

치수염의 임상 증상과 치수내 Leukotriene B4의 농도에 관한 연구*

서울대학교 치과대학 보존학교실

임성삼 · 권혁춘 · 윤수한

Abstract

A STUDY ON THE CONCENTRATIONS OF LEUKOTRIENE B4 IN RELATION TO THE CLINICAL SYMPTOM OF PULPITIS IN HUMAN DENTAL PULP

Sung-Sam Lim, D. D. S., Hyuk-Choon Kwon, D. D. S., Soo-Han Yoon, D. D. S.
Department of Conservative Dentistry, college of Dentistry, Seoul National University.

The purpose of this study was to investigate the concentrations of Leukotriene B4 in relation to the clinical symptom of pulpitis in human dental pulp.

Pulps obtained from 3 groups of teeth : normal uninfamed teeth(N=22), asymptomatic teeth with deep caries or large restorations(N=21) and symptomatic teeth with the clinical diagnosis of irreversible pulpitis(N=15). Pulps were dissected from normal uninfamed teeth and extirpated from asymptomatic and symptomatic teeth during routine endodontic treatment and stored in liquid nitrogen(-70°C). The levels of Leukotriene B4 in individual or pooled pulps were measured by radioimmunoassay and the mean levels of each group were compared statistically(Kruskall-Wallis oneway ANOVA test).

The results were as followings :

1. In normal pulp, low levels of Leukotriene B4 were measured.
2. In pulps from asymptomatic and symptomatic teeth had significantly higher levels of Leukotriene B4 than normal pulps($p < 0.01$).
3. The levels of Leukotriene B4 in pulps from symptomatic teeth were significantly higher than those of pulps from asymptomatic teeth($p < 0.01$).

These results suggest that Leukotriene B4 play a cretain role in inflammatory process of dental pulp and have a relationship with clinical symptoms of pulpitis.

* 본 연구는 94년도 서울대학교 병원 지정진료 공동연구비 지원에 의한 결과임.

I. 서 론

염증에 관여하는 비 특이성 매개물에는 histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine, arachidonic acid 대사 산물등이 있다¹⁾. 이들중 arachidonic acid 대사산물은 염증 조직의 세포막 phospholipid에서 유리되어 cyclooxygenase 경로를 통하여 prostaglandins(PGs)와 thromboxane(TXs)을, lipooxygenase 경로에 의하여는 leukotrienes(LTs), Hydroxyeicosanoic acid, hydroperoxyeicosanoic acid 등을 대사 산물로 형성한다^{2,3)}. 이들은 염증 과정중 혈관확장, 혈관 투과성의 증가, 골 흡수, 혈류, 화학 주성(chemotaxis) 그리고 동통에 관여하는 것으로 알려져 있다⁴⁻⁹⁾.

사람과 실험 동물의 염증성 치수¹⁰⁻¹⁵⁾와 치근단 병소¹⁶⁻¹⁷⁾에서 cyclooxygenase 대사 산물들의 농도가 상승함에 대하여 여러 보고가 있다. arachidonic acid의 5-lipoxygenase 대사 산물인 LTB₄는 시험관내와 생체내 모두에서 다형핵 백혈구(polymorphonuclear leukocyte)의 이동을 일으키고^{18,19)} 혈관 내벽에 대한 부착을 증진시키며^{20,21)} 다형핵 백혈구의 응집²²⁾과 탈과립화²³⁾를 유발시킨다. 또한 다형핵 백혈구에 의존하는 과통증 반응(hyperalgesia)²⁴⁾과 superoxide의 생성²⁵⁾을 일으킨다.

arachidonic acid의 lipooxygenase 산물의 염증에서의 역할에 관하여는 많은 보고^{18-24, 26-33)}가 있으나 구강조직 병소 발생에서의 존재나 역할 등에 대한 연구는 많지 않다. Torabinejad 등³⁴⁾은 다형핵 백혈구에 대한 강력한 유인물질(chemotactic agent)이며 동통의 증개물로 보고된 LTB₄의 농도가 동통과 부종을 동반하는 사람의 치근단 병소에서 증상이 없는 치근단 병소보다 월등히 높음을 보고하였다. Okiji 등³⁵⁾은 쥐의 치수에 실험적으로 치수의 염증을 일으켰을 때 LTB₄의 농도가 증가함을 보고하였다. 그러나 사람의 치수염에서 증상의 유무에 따른 arachidonic acid 대사 산물의 농도에 관하여는 PGE₂와 PGF_{2α}에 대한 연구 보고¹²⁾만 있다. 이에 본 연구에서는 치수 염증의 발생과 진행 과정에서 LTB₄의 존재와 역할의 일면을 관찰하기 위하여

증상이 있는 치아와 증상이 없는 치아로부터 치수를 발거하여 방사 면역 측정법(radioimmunoassay)를 이용하여 LTB₄의 농도를 측정, 비교하여 다소의 지견을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 실험 재료 및 방법

1. 실험 재료

본 실험은 서울대학교 병원 치과 보존과에 내원한 환자중 치수염으로 진단되어 근관치료를 시행한 36개의 치아와 대조군으로 구강외과에서 발치한 제3대구치 22개를 실험대상으로 하였다. 실험치아는 정상 치아군(제1군)과 임상 증상이 없는 치아군(제2군, 21개 치아), 임상 증상이 있는 군(제3군, 15개 치아)등 3군으로 분류하였고 각 군의 분류 기준은 다음과 같다.

제1군 : 정상 치아군

우식 병소나 충전물이 없으며 치주질환에 이환되지 않은 제3대구치

제2군 : 임상증상이 없는 치아군

큰 우식병소 혹은 깊은 충전물이 존재하나 근관치료 시행전 임상검사에서는 동통이 없고 치수노출이나 방사선 상에 치근단 병소가 없으며 타진에 과민반응을 보이지 않고 전기치수검사와 한냉검사에 양성반응을 보인 치아

제3군 : 임상증상이 있는 치아군

자발통이나 열 자극에 심한, 오래 지속되는 동통반응을 보이고 치수가 노출되었거나 거의 노출 직전의 상태였고 타진반응이 있고 X-선 상에 치근단 병소는 없었고 전기치수검사와 한냉검사에 양성반응을 보이는 치아

2. 실험방법

1) 치수조직의 준비

정상대조군의 치아는 발거 즉시 치아를 파절시켜 치수를 분리하였고 제2군과 제3군의 치아들은 근관치료 중에 barbed broach나 file을 이용하여 치수를 발거한 후 -70°C의 액화 질소에

실험 전까지 보관하였으며, 예비 실험에서 치수의 양이 너무 적은 경우에는 LTB_4 의 측정이 어려웠으므로 본 실험에 사용 시에는 적은 양의 치수는 2~3개 치아의 치수를 모아서 이용하였다.

2) Leukotriene의 추출

단독 혹은 모아진 치수 조직의 무게(7.4~21.8 mg)를 측정하고 glass homogenizer를 이용하여 3ml의 0.1M phosphate buffer(pH 7.4)와 함께 균질화한 후 원심분리하여 상층액을 취하여 1 ml당 1M HCl 0.25ml을 혼합하였다. 2ml의 methanol과 2ml의 증류수를 순서대로 미리 통과시켜 놓은 C_2 reverse column(Amersham international plc)에 HCl을 혼합한 상층액을 적용시키고 증류수 5ml, 10% ethanol 5ml, petroleum ether(30~40°C) 5ml, methyl formate 5ml의 순으로 계속 씻어낸 다음, methyl formate fraction을 취하여 진공 상태에서 건조시킨 후 방사 면역 측정법에 이용 시까지 -70°C에 보관하였다.

3) LTB_4 농도의 측정

방사 면역 측정법을 이용하여 LTB_4 의 농도를 측정하기 위하여 Leukotriene B_4 [3H] assay system(Amersham international plc)을 사용하였으며 방법은 아래와 같이 kit에 지시되어 있는 대로 시행하였다.

건조된 추출물을 50 μ l의 methyl formate와 450 μ l의 0.1M phosphate buffer에 녹인 다음 polypropylene tube에 녹인 추출물 100 μ l와 [3H] LTB_4 100 μ l, LTB_4 antiserum 100 μ l를 넣었다. 27°C에서 2시간 동안 배양한 후 charcoal suspension 200 μ l를 첨가하고 2000 \times g에서 10분간 원심분리하여 상층액을 취하였다. 이 상층액에 10ml의 scintillation cocktail을 첨가하여 liquid scintillation counter(β -spectrometer, LS 5000 TA, Beckman Co., Germany)에서 1분간 방사능(radioactivity)을 측정하였다.

III. 실험 성적

Scintillation counter에서 CPM(counts per minute)으로 측정된 방사능을 logit plot을 이용하여 작성한 표준 곡선(standard curve)에 대입하여 tube당의 LTB_4 농도를 계산한 후 각 조직의 무게를 나누어 LTB_4 의 농도를 pg/mg wet tissue weight로 표시하였다(Table 1., Fig. 1).

1군, 2군, 3군의 LTB_4 농도는 각각 17.93 ± 12.07 , 28.14 ± 20.67 , 98.68 ± 62.17 pg/mg wet

Table 1. Concentration of LTB_4 in each experimental groups (pg/mg wet tissue weight)

Group 1	Group 2	Group 3
2.7	28.5	58.4
15.8	50.2	104.2
7.6	16.4	89.3
30.2	48.2	70.4
16.3	11.3	167.3
10.9	30.3	60.2
20.1	20.9	32.1
27.7	60.1	182.4
4.8	9.7	16.1
43.2	67.4	206.6
$*17.93 \pm 12.07$	28.14 ± 20.67	98.68 ± 62.17

* : mean \pm S.D.

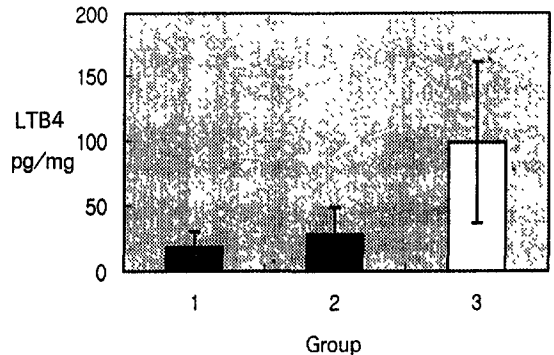


Fig. 1. The mean and standard deviations of concentrations of LTB_4 in each experimental groups

tissue weight였다.

3군간의 LTB_4 농도의 차이를 Kruskal-Wallis의 일원 분산 분석법을 이용하여 분석한 결과 유의한 차이를 보였다($p=0.001$).

각 군간의 비교에서는 1군보다 2군의 LTB_4 농도가 유의하게 높았고($p<0.05$), 2군보다 3군이($p<0.01$), 1군보다 3군($p<0.05$)의 LTB_4 농도가 유의하게 높았다.

IV. 총괄 및 고안

arachidonic acid의 대사 산물인 PGs, TXs, LTs가 염증에 관여함은 많은 연구가들에 의해 입증되었고 치수 염증의 진행 과정에도 관여하는 것으로 알려져 있으나 아직 그 역할이 완전히 이해되지는 못하였다. 염증이 있는 치수에서 arachidonic acid 대사 산물의 농도와 역할에 관하여 Cohen 등¹²⁾은 방사면역 측정법을 이용하여 사람의 치아에서 염증 상태의 치수가 정상 치수보다 PGE_2 의 평균 농도가 상당히 높으며 동통이 있는 경우의 치수는 PGE_2 와 $PGF_{2\alpha}$ 의 농도가 동통이 없는 경우의 치수에서보다 현저하게 높음을 보고하였으며, Lessard 등¹³⁾은 개의 치아에 자극을 가하여 치수 염증을 일으켜 6-keto- $PGF_{1\alpha}$, TXB_2 , LTC_4 의 농도가 정상 치수에서보다 훨씬 증가함을 보고하였다. Hashimoto 등¹⁴⁾은 쥐에 실험적 치수염을 일으켰을 때 PGE_2 , 13, 14-dihydro-15-keto-PG(DHK-PG), TXB_2 의 농도가 정상 치수에 비하여 매우 증가하였고, 또다른 실험³⁶⁾에서 실험적 치수염 유발시 LTC_4 의 농도가 증가함을 보고하였다.

arachidonic acid의 lipooxygenase 산물 중 LTB_4 는 호중구에 대한 강력한 유인 물질이며 포식 세포에 대한 활성화 작용을 하여 염증의 강력한 증개 물질로 보고되었는데 염증 과정에서 생성되는 PGs에서와 같이 동통 기전에 대한 증폭계(amplification system)로 작용하여 과통증반응(hyperalgesia)을 일으킨다.¹⁸⁻²⁶⁾.

본 연구에서는 조직내 LTs의 농도를 측정하기 위하여 방사면역 측정법을 이용하였는데 이 방법은 항원-항체간의 반응에 있어서 특이성(specificity)과 감수성(sensitivity)이 매우

높고 picogram($10^{-12}gm$)까지 측정이 가능하며 표본의 양이 아주 소량인 경우에도 측정이 가능하다^{37,38)}. 본 연구에서는 치수를 적출하기 전까지 치수내에 합성되어 있는 정지 상태의 LTB_4 의 농도를 측정하였다.

임상적인 진단과 실제 치수의 조직학적 상태는 일치하지 않는 경우가 많으나 상태에 대한 어느 정도의 예측은 가능하다. 본 실험에서 사용한 제1군의 치수는 우식이나 충전물이 없고 치주 질환에 이환되어 있지 않았으므로 일반적으로 염증이 없는 상태로 볼 수 있으며³⁹⁾ 실험의 결과에서 낮은 농도의 LTB_4 가 측정되었으므로 비교적 염증에 이환되지 않은 상태로 생각된다. 제2군의 치수는 우식이나 커다란 수복물의 존재, 혹은 치주 질환에 이환되어 있는 경우도 있었으므로 다양한 단계의 만성 염증 상태에 있었을 것으로 생각된다. Bender와 Seltzer⁴⁰⁾는 치아 우식이나 충전물은 존재하나 치주 질환에 이환되어 있지 않은 68개의 치아를 관찰하여 이중 22%만이 염증이 없는 치수 상태였음을 보고한 바 있다. 또한 우식이나 충전물이 있으며 치주 질환이 있는 53개의 치아를 조사한 결과 모두에서 치수가 염증 상태에 있음을 보고하였다. 제2군의 치수는 증상이 없으나 임상적으로는 가역성 치수염 초기 또는 비가역성 치수염으로 진행되기 직전의 상태이거나 조직병리학적으로는 만성적인 염증 상태에 있는 것으로 사료된다. 제3군은 임상적으로 비가역적 치수염으로 진단이 내려진 경우로 동통이 있고 우식으로 인해 치수의 노출이 있거나 거의 노출 직전이었으므로 많은 경우의 치수가 조직병리학적으로 만성으로 존재하던 염증이 급성으로 악화된 상태였을 가능성이 크다. 그러므로 이 군의 치수는 동통이 있으며 조직병리학적으로도 염증 상태에 있을 것이라고 생각된다.

본 연구에서 대조군인 1군에서도 LTB_4 가 측정되었는데 10개의 표본 중 3개에서 다소 높은 농도를 보였고 나머지에서는 낮게 나타났다. 대조군에 이용한 제3대구치는 매복되어 있는 경우와 맹출되어 있는 경우의 차이를 모두 사용하였고 2~3개 치아의 치수를 모아서 LTB_4 의

농도를 측정할 경우도 있었으므로 편차가 컸던 것으로 사료된다. 2, 3군은 모두 1군에 비하여 치수 내의 LTB_4 의 농도가 높게 나타났고 3군에서 2군보다 높은 농도를 보였다. 즉 염증상태의 치수에서 정상 치수보다 LTB_4 의 평균 농도가 높게 나타났고 동통과 타진에 대한 양성 반응이 있는 경우에는 동통이 없는 경우보다 LTB_4 의 농도가 높게 나타났는데 이 결과는 병소의 위치는 다르지만 동통과 부종의 증상이 있는 치근단 병소의 LTB_4 농도가 증상이 없는 치근단 병소내의 LTB_4 농도보다 월등히 높다는 Torabinejad 등의 보고와 일치하였다. 그러므로 LTB_4 가 염증 과정에 관여하며 급성 염증의 증상의 발현에 기여한다고 사료된다.

2군과 3군의 LTB_4 농도는 각 군의 표본이 모두 비교적 큰 편차를 보였는데 이것은 각 치아에서 치수질환의 염증의 진행 정도가 동일하지 않으며 치주 질환에 이환된 정도의 차이 그리고 조직 채취 과정에서 있을 수 있는 조직 손상으로 인해 LT 이 유리되었을 가능 등이 원인으로 생각된다.

염증 과정에서 호중구의 침윤에 LTB_4 가 관여하는 증거는 Brain⁴¹⁾, Klickstein⁴²⁾ 등에 의하여 제시되었고 치수와 치근단 병소에서도 Okiji 등³⁵⁾에 의하여 쥐에 실험적 치수염 유발시에 LTB_4 의 증가와 호중구 침윤의 증가가 동일한 양상으로 나타남이 보고되었으며 Torabinejad 등³⁴⁾은 동통과 부종의 증상을 동반한 급성 치근단 농양에서 LTB_4 의 농도가 증가하며 조직 소견에서 호중구가 우세하게 나타남을 보고하였다. 본 실험에서는 각 치수 조직의 양이 적어 조직 병리학적인 관찰을 동시에 시행하지는 못하였다.

임상적인 증상과 조직학적 특징간에 가진 관계를 규정할 수는 없으나 여러 연구자들의 보고와 본 연구의 결과로 볼 때 LTB_4 가 PG들과 함께 치수의 염증 과정에 관여하며 치수염의 증상에도 관여하는 것으로 사료된다. 앞으로 LTB_4 의 농도 뿐 아니라 조직 소견을 함께 관찰하는 연구와 임상 증상을 더 세분화하여 LTB_4 와의 관계 및 다른 arachidonic acid 대사산물들과의 상호관계나 치수염에서의 역할에 대한

더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

치수 염증에서 arachidonic acid의 대사 산물인 LTB_4 의 역할과 임상증상과의 관계를 알아보기 위하여 제1군(정상 치아군), 제2군(우식이나 충전물이 있으나 증상이 없는 치아군), 제3군(증상이 있는 치아군으로 비가역적 치수염의 진단이 내려진 군)의 3군으로 나누어 각 치아로부터 치수를 분리해 낸 후 방사 면역 측정법을 이용하여 LTB_4 의 농도를 측정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 정상 치아군의 치수(제1군)에서도 저농도의 LTB_4 가 측정되었다.
2. 염증 상태의 치수(제2군, 제3군)는 정상 치수에서보다 LTB_4 의 농도가 유의하게 높았다($p < 0.01$).
3. 동통이 있는 치아의 치수(제3군)의 LTB_4 농도는 증상이 없는 치아의 치수(제2군)보다 유의하게 높았다($p < 0.01$).

이상으로 결과를 미루어 볼 때 arachidonic acid 대사산물의 일종인 $Lekotriene B_4$ 는 치수염의 염증과정 뿐만 아니라 임상증상의 발현과도 밀접한 관계가 있는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Torabinejad M., Eby WC., Naidorf IJ. : Pathogenesis of human periapical lesions. J Endodon., 11 : 479-488, 1988.
2. Lefer A. : Role of prostaglandin-thromboxane system in vascular homeostasis during shock. Circ Shock. 6 : 297-303, 1979.
3. Holyroyd S., Wynn(eds). : Clinical pharmacology in dental practice. St. Louis : CV Mosby., 128-141, 1983.
4. Goodson J., McClatchy K., Revell C. : Prostaglandin-induced resorption of the adult rat calvarium. J. Dent. Res., 53 : 670-677, 1974.
5. Johnston M.G., Hay J.B., Movat H.Z. : The

- modulation of enhanced vascular permeability by prostaglandins through alteration in blood flow(hyperemia). Agents and actions., 6 : 705-711, 1976.
6. Houck J. : Chemical messengers of the inflammatory process. Amsterdam : Elsevier/North Holland Biomedical press., 130 - 139, 1979.
 7. Herman A.G., Moncada S. : Release of prostaglandins and incapitation after injection of endotoxin in the knee joint of the dog. Br. J. Pharmacol., 53 : 464, 1975.
 8. Toraninejad M., Bakland L. : Prostaglandins : their possible role in the pathogenesis of pulpal and periapical disease. Part 1. J. Endodon., 6 : 733-739, 1980.
 9. Stanley L., Robbins., et al. : Pathologic basis of disease. W.B. Saunder Co., 3rd edition : 54-56, 1984.
 10. Ahlberg K.F. : Dose-dependent inhibition of sensory nerve activity in the feline dental pulp by anti-inflammatory drugs. Acta Physiol Scand., 102 : 434-440, 1978.
 11. Hirafuji M., Ogura Y. : Endogenous biosynthesis of Prostaglandin I₂ and Thromboxane A₂ by isolated rat dental pulp. Biochem Pharmacol., 32 : 2983-2985, 1983.
 12. Cohen J.S., Reader A. : A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandin E₂ and F_{2α} in painful and asymptomatic human dental pulps. J. Endodontol., 11 : 330-335, 1985.
 13. Lessard G.M., Torabinejad M. : Arachidonic acid metabolism in canine tooth pulps and the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J. Endodontol., 12 : 146-149, 1986.
 14. Hashimoto S., Uchiyama K., Maeda M. : In vivo and in vitro effects of zine oxide eugenol on biosynthesis of cyclooxygenase products in rat dental pulp. J. Dent. Res., 67 : 1092-1096, 1988.
 15. Hirafuji M. : Inhibition of prostaglandin I₂ biosynthesis in rat dental pulp by phenolic dental medicament. Jpn. J. Pharmacol., 36 : 544-546, 1984.
 16. McNicholas S., Torabinejad M., Blankenship J., Bakland L. : The concentration of prostaglandin E₂ in human periradicular lesions. J. Endodon., 17 : 97-100, 1991.
 17. 박금순, 손호현 : 만성 치근단 주위 병소 조직의 arachidonic acid 대사에 관한 연구. 대한치과보존학회지, 17 : 83-94, 1992.
 18. Palmer R.M.J., Strpney R.J., et. al. : Chemokinetic activity of arachidonic acid lipoxygenase products on leukocytes of different species. Prostaglandins., 21 : 411-418, 1980.
 19. Bray M.A., Ford-Hutchinson A.W., Smith M.J.H. : Leukotriene B₄ : An inflammatory mediators in vivo. Prostaglandins., 22 : 213-222, 1981.
 20. Dahlen S.E., Hedqvist P., et. al. : Leukotrienes promotes plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules. Proc. Natol. Acad. Sci. USA., 78 : 3887-3891, 1981.
 21. Camp R.D.R., Coutts A.A., Greaves M.W., Kay A.B. Walport M.J. : Responses of human skin to intradermal injection of leukotriene C₄, D₄, and B₄. Br. J. Pharmacol. 80 : 497-502, 1983.
 22. Ford-Hutchinson A.W., Bray M.V., et. al. : Leukotriene B₄, a potent chemokinetic and aggregating substance released from PMNL. Nature., 286 : 264-265, 1980.
 23. Bokoch G.M., Reed P.W. : Effects of various lipoxygenase metabolites of arachidonic acid an degranulation of PMNL. J. Biol. Chem., 256 : 5317-5320, 1981.
 24. Levine J.D., Lau W., et. al. : Leukotriene B₄ produces hyperalgesia that is dependent on PMNL. Science., 225 : 743-744, 1984.

25. Sumimoto H., Takeshige K., Ninakami S. : Superoxide of human PMNLs stimulated by LTB₄. *Biochem. Biophys. Acta.* 803 : 271–277, 1984.
26. Meghji S., Scutt A., Harvey W. : Lipoxygenase metabolites of arachidonate : Osteoblast mediators of osteoclastic bone resorption. *Calcif. Tissue. Int.* 41(Suppl. 2) : 16, 1987.
27. Owen WF., Soberman RJ., Yoshimoto T. : Synthesis and released of leukotriene C₄ by human eosinophils. *J. of Immunol.*, 138 : 532–538, 1987.
28. Dahlen S.E., Hedqvist P., et. al. : Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature.*, 288 : 484–486, 1980.
29. Samuelsson B., Hammarstrom S. : Leukotrienes and slow reacting substance of anaphylaxis(SRS-A). *Allergy* : 35, 375–381, 1980.
30. Samuelsson B. : Leukotrienes : Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science.*, vol. 220 : 568–575, 1983.
31. Peck M.J., Peter P.J., Williams T.J. : The effect of leukotriene C₄ and D₄ on the microvasculature of the guinea pig skin. *Prostaglandins.*, 21 : 315–321, 1981.
32. Bisgaard H. kristensen J., Sondergarrd J. : The effects of Leukotriene C₄ and D₄ on cutaneous blood flow in humans. *Prostaglandins.*, 23 : 797–801, 1982.
33. Soter NA, Lewis RA., et al. : Local effects of synthetic leukotrienes in human skin. *J. Inves. Dermatol.*, 80 : 115–119, 1983.
34. Torabinejad M., Cotti E., Jung T. : Concentrations of leukotriene B₄ in symptomatic and asymptomatic periapical lesions. *J. of Endodon.*, 18 : 205–208, 1992.
35. Okiji T., Morita I., et. al. : The role of leukotriene B₄ in neutrophil infiltration in experimentally-induced inflammation of rat tooth pulp. *J. Dent. Res.*, 70 : 34–37, 1991.
36. Hashimoto S., Maeda M., et. al. : Effects of zinc oxide-eugenol on leukocyte number and lipoxygenase products in artificially inflamed rat dental pulp. *Archs. Oral. Biol.*, 35 : 87–93, 1990.
37. E. Paul. : *Fundamental immunology.* Raven Press Ltd., New York., 2nd edition : 327–331, 1989.
38. James T. Barrett. : *Textbook of immunology ; an introduction to immunochemistry and immunobiology.* C.V. Mosby Company., 3rd edition : 159–162, 1978.
39. Seltzer S., Bender I. : *The dental pulp.*, Philadelphia. Lippincott, 315–317, 1975.
40. Bender I., Seltzer S. : The effect of periodontal disease on the pulp. *Oral Surg.* 33 : 458–474, 1972.
41. Brain S.D., Camp R.D.R., Dowd P.M., Kobza-Black A., Woolard P.M., Mallet A.I., Greaves M.W. : Psoriasis and leukotriene B₄. *Lancet* ii, 762–763, 1982.
42. Klickstein L.B., Shapleigh C., Goetzl E.J. : Lipoxygenation of arachidonic acid as a source of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis and spondylarthritis. *J. Clin. Invest.*, 66 : 1166–1170, 1980.