

낭종 수술 전후에 있어서 혈중 Alkaline Phosphatase의 변화에 대한 연구

윤정주 · 이의석 · 임재석 · 장현석 · 우현일

고려대학교 의과대학 구강악안면외과학교실

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2005;31:417-421)

CHANGES OF SERUM ALKALINE PHOSPHATASE AFTER ENUCLEATION OF CYSTS IN THE JAWS

Jung-Ju Eune, Eui-Seok Lee, Jae-Suk Rim, Hyon-Seok Jang, Hyon-II Woo

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Korea University

This study was to analyze the changes of levels of alkaline phosphatase before and after enucleation of jaw cysts combined with bone grafting, and to evaluate biochemically the effectiveness of the early detection of bone healing and infection as a prognostic marker. Eighteen patients (13 males, 5 females) with cystic lesions of the jaws were divided into two groups. The bone graft group underwent enucleation and bone graft. The control group underwent only enucleation. Both groups were measured levels of ALP before surgery, and plus-minus 4 weeks postoperatively. The more discriminating results were obtained in the bone graft group.

The results were as follows :

1. Levels of ALP after enucleation of jaw cysts were decreased in all patients with and without bone graft.
2. The bone graft group showed more marked decrease in variation of levels of ALP than the control group.(p=0.008) This should be considered as a result of increased osteoblastic activity and new bone formation.
3. Such variation could be used as a prognostic marker for bone healing after cyst operation. In the cost/benefit ratio, measurement of ALP activity could be useful as a convenient procedure in routine clinical practice.

Key words: Alkaline phosphatase, Odontogenic cyst, Healing

I. 서 론

최근에 새로운 이식재료의 개발과 구강악안면영역의 재건 수술기법의 향상으로 인해 골 이식 수술의 성공률이 현저히 증가되고 있다. 이에 따라 구강악안면영역에서 악골 낭종 적출 후 골 이식이 많이 시행되고 있는 추세이다. 그러나 구강악안면영역은 감염의 가능성이 높은 부위이므로 이러한 골 이식의 성공여부는 이식 부위의 감염 여부와 밀접한 관계가 있다.

골 결손부의 치유가 효과적으로 일어나고 있는지를 알기 위한 방법으로는 방사선검사, 골 밀도의 측정, 골 생검법 등이 있다. 하지만 방사선적 검사는 수술 후 초기의 골 형성 여부를 명확히 판별하기가 어렵고, 골 밀도의 측정은 골 손상과 치료 효용성을 검사할 때 일반적으로 사용하는 수단이지만 고비용이며 임상적으로 유의할 만한 구별은 12~24 개월이 지나야 알

수 있다는 단점이 있다. 또한 일정한 기간마다의 골 조직을 채취해야하는 골 생검법은 용이한 술식이 아니어서 실제 임상에 적용하기에는 무리가 있다.

간엽세포에서 유래한 조골세포 (osteoblast)는 골 기질 합성과 골의 무기질화 과정에서 중요한 역할을 담당한다^{1,2}. 골 형성의 생화학적 지표로는 조골세포 합성의 산물인 type I collagen, alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin 등이 있으며, 이중 ALP와 osteocalcin은 조골세포의 활성도를 반영하는 가장 대표적인 지표로 알려져 있다^{3,5}. 일반적으로 골 기질이 성숙되는 시기에 먼저 ALP가 증가되고 그 이후 무기질화가 진행되면서 osteocalcin이 증가하게 된다⁶. 즉 ALP와 osteocalcin의 활성도는 여러 골 질환과 빠른 골재생시에 현저히 증가한다⁷.

구강악안면 영역에서 골 결손부의 치유양상을 판단할 수 있는 방법 중의 하나로서 ALP와 같은 생화학적 지표를 이용할 수 있다면, 술 후 6~8주 이내에 골 치유 정도를 조기에 확인할 수 있으며⁸, 간단한 혈액채취로 손쉽고 저렴하게 검사할 수 있는 장점이 있다 하겠다.

이에 본 연구를 통하여 악골에 발생한 치성 낭종의 외과적 적출술 후 골 이식재의 감염여부와 초기 수주 이내에 골 결손부의 치유정도를 확인하기 위한 지표로서 ALP를 이용할 수 있는지를 확인하고자 하였다.

장 현 석

425-707 경기도 안산시 단원구 고잔동 516
고려대부속 안산병원 치과 구강악안면외과

Hyon-Seok Jang

Department of OMFS, College of Medicine, Korea University,
516 Gojan-dong, Danwon-gu, Ansan-si, Gyeonggi-do, 425-707, Korea
Tel: 82-31-412-5956 Fax: 82-31-485-5373
E-mail: omfs1109@korea.ac.kr

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 10월부터 2004년 3월까지 고려대학교 구로병원 치과에서 치성 낭종으로 진단받고 낭종 적출술을 시행받은 환자 중 무작위로 18명을 연구 선정하여 연구대상으로 하였다. 대조군은 골이식을 하지 않은 9명의 집단으로, 남자 5명 여자 4명이었고 평균 연령은 45.2세 (23~76세)였으며 발생 부위는 상악이 5명 하악이 4명이었다. 낭종 적출술 후에 골 이식을 시행한 이식군은 9명으로, 남자 8명 여자 1명이었고 평균 연령은 38.4세 (23~60세)였으며 상악이 7명 하악이 2명이었다.

2. 연구방법

혈청내 ALP를 수술 전과 수술 후 4주째에 이식군과 대조군에서 각각 측정하였다. 수술 전과 수술 4주 후의 절대값 비교보다는 측정치의 변화량의 양상을 비교 분석하였다. 측정 방법은 37°C에서 nitrophenyl phosphate를 기질로 하여 Hitachi 7150 자동분석기 (Hitachi, Tokyo, Japan)를 이용하여 분석하였다.

3. 통계처리

수술전후의 ALP의 변화 정도를 알아보기 위해 각 환자에 있어서 수술전후의 차이를 통계 프로그램(SPSS R10.07, SPSS Inc.)을 이용하여 Mann-Whitney test를 통한 비모수적 검증으로 하였다.

III. 연구결과

18명의 환자 중 남성이 13명, 여성이 5명이었다. 대조군에서는 남성이 5명, 여성이 4명, 이식군에서 남성이 8명, 여성이 1명이었다. 연령대는 23-76세의 분포를 보이며, 평균 연령은 전체군은 42.3세, 대조군에서 45.2세, 이식군에서는 38.4세이었다. (Table 1)

대조군에서 수술 전 ALP 수치를 기준으로 수술 4주 후 5% 감소를 나타내었고, 이식군에서 수술 전 ALP 수치를 기준으로 16% 감소하였다. (Table 2) ALP 측정시 수술 전 대조군의 평균 수치는 59.8 IU/L (43-84 IU/L)이고, 수술 4주 후 평균 수치는 56.8 IU/L (39-82 IU/L)이었다. 이식군의 수술 전 평균 수치는 66.1 IU/L (47-122 IU/L)이었고, 수술 4주 후 평균 수치는 55.8 IU/L (43-85 IU/L)이었다. (Table 3)

대조군에서 수술전후의 ALP의 평균변화는 3.0 ± 1.22 였고 이식군의 수술전후의 ALP의 평균변화는 10.3 ± 10.7 이었으며 두군간의 수술전후 ALP 변화는 통계적으로 유의한 차이가 있었다. ($p=0.008$, Table 3)

대조군과 이식군에서 위치, 성별, 나이 별 유의성 있는 차이는 없었으며 이식군에서 수술 전 ALP 수치가 가장 높았던 증례에서는 2차적인 감염에 의해 연조직에 농양을 형성하고 있었으며, ALP 수치가 수술 전, 수술 1일 후, 1주 후, 3주 후 각각 122, 117, 92와 85 IU/L로 급격히 감소하였다. ALP의 절대값 수치는 수술 전에는 이식군에서 평균 6.3 IU/L 높게 나타났지만 수술 후에는 이식군에서 평균 1.0 IU/L 더 낮게 나타났으며, 수술전후의 차이는 10.3 IU/L였다. 평균치를 기준으로 대조군과 실험군에서 수술 전, 후의 차이는 각각 3.0, 10.3 IU/L 이었으며 이식군에서 실험군보다 약 3배의 ALP 수치의 변화량이 있었다.

실험군과 대조군 18명의 환자들에서 수술 후 감염, 혈종과 같은 합병증은 나타나지 않았다.

IV. 총괄 및 고찰

ALP는 적어도 4개 이상의 isoforms로 혈청에 존재하는 당단백질로^{9,10)} 인산에스테르의 가수분해를 촉매하는 효소로서 여러 조직에서 발견되며 기질 특이성을 가진다. pH 9-10에서 효소의 활성도가 최적이기 때문에 ALP라 한다. 사람과 동물에서 ALP는 간, 장, 골과 같은 여러 장기에서 분비되며¹¹⁾ 정상적인 혈청 내 ALP의 수치는 50-120 IU/L 이다. ALP는 조골세포의 가장 전형적인 지표이며 조골세포, 전구조골세포, 미숙세포, 골수의 망상세포에서 발견되고 세포의 간극으로 유리된다¹²⁾. 부갑상선기능항진증, 파제트 질환, 골전이와 같은 병적인 상태

Table 1. Location and type of cysts

	Location	Sex	Age	Cyst type
Control (n=9) group	Mx. 5	M 5	45.2 (23-76)	PAC 9
	Mn. 4	F 4		DC 0
Graft (n=9) group	Mx. 7	M 8	38.4 (23-60)	PAC 7
	Mn. 2	F 1		DC 2

Mx.: maxilla, Mn.: mandible, PAC:periapical cyst, DC: dentigerous cyst

Table 2. Case distribution and pre-operative and post-operative ALP concentration

No.	sex	age	location	size(mm)	cyst type	group	pre-Op ALP	post-Op ALP	difference*
1	F	44	Mn	15×5	PAC	control	45	43	2
2	F	61	Mx	13×12	PAC	control	84	82	2
3	M	39	Mn	35×20	PAC	control	51	49	2
4	D	23	Mn	13×10	PAC	control	43	39	4
5	M	35	Mx	13×14	PAC	control	61	57	4
6	D	76	Mx	12×17	PAC	control	64	60	4
7	M	56	Mx	30×20	PAC	control	72	70	2
8	M	40	Mx	10×7	PAC	control	65	63	2
9	M	34	Mn	15×8	PAC	control	53	48	5
10	M	41	Mn	23×13	DC	Bio-Oss	57	54	3
11	F	23	Mx	10×10	PAC	Bio-Oss	56	52	4
12	M	42	Mx	40×15	PAC	Bio-Oss	62	57	5
13	M	42	Mx	30×17	PAC	Bio-Oss	57	51	6
14	M	29	Mn	15×10	PAC	autogenous	70	61	9
15	M	60	Mx	30×10	DC	Bio-Oss	69	55	14
16	M	42	Mx	25×16	PAC	Bio-Oss	47	44	3
17	M	29	Mx	23×20	PAC	Bio-Oss	55	43	12
18	M	40	Mx	26×13	PAC	Bio-Oss	122	85	37

* difference = pre Op ALP - Post Op ALP

Table 3. Average change of ALP concentration after operation

Group	Pre-Op (IU/L)	Post Op 4 weeks (IU/L)	mean difference	p-value*
control (n=9)	59.8±13.25	56.8±13.7	3.0±1.22	p=0.008
graft (n=9)	66.1±22.14	55.8±12.4	10.3±10.7	

* P=0.008 by Mann-Whitney test

에서 ALP의 수치는 원발 부위 및 혈청에서 증가되고 저포스파테이스증에서 때로 감소되는 것이 관찰되며¹³⁾ 무기질화와 관련되어 ALP의 활성도가 변화되기도 한다¹⁴⁾. ALP의 기능은 연골 및 골의 무기질화를 촉진하며¹⁵⁾ ALP가 감소되면 무기질화 과정이 방해받게 되며¹⁵⁾, pyrophosphate와 같은 무기질화를 방해하는 분자들은 ALP에 의해 비활성화 된다. ALP는 기질내의 인산이온 과포화상태에 의한 골 형성과 골 재생시에 칼슘이온과 인산이온의 국소적 농도가 포화점을 넘어설 때 인산칼슘이 생성되고 이것이 수산화인회석으로 변환된다¹⁶⁻¹⁸⁾. 또한 ALP는 석회화 과정을 활성화시키며 신생골 형성에 중요한 역할을 담당한다^{19,20)}. 골 조직에서 인산염 또는 인산이온, 칼슘이온의 이동과 관련이 있으며 골절 치유시 칼슘 이온, 인산 이온, 마그네슘 이온들과 밀접한 관계를 갖고 있다^{19,21)}. 칼슘의 항상성은 부갑상선호르몬, calcitonin, vitamin D 대사에 의해 조절되며 이런 내분비 호르몬들은 골 치유시 신생골 형성에 많은 영향을 주고²¹⁾ 이는 단백질 합성 능력에 있어 acid phosphatase의 활성도의 변화와도 관련성이 있다²²⁾.

Bio-Oss® (Osteohealth, Shirley, NY)는 면역반응을 일으키지 않고 이식재로써 사용될 수 있으며 아주 높은 골전도성을 가지며 골재생을 골개조를 거쳐 주위골과 융합된다²³⁾. Bio-Oss®는 흡수성 교원질막 (BioGide®, Osteohealth, Shirley, NY)과 동시에 사용될 때 혈관생성과 골형성을 위한 기질로 작용하여 재생과정을 촉진하는 것으로 여겨진다²⁴⁾.

인간의 조골세포는 1주에서 10주 정도의 수명은 가지고 있으며 이 기간 동안 약 15%가 골세포로 변화된다²⁵⁾. 골조직에 대한 외과적 처치나 외상시에 인접한 세포들이 기능을 대신하고, 국소적으로 혈관주위세포와 같은 골전구세포 손상 약 3-4일 후에 손상조직으로 모세혈관을 타고 유입되며 혈관주위세포는 내재성 BMP와 반응하여 조골세포로 전환된다^{26,27)}. 조골세포는 증식, 성숙, 무기질화의 3 단계의 과정을 거치는데 증식기 동안 세포외 기질이 형성되어 type I collagen, fibronectin, TGF-β (transforming growth factor β) 등이 관찰된다. 성숙기에서는 이들 단백질 수치는 낮아지고 ALP, osteopontin이 증가되며 무기질화기에는 osteocalcin이 무기질화에 비례해서 증가된다²⁸⁾.

조골세포는 신생 골기질의 석회화시 분비되며, ALP와 osteocalcin은 조골세포 활성도를 나타내는 예후의 지표로써 사용되어진다²⁹⁾.

골 대사의 생화학적 지표들이 혈액내로 유리되는 생리학적 과정은 매우 복잡하고, 많은 요인들이 골 지표의 농도에 영향을 준다. 이런 요인으로는 골절 및 치유와 관련된 골 흡수와 골 형성, 초기 외상, 수술과 관련된 골 괴사, 활성도 감소, 골절 부위 감염, 출혈, 골 개조, 전신 질환, 일주기성(日周期性), 계절, 나이, 호르몬 등이 있으며 혈액 표본 수집과 분석하는 방법들도 지표 농도에 영향을 미친다^{30,32)}.

일반적으로 골내 ALP가 혈청 ALP보다 조골세포 활성도를 더 잘 나타내는 것으로 알려져 있지만 채취와 측정상의 번거로움으로 인해 실제 임상에서 적용하는데 어려움이 있다. 골과 간의 ALP는 탄수화물 측쇄에 차이가 있는 단일 유전자로서 차이가 미세하여 구별하기 어렵고^{9,10)} 약간의 온도 변화에도 불활성화 율에 영향을 미쳐 정밀한 온도 조절을 요한다³³⁾. 전기영동법은 기술적으로 복잡하며³⁴⁾ wheat germ lectin method는 기술적으로 복잡하고, 간접적이며 부정확하다³⁵⁾. 최근 새로운 측정 검사법들이 사용되고 있고, bone isozyme monoclonal antibody를 이용한 골 특이적 ALP측정 방법은 민감성이 좋아졌다고 하지만, 이런 새로운 방법들은 비용 대비 효용성 측면에서 일상적인 사용에는 어려움이 예상된다^{36,37)}. 이와 같은 문제점으로 ALP는 어떤 경우 수치상승이 미약하고 임상적으로 불명확한 경우가 있지만 아직도 지표로서 임상에서 널리 사용되고 있다³⁸⁾.

정형외과 영역에서는 골절시 ALP를 일정 간격으로 측정하여 골절 재생의 유용한 예후 지표로 이용하고 있다³⁹⁾. 외상에 따른 ALP의 증가에 대한 많은 연구 결과가 보고 되고 있는데, Semb 등⁴⁰⁾은 쥐의 실험적 경골 골절에서 4시간 이내에 ALP의 활성도가 유의성 있게 증가한다고 보고하였고, Reddi와 Haggins⁴¹⁾는 동물에서 탈회된 골 기질을 이식한 후 10 일째 ALP 수치의 상승이 나타났다고 하였다. Hunsherger 등⁴²⁾은 사람에게서 경미한 골절조차 ALP 수치가 증가한다고 하였고 Semb 및 Gudmundson⁴³⁾은 골절 후 ALP 수치가 2주째 최고 수치에, 정 등⁴⁴⁾은 골절 후 3주에 이 등⁴⁵⁾은 골절 후 점차 증가하여 4주째에, Nyman 등³⁹⁾은 6주째 최고 수치를 나타냄을 보고하였고 골절시 16주 이내에 골절이 유합된 경우 12주째 정상 수치를 나타내었는데 이는 파골 세포의 활성도가 증가해서 조골세포의 활성도가 낮아진 것을 반영하며 16주 이상이 지나서도 유합이 되지 않은 경우는 12주 수치가 여전히 유의성 있게 높았는데 이는 불완전한 치유로 조골세포의 활성도가 지속되는 2차적인 반응의 결과로 여겨진다고 하였다. 이에 반하여 Hosking⁴⁶⁾은 1주일 동안 별다른 영향을 받지 않는다고 하였고, Struck 등⁴⁷⁾은 개에서 경골 골절 후 초기에는 감소하고 3주 후에 정상치를 나타낸다고 하였다.

국내외적으로 치과 분야의 낭종 수술 전후에 관한 ALP의 생화학적 연구가 거의 없는 가운데 Alpaslan 등⁴⁸⁾은 천연 산호를 골 결손부에 골 이식시 ALP의 수치의 변화되지 않음을 보고하고 있다. Nilsson 등⁴⁹⁾은 사람을 대상으로 한 대다수의 논문들이

골격 손상 전 ALP의 수치가 누락돼 있으며 경골과 하악골과 비교할 때 혈관의 순환에서 명확한 차이가 있으며, 하악의 절골술 후 ALP 수치의 감소는 조직상에서 혈청 내로 억제인자가 유리되기 때문인 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서는 술 후 ALP가 감소되었는데, 이는 Nilsson 등이 설명한 요인 즉, 술 후 염증의 치유와 관련성이 있는 것으로 보이며 마취시에 간에 영향을 미쳐 ALP의 수치에 변화를 보일 수도 있을 것으로 사료된다. Nilsson 등⁵⁰⁾과 Granstrom 등⁵¹⁾은 하악골 절단 후 ALP 변화는 경조직 흡수와 치유의 형태학적 징후들과 관련이 되어 있으며 이와 같은 변화는 외과적 수술 후 경조직 치유의 지표로 사용될 수 있다고 하였다. 골형성 지표로서 ALP 수치는 연령 및 여러 요인에 따라 개인차가 심하기 때문에 절대값의 비교보다 변화량의 비를 비교하는 것이 바람직하다⁴⁵⁾.

본 연구 결과 이식을 하지 않은 대조군과 이식군에서 ALP의 평균수치가 모두 감소하였고, 이식군에서 감소량이 더욱 컸다. 낭종 적출술 시행 후 ALP 수치의 측정은 수술 후 초기 수주 내에 치유의 예후를 평가하는데 유용성이 있으며 특히 골 이식을 한 경우 필수적인 생화학적 검사의 가능성을 시사해 준다. 향후 이를 구체적으로 검증하기 위한 조골세포 활성도를 나타내는 대표적 지표인 osteocalcin과 ALP를 동시에 수술 전후 일정 간격으로 측정하고, 또한 자가골과 탈회동결 건조골, 자가골과 다공성의 Bio-Oss, 탈회동결건조골과 다공성의 Bio-Oss를 혼합하여 사용하였을 때와 각각 단독으로 사용하였을 때의 차이점을 비교 분석하는 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료되며 또한 추후 전향적 연구에서도 같은 결과가 도출되는 지 연구를 계속하여 볼 예정이다.

V. 결 론

고려대학교 구로병원 치과에 치성 낭종으로 내원하여 외과적 적출술을 시행 받은 18명의 환자를 대상으로 ALP의 수술 전후치를 비교하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 실험군과 이식군에서 모두 낭종 수술 후 ALP 수치의 감소가 나타났다.
2. 이식군에서 실험군보다 더 많은 ALP 수치의 감소가 나타났으며, 이는 조골세포의 활성도 증가로 인해 신생골 형성이 더 빠른 속도로 일어났음을 보여 준다. (p=0.008)
3. 그러므로, 낭종 적출술시에 골 결손부에 골 이식재의 사용은 더 빠른 신생골을 형성해 준다.

이상의 결과로부터 ALP는 낭종 수술 후 치유 정도를 평가할 수 있는 생화학적인 예후의 지표로써 임상적으로 사용이 가능할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Aubin JE, Turksen K, Heersce JMM: Osteoblastic cell Lineage In: Noda. Cellular and Molecular Biology of bone 1st ed. San Diego, CA, Academic Press. 1993:1-44.
2. Gheron Robey P, Bianco P, Termine JD: The cellular biology and

- molecular biology of bone formation In: Coe FL, Flavus MJ. Disorders of Bone and Mineral Metabolism 1st ed. NY, Raven Press. 1992:241-269.
3. Doty SB: Histochemistry and enzymology of osteoclasts In: Hall BK Bone, vol.2: The osteoclast, ed. Boca Raton, CRC press. 1991:61-122.
 4. Golub EE: Enzymes in mineralizing systems: state of the art. Connect Tissue Res 1996;35:183-188.
 5. Rodan GA, Rodan SB: Expression of the osteoblastic phenotype In: Peck WA. Bone and mineral research Annual 2, Amsterdam, Elsevier Science Publisher. 1983:244-285.
 6. Einhorn TA: The cell and fracture healing. Clin Orthop 1988;355:57-21.
 7. White A, Handler P, Smith EL, Lehman IR: Principles of biochemistry 6th ed. Sydney, Mcgraw-Hill Kogakusha, 1978.
 8. Gundberg CM: Biochemical markers of bone formation. Clin In Lab Med 2000;20:489-497.
 9. Calvo MS, Eyre DR, Gunberg CM: Molecular basis and clinical application of biologic markers of bone turnover. Endocrine Rev 1996;17:333-368.
 10. Van Hoof VO, De Broe ME: Interpretation and clinical significance of alkaline phosphatase isozyme patterns. Crit Rev Clin Lab Sci 1994;31:197-293.
 11. Wilkinson JH: Phosphatase Isozymes In: Isoenzymes 2nd ed. London, Chapman and Hall, 1970:239-279.
 12. Bonucci BP: Endosteal surfaces in hyperparathyroidism: an enzyme cytochemical study on low-temperature-processed, glyco-methacrylate-embedded bone biopsies. Virchows Archiv Anat 1991;419:167-171.
 13. Whyte MP: Alkaline phosphatase: physiological role explored in hypophosphatasia In: Peck WA. Bone and mineral research 6th ed. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV. 1989:175.
 14. Ham AW, Cormack DH: Histophysiology of cartilage bone and joint. In Histology 8th ed. Philadelphia, Toronto, J.B Lippincott Co. 1979:367.
 15. Robison R: The possible role of hexosphosphoric esters in ossification. Biochem J 1923;17:286.
 16. Bhagavan NV: Biochemistry 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott. 1978:980-987.
 17. Orten JM, Neuhaus OW: Biochemistry 10th ed. St Louis, Mosby. 1982:412-415.
 18. Smith EL, Will RL, Lehman IR, Lefkowitz RJ, Handler P, White A: Principles of biochemistry 7th ed. Toronto, McGraw-Hill. 1983:446-451.
 21. Babicky A, Pavlik L, Kolar J, Blahos J: Effect of calcitonin on fracture healing in rats. Endocrinol Exp 1976;10:73-79.
 22. Neuman WF, Distefano V, Mulryan BJ: Surface chemistry of bone, III. Observation on role of phosphatase. J Biol Chem 1951;193:227-235.
 23. Bosky AL: Current concepts of the physiology and biochemistry of calcification. Clin Orthop 1981;157:225-257.
 23. Hislop WS, Finlay PM, Moos KF: A preliminary study into the uses of anorganic bone in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg 1993;31(3):149-153.
 24. Kay SA, Wisner LL, Marxer M, Lynch SE: Guided bone regeneration: Integration of a resorbable membrane and a bone graft material. Pract Periodont Aesthet Dent 1997;9:185-194.
 25. Parfitt MA: The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. Calcif Tissue Int. 1984;36 suppl 1:s37-45.
 26. Owen M: Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peck WA, editor. Bone and mineral. Vol. 3. Amsterdam, Elsevier, 1985:1-25.
 27. Takagi K, Urist MR: The reaction of the dura to bone morphogenetic protein (BMP) in repair of skull defects. Ann Surg 1982;196:100-109.
 28. Stein GS, Lian JB: Molecular mechanisms mediating proliferation/differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. Endocr Rev 1993;14:424-442.
 29. Olusola OA, Oni JP, Mahabir SJ, Gregg PJ: Serum osteocalcin and total alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in tibial shaft fractures. Injury 1989;20:37-38.
 30. Ohishi T, takahashi M, kushida K: Changes in biochemical markers during fracture healing. Arch Orthop Trauma Surg 1988;118(3):126-130.
 31. Joerring S, Krogsgaard M, Wilbek H, Jensen LT: Collagen turnover after tibial fractures. Arch Orthop Trauma Surg 1994;113(6):334-336.
 32. Wichmann MW, Arnoczky SP, DeMaso CM: Depressed osteoblast activity and increased osteocyte necrosis after closed bone fracture and hemorrhagic shock. J Trauma 1996;41(4):628-633.
 33. Moss DW, Whitty LG: A simplified heat-inactivation method for investigating alkaline phosphatase isozymes in serum. Clin Chim Acta 1975;61(1):63-71.
 34. Van Hoof VO, Lepoutre LG, Hoylaerts MF, Chevigne R, De Broe ME: Improved agarose electrophoretic method for separation alkaline phosphatase isozymes in serum. Clin Chem 1988;34(9):1857-1862.
 35. Rosalki SB, Foo AY, Burlina A, Prellwitz W, Stieber P Neumeier D, et al: Multicenter evaluation of Iso-ALP test kit for measurement of bone alkaline phosphatase activity in serum and plasma. Clin Chem 1993;39(4):648-652.
 36. Hill CS, Wolfert RL: The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. Clin Chim Acta 1990;186(2):315-320.
 37. Garnerio P, Delmas PD: New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue Int 1996;59(Suppl 1): S2-9.
 38. Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1990;19:1-18.
 39. Nyman MT, Paavolainen P, Forsius S, Lamberg-Allardt C: Clinical evaluation of fracture healing by serum osteocalcin and alkaline phosphatase. Ann Chir Gynaecol 1991;80:289-293.
 40. Semb TH, Gudmundson CR, Westlin NE, Hallander LB: Alkaline phosphatase activity and isoenzymes in experimental fractures. Clin Chim Acta 1971;31(2):375-380.
 41. Reddi AH, Huggins C: Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblasts in adolescent rats. Proc Nat Acad Sci 1972;69(6):1601-1605.
 42. Hunsberger A, Jr, Ferguson LK: Variations in phosphatase and inorganic phosphorus in serum during fracture repair. Arch Surg 1932;24:1052-1060.
 43. Semb TH, Gudmundson CR: Enzyme studies of fracture with delayed and normal union. Acta Orthop. Scand 1971;42(1):18-27.
 44. Jung IH, Park SL, Chang JS: Study on the change of serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase during the healing of fracture. Cent med 1975:5-29.
 45. Lee HS, Lee CS, Jang JS, Lee JD, Um SM: Changes of Serum Alkaline Phosphatase and Osteocalcin during Fracture Healing. J Korean Orthop Assoc 2002;37:411-415.
 46. Hosking DJ: Changes in serum alkaline phosphatase after femoral fractures. J Bone Joint Surg Br 1978;60(1):61-65.
 47. Struck H, Dabew D, Hernandez-Richter HJ, Benfer J: Klinischchemische befunde im serum bei experimenteller fraktursetzung und verschiedemer behandlung. Enzym Biol Clic 1969;10:463.
 48. Alpaslan G, Alpaslan C, Bilgihan A, Yamalik K: Serum alkaline phosphatase, calcium and phosphate levels following clinical use of natural coral. Case reports. Aust Dent J 1995;40(5):327-329.
 49. Nillson LP, Granstrom G: Changes of serum alkaline phosphatase following mandibular osteotomy in the rat. J Dent Res 1987; 66(6):1195-1198.
 50. Nillson LP, Magnusson BC, Granstrom G: Enzyme histochemical analysis of tissue changes after mandibular osteotomy in an experimental systems. J anat 1985;142:117-127.
 51. Granstrom G, Nilsson P, Rockert HO, Ortendal T: Studies on protracted tissue reactions and repair after circulatory and skeletal damage to the rat mandible. Int J Oral Surg 1984;13(2):151-159.