

## Distress Potentially Causing The Oral Cavity Diseases

Zahreni-Hamzah\*

\*) Dental Biomedik, FKG Universitas Jember Korespondensi: Perum Gunung Batu G-18, Jember; 68121; Indonesia

Correspondece: [zahreni.hamzah@gmail.com](mailto:zahreni.hamzah@gmail.com)

### Abstract

**Background.** Distress is the negative stress caused by various factors that harm the body. Distress is a complex and dynamic process of the body systems that involve various complex systems in various levels. Distress response preceded by changes in homeostasis. If the body is unable to control the stability of homeostasis through various mechanisms, there will be various diseases in the body, including the oral cavity. **Purpose.** The aims of this paper are explaining the impact of distress on the oral cavity diseases. **Discussion.** Distress works through activation of HPA axis, which further activates the changes of behavior, and activates neurohormonal-neurotransmitter systems to regulate homeostatic of oral cells and tissues, as well as activate the immune responses to cope with the aggressive agents that cause oral diseases. **Conclusion.** Distress may cause oral diseases. Effect of distress in oral cavity are tooth mobility, tooth loss, bruxism, recurrent aphthous stomatitis/RAS (mouth, tongue, buccal mucosa), pain hypersensitivity, absorption of alveolar bone, xerostomia, halitosis, recurrent aphthous stomatitis/RAS, herpes labialis, oral lichen planus/OLP, and many other. To prevent the onset of the oral disease, anamnesis needs to be done correctly, in order to the diseases are not more severe.

**Keywords:** Distress, HPA axis, homeostatic, oral cavity diseases

### Pendahuluan

Saat ini telah diketahui bahwa terdapat hubungan yang erat antara pikiran dan tubuh. Segala jenis stimulus yang membahayakan tubuh (stressor) akan diolah oleh otak sebagai *stress-perception*, yang selanjutnya menginduksi *stress-respons* pada berbagai sel tubuh. *Stress-perception* merupakan pemandu yang menjaga agar respon yang dihasilkan tetap sesuai dengan stimulusnya.<sup>(1)</sup> *Stress-perception* akan membangkitkan serangkaian sistem Psiko-NeuroEndokrino-Imunologi, terutama melalui: *Hypophyseal-Pituitary-Adrenal axis*/aksis HPA dan sistem syaraf simpatis, melalui komunikasi inter-, antar-sel, dan sel-ECM (ekstra selular matriks).

Kualitas dan kuantitas stresor akan dinilai secara cermat melalui berbagai sistem neurohormonal-neurotransmitter dan sinyal biokimiawi untuk mengatur strategi dalam mempertahankan keseimbangan/homeostasis lingkungan interna. Homeostasis adalah keseimbangan dinamik lingkungan internal yang memungkinkan darah dan konstituen jaringan memiliki nilai-nilai yang tetap dalam kisaran normal. Semua sistem organ

berkontribusi untuk homeostasis, termasuk jaringan rongga mulut. Mekanisme homeostasis diatur oleh otak, terutama oleh hipotalamus, yang bila terangsang akan mengkoordinasi aktivitas berbagai organ tubuh, baik melalui sistem syaraf dan hormon (mengatur sistem tubuh secara umum), atau melalui pengaturan mekanisme sistem umpan balik negatif. Proses ini akan terus menerus terjadi hingga lingkungan dinamis dalam tubuh akan berada dalam kisaran normal. Jika keseimbangan lingkungan interna tidak bisa dipertahankan maka sel, jaringan dan organ tubuh akan berubah menjadi patologis.<sup>(2-5)</sup>

Pada kondisi distres (stres yang merugikan tubuh), mekanisme stimulasi aksis HPA dan fungsi *glucocorticoid* (GC)/*Glucokortikoid receptor* (GR) hingga saat ini masih banyak diperdebatkan. Aktivasi aksis HPA dan sistem syaraf simpatis secara bersama dilaporkan menstimulasi pelepasan *corticotropin releasing factor* (CRF), yang berperan dalam stimulasi kelenjar hipofisis untuk menghasilkan *adrenocorticotropin* (ACTH). Adrenocorticotropin selanjutnya menstimulasi korteks adrenal untuk mensekresi hormon stres, glukokortikoid/kortisol; dan menstimulasi medula adrenal untuk melepaskan katekolamin (adrenalin, nor-adrenalin, dopamin).<sup>(2-4)</sup> Kortisol akan mengikat reseptor glukokortikoid (NR3C1), yang kemudian mentranslokasi ke dalam inti sel, baik mengikat *glukokortikoid response element*/GRE pada gen targetnya atau berinteraksi dengan faktor transkripsi lainnya, seperti NF- $\kappa$ B.<sup>(5-7)</sup> Glukokortikoid bersifat immunosupresif, yang berkaitan dengan gangguan akses leukosit ke daerah radang, penurunan respon inflamasi, dan penurunan fungsi dan produksi sitokin.<sup>(8-12)</sup>

Dengan demikian, dapat dipahami bahwa distres dapat berperan dalam patogenesis berbagai penyakit, termasuk penyakit rongga mulut. Respon stres melibatkan proses adaptif. Selye (1956) mengamati bahwa besar, lama, kontinuitas respons stres dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan penyakit.<sup>(13)</sup> Namun, respon stres pada setiap individu menunjukkan pola yang tidak sama untuk jenis stresor, besar dan lama yang sama. Hal ini diduga berkaitan dengan sistem koping aktif dan kewaspadaan dari setiap individu menghadapi kondisi distres.<sup>(14)</sup> Kajian ini ditujukan untuk menjelaskan hubungan antara distres dan berbagai gangguan/penyakit pada jaringan rongga mulut.<sup>(13-17)</sup> Kelainan tersebut antara lain nyeri di sekitar rongga mulut dan wajah,<sup>(18-20)</sup> kegoyangan gigi dan gigi hilang,<sup>(21)</sup> periodontitis,<sup>(22-26)</sup> *recurrent aphthous stomatitis*/RAS (bibir, mulut, lidah, pipi),<sup>(27-</sup>

<sup>30)</sup>absorpsi tulang alveolar, xerostomia, halitosis, herpes labialis, *oral lichen planus*/OLP, dan beberapa penyakit lain.<sup>(27-31)</sup>

Selain itu, distres juga dapat menimbulkan perubahan perilaku sehat pada individu. Perubahan perilaku akibat distres mengakibatkan timbulnya perilaku negatif, seperti menurunnya frekuensi membersihkan gigi dan mulut, bruxism, merokok, minum minuman keras, dan sebagainya, yang menyebabkan kebersihan dan penyakit dalam rongga mulut menjadisemakin buruk.<sup>(4,15)</sup>

### **Respons Biologis Jaringan Rongga Mulut Terhadap Distres**

Distres berkaitan dengan stimulasi sistem Psiko-NeuroEndokrino-Imun, melalui aksis HPA, *Hypothalamic-Pituitary Thyroid Axis*/HPT, *Hypothalamic-Pituitary Ovarial Axis*/HPO, dan Sistem Syaraf Autonom Simpatis. Sistem syaraf autonom, endokrin dan imun, dapat meregulasi umpan balik yang tepat berdasarkan waktu, amplitudo, durasi, dan sensitivitas terhadap distres. Glukokortikoid dapat menyebabkan berbagai perubahan sinyal inter-, antar-sel, dan ECM-sel, serta menyebabkan perubahan plastik penting dalam otak, termasuk pembentukan sitokin pro-inflamasi, yang memainkan peran penting dalam reaksi peradangan kronis.<sup>(1-5)</sup>

Perubahan set poin biologis yang terjadi sebagai fungsi dari distres kronis, sering disebut sebagai allostasis. Akumulasi beban allostatis, yang didukung dengan predisposisi genetik, paparan patogen, yang didukung dengan perilaku kesehatan yang buruk; dapat menjadi faktor penting yang menyebabkan timbulnya kerusakan jaringan rongga mulut. McEwen menunjukkan bahwa terdapat interaksi yang kuat antara distres, patogen, kerentanan host (baik konstusional maupun genetik), dengan perilaku kesehatan yang buruk.<sup>(13,32)</sup>

Beberapa biomarker sering dipergunakan untuk menilai tingkat distres. Biomarker yang digunakan untuk identifikasi tingkat distres pada sistem saraf, antara lain: adrenalin, noradrenalin, dan dopamin. Biomarker untuk sistem endokrin, meliputi: kortikoid (kortisol, 17-hidroksikortikosteroid dan aldosteron) dalam darah, urin dan saliva, serta ACTH dalam darah. Biomarker untuk sistem kekebalan tubuh adalah jumlah total limfosit dan subsetnya (sel T, sel B dan sel pembunuh alami/NK), immunoglobulin, dan sitokin, seperti interleukin (IL) -1, IL-2, IL-6, *Interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ) dan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ).<sup>(7,10-12)</sup>

## **Penyakit Rongga Mulut Akibat Distress**

Distress dapat menyebabkan beberapa penyakit rongga mulut. Distress dan atau kecemasandilaporkan dapat mengurangi aliran saliva, sehingga rongga mulut kehilangan pelumas dan menjadi kering/xerostomia.<sup>(14-16)</sup> Menurut American Dental Association (ADA) beberapa gejala rongga mulut dapat timbul akibat xerostomia, antara lain: sulit mengunyah; lidah, pipi dan bibir menjadi kering, kesulitan menelan, sakit tenggorokan, sensasi terbakar, suara serak, hidung kering, mukosa mudah mengalami laserasi, dan kesulitan bicara. Selain menurunnya sekresi saliva, obat anti-depresan, anti-psikotik, antihistamin, beta-blocker, relaksan otot, dan pengobatan untuk penyakit kejiwaan (parkinson dan epilepsi), juga dapat menimbulkanmulut kering.<sup>(17)</sup>

McCarthy dan Shaklar pada tahun 1980, mengklasifikasi penyakit psikosomatik dalam rongga mulut digolongkan sebagai berikut: (1) *Penyakit Psikosomatik Oral*, meliputi: liken planus, recurrent aphthous stomatitis/RAS, Glositis, dan stomatitis migrans areata; (2) *Penyakit Oral yang faktor psikologisnyaberperan pada beberapa peran etiologi*, meliputi: Eritema multiforme, pemfigoid membran mukosa, penyakit periodontal kronis; (3) *Infeksi oral yang disertai dengan faktor predisposisi distress emosional*, antara lain: rekuren herpes labialis, nekrotikans gingivitis; (4) *Penyakit Oral yang disebabkan oleh kebiasaan neurotik*, meliputi: Leukoplakia, menggigit mukosa mulut, iritasi fisik /mekanis, perubahan struktur gigi/penyakit periodontal yang diakibatkan oleh bruxism; dan (5) *Gejala Neurotik Oral*, meliputi: nyeri glossodynia, dysguesia, dan nyeri mukosa. Dengan demikian, faktor psikogenik ditetapkan sebagai faktor penting dalam etiologi lesi/penyakit mukosa mulut tertentu.<sup>(28)</sup>

## **Diskusi**

Tubuh memberi respons terhadapdistrespada jaringan dengan tingkatan yang bermacam-macam Hal ini diduga akibatmekanismeyang dinamis dan kompleksdi dalam sel, antar-sel maupun sel-ECM. Hal ini mempengaruhi sel, jaringan, dan organ dengan cara yang berbeda. Selain itu, tingkat penerimaan sel terhadap stresor, dan perbedaan tingkat pengendalian/ pengontrolan pada tingkat sel dan jaringan yang dimiliki oleh setiap individu juga beragam. Respons stres yang terlalu sering, lama dan tidak memiliki cukup waktu untuk pulih, mengakibatkan sel, jaringan dan organ dapat menjadi terlalu stres, sehingga

dapat menstimulitimbulnya berbagai gejala sensorik dan morfologis yang tidak biasa dan persisten, yang dapat memicu timbulnya suatu penyakit.<sup>(2-4)</sup>

Glukokortikoid /GCmemiliki potensi yang kuat sebagai induser apoptosis pada berbagai jenis sel. Komponen molekul GC dilaporkan dapat memicu jalur kematian, yang dimulai dengan peran ekspresi reseptor glukokortikoid (GR). Apakah mekanismenya melibatkan transactivation atau transrepression, dan bagaimana regulasi gen GC masih belum diketahui dengan jelas. Menariknya, beberapa jenis sel dilaporkan memiliki respon anti-apoptosis terhadap glukokortikoid sebagai bentuk sitoprotektif.<sup>(7,12,14)</sup>

Jaringan ikat lunakmaupun jaringan keras rongga mulut pada kondisi seimbang sangat dinamik. Sel yang berada pada jaringan rongga mulut terus menerus membaca isyarat dari lingkungannya dan menanggapiinya untuk mempertahankan keseimbangan internal/homeostasis.Isyarat dari lingkungan sekitar sel dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah matriks ekstraselular (ECM). Pemeliharaan sifat mekanik dari matriks ekstraselular (ECM) sangat penting untuk kesehatan sel dan jaringan. Proses mechanosensasi sel melibatkan penilaian terhadap sifat mekanik ECM melalui integrin dan sitoskeleton actomyosin, yang diikuti dengan proses mechanoregulasi, yang meliputi deposisi, penataan ulang atau pembuangan ECM untuk mempertahankan bentuk dan fungsi sel dan jaringan secara keseluruhan.<sup>(33)</sup>

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa kortikosteroid, yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi selama distres, memiliki efek immunosupresif penting pada fungsi limfosit dan makrofag. Kortikosteroid juga dapat menurunkan produksi banyak sitokin dan mediator inflamasi, dan mengurangi efek dari beberapa molekul inflamasi pada berbagai jaringan target.<sup>(8)</sup>Sitokin pembawa pesan biokimiawi utama dalam sistem kekebalan tubuh, meliputi: IL-1, IL-10, IL-12 dan *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), yang dapat mengaktifkan aksis HPA dan mengubah aktivitas neurotransmitter di SSP. Sitokin pro-inflamasi, IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  dilaporkan dapat memicu cedera saraf dan kematian sel, sehingga menimbulkan kerusakan bagian tubuh di otak, tetapi keduanya juga berperan penting dalam respon inflamasi. Kerusakan jaringan akibat sitokin pro-inflamasi sangat tergantung pada besar dan durasi respons inflamasi yang timbul. Pada awalnya, mediator

pro-inflamasi bekerja dalam proses inflamasi akut untuk perekrutan sel radang, stimulasi pembersihan jaringan yang rusak atau mati, dan program remodeling jaringan.<sup>(5)</sup>

Pada kondisi distres, glukokortikoid, norepinefrin, epinefrin, dan histamin menghambat sel monosit, makrofag dan sel dendritik memproduksi IL-12 dan TNF- $\alpha$ , namun tidak mempengaruhi produksi IL-10. IL-12 dan TNF- $\alpha$  berfungsi meningkatkan respons Th1 dan imunitas seluler. IL-10 menekan produksi IL-12 dan TNF- $\alpha$ , aktivitas Th1, dan stimulasi Th2, dan respon imun humoral, serta mediator neuroendokrin yang dilepaskan pada kondisi distres dapat menyebabkan supresi respons Th1. Selain efek penghambatan mediator neuroendokrin pada sel Th1, produksi IL-10 juga menghambat aktivitas sel ini. Mekanisme penghambatan sel Th1 menjelaskan pergeseran respon imun dari Th1 ke Th2, yang merusak respon imun seluler terhadap berbagai infeksi dan beberapa tumor yang biasanya dimediasi oleh respon Th1 (Elenkov, et al. 1996; Elenkov, et al. 1999).

Norepinefrin dan CRF dilaporkan memiliki efek penting terhadap perubahan perilaku. Perubahan perilaku negatif pada penyandang distres, menyebabkan peningkatan plak dan penurunan kebersihan rongga mulut, yang mengakibatkan peradangan kronis dalam rongga mulut. Selain itu, peningkatan koloni bakteri beserta produknya, dapat meningkatkan bau mulut yang busuk.<sup>(8)</sup> Perilaku negatif tersebut meliputi: bruxism. Bruxism timbul sebagai kebiasaan parafungsional aktif di malam hari, termasuk mengunyah dan mengoklusikan gigi-gigi secara sadar atau tidak sadar, yang dapat berakibat pada keausan gigi, penyakit periodontal, dan penyakit pada sendi temporo mandibular.

Selain itu, kerusakan yang juga sering muncul berkaitan dengan distres adalah penurunan fungsi kelenjar saliva akibat gangguan stimulasi syaraf simpatis. Gangguan fungsi kelenjar saliva mengakibatkan sintesis saliva menurun dan mulut menjadi kering atau xerostomia. Xerostomia sering dilaporkan berhubungan dengan gangguan psikososial tertentu, terutama kecemasan dan depresi. Bahkan, sebagian besar individu telah mengalami mulut kering selama periode ketegangan syaraf. Faktor psikologis dan psikososial tampaknya memainkan peran penting dalam fenomena *Burning Mouth Syndrome* (BMS)/mulut kering. Xerostomia dilaporkan memicu timbulnya rasa nyeri pada

wajah, sehingga faktor psikogenik dianggap sebagai faktor etiologi yang paling utama dalam BMS.<sup>(31)</sup> Namun demikian, xerostomia juga dapat timbul akibat konsumsi obat psikotropika, obat anti hipertensi, dan lain-lain. Obat ini dikenal dapat meningkatkan serotoninerjik dan/atau mekanisme noradrenergik. Obat tersebut juga memblokir histaminik, kolinergik dan reseptor alpha-1-adrenergik.<sup>(2,3)</sup> Sindrom mulut terbakar pada kondisi orofasial kronis masih banyak yang belum dipahami. Selain itu, kondisi sistemik seperti hiperventilasi juga dapat menyebabkan gejala ini. Bernapas terlalu dangkal dapat menyebabkan kadar CO<sub>2</sub> dalam darah berubah. Perubahan ini dapat menyebabkan gejala yang mirip dengan stres, seperti lidah terbakar dan kesemutan.<sup>(14)</sup>

Gangguan *Temporo mandibular Joint* (TMD) dianggap sebagai gangguan multifaktorial yang dihasilkan oleh berbagai faktor. Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa faktor psikososial juga berperan penting sebagai penyebab gangguan TMD dan tingkat keparahannya. TMD juga dilaporkan berkaitan bruxism, sebagai tanda dari disfungsi psikososial, walaupun identifikasi penyebab TMD secara universal masih kurang dapat dipahami dengan jelas.<sup>(22)</sup>

Gangguan lain akibat distress adalah nyeri wajah atipikal/*atypical facial pain* (AFP). Nyeri wajah atipikal sering dianggap mewakili gangguan psikologis, meskipun tidak ada kriteria diagnostik yang spesifik. Odontalgia atipikal, juga dianggap sebagai varian dari AFP. AFP digambarkan sebagai gangguan nyeri kronis yang ditandai dengan nyeri terlokalisasi pada gigi atau gingiva. Kondisi ini disebut "*phantom tooth pain*" dan didefinisikan sebagai nyeri persisten pada gigi yang mengalami perawatan endodontik, atau daerah tanpa gigi yang tidak dapat dijelaskan. Hasil penelitian terakhir menunjukkan bahwa rasa sakit dalam kasus AFP penyebab utamanya adalah neuropatik atau nyeri psikogenik. Asosiasi Internasional untuk studi rasa sakit mengklasifikasi nyeri psikogenik yang menyakitkan di daerah kepala dan orofasial yang psikogenik, dan tidak disertai rasa sakit akibat gangguan fisik, atau disfungsi otot, dinyatakan berhubungan dengan gangguan psikologis. Meskipun dinamika yang pasti masih belum dipahami dengan baik, namun terdapat hubungan dua arah antara gangguan psikososial dengan AFP.<sup>(18-20)</sup>

## **Kesimpulan**

Distress dapat menyebabkan penyakit mulut. Penyakit akibat distress di rongga mulut antaralain mobilitas gigi, kehilangan gigi, bruxism, stomatitis aftosa rekuren (mulut, lidah, mukosa bukal), nyeri hipersensitivitas, absorpsi tulang alveolar, xerostomia, halitosis, herpes labialis, lisan lichen planus/OLP, dan lainnya. Untuk mencegah dan mengendalikan timbulnya penyakit mulut terkait distress, dokter gigi harus mampu berperan sebagai orang pertama yang mengenali penyakit di rongga mulut akibat distress. Untuk itu, dokter gigi perlu membuat anamnesis dan pemeriksaan dengan benar, cermat, dan lengkap untuk keberhasilan diagnosis, perawatan, dan prognosinya. Selain itu, aktivitas konsultasi perlu ditingkatkan untuk menekan perkembangan penyakit, dan untuk mempercepat penyembuhannya.

## **Pustaka**

1. Putra HT. Psikoneuroimunologi Kedokteran. Ed.2, Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR, Surabaya. 2011.
2. Barrett KE, Susan M, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology, 24<sup>th</sup> Edition. Lange Basic Science. McGraw Hills Medical. New York. 2012.
3. Guyton & Hall. Textbook of Medical Physiology. 11th Ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania. 2006.
4. Everly G. Physiology of stress. 1<sup>st</sup> Ed. Jones and Bartlett Publishers. 2006.
5. Bellavance M. and Rivest S. The HPA – Immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain. *Front. Immunol*, 2014:00136.
6. Poli PS. Komunikasi sel dalam biologi molekular. Jalur sinyal dan Implikasi klinis. EGC. Jakarta. 2010.
7. Krauss G. Biochemistry of Signal Transduction and Regulation. 3rd Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Bayreuth, Germany. 2003.
8. Dunn A.J. The HPA Axis and the Immune System: A Perspective. *NeuroImmune Biology*, 2007;7:3-15
9. Plotnikoff NP, Faith RR, Murgu AJ, Good RA, Cytokines: stress and immunity. 2nd Ed. CRC Press Taylor & Francis group, USA. 2007.
10. Elenkov IJ, Papanicolaou DA, Wilder RL and Chrousos GP. Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications. *Proc. Assoc. Amer. Physic.*, 1996;108:374–381.



11. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(9):359-368.
12. Lv X, Li Q, Wu S, Sun J, Zhang M dan Chen Y. Psychological stress alters the ultrastructure and increases IL-1 $\alpha$  and TNF- $\alpha$  in mandibular condylar cartilage. *Braz J Med Biol Res*, 2012;45(10):968-976.
13. Schneiderman N, Ironson G, and Siegel SD. Stress And Health: Psychological, Behavioral, and Biological Determinants. *Annu Rev Clin Psychol.* 2005; 1: 607–628.
14. Jones JH, Mason DK. Oral manifestations of systemic disease. 2nd edition, W.B.Saunders, 1980:30-60.
15. Aditya A. and Lele S. Association between psychosocial disorders and oral health. *Journal of Dental & Allied Sciences*, 2015; 4(Issue:2) : 84-88.
16. Nagabhushan D, Rao BB, Mamatha GP, Annigeri R, Raviraj J. Stress Related Oral Disorders- A Review. *JIAOMR.*, 2004; 16(03): 197-200.
17. Saini R, Saini S, Saini SR, Periodontal and psychological stress: a dental view. *Android appl journal*, 2010;19(1):66-67.
18. David S. Evaskus, Daniel M. Laskin, A Biochemical Measure of Stress in Patients with Myofascial Pain-Dysfunction Syndrome. *JDR*, September 1972; 51(5) : 1464-1466.
19. Eli I. Oral Pathophysiology- Stress, Pain and Behavior in Dental Clinics. London: CRC Press; 2000:96-97
20. James R, Fricton. Clinical care for Myofacial pain. *Dental Clinics of North America*, 1991; 35(1) :1-25.
21. Hamzah Z, Putra ST, Elyana STP. Impact Psychological and Psycho-Physical Work Distress On Tooth Mobility In Rat Model. *Proceeding International Basic Science Conference, Universitas Jember.* 2016;
22. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR., Carranza FA. *Clinical periodontology.* 11th Ed. Saunders Elsevier, China. 2012; 68-92.
23. Ivica Richter, Iva Vidas, Petar Tureinovie, Relationship of Psychological Characteristics and Oral Diseases with Possible Psychosomatic Aetiology. *Acta Stomat Croat*, 2003; 35-39
24. Sateesh CP, Kumar RS, and Pushpalatha G. Relationship between stress and periodontal disease. *Journal of Dental Sciences and Research*, 2010; 1(issue 1): 54-61.
25. Mahendra L, Mahendra J, Austin RD, Rajasekhar S, Mythili R. Stress as an aggravating factor for periodontal diseases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2011; 5(4):889-893.
26. Sanadi RM, Vandana KL. Stress and its implications in Periodontics- A Review. *JIAOMR.*, 2005; 17(01): 8-10.

27. Kandagal SV, Shenai P, Chatra L, Ronad YAA, Kumar M. Effect of stress on oral mucosa. *Biological and Biomedical Reports*,2012; 1(1) : 13-16 .
28. McCarthy PL and Shaklar G. *Diseases of Oral mucosa*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980; 417-27.
29. Gavic L, Cigic L, Lukenda DB, Gruden V, Pokupec JSG. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus, *J. Oral Pathol Med*, 2014; 43(Issue 6):410–417.
30. Gallo C.B., Mimura M.A.M, dan Norberto Nobuo Sugaya N.N. Psychological Stress and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Clinics (Sao Paulo)*,2009;64(7): 645–648.
31. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral*. 2004; 9(1):1-7.
32. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.*,May 11998;840:33-44.
33. Humphrey JD, Dufresne ER, & Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2014, 15 : 802–812.