

STRES MARKIRLARI VE PERİODONTAL HASTALIKLAR

STRESS MARKERS AND PERIODONTAL DISEASES

^{1*}Ömer ÇAKMAK, ¹Mithat TERZİ, ²Elif ÖNCÜ

¹Yrd.Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, AFYONKARAHİSAR.

²Yrd. Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, KONYA.

Özet

Çoğu kronik inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde de bazı risk faktörleri etkilidir. Periodontal teşhis ve tedavinin amacı, periodontitisin ilerlemesine neden olabilecek bu risk faktörlerinin azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Son yıllarda stres, anksiyete ve depresyon gibi psikososyal faktörlerin, periodontitis için potansiyel hazırlayıcı bir faktör olabileceği hipotezinden yola çıkılarak yapılan çalışmaların sayısı gittikçe artmaktadır. Bununla birlikte periodontal durum ile stres arasındaki ilişki değerlendirilirken, hasta öz değerlendirmesinin esas alındığı psikometrik ölçek sonuçlarının tek başına dikkate alınması yeterli olmayabilir. Bu nedenlerle son dönemde dişeti oluğu sıvısı, tükürük ve serumda analiz edilen stresle ilişkili olabilecek birtakım markirler üzerinden stres-periodontal hastalık ilişkisi değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu derlemede stres-periodontal hastalık ilişkisinde olası mekanizmalar ve stresle ilişkili markirler ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Stres, biyokimyasal markirler, periodontal hastalıklar, kortizol, kromogranin A.

Abstract

Some risk factors are effective in the initiation and progression of the periodontitis as well as most of the chronic inflammatory diseases. The aim of periodontal diagnosis and treatment is to reduce or completely eliminate the risk factors that could cause progression of periodontitis. In recent years, the number of studies increasing which based on from the hypothesis that psychosocial factors such as stress, anxiety and depression might be a potential predisposing factor for periodontitis. However, patient self-assessment basis results of the psychometric scale may not be enough to be considered while assessing the relationship between stress and periodontal status. Recently, in order to evaluate the relationship between stress and periodontal disease, various markers associated with stress in gingival crevicular fluid, saliva and serum are analyzed. The possible mechanisms of the relationship between periodontal disease and stress and stress-related markers are discussed in this review.

Key words: Stress, biochemical markers, periodontal diseases, cortisol, chromogranin A.

Giriş

Kişinin hayatı boyunca karşılaştığı patolojik olarak tanımlanan toplumsal, ruhsal ve fizyolojik olaylara karşı gösterdiği çok yönlü psiko-fizyolojik tepkiye stres denir (1, 2). İnsanlar hoşlarına gitmeyen bir duruma karşı fizyolojik, emosyonel ve davranışsal değişiklikler ile tepki verirler. Bireyler durumlardan fazla etkilenmediklerini düşünseler de farkında olmadan reaksiyon geliştirebilirler (3). Strese karşı vücudun verdiği cevabın fonksiyonu; organizmayı korkulara ve dış tehditlere karşı uygun bir şekilde hazırlamak olup, organizmanın hayatta kalması için gereklidir (1). Bu durumda stresli durumla başa

çıkabilirler veya kronik olarak etkilenmeye devam edebilirler. En fazla strese neden olan yaşamsal olaylar; kontrol edilemeyen, istenmeyen ve kişinin dayanabileceğinden fazla iş yükü ile yüklendiği durumlardır (4). Soğuk, sıcak, x ışınları, azalmış oksijen kaynağı, travma, cerrahi ve medikal tedavi, enfeksiyonlar, beslenme bozukluğu, ağrı, obezite, yaşlılık, adrenalin, insülin, uzamış kas egzersizleri, kızgınlık, bağımlılıklar, depresyon ve anksiyete diğer stres faktörlerini oluşturmaktadır (5).

Stres sabit bir ruh hali olmayıp belli bir zamanda başlayıp devam ettiği gibi durabilir, artabilir veya azalabilir. Stres akut ve kronik olmak üzere iki çeşittir (1, 2). Yalnızlık, sürekli baskı altında çalışmak, boşanma, başarısızlık, ekonomik sıkıntılar ve işsizlik gibi nedenler kronik stresi oluştururken; gürültü, kalabalık, tehlikeli bir olayı hatırlamak, açlık ve enfeksiyon gibi etkenler akut stresi oluşturur. Stres dolu bir hayatla bazı sistemik hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren bazı literatürler mevcuttur (6, 7).

*İletişim Adresi

Dr. Ömer ÇAKMAK
Kocatepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji AD, 03030, Afyonkarahisar.

Tel: 272 2167900 - 1037

Fax: 272 2167080

e-mail: cakmakomer@hotmail.com

Stresin Organizma ve İmmün Sistem Üzerine Etkileri

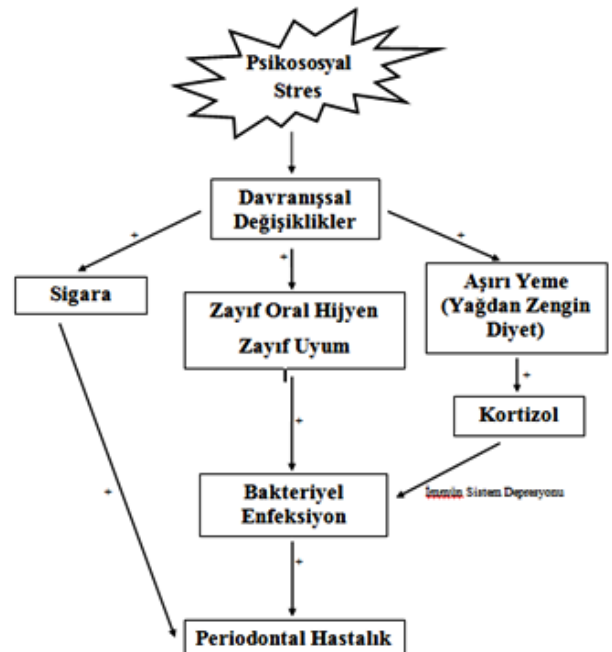
Stres organizmayı birçok yönden etkileyebilir. Stresin; gastrointestinal, nöromusküler, solunum, boşaltım, dolaşım ve bağışıklık sistemleri üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kronik stres; bağışıklık sistemi ile ilgili patolojik durumlar, kalp hastalıkları, astım, romatoid artrit, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı, çeşitli kanser hastalıkları ve diğer inflamatuvar patolojik rahatsızlıkların potansiyel hazırlayıcısı olarak görülmektedir. Bu hastalıklar, sinir sistemi ve immün sistem arasında hormonlar aracılığıyla düzenlenen çift yönlü ilişkilerle birlikte kronik inflamatuvar durumlar sonucunda oluşmakta ve zaman zaman da alerjik reaksiyonlar ile beraber görülebilmektedir. Yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuçlara göre sistemik hastalıklarla stres arasındaki ilişki birkaç patofizyolojik mekanizmayla açıklanabilir (8-10). Klinik çalışmalarda stresin, prefrontal korteks ve hipokampus gibi psikolojik durumu kontrol eden limbik beyin bölgelerinde fonksiyon kaybı ve atrofiye neden olduğu gösterilmiştir (11, 12). İlave olarak, oluşturulan deneysel hayvan modelinde kronik stresin, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri artırarak vasküler inflamasyonu uyardığı öne sürülmüştür (13). Stres durumunda nöroendokrin hormonlar artmakta ve bu hormonlar yoluyla immün sistem fonksiyonu üzerinde; lenfosit proliferasyonunun, doğal öldürücü hücre aktivasyonunun ve antikor üretiminin azalması ve gizli viral enfeksiyonların yeniden aktivasyonu gibi çeşitli zararlı etkiler meydana gelmektedir. Ayrıca kronik stres sonucunda doğal ve spesifik immünitenin (Yardımcı T hücreleri 1 ve 2) ikisini birden takiben hücrel immünitenin de supresyonu ile yaygın şekilde immün sistemin baskılanması görülür (14).

Stres ve Periodontal Hastalıklar

Çoğu kronik inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi periodontitisin başlaması ve ilerlemesinde de bazı risk faktörleri etkilidir. Periodontal teşhis ve tedavinin amacı, periodontitisin ilerlemesine neden olabilecek bu risk faktörlerinin azaltılması veya tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Son yıllarda stres, anksiyete ve depresyon gibi psikososyal faktörlerin, periodontitis için potansiyel Cilt / Volume 17 · Sayı / Number 1 · 2016

hazırlayıcı bir faktör olabileceği hipotezinden yola çıkılarak yapılan hayvan ve insan çalışmalarının sayısı gittikçe artmaktadır. Bununla birlikte stresle periodontitis arasındaki olası ilişkiyi açıklayan ve stresin periodontal hastalığın oluşması, ilerlemesi, tedavisi ve idamesi üzerine kanıta dayalı bilgiler ortaya koyan derlemeler yayımlanmıştır (15-24). Literatürde stres ile periodontal hastalık ilişkisini açıklayan iki mekanizma öne sürülmektedir (21, 25).

Birincisine bakıldığında, stres altında bireyde bazı davranışsal değişiklikler gelişebilir. Bunlar konsantrasyon bozukluğu, uyku düzeninin bozulması, sigara, alkol kullanımı, unutkanlık, kötü ağız hijyeni ve zayıf uyum gibi davranışlar olup periodontal hastalığın başlamasında, ilerlemesinde ve tedaviye verilen cevapta önemli rol oynayabilir. Yine bireyin yağdan zengin besinleri çok fazla tüketmesi sonucu dolaşımdaki kortizol miktarında artış, dolayısıyla da immün sistemin baskılanması ve periodontal hastalığın ilerlemesi görülebilir (15, 26).



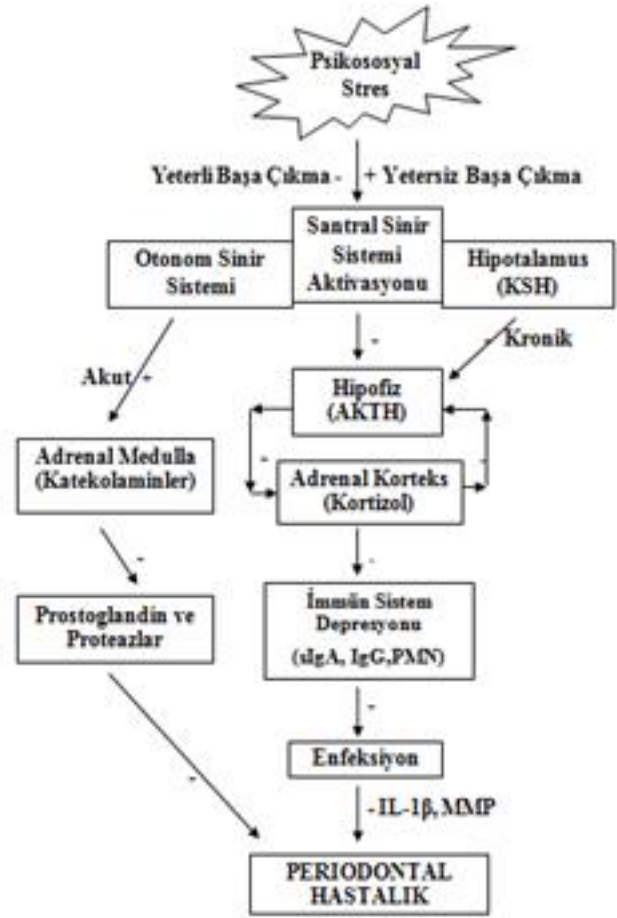
Şekil 1. Stres durumunda davranışsal model (15, 26)

Diğer mekanizmada ise akut ve kronik stres durumlarında hormonlar vasıtasıyla çeşitli immün yanıtların geliştiği ve periodonsiyumun etkilendiği öne sürülmektedir. Akut mental veya fiziksel stres sonucu fizyolojik bir cevap olarak

otonom sinir sistemi uyarılmakta ve adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin gibi katekolaminlerin salınımı gerçekleşmektedir. Katekolaminler, dolaşımdaki proteaz ve prostoglandinlerin üretimini veya fonksiyonunu artırarak ve immün sistem hücrelerinin aktivitelerinde değişikliklere neden olarak periodontal yıkıma sebep olabilirler. Ayrıca kan glikoz seviyelerinde de yükselmeye neden olabilirler (15, 26).

Kronik stres durumunda ise hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksı uyarılmaktadır. Kronik stresin beyin tarafından algılanmasıyla santral sinir sistemi aktive olur ve hipotalamusu kortikotropin salgılatıcı hormon (KSH) üretmesi için uyarır. Kortikotropin salgılatıcı hormon hipofizyel taşıma sistemi içerisine alınır ve hipofiz bezini uyarır. Hipofiz tarafından salgılanan adrenokortikotropik hormon (AKTH) ise adrenal korteksten glikokortikoidlerin salınmasını sağlar (1, 15, 17). Glikokortikoidlerin salınımı ile birlikte immün sistem depresyonu ve enfeksiyona yatkınlık sonucu hastalık gelişebilir. Bununla birlikte inflamatuvar cevabı düzenleyen geri besleme mekanizmasının çalışması, immün ve nöroendokrin sistemler arasındaki iletişime bağlıdır. Yoğun veya uzun süre etkili psikolojik stres faktörleri tarafından başlatılan inflamatuvar reaksiyon sonucunda sistemik bir hastalığın klinik bulgularının ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Kronik periodontitis için de benzer mekanizma düşünülebilir (17).

1950'lerden itibaren yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla stresin periodontal dokular üzerine etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalarda strese maruz bırakılan hayvanlarda immün sistemin uyarıldığı ve periodontal dokuların olumsuz etkilendiği bulunurken (19, 27, 28), ilk yapılan klinik çalışmalar akut periodontal hastalıklar üzerinde yoğunlaşmıştır (29). Daha sonraki yıllarda ise stres ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için klinik periodontal verilerin kullanıldığı ve ölçeklerle stres seviyesinin değerlendirildiği vaka-kontrol çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmaların sonucunda stres ve periodontal hastalık arasında pozitif ilişkiden bahsedilmiş olup (1, 30), stresin periodontal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (15-17, 26, 31-37).



Şekil 2. Stres durumunda psikonöroimmünolojik model (15, 26)

Bununla birlikte periodontal durum ile stres arasındaki ilişki değerlendirilirken, hasta öz değerlendirmesinin esas alındığı psikometrik ölçek sonuçlarının tek başına dikkate alınması yeterli olmayabilir. Her ne kadar geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan ölçekler kullanılsa da elde edilen veriler subjektiftir. Ayrıca cep derinliği, klinik ataşman kaybı, sondalamada kanama ve radyografik alveoler kemik kaybı, periodontal hastalığın şiddeti hakkında bilgi verse de (38), sistemik veya lokal durumların periodontal durum üzerine etkilerini belirlemek için laboratuvar analizlerine ihtiyaç vardır (39). Bu nedenlerle son dönemde dişeti oluğu sıvısı, tükürük ve serumda analiz edilen stresle ilişkili olabilecek birtakım markırlar üzerinden stres-periodontal hastalık ilişkisi değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu markırlar:

- 1- Kortizol,
- 2- Katekolaminler,
- 3- Nöropeptidler,
- 4- Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S),

- 5- Kromogranin A,
6- α -Amilaz.

1- Kortizol

Stres hormonu olarak bilinen kortizol, büyük oranda plazmada kortikosteroid bağlayıcı globüline bağlı olarak bulunurken, kortizolün biyoaktif olan ve dokularda görev alan yaklaşık %5-8'lik kısmı ise serbesttir (40). Stres durumunda hipofizin ön lobundan AKTH salınır ve bunu izleyen dakikalar içerisinde de adrenal korteksten kortizol salgılanır (1, 15, 17). İnsandaki en önemli ve etkili glikokortikoid kortizoldür. Kortizol serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısında bulunabilir (41, 42).

Kortizolün vücutta birçok fizyolojik etkisi vardır (43). Fizyolojik etkilerine ilave olarak antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki göstererek immün sistemi olumsuz yönde etkilemektedir (44). Uzun süreli stres sonucu HHA aksı aktivasyonu ile üretilen kortizol gibi glikokortikoidler; salgısal Ig A ve Ig G'yi inhibe ederek (45), yardımcı T hücreleri 1/yardımcı T hücreleri 2 dengesini ve doğal öldürücü hücre fonksiyonunu değiştirerek (14) ve mitojenik uyarmaya karşı gelişen lenfosit cevabını azaltarak (46) immün duyarlılığı azaltırlar. İmmün sistemdeki bu değişiklikler neticesinde ise periodontal hastalık gelişebileceği düşünülmektedir (1, 15, 17, 26).

Bu bilgilerden yola çıkılarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda stres, tükürük kortizol seviyesi ve periodontal durum ilişkisi incelenirken bazı çalışmalarda ise serum ve dişeti oluğu sıvısındaki kortizol seviyesi incelenmiştir. Son zamanlarda tükürük serbest kortizolünün, serum kortizole göre stres-periodontal hastalık ilişkisini belirlemede bazı avantajlarının olduğu iddia edilmiştir (47). Çalışmaların büyük çoğunluğunda kortizol seviyeleri ile periodontitis arasında anlamlı pozitif ilişki bulunurken (48-58), bazı çalışmalarda anlamlı ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (59, 60). Ayrıca Johannsen ve arkadaşları, yaptıkları iki çalışmada strese bağlı depresyonu olan kadınlardaki dişeti oluğu sıvısı ve tükürük kortizol seviyesini kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır (61, 62). Birinci çalışmalarında dişeti oluğu sıvısındaki kortizol seviyesi vaka grubunda daha yüksek bulunurken tükürük kortizolde anlamlı ilişki görülmemiş (61); ikinci çalışmalarında ise vaka grubunda dişeti oluğu sıvısı kortizol miktarı Cilt / Volume 17 · Sayı / Number 1 · 2016

daha düşük bulunurken tükürük kortizolde benzer şekilde fark bulunmamıştır (62).

2- Katekolaminler

Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin), santral sinir sistemi ve immün sistem arasında bilgi akışı sağlayan önemli moleküllerdir (63). Hücre proliferasyonu; interferon gama, IL-2, IL-6, IL-12 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu (64); lenfosit proliferasyonu, doğal öldürücü hücre aktivasyonu (65), antikor üretimi ve sitolitik aktivitenin (66) baskılanması gibi çeşitli immün sistem düzenleyici etkileri vardır. Dolaşımdaki katekolaminlerin miktarı psikososyal stres faktörleriyle yükselmektedir. Otonom sinir sisteminde, katekolaminler sempatik sinir sisteminden sinaptik noradrenalinin yayılımından türetilir ve tükürükteki katekolamin seviyesi, periferdeki sempatik adrenomedüller sistem aktivitesinin belirlenmesinde faydalı olabilir (67, 68). Mesa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, idrardaki katekolamin metabolitleri (metanefrin, normetanefrin ve total metanefrin) miktarının periodontitis hastalarında daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (55).

3- Nöropeptidler

C tipi duyu nöronlarının fiberlerinden salgılanan P maddesi gibi nöropeptidler, vazodilatasyon, plazma ekstrasvazasyonu ve immün sistem hücrelerinin takviyesini de kapsayan nörojenik inflamasyonda önemli rol oynarlar (69, 70). Norepinefrin gibi hormonlar vasıtasıyla, P maddesinin periferik salınımı düzenlenmektedir. P maddesi primer olarak enfekte ve/veya hasarlı dokularda immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve yönlendirilmesini sağlamaktadır (1). Ayrıca T hücre proliferasyonu ve antikor üretimi, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyonu ve salınımı, nötrofil kemotaksisi, gingival fibroblast proliferasyonunun düzenlenmesi ve osteoklast stimülasyonu gibi etkileri de mevcuttur. Genel olarak düşük konsantrasyonlarda olduğunda stimülatör, yüksek konsantrasyonlarda ise inhibitör rol oynamaktadır (1, 71).

Uzun süreli psikososyal stres durumunda P maddesinin salgılanması artabilir ve dengesiz inflamatuvar reaksiyonlar gelişebilir. Sonuç olarak ise doku hasarı ve alveoler kemik yıkımı ile birlikte kronik periodontal hastalık meydana gelmektedir (71). Yapılan deneysel bir çalışmada, P maddesini salan nöronların bloke

edilmesi sonucu ligatürle indüklenen periodontitiste immün hücre taşınması ve inflamasyonun azaldığı tespit edilmiştir (71). Öte yandan Pradeep ve arkadaşlarının yaptıkları klinik çalışmada periodontitis grubunda P maddesi, sağlıklı kontrol ve gingivitis gruplarına göre daha yüksek bulunmuş; cerrahi olmayan periodontal tedavi sonucu periodontitis hastalarında P maddesi seviyesinin düştüğü belirlenmiştir (72).

4- Dehidroepiandrosteron Ve Dehidroepiandrosteron-Sülfat

Dehidroepiandrosteron ve DHEA-S, AKTH'ye cevap olarak adrenal korteksten salınan nöroaktif steroid hormonlardır (73). Dolaşımda inaktif durumda olan DHEA-S %99 oranında bulunurken, bu hormonlar kendi aralarında birbirlerine dönüşebilmektedir. Her ne kadar HHA disregülasyonu ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda kortizol incelense de (74, 75) stres durumunda adrenal kortekste üretilen DHEA ve onun sülfat formu olan DHEA-S da etkilenmektedir (76, 77). Çünkü kortizol ve DHEA sekresyonu KSH tarafından düzenlenmektedir ve iki steroid hormonun da depresyon şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (78). Ayrıca yapılan bir çalışmada, DHEA'nın her iki formunun da diürenal varyasyonlarının daha az olması sebebiyle, kortizole göre HHA disregülasyonunun belirlenmesinde daha uygun olabileceği rapor edilmiştir (79). Tıbbın çeşitli alanlarında yapılan çok sayıda çalışmanın aksine DHEA ve DHEA-S ile ilgili periodontolojide yapılmış çalışma sayısı daha az olup yayımlanan beş çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda serum, tükürük ve dişeti oluğu sıvısı DHEA seviyeleri ile periodontitis arasındaki ilişki incelenirken, dört çalışmada anlamlı pozitif ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (51, 60, 80, 81). Ishisaka ve arkadaşlarının çalışmalarında ise serum DHEA-S miktarı ile periodontitis şiddeti ve yaygınlığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir (52).

5- Kromogranin A

Kromogranin A, asidik bir glikoprotein olup adrenal medulladan katekolaminlerle birlikte eksositozla salınır. Adrenal medulla ve sempatik sinir uçları tarafından salınan kromogranin A'nın sempatik adrenomedüller sistemin hassas ve önemli bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir (82, 83). Ayrıca Cilt / Volume 17 · Sayı / Number 1 · 2016

submandibüler bezin seröz ve duktal hücreleri tarafından üretildiği ve tükürüğe aktarıldığı da gösterilmiştir (82). Kromogranin A'nın, psikososyal stres durumunu gösteren faydalı bir marker olma potansiyeli bulunmaktadır (84). Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediatörlerin üretimini modifiye edebileceği ve periodontal hastalık gelişimini etkileyebileceği hipotezinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda, periodontitis yaygınlığı ve şiddeti ile kromogranin A arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu rapor edilmiştir (49, 85-87). Haririan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise agresif periodontitis hastalarının, kronik periodontitis ve sağlıklı kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek tükürük kromogranin A seviyesine sahip olduğu bildirilmiştir (58).

6- Tükürük α -Amilaz

Tükürük α -amilaz, insanlarda majör tükürük bezlerinden salınan enzimlerden biri olup sempatik uyarılara cevap olarak üretilir (88). Mukozal yüzeylerden bakteri girişini önleyen, bakterileri nötralize eden, oral kavitede yapışmasını ve üremesini inhibe eden etkileri vardır (89, 90). Tükürük α -amilazın, özellikle stresli durumlarda sempatik sinir sistemi aktivitesini göstermede faydalı olduğu öne sürülmüştür (91). Tükürük ve serum α -amilaz seviyeleri ile periodontal hastalık ilişkisinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmanın çoğunda pozitif ilişki bulunurken (49, 92, 93), agresif periodontitis hastalarının da dahil edildiği bir çalışmada tükürük ve serumda anlamlı ilişki tespit edilememiştir (58).

Sonuçlar

Günümüze kadar yapılan deneysel, klinik çalışmalar ve derlemelerden elde edilen sonuçlara göre psikososyal faktörlerin periodontal hastalık gelişimi ve tedavi sonuçlarını etkilediği ortaya konmuştur. Başlarda deneysel çalışmalarla ve psikososyal durumun psikometrik ölççeklerle değerlendirildiği klinik çalışmalarla nedensel ilişki araştırılırken, son yıllarda kortizol, katekolaminler, DHEA, DHEA-S, kromogranin A, nöropeptidler, α -amilaz gibi birtakım biyomarkırların dişeti oluğu sıvısı, tükürük ve serumdaki seviyeleri ile çeşitli periodontal hastalıklar arasındaki ilişki incelenmektedir. Biyomarker analizi, anketlerle elde edilen subjektif ve sayısal olmayan veriler yerine objektif ve sayısal veriler sağlamaktadır.

Bununla birlikte stres ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki basit direk bir ilişki olmayıp, psikonöroimmünolojik mekanizmaların dinamik olarak devrede olduğu karmaşık bir ilişkidir. Bu karmaşık ilişkide sinir sistemi, immün sistem, psikolojik durum ve endokrin sistem etkileşim halindedir. Eldeki mevcut bilgiler, stres, depresyon ve anksiyete gibi psikososyal faktörler ile enflamatuar periodontal hastalık arasındaki nedensel ilişkiyi ve mekanizmayı tam olarak ortaya koyamamıştır. Yapılan çalışmaların çoğunluğu vaka serileri ve retrospektif çalışmalardır. Vaka serisi ve vaka-kontrol çalışmalarıyla genel bir hipotez ortaya konulabilir. Ancak psikososyal stresin periodontal hastalık gelişimini etkilediğini tam olarak ortaya koyabilmek için geniş kesitsel ve longitudinal epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca kronik veya akut stres, anksiyete ve depresyon altındaki bireylerin belirlenmesiyle çeşitli multidisipliner tedavi stratejileri belirlenip hastaların bu durumlarla başa çıkabilmeleri sağlanabilir. Bu sayede psikososyal faktörlerin periodontal sağlığa olası olumsuz etkilerinin önüne geçilebilir. Yine gelecekte yapılacak çalışmalarla bulunacak yeni ve mevcut biyomarkırların normal değerlerinin belirlenmesi ile dişeti oluşu sıvısı, tükürük ve kanda stres markırlarının incelenmesi rutin bir işlem haline gelebilir.

Kaynaklar

1. Breivik T, Thrane PS, Murison R, Gjerme P. Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European journal of oral sciences*. 1996;104(4):327-34.
2. Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(7):675-80.
3. Ostell A. Coping, problem solving and stress: A framework for intervention strategies. *British journal of medical psychology*. 1991;64(1):11-24.
4. Irwin M, Daniels M, Smith TL, Bloom E, Weiner H. Impaired natural killer cell activity during bereavement. *Brain, behavior, and immunity*. 1987;1(1):98-104.
5. McCance KL SJ. Stress and Disease. In: McCance KL, Huether SE, eds. *Pathophysiology of Diseases* 2nd ed Mosby-Year Book, Inc 1994:299-317.
6. Sheridan JF, Dobbs C, Brown D, Zwilling B. Psychoneuroimmunology: stress effects on pathogenesis and immunity during infection. *Clinical microbiology reviews*. 1994;7(2):200-12.
7. Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Negative life events, perceived stress, negative affect, and susceptibility to the common cold. *Journal of personality and social psychology*. 1993;64(1):131.
8. Shelton R, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis D, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular psychiatry*. 2010;16(7):751-62.
9. Guerry JD, Hastings PD. In search of HPA axis dysregulation in child and adolescent depression. *Clinical child and family psychology review*. 2011;14(2):135-60.
10. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(6):397-409.
11. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in neurosciences*. 2012;35(1):47-56.
12. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology*. 2008;583(2):174-85.
13. Lu X-T, Zhao Y-X, Zhang Y, Jiang F. Psychological Stress, Vascular Inflammation, and Atherogenesis: Potential Roles of Circulating Cytokines. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2013;62(1):6-12.
14. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*. 2004;130(4):601.
15. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology*. 1998;3(1):288-302.
16. Monteiro da Silva A, Oakley D, Newman H, Nohl F, Lloyd H. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*. 1996;23(8):789-94.
17. LeResche L, Dworkin SF. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. *Periodontology* 2000. 2002;30(1):91-103.
18. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 2014;64(1):127-38.
19. 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. *Journal of periodontology*. 2007;78(8):1491-504.
20. Akcali A, Huck O, Tenenbaum H, Davideau J, Buduneli N. Periodontal diseases and stress: a brief review. *Journal of oral rehabilitation*. 2013;40(1):60-8.
21. Sheiham A, Nicolau B. Evaluation of social and psychological factors in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2005;39(1):118-31.
22. Boyapati L, Wang HL. The role of stress in periodontal disease and wound healing. *Periodontology* 2000. 2007;44(1):195-210.
23. Bansal J, Bansal A, Shahi M, Kedige S, Narula R. Periodontal Emotional Stress Syndrome: Review of Basic Concepts, Mechanism and Management. *Open Journal of Medical Psychology*. 2014;2014.
24. Halawany H, Abraham N, Jacob V, Al Amri M, Patil S. Is Psychological Stress a Possible Risk Factor for Periodontal Disease. A Systematic Review *J Psychiatry*. 2015;18(217):2.
25. Kinane DF, Mark Bartold P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontology* 2000. 2007;43(1):278-93.
26. Silva A, Newman H, Oakley D. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. *Journal of clinical periodontology*. 1995;22(7):516-26.
27. Shapira L, Hour-Haddad Y, Frolov I, Halabi A, Ben-Nathan D. The effect of stress on the inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* in a mouse subcutaneous chamber model. *Journal of periodontology*. 1999;70(3):289-93.
28. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, et al. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *Journal of periodontal research*. 2006;41(6):527-34.

29. Moulton R, Ewen S, Thieman W. Emotional factors in periodontal disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1952;5(8):833-60.
30. Silva A, Newman H, Oakley D, O'Leary R. Psychosocial factors, dental plaque levels and smoking in periodontitis patients. *Journal of clinical periodontology.* 1998;25(6):517-23.
31. Genco RJ, Ho AW, Grossi SG, Dunford R, Tedesco L. Relationship of stress, distress, and inadequate coping behaviors to periodontal disease. *Journal of periodontology.* 1999;70(7):711-23.
32. Linden GJ, Mullally BH, Freeman R. Stress and the progression of periodontal disease. *Journal of clinical periodontology.* 1996;23(7):675-80.
33. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease—a preliminary communication. *Community dentistry and oral epidemiology.* 1993;21(3):176-7.
34. Breivik T, Opstad PK, Gjermo P, Thrane PS. Effects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity on periodontal tissue destruction in rats. *European journal of oral sciences.* 2000;108(2):115-22.
35. Vettore M, Leao A, Monteiro Da Silva A, Quintanilha R, Lamarca G. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *Journal of clinical periodontology.* 2003;30(5):394-402.
36. Aleksejunfiene J, Holst D, Eriksen HM, Gjermo P. Psychosocial stress, lifestyle and periodontal health. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29(4):326-35.
37. 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? *Journal of clinical periodontology.* 2001;28(5):459-64.
38. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *Journal of clinical periodontology.* 2003;30(2):145-53.
39. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta.* 2004;343(1):1-16.
40. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology & behavior.* 2007;90(1):43-53.
41. Johannsen A, Bjurshammar N, Gustafsson A. The influence of academic stress on gingival inflammation. *International journal of dental hygiene.* 2010;8(1):22-7.
42. Poll E-M, Kreitschmann-Andermahr I, Langejuergen Y, Stanzel S, Gilsbach JM, Gressner A, et al. Saliva collection method affects predictability of serum cortisol. *Clinica Chimica Acta.* 2007;382(1):15-9.
43. Onat T E, Sözmén EY. İnsan Biyokimyası. Palme yayıncılık. 2006;Ankara(813).
44. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical science.* 1998;94(6):557-72.
45. Deinzer R, Schüller N. Dynamics of stress-related decrease of salivary immunoglobulin A (sIgA): relationship to symptoms of the common cold and studying behavior. *Behavioral Medicine.* 1998;23(4):161-9.
46. Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, et al. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biological psychiatry.* 1990;27(1):22-30.
47. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, Elio F. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clinical biochemistry.* 2009;42(12):1205-17.
48. Rosania AE, Low KG, McCormick CM, Rosania DA. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. *Journal of periodontology.* 2009;80(2):260-6.
49. Rai B, Kaur J, Anand S, Jacobs R. Salivary stress markers, stress, and periodontitis: a pilot study. *Journal of periodontology.* 2011;82(2):287-92.
50. Hilgert J, Hugo F, Bandeira D, Bozzetti M. Stress, cortisol, and periodontitis in a population aged 50 years and over. *Journal of dental research.* 2006;85(4):324-8.
51. Ishisaka A, Ansai T, Soh I, Inenaga K, Yoshida A, Shigeyama C, et al. Association of salivary levels of cortisol and dehydroepiandrosterone with periodontitis in older Japanese adults. *Journal of periodontology.* 2007;78(9):1767-73.
52. 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. *Journal of clinical periodontology.* 2008;35(10):853-61.
53. Mannem S, Chava VK. The effect of stress on periodontitis: A clinicobiochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology.* 2012;16(3):365.
54. Refulio Z, Rocafuerte M, de la Rosa M, Mendoza G, Chambrone L. Association among stress, salivary cortisol levels, and chronic periodontitis. *Journal of periodontal & implant science.* 2013;43(2):96-100.
55. Mesa F, Magán-Fernández A, Muñoz R, Papay-Ramírez L, Poyatos R, Sánchez-Fernández E, et al. Catecholamine Metabolites in Urine, as Chronic Stress Biomarkers, Are Associated With Higher Risk of Chronic Periodontitis in Adults. *Journal of periodontology.* 2014;85(12):1755-62.
56. Goyal S, Jajoo S, Nagappa G, Rao G. Estimation of relationship between psychosocial stress and periodontal status using serum cortisol level: a clinico-biochemical study. *Indian Journal of Dental Research.* 2011;22(1):6.
57. Johannsen A, Bjurshammar N, Gustafsson A. The influence of academic stress on gingival inflammation. *International journal of dental hygiene.* 2010;8(1):22-7.
58. Haririan H, Bertl K, Laky M, Rausch W-D, Böttcher M, Matejka M, et al. Salivary and serum chromogranin A and α-amylase in periodontal health and disease. *Journal of periodontology.* 2012;83(10):1314-21.
59. Mengel R, Bacher M, Flores-de-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1β, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *Journal of clinical periodontology.* 2002;29(11):1012-22.
60. Çakmak O, Alkan BA, Özsoy S, Sen A, Abdulrezzak U. Association of Gingival Crevicular Fluid Cortisol/Dehydroepiandrosterone Levels With Periodontal Status. *Journal of periodontology.* 2014;85(8):e287-e94.
61. Johannsen A, Rylander G, Söder B, Marie Å. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. *Journal of periodontology.* 2006;77(8):1403-9.
62. Johannsen A, Rydmark I, Söder B, Åsberg M. Gingival inflammation, increased periodontal pocket depth and elevated interleukin-6 in gingival crevicular fluid of depressed women on long-term sick leave. *Journal of periodontal research.* 2007;42(6):546-52.
63. Marketon JIW, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cellular immunology.* 2008;252(1):16-26.
64. Hansel A, Hong S, Camara RJ, von Kanel R. Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience and biobehavioral reviews.* 2010;35(1):115-21.
65. 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.* 1999;8(3):154-64.
66. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends in immunology.* 2003;24(8):444-8.
67. Kennedy B, Dillon E, Mills PJ, Ziegler MG. Catecholamines in human saliva. *Life sciences.* 2001;69(1):87-99.
68. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Archives of oral biology.* 2004;49(12):963-8.
69. Lundy F, Linden G. Neuropeptides and neurogenic mechanisms in oral and periodontal inflammation. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine.* 2004;15(2):82-98.

70. Kabashima H, Nagata K, Maeda K, Iijima T. Involvement of substance P, mast cells, TNF- α and ICAM-1 in the infiltration of inflammatory cells in human periapical granulomas. *Journal of oral pathology & medicine*. 2002;31(3):175-80.
71. Azuma H, Kido J-i, Ikedo D, Kataoka M, Nagata T. Substance P enhances the inhibition of osteoblastic cell differentiation induced by lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontology*. 2004;75(7):974-81.
72. 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. *Journal of periodontal research*. 2009;44(2):232-7.
73. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL, Fabian TJ, Frye RF. DHEA and DHEA-S: a review. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;39(4):327-48.
74. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(21):1329-35.
75. Galard R, Gallart JM, Catalan R, Schwartz S, Arguello JM, Castellanos JM. Salivary cortisol levels and their correlation with plasma ACTH levels in depressed patients before and after the DST. *The American journal of psychiatry*. 1991;148(4):505-8.
76. Heuser I, Deuschle M, Luppa P, Schweiger U, Standhardt H, Weber B. Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(9):3130-3.
77. Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biological psychiatry*. 2000;48(10):989-95.
78. Assies J, Visser I, Nicolson NA, Eggelte TA, Wekking EM, Huysen J, et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal cortisol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry research*. 2004;128(2):117-22.
79. Fabian TJ, Dew MA, Pollock BG, Reynolds CF, Mulsant BH, Butters MA, et al. Endogenous concentrations of DHEA and DHEA-S decrease with remission of depression in older adults. *Biological psychiatry*. 2001;50(10):767-74.
80. Mudrika S, Muthukumar S, Suresh R. Relationship between salivary levels of cortisol and dehydroepiandrosterone levels in saliva and chronic periodontitis. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*. 2014;6(2):92.
81. Ansai T, Soh I, Ishisaka A, Yoshida A, Awano S, Hamasaki T, et al. Determination of cortisol and dehydroepiandrosterone levels in saliva for screening of periodontitis in older Japanese adults. *International journal of dentistry*. 2010;2009.
82. Nakane H, Asami O, Yamada Y, Ohira H. Effect of negative air ions on computer operation, anxiety and salivary chromogranin A-like immunoreactivity. *International Journal of Psychophysiology*. 2002;46(1):85-9.
83. Saruta J, Fujino K, To M, Tsukinoki K. Expression and localization of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA and protein in human submandibular gland. *Acta histochemica et cytochemica*. 2012;45(4):211.
84. Hamaguchi T, Fukudo S, Kanazawa M, Tomiie T, Shimizu K, Oyama M, et al. Changes in salivary physiological stress markers induced by muscle stretching in patients with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med*. 2008;2:20.
85. Bindushree A, Ranganth V, Ashish SN. Evaluation of the association between stress, depression and periodontitis—a clinicobiochemical study. 2013.
86. Hironaka M, Ansai T, Soh I, Ishisaka A, Awano S, Yoshida A, et al. Association between salivary levels of chromogranin A and periodontitis in older Japanese. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*. 2008;29(3):125-30.
87. Reshma AP, Arunachalam R, Pillai JK, Kurra SB, Varkey VK, Prince MJ. Chromogranin A: Novel biomarker between periodontal disease and psychosocial stress. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013;17(2):214.
88. Cury P, Canavez F, De Araújo V, Furuse C, De Araújo N. Substance P regulates the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in cultured human gingival fibroblasts. *Journal of periodontal research*. 2008;43(3):255-60.
89. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(3):e184-e8.
90. Rohleder N, Nater UM. Determinants of salivary α -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):469-85.
91. Nater U, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):486-96.
92. Guduguntla MAS, Agarwal SMRKP. Evaluation of Examination Stress on Periodontal Health with Salivary Stress Markers: A Case-Control Study. 2013.
93. Sánchez G, Miozza V, Delgado A, Busch L. Determination of salivary levels of mucin and amylase in chronic periodontitis patients. *Journal of periodontal research*. 2011;46(2):221-7.