

## Stres ve Periodontal Hastalıklar

Semih Alperen Bostan<sup>1</sup>

### Özet

Periodontal hastalıklar, diş destek dokularının enflamasyonu ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi ile birlikte ataşman, kemik ve sonuç olarak diş kaybına neden olabilmektedir. Bunun yanı sıra periodontal hastalıkların yalnızca ağız sağlığını etkilemekle kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve romatoid artrit gibi sistemik hastalıkların yanı sıra hamilelik süreci ve sonuçlarını da etkilediği açıkça gösterilmiştir. Her ne kadar periodontal hastalıkların primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak (MDP) olsa da klinik olarak gözlenen doku yıkımının büyük bir bölümü proinflatuar konak cevabından kaynaklanmaktadır. Stres, yeni durumlarla karşılaşıldığında kişinin bedensel ve ruhsal sınırlarının zorlanması sonucu vücutta ortaya çıkan bazı mekanizmalarla kendini gösteren bir uyum sağlama reaksiyonudur. Psikolojik stresin kardiyovasküler, metabolik ve romatolojik hastalıklardaki rolü yanı sıra otoimmün ve neoplastik etiyolojiye sahip kronik hastalıklarda da inflamatuvar cevabı provoke edici önemli bir çevresel risk etkeni olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda psikolojik stres, periodontal hastalıkların patogenezi ve klinik sonuçları üzerinde etkilidir.

### 1. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, diş ve dişleri destekleyen dokuları (dişeti, periodontal ligament, alveolar kemik ve bağ dokusu) etkileyen infeksiyöz kaynaklı kronik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>1</sup> Enflamasyon, periodontal hastalığın primer patolojik özelliğidir. Mikrobiyal dental plak ve oral florada bulunan çeşitli spesifik patojen mikroorganizmalar enflamasyonun gelişmesinden sorumlu primer etiyolojik faktörlerdir.<sup>2</sup> Periodontal hastalığın oluşması için patojen mikroorganizmaların varlığı gereklidir, ancak tek başlarına yeterli değildir. Periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesi, bu patojenlere karşı konağın oluşturduğu immün yanıtın şiddetine bağlıdır.<sup>3</sup> İnsanlarda bulunan

1 Öğr. Gör., Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji A.B.D Rize, Türkiye, ORCID: 0000-0003-3946-4315, e-mail: dtsemihbostan@hotmail.com

en yaygın periodontal hastalıklar gingivitis ve periodontitistir.<sup>4</sup> Gingivitis, dişler üzerinde dental biyofilm birikimi ile başlayan, dişetinde kızarıklığın, sondlama sonrasında veya spontan kanamanın, dişeti oluğu sıvısında artışın, dişetinde ödemin olduğu, radyografik kemik kaybının olmadığı periodontal bir hastalıktır. Sondlamada kanama ve dişeti oluğu sıvısı artışı hastalığın en erken iki bulgusudur.<sup>5</sup> İlk olarak mikrobiyal dental plağa cevap olarak başlayan gingivitis oral hijyen işlemleri uygulandığında geri dönüşümü olan iltihabi bir süreçtir. Ancak tedavi edilmediği süreçte kronik dişeti iltihabı geri dönüşümsüz periodontitis aşamasına geçebilir.<sup>6</sup> Periodontitis, diş destekleyen periodontal ataşmanın yıkımı ile karakterize polimikrobiyal, multifaktöriyel, kronik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>7</sup> Mikrobiyal dental plak, periodontal hastalık gelişimi için birincil etiyolojik ajan olarak kabul edilmekle birlikte, periodontitisin şiddeti, paterni ve ilerlemesi, sadece mevcut olan plak miktarı ile açıklanamaz. Periodontopatojenlere karşı inflamatuvar sitokinlerin üretimi ile karakterize konak immün-inflamatuvar yanıt çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinden etkilenerek bireylerin periodontal hastalık duyarlılığını ve hastalık semptomlarını büyük ölçüde belirler.<sup>8</sup>

### **1.1.Periodontal ve Peri-İmplant Hastalıkların Sınıflandırılması**

Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumlar için sınıflandırma ihtiyacı, klinisyenlerin hastalıkları doğru şekilde teşhis ve tedavi etmeleri, ayrıca hekimlerin periodontal ve peri-implant hastalık ve durumların etiyoloji, patogenez, tarih ve tedavilerini araştırması için gereklidir.

Avrupa Periodontoloji birliği ve Amerikan Periodontoloji Akademisi'nin ortak çalışmasıyla 1999 yılı Periodontal Hastalık Sınıflaması değiştirilmiş ve 'Periodontal ve Periimplant Hastalıklar ve Durumların Sınıflaması 2017' başlığı ile yeni bir sınıflama tanımlanmıştır.

2017 yılında yapılan son sınıflandırma; periodontal sağlık, gingival hastalık ve durumları, periodontitis ve periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar olmak üzere üç ana başlık altında toplanır. Periodontitisin sınıflandırılması ise hastalığın patofizyolojisine uygun olarak 3 başlık altında incelenir. Bunlar; periodontitis (1999 yılında kabul edilen eski sınıflamadaki agresif ve kronik formlar kaldırılıp tek çatı altında toplanmıştır), nekrotizan periodontitis ve sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis şeklindedir. Ayrıca peri-implant hastalıkları ve durumları ise periimplant sağlıklı, periimplant mukozitis, periimplantitis, periimplant yumuşak ve sert dokudaki yetersizlikler olarak incelenmiştir(Tablo 1).<sup>9</sup>

Tablo.1. Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması

Periodontal ve Peri-implant Hastalık ve Durumlarının Sınıflandırılması										
Periodontal Hastalıklar ve Durumlar										
Periodontal sağlık, gingival hastalıklar ve durumlar			Periodontitis			Periodonsiyumu etkileyen diğer durumlar				
Periodontal sağlık ve gingival sağlık	Dental biyofilmle ilişkili gingivitis	Dental biyofilmle ilişkili olmayan gingival hastalıklar	Nekrotizan periodontal hastalıklar	Periodontitis	Sistemik hastalığın bir belirtisi olarak periodontitis	Sistemik hastalıkların veya durumların periodontal destek dokuları etkilemesi	Periodontal apseler ve endodontik periodontal lezonlar	Mukogingival deformiteler ve durumlar	Travmatik oklüzal kuvvetler	Diş ve protezle ilişkili faktörler
Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar										
Peri-implant sağlık	Peri-implant mukozitis		Peri-implantitis			Peri-implant yumuşak ve sert doku eksiklikleri				

## 1.2. Periodontal Sağlık

Periodontal sağlık, inflamatuvar periodontal hastalığın olmaması durumudur ve bu durum klinik olarak değerlendirildiğinde gingivitis veya periodontitisten kaynaklı enflamasyonun bulunmamasıdır.<sup>10</sup> Literatürde periodontal sağlık ile ilgili mutlak periodontal sağlık ve klinik sağlık olmak üzere 2 farklı tanımlama yapılmaktadır. Mutlak periodontal sağlık klinik ve radyografik olarak tanı parametrelerinin negatif olduğu, periodonsiyumda anatomik değişikliğin görülmediği ve histolojik olarak enflamasyonun bulunmadığı durum olarak açıklanmaktadır. Mutlak periodontal sağlık pek mümkün olmamakla birlikte, klinik sağlık terimi daha sık karşılaştığımız bir durumdur. Klinik sağlık, sondlamada kanamanın görülmediği, az sayıda lokal alanlarda diş eti enflamasyonunun bazı bulgularının görülebildiği bir durum olarak tanımlanır. Bununla birlikte klinik gingival sağlık terimi 2 alt başlığa ayrılmaktadır. Bozulmamış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık; enflamasyon bulgularının olmadığı ya da çok az olduğu, klinik ataçman kaybı ve kemik kaybının bulunmadığı durumdur. Azalmış periodonsiyum üzerinde klinik gingival sağlık; enflamasyon bulgularının olmadığı periodontitis

olmaksızın diş eti çekilmesi veya kron boyu yükseltmesi sebebiyle klinik ataşman kaybı ve kemik kaybının bulunduğu bir durumu tarif eder.<sup>11</sup>

### **1.3. Gingivitis**

Son yapılan sınıflandırmaya göre gingival hastalıklar iki alt başlıkta incelenmektedir: dental biyofilm tarafından indüklenen gingivitis ve dental biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar.<sup>12</sup>

Dental biyofilmin neden olduğu gingivite, inflamatuvar lezyon periodontal ataşmana (sement, periodontal ligament ve alveolar kemik) uzanmaz. Karakteristik özellikleri, dişeti kenarında plak gözlenmesi, dişetinin belirli bölümlerinde eritem, dişeti oluğu sıvısında artış, sondalama veya spontan kanama, sulkuler sıcaklık artışı, ataşman ya da kemik kaybının olmaması ve hastalığın dişeti kenarından başlamasıdır.<sup>13</sup> Sondalamada kanama ve dişeti oluğu sıvısı miktarında artış gingivitisin en erken iki bulgusudur.<sup>5</sup> Gingivitis, oral hijyen işlemlerinin uygulanıp plağın uzaklaştırılmasıyla geri dönüşümü olan enflamatuvar bir süreçtir, bu sürecin periodontitis ile ilerlememesi için gingivitis hastalarının plak kontrolünün sağlanması ve oral hijyen konusuna dikkat etmeleri gerekir.<sup>14</sup>

Dental biyofilm tarafından indüklenmeyen gingival hastalıklar, biyofilmden kaynaklanmayan ve uzaklaştırıldıktan sonra genellikle geri dönüşümü olmayan çeşitli lezyonları içermektedir. Bu lezyonlar sıklıkla sistemik bir durumun belirtileridir ve gingival dokularda sınırlı patolojik değişiklikler gösterirler. Bu lezyonların kaynağı biyofilm olmasa da gösterdikleri klinik belirtilerin derecesi çoğunlukla biyofilme bağlıdır.<sup>15</sup> Lezyonların etiyojisine dayanarak; enflamatuvar ve immün durumlar, genetik / gelişimsel bozukluklar, belirli enfeksiyonlar, reaktif lezyonlar; neoplazmlar, endokrin bozukluklar, beslenme ve metabolik hastalıklar, travmatik lezyonlar ve gingival pigmentasyon başlıkları altında bir sınıflama yapılmıştır.<sup>16</sup>

### **1.4. Periodontitis**

Periodontitis, diş destek dokuların enflamasyonu ile başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hastalığın ilerlemesi ile birlikte ataşman ve kemik kaybıyla karakterize enflamatuvar, multifaktoriyel, kronik bir hastalıktır.<sup>17</sup>

Gelişmesinden ve ilerlemesinden dental biyofilm sorumlu olmakla beraber patogenezinde konak yanıtı da önemli bir rol oynar.<sup>18</sup> Periodontitis çeşitli yaş gruplarında görülebilir, ancak hastalığın prevalans ve şiddeti yaşla beraber artar.<sup>18</sup>

Periodontitis, gingivitisin devamı olarak düşünülebilir fakat gingivitis olan tüm vakalar periodontitise ilerlemez. Periodontitis gelişimi psikolojik stres,diyabetes mellitus, sigara kullanımı, beslenme gibi birçok sistemik ve lokal hazırlayıcı faktöre bağlı olan bir süreçtir.<sup>19</sup>

Amerikan Periodontoloji Akademisi ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu' nun 2017 Dünya Çalıştayı' nda peridontitis; nekrotizan periodontitis, sistemik hastalıkların belirtisi olarak periodontitis ve 1999 sınıflamasından farklı olarak kronik ve agresif periodontitis yerine sadece periodontitis olarak 3 bölümde adlandırılmış, sadece periodontitisi ise şiddet ve tedavi kompleksliğine göre evrelere (Evre I-4) ve çabuk ilerleme riski ve tedaviye tahmini yanıtı göre aşamalara (Derece A-C) ayırmıştır.<sup>20</sup>

Bu yapılan son sınıflamaya göre periodontitis tanımı; komşu olmayan iki veya daha fazla dişte interdental klinik ataçman kaybı (KAK) ya da iki veya daha fazla dişte 3mm' den fazla periodontal cep ile oral ya da bukkal klinik ataçman kaybının 3mm veya daha fazla olmasıdır.<sup>7</sup>

Periodontitisin teşhisinde kullanılan KAK ölçümüne, periodontal olmayan nedenlerle oluşan kayıplar dahil edilmez. Bunlar, travma kaynaklı diş eti çekilmesi, servikal bölgeye uzanan diş çürükleri, üçüncü moların malpozisyonu veya ekstraksiyonu ile ilişkili olarak ikinci moların distalinde KAK varlığı, marjinal periodonsiyumdan direne olan bir endodontik lezyon, vertikal kök kırığının meydana geldiği durumlardır.<sup>7</sup>

Evreleme sistemi hastalığın şiddetine, boyutuna ve dağılımına ayrıca hastalığı yönetmenin kompleksliğine göre yapılır. Hastalığın şiddeti, bireyde oluşan periodontitis kaynaklı mevcut periodontal bozulmanın derecesini temsil eder ve vaka tanımlamada kilit rol oynar. Hastalığın şiddetinin belirlenmesi hastalığı yönetmenin kompleksliğini anlamada, boyut ve dağılımını belirleme ilk basamaktır. Hastalığı yönetmenin kompleksliği periodontitis için gerekli olan tedavi ihtiyacını belirlemeye ve bu tedaviden optimum sonuçlar elde etmek için ihtiyaç duyabilecek yetkinlik ve deneyim düzeyini tanımlamaya yardımcı olur. Hastalığın boyutu ve dağılımı 1999 sınıflamasında mevcut dişler içerisinde yüzdelik dilimlerle etkilenen diş sayısı olarak kullanılmıştır.<sup>21</sup> Yapılan son sınıflamada da tespit edilebilir periodontal bozulma ile diş sayısı ve dağılımı sınıflandırma sisteminin bir parçası olmuştur.<sup>7</sup>

Periodontitis evreleme sistemi hafiften şiddetliye doğru dört bölüme (I- IV) oluşur. Evre; sondalama derinliği, KAK, kemik kaybının miktarı, yüzdesi ve tipi, diş mobilitesi, ağısal kemik defektlerinin varlığı ve şiddeti,

furkasyon tutulumu ve periodontitise bağlı diş kaybı gibi değişkenlere bakılarak belirlenmektedir.<sup>7,17,22</sup>

Hastalığın şiddet skoru, esas olarak interdental KAK'a dayanmaktadır (eğer bu veri mevcut değilse radyografik kemik kaybı kullanılmalıdır) ancak marjinal kemik kaybı ayırıcı tanımlayıcı olarak dahil edilmektedir. Hastalığın şiddeti, prognozu en kötü diş dayanarak belirlenmektedir. Karmaşıklık skoru, vertikal defektlerin varlığı, furkasyon tutulumu, diş hipermobilitesi, diş malpozisyonu, diş kaybı, kret defektleri ve çiğneme işlevi kaybı gibi faktörlerin değerlendirilmesini içermektedir.<sup>7</sup>

**Evre I Periodontitis:** Hastalığın gingivitisten periodontitise ayrıldığı bir sınır evresidir. Gingivitis ve biyofilm disbiyozunun devamlılığı sonucu yanıt olarak periodontitis gelişmiştir. Bu evre ayrıca KAK'ın başlangıç aşamasını temsil eder. Evre I periodontitisin klinik özellikleri; İnterdental klinik ataşman kaybı en fazla 1-2 mm'dir. Radyografik kemik kaybı (genellikle horizontal) koronal üçlüde %15'i geçmez. Periodontitis kaynaklı diş kaybı bulunmamaktadır. Sondlama derinliği 4mm ya da daha azdır.<sup>7</sup> Periodontal sondlama, erken KAK'ı belirlemede yetersiz kalabilmektedir; tükürük biyobelirteçleri ve/veya yeni görüntüleme teknolojileri kullanımı evre I periodontitisin erken saptanmasını sağlayabilir. Hastalığın bu evredeki tedavisi için subgingival alandan bakteriyel yığılmanın ve diş taşlarının kaldırılması takiben etkili bir plak kontrolü sağlanmalıdır (Tablo 2).<sup>7,23</sup>

**Evre II Periodontitis:** Periodontitisin diş destek dokularında yaptığı hasarı tanımlayan yerleşik safhası yapılan son sınıflamadaki evre II periodontitisi temsil eder. Bu evrenin klinik bulguları; interdental KAK en fazla 3-4 mm'dir ve radyografik kemik kaybı (genellikle horizontal) koronal üçlüde %15-33 arasındadır. Periodontitis kaynaklı diş kaybı gözlenmez. Sondlama derinliği en fazla 5mm'dir. Hastalık sürecinin bu aşamasında, etkili bir plak kontrolü ve standart cerrahisiz tedavi prensiplerinin uygulanması ile hastalığın ilerlemesinin durması beklenir fakat Evre II hastanın standart tedavi protokollerine cevabının dikkatle değerlendirilmesi ve tedavi sonrası takip önemlidir, hastalığın derecesi ve verdiği tedavi yanıtına göre daha ileri tedavi protokolleri uygulanabilir (Tablo 2).<sup>7</sup>

**Evre III Periodontitis:** Diş destek dokularının ileri derecede yıkımıyla karakterize bu evrede, belirgin ataşman kayıpları mevcuttur. Kendisinden önceki evrelerin aksine periodontitis kaynaklı diş kayıpları izlenir ve ileri tedavi protokolleri uygulanmadığında kayıpların sayısında artış görülebilir. Evrenin klinik özellikleri; KAK 5 mm veya daha fazladır. Sondalama derinliği 6 mm veya daha fazla, kemik kaybı ise 3 mm veya daha fazladır. Kökün orta kısmına veya apikal üçlüsüne uzanan derin kemik içi defektler mevcuttur.

Furkasyon tutulumu (sınıf II ve III) vardır. Periodontal kaynaklı en fazla 4 olacak şekilde diş kaybı öyküsü ve lokalize kret defektlerinin bulunması ile komplike hale gelen derin periodontal lezyonların varlığı ile karakterizedir. Diş kaybı olmasına rağmen çiğneme fonksiyonu korunmuştur (Tablo 2).<sup>7</sup>

**Evre IV Periodontitis:** Bu evrede periodontitis kaynaklı diş destek dokularında meydana gelen yıkımın uygun tedavi ve protokoller uygulanmadığında dentisyon kaybına dönüşmesi söz konusudur. Önemli sayıda diş kaybının görüldüğü evre çiğneme fonksiyonunun kaybıyla sonuçlanabilir. Dişlerde hipermobilité ve sekonder okluzal travma sıklıkla gözlenir. Periodontitisin bu evresinde vaka yönetimindeki asıl amaç çiğnemenin stabilizasyonu ve restorasyonudur. Evrenin klinik özellikleri; İnterdental klinik ataşman kaybı 5 mm veya daha fazladır ve radyografik kemik kaybı kökün orta veya apikal üçlüsüne kadar uzanmaktadır. Periodontitis kaynaklı en az 5 diş kaybı vardır. Hastalarda çiğneme disfonksiyonu mevcuttur ve dişlerde sekonder okluzal tramvaya bağlı diş mobilitesi söz konusudur (Tablo 2).<sup>7</sup>

Tablo 2. Periodontitis Evreleri

Periodontitis Evre		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hastalık Şiddeti	En Fazla Kayıp Bölgesinde İnterdental Klinik Ataçman Kaybı	1-2 mm	3-4 mm	≥5 mm	≥5 mm
	Radyografik Kemik Kaybı	Koronal 1/3 < %15	Koronal 1/3 %15-%33	Kök Yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan	Kök Yüzeyinin orta/apikal 1/3'üne uzanan
	Diş Kaybı	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı Yok		Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≤4	Periodontitise Bağlı Diş Kaybı ≥5
Kompleksite	Lokal	Maksimum Sondlama Derinliği ≤4 Genellikle Horizontal Kemik Kaybı	Maksimum Sondlama Derinliği ≤5 Genellikle Horizontal Kemik Kaybı	Evre II'ye ek olarak: Sondlama Derinliği ≥ 6 mm Vertikal Kemik Kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya Sınıf III Furkasyon Problemi Orta Derecede Kret Defekti	Evre III'e ek olarak: Kompleks rehabilitasyon gereken durumlar; Çiğneme Disfonksiyonu Sekonder Okluzal travma (diş mobilite derecesi ≥2) Şiddetli Kret Defekti Kapanış bozukluğu Dişlerde Sürüklenme(Drifting) ve Alevlenme (Flaring) 20'den az diş
Kapsam ve Dağılım	Tanımlayıcı Olarak Eklenecek	Her Bir Evre İçin Dağılımın, Lokalize (<%30), Generalize veya Molar / İnsizor Karakterde Olduğu Belitilir			



Derecelendirme sistemindeki esas amaç periodontitisin geçen zamanla birlikte ne şekilde ilerlediğini saptamaktır. A, B, C alt başlıklara ayrılan sistem hastalığın ilerleme hızını ve yapılan standart tedaviye yanıtı değerlendirerek gelecek riski belirler. Tedavinin olası kötü sonuçlarının analizi ve aynı zamanda periodontitis ile sistemik sağlık arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere biyolojik özellikler hakkında daha kapsamlı bilgi içerir.<sup>7</sup> Bu derecelendirme sistemi hasta ile ilgili risk faktörlerinin sınıflamaya dahil edilmesine imkan verir. Hastada hastalık ilerleyişini arttıran veya tedaviye yanıtı azaltan risk faktörleri (sigara, diyabet) varsa, risk faktörüne ait bilgiler hastalığın gelecek dönemdeki prognozunu tahmin etmek için kullanılabilir. Bu nedenle, risk faktörü varlığında derece skoru yüksek bir değere taşınmalıdır.<sup>7</sup>

**Derece A:** Periodontitisin ilerleme hızı yavaştır. 5 yıldan fazla sürede klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı olmamalıdır. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25'ten azdır. Fazla miktarda biyofilm bulunmasına rağmen düşük seviyede yıkım söz konusudur. Hastalarda DM ve sigara kullanım öyküsü yoktur. Yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hsCRP) seviyesi 1 mg/L'den azdır (Tablo 3).<sup>7</sup>

**Derece B:** Periodontitisin, ilerleme hızı orta derecedir. Uzun dönem verilere göre, 5 yıldan fazla sürede 2 mm'den az klinik ataşman kaybı veya radyografik kemik kaybı görülmelidir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 0.25-1.0 arasındadır. Biyofilm birikimi ile yıkım orantılıdır. Bireylerin günlük sigara kullanımını 10 adedin altındadır. DM hastalarında hemoglobin A1c (HbA1c) %7'den düşüktür. Yüksek duyarlılıklı hsCRP seviyesi 1-3mg/L arasındadır (Tablo 3).<sup>7</sup>

**Derece C:** Periodontitis, hızlı ilerlemektedir. Uzun dönem verilere göre, 5 yıldan fazla sürede klinik ataşman kaybı ve radyografik kemik kaybı 2 mm ve üzerindedir. Kemik kaybı yüzdesinin yaşa oranı 1'den fazladır. Biyofilm birikimine oranla yıkım beklenenden fazladır. Hızlı ilerleyen kemik yıkımı mevcuttur. Bireylerin günlük sigara kullanımını 10 adedin üzerindedir. DM hastalarında HbA1c %7'de fazladır. Yüksek duyarlılıklı hsCRP seviyesi 3 mg/L'den fazladır (Tablo 3).<sup>7</sup>

Tablo 3. Periodontitisin derecelendirilmesi

Periodontitis Derecesi			Derece A	Derece B	Derece C
Primer Kriter	İlerlemenin Direkt Kanıtları	Longitudinal Veriler (Radyografik Kemik Kaybı veya KAK)	5 yılın üzerinde kayıp bulgusu yok	5 yılın üzerinde < 2 mm	5 yılın üzerinde $\geq 2$ mm
	İlerlemenin İndirekt Kanıtları	% Kemik Kaybı / Yaş	<0.25	0.25- 1.0	> 1.0
		Vaka Fenotipi	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım düşük	Biyofilm miktarıyla dokularda yıkım orantılı	Biyofilm miktarına göre dokularda yıkım fazla
Derece Belirleyicisi	Risk Faktörleri	Sigara	Sigara Kullanmayan	Sigara <10/gün	Sigara $\geq 10$ /gün
		Diabet	Normoglisemik/ Diabet Teşhisi konmamış	HgAlc < %7 Diabetli Bireyler	HgAlc $\geq$ %7 Diabetli Bireyler
Periodontitisin Sistemik Etki Riski	İnflamatuvar Yük	Yüksek Duyarlı C Reaktif Protein (hsCRP)	< 1 mg/L	1-3 mg/L	> 3 mg/L
Biyobelirteçler	KAK/Kemik Kaybı Göstergeleri	Tükürük, DOS, Serum	?	?	?

## 2.Stres

Stres kelimesi Latince “estrica” ve eski Fransızca “estrece” kelimelerinden türetilmiş olup baskı ve zorlanma anlamlarına gelmektedir. İlk kez Hans Selye tarafından stres kelimesi değişen çevre koşullarına uyum sağlama ve üstesinden gelme mücadelesinde canlı organizmalar tarafından deneyimlenen zorlukları ve zorlanmaları tanımlamak için kullanılmıştır.<sup>24</sup> Canlıda stres oluşturan etmenler stresörler olarak adlandırılır ve bu etmenler fiziksel, emosyonel, psikolojik, sosyal birçok faktörün etkisi altındadır. Ancak stresörün türünden bağımsız olarak vücutta bir stres yanıtı meydana gelmektedir. Stresle karşılaşıldığında ilk değerlendirme neokorteks ve limbik sistem tarafından yapılır. Hazırlanan cevap hipotalamusa gönderilir. Hipotalamusun temel işlevi uyarılara karşı vücudun tetikte kalmasını sağlamaktır. Stresöre karşı verilen cevap uzun veya kısa olmasına göre hipotalamustan başlayan farklı

mekanizmaları oluşur. Hipotalamus kısa süreli yanıt için otonom sinir sistemini uyararak böbrek üstü bezlerinin adrenal medullasından adrenalin ve nöradrenalin salınmasını sağlar. Uzun süreli yanıtta ise hipotalamustan salgılanan kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF) hipofiz ön lobundan adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılatır ve bu hormonun etkisiyle böbreküstü bezi korteksinden kortizol salınımında artış olur. Kortizol salınımı vücut üzerinde glikojenolizin artmasına, karaciğer dışında protein sentezinin azalmasına ve yıkımının artmasına, karaciğerde ise plazma proteinlerinin artışına, yağ depolarından yağ asitlerinin mobilizasyonuna sebep olur. Yüksek miktarlarında lökosit diapedezini, eozinofil ve histamin miktarını azaltır. Lenfoid dokuda atrofiye sebep olarak immunoglobulin miktarını azaltır. Katekolaminlerin etkilerini arttırır. Gerçekleşen tüm bu etkiler organizmanın immün cevabının baskılanmasına sebep olur.<sup>25</sup> Akut stres durumunda olduğu gibi kronik stres durumunda da yüksek düzeyde salınan kortizol, akut durumda gösterdiği immünsüpresyon etkisinin aksine kronik stres durumunda gelişen reseptör rezistansı sebebiyle immün cevabı regüle edemez ve proinflatuar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterize yıkıcı konak yanıtını şiddetlendirir.<sup>26,27</sup> Farklı stresörlerin vücutta oluşturduğu stres cevabı aynı mekanizmaya sahip olsa da, stresöre mağruz kalınan süre stresin cevabını değiştirir. Ani bir uyararla meydana gelen akut stres vücut üzerinde hemostatik durumu kısa süreliğine de olsa değiştirerek etki eder, uzun süreli oluşan kronik stres ise etki bakımından akut strese göre düşük seviyeli olmasına rağmen etkisinin kümülatif bir özellik taşımasıyla vücut üzerinde olumsuz etkiler bırakabilir.<sup>28,29</sup> Selye, stresle karşılaşıldığında oluşturulan yanıtı genel adaptasyon yanıtı (GAS) olarak tanımlamış ve üç döneme ayırmıştır; alarm evresi, direnme ya da adaptasyon evresi ve tükenme evresi.<sup>30</sup> Stres belirli seviyeye ulaştığında vücut alarm evresine geçer ve ilk yanıtı oluşturur, hipotalamo-hipofizer sistem ve otonom sempatik sistem uyarılır. Uyarılan sempatik sistemin etkisiyle katekolamin seviyelerinde artış, kalp atım hızı ve kan basıncında yükselme, papilerde vazodilastasyon, tükürük sekresyonunda azalma, boşaltım sisteminde gevşeme gibi fizyolojik olaylar meydana gelir. Bu fizyolojik olaylar vücudun 'savaş ya da kaç' tepkisini vermesine sebep olur. Oluşan strese karşı adaptif cevap gelişmeye başladığında alarm evresinde sempatik sistem tarafından bozulan hemostatik denge parasempatik sistemin etkileri ile dengelenmeye çalışılır. Alarm metabolizması katabolik reaksiyonlardan oluşurken direnme dönemi anaboliktir. Direnç stresin gücüne, vücudun adaptasyon kabiliyetine ve enerjisine bağlı olarak değişir ve vücut stres etkeniyle en yüksek seviyede mücadele halindedir. Bu mücadele adaptif yanıt lehine sonuçlanırsa oluşan etkiler ortadan kalkar fakat stres etkeni ortadan kalkmaz ve devamlılığını

sürdürürse tükenme evresine geçilir. Bu evrede ise adaptif yanıtın giderek azalması sonucu vücut her türlü psikolojik ve fizyolojik hastalığa açık hale gelir ve stres hastalıkları oluşur ancak adaptif yanıt tamamen ortadan kalktığına ölüm gerçekleşir.<sup>31</sup> Yapılan hayvan deneylerinde oluşturulan stres sonucu anlatılan evreler benzer şekilde gelişir; alarm dönemini izleyen direnç evresi deneysel olarak oluşturulan stresin devamlılığıyla yerini hastalıklara yatkın olan tükenme evresine bırakır.<sup>32</sup>

### 3. Periodontitis ve Stres

Periodontitis kronik enflamatuvar, polimikrobiyal bir hastalık olup gingival dokularda yıkım ve alveol kemiğinde rezorbsiyonla karakterizedir.<sup>33</sup> Yapılan çalışmalarda popülasyonun yaklaşık %15-17'inde yıkıcı periodontal hastalık gözlenmektedir.<sup>34</sup> Periodontal hastalıkların etiyojisi multifaktöriyeldir. Hastalık etiyojisinde bakteriler etkin bir rol oynasa da doku yıkımından tek başına sorumlu değildir, sigara ve DM gibi çevresel risk faktörleri hastalığın ilerlemesine katkıda bulunmaktadır.<sup>35</sup> Stres, anksiyete ve depresyon gibi diğer faktörler ise mutlak risk faktörü olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda periodontal hastalıklar için potansiyel risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.<sup>36,37</sup> Yapılan çalışmalarda depresyon ve stres etkenlerine mağruz kalmak immün sistemi olumsuz etkileyerek periodontal sağlığın bozulmasına yol açar.<sup>38,39</sup> Psikolojik stresin hücrel immün yanıtı 3 mekanizma ile baskıladığı gösterilmiştir.<sup>40,41</sup> İlk mekanizma stres kaynaklı oluşan yanıt hipotalamopitüer aks aksını başlatır, hipofiz bezinden kortikotropin serbestleştirici hormon salınımını ve böbreküstü bezinin korteksinden glukokortikoid hormon salınımını teşvik eder. Suprarenal bölgeden salgılanan glukokortikoid proenflamatuvar sitokinlerin (interlökinler, prostoglandinler, tumor nekroz faktör) üretimini azaltır. İkinci mekanizmada ise mağruz kalınan stresörler sempatik sinir sistemini stimüle eder, adrenal medulladan adrenalin ve nöradrenalin salınımını artırır. Böylece hem kan akış hızında hem de vücut savunmasında görev alan kan elemanlarında azalma olur. Bunun sonucunda immün baskılayıcı bir etki oluşur. Bu etki dolaylı olarak periodontal doku yıkımına katkıda bulunur.<sup>42,43</sup> Son mekanizmada ise stres duyuşsal sinir liflerinden nöropeptid salınımını tetikler. Nöropeptidlerin varlığı sitokin salınımını uyarır ve damar geçirgenliğini artırır. Nöropeptid kaynaklı enflamasyon dokularda yıkıma sebep olur.<sup>44</sup> Sonuç olarak stresin immün sistem üzerine olan geniş etkisi, kronik enflamatuvar bir hastalık olan periodontitisi de benzer şekilde etkileyebilir. Glukokortikoidler IL-1,IL-2,IL-3, IL-6, TNF, IFN-gamma, granülosit ve monosit koloni uyarıcı faktörlerin üretimini inhibe ederler. Glukokortikoidler ayrıca araşidonik asit metaboliti ve proenflamatuvar mediyatörler olan prostoglandinler ve

lökotrienleri inhibe eder.<sup>45</sup> Glukokortikoidler lipokortinlerin oluşmasını stimüle ederek fosfolipaz A2'yi inhibe eder ve eikosanoidlerin oluşmasını engeller.<sup>46</sup> Glukokortikoidler makrofaj antijen sunumunu, lenfosit proliferasyonunu, sitotoksik ve yardımcı T lenfositlere farklılaşmayı önler.<sup>47</sup> Glukokortikoidler kortizol dahil olmak üzere immünitelerde görevli olan IgA, IgG ve nötrofil fonksiyonlarını baskılayarak periodontopatojenlere karşı oluşturulan koruyucu işlevi aksatır. IgA sekresyonu periodontopatojenlerin başlangıç kolonizasyonlarını azaltarak koruyucu etki yapar. IgG ise opsonizasyonda görev alıp nötrofillerin periodontopatojenleri fagositozuna yardımcı olur. IgA ve IgG'nin baskılanması periodontal enfeksiyonların yıkıcı periodontitise dönüşmesine sebep olur.<sup>48</sup> Oluşan stresin kronikleşmeye başlamasıyla yüksek düzeyde salınan kortizol, akut stres durumdaki immünsüpresif fonksiyonunun aksine reseptörlerde oluşan rezistans sebebiyle immün yanıtı regüle edemez ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ile karakterize yıkıcı konak yanıtını şiddetlenir.<sup>26,27</sup> Adrenal korteksten salınan adrenalın ve nöroadrenalın (katekolaminler) prostoglandin ve proteazlar aracılığıyla periodontal yıkımı artırır.<sup>48</sup>

Paik ve ark.<sup>49</sup> yaptıkları çalışmada akademik stres altındaki bireylerde serum IL-1b , IL-6 ve IL-10 seviyelerinin arttığı IFN gamma üretiminin ise azaldığını bildirmişlerdir. Maes, Goebel ve ark.<sup>50,51</sup> yaptıkları çalışmalarda travma sonrası stresi olan hastalarda serumda IL-6 seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Genco ve ark.<sup>52</sup> stres ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin stres hormonlarına bağımlı bir döngü içerisinde gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Deinzer ve ark.<sup>53</sup> yaptıkları çalışmada akademik stres altında bulunan ve gingivitis olan bireylerde alınan DOS örneklerinde kontrol grubuna göre IL-1β seviyelerinin 2 kat daha fazla olduğu bildirmişlerdir. Bu sonuç periodontal hastalığın ilerleyişinde stresin önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir. Peruzzo ve ark.<sup>54</sup> ratlarda üzerinde yaptıkları çalışmada kronik stresin periodontal hastalıklarla olan ilişkisini araştırmışlardır. Restraint stres uygulanarak kronik stres oluşturulan deneysel periodontitisli ratların, stres altında olmayan deneysel periodontitisli ratlara ve kontrol grubuna göre belirgin biçimde daha fazla alveolar kemik kaybı olduğu, lokal olarak proinflamatuvar ve prorezorptif faktörlerin arttığı bildirilmiştir. Deneysel<sup>36,54,55,56</sup> ve epidemiyolojik<sup>50,51</sup> çalışmalar göstermiştir ki; psikolojik faktörler periodontitis gelişmesine olan yatkınlığı artırabilir. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarla stres ya da psikolojik faktörler ile periodontal hastalıklar arasında pozitif ilişki saptanmıştır.<sup>36,54,55,56</sup>

## KAYNAKLAR

1. Kinane D, Stathopoulou P, Papapanou P. Periodontal Diseases. Nature Reviews Disease Primers, 3, Article No. 17038. 2017.
2. Zambon JJ. Periodontal diseases: microbial factors. *Annals of Periodontology*. 1996, 1:879-925.
3. Berezow AB, Darveau RP. Microbial shift and periodontitis. *Periodontology*. 2011, 55:36.
4. Kirkwood KL, Cirelli JA, Rogers JE, Giannobile WV. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. *Periodontology*. 2007, 43:294.
5. Huang S, Li Z, He T, Bo C, Chang J, Li L, He Y, Liu J, Charbonneau D, Li R. Microbiota-based signature of gingivitis treatments: a randomized study. *Sci Rep*. 2016, 6:1-9.
6. Sheiham A. Is the chemical prevention of gingivitis necessary to prevent severe periodontitis? *Periodontology*. 1997, 15:15.
7. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018, 89:S159-S172.
8. ALPAN AL, TOKER H. Cerrahi Olmayan Periodontal Tedaviyle Birlikte Sistemik İlaç Uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Periodontoloji-Özel Konular*. 2019, 5:21-28.
9. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018, 89:S1-S8.
10. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol*. 2018, 89:S9-S16.
11. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol*. 2018, 45:S44-S67.
12. Chapple IL, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology*. 2018, 89:S74-S84.
13. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Annals of Periodontology*. 1999, 4:7-17.
14. Sheiham A. Impact of dental treatment on the incidence of dental caries in children and adults. *Community dentistry oral epidemiology*. 1997, 25:104-112.

15. Stone SJ, Heasman PA, Staines KS, McCracken GI. The impact of structured plaque control for patients with gingival manifestations of oral lichen planus: a randomized controlled study. *J Clin Periodontol*. 2015, 42:356-362.
16. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of clinical periodontology*. 2018, 45:S28-S43.
17. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TE, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018, 89:S173-S182
18. Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung CP, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Löe H, Schoor R. Consensus report: chronic periodontitis. *Annals of Periodontology*. 1999, 4:38-38.
19. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, Madianos P, Louropoulou A, Machtei E, Donos N. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015, 42:S71-S76.
20. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology*. 2018, 89:S1-S8.
21. Periodontitis O. American Academy of Periodontology Task Force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol*. 2015, 86:835-838
22. Needleman I, Garcia R, Gkrantias N, Kirkwood KL, Kocher T, Iorio AD, Moreno F, Petrie A. Mean annual attachment, bone level, and tooth loss: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018, 45:S112-S129
23. Shaddox LM, Walker CB. Treating chronic periodontitis: current status, challenges, and future directions. *Clinical, cosmetic investigational dentistry*. 2010, 2:79
24. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature*. 1936, 138:32-32.
25. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995, 332:1351-1362.
26. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, Turner RB. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012, 109:5995-5999
27. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull*. 2004, 130:601-630



28. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008, 51:1237-1246.
29. Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 1992, 16:115-130.
30. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 1946, 6:117-230.
31. Wagner H, Nörr H, Winterhoff H. Plant adaptogens. *Phytomedicine*. 1994, 1:63-76.
32. Selye H. *Stress in health and disease*, ed., Butterworth-Heinemann, 2013.
33. Tsuchida S, Satoh M, Takiwaki M, Nomura F Ubiquitination in periodontal disease: A review. *Int J Mol Sci*. 2017, 18:1476
34. Stødle IH, Verket A, Høvik H, Sen A, Koldsland OC. Prevalence of periodontitis based on the 2017 classification in a Norwegian population: The HUNT study. *J Clin Periodontol*. 2021, 48:1189-1199.
35. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *Journal of periodontology*. 1996, 67:1041-1049.
36. Moss ME, Beck JD, Kaplan BH, Offenbacher S, Weintraub JA, Koch GG, Genco RJ, Machtei EE, Tedesco LA. Exploratory case-control analysis of psychosocial factors and adult periodontitis. *J Periodontol*. 1996, 67:1060-1069.
37. Monteiro da Silva A, Oakley D, Newman H, Nohl E, Lloyd H. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1996, 23:789-794.
38. Irwin M, Patterson T, Smith TL, Caldwell C, Brown SA, Gillin JC, Grant I. Reduction of immune function in life stress and depression. *Biol Psychiatry*. 1990, 27:22-30.
39. Biondi M, Zannino L-G. Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review. *Psychotherapy psychosomatics*. 1997, 66:3-26.
40. Marcenes WS, Sheiham A. The relationship between work stress and oral health status. *Social Science Medicine*. 1992, 35:1511-1520.
41. Freeman R, Goss S. Stress measures as predictors of periodontal disease--a preliminary communication. *Community dentistry oral epidemiology*. 1993, 21:176-177.
42. Seiffert K, Hosoi J, Torii H, Ozawa H, Ding W, Campton K, Wagner JA, Granstein RD. Catecholamines inhibit the antigen-presenting capability of epidermal Langerhans cells. *The Journal of Immunology*. 2002, 168:6128-6135.



43. Anisman H, Baines MG, Berczi I, Bernstein CN, Blennerhassett MG, Gorkzynski RM, Greenberg AH, Kisil FT, Mathison RD, Nagy E, Nance DM, Perdue MH, Pomerantz DK, Sabbadini ER, Stanisiz A, Warrington RJ. Neuroimmune mechanisms in health and disease: 2. Disease. *Cmaj*. 1996, 155:1075-1082.
44. Bartold P, Kylstra A, Lawson RJJ, O'P. Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation? *Journal of Periodontology* 1994, 65:1113-1121.
45. Williams T, Yarwood H. Effect of glucocorticosteroids on microvascular permeability. *The American review of respiratory disease*. 1990, 141:S39-S43.
46. Schleimer RP, Freeland H, Peters S, Brown K, Derse C. An assessment of the effects of glucocorticoids on degranulation, chemotaxis, binding to vascular endothelium and formation of leukotriene B<sub>4</sub> by purified human neutrophils. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 1989, 250:598-605.
47. Snyder DS, Unanue ER. Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. *The Journal of Immunology*. 1982, 129:1803-1805.
48. Genco RJ, Ho AW, Kopman J, Grossi SG, Dunford RG, Tedesco LA, J, A, O'P. Models to evaluate the role of stress in periodontal disease. *Annals of Periodontology* 1998, 3:288-302.
49. Paik I-h, Toh K-y, Lee C, Kim J-j, Lee S-j. Psychological stress may induce increased humoral and decreased cellular immunity. *Behavioral Medicine*. 2000, 26:139-141.
50. Maes M, Lin A-h, Delmeire L, Van Gastel A, Kenis G, De Jongh R, Bosmans E. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol Psychiatry*. 1999, 45:833-839.
51. Goebel MU, Mills PJ, Irwin MR, Ziegler MG. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  production after acute psychological stress, exercise, and infused isoproterenol: differential effects and pathways. *Psychosomatic Medicine*. 2000, 62:591-598.
52. 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, 3:288-302.
53. Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1b under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *Journal of Clinical Periodontology*. 1999, 26:1-8.

54. Peruzzo DC, Benatti BB, Antunes IB, Andersen ML, Sallum EA, Casati MZ, Nociti Jr FH, Nogueira-Filho GR. Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats. *J Periodontol.* 2008, 79:697-704.
55. 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 Periodontol.* 2004, 75:306-315
56. Nakajima K, Hamada N, Takahashi Y, Sasaguri K, Tsukinoki K, Umemoto T, Sato S. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model. *J Periodontal Res.* 2006, 41:527-534