) tarafından yapılan bu konudaki bir çalışmada, askerlik hizmeti

yapan kişilerde yüksek oranda nekrozitan periodontitis bulunmuştur.⁵¹ 1963 ve 1964 yılları arasında Gidon ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, sınav dönemlerinde olan öğrencilerde nekrozitan periodontitis oluşma sıklığının arttığını tespit etmişlerdir.⁵²⁻⁵³

Nekrozitan periodontitis için temel risk faktörleri;

- Geçirilmiş nekrozitan periodontitis hikayesi
- Kötü oral hijyen
- Uykusuzluk
- Olağan dışı emosyonel stres
- Sigara
- Alkol
- Kötü beslenme
- Mevcut hastalıklar olup bu faktörlerin çoğunluğu stres ile ilişkilidir.

AGRESİF PERİODONTİTİS

Page ve arkadaşları⁵⁴ agresif periodontitis tanımlamış ve psiko-sosyal faktörler, iştah kaybı ve agresif periodontitis arasındaki mevcut bağlantıyı kurmuşlardır. Monteiro da Silva'nın⁵⁵ 1996 yılında yaptığı vaka-kontrol çalışmasında agresif periodontitisli hastaların kronik periodontitisli ve kontrol grubuna göre daha depresif ve sosyal olarak daha izole insanlar olduğu gösterilmiştir.

Kama ve Baehni'nin yaptığı çalışmada, 5 yıl boyunca her 3-6 aylık periyodlarla destek periodontal tedavisi alan agresif periodontitisli olan hastaların mikrobiyolojik ve klinik durumları değerlendirilmiştir.⁵⁶ Sonuç olarak destek periodontal tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir fakat bazı hastaların çeşitli bölgelerinde hastalığın ilerleyici olduğu gözlenmiştir. Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola miktarları, toplam bakteri potansiyeli, akut dönemlerin sayısı, kaybedilen dişlerin sayısı, sigara tüketimi ve stres gibi değerler hastalığın ilerlemesi ile ilişkili bulunmuştur. Tüm bu çalışmalar agresif periodontitis ve psikolojik stres arasındaki ilişkinin varlığını güçlendirmektedir.

KRONİK PERİODONTİTİS

Linden ve arkadaşları⁵⁷ ileride meydana gelecek ataşman kaybının: yaş, sosyo-ekonomik durum, tatmini az iş hayatı, pasif ve bağımlı karaktere dayandığını belirtmişlerdir.

Psikolojik stres finansal problemler ve sıkıntılar ile ilişkili olup periodontal hastalığın gelişmesinde bir risk determinantıdır.²⁷ Gamboa ve arkadaşları⁵⁸, kronik

periodontitisli hastalarda periodontal tedavide başlangıç yanıtında duygusal zekanın etkisini göstermişlerdir.

PERİODONTAL TEDAVİ

Kama ve Baehni⁵⁶ daha az strese sahip agresif periodontitis hastalarında destekleyici periodontal tedavinin daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle diğer risk faktörleri ile bağlantılı olarak (sigara içimi) uyumsuz davranışların tıbbi hikayede, tedavide ve periodontal hastalıklı kişinin bakımında büyük öneminin olduğu ileri sürülmüştür.⁵⁹

Diğer yandan çeşitli kapsamlı derlemelerde, gingival enflamasyon ile yaşam stresi ve depresyonun neden olduğu hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen tarafından reaktif edilen bağışıklık yanıtının, periodontitis ile ilgili bakterilerin immün yanıtı düşürmesi sonucunda oluştuğu gösterilmiştir.⁶⁰⁻⁴¹ Horning ve Cohen⁶¹ nekrozitan gingivostomatitli hastalarda mevcut yaşam stresinin kontrol grubundaki kişilere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir.

Bazı araştırmacılar, yüksek iş stresi olan kişilerde düşük iş stresi olan kişilere göre daha fazla dişeti kanaması ile birlikte daha kötü oral hijyene sahip olduklarını göstermişlerdir.⁶² Ayrıca psikolojik rahatsızlığı olan kişilerde psikolojik rahatsızlığı olmayan kişilere göre periodontitis görülme olasılığı daha fazladır.⁶³⁻⁶⁴ Azalmış hücre aracılı bağışıklık fonksiyonu depresif hastalarda ve yaşamı tehdit eden olaylar geçiren sıkıntılı kişilerde daha sık gözlemlenmiştir.⁶⁵

Literatürdeki bazı çalışmalarda ağız sağlığı (özellikle periodontal) ve psikolojik stres arasındaki ilişki üzerine birkaç kabul edilebilir açıklama sunulmuştur. Doğrudan konak direnci ve immün sistemin etkilenmesiyle ilgili patofizyolojik etki öne sürülmüş ve şiddetli periodontal hastalığı olan bireylerde tükürük kortizol seviyeleri ile etkisinde kalınan stres seviyeleri arasında pozitif bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir.³²

Başka bir çalışmada ise, periodontitisin yayılımı, şiddeti ve stres ile ilişkili hormonların tükürük seviyeleri (kortizol, dehidroepiandrosteron gibi) arasında yakın ilişki gösterilmiştir. İkinci en yaygın açıklama davranışsal mekanizma olarak sunulmuştur.⁶⁶

STRES VE YARA İYİLEŞMESİ

Kateloaminler kan akımını değiştiren, enflamatuvar hücreler üzerinde gel-git değişiklikleri

yapan, sempatik nervöz sistem üzerinde stres artırıcı aktivasyonla etki yaparak yara iyileşmesi üzerinde regülatör bir rol oynarlar. Sempatik sinir sistemin stres artırıcı etkiyle aktivasyonu kateloaminler gibi aktivitesi yüksek hormonların salınmasına böylelikle kan akımının değişmesine neden olurlar. Ayrıca periferik vazokonstriksiyon oksijene bağımlı iyileşme mekanizmasını (anjyogenezis, kollajen sentezi, epitelizasyon) önemli ölçüde etkileyebilmektedir.⁶⁷

Stresin periodontal yara iyileşmesini etkileyen faktörler farklı şekillerde sınıflandırılabilir olup örneklerle aşağıda gösterilmiştir (Tablo 2).⁶⁸ Tüm bu nedenlerden dolayı, stres ve bozulmuş iyileşme cevabı kişinin immün cevabını olumsuz etkileyerek, strese bağlı ikincil değişiklikleri ortaya çıkmasına neden olurlar.⁶⁹ Ayrıca uyku düzeninin bozuk olması, stresin sonuçlarından birisidir. Bundan dolayı gelişim hormonunun salgılanması azalır buna bağlı olarak da doku onarım cevabını kısıtlamaktadır.⁷⁰

Tablo 2. Stresin yara iyileşmesine etkileri. (Wiebe DJ, McCallum DM. Health practices and hardiness as mediators in the stress-illness relationship. Health Psychol 1986; 5: 425-438.)

Sağlığı bozan davranışlar	Patopsikolojik etkiler
Kötü oral hijyen	Yüksek glukokortikoid seviyesi ve yüksek katekolamin seviyeleri aşağıdakilerden birine veya tümüne yol açabilir:
Artmış sigara tüketimi	Hiperglisemi nörofil fonksiyonunu ve başlangıç yara iyileşmesi fazını bozabilir.
Artmış alkol tüketimi	Büyüme hormonu seviyesinin azalması doku tamir cevabını down-regüle edebilir.
Unutkanlık ve konsantrasyon zorluğu	Değişmiş sitokin profilleri yara iyileşmesinde önemli olan hücrelerin alınımını etkileyebilir.(makrofaj ve fibroblast)
Rahatsız uyku alışkanlıkları	Azalmış doku matris metalloproteinaz seviyesi doku turnoverını bozabilir ve yara iyileşmesini azaltabilir.
Kötü beslenme alışkanlığı	Doğal öldürücü hücre seviyelerinin azalması periodontal patojenler için uygun bir bağışık yanıtı oturtmak için konağın yeteneğini azaltabilir.
	Th1/Th2 oranını değiştirerek periodontal hastalığa karşı duyarlılığın artmasına neden olur.



Tip 2 diabetteki glisemik kontrolün düzenlenmesinde kişinin etkisinde kaldığı stresin önemli bir rolü vardır.⁷¹⁻⁷² Negishi ve arkadaşları, yaşam tarzının periodontal hastalık durumu üzerine etkilerini 57 bireyden oluşan bir çalışmada araştırmışlardır.⁷³ Periodontal durumun klinik ölçümleri, diabet durumu, yaşam tarzları, davranışsal faktörler veriler olarak çalışmaya eklenmiştir. Kötü periodontal durum ile glikolizlenmiş hemoglobin (HbA1c >%9), içki alışkanlığı, agresif tutum ve davranışlar birbirleriyle ilişkili bulunmuştur. Yaşam tarzı ile psikolojik stresin diabetli hastaların periodontal durumlarını etkileyebildiği sonucuna varılmıştır.

Ebrecht ve arkadaşları⁶⁹, sigara içmeyen 24 bireyde 4 mm'lik standart punch biyopsiler alarak iyileşme durumu, sorulan sorulara verilen yanıtlarla algılanan strese, sağlıklı ilgili davranışlara ve kişilik faktörlerine göre değerlendirilmiştir. Bu kapsamda kortizol seviyelerini belirlemek için tükürük örnekleri toplanmış ve yara iyileşmesini değerlendirmek için biyopsiden sonraki 7, 14 ve 21. günlerde yüksek çözünürlüklü ultrasonik tarayıcı kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda etkisinde kalınan stres ile yara iyileşmesi arasında negatif bir ilişki gözlenmiş ayrıca, optimistik tutum ile yara iyileşmesi arasında ise pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Başka bir çalışmada bakıcılar, emekli bakıcılar ve kontrol grubu üzerinde yapılan bakteriyel bir aşının T hücre bağışıklığını ve Ig G seviyesini arttırmadığı bulunmuştur. Bu bakıcıların demans hastası eşlerinin bakımını yaptığı ve bunun da büyük bir kronik stres nedeni olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar aşılardan 6 ay sonra da denetlenmiş ve düşük antikor titreleri onaylanmıştır.⁷⁴ Bu durum iki farklı olasılık üzerinden açıklanmıştır. Birincisi; kronik stres, bakteriyel aşıya karşı oluşan Ig antikor cevabının stabilitesini inhibe edilebilmektedir. İkincisi ise Ig G üreten lenfositler üzerinde güçlü bir etki göstermesidir.⁷⁵⁻⁷⁶

Marshall ve arkadaşları, tıp öğrencilerinde stresli sınav dönemlerinde, T-helper 2 cevabından oluşan sitokin profillerinin varlığını göstermişlerdir.⁷⁷ Bu hipotezi test etmek için baskın T-helper 2 hücre yanıtı bulaşıcı hastalıklara karşı yatkınlığı arttırdığı hipotezi ileri sürülmüştür.⁷⁸ T-helper 1 hücre cevapları periodontitise karşı koruyucu iken, T-helper 2 hücre cevabı periodontal yıkımı arttırabileceği öne sürülmüştür.⁷⁹ Bu hipotezi test etmek için genetik olarak farklı iki sıçan türünün strese karşı verdikleri

cevaplar karşılaştırılmıştır. Bir gruptaki ratlara yüksek kortizon verilirken diğer gruptakilere düşük kortizon verilmiştir. Tüm ratların sağ maksiler ikinci molarlarına ligatür uygulanarak deneysel periodontitis oluşturulmuş ve ölçümler radyografik ve histolojik olarak incelenmiştir. Ratların yüksek kortizona cevabı daha büyük alveolar kemik kaybı ve daha fazla miktarda bağ doku lifi kaybıyla kendini gösterir. Bunun nedeni T-helper 2 hücresinin immün cevabının daha yıkıcı olmasından kaynaklanması olarak bildirilmiştir. Ancak bu hipotezin yanlış olduğu yakın zamanda gösterilmiştir.⁸⁰

Bunlara ilaveten farelere subkutan olarak P. gingivalis implante edilmiş ve immün cevap iki farklı gruba ayrılarak monitorize edilmiştir. Birinci grup stresin engellendiği grup ikinci grup stressiz gruptur. P gingivalisin konulduğu yerdeki eksüda ve serum toplanılmış ve analiz edilmiştir. Sonuçlara bakıldığında daha stresli olan grupta daha düşük Ig G1/G2 oranı (artmış T-helper 1 hücre cevabını gösterir) bulunmuştur. Bu çalışmaya göre değişmiş T-helper 1/ T-helper 2 hücre lenfosit profili kronik stresten kaynaklandığı bunun da periodontal hastalığı alevlendirebildiği gösterilmiştir; ancak bu hayvan çalışmasının insan çalışmalarıyla desteklenmeye ihtiyacı vardır.⁸⁰

Sonuç olarak, günümüzde stresin periodontal hastalıkla ilişkisi açıkça belirlenmiştir (Tablo 3). Periodontal hastalığın tedavisinde stresin ilaçlarla veya başka yollarla azaltılması ve bunun yansımaları psikiyatri uzmanları ile birlikte değerlendirilmelidir. Daha fazla sayıda detaylı çalışmalar stresin periodontal hastalığıdaki yeri ve önemini oldukça aydınlatacaktır.

Tablo 3. Stres ve periodontal hastalıklar

Kaynaklar	Katılımcılar	Klinik Parametreler	Sonuçlar
Aurer A ve ark. (1999)	40 kişi (agresif ve kronik periodontitis)+ 20 kişi (kontrol) çalışmaya alınmıştır.	Uyarılmamış tükürükte Ca, P, CRP, C ₃ , C ₄ , α ₂ -makroglobülin, IL-6 seviyelerine bakılmıştır.	Çalışmanın sonuçlarına göre agresif periodontitis oluşumunda stres önemli bir indikatör olarak bulunmuştur.
Genco RJ ve ark. (1999)	1426 kişi çalışmaya alınmıştır. (741'i bayan, 685'i erkektir.)	Kişilerin psikolojik durumlarını değerlendirmek için sorular sorulmuştur. Klinik parametrelerden Pİ, Gİ, CD, KAK, AKY ve 8 bakteriyel patojen subgingival florada ölçülmüştür.	Çalışmanın sonuçlarına göre stres, B. forsythus ve P. Gingivalis'in şiddetli periodontal hastalıklar için risk indikatörleri olduğu bulunmuştur.
Vettore MV ve ark. (2003)	79 kişi çalışmaya alınmıştır.	CD, Pİ, KAK, Gİ, SSE, SUÖL, DSKE değerleri saptanmıştır.	Sadece KAK, CD değerleri ile stres arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
Johannsen A ve ark. (2006)	Depresyon teşhisi konulmuş 43, psikolojik olarak sağlıklı 29 kişi çalışmaya alınmıştır.	Klinik parametreler olarak Pİ, Gİ, SK, CD, KAK, mevcut diş sayısına bakılmıştır. DOS'ta IL-1β, IL-6, MMP-9 ve kortizol seviyelerine bakılmıştır.	Çalışmanın sonuçlarına göre Pİ, Gİ, IL-6 ve kortizol seviyeleri ile stres arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.
Balwant R ve ark. (2011)	Çalışmaya periodontitisi olan 100 kişi alınmıştır.	Stres markırları (kromogranin A, kortizol, α-amilaz, β-endorfin) ölçülmüş ve Pİ, Gİ, ağızda mevcut olan periodontal hastalıklı dişlerin sayısı belirlenmiştir.	Çalışmanın sonuçlarına göre periodontal hastalığın klinik parametreleri ile stres ve tükürüğün stres markırları arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
Mannem S, Chava VK (2012)	111 kişi çalışmaya alınmıştır.	Mevcut dişlerin sayısı, Pİ, CD, KAK değerleri belirlenmiştir. Stres seviyeleri sorular sorularak ve tükürük kortizol seviyelerine göre değerlendirilmiştir.	Çalışmanın sonucuna göre Pİ ve hiperkortizolemi seviyeleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

PI:plak indeksi, GI: gingival indeks, CD: cep derinliği, SK: sondlamada kanama, KAK: klinik ataşman seviyesi, AKY: alveol kemik yüksekliği, Ca: kalsiyum, P:fosfor, CRP: C-reaktif protein, DOS: dişeti oluşu sıvısı, IL-6: interlökin-6, MMP-9: matriks metalloproteinaz-9, SUÖL: sosyal uyumu ölçme listesi, SSE: stres semptom envanteri, DSKE: durumluk-süreklilik kaygı envanteri, C₃: kompleman faktör 3

KAYNAKLAR

1. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267: 1244-52.
2. Eriksen HR, Olf M, Murison R, Ursina H. The time dimension in stress responses: relevance for survival and health. Psychiatry Res 1999; 85: 39-50.
3. Kinane DF, Lappin DF. Clinical, pathological and immunological aspects of periodontal disease. Acta Odontol Scand. Review. 2001; 59(3): 154-60.
4. Karen F Novak ve M John Novak. Carranza's clinical periodontology. 10 ed. Saunders Elsevier; 2006: 602-603
5. Player MS, Peterson LE. Anxiety disorders, hypertension, and cardiovascular risk: a review. Int J Psychiatry Med 2011; 41(4): 365-77.
6. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. Int Immunopharmacol 2002; 2: 315-324.
7. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. Metabolism 2002; 51: 5-10.
8. Takada T, Yoshinari N, Sugiishi S, Kawase H, Yamane T, Noguchi T. Effect of restraint stress on the progression of experimental periodontitis in rats. J Periodontal 2004; 75: 306-315.
9. Furukawa H, del Rey A, Monge-Arditi G, Besedovsky HO. Interleukin-1, but not stress, stimulates glucocorticoid output during early postnatal life in mice. Ann N Y Acad Sci 1998; 840: 117-122.
10. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB. Stress-related changes in proinflammatory cytokine production in wounds. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 450-456.
11. Hubner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fassler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. Cytokine 1996; 8: 548-556.
12. Wikesjo UM, Nilveus RE, Selving KA. Significance of early healing events on periodontal repair: a review. J Periodontal 1992; 63: 158-165.
13. Ader RF, Cohen DLN. Psychoneuroimmunology. San Diego, CA: Academic Press, 2001.



14. Merchant AT, Pitiphat W, Ahmed B, Kawachi I, Joshipura K. A prospective study of social support, anger expression and risk of periodontitis in men. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 1591-1596.
15. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 313-333.
16. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosom Med* 1999; 61: 197-204.
17. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *J Periodontol* 2009; 80: 260-266.
18. Cury PR, Araujo VC, Canavez F, Furuse C, Araujo NS. Hydrocortisone affects the expression of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -7, and -11) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in human gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2007; 78: 1309-1315.
19. Balwant Rai, Jasdeep Kaur, S. C. Anand, Reinhilde Jacobs. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *J Periodontol* 2011; 82: 287-292.
20. Yanaihara N, Nishikawa Y, Hoshino M. Evaluation of region-specific radioimmunoassays for rat and human chromogranin A: Measurement of immunoreactivity in plasma, urine and saliva. In: Kanno T, Nakazato Y, Kumakura K, eds. *The Adrenal Chromaffin Cell*. Sapporo, Japan: Hokkaido University Press; 1998: 305-313.
21. Nakane H, Asami O, Yamada Y, Ohira H. Effect of negative air ions on computer operation, anxiety and salivary chromogranin A-like immunoreactivity. *Int J Psychophysiol* 2002; 46: 85-89.
22. Chatterton RT Jr., Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol* 1996; 16: 433-448.
23. Abegg C, Croucher R, Marcenes WS, Sheiham A. How do routines of daily activities and flexibility of daily activities affect tooth-cleaning behavior? *J Public Health Dent* 2000; 60: 154-158.
24. Schleifer SJ, Keller SE, Bartlett JA, Eckholdt HM, Delaney BR. Immunity in young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 477-482.
25. Minneman MA, Cobb C, Soriano F, Burns S, Schuchman L. Relationships of personality traits and stress to gingival status or soft-tissue oral pathology: An exploratory study. *J Public Health Dent* 1995; 55: 22-27.
26. LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: Review of concepts and current findings. *J Periodontol* 2000 2002; 30: 91-103.
27. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *J Periodontol* 1999; 70: 711-723.
28. Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira DR, Bozzetti MC. Stress, cortisol and periodontitis in a population aged 50 years and over. *J Dent Res* 2005; 85: 324-328.
29. Deinzer R, Hilpert D, Bach K, Schawacht M, Herforth A. Effects of academic stress on oral hygiene – A potential link between stress and plaque-associated disease? *J Clin Periodontol* 2001; 28: 459-464.
30. Kurer JR, Watts TL, Weinman J, Gower DB. Psychological mood of regular dental attenders in relation to oral hygiene behavior and gingival health. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 52-55.
31. Bauer ME, Vedhara K, Perks P, Wilcok GK, Lightman SL, Shanks N. Chronic stress in caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *J Neuroimmunol* 2000; 103: 84-92.
32. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Ann Periodontol* 1998; 3: 288-302.
33. Breivik T, Thrane PS. Psychoneuroimmune interaction in periodontal disease. In: Ader R, Fellen DL, Cohen N, eds. *Psychoneuroimmunology*, vol 2. San Diego: Academic Press; 2001: 627-644.
34. Eriksen HM, Dimitrov V. Ecology of oral health: A complexity perspective. *Eur J Oral Sci* 2003; 111: 285-290.
35. Genco R. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996; 67: 1041-1049.
36. Page RC, Beck JD. Risk assessment for periodontal diseases. *Int Dent J* 1997; 47: 61-67.



37. Page RC. The pathobiology of periodontal disease may affect systemic diseases: inversion of a Paradigm. *Ann Periodontol* 1997; 3: 108–120.
38. Elter JR, Beck JD, Slade GD, Offenbacher S. Etiologic models for incident periodontal attachment loss in older adults. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 113–123.
39. Green LW, Tryon WM, Marks B, Juryn J. Periodontal disease as a function of life-events stress. *J Human Stress* 1986; 12: 32–36.
40. Cohen-Cole SA, Cogen RB, Stevens AW Jr. Psychiatric psychosocial and endocrine correlates of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *Psychiatr Med* 1983; 1: 215–225.
41. Monteiro da silva A, Newmann H, Oakley D. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 516–526.
42. Biondi M. Effects of stress on immune functions: an overview. In: Ader R, Felten DL, Cohen N, eds. *Psychoneuroimmunology*, vol. 2. San Diego, Academic Press, 2001, 189–226.
43. Andersen BL, Kiecolt-Blaser JK, Glaser R. A behavioral model of cancer stress and disease course. *Am Psychol* 1994; 49: 3–12.
44. Ringsdorf WM, Cheraskin E. Emotional status and the periodontium. *J Tenn State Dent Assoc* 1969; 49: 5–18.
45. Loos BG, Hamming H, Van der velden U. Stress and periodontitis: a literature review. *J parodontologie d'implantologie orale*. 1998; 17: 205-219.
46. Somer E, Ben-Aryeh H, Laufer D. Salivary composition gender and psychosocial stress. *Int J Psychosom* 1993; 40: 17–21.
47. Deinzer R, Kottman W, Foßter P, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Effects of academic stress on oral hygiene – a potential link between stress and plaque associated disease? *J Clin Periodontol* 2001; 28: 459–464.
48. Axtellius B, Edwardsson S, Theodorsson E, Svensater G, Attstrom R. Presence of cortisol in gingivalcrevicular fluid. A pilot study. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 929–932.
49. Johannsen A, Rylander G, Soder B, Asberg M. Dental plaque, gingival inflammation and elevated levels of interleukine-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *J Periodontol* 2006; 77: 1403–1409.
50. Sateesh C P, Santhosh Kumar R, Pushpalatha G. Relationship stress and periodontal disease. *J Dent Sci and Res* 2010; 1:1: 54-61.
51. Pindborg JJ. Gingivitis in military personnel with special reference to ulceromembranous gingivitis. *Odontol Tidskr* 1951; 59: 407–493.
52. Giddon DB, Goldhaber P, Dunning JM. Prevalence of reported cases of acute necrotizing ulcerative gingivitis in a university population. *J Periodontol* 1963; 34: 66–70.
53. Giddon DB, Zackin SJ, Goldhaber P. Acute necrotising ulcerative gingivitis in college students. *J Am Dent Assoc* 1964; 68: 381–386.
54. Page RC, Altman LC, Ebersole JL et al. Rapidly progressive periodontitis. A distinct clinical condition. *J Periodontol* 1983; 54: 197–209.
55. Monteiro da silva A, Oakley D, Newmann H, Nohl F, Lloyd H. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 789–794.
56. Kamma JJ, Baehni PC. Five-year maintenance follow-up of early onset periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 562–572.
57. Linden G, Mullaly B, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 675–680.
58. Gamboa ABO, Hughes FJ, Marcenes W. The relationship between emotional intelligence and initial response to a standardized periodontal treatment: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 702–707.
59. Ng SKS, Leung WK. A community study on the relationship between stress, coping, affective dispositions and periodontal attachment loss. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006; 34: 252–266.
60. Clarke, N. G. & Hirsch, R. S. Personal risk factors for generalized periodontitis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 136-145.
61. Horning, G. M. & Cohen, M. E. Necrotizing ulcerative gingivitis, periodontitis, and stomatitis: Clinical staging and predisposing factors. *J Periodontol* 1995; 66: 990-998.
62. Vettore MV, Leaño AT, Monteiro Da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of



- stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 394-402.
63. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Soc Sci Med* 1992; 35: 1511-1520.
64. Green LW, Tryon WW, Marks B, Huryn J. Periodontal disease as a function of life events stress. *J Human Stress* 1986; 12: 32-36.
65. Irwin M, Patterson T, Smith TL, et al. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 22-30.
66. Ishisaka A, Ansai T, Soh I, Inenaga K, Yoshida A, Shigeyama C. Associations of salivary levels of cortisol and dehydroepiandrosterone with periodontitis in older japanese adults. *J Periodontol* 2007; 78: 1767-73.
67. Whitney JD. Physiologic effects of tissue oxygenation on wound healing. *Heart Lung* 1989; 18: 466-474.
68. Wiebe DJ, McCallum DM. Health practices and hardiness as mediators in the stress-illness relationship. *Health Psychol* 1986; 5: 425-438.
69. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 798-809.
70. Rose M, Sanford A, Thomas C, Opp MR. Factors altering the sleep of burned children. *Sleep* 2001; 24: 45-51.
71. Christensen NJ, Jensen EW. Sympathoadrenal activity and psychosocial stress. The significance of aging, long-term smoking, and stress models. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 771: 640-647.
72. Surwit RS, van Tilburg MA, Zucker N, McCaskill CC, Parekh P, Feinglos MN, Edwards CL, Williams P, Lane JD. Stress management improves long-term glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 30-34.
73. Negishi J, Kawanami M, Terada Y, Matsushashi C, Ogami E, Iwasaka K, Hongo T. Effect of lifestyle on periodontal disease status in diabetic patients. *J Int Acad Periodontol* 2004; 6: 120-124.
74. Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosom Med* 2000; 62: 804-807.
75. Glaser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 3-11.
76. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 243-251.
77. Marshall GD, Jr, Agarwal SK, Lloyd C, Cohen L, Henninger EM, Morris GJ. Cytokine dysregulation associated with exam stress in healthy medical students. *Brain Behav Immun* 1998; 12: 297-307.
78. Breivik T, Sluyter F, Hof M, Cools A. Differential susceptibility to periodontitis in genetically selected Wistar rat lines that differ in their behavioral and endocrinological response to stressors. *Behav Genet* 2000; 30: 123-130.
79. Seymour GJ, Gemmell E, Kjeldsen M, Yamazaki K, Nakajima T, Hara K. Cellular immunity and hypersensitivity as components of periodontal destruction. *Oral Dis* 1996; 2: 96-101.
80. Houry-Haddad Y, Itzchaki O, Ben-Nathan D, Shapira L. The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to *Porphyromonas gingivalis* in mice. *J Periodontal Res* 2003; 38: 204-209.
81. Aurer A, Aurer-Kozelj J, Stavljenić-Rukavina A, Kalenić S, Ivić-Kardum M, Haban V. İnflammatory mediators in saliva of patients with rapidly progressive periodontitis during war stress induced incidence increase. *Coll Antropol* 1999; 23(1): 117-24.
82. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: A clinicobiochemical study. *J Indian Soc Periodontol* 2012; 16(3): 365-9.

Yazışma Adresi:

Doç.Dr. Hakan Develioğlu
Cumhuriyet Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji AD,
Sivas,
Tel.346-2191010,
Fax. 3462191237,
Email. hdevelioglu@mynet.com.tr

