투고일 : 2016. 3. 28 심사일 : 2016. 4. 22 / 2016. 9. 23 게재확정일 : 2016. 9. 29

Comparison of Salivary Stress Hormone Levels between Periodontitis Patients and Healthy Subjects in Korea

[1)]Department of Dental Pharmacology, School of Dentistry, Chonbuk National University
[2)]Department of Nursing, Hansei University
[3)]Department of Periodontology, School of Dentistry, Chonbuk National University
[4)]Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital

Sol Lee[1, 4)+], Narae Heo[2, 4)], Seok-Mo Heo[3, 4)*]

ABSTRACT

Comparison of Salivary Stress Hormone Levels between Periodontitis Patients and Healthy Subjects in Korea

[1)]Department of Dental Pharmacology, School of Dentistry, Chonbuk National University
[2)]Department of Nursing, Hansei University
[3)]Department of Periodontology, School of Dentistry, Chonbuk National University
[4)]Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital
Sol Lee[1, 4)], Narae Heo[2, 4)], Seok-Mo Heo[3, 4)*]

Objectives: Periodontitis is multifactorial disease mainly caused by microbial community. Recently, some research has been conducted to find other possible risk factors including stress hormones related to periodontitis. Psychological stress can affect the periodontal health by a variety of biological mechanisms. This study compared the stress hormone levels in healthy subjects and patients with periodontal disease using saliva in order to investigate the association between periodontitis and stress.

Methods: The human saliva was collected from 38 periodontally healthy individuals and 34 patients with chronic periodontitis under Institutional Review Board. Their age was 20-60 years (40.3 ± 10.45). From these samples, determination of salivary levels of cortisol and Dehydroepiandrosterone (DHEA) performed by enzyme immunoassay kit (Salimetrics Europe, Suffolk, UK). The independent t-test and Mann-Whitney test for trend was applied using IBM SPSS statistics version 12.0 Program to analyze statistically significant differences.

Results: Salivary cortisol levels of periodontitis patients were higher than those levels of healthy subjects ($P < 0.001$), while salivary DHEA levels of periodontitis patients were not significantly different ($P = 0.431$). Salivary cortisol/DHEA ratio of periodontitis patients was higher than those levels of healthy subjects ($P < 0.001$).

Conclusions: Our study demonstrates the high levels of cortisol concentrations and cortisol/DHEA ratio in saliva of periodontitis patients than those of healthy subjects. Since cortisol levels and cortisol/DHEA ratio can be significant factors related to the severity of periodontal disease, our study would be helpful for early diagnosis and treatment of periodontal disease.

Key words : Periodontitis, Saliva, Stress hormone, ELISA, Cortisol, Dehydroepiandrosterone (DHEA)

*Corresponding Author
Seok-Mo Heo
Department of Periodontology, School of Dentistry, Chonbuk National University, 567 Baekje-daero, Deokjin-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do 54896, Korea.
Tel : +82-63-250-2018, Fax : +82-63-250-2259, E-mail : neoheo@jbnu.ac.kr
[+]Present address : Sol Lee, School of Life Sciences, Gwangju Institute of Science and Technology, Gwangju, Korea

Ⅰ. 서론

치주염은 세계에서 가장 일반적인 구강 내 만성 질환 중 하나로, 보건복지부 국민건강영양 조사에 따르면 치은염 및 치주 질환은 한국에서 외래 다발성 질환 중 두 번째로 가장 자주 발생하는 질병으로 알려져 있다(Korea Ministry of Health-Welfare, 2013). 치주염은 복잡한 세균 감염에 의해 치아를 지지하는 치주 조직의 손실을 일으키며[1], 이는 구강 내 치태 세균 조절 이상 및 숙주 염증 면역 반응과 연관되어 있다[2]. 또한 이전의 연구에서는 치주질환의 위험도(risk factor)가 연령, 흡연, 전신 질환 및 스트레스 같은 다수의 인자와 연관이 있다는 것을 확인하고 있다[3].

스트레스는 일반적으로 사람이 심리적 혹은 신체적으로 감당하기 어려운 상황에 처했을 때 느끼는 불안과 위협의 감정적 자극과 이에 대한 심리적 반응을 의미한다[4]. 스트레스 반응은 hypothalamus-pituitary-adrenal cortex (HPA) 축 (axis)의 활성화와 시상 하부에서 cortisol과 glucocorticoid 같은 부신 피질 자극 호르몬 방출을 포함한다[5]. 따라서 HPA 축의 기능을 연구하기 위해, 혈액 및 소변을 이용하여 cortisol 수준을 측정하기도 한다[6]. 또 다른 부신 호르몬인 Dehydroepiandrosterone(DHEA)도 우울증 등 정신적 스트레스와 상관관계를 가지며[7], cortisol과 DHEA는 서로 길항작용을 하고있다[8]. 다양한 질병의 원인 및 발병 기전에서 스트레스와 질병과의 밀접한 관계가 알려져 있다[8-10]. 1970년대 후반, 타액 호르몬 변화도 구강 질환의 발병 기전에 영향을 미칠 수 있음이 제안 되었다[9]. 최근에는 치아 우식 및 치주 질환과 스트레스가 같은 각종 구강 질환의 발병이 연관되어 있음이 제시되기도 하였다[10].

스트레스는 생물학적 다양한 메커니즘에 의해 치주 건강상태에 영향을 미칠 수 있다[11]. 스트레스가 심한 경우, 방출된 스트레스 관련 호르몬으로 세균 감염의 가능성이 커지며[12], 점점 치태의 양이 증가하고 숙주 면역력이 감소하면 치주 질환이 가속화 될 수 있다. 타액에는 구강건강에 중요한 역할을 하는 무기질, 유기질, 전해질 및 펩타이드 단백질들을 포함하고 있다. 스트레스는 타액의 분비를 감소시키며, 구강 내 타액이 부족하면 세균 성장에 유리한 환경이 되어[13] 치주 질환을 발생하기 쉬운 조건이 된다. 그러나, 치주염의 스트레스 수준 측정과 관련된 타액연구는 현재까지도 많지 않다. 어떤 타액 스트레스 호르몬이 치주염에 위험 인자로 작용하는지에 대한 정량적 연구가 많지 않으며[14], α-amylase[15], cortisol[1]등 몇몇 스트레스 관련인자에 국한되어 있다. 치아 우식 및 치주 질환 심화도(severity)와 그 타액 수준(level)이 상관관계가 있는지는 거의 밝혀져 있지 않다. 더구나 한국인에서 스트레스와 치주염의 연관성에 대한 선행연구는 알려진 바 없다.

따라서 본 연구에서는 치주염과 스트레스 호르몬 사이의 관계를 조사하기 위해 타액을 사용하여 한국인 치주염 환자와 건강한 사람의 타액 스트레스 호르몬의 수준을 비교하였다. 나아가, 치주염 환자 치주염의 심한 정도에 따라 타액 스트레스 호르몬 수준에 어떠한 차이를 보이는지 분석하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 대상자 선택

본 임상 controlled cross-sectional study(횡단연구)에는 총 72명의 대상자가 참여하였으며, 전북대학교병원 임상연구 윤리심의위원회(Institutional Review Board; IRB)의 승인 하에 이루어졌다(IRB No: 2015-06-010-002). 치주염 환자는 만 20세이상 성인으로 2013년 3월부터 2014년 2월까지 전북대학교 치과병원 치주과에 내원

한 치주염 환자 34명, 건강한 성인 38명을 대조군으로 구성하였다(Fig. 1). 당뇨, 고혈압, 에이즈, 임신, 수유, 3개월내 항생제 투여자는 배제하였다.

2. 대상자 분류

대상자는 치주염 환자들(periodontitis group)과 치주적으로 건강한 사람들(healthy group)로 분류하였다. 임상적인 평가는 탐침 시 출혈(bleeding on probing, BOP), 탐침 깊이(probing depth, PD) 그리고 임상부착수준(clinical attachment level, CAL)을 측정하였다. 모든 평가는 숙련된 치주과 임상의 한 명(S Heo)에 의해 수행되었다. 치주질환 분류는 1999년 세계치주학회 워크샵에서 고안된 치주질환분류체계를 이용하여 다음과 같이 분류하였다[16]. (slight periodontitis[CAL: 1-2mm]; moderate periodontitis[CAL: 3-4mm]; severe periodontitis[CAL: 〉4mm]).

3. 타액 샘플 분석

피험자는 타액 채취 1시간 전부터는 음식을 먹지 않도록 지시되었다. 1시간 내에 음식을 먹은 경우, 피검 전에 물을 이용하여 충분히 가글하여 입안에 남아있는 잔여물을 씻어낸 후, 50ml conical tube에 타액을 채취하였다. 타액은 10분 동안 수집한 총 타액량(volume)을 이용하여 타액 분비율(ml/min)을 측정하였다[17]. 수집한 전체 타액은 원심 분리하여(11,000 × g, 15 min, 4℃) 1.5mL sample tube에 나눠서 실험하기 전까지 -80℃에 보관하였다.

4. 타액 스트레스 수준 분석

수집된 타액으로부터 cortisol과 DHEA의 농도를 측정하기 위해 ELISA kit를 사용하였다 (Salimetrics Europe, Suffolk, UK). 분석은 제조사의 지시에 따라 수행 하였다. 단백질 농도는 μg/mL으로 표현하였다. cortisol의 분석 감도는

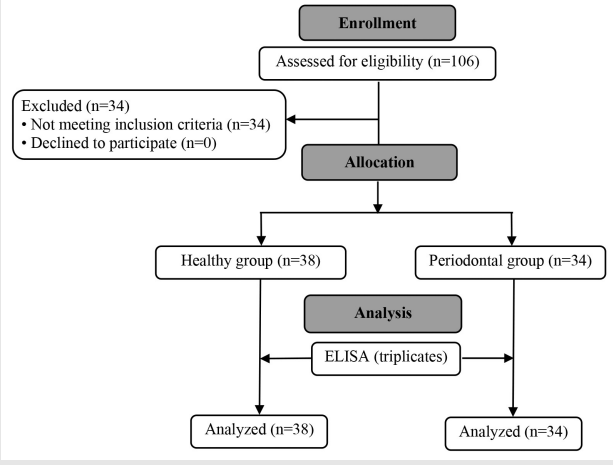

Fig. 1. Study flow diagram.
Study flow diagram of healthy and periodontal group. All participants with the age range of 20-60 years took part in the program under written consent forms. After giving informed consent, patients received a periodontal examination to determine healthy subjects group and periodontal patients group.

0.1-30㎍/mL이며, DHEA의 분석 감도는 0.01-1.0ug/mL 이다. 수집된 데이터는 SPECTRO-starNano(BMG Labtech)로 450nm에서 분석 하였다. 모든 분석은 중복측정 방법으로, 동일 샘플을 3번 반복(triplicates) 분석하였다.

4. 통계 분석

SPSS 통계 프로그램(version 12.0)은 데이터 분석에 사용하였다. 치주염 환자와 건강한 사람 사이에서 cortisol과 DHEA농도를 비교하기 위해 independent t-test와 Whitney U-test를 시행하였다.

Ⅲ. 결과

연구 그룹의 임상적인 특성으로 연령, 성별, 흡연상태, 치주염의 정도 및 타액의 분비율을 조사 하였다(Table 1). 대상자의 연령은 30대 이하가 40명, 40대 14명, 50대 13명 그리고 60대가 5명으로 구성되어있다. 성별은 남자 47명, 여자 25명이며, 흡연자는 29명 비흡연자는 43명이었다. 이 중 38명은 건강한 사람, 10명은 초기 치주염 환자(slight or mild type) 그리고 24명은 중등도 및 심한 치주염 환자(moderate to severe type)였다. 치주적으로 건강한 사람의 탐침 깊이(probing depth, PD) 평균은 2.0±0.7 mm이고 치주염 환자는 4.6±2.3 mm였으며, 임상 부착 수준(clinical attachment level, CAL)의 평균은 각각 -0.6±1.4 mm, 4.4±3.3

Table 1. Demographic characteristics of the study groups.

Characteristics	Categories	Healthy group(number=38)	Periodontitis group(number=34)	p-value
Age(year; mean±SD)		33.9±9.5	46.7±11.4	
Age group, n(%)	〈40	30(78.9)	10(29.4)	
	40-49	5(13.2)	9(26.5)	
	50-59	2(5.3)	11(32.3)	
	60≤	1(2.6)	4(11.8)	n.s
Gender, n(%)	Male	23(60.5)	24(70.6)	
	Female	15(39.5)	10(29.4)	n.s
Smoking, n(%)	Yes	10(26.3)	19(55.9)	
	No	28(73.7)	15(44.1)	n.s
Periodontal severity, n(%)	Healthy	38(100)	0	
	Mild(slight)	0	10(29.4)	
	Moderate to severe	0	24(70.6)	n.s
Periodontal clinical parameters	PD(mm)	2.0±0.7	4.6±2.3	〈0.001
	CAL(mm)	-0.6±1.4	4.4±3.3	〈0.001
	BOP(%)	30.9	67.6	〈0.001
Salivary flow rate (ml/min; mean ±SD)		0.8±0.4	0.7±0.4	n.s

BOP: Bleeding on probing, CAL: Clinical attachment level, PD: Probing depth
SD: Standard Deviation

mm 였다. 탐침 시 출혈(bleeding on probing, BOP)는 치주적으로 건강한 사람이 30.9%였고, 치주염 환자는 67.6% 였다. 타액 분비율(salivary flow rate)은 각각 0.8±0.4 ml/min, 0.7±0.4 ml/min 를 나타냈다.

치주적으로 건강한 사람과 치주염 환자의 타액 스트레스 호르몬 수준을 비교하였다(Table 2). 치주염 환자는 cortisol과 cortisol/DHEA 비율에서 건강한 사람에 비해 높은 수준을 보였으며, 통계적으로도 유의하였다($p<0.001$). 그러나 DHEA의 수준은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 다음으로 치주질환의 분류체계에 의한 치주염의 정도에 따른 스트레스 호르몬의 수준을 비교해 보았다. Cortisol, DHEA, cortisol/DHEA 비율 모두 치주염의 정도에 따른 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

일반적으로 호르몬의 분비는 남성과 여성 사이에 생물학적으로 차이가 있으며[18], 특히 여성의 경우 월경으로 인한 호르몬의 변화가 있을 수 있다. 따라서, 치주적으로 건강한 그룹과 치주염 환자 그룹을 각각 여성과 남성으로 나눠서 타액 호르몬의 수준을 비교해 보았으나 cortisol, DHEA, cortisol/DHEA 비율 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4). 마지막으로 스트레스 호르몬의 수준은 흡연에 영향을 받을 수 있기 때문에[19], 흡연 유무가 호르몬의 수준에 영향을 주는지 조사 하였다. 그 결과 치주적으로 건강한 그룹과 치주염 환자 그룹에서 모두 비 흡연자에 비해 흡연자에서 대체로 스트레스 호르몬 수준이 높은 경향을 보였지만 cortisol, DHEA, cortisol/DHEA 비율 모두 통계적으로는 유의한 차이는 없었다(Table 5).

Table 2. Comparison of salivary stress hormone levels between two groups.

Variables	Groups		p-value
	Healthy group	Periodontitis group	
Cortisol	13.30±3.50	18.00±4.10	<0.001
DHEA	0.18±0.19	0.15±0.11	0.431
Cortisol/DHEA ratio	167.3±249.4	402.8±336.1	<0.001

DHEA: Dehydroepiandrosterone
The values were present as mean±SD.
The units of measurement are nanogram per milliliter (ng/mL).

Table 3. Comparison of salivary stress hormone levels in severity of periodontitis.

Variables	Severity		p-value
	Mild(n=10)	Mod-Severe(n=24)	
Cortisol	35.40±7.40	36.20±7.00	0.777
DHEA	0.16±0.13	0.15±0.11	0.752
Cortisol/DHEA ratio	441.9±451.3	363.6±221.0	0.495

DHEA: Dehydroepiandrosterone
The values were present as mean±SD.
The units of measurement are nanogram per milliliter (ng/mL).

Table 4. Comparison of saliva stress hormone levels between male and female.

Variables	Healthy group		p-value	Periodontal group		p-value
	Male	Female		Male	Female	
Cortisol	13.00±3.50	13.60±3.60	0.612	18.40±3.40	20.40±5.30	0.210
DHEA	0.17±0.12	0.16±0.26	0.677	0.17±0.13	0.23±0.19	0.309
Cortisol/ DHEA ratio	141.1±176.1	207.6±335.8	0.429	392.8±376.0	358.5±352.5	0.595

DHEA: Dehydroepiandrosterone
The values were present as mean±SD.
The units of measurement are nanogram per milliliter (ng/mL).

Table 5. Comparison of saliva stress hormone levels between smoking and non-smoking.

Variables	Healthy group		p-value	Periodontal group		p-value
	Smoking	Non-smoking		Smoking	Non-smoking	
Cortisol	14.30±2.60	12.80±3.70	0.277	19.20±3.10	18.8±5.20	0.800
DHEA	0.23±0.14	0.16±0.20	0.330	0.17±0.12	0.20±0.18	0.621
Cortisol/ DHEA ratio	177.71±135.0	219.3±294.2	0.189	395.0±392.0	367.27±336.38	0.640

DHEA: Dehydroepiandrosterone
The values were present as mean±SD.
The units of measurement are nanogram per milliliter (ng/mL)

Ⅳ. 고찰

오늘날 타액을 진단매체로 이용한 연구가 다양하게 이루어지고 있다[20]. 대타액선과 소타액선의 분비물, 치은 열구액(gingival crevicular fluid, GCF)으로 구성되는 전체 타액(whole saliva)은 구강조직과 치아의 건강상태 유지에 필수적인 다양한 단백질과 펩타이드를 포함한다. 전체 타액은 타액선 분비물 및 치은 열구액(GCF) 이외에도 기관지와 비강분비물, 음식물, 염증이나 혈액에서 기원되는 혈장 단백질(plasmatic protein), 적혈구(erythrocyte), 백혈구(leukocyte), 구강점막 및 면역 세포, 다양한 미생물들을 포함하고 있다[21-23]. 따라서, 이런 다양한 타액 조성이 구강 및 전신건강 상태를 나타내주는 specific biomarker로 이용되고 있다[24]. 예를 들어, 타액성분으로 구강 질환과 스트레스의 관련성을 찾기 위한 몇몇 연구들이 진행되고 있다. 타액 내 단백질의 농도는 혈액이나 소변에서 보다 훨씬 낮은 경향을 보인다는 기존 보고들이 있다[19]. 하지만 스트레스와 관련된 연구에서는 혈장과 소변에서 보다 타액에서 더 다양한 종류의 타액 사이토카인을 검출하였으며, 타액 내사이토카인 농도가 혈액이나 소변에서 보다 높은 농도로 검출될 수 있음을 보고했다[22]. 예를 들어, 스트레스 호르몬인 cortisol의 농도는 혈액보다 타액에서 더 민감하게 발견되며 더 높은 농도로 측정되었다[1]. 또한, 타액 수집은 다른 연구방법에 비해 비 침습적이기 때문에 심리적 스트레스를 감소시키는 경향이 있다[24]. 타액은 소변이나 혈액보다 저장 및 수송 비용 또한 낮은 경향

이 있다. 따라서 타액 성분 분석으로 구강 질환과 스트레스의 관련성을 찾기 위한 시도들이 있었다[25].

치주 질환이 스트레스와 관련이 있음을 나타내는 몇 가지 증거들이 있다. 첫째, 치주 질환은 불안, 우울 등과 같은 내적 심리적 요인에 의해 영향을 받는다[26]. 타액을 이용하여 hypercortisolemia정도를 분석한 결과 스트레스 호르몬인 cortisol이 정상인보다 치주질환 환자에서 더 높게 측정되었다[27]. 둘째, 치주질환은 사고, 취업, 결혼 등과 같은 급작스런 환경적 변화와 관련이 있다. 스트레스와 치주질환과의 관계를 Social Readjustment Rating Scale(SRRS)를 이용하여 분석한 결과 외적, 사회적 스트레스가 치주질환과 통계적으로 유의성을 보였다($p<0.001$)[26]. 셋째, 스트레스는 일반적인 염증성질환 및 치주질환의 발병 기전에 중요한 위험요소(risk factor)가 될 수 있다. 스트레스를 받을 경우 스트레스 호르몬의 분비가 증가하여 면역력을 저하시켜 세균감염의 가능성이 커진다. 이로 인해 치주 질환의 주요 원인이라고 할 수 있는 치태(치면세균막)의 양이 증가하면, 치주질환을 일으키기에 적합한 초기조건을 만들어 주거나, 기존의 치주질환을 악화시키는 환경을 제공하게 된다[12]. 하지만 치주질환 심화도(severity)와 타액 스트레스 호르몬의 정량적 상관관계는 아직 명확히 밝혀진 바 없다.

부신(adrenal glands)에서 만들어지는 cortisol은 주요 glucocorticoid 호르몬이며, 자발적으로 분비되기도 하고 다양한 생화학 물질과 정신적인 자극에 의해 분비되기도 한다[29]. Cortisol분비는 맥박이 뛰는 형태로 분비되는데 오전 8~10시에 최고 수준을 보이고 자정에 최하 수준을 나타낸다. 실제로 타액의 cortisol 수준은 혈액보다 그 수치가 높다는 것을 밝혔다[30]. 타액 내 cortisol의 주요기능은 항 염증작용, 지방대사촉진 glucose생산, 그리고 면역작용 등이 있다[30]. 한편, 타액 내 cortisol은 여러 종류의 육체적인 스트레스와 운동에 의해 증가됨을 보여왔는데, 일반적으로 고통스런 진료 경험이나 심한 운동을 한 후에 cortisol이 증가 한다고 보고 되고 있다[31-33]. 즉 타액 내 cortisol 수준은 정신적인 스트레스에 대한 생리적인 반응을 반영한다. 본 연구 결과에 따르면, 치주염 환자의 타액에서 치주염이 없는 사람보다 높은 수준의 cortisol 농도($p<0.001$)를 확인할 수 있었고, 이는 기존 연구 결과와 동일하다[1].

DHEA역시 부신에서 생성되는 스테로이드 호르몬 콜레스테롤로부터 합성된다. DHEA는 다른 호르몬의 전구물질이 되어 인체 기능 유지에 관여하여 대사와 스트레스를 조절하고, 면역력을 증강시킨다. DHEA는 호르몬 장애, HIV/AIDS, 심장 질환, 우울증, 당뇨병, 염증 질환, 면역 질환 등의 환자에서 낮은 수준으로 발견된다. Cortisol과 DHEA는 반대 효과(opposing effect)를 갖기 때문에, cortisol과 DHEA의 비율(cortisol/DHEA, ratio)이 중요한 분석자료로 쓰인다. 신체의 조절기전을 통해, cortisol과 DHEA의 비율이 서로 균형을 이루고 있다[34]. Cortisol과 DHEA간의 비율은 체내에서 비율이 맞지 않으면 동맥경화, 골다공증, 체중증가 및 면역체계 기능 장애 등으로 이어 질 수 있다[35, 36]. 본 연구에서 DHEA수준을 측정한 결과, DHEA는 평균적으로 치주염 환자가 좀 더 낮은 경향을 보였다. DHEA와 cortisol의 비율은 cortisol의 수준이 높은 치주염 환자에게서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($p<0.001$).

이전 연구에서는 흡연과 스트레스 관련 호르몬 수준의 변화와 관련성이 있는 것으로 알려져 있으며[19], 흡연을 할 경우에는 흡연을 하지 않을 경우보다 스트레스 호르몬의 수준이 높다는 연구결과가 있다[37]. 따라서, 본 연구에서도 스트레스 호르몬과 흡연과의 연관성에 대해 조사한 결과, 치주적으로 건강한 그룹과 치주염 환자 그룹에서 모두 흡연자의 경우 비흡연자보다 평균적으로 cortisol 수준이 높게 나타나는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p>0.05$).

앞으로 더 많은 대상자를 통해 선행적(prospective) 임상 증례 조절(clinical case control) 연구가 필요할 것으로 사료된다.

이번 연구에서는 처음으로 한국인 성인 치주염과 스트레스의 연관성을 타액내 여러 스트레스 호르몬을 통해 분석하였다. 본 연구의 결과, 건강한 그룹에 비해 치주염 환자 그룹의 타액내에서 높은 농도의 cortisol, 낮은 수준의 DHEA 그리고, 유의한 수준의 cortisol/DHEA 비율을 보였다. 따라서 다양한 타액내 스트레스 호르몬의 수준 분석은 치주질환의 조기진단, 예방 및 스트레스 조절관리에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Mesa, F., et al. Catecholamine metabolites in urine, as chronic stress biomarkers, are associated with higher risk of chronic periodontitis in adults. J Periodontol 2014; 85(12): 1755-62.
2. Page, R.C. and K.S. Kornman. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. Periodontol 2000 1997; 14: 9-11.
3. Cronin, A.J., N. Claffey, and L.F. Stassen. Who is at risk? Periodontal disease risk analysis made accessible for the general dental practitioner. Br Dent J 2008; 205(3): 131-7.
4. Lazarus, R.S. From psychological stress to the emotions: a history of changing outlooks. Annu Rev Psychol 1993; 44: 1-21.
5. Chrousos, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med 1995; 332(20): 1351-62.
6. Johannsen, A., N. Bjurshammar, and A. Gustafsson. The influence of academic stress on gingival inflammation. Int J Dent Hyg 2010; 8(1): 22-7.
7. Michael, A., Jenaway, A., Paykel, E.S., Herbert, J. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. Biol. Psychiatry 2000; 48: 989-95.
8. Goodyer, I.M., Herbert, J., Tamplin, A. Psychoendocrine antecedents of persistent first-episode major depression in adolescents: a community-based longitudinal enquiry. Psychol. Med 2003; 33: 601-10.
9. Mandel, I.D. Sialochemistry in diseases and clinical situations affecting salivary glands. Crit Rev Clin Lab Sci 1980; 12(4): 321-66.
10. Mori, E., et al. Comparing older and younger Japanese primiparae: fatigue, depression and biomarkers of stress. Int J Nurs Pract 2015; 21 Suppl 1: 10-20.
11. LeResche, L. and S.F. Dworkin. The role of stress in inflammatory disease, including periodontal disease: review of concepts and current findings. Periodontol 2000 2002; 30: 91-103.
12. Roberts, A., et al. Stress and the periodontal diseases: effects of catecholamines on the growth of periodontal bacteria in vitro. Oral Microbiol Immunol 2002; 17(5): 296-303.
13. Roberts, A., et al. Stress and the periodontal diseases: growth responses of periodontal bacteria to Escherichia coli stress-associated autoinducer and exogenous Fe. Oral Microbiol Immunol 2005; 20(3): 147-53.
14. Kurita-Ochiai T, Jia R, et al. Periodontal Disease-Induced Atherosclerosis and Oxidative Stress. Antioxidants (Basel). 2015; 4(3): 577-90.
15. Yamaguchi, M., Y. Tahara, and S. Kosaka. Influence of concentration of fragrances on salivary alpha-amylase. Int J Cosmet Sci 2009; 31(5): 391-5.
16. Armitage, G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol 1999; 4(1): 1-6.
17. Murugesh J, Annigeri R.G, et al. Effect of yogurt and pH equivalent lemon juice on salivary flow rate in healthy volunteers - An experimental crossover study. Interv Med Appl Sci. 2015; 7(4): 147-51.
18. Merimee, T.J. and S.E. Fineberg. Homeostasis during fasting. II. Hormone substrate differences between men and women. J Clin Endocrinol Metab 1973; 37(5): 698-702.
19. Windham, G.C., et al. Cigarette smoking and effects on hormone function in premenopausal women. Environ Health Perspect 2005; 113(10): 1285-90.
20. Miller, C.S., et al. Current developments in salivary diagnostics. Biomark Med 2010; 4(1): 171-89.
21. Chiappin, S., et al. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. Clin Chim Acta 2007; 383(1-2): 30-40.
22. Chicharro, J.L., et al. Saliva composition and exercise. Sports Med 1998; 26(1): 17-27.
23. de Almeida Pdel, V., et al. Saliva composition and functions: a comprehensive review. J Contemp Dent Pract 2008; 9(3): 72-80.
24. Clements, A.D. and C.R. Parker. The relationship

참 고 문 헌

between salivary cortisol concentrations in ;frozen versus mailed samples. Psychoneuroendocrinology 1998; 23(6): 613-6.

25. Tóthová, L., Kamodyová, N., Cervenka, T., Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. Front Cell Infect Microbiol. 2015; 5: 73.
26. da Silva, A.M., H.N. Newman, and D.A. Oakley. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. J Clin Periodontol 1995; 22(7): 516-26.
27. Mannem, S. and V.K. Chava. The effect of stress on periodontitis: A clinicobiochemical study. J Indian Soc Periodontol 2012; 16(3): 365-9.
28. Croucher, R., et al. The relationship between life-events and periodontitis. A case-control study. J Clin Periodontol 1997; 24(1): 39-43.
29. Ebrecht, M., et al. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. Psychoneuroendocrinology 2004; 29(6): 798-809.
30. Zukowski, ł., Mysliwiec, J., Górska, M. Diagnostics of hypercortisolism - comparison between the clinical usefulness of salivary and serum cortisol measurements. Endokrynol Pol. 2013; 64(4): 263-7.
31. Warren, K.R., et al. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. Periodontol 2000 2014; 64(1): 127-38.
32. Johannsen, A., et al. Dental plaque, gingival inflammation, and elevated levels of interleukin-6 and cortisol in gingival crevicular fluid from women with stress-related depression and exhaustion. Periodontol 2006 7;7(8): 1403-9.
33. Powell, J., et al. Salivary and serum cortisol levels during recovery from intense exercise and prolonged, moderate exercise. Biol Sport 2015; 32(2): 91-5.
34. Rosania, A.E., et al. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. J Periodontol 2009; 80(2): 260-6.
35. Ishisaka, A., et al. Association of cortisol and dehydroepiandrosterone sulphate levels in serum with periodontal status in older Japanese adults. J Clin Periodontol 2008; 35(10): 853-61.
36. Christeff, N., E.A. Nunez, and M.L. Gougeon. Changes in cortisol/DHEA ratio in HIV-infected men are related to immunological and metabolic perturbations leading to malnutrition and lipodystrophy. Ann N Y Acad Sci 2000; 917: 962-70.
37. Shirotsuki, K., et al. Salivary cortisol and DHEA reactivity to psychosocial stress in socially anxious males. Int J Psychophysiol 2009; 72(2): 198-203.