

## 만성 치근단주위 병소조직의 Arachidonic acid 대사에 관한 연구

전북대학교 치과대학 보존학교실

박금순 · 손호현

Abstract

### A STUDY ON ARACHIDONIC ACID METABOLISM OF CHRONIC PERIAPICAL LESIONS

Keum - Soon Park, D. D. S., M. S. D., Ho - Hyun Son, D. D. S., Ph. D.

*Department of Conservative Dentistry, College of Dentistry Chonbuk National University*

This study was executed to measure the biosynthesis of arachidonic acid metabolic products in chronic periapical lesions, to compare the products among periapical granuloma, periapical cyst and chronic periapical abscess, and to understand the pathogenesis of chronic periapical lesions. Tissues from 33 chronic periapical lesions of human teeth were enucleated during endodontic surgery. Large part of each tissue was contained in liquid nitrogen immediately and the other was examined histologically.

In histologically diagnosed 8 cases of periapical granuloma, 9 cases of periapical cyst and 8 cases of chronic periapical abscess, the tissues were homogenated and incubated with  $^{14}\text{C}$ -arachidonic acid. Lipid solvent extracts were separated by thin layer chromatography to be analyzed by autoradiography and TLC analyzer.

1.  $\text{TXB}_2$ , 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  and  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{LTB}_4$ , HETEs, and unidentified product which are metabolic products of arachidonic acid were measured in the tissues of chronic periapical lesions.
2. In all of periapical granuloma, cyst and abscess, the conversion rate of HETEs among all products was the highest ( $P < 0.05$ ), and the percentage of HETEs in total converted products was also the highest ( $P < 0.05$ ).
3. The concentration of each arachidonic acid product was higher in chronic periapical abscess than in periapical granuloma and cyst ( $P < 0.05$ ). The concentration of  $\text{TXB}_2$  and HETEs in periapical cyst were higher than in periapical granuloma.
4. The relative amounts of total products from lipoxygenase pathway to those from cyclo-oxygenase pathway were about 7 fold in chronic periapical lesions. There was no difference among periapical granuloma, cyst and abscess ( $P < 0.05$ ). The total amount of products from each pathway were higher in chronic periapical abscess than in periapical cyst and granuloma.

## I. 서 론

치주괴사의 결과, 근관내의 괴사물, 세균 그리고 독소들이 치근단주위조직을 자극하며 그 정도와 노출시간등에 따라 치근단 주위조직은 염증과 면역반응을 일으키며 정상조직이 파괴되고 육아성 조직으로 대체된다. 이 육아성 조직은 조직의 병리조직학 특성에 따라 치근단 육아종, 치근단 낭종, 만성 치근단 농양으로 구분되며 각 질환에서 나타나는 염증 및 면역세포는 만성 치근단 농양의 경우 병소의 주변에서는 lymphocyte와 plasma cell이, 중심부에서는 polymorphonuclear leukocyte(PMNL)가 나타나고, 치근단 육아종의 경우 lymphocyte, plasma cell, PMNL 외에 mast cell, macrophage, foreign-body giant cell등이 나타나며, 치근단 낭종의 경우에도 lymphocyte, plasma cell, PMNL등이 나타남이 알려져 있다<sup>1-8)</sup>. 이들의 존재는 만성 치근단 주위조직 병소의 발생과 진행에 있어 많은 비 특이성 염증 매개물과 특이성 면역반응<sup>9)</sup>이 관여하고 암시한다.

비 특이성 염증 매개물중 arachidonic acid(AA)는 세포막 Phospholipid에서 유리되어 cyclo-oxygenase pathway를 거쳐 prostaglandins(PGs)와 thromboxanes (TXs)를, lipoxygenase pathway를 거쳐 hydroxy-eicosatetraenoic acids(HETEs)와 leukotrienes(LTs)를 대사산물로 형성하며, 염증과정 중 혈관확장<sup>10)</sup>, 혈관투과성 증가<sup>11)</sup>, 골 흡수<sup>12)</sup>, 혈류<sup>13)</sup>, chemotaxis<sup>14)</sup> 그리고 동통<sup>15, 16)</sup> 등에 중요한 역할을 함이 알려져 있다. 그러나 만성 치근단 주위 염증 조직에서 이들 대사산물의 역할은 명확히 밝혀지지 않았으며 다만 Torabinejad 등<sup>17)</sup>에 의해 만성 치근단 주위조직 질환에서 PGs가 중요한 역할을 하고 있다는 설명이 있었고, 사람의 치근단 조직에서 prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)를 검출하였고 Torabinejad 등<sup>18)</sup>은 PGE<sub>2</sub>가 고양이 치근단 조직에서도 골 흡수를 일으킨다고 보고하였다. Kream 등<sup>19)</sup>은 태서의 골에서 보체와 고농도의 PGE<sub>2</sub>를 검출하고 보체의 활성화에 의해 PGE<sub>2</sub>의 합성이 증가되어 골 흡수가 일어난다고 하였다.

치주질환에서 AA의 cyclo-oxygenase에 의한 산물의 형성과 역할에 대해 Goodson 등<sup>20)</sup>, El attar<sup>21)</sup>, Rifkin과 Tai<sup>22)</sup>, El Attar와 Lin<sup>23)</sup>, Hirata 등<sup>24)</sup>, Dewhirst 등<sup>25)</sup>, Ohm 등<sup>26)</sup>, Hirata 등<sup>27)</sup>, Kawamura 등<sup>28)</sup>의 많은 보고가 있으며, lipoxygenase에 의한 산물의

형성과 역할에 대해 Salmon<sup>29)</sup>, Sidhagen 등<sup>30)</sup>, El Attar와 Lin<sup>31)</sup>, El Attar 등<sup>32)</sup>, Meghji 등<sup>33)</sup>의 보고가 있다. 치주질환에서 AA의 cyclo-oxygenase에 의한 산물에 대해 Turker와 Turker<sup>34)</sup>, Hirafuji와 Ogura<sup>35)</sup>, Cohen 등<sup>36)</sup>, Hashimoto 등<sup>37)</sup>의 보고가 있고 lipoxygenase에 의한 산물에 대해 Lessard 등<sup>38)</sup>, Okiji 등<sup>39)</sup>, Okiji 등<sup>40)</sup>, Hashimoto 등<sup>41)</sup>, 손과 이<sup>42)</sup>, 손 등<sup>43)</sup>의 보고가 있다.

그러나 만성 치근단 주위조직 병소에서 AA대사산물의 형성과 역할에 대하여는 상기 보고외에 거의 알려진 바가 없다. 비록 AA대사산물이 급성염증과 밀접한 연관이 있다하나 만성 치근단 주위조직 병소의 병리조직적 표본에서 PMNL이 출현하고 근관내 항원-항체 복합체가 PMNL이 증체하는 기전에 의해 골을 흡수시킨다는 Torabinejad 등<sup>18)</sup>의 보고, leukotriene B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)와 neutrophil의 관계에 대한 Okiji 등<sup>40)</sup>의 보고, 그리고 12-HETE, 5-HETE, LTB<sub>4</sub>가 골 흡수를 자극한다는 Meghji 등<sup>33)</sup>의 보고등으로 미루어 만성 치근단 주위조직 병소에서 AA대사산물의 역할을 간과할 수 없는 것으로 사료되어 본 연구에서는 병리조직학적으로 진단된 치근단 육아종과 치근단 낭종, 그리고 만성 치근단 주위조직 병소의 발생과 진행에 미치는 영향을 연구한 결과 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험대료 및 방법

실험에 사용된 만성 치근단주위병소 조직은 근관 치료학적 판단에 따라 치근단 절제술 또는 치근단 소파술을 시행하는 과정에서 채취하였다. 시술전 각 증례는 임상적, 방사선학적 소견에 따라 치근단육아종, 치근단낭종, 만성치근단농양으로 구분된 상태에서 각각 11예가 선택되었고 시술과 동시 각 적출물의 일부는 H & E 염색의 조직학 표본으로 제작되었고 나머지는 액화질소에 냉동, 보관한 후 arachidonic acid 대사산물의 검출과 측정에 이용되었다. 방사선학적 소견에 따라 치근단육아종, 치근단낭종, 만성치근단 농양으로 구분된 각각의 11예 중에서 조직학적 소견에 의해 질환명이 확인된 경우는 치근단육아종이 8예, 치근단낭종이 9예, 만성치근단 농양이 8예로 나머지는 구분이 불명확하였으며, arachidonic acid대사산물의 검출과 측정에는 질환명이

확인된 경우의 조직만을 사용하였다.

실험에 사용된 시약으로 [ $^{14}\text{C}$ ] - arachidonic acid (51.3m Ci/m mol)는 New England Nuclear 제품을 사용하였고 표준 시약으로써 leukotriene  $\text{B}_4$ ( $\text{LTB}_4$ ), 12 - hydroxy - eicosatetraenoic acid(12 - HETE), 15 - hydroxy - eicosatetraenoic acid(15 - HETE), 5 - hydroxy - eicosatetraenoic acid(5 - HETE), prostaglandin  $\text{E}_2$ ( $\text{PGE}_2$ ), thromboxane  $\text{B}_2$ ( $\text{TXB}_2$ ), 6 - keto - prostaglandin  $\text{F}_{1\alpha}$ (6 - keto -  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ), unlabelled arachidonic acid등은 Sigma Chemical Co. 제품을 사용하였다. 이외의 모든 시약은 특급 시약을 사용하였다.

효소반응 및 AA대사산물의 추출을 위하여 실험 조직은 0.2M Tris - HCl buffer(pH8.0)로 세척한 후 Homogenizer(Con - Torque Eberbach)로 0.2M Tris - HCl buffer(pH8.0)하에서 균질화 하여 12-00 [[(-)] $\chi\chi$ ]로 원심분리한 후 그 상청액을 효소원으로 사용하였다. 이들 모든 과정은  $4^\circ\text{C}$ 에서 5분 이내에 시행하였으며 단백질 함량은 Lowry등<sup>44)</sup>방법에 준하여 측정하였다. 상청액 2ml에  $^{14}\text{C}$  - arachidonic acid (0.2 $\mu\text{Ci}$ )를 주입하여  $37^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 반응시켰으며 acetone 1.5ml로 반응을 종료시킨 다음 acetone은 증발시키고 pH 3.0의 산성 조건하에서 diethyl ether로 추출하였다. Diethyl ether추출 후 ether는 증발시키고 추출물은 chloroform - methanol (2:1)에 녹여 이를 thin layer chromatography (TLC)분리에 이용하였다.

Ether 추출물을 thin layer chromatography plate (Silica Gel  $\text{G}_{60}$  0.25mm thickness,  $5 \times 20\text{Cm}$  pre-coated glass plates)에 점적하여 chloroform - methanol - acetic acid(90:5:2, V:V:V)의 solvent system으로 전개시켰다. Chromatography한 후, 분리된 산물들을 TLC analyzer(Berthold LB 2820 - 1)로 분석하였으며 plate는 X - ray film에 노출하여 1주일 동안 deep freezer에  $-70^\circ\text{C}$ 로 보관한 후 현상하여 비교 확인하였다. 치수조직의 ether 추출물을 chromatography하면서 대사산물의 위치를 비교 확인하기 위해 표준시약을 동시에 전개 시키고 UV lamp (short wave 254nm)로 확인하였다. TLC plate는 사용하기전  $120^\circ\text{C}$ 에서 30분간 건조시킨 다음 식혀서 사용하였으며 TLC plate 끝쪽에서 2.5Cm되는 곳에 출발선을 표시하고 이곳에 점적하여 출발선에서 16.5

Cm되게 전개시켰다. 점적된 TLC plate는 전개통속에 수직방향으로 세워 상승식 전개 방법을 이용하였다.

각 실험 시료로부터 6 - keto -  $\text{PGF}_{1\alpha}$ 와  $\text{PGE}_2$ , HETEs(5 - HETE + 12 - HETE + 15 - HETE),  $\text{LTB}_4$ 등을 확인하고 전환율과 합성량을 측정하고 통계처리 후 만성치근단주위 병소조직간의 차이에 대한 유의성 검증을 하였고, cyclo - oxygenase pathway의 대사산물과 lipoxygenase pathway의 대사산물의 상대적 비율을 평가하였다.

### III. 실험성적

치근단 육아종, 치근단 낭종 및 만성 치근단 농양의 병소조직에서도  $\text{TXB}_2$ , 6 - keto -  $\text{PGF}_{1\alpha}$ 와  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{LTB}_4$ , HETEs를 측정할 수 있었고 AA대사산물 각각의 전환율은 Table 1에 표시된 바, 치근단 육아종과 치근단 낭종에서는 타 산물에 비해 HETEs로의 전환율이 가장 높았으며 ( $P < 0.05$ ), 만성 치근단 농양에서는  $\text{TXB}_2$  그리고 6 - keto -  $\text{PGF}_{1\alpha}$ 와  $\text{PGE}_2$ 에 비해  $\text{LTB}_4$ 와 HETEs로의 전환율이 높았다( $P < 0.05$ ).

Table 2에 표시된 AA대사산물 각각의 합성량은 각 산물 모두 만성 치근단 농양에서 치근단 육아종과 치근단 낭종에 비해 높게 측정되었으며 ( $P < 0.05$ ), 치근단 낭종에서 치근단 육아종에 비해  $\text{TXB}_2$ 와 HETEs가 높게 측정되었다 ( $P < 0.05$ ). Table 3은 전환된 대사산물 전체에 대한 각 대사산물의 백분율을 표시하였으며 각 질환 모두에 HETEs가 차지하는 비율이 높았고 ( $P < 0.05$ ), 만성 치근단 농양에서  $\text{LTB}_4$ 는  $\text{TXB}_2$  그리고 6 - keto -  $\text{PGF}_{1\alpha}$ 와  $\text{PGE}_2$ 보다 그 비율이 높았다( $P < 0.05$ ). Cyclo - oxygenase(C)에 의한 산물 총량과 lipoxygenase(L)에 의한 산물 총량을 비교한 Table 4에서 C산물과 L산물 총량은 만성 치근단 농양의 병리조직에서 치근단 육아종이나 치근단 낭종에 비해 높았으며 ( $P < 0.05$ ), L산물 총량의 경우 치근단 육아종에 비해 치근단 낭종에서도 높았다( $P < 0.05$ ). C산물 총량에 대한 L산물 총량의 비교에서 세 질환 사이에는 유의한 차이를 보이지 않았다( $P < 0.05$ ).

Table 1. Separation of conversion products of  $^{14}\text{C}$ -arachidonic acid in periapical granuloma, periapical cyst and chronic periapical abscess by thin layer chromatography

Conversion products	% Total radioactivity (Mean $\pm$ SD)		
	Periapical granuloma	Periapical cyst	Chronic periapical abscess
TXB <sub>2</sub>	0.26 $\pm$ 0.14	0.42 $\pm$ 0.22	0.68 $\pm$ 0.21
X	0.49 $\pm$ 0.14	0.63 $\pm$ 0.22	1.38 $\pm$ 0.54
6-keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> + PGE <sub>2</sub>	0.31 $\pm$ 0.14	0.40 $\pm$ 0.14	0.81 $\pm$ 0.42
LTB <sub>4</sub>	0.18 $\pm$ 0.08	0.67 $\pm$ 0.21	2.28 $\pm$ 0.78*
HETE <sub>s</sub>	3.33 $\pm$ 1.01*	4.14 $\pm$ 0.59*	6.58 $\pm$ 1.50*

X: Unidentified product

HETE<sub>s</sub>: 5-HETE + 12-HETE + 15-HETE

\* Statistically significant by ANOVA and Scheffe test ( $P < 0.05$ )

Table 2. Concentration of conversion products of  $^{14}\text{C}$ -arachidonic acid (pmol/mg tissue protein/hr)

Experimental tissue	6-keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> + PGE <sub>2</sub>				
	TXB <sub>2</sub>	X	LTB <sub>4</sub>	HETE <sub>s</sub>	
Periapical granuloma	6.60 $\pm$ 2.81	13.15 $\pm$ 3.95	8.35 $\pm$ 3.65	5.27 $\pm$ 2.91	89.22 $\pm$ 24.90
Periapical cyst	17.94 $\pm$ 6.61	28.55 $\pm$ 6.08	18.06 $\pm$ 5.20	31.62 $\pm$ 11.26	205.85 $\pm$ 79.53*
Chronic Periapical abscess	31.36 $\pm$ 10.34*	61.23 $\pm$ 23.42*	36.45 $\pm$ 20.40*	92.26 $\pm$ 42.49*	311.58 $\pm$ 85.04*

X: Unidentified product

HETE<sub>s</sub>: 5-HETE + 12-HETE + 15-HETE

\* Statistically significant by ANOVA and Scheffe test ( $P < 0.05$ )

Table 3. Percentage of each product in total converted products (%)

Conversion products	Periapical granuloma	Periapical cyst	Chronic periapical abscess
TXB <sub>2</sub>	5.54 ± 2.38	6.32 ± 2.71	5.87 ± 1.99
X	10.99 ± 3.04	9.97 ± 2.49	11.61 ± 3.90
6-keto-PGF <sub>1α</sub> + PGE <sub>2</sub>	6.67 ± 1.82	6.33 ± 1.99	6.69 ± 2.70
LTB <sub>4</sub>	4.34 ± 2.41	10.73 ± 3.13	17.58 ± 7.24*
HETEs	72.46 ± 6.00*	66.66 ± 7.24*	58.26 ± 4.28*

X: Unidentified product

HETEs: 5-HETE + 12-HETE + 15-HETE

\* Statistically significant by ANOVA and Scheffe test (P<0.05)

Table 4. Comparison of the total concentration of products from cyclo-oxygenase and lipoxygenase pathways

Experimental tissue	Cyclo-oxygenase products (C)	Lipoxygenase products (L)	L / C ratio
Periapical granuloma	14.95 ± 5.78	97.49 ± 26.26	6.88 ± 2.67
Periapical cyst	35.99 ± 10.24	237.47 ± 87.80 *	7.24 ± 4.21
Chronic Periapical abscess	67.81 ± 26.76 *	409.84 ± 98.10 *	6.57 ± 2.12

pmol / mg tissue protein / hr

\* Statistically significant by ANOVA and Scheffe test (P<0.05)

#### IV. 총괄 및 고안

사람의 만성 치근단 주위조직 병소의 발생과 진행에는 많은 기전이 관여하고 있다<sup>9,45)</sup>. 이들 기전에는 특이성 면역반응과 더불어 vasoactive amine, kinin, complement fragment, arachidonic acid metabolite들 같은 비 특이성 염증매개물이 관계되어

있다. 근관내 피사물이나, 세균 또는 세균성 독소에 의해 자극된 치근단 주위조직은 비 특이성 염증매개물의 유리를 시작하며 이들 자극원이 제거되지 않으면 여러 형태의 면역반응의 결과로 만성 치근단 주위조직 병소를 발생시키고 병리적 진행을 나타낸다. 이들의 관계는 매우 복잡하여 만성 치근단 주위조직 병소가 어느 한 기전에 의해 발생되었다고

할 수 없다. 또한 만성 치근단 주위조직 병소가 치근단 육아종, 낭종 그리고 농양으로 발전하는 정확한 기전은 설명되고 있지 않으며, 이 세 질환의 조직상이 병리조직학적으로 혼재된 경우도 많으므로 이 세 질환의 발생과 진행에는 아직도 연구할 과제가 많다고 사료된다.

이들 중 AA대사산물은 급성염증과 관련되어 중요한 역할을 하고 있음이 알려져 있다. 그러나 만성 치근단 주위조직 병소에도 PMNL이 다수 출현한다는 사실은 만성 치근단 주위조직 병소의 발생과 진행에 AA대사산물의 연관성을 암시하지만 그 연구보고가 미미하여, 본 연구에서 치근단 육아종, 치근단 낭종, 만성치근단 농양 조직으로 부터 이들 대사산물을 검출하고 비교하여 질환의 발생과 진행에 이들 대사산물의 관여를 이해하고자 본 연구를 시행하였다.

AA대사산물인 PGs, TXs, LTs 그리고 HETEs는 여러 조직의 염증에 관여하고 있다<sup>46)</sup>. AA대사에 대한 초기 연구들에서 주된 관심은 cyclo-oxygenase에 의한 산물인 PGs와 TXs에 관한 것이었으며 체내에서 형성되는 주요한 PGs와 TXs는 PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>β, PGI<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>임이 알려졌다. 이중 PGI<sub>2</sub>와 TXA<sub>2</sub>는 불안정하여 염증반응을 야기하는 능력을 측정하기 어려우며<sup>47)</sup> 체내에서는 각각 6-keto-PGF<sub>1α</sub>와 TXB<sub>2</sub>로 전환되어 이들의 측정이 조직의 병리적 상태에 의한 의미를 가짐이 보도<sup>48)</sup>되었다. 또한 lipoxygenase에 의한 산물인 Lts와 HETEs도 염증과 깊은 관련이 있음이 보고<sup>48)</sup>된바, 본 연구에서는 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>와 PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub> 그리고 12-HETE와 15-HETE, 5-HETE를 합한 HETEs의 전환율과 조직내 농도를 측정 비교하였고, 각 질환에서 이들 산물의 구성 그리고 cyclo-oxygenase에 의한 산물 총량과 lipoxygenase에 의한 산물총량을 비교 연구하였다.

본 연구에서는 AA대사산물의 검출과 농도 측정에 thin layer chromatography와 TLC analyzer, autoradiography를 이용하였다. TLC에 의해 검출된 대사산물은 radioactive하기 때문에 in vitro TLC system은 <sup>14</sup>C-AA전구체로 부터 생성된 대사산물의 직접확인과 농도측정이 용이하며 따라서 조직내 대사과정의 활성에 대한 정보를 제공할 수 있는 방법이다<sup>38)</sup>.

본 연구의 결과 만성 치근단 주위병소 조직에서

HETEs로의 전환율이 가장 높았고, 전체 전환된 산물에 대한 구성비도 가장 높았다. Hammarstrom<sup>49)</sup>은 lipoxygenase에 의한 산물은 혈관수축, 혈관누출, 염증세포에 대한 chemotactic effect를 가지며 leucocytes에서 주로 형성된다 하였다. 본 연구에서 특히 만성 치근단 농양에서 HETEs로의 전환이 더 높은 것은 타 질환에 비해 만성 치근단 농양은 더 많은 PMNL를 포함하고 있기 때문으로 사료된다. 본 연구에서 12-HETE, 5-HETE, 15-HETE가 각각 분리되지는 않았다. 이중 12-HETE는 혈소판에 의해 형성된다는 보고<sup>50,51)</sup>가 있으며 Okiji등<sup>39)</sup>은 치수 조직에서는 fibroblasts나 blood vessel cells에서 형성될 수도 있다고 하였고 Morita와 Murota<sup>52)</sup>는 혈소판 응집을 유도한다고 하였다. 12-HETE는 또한 neutrophil chemotactic effect를 가지는 것으로 보고<sup>14,53)</sup>되었으나 5-HETE의 효과가 더욱 강력하며<sup>54)</sup> LTB<sub>4</sub>는 이들 보다 더욱 강력한 neutrophil chemotactic effect를 가진다고 보고<sup>55,56)</sup>되었다. 5-HETE와 LTB<sub>4</sub>는 neutrophil과 eosinophil의 특수한 몇가지 활성만을 선택적으로 강력하게 변화시켜 염증반응에서 특이한 역할을 함이 알려졌다<sup>53)</sup> Stenson과 Parker<sup>57)</sup>는 5-HETE와 12-HETE는 사람 neutrophils의 degranulation을 일으킨다고 보고하였다. Higgs등<sup>58)</sup>은 5-HETE가 강력한 lysosomal enzyme의 유리작용이 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 특히 만성 치근단 농양병소 조직에서 LTB<sub>4</sub>의 전환율이 TXB<sub>2</sub> 그리고 6-keto-PGF<sub>1α</sub>와 PGE<sub>2</sub>보다 유의성 있게 높았다. Hashimoto등<sup>41)</sup>은 치수염시, leucocytes의 수가 증가하면lipoxygenase산물의 합성이 증가한다고 보고하였고 Okiji<sup>40)</sup>등은 LTB<sub>4</sub>는 치수염시 neutrophil침윤과 관계되어 있고 실험적 치수염에서 초기에 LTB<sub>4</sub>는 neutrophil에서 제공된다고 하였다. 또한 PMNL은 LTB<sub>4</sub>를 생성한다는 보고<sup>59)</sup>와 함께 LTB<sub>4</sub>는 PMNL의 migration을 야기<sup>57,60-62)</sup>하며 PMNL이 vascular endothelium에 adhesion을 증진<sup>62,63,64)</sup>시키고, aggregation<sup>60)</sup>과 degranulation<sup>65)</sup>을 촉진시킨다고 보고 되었고 PMNL과 관련된 hyperalgesia<sup>60)</sup>를 일으킴이 알려져 있다. 또한 12-HETE, 5-HETE, LTE<sub>4</sub>는 골 흡수를 자극한다는 Meghji등<sup>39)</sup>의 보고로 미루어 lipoxygenase 대사산물이 만성 치근단 병소의 발생과 진행에 관여하고 있음을 추정할 수 있고 만성 치근단 병소에서 lipoxygenase각 대사산물의 역할에

대한 연구가 더욱 필요하다.

본 연구에서 cyclo-oxygenase 산물인 TXB<sub>2</sub> 그리고 6-keto-PGF<sub>1α</sub>와 PGE<sub>2</sub>도 치근단 육아종이나 낭종에서 보다는 만성 치근단 농양에서 높게 검출되었는데 농양이 육아종이나 낭종보다 활동적인 병소임을 암시한다. 만성 치근단 주위조직 병소에서 골의 흡수는 활동적 감염부위에서 골을 퇴축시켜 직접적인 골 감염을 막고 흡수된 부위에 방어적인 염증세포를 침윤시켜 면연학적 차단층을 형성하여 정상골을 감염으로부터 격리시키는 과정이다. 또한 만성 치근단 주위병소는 염증세포와 더불어 육아성 조직으로 구성되어 있고 이는 일단 자극원이 제거되면 정상조직으로 회복됨을 의미한다. 골의 remodelling은 형성과 흡수과정 사이의 균형에 의해 제어되는데 그 조절은 PTH, vitamin 산물, calcitonin<sup>67)</sup>과 같은 많은 종류의 systemic humoral factor와 cytokine<sup>68)</sup>, growth factor<sup>69)</sup>, 그리고 PGs<sup>70)</sup>같은 국소인자에 의해 이루어진다. 이중 interleukin-1β는 치주인대 fibroblast가 PGE 합성을 증진<sup>71)</sup>시키도록 하며 PGE<sub>2</sub>는 mouse bone-marrow culture에서 osteoclast의 형성을 크게 증진<sup>72)</sup>시키면서 강력한 골흡수를 나타낸다고 하였다. 본 연구에서 임상적으로 좀 더 활동적인 만성 치근단 농양에서 PGE<sub>2</sub>와 6-keto-PGF<sub>1α</sub>의 농도가 증가되었는데 Weideman<sup>73)</sup>과 Samuelsson<sup>74)</sup>에 의하던 macrophage가 PGE<sub>2</sub>와 6-keto-PGF<sub>1α</sub>를 형성한다 하였고 농양에서 macrophage의 출현도를 볼 수 있다. 또한 PMNL도 PGF<sub>1α</sub>를 합성한다는 Zuier와 Sayadoff<sup>75)</sup>, Higgs<sup>76)</sup>등의 보고로 미루어 만성 병소이지만 그 병소에 출현하는 PMNL에 의한 PGE<sub>2</sub>의 농도증가가 예측된다 하겠다. PGE<sub>2</sub>는 골흡수를 일으키며<sup>77)</sup> 염증성 치주조직<sup>20)</sup>과 치주낭액<sup>78)</sup>에서 농도가 상승됨이 보고되었다. 치주질환에서 PGE<sub>2</sub>의 중요성은 beagle dog에서 자연적으로 일어나는 치주조직 파괴가 cyclo-oxygenase 억제제인 flurbiprofen에 의해 억제됨에 의해 입증된다<sup>79)</sup>. 그러나 PGE<sub>2</sub>의 국소주입은 골흡수 보다는 골형성을 증가시킴도 보고<sup>80)</sup>되었고 ibuprofen 같은 PGE 생성억제제는 fracture repair를 억제함도 보고<sup>80)</sup>되었다. 따라서 PGE의 골에 대한 효과는 아직도 논란의 여지가 있다. PGE<sub>2</sub>와 cytokine 특히 IL-1사이에는 조절성 상호작용이 일어난다. IL-1은 결체조직 세포에 의한 PGE<sub>2</sub>의 생성을 촉진한다<sup>82, 83)</sup>. 그러나 PGE<sub>2</sub>는 T-cell

증식을 억제할 수 있고 macrophage에 의한 IL-1생성을 억제한다<sup>84)</sup>. 이러한 작용은 복잡하고 현재까지는 골파괴성 질환에서의 상대적 중요성은 알려져 있지 않다. 골흡수성 매개물로 cytokine 특히 IL-1β, PGE<sub>2</sub>, 세균적 요소 특히 LPS는 염증성 흡수부위에 함께 나타나나, 치근단 주위조직 파괴와 같은 염증성 흡수는 계속적이라기 보다 산발적<sup>85)</sup>이며 상대적 중요성을 평가하기 어렵다. 생리적으로 골은 흡수와 신생골로의 대치가 계속되며 개조되고 있는데 이러한 균형상태가 IL-1β와 다른 cytokine들에 의해 깨어지면 치근단 주위 병소가 발생된다는 견해<sup>86)</sup>로 있다.

본 연구에서 각 질환사이에 cyclo-oxygenase에 의한 산물 총량에 대한 lipoygenase에 의한 산물총량의 비율은 차이가 없었는데 이는 AA대사산물이 관여된 만성치근단 주위조직 질환의 병리적 진행에 큰 차이가 없음을 의미한다고 사료된다.

본 연구는 만성치근단 주위조직 병소에서 AA대사산물을 측정하고, 각 질환사이에 차이를 비교한 연구로 만성치근단 주위병소의 발생과 진행에 AA대사산물의 역할에 대한 보다 깊은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

만성 치근단 주위 병소조직에서 arachidonic acid 대사산물의 합성을 측정하고 치근단 육아종, 치근단 낭종, 만성 치근단 농양에서 이들 대사산물을 비교하여, 이들 대사산물이 만성 치근단 주위조직 병소의 발생과 진행에 미치는 영향을 파악하기 위하여, 총 33예의 만성 치근단 주위 병소조직을 치근단 절제술시 적출하여 병리학적으로 진단된 치근단 육아종 8예, 치근단 낭종 9예, 만성 치근단 농양 8예를 실험하였으며, 조직은 적출 즉시 액화질소에 보관하였다. 각 조직을 균질화 과정을 거쳐 <sup>14</sup>C-arachidonic acid와 함께 배양한 후, 지질 용매에 녹인 추출물을 thin layer chromatography로 분리하고 autoradiograph와 TLC analyzer로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 만성 치근단 주위 병소조직에서도 arachidonic acid 대사산물인 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>와 PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, HETEs 그리고 미확인 산물이 측정되었다.

2. 치근단 육아종, 치근단 낭종, 만성 치근단 농양 모두에서 HETEs로의 전환율이 가장 높았고 ( $P<0.05$ ), 전환된 대사산물 전체에 대한 각 대사산물의 구성비에서도 HETEs가 가장 높았다( $P<0.05$ ).
3. 측정된 각 대사산물의 합성량은 치근단 낭종과 치근단 육아종에 비해 만성치근단 농양에서 높았으며( $P<0.05$ ), 치근단 육아종에 비해 치근단 낭종에서  $TXB_2$ 와 HETEs의 합성량이 높았다( $P<0.05$ ).
4. 치근단 육아종, 치근단 낭종, 만성 치근단 농양 모두에서 측정된 lipoxygenase 산물 총량은 cyclo-oxygenase 산물 총량보다 약 7배 정도 많았으며 질환사이에 차이는 없었다( $P<0.05$ ). 측정된 cyclo-oxygenase 산물의 총량과 lipoxygenase 산물의 총량은 치근단 육아종과 치근단 낭종에 비해 만성 치근단 농양에서 높았다( $P<0.01$ ).

#### 참고문헌

1. Frithiof L. and Hafflund G. : Ultrastructure of the capsular epithelium of radicular cysts. *Acta Odont. Scand.* 24 : 23-24, 1966.
2. Jasim S.M. and Craig G.T. : An ultrastructural study of blood capillaries in the walls of human odontogenic cysts. *J. Dent. Res. Spec Iss* 520(only), 1984.
3. Mathiesen A. : Preservation and demonstration of mast cells in human granuloma and radicular cysts. *Scand. J. Dent. Res.* 81 : 218-219, 1973.
4. Smith G., Smith A.J. and Basu M.K. : Mast cells in human odontogenic cysts. *J. Oral Pathol. Med.* 18 : 274-278, 1989.
5. Stern M.H., Dreizen S. and Mackler B.F. : Isolation and characterization of inflammatory cells from the human periapical granuloma. *J. Dent. Res.* 61 : 1408-1412, 1982.
6. Hunter N. : The interaction of bacterial peptoglycan with macrophages in chronic inflammation. *J. Dent. Res.* 63 : 427-430, 1984.
7. Nair P.N.P. and Schroeder H.E. : Epithelial attachment at diseased human tooth apex. *J. Periodont. Res.* 20 : 293-300, 1985.
8. Bohne W. : Light and ultrastructural studies on human chronic periapical lesions. *J. Oral Pathol. Med.* 19 : 215-220, 1990.
9. Torabinejad M. and Bakland L.K. : Immunopathogenesis of chronic periapical lesions. *Oral. Surg.* 46 : 685-689, 1978.
10. Crunkhorn P. and Willis A.L. : Actions and interactions of prostaglandins administered intradermally in rat. *Br. J. Pharmacol.* 36 : 216-217, 1969.
11. Willoughby D. : Effect of prostaglandins  $PGF_2$  and PGE on vascular permeability. *J. pathol.* 96 : 381-387, 1968.
12. Goodson J., McClatchy K. and Revell C. : Prostaglandin-induced resorption of the adult rat calvarium. *J. Dent. Res.* 53 : 670-677, 1974.
13. Johnston M.G., Hay J.B. and Movat H.Z. : The modulation of enhanced vascular permeability by prostaglandins through alteration in blood flow(hyperemia). *Agents & Actions* 6 : 705-711, 1976.
14. Turner S.R., Tainer J.A. and Lynn W.S. : Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxygenase system of platelets. *Nature* 257 : 680-681, 1975.
15. Houck J.(ed). : Chemical messengers of the inflammatory process. 130-139, Amsterdam Elsevier/North Holland Biomedical press, 1979.
16. Herman A.G. and Moncada S. : Release of prostaglandins and incapacitation after injection of endotoxin in the knee joint of the dog. *Br. J. Pharmacol.* 53 : 465, 1975.
17. Torabinejad M. and Bakland L.K. : Prostaglandins : their possible role in the pathogenesis of pulp and periapical diseases. Part II. *J. Endodn.* 6 : 769-776, 1980.
18. Torabinejad M., Clagett J. and Engel D. : A cat model for evaluation of mechanism of bone

- resorption ; induction of bone loss by stimulated immune complexes and inhibition by indomethacin. *Calcif. Tissue Int.* 29 : 207-214, 1979.
19. Kream B. E., Raisz L. G. and Sandberg A. L. : Activation of serum complement inhibits collagen synthesis in fetal rat bone in organ culture. *Calcif. Tissue Int.* 34 : 370-375, 1982.
  20. Goodson J. M., Dewhirst F. E. and Brunetti A. : Prostaglandin E<sub>2</sub> levels and human periodontal disease. *Prostaglandins* 6 : 81-85, 1974.
  21. El Attar T. M. A. : Prostaglandin E<sub>2</sub> in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins* 11 : 331-341, 1976.
  22. Rifkin B. R. and Tal H. H. : Elevated thromboxane B<sub>2</sub> levels in periodontal disease. *J. Periodont. Res.* 16 : 194-198, 1981.
  23. El Attar T. M. A. and Lin H. S. : Prostaglandins in gingiva of patients with periodontal disease. *J. Periodont.* 52 : 16-19, 1981.
  24. Hirata H., Dohi T., Terada H., Tanaka S., Okamoto H. and Tsujimoto A. : Prostaglandin levels in human and dog oral tissues health and diseased. *Jap. J. Oral Biol.* 25 : 839-841, 1983.
  25. Dewhirst F. E., Moss D. E., Offenbacher S. and Goodson J. M. : Levels of prostaglandin E<sub>2</sub>, thromboxane and prostacucin in periodontal tissues. *J. Periodont. Res.* 18 : 156-163, 1983.
  26. Ohm K., Albers H - K. and Lisboa B. P. : Measurement of eight prostaglandins in human gingival and periodontal disease using high pressure liquid chromatography and radioimmunoassay. *J. Periodont. Res.* 19 : 501-511, 1984.
  27. Hirata H., Dohi, Terada H., Tanaka S., Okamoto H. and Tsujimoto A. : Labelled calcium release from rat mandibles exposed to prostaglandin in vitro. *Archs. Oral Biol.* 28 : 963-965, 1983.
  28. Kawamura K., Dohi T., Tamai K., Shirakawa M., Okamoto H. and Tsujimoto A. : Gingival tissue - produced inhibition of platelet aggregation and the loss of inhibition in streptozotocin - induced diabetic rats. *J. Periodont. Res.* 23 : 87-90, 1988.
  29. Salmon J. A. : Role of arachidonic acid metabolites in inflammatory and thrombotic responses. *Biochem. Soc. Trans.* 15 : 324-326, 1987.
  30. Sidhagen B., Hamberg M. and Fredholm B. B. : Formation of 12L - hydroxyeicosatetraenoic acid(12 - HETE) by gingival tissue. *J. Dent. Res.* 61 : 761-763, 1982.
  31. El Attar T. M. A. and Lin H. S. : Relative conversion of arachidonic acid through lipooxygenase and cyclooxygenase pathways by homogenates of diseased periodontal tissues. *J. Oral path.* 12 : 7-10, 1983.
  32. El Attar T. M. A., Lin H. S., Killoy W. J., Vanderhock J. Y. and Goodson J. M. : Hydroxy fatty acids and prostaglandin formation in diseased human periodontal pocket tissue. *J. Periodont. Res.* 21 : 169-176, 1986.
  33. Meghji S., Sandy J. R., Scut A. M., Harvey W. and Harris M. : Stimulation of bone resorption by lipooxygenase metabolites of arachidonic acid. *Prostaglandins* 36 : 139-149, 1988.
  34. Turker M. N. and Turker R. K. : A study on the peripheral mediators of dental pain. *Experientia.* 30 : 932-933, 1974.
  35. Hirafuji M. and Ogura Y. : Endogenous biosynthesis of prostaglandin I<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub> by isolated rat dental pulp. *Biochem. Pharmac.* 32 : 2983-2985, 1983.
  36. Cohen J. S., Reader A., Fertel R., Beck F. M. and Meyers W. J. : A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> in painful and asymptomatic human dental pulps. *J. Endodont.* 11 : 330-335, 1985.
  37. Hashimoto S., Uchiyama K., Maeda M., Ishitaka K., Furumoto K. and Nakamura Y. : In vivo and in vitro effect of zinc oxide - eugenol

- (ZOE) on biosynthesis of cyclo-oxygenase products in rat dental pulp. *J. Dent Res.* 67 : 1092-1096, 1988.
38. Lessard G. M., Torabinejad M. and Swope D. : Arachidonic acid metabolism in canine tooth pulps and the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J. Endodont.* 12 : 146-149, 1986.
  39. Okiji T., Morita I., Kobayashi C., Sunada I. and Murota S. : Arachidonic acid metabolism in normal and experimentally-inflamed rat dental pulp. *Archs. Oral Biol.* 32 : 723-727, 1987.
  40. Okiji T., Morita I., Sunada I. and Murota S. : The Role of leukotriene B<sub>4</sub> in neutrophil infiltration in experimentally-induced inflammation of rat tooth pulp. *J. Dent. Res.* 70 : 34-37, 1991.
  41. Hashimoto S., Maeda M., Yamakita J. and Nakamura Y. : Effect of zinc oxide-eugenol on leucocyte number and lipoxygenase products in artificially inflamed rat dental pulp. *Archs. Oral Biol.* 35 : 87-93, 1990.
  42. Lee K. and Son H. : Arachidonic acid metabolism in hypersensitive human dental pulp. *J. Korean Aca. Con. Den.* 15 : 153-164, 1990.
  43. Son H., Kim H. and Chang K. : A Comparative study on the arachidonic acid metabolites in human inflammatory dental pulp and periodontal tissues. *J. Korean Aca. Con. Den.* 16 : 165-173, 1991.
  44. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L. and Randall R. J. : Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265-275, 1951.
  45. Torabinejad, M. : The role of immunological reactions in apical cyst formation and the fate of epithelial cells after root canal therapy : a theory. *Int. J. Oral Surg.* 12 : 14-22, 1983.
  46. Ogburn P. L. and Brenner W. E. : The physiologic actions and effects of prostaglandins. 29, Kalamazoo, M. I. Upjohn Co., 1982.
  47. Kuehl F. A. Jr. and Egan R. W. : Prostaglandins, Arachidonic acid and Unflammation. *Science* 20 : 978-984, 1980.
  48. Goodwin J. S. : Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Am. J. med.* 77 : 57-64, 1984.
  49. Hammarstrom S. : Leukotrienes. *A. Rev. Biochem.* 52 : 355-377, 1983.
  50. Hamberg M. and Samuelsson B. : Prostaglandin endoperoxides. Novel transformations of arachidonic acid in human platelets. *Proc. natl. Acad. Sci. U. S. A.* 71 : 3400-3404, 1974.
  51. Nugteren D. H. : Arachidonate lipoxygenase in blood platelets. *Biochem. Biophys. Acta* 380 : 299-307, 1975.
  52. Morita, I. and Murota, S. : The role of 12 lipoxygenase products of arachidonic acid on platelet aggregation. *Adv. PG. TX. LT. Res.* 17 : 219-223, 1987.
  53. Goetzl E. J., Hill H. R. and Gorman R. R. : Unique aspects of the modulation of human neutrophil function by 12-hydroperoxy-5,8,10,14-eicosatetraenoic acid. *Prostaglandins.* 19 : 71-85, 1980.
  54. Goetzl E. J. and Sun F. F. : Generation of unique mono-hydroxy-eicosatetraenoic acids from arachidonic acid by human neutrophils. *J. Exp. Med.* 150 : 406-411, 1979.
  55. Goetzl E. J. and Pickett W. C. : Novel structural determinations of the human neutrophil chemotactic activity of leukotriene B. *J. Exp. Med.* 153 : 482-487, 1981.
  56. Palmer R. M. J., Stepney R. J., Higgs G. A. and Eakins K. E. : Chemokinetic activity of arachidonic acid lipoxygenase products on leukocytes of different species. *Prostaglandins* 20 : 411-418, 1980.
  57. Stenson W. F. and Parker C. W. : Monohydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) induce degranulation of human neutrophils. *J. Immunol.* 124 : 2100-2104, 1980.
  58. Higgs G. A., Palmer R. M. J., Eakins K. E. and Mocada A. : Arachidonic acid metabolism as

- a source of inflammatory mediators and its inhibition as a mechanism of action for anti-inflammatory drugs. *Mol. Asp. Med.* 4 : 275-301, 1981.
59. Borgeat P. and Samuelsson B. : Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leukocytes : structure analysis of novel hydroxylated compounds. *J. Biol. Chem.* 254 : 7865-7869, 1979.
  60. Ford - Hutchinson A. W., Bray M. A., Doig M. V., Shipley M. E. and Smith, M. J. H. : Leukotriene B<sub>4</sub> : a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature* 286 : 264-265, 1980.
  61. Bray M. A., Ford - Hutchinson A. W. and Smith M. J. H. : Leukotriene B<sub>4</sub> : an inflammatory mediator in vivo. *Prostaglandins* 22 : 213-222, 1981.
  62. Camp R. D. R., Coutts A. A., Greaves M. W., Kay A. B. and Walport, M. J. : Responses of human skin to intradermal injection of leukotriene C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> and B<sub>4</sub>. *br. J. Pharmacol* 80 : 497-502.
  63. Dahlen S. E., Bjork J., Hedqvist P., Arfors K. E., Hammarstrom S., Lindgren J. A. and Samuelsson B. : Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules : in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response, *proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 78 : 3887-2891, 1981.
  64. Bjork J., Dahlen S. E., Hedqvist P. and Arfors K. E. : Leukotrienes B<sub>4</sub> and C<sub>4</sub> have distinct microcirculatory actions in vivo. *Adv. PG. TX. LT. Res.* 12 : 1-6, 1983.
  65. Bokoch G. M. and Reed P. W. : Effect of various lipoxygenase metabolites of arachidonic acid on degranulation of polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* 256 : 5317-5320, 1981.
  66. Levine J. D., Lau W., Kwiat G. and Goetz E. J. : Leukotriene B<sub>4</sub> produces hyperalgesia that is dependent on polymorphonuclear leukocytes. *Science.* 225 : 743-744, 1984.
  67. Aubauch G. D., Marx S. J. and Speigel A. M. : *Textbook of Endocrinology*, Philadelphia : W. B. Saunders Co., pp. 932-1031, 1981.
  68. Dewhirst F. E., Stashenko P., Lole J. E. and Tsurumachi T. : Purification and partial sequence of human osteoclast - activating factor : Identity with interleukin 1 - beta. *J. Immunol.* 135 : 2562-2568, 1985.
  69. Tashjian A. H., Jr., Voelkel E. F., Lazzaro M., Singer F. R., Roberts A. B., Derynck R., Winkler M. E. and Levine L. :  $\alpha$  and  $\beta$  human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse calvaria. *Proc. natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82 : 4535-4538, 1985.
  70. Dietrich J. W., Goodson J. M. and Raisz L. G. : Stimulation of bone resorption by various prostaglandins in organ culture. *Prostaglandins* 10 : 231-238, 1975.
  71. Saito S., Ngan P., Saito M., Kim K., Lanese R., Shanfeld J. and Davidovitch Z. : Effects of cytokines on prostaglandin E and cAMP levels in human periodontal ligament fibroblasts in vitro. *Arch. Oral Biol.* 35 : 387-395, 1990.
  72. Akatsu T., Takahashi N., Debair K., Morita I., Murota S., Nagata N., Takatani O. and Suda T. : Prostaglandins promote osteoclast - like cell formation by a mechanism involving cyclic adenosine 3' n 5' monophosphate in mouse bone marrow cell cultures. *J. Bone Min. res.* 4 : 29-35, 1989.
  73. Weidemann M., Peskar B., Rietschel E., Standing H. and Fischer H. : Prostaglandin and thromboxane synthesis in a pure macrophage population and the inhibition by E - type prostaglandins of chemiluminescence. *FEBS Lett* 89 : 136-140, 1978.
  74. Samuelsson B., Ramwell P. and Paoletti R.(eds) : *Advances in prostaglandin and thromboxane research.* 1709-1711, New York : Raven Press, 1980.

75. Zurier R. and Sayadoff D. : Release of prostaglandins from human polymorphonuclear leukocytes. *Inflammation* 1 : 93-101, 1975.
76. Higgs G. A., McCall M. E. and Youlten L. J. F. : A chemotactic role for prostaglandins released from polymorphonuclear leukocytes during phagocytosis. *Br. J. Pharmacol.* 53 : 5349, 1975.
77. Klein D. C. and Raisz L. G. : Prostaglandins : stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology.* 86 : 1436-1442, 1970.
78. Offenbacher S., Odle B. M., and Van Dyke T. E. : The use of crevicular fluid prostaglandin E<sub>2</sub> levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J. Periodont. Res.* 21 : 101-112, 1986.
79. Jeffcoat M. K., Willams R. C. and Wechter, W. J. : Flurbiprofen treatment of periodontal disease in beagles. *J. Periodont. Res.* 21 : 624-633, 1986.
80. Chyun Y. S. and Raisz L. G. : Stimulation of bone formation by prostaglandin E<sub>2</sub>. *Prostaglandins* 27 : 97-103, 1984.
81. Ro S., Sudmann E. and Marton P. F. : Effect of indomethacin on fracture healing in rats. *Acta Orthop. Scand.* 47 : 588-599, 1976.
82. Mizel S. B., Dayer J. M., Krane S. M. and Mergenhagen S. E. : Stimulation of rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activation factor(interleukin 1). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 78 : 2474-2477, 1981.
83. Takakis D. N., Schneeberger G. and Dziak R. : Recombinant interleukin - 1 stimulates prostaglandin E<sub>2</sub> production by osteoblastic cells : synergy with parathyroid hormone. *Calcif. Tissue Int.* 42 : 358-362, 1988.
84. Kundsén P. J., Dinarello C. A. and Strom T. B. : Prostaglandins inhibit post-transcriptional interleukin 1 synthesis by increasing intracellular cyclic adenosine monophosphate. *J. Immunol.* 137 : 3189-3194, 1986.
85. Goodson J. M., Tanner A. C. R., Haffajee A. D., Sornberger G. C. and Socransky S. S. : patterns of progression and regression of advanced periodontal disease. *J. Clin. periodontol.* 9 : 472-481, 1982.
86. Stashenko P. : The role of immune cytokines in the pathogenesis of periapical lesion. *Endod. Dent. Traumatol* 6 : 98-96, 1990.