
STRES DAN PENYEMBUHAN LUKA PERIODONTAL

Azizah*, Adam Mardiana**

*Residen Program Pendidikan Profesi Dokter Gigi Spesialis Periodonsia, Fakultas Kedokteran

**Departemen Periodonsia, Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

email: drgazizah@yahoo.com

KATA KUNCI

Stres, penyembuhan periodontal, perawatan periodontal

ABSTRAK

Pendahuluan: Perawatan periodontal meliputi terapi bedah dan non-bedah. Keberhasilan penyembuhan luka setelah perawatan periodontal dipengaruhi oleh banyak faktor baik lokal maupun sistemik. Salah satu faktor sistemik yang masih menjadi kontroversi adalah stres. Namun studi terkini telah menunjukkan bahwa stres memegang peranan dalam memprediksi keparahan nyeri, penyakit periodontal, bahkan dapat menghambat penyembuhan luka. Artikel ini bertujuan untuk mengulas bagaimana stres dapat menghambat penyembuhan luka periodontal. **Tinjauan Pustaka:** Stres dapat terjadi sebagai akibat adanya stressor atau tekanan dari luar baik berupa konflik rumah tangga, masalah keuangan, kematian orang terdekat, yang mengacu pada reaksi emosional dan fisiologis, melebihi kemampuan seseorang untuk mengatasi situasi tersebut secara efektif. Proses penyembuhan jaringan periodontal pada dasarnya terbagi dalam dua proses, yaitu regenerasi dan *repair*. Penyembuhan luka pada jaringan periodontal adalah proses yang sama yang terjadi pada bagian tubuh lainnya. Penelitian mengenai efek stres terhadap penyembuhan luka periodontal telah banyak dilakukan. Stres menginduksi produksi glukokortikoid. Hormon kortisol yang meningkat dapat menghambat pembentukan kolagen, penipisan pembuluh darah kapiler serta menghalangi pembentukan tulang baru. Stres psikologis dihubungkan dengan peningkatan interleukin (IL)-1 β dan IL-6 pada cairan krevikular gingiva. Penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan stres menyebabkan perkembangan peradangan periodontal oleh karena peningkatan IL-1, IL-4 dan IL-8 yang menghasilkan kerusakan periodontal yang lebih besar. **Simpulan:** Dari literatur review ini dapat disimpulkan bahwa stres dapat menghambat penyembuhan luka periodontal.

KEYWORDS

Stres, periodontal healing, periodontal treatment

ABSTRACT

Introduction: A periodontal treatment includes surgical and non-surgical therapy which the successful wound healing after periodontal treatment is influenced by many local and systemic factors. One systemic factor that influences healing is stress. Recent studies have shown that stress plays a role in predicting the severity of pain, periodontal disease, and can even inhibit wound healing. This article aims to review how stress inhibits periodontal wound healing. **Review:** Stress can occur as a result of stressors or external pressures in the form of household conflicts, financial problems, the death of the closest person referring to emotional and physiological reactions, exceeding one's ability to deal effectively with the situation. The process of healing periodontal tissue is divided into two processes, namely regeneration, and repair. Wound healing in periodontal tissue is the same process that occurs in other

parts of the body. Research on the effects of stress on healing periodontal wounds has been carried out. Stress induces glucocorticoid production. Increased cortisol hormone can inhibit the formation of collagen, thinning capillary blood vessels and preventing the formation of new bone. Psychological stress is associated with increased interleukin IL-1 β and IL-6 in the gingival crevicular fluid. Other studies have shown that increased stress causes the development of periodontal inflammation due to an increase in IL-1, IL-4, and IL-8 which results in greater periodontal damage. **Conclusion:** From this literature review it can be concluded that stress inhibits periodontal wound healing.

PENDAHULUAN

Periodontitis didefinisikan sebagai peradangan pada jaringan pendukung periodontal disebabkan oleh mikroorganisme patogen spesifik, yang mengakibatkan kerusakan pada ligament periodontal dan tulang pendukung, disertai terbentuknya poket periodontal maupun resesi gingiva.¹ Karakteristik penyakit periodontal adalah kehilangan perlekatan ligamen periodontal, kehilangan tulang dan kemungkinan kehilangan gigi.²

Perawatan penyakit periodontal meliputi terapi bedah dan non-bedah. Keberhasilan penyembuhan luka pasca perawatan periodontal dipengaruhi oleh banyak faktor baik lokal maupun sistemik.³ Salah satu faktor sistemik yang berpengaruh adalah stres. Beberapa studi terkini telah menunjukkan bahwa stres memegang peranan dalam memprediksi keparahan nyeri,⁴ penyakit periodontal,^{2,4,5} bahkan dapat menghambat penyembuhan luka.^{1,2,4,5,6,7,8,9,10}

Tujuan penulisan *literature review* ini adalah untuk membahas mekanisme stres dalam menghambat proses penyembuhan luka jaringan periodontal.

TINJAUAN PUSTAKA

Pengertian stres

Secara umum, stres dapat diartikan sebagai suatu emosi atau reaksi negatif terhadap suatu pengalaman yang tidak menyenangkan. Menurut definisi fisiologis, stres adalah keadaan ketegangan fisiologis atau psikologis yang disebabkan oleh rangsangan yang merugikan, baik fisik, mental maupun emosional, internal atau eksternal yang cenderung mengganggu fungsi suatu organisme.⁵ Stres psikososial dapat didefinisikan sebagai perubahan fisiologis dan psikologis yang terjadi dalam tubuh saat terdapat suatu stressor yang mempengaruhi kapasitas adaptasi individu.¹¹

Stressor atau tekanan eksternal yang dapat menyebabkan stres dapat berupa bencana atau krisis yang merupakan peristiwa di luar kendali individu, peristiwa besar dalam hidup seperti perceraian, konflik rumah tangga dan masalah keuangan, serta mikro stressor, termasuk di dalamnya adalah kerepotan sehari-hari yang jika terakumulasi dampak negatifnya terhadap kesehatan akan sama saat mengalami peristiwa stres besar.¹¹ Stres dapat dialami oleh semua orang, namun pada tingkat yang berbeda-beda dan memberikan

efek yang berbeda pada individu,⁸ sebab tidak semua orang menganggap peristiwa tertentu sebagai stres.¹¹

Penyembuhan Luka Jaringan Periodontal

Penyembuhan luka pada dasarnya merupakan kombinasi dari proses regenerasi dan perbaikan. Istilah regenerasi pada penyembuhan periodontal menggambarkan adanya perlekatan baru atau pembentukan sementum baru, tulang alveolar serta ligamen periodontal yang identik dengan jaringan yang hilang.^{3,12} Sedangkan perbaikan adalah proses dimana jaringan yang rusak diganti oleh jaringan yang tidak menduplikasi fungsi jaringan asli. Misalnya pada penurunan kedalaman probing setelah dilakukan perawatan defek suprabony yang parah seringkali merupakan hasil dari perbaikan jaringan ikat dan pembentukan *long junctional epithelium*, yang disebut *re-attachment*.³

Terdapat dua jenis penyembuhan luka periodontal, penyembuhan primer dan sekunder. Pada penyembuhan luka primer, tidak ada kehilangan sel dan jaringan^{3,13} dan semua jaringan diganti dalam posisi anatomi yang sama dan dengan struktur yang sama sebelum cedera,¹³ penutupan luka dilakukan secara bedah dan resiko infeksi tidak ada atau lebih rendah daripada penyembuhan sekunder.^{3,13} Sementara penyembuhan luka sekunder ditandai dengan karakteristik, luka terbuka dengan kehilangan sel dan jaringan yang besar serta kadang terinfeksi.³

Misalnya, area luka yang tidak tertutup oleh jaringan epitel karena disengaja (soket bekas pencabutan, *apically repositioned flap*).¹³

Penyembuhan luka jaringan lunak rongga mulut prosesnya sama dengan luka pada bagian tubuh daerah lainnya seperti kulit.^{12,14} Penyembuhan luka kulit pada mamalia dibagi menjadi tiga fase yang tumpang-tindih yaitu: fase inflamasi akut, proliferasi dan pembentukan jaringan granulasi dan remodeling jaringan. Selama fase awal inflamasi, terjadi pembentukan gumpalan sebagai akibat dari agregasi trombosit dan pembekuan darah, yang berfungsi untuk menyediakan matriks sementara untuk migrasi sel-sel^{14,15} seperti leukosit polimorfonuklear, limfosit, monosit, fibroblas, sel endotel dan sel pericyte.¹⁵ Gumpalan darah terdiri dari semua komponen seluler darah (termasuk sel darah merah dan sel darah putih dan trombosit) dalam matriks serat, plasma, fibronektin, vitronektin, dan trombosporin.¹⁴

Trombosit mensekresikan PDGF, TGF α dan TGF β , yang meningkatkan pembentukan jaringan, sementara agen proinflamasi meningkatkan perekrutan leukosit seperti granulosit dan makrofag ke luka. Selama pembentukan jaringan granulasi, pembuluh darah baru tumbuh ke dasar luka. Jaringan granulasi adalah jaringan ikat lunak yang tervascularisasi dengan baik dengan sel kuncinya adalah makrofag, fibroblas dan endothelium. Sitokin berasal dari makrofag dan fibroblas, seperti IL-1a, IL-1b, IL-8 dan

TNF α mengatur pembentukan matriks fibroblas, yang menggantikan matriks sementara yang disediakan oleh bekuan darah. Selanjutnya terjadi kontraksi luka, reepitelisasi dan angiogenesis. Fase remodeling ditandai dengan fibrilogenesis kolagen dan pengembangan matriks ekstraseluler. Sel dan vaskularitas dari jaringan reparative berkurang sampai akhirnya jaringan granulasi digantikan oleh jaringan parut.¹⁵ Berikut adalah pola penyembuhan setelah berbagai prosedur periodontal:

Scaling, root planing dan kuretase

Pada prinsipnya, kuretase adalah menghilangkan jaringan lunak terinflamasi dengan cara mengeruk dinding gingiva poket periodontal. Bekuan darah akan segera mengisi sulkus gingiva segera setelah kuret,³ margin gingiva nampak merah, berdarah dan tidak melekat pada gigi.¹³ Proses epitelisasi dimulai 2-3 hari setelah kuretase dan sempurna antara 7 – 8 hari setelah perawatan.³ Setelah 2 minggu warna gingiva kembali normal, konsistensi, tekstur permukaan dan kontur serta sudah terjadi adaptasi yang baik dengan permukaan gigi. Kegoyangan gigi dapat meningkat segera setelah perawatan dan perlahan menurun selama satu minggu setelah pembedahan dan hasil terbaik akan dicapai setelah dua minggu.¹³

Gingivektomi, Gingivoplasty

Penyembuhan jaringan periodontal setelah gingivektomi dan gingivoplasty bervariasi

pada tiap orang dan juga bergantung pada teknik operasi yang digunakan, apakah dengan scalpel konvensional, laser ataupun teknik lainnya serta berhubungan dengan besarnya area luka yang terekspos. Bekuan darah terbentuk pada daerah operasi yang kemudian digantikan oleh jaringan granulasi pada hari pertama. Kemudian dengan cepat terbentuk jaringan penghubung yang terepitelisasi setelah 5-14 hari dan epitelisasi sempurna terbentuk setelah 1 bulan.¹³ Penyembuhan luka primer terlihat setelah gingivektomi dan penyembuhan luka sekunder pada gingivoplasty.³

Flap Periodontal

Pada 1 – 2 minggu pertama setelah operasi, stabilitas flap hanya didapatkan dari penjahitan bedah saja. Flap rentan lepas karena hanya terisi dengan bekuan darah. Karena itu, trauma mekanis dan tekanan harus dihindari saat control, setelah 4 – 5 minggu telah terjadi perlekatan yang baik dengan jaringan dibawahnya.¹³ Pada *partial thickness flap*, epitel junctional akan terbentuk kembali pada akhir minggu ke dua. Osteogenesis yang menghasilkan osteoid pada ruang sumsum tulang alveolar dimulai hari ke-6 dan pemulihan dentogingival junction dari puncak tulang alveolar akan sempurna pada akhir minggu ketiga. Sementara pada *full thickness mucoperiosteal flap*, tanda-tanda bukti proliferasi sudah terlihat pada hari ke-4, dan pada hari ke-10 akan terlihat aposisi tulang baru pada

permukaan ligamentum periodontal, sumsum tulang dan tulang alveolar. Pematangan jaringan ikat dan remodeling tulang akan dominan terlihat dari minggu ke empat sampai akhir bulan ketiga setelah operasi.³

Hubungan Perubahan Perilaku Akibat Stres dengan Penyembuhan Luka Jaringan Periodontal

Stres dapat mempengaruhi penyembuhan luka melalui jalur fisiologis maupun perilaku individu dalam mengatasi stres. Stres psikologis berhubungan dengan aktivasi hipotalamus-hipofisis-adrenal dan aksis simpatik-adrenal-medula. Peningkatan produksi glukokortikoid dan katekolamin dapat secara langsung mempengaruhi beberapa komponen penyembuhan luka. Beberapa penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa stres fisiologis dapat memperlambat fase inflamasi pada awal penyembuhan luka.⁹

Penelitian oleh Wimmer dkk, 2005 menyimpulkan bahwa perilaku mengatasi stres secara pasif memperlihatkan respon yang buruk terhadap terapi periodontal non-bedah.¹⁶ Individu dengan stres yang lebih besar cenderung mengalami peningkatan konsumsi alkohol dan tembakau serta mengalami gangguan tidur dan memilih diet yang buruk yang berdampak pada proses penyembuhan fisiologis. Merokok berhubungan dengan penyembuhan yang lambat,⁹ serta terkait dengan penyakit periodontal destruktif, kehilangan tulang

alveolar dan respon buruk terhadap terapi periodontal melalui peningkatan regulasi sekresi monosit PGE2 yang dimediasi LPS oleh nikotin.¹⁷ Merokok juga terbukti merusak sintesis kolagen dan meningkatkan kadar matrix metalloproteinase-8 pada luka, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak merokok.⁵

Gangguan tidur dapat mengurangi hormon pertumbuhan,^{5,9} sehingga mengurangi respon perbaikan jaringan,⁵ serta kurangnya asupan glukosa, protein dan vitamin tertentu dapat menghambat proses penyembuhan.⁹ Oleh karena itu, perubahan perilaku kesehatan akibat stres dapat menjadi faktor sekunder yang menunjukkan korelasi antara stres dengan gangguan respon penyembuhan dan mempengaruhi respon imun individu.^{5,15}

Kebiasaan mengkonsumsi alkohol bagi sebagian individu yang dianggap merupakan cara singkat untuk lari dari masalah justru dapat membuat stres baru yang lebih kuat (*exacerbate*) dan ansietas (*anxiety*). Dengan peningkatan rasa tidak nyaman dan tidak bisa tertolong, stres dan ansietas menjadi lebih intensif. Mengkonsumsi alkohol setiap hari menyebabkan sangat rendahnya aktivitas limfosit *natural killer* (sel NK) dan rusaknya kromosom dalam limfosit. Sehingga antigen tidak dapat tertanggulangi dengan baik dan cepat. Konsumsi alkohol berlebihan terkait dengan meningkatnya resiko klinis kerusakan perlekatan jaringan dan resiko perdarahan gingiva, namun ditemukan bahwa tidak ada hubungan mengkonsumsi alkohol secara

berlebihan dengan berat dan kejadian merusak tulang alveolar.¹⁸

Wimmer, dkk pada penelitiannya, menyimpulkan bahwa pasien dengan mekanisme koping pasif, menunjukkan respon yang buruk terhadap terapi periodontal non-bedah, sementara pasien dengan mode koping stres aktif memiliki riwayat penyakit yang lebih ringan dan hasil terapi yang lebih baik.¹⁶

Pengaruh Stres Terhadap Mekanisme Fisiologis Tubuh dalam Proses Penyembuhan Luka

Psikologikal stres dapat menghambat penyembuhan luka dengan mempengaruhi respon imun host.¹ Stres dapat memodifikasi respon imun *host* dengan menyebabkan peradangan melalui mekanisme yang kompleks. Proses ini melibatkan interaksi genetik, saraf, endokrin dan imun. Berdasarkan penelitian dari hewan dan manusia, stres mempengaruhi sistem kekebalan tubuh dalam berbagai cara. Stres meningkatkan hormon neuroendokrin, seperti glukokortikoid dan ketokolamin. Aktivasi hormon-hormon ini berdampak negatif pada fungsi kekebalan tubuh, termasuk pengurangan populasi limfosit, proliferasi limfosit, aktivitas sel *natural killer* dan produksi antibodi dan aktivasi ulang infeksi virus laten. Aksis limbik-hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf simpatik adalah jalur saraf utama yang diaktivasi oleh fisik (patogen dan toksik) dan stressor

psikologis.⁶ Produksi glukokortikoid yang diinduksi oleh stres secara efektif menurunkan produksi sitokin di daerah luka. Peningkatan glukokortikoid oleh karena stres dapat menekan produksi IL-1 β , TNF- α dan PDGF (*Platelet-derived growth factor*) yang diperlukan pada tahap awal penyembuhan luka.⁹

Peningkatan kadar kortisol dan epinefrin dapat mengganggu homeostasis dan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit melalui berbagai mekanisme. Kortisol yang diproduksi oleh korteks adrenal, dapat memberikan efek antiinflamasi dan immunosupresif yang kuat. Pemberian kortisol dalam jumlah yang besar dapat mengurangi respon peradangan dan penggunaan glukokortikoid topikal memperlambat proses penyembuhan luka pada kulit.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Ebrecht dkk, 2003, menunjukkan bahwa kelompok yang mengalami penyembuhan lambat, menunjukkan tingkat stres yang lebih tinggi serta kadar kortisol yang lebih tinggi. Disimpulkan bahwa terdapat pengaruh besar antara stres dengan penyembuhan luka dan kadar kortisol yang meningkat memegang peranan penting didalamnya.¹⁵ Johansen, dkk. 2006, menemukan bahwa wanita dengan depresi dan kelelahan yang berhubungan dengan stres memiliki lebih banyak plak dan gingivitis dan tingkat IL-6 dan kortisol yang lebih tinggi dalam GCF (*Gingival Crevicular Fluid*).¹⁹ Sejalan dengan review oleh Izat M. dkk, 2019 yang

menyebutkan bahwa stres dan depresi dapat meningkatkan hormon kortisol yang dapat mempengaruhi kesehatan periodontal pada individu.²⁰

Salah satu faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam penyembuhan luka periodontal adalah bFGF (*basic Fibroblast Growth Factor*) sebagai faktor utama dalam regenerasi ligamen periodontal, yang dapat bekerja pada proliferasi sel, diferensiasi dan angiogenesis. Penelitian pada hewan, menunjukkan bahwa aplikasi bFGF secara topikal dapat mendorong penyembuhan dan regenerasi periodontal. Zhao, dkk (2012) melakukan penelitian pada tikus yang diinduksi periodontitis dan diberi stressor, menunjukkan bahwa selain mengalami penurunan berat badan, perubahan tingkah laku, kehilangan tulang alveolar, kehilangan perlekatan, juga terjadi peningkatan IL-1 β dan TNF- α . Tikus yang diberi stressor juga mengalami penurunan bFGF serta pemulihan dari ekspresi bFGF terbukti lebih lambat dibanding tikus yang tidak stres. Sehingga Zhao, dkk menyimpulkan bahwa stres psikologis dapat menunda penyembuhan periodontal melalui penurunan regulasi ekspresi bFGF.¹

Penelitian oleh Yang, dkk melaporkan bahwa stres menurunkan kadar IL-8 dan IL-1 α yang berperan penting untuk proses penyembuhan luka.²¹ Selain mengganggu penyembuhan luka, stres psikologis juga menurunkan kadar hormon pertumbuhan (GH) dalam cairan luka. Hormon pertumbuhan mempercepat

penyembuhan luka karena membantu pembentukan jaringan granulasi dan kekuatan biomekanis luka. Berbagai pengaruh biologis dari hormon ini dimediasi oleh sistem faktor pertumbuhan seperti insulin (*insulin-like growth factors/IGF*) yang juga sebagai salah satu mekanisme aksi hormon pertumbuhan. Sistem ini menstimulasi fibroblast dermal untuk mensintesis kolagen, glikosaminoglikan dan proteoglikan di sekitar area luka. Area luka tersebut neutrophil yang menepi dan berkumpul berperan membersihkan (*disinfection*) area luka dan mempercepat re-epitelialisasi. Stres psikologis menyebabkan supresi ekspresi gen untuk neutrophil yang keluar ke tempat luka sehingga kualitas dan kuantitas neutrophil ini menurun atau rendah. Hal tersebut diatas menjelaskan penyembuhan menjadi lebih lama.¹⁸

SIMPULAN

Stres psikososial dapat menghambat penyembuhan luka periodontal, baik melalui perubahan perilaku akibat stres maupun melalui jalur fisiologis dimana stres dapat mempengaruhi penyembuhan dengan cara menurunkan respon imun host.

REFERENSI

1. Zhao YJ, Li Q, Cheng BX, Zhang M, Chen YJ. Psychological stress delays periodontitis healing in rats: The involvement of basic fibroblast growth factor. *Mediators Inflamm.* 2012;p. 3 - 11.
2. Vettore M, Quintanilha RS, Monteiro Da Silva AM, Lamarca GA, Leão ATT. The influence of stress and anxiety on the

- response of non-surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol*. 2005;32(12):1226–35.
3. Prabhu P, Julius A, Elumalai M, Prabhu MN. Wound healing in periodontics. *Biosci Biotechnol Res Asia*. 2014;11(2):791–6.
 4. Kloostra PW, Eber RM, Inglehart MR. Anxiety, Stres, Depression, and Patients' Responses to Periodontal Treatment: Periodontists' Knowledge and Professional Behavior. *J Periodontol*. 2007;78(1):64–71.
 5. Boyapati L, Wang HL. The role of stres in periodontal disease and wound healing. *Periodontol 2000*. 2007;44(1):195–210.
 6. Warren KR, Postolache TT, Groer ME, Pinjari O, Kelly DL, Reynolds MA. Role of chronic stres and depression in periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2014;64(1):127–38.
 7. Kloostra PW, Eber RM, Wang H-L, Inglehart MR. Surgical Versus Non-Surgical Periodontal Treatment: Psychosocial Factors and Treatment Outcomes. *J Periodontol*. 2006;77(7):1253–60.
 8. Bathla M, Chandna S. Stres and Periodontium: A Review of Concepts. *J Oral Heal Community Dent*. 2010;4(Spl):17–22.
 9. Gouin JP, Kiecolt-Glaser JK. The Impact of Psychological Stres on Wound Healing: Methods and Mechanisms. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2011;31(1):81–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.010>
 10. Cole-King A, Harding KG. Psychological factors and delayed healing in chronic wounds. *Psychosom Med*. 2001;63(2):216–20.
 11. Sabbah W, Gomaa N, Gireesh A. Stres, allostatic load, and periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):154–61.
 12. Larjava H. Oral Wound Healing: An Overview. *Oral Wound Heal Cell Biol Clin Manag*. 2013;1–10.
 13. Pippi R. Post-surgical clinical monitoring of soft tissue wound healing in periodontal and implant surgery. *Int J Med Sci*. 2017;14(8):721–8.
 14. Polimeni G, Xiropaidis A V., Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontol 2000*. 2006;41(1):30–47.
 15. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stres and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(6):798–809.
 16. Wimmer G, Köhldorfer G, Mischak I, Lorenzoni M, Kallus KW. Coping With Stres: Its Influence on Periodontal Therapy. *J Periodontol*. 2005;76(1):90–8.
 17. Giannopoulou C, Kamma JJ, Mombelli A. Effect of inflammation, smoking and stres on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*. 2003;30(2):145–53.
 18. Nurul D. Peran stres terhadap kesehatan jaringan periodonsium. Juwono L, editor. Jakarta: EGC; 2010. 5-6,54-55 p.
 19. 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 Stres-Related Depression and Exhaustion. *J Periodontol*. 2006;77(8):1403–9.
 20. Izat WOAM, Adam MA, Tahir H. The relationship between stres, depression, cortisol and chronic periodontitis: systematic review. *Makassar Dent J*. 2019;8(2):73–8.
 21. Yang E V., Bane CM, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Glaser R. Stres-related modulation of matrix metalloproteinase expression. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1–2):144–50.