

백서 두개골 결손부의 골재생에 fibrin glue가 미치는 영향에 관한 실험적 연구

임재석¹ · 장현석¹ · 윤정주¹ · 이의석¹ · 박은용¹ · 서제덕²

¹고려대학교 의과대학 구강악안면외과학교실, ²서울대학교 보라매병원 치과 구강악안면외과

Abstract

THE EXPERIMENTAL STUDY FOR INFLUENCE OF FIBRIN GLUE DURING HEALING PHASE AFTER MAKING ARTIFICIAL BONE DEFECT

Jae-Suk Rim¹, Hyon-Seok Jang¹, Jung-Ju Eune¹, Eui-Seok Lee¹, Eun-Yong Park¹, Je-Duck Suh²

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Korea University

²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Seoul National University, Boramae Hospital

Fibrin glue is composed of fibrinogen and thrombin and used in various regions for multiple use. Basic principle is that thrombin converts fibrinogen to fibrin in the presence of Ca^{2+} . The structure of fibrin is loose at the beginning, but after about 5 minutes a tight structure is formed under the influence of factor VIII which changes fibrin monomer into fibrin polymer. Fibrin glue is used for tissue adhesive, suture, local hemostasis, wound healing, closure of subdural space. Fibrin adhesive has been used in oral and maxillofacial surgery for hemostasis after tooth extraction in patients with coagulation disorders, skin graft fixation, reattachment of periodontal flaps, in combination with autogenous bone chips to fill the bony cavities following cyst removal, and for securing the hydroxyapatite granules for maxillary alveolar ridge augmentation.

This study was designed for researching influence of fibrin glue during healing phase after making artificial bone defect.

Key words : Fibrin glue, Rat, CSD

I. 서 론

Fibrinogen과 thrombin으로 이루어진 fibrin glue는 의 치학 영역에서 다양한 용도로 사용되어지고 있는 바, fibrinogen이 Ca^{2+} 의 존재하에서 thrombin에 의해 fibrin으로 전환되면서, fibrin이 처음에는 상당히 유연하지만 factor VIII의 영향으로 fibrin monomer가 fibrin polymer로 변환되면서 단단한 상태로 변화된다¹⁾. 지혈 과정에서 혈괴가 형성되는 것과 유사한 이러한 변화과정에서 나타나는 유연한 초기의 접착력과 말기의 경화성 변화는 이식재나 성장유도 인자의 투여 시 수혜지역에 장시간 머무르고 흐트러지지 않게 할 수 있고, 또한 fibronectin과 같은 회복에 도움을 주는 물질이 일반 혈장에 비해 농축되어 있는 등의 이점이 있어, 조직 접착, 봉합 보조, 국소 지혈, 상처 치유, 체강 및

지주막하 공간의 밀폐 등에 보조적으로 사용되어 왔으며, 대부분의 수술 분야에서 다양하게 응용되고 있다. 구강악안면외과 영역에서도 혈액 응고 장애 환자에서의 발치 후 지혈²⁾, 치주관막의 봉합, 낭종 제거 후의 자가골 이식 시 혼합 목적³⁾, 및 상악 치조제의 증강 시 hydroxyapatite 과립의 안정을 목적으로 사용하고 있다⁴⁾.

그러나 일정 기간이 지나면 완전히 흡수되고, 화상과 같은 넓은 부위 연조직의 지혈효과, 그리고 이식재의 흐트러짐 방지 및 얇은 연조직의 열상 등에 봉합 대신 사용할 수 있다는 많은 임상적 연구가 있음에도 불구하고 골결손부에 fibrin glue만을 이식하였을 때 골재생 능력이 있는지 여부에 관한 연구는 많지 않다.

이에 fibrin glue가 단독으로 골 재생능이 있는지 확인하고, 임상적으로 적용하는데 어떠한 문제점이 있는지 등을

알아보기 위하여, 백서의 두개골에 인위적으로 골결손부를 만든 후 치유과정에서 fibrin glue가 미치는 영향을 조직병리학적으로 검경하였다.

II. 실험재료 및 방법

1) 실험동물

Fibrin glue의 유용성을 실험하기 위해 200-300g의 백서 총 50마리를 이용하였다. 백서들은 Fibrin glue를 적용한 실험군 25마리와 적용하지 않은 대조군 25마리로 나누었으며 백서의 두개골에 인위적 골결손부를 형성한 뒤 지난 기간에 따라 각각 1주, 2주, 4주, 8주, 12주의 5개 군으로 다시 분류하였다. 각 주의 군에는 각각 5마리씩을 배정하였다.

2) Fibrin glue

본 실험에서는 인간의 신선 혈장을 이용한 Green plast® (녹십자, 한국)를 이용하였다. Green plast®는 4개의 vial로 구성되어 있는데, Vial 1은 인간 혈장 fibrinogen과 coagulation factor VIII이, Vial 2에는 antifibrinolytic agent인 aprotinin이, Vial 3에는 인간 혈장 thrombin이, Vial 4에는 NaCl이 주성분으로 되어있다.

Fibrin glue를 제조하기 위해서, Vial 2의 aprotinin용액을 Vial 1의 fibrinogen에 주입하여 완전히 용해 시켜 fibrinogen solution을 만들고, Vial 4의 NaCl 용액 1 ml를 Vial 3의 thrombin에 주입하여 완전히 용해시켜 thrombin solution을 조제한다. 각각 조제된 용액 1 ml씩을 각각의 주사기에 옮긴다.

Fibrin glue를 도포하는 방법에는 두 가지 방법이 있다. 첫 번째 방법은 fibrinogen solution을 먼저 관심 부위에 도포한 후 즉시 그 위에 thrombin solution을 도포하는 것이고, 두 번째 방법은 두 solution을 동시에 도포하는 것인데, 동시에 도포할 수 있도록 고안된 catheter나 cannula를 이용한다. Spray 팁을 이용할 수도 있는데 이 경우 보다 넓은 부위에 얇게 도포할 수 있다.

본 실험에서는 18G injection needle을 사용하여 동시에 도포하는 방법을 사용하였다.

3) 수술

Ketamin 0.1 ml/g을 근육 주사하여 전신 마취를 시행하였다. 마취 후 술 후 감염과 부종을 감소하기 위하여 kymoxin과 dexamethasone을 술 전 근육 주사하였으며 수술 부위의 지혈을 위해 1:100,000 epinephrine이 포함된 2% lidocaine을 소량 주입하였다.

수술 부위를 깨끗이 면도하고, 베타딘으로 소독하였다. 백

서의 두개 정중부에 1.5 cm의 절개를 시행하고 전층 박리를 시행하였다. 절개와 박리 시에 골막의 손상을 최소화 하도록 주의하였다. 백서의 두개골을 충분히 노출 시킨 후 low speed 핸드피스에 round bur를 이용하여 충분한 생리 식염수 주수하에 5×5 mm의 사각형 결손부를 두개골 정중부에 인위적으로 형성하였다. 결손부 형성 후 대조군에서는 지혈 처치 후 4-0 vicryl로 봉합을 시행하였고, 실험군에서는 fibrin glue를 1 ml 적용하고 5분 후에 4-0 vicryl로 봉합 하였으며, 결손부의 잉여 fibrin glue는 깨끗이 제거하였다.

각 군의 백서들은 1주, 2주, 4주, 8주, 12주에 희생시켰으며, 검체는 8×8 mm의 사각형 크기로 채취하여 formalin에 고정, 보관하였다. 검체는 H&E 염색을 시행하여 골형성 정도를 평가하였다.

III. 실험 결과

총 8마리의 백서가 마취 및 수술 중에 죽었으며, 8마리의 백서에서 술 후 감염이 발생하였고, 이 중 4마리가 죽었다. 술 후 감염은 술 후 2-3일 이내에 발생하였으며, 실험군에서 3마리에 발생하여 1마리가 죽었고, 대조군에서는 5마리에 발생하여 3마리가 죽었다.

1주군

골결손부의 대부분이 회복되지 않은 양상을 보이며, 심한 염증 상태를 보인다. 하나의 대조군에서 실험군보다 약간 나은 회복 양상을 보이거나 나머지 표본에서는 차이점을 보이지 않았다 (Fig. 1, 2).

2주군

1주군과 마찬가지로 골결손부의 대부분이 회복되지 않은 양상을 보이며, 염증 세포의 침윤이 관찰된다. 실험군, 대조군 모두에서 골형성의 징후는 관찰되지 않았다 (Fig. 3, 4).

4주군

4주군부터 신생골 형성의 양상이 관찰되었다. 골결손부에 인접한 주위골 측부터 골양조직의 형성이 보이며, 실험군에서는 대조군보다 조금 나은 골형성 양상을 보였다 (Fig. 5, 6)

8주군

8주군에서는 신생골의 형성 양상이 두드러졌다. 대조군에서는 실험군보다 더 활발한 신생골 형성의 양상을 보인다. 대조군에서는 결손부의 5-10% 회복 양상을 보이며, 실험군에서는 30-40%의 회복 양상을 보인다 (Fig. 7, 8).

12주군

12주군에서는 8주군 보다 성숙한 골형성 양상을 보이며, 실험군에서 대조군보다 나은 회복 양상을 보인다. 그러나 감염이 발생한 개체에서는 골형성 양상이 거의 관찰되지 않았다 (Fig. 9, 10).

IV. 총괄 및 고찰

Fibrin glue는 외과영역에서 1972년 Martas 등에 의해 접착용도로 처음 소개되었다⁵⁾. 이후 다양하게 임상에 적용되었는데, 1982년 Cotta와 Braun은 손상된 간의 치료, 술 후 누공, 결장의 문합, 실험적 도관미세수술, 파열된 아킬레스건의 치료, 혈우병환자에서의 지혈, 말단신경재생, 신경 문합, 코의 재건술, 중양 수술 후의 피부이식재의 고정 등에 사용될 수 있음을 보고하였고⁶⁾, 1995년 Lerner는 폐 절제 후 창상부위에서의 출혈과 air leakage의 sealing, 심한 화상 환자에서 넓은 출혈 부위의 지혈, 혈관중의 전색술, 두개저 골절시 뇌척수액루의 밀폐, 심장수술 동안의 지혈, 관절내 파열된 연골의 재접합, 골막 및 연골막 이식의 보강 그리고 골결손에 망상골이식시 충전재로서의 역할에도 유용하게 적용될 수 있음을 소개하였다⁷⁾.

Fibrin sealing은 fibrinogen이 fibrin으로 변화되어 일어나는 과정으로 blood clot의 마지막 형성 단계와 매우 비슷한 양상을 보인다³⁾. Fibrin adhesive system은 fibrinogen이 주성분인 것과, thrombin이 주성분인 것 두 가지로 구성되어 있으며, fibrinogen이 주성분인 요소에는 plasma protein, albumin, coagulation factor VIII 등이 포함되어 있으며 thrombin과 NaCl의 혼합물이 두 번째 요소를 이룬다. 두 구성요소가 합쳐지면, thrombin이 fibrinogen을 fibrin으로 전환시키면서 clotting을 개시한다. 동시에 thrombin은 칼슘 이온의 존재 하에서 coagulation factor VIII을 factor VIIIa로 활성화 시키고, 활성화된 factor VIIIa는 fibrin과 plasma protein(Cold insoluble globulin)의 교차결합을 촉진하여 혈괴의 강도를 증가시킨다.

Fibrin glue의 큰 장점 중 하나는 거의 완전하게 흡수된다는 점이다. 따라서 지속적인 foreign body reaction을 방지한다. Fibrin의 흡수는 fibrinolysis와 phagocytosis에 의해 일어난다¹⁾. Intrinsic fibrinolysis는 조직의 type과 vascular density에 의해 변화하며 intrinsic plasminogen이 주요한 역할을 한다⁸⁾. Biodegradation은 24시간 이내에 일어나기 시작하여 3일째 거의 완료된다⁸⁾. 결합 조직이 자라 들어오기 위하여 fibrin film이 흡수되어야 할 필요가 없으며, fibrin은 fibroblast가 clot내로 증식되는 first phase에서 창상을 지지한다.

Fibrin adhesive에는 일반 혈장에 비해 3배 더 많은 fibronectin이 함유되어 있으며⁹⁾, 고농도의 fibronectin은

더 많은 수의 fibroblast의 이주를 촉진한다. Knox 등은 plasma clot으로 세포가 이주하기 위해서는 fibronectin이 필수적이라고 보고하였으며¹⁰⁾, collagen, fibrin, factor VIII, thrombin과 fibronectin과의 상호작용은 mesenchymal cell의 이주에 중요한 영향을 미친다. 유도된 세포들은 clot으로 빨리 이주해오나, 일정기간 동안 fibronectin-depleted clot의 표면을 통과하지는 못한다.

Bösch는 fibrin이 fibroblast와 osteoblast의 성장을 촉진하며, fibrin adhesive는 bone fragment 사이의 gap을 줄이고 혈관화를 촉진시켜 bone graft incorporation과 remodeling을 증진시킨다고 보고하였으며¹¹⁾, Bruhn도 fibrin이 osteoblast와 fibroblast를 자극하나 fibrinogen이나 thrombin 자체는 회복 과정에 도움을 주지 못한다고 보고하였다¹²⁾. 골이식시 fibrin glue가 함께 사용되면 이식재의 완전한 밀폐가 이루어져 몇 주 이내에 훌륭한 bony consolidation이 형성되고, 빠른 혈관 신생, mesenchymal cell의 이주, fibroblast와 osteoblast의 성장, microorganism의 느린 증식 등으로 인해 회복이 빨리 일어난다.

Cold soluble globulin과 collagen이 factor VIIIa의 존재 하에서 fibrin과 cross-link된다는 실험적인 근거가 제시되었으며^{13,14)}, 특히 결합조직에서 주요한 성분인 collagen과의 cross-link는 fibrin glue가 조직에 잘 접착하는 이유가 될 수 있다.

Head & neck 부위는 혈관 분포가 잘 형성되어 있으므로 오랜 기간 sealant를 유지하려면 antifibrinolytic agent를 적용하는 것이 좋다. 이렇게 함으로써 적용된 이식재가 좀 더 오랜 기간 안정된 상태로 유지되며 더 나은 bony incorporation을 보인다.

본 연구에서 fibrin glue만의 적용으로 신생골 형성에 도움을 줄 수 있음을 알 수 있었다. Fibrin glue를 백서에 적용하였을 경우, 신생골이 더 빨리 형성되는 것 보다는 신생골이 형성되는 시기에 더 많은 양이 형성되는 것으로 추정할 수 있다. 이는 fibrin과 fibronectin의 영향에 의해 osteoblast가 더 많이 활성화 된 것으로 여겨진다. 만약 fibrin glue 단독으로 적용하지 않고 autogenous graft나 allograft material을 함께 사용하였다면 신생골 형성의 시기와 양에서 더 좋은 결과를 얻을 것으로 예상된다. 이러한 경우 graft material의 osteoinduction or osteoconduction에 의해 주위 mesenchymal cell의 osteoblast로의 더 많은 활성화와 migration을 유도할 수 있으며, fibrin glue가 graft material을 안정화 시켜 graft의 효과를 더욱 배가할 수 있을 것으로 예상된다.

Skjoldborg는 감염된 부위에서는 clot이 파괴되면서 감염이 확산될 위험이 있으므로 사용하지 말아야 한다고 하였다¹⁵⁾. 본 연구에서는 glue를 적용했을 때 더 많은 감염이 발생하였는데 대부분 술 후 2-3일 이내에 발생하였다. 감염이 발

생한 경우에는 glue를 적용하였을 때 발생한 감염을 조절하기가 더 어려웠으며, 감염이 진행되면서 개체가 죽거나, 생존하였을 경우에도 골형성이 거의 발생하지 않았다. 그러나 감염이 발생하지 않은 경우에는 절개부위의 회복이 대조군에 비해 매우 빨리 일어났으며, 반흔의 형성도 적은 것으로 관찰되었다. 따라서 fibrin glue를 사용할 때에는 수술시 감염이나 술후 감염에 주의를 해야 하며, 감염을 피했을 경우에는 앞서 언급하였듯이 빠른 혈관 신생, fibroblast와 osteoblast의 유도, 분화 및 microorganism의 증식 억제로 창상부위의 회복이 더 효과적으로 일어난다.

Jens는 2년간의 임상 연구에서 구강악안면 영역에서도 다양하게 적용될 수 있음을 연구, 보고하였다¹⁶⁾. 구강내에서 mucosal transplantation시 이식 조직과 수용부에 각각 적용됨으로써 높은 생착 성공률을 보였고, 구강 수술 후 상피가 결합 조직으로 덮이지 못한 노출된 부위에서는 dressing으로 사용됨으로써 술 후 불편감을 줄일 수 있었다. 골결손부에서는 fibrin glue를 사용하여 골이식재를 semi-solid matrix 형태로 만들어 이식부위에 맞는 용적과 형태로 쉽게 조작할 수 있어 이식을 용이하게 할 수 있었다.

또한, 적출 후 자가골과 함께 사용하여 bony cavity를 채우는 용도로 사용되며³⁾, 상악동 증강술이나 치조골 증대술시에 hydroxyapatite와 같은 이식재를 지지하는 용도로 사용된다^{4,17,18)}. Oro-antral fistula의 closure¹⁹⁾와 하악 재건시 particulate cancellous bone and marrow를 유지하는 목적으로도 사용된다²⁰⁾. 특히, 상악동 증강술시 membrane의 손상이 실패의 주요한 원인이 되는데, fibrin glue의 이용시 골이식재의 consolidation 뿐 아니라 손상된 membrane의 repair에도 많은 도움이 된다²¹⁾.

Fibrin glue는 골수염 치료에서도 적용되어 왔다. 1976년 Bsck 등에 의해 처음 도입되었으며²²⁾, 감염부위를 외과적으로 노출시킨 후 항생제와 fibrin sealant의 mixture를 감염 부위에 직접 적용하여 치료 효과를 높였다. 이 경우 fibrin glue는 국소 송달 체계로 항생제가 감염 부위 직접적으로 적용 가능하며, 천천히 유리됨으로 항생제 농도를 지속적으로 유지할 수 있는 장점이 있다⁶⁾. 또한 fibrin sealant에 의해 혈관 신생이 촉진되었고, 일반 blood clot에 비교하여 fibrin clot에서 bacteria의 증식 속도가 감소함이 관찰되었다²³⁾.

이론적으로 fibrin glue로 인해 B형 간염이나 AIDS와 같은 virus성 전염 질환에 감염될 가능성은 있으나, 아직 보고된 바는 없으며, 또한 fibrin glue의 부작용에 대해서도 동물이나 인간 연구에서 아직 보고된 적은 아직 없다. 그러나 골이식시에 함께 사용될 경우에는 감염을 예방하기 위해서 술전이나, 술후에 충분한 예방적 항생제를 투여할 것이 추천된다.

V. 결 론

Fibrin glue가 골재생능이 있는지 알아보려고 백서의 두 개골에 인위적인 골결손부를 형성하고 fibrin glue를 이식한 후 치유과정을 조직병리학적으로 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 2주군까지는 양군 모두 염증세포의 침윤만 보이고 골형성의 징후는 나타나지 않았다.
2. 4주군에서는 인접 골로부터 골양조직이 자라 들어오는 양상을 관찰할 수 있었다.
3. 신생골 형성이 왕성한 8주군에서 대조군이 실험군보다 더 많은 골형성이 일어나고 있음을 관찰할 수 있었다.
4. 12주군에서는 훨씬 성숙된 골형성 양상을 보였고 실험군에서 더 많은 골개조가 일어나고 있음을 알 수 있었다.

이와 같은 변화로 보아 fibrin glue는 골결손부의 골재생 치료 시 보조적인 요법으로 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 초기 감염 시 사망이나 골치유가 거의 일어나지 않음으로 보아 예방적 항생제의 사용과 창상에 대한 충분한 감염 방지 대책이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Seelich T, Redl H : Das Fibrinklebersystem - Biochemische Grundlagen der Klebmethode. Dtsch Z Mund-Kiefer-Gesichts-Chir 3, Suppl: 22, 1979.
2. Wepner F, Fries R : The use of fibrin adhesive system for local hemostasis in oral surgery. J Oral Maxillofac Surg 40 : 555, 1982.
3. Martas H : Fibrin seal: The state of the art. J Oral Maxillofac Surg 43 : 606, 1985.
4. Wittkamp ARM: Augmentation of the maxillary alveolar ridge with hydroxyapatite and fibrin glue. J Oral Maxillofac Surg 46 : 1019, 1988.
5. Martas H, Dinger HP, Lassman H, et al : Zur nahtlosen Interfaszikulare Nervenreplantation im Tiereperiment. Wien Med Wochenschr 122 : 517, 1972.
6. Cotta H, Braun A : Fibrinkleber in Orthopie und Traumatologie. 4. Heidelberger Orthopie-Symposium. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1982.
7. Lerner R, Binur NS : Current research review: Current status of surgical adhesive. J Surg Res 48 : 165, 1990.
8. Pairot T. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. J Oral Maxillofac Surg 52 : 165, 1994.
9. Ruoslahti E, Vaheri A : Interaction of soluble fibroblast surface antigen with fibrinogen and fibrin. J Exp Med 14 : 497, 1975.
10. Knox P, Crooks S, Rimmer CS : Role of fibronectin in the migration of fibroblasts into plasma clots. J Cell Biol 102 : 2318, 1986.
11. Bsck P, Lintner F, Arbes S, et al : Experimental investigations of the effect of the fibrin adhesive on the keil heterologous bone graft. Arch Orthop Trauma Surg 96 : 177, 1980.
12. Bruhn HD, Christophers E, Pohl J, et al : Regulation der Fibroblasten proliferation durch Fibrinogen Fibrin.

- Fibronectin und Faktor VIII, in Schimpf K: Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber, 23rd Meeting, Dtsch Arbeitsgem Blutgerinnungsforschung. Stuttgart, KF Schattauer Verlag, p217, 1980.
13. Duckert F, Nyman D : Factor VIII, fibrin and collagen, in Gastpar H (ed): Collagen-platelet interaction. Proceedings of the first Munich symposium on biology of connective tissue, 1976. Stuttgart, FK Schattauer Verlag, p391, 1978.
 14. Mosher DF, Schad PE, Kleinmann HK : Cross-linking of fibronectin to collagen by blood coagulation factor VIIIa. J Clin Invest 64 : 781, 1979.
 15. Skjoldborg H : (ed) TISSEEL/TISSUCOL Symposium. Areas of application, problems and perspectives in current surgery. IMMUNO Scientific Workshop, Aarhus, Denmark, 1982.
 16. Jens P : Clinical experience in oral surgery with human fibrin sealant. Int Dent J 35 : 277, 1985.
 17. Wittkampf ARM : Fibrin glue as cement for HA-granules. J Craniomaxillofac Surg 17 : 179, 1989.
 18. Bochlogyros PN, Henser R, Becker R, Zimmermann E : A modified hydroxyapatite implant material. A preliminary report. J Maxillofac Surg 13 : 213, 1985.
 19. Waldrop TC, Semba SE : Closure of oroantral communication using tissue guided tissue regeneration and a absorbable gelatin membrane. J Periodontol 64 : 1061, 1993.
 20. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY : Autologous fibrin glue adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. J Oral Maxillofac Surg 52 : 161, 1994.
 21. Sullivan et al : The use of fibrin adhesive in sinus lift procedures. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 84 : 616, 1997.
 22. Bsck P, Braun F, Exchberger J, Holle J : Experimentelle Untersuchungen ber die Anwendungdes "Fibrinklebesystems" bei der Knochenheilung. G Forum für Experimentelle Medizin Österreichischer Ärztekongress von Swieten-Tagung, 1976.
 23. Stanek G, Bsck P, Weber G : Ber die Keimvermehrung in einem Fibrin-Klebesystems im Vergleich zu Blut und das Lyseverhalten mit undohne Faktor VIII. In : Schimpf KH, ed. Fibrinogen, Fibrin und Fibrinkleber. Stuttgart etc : FK Schattauer, 239, 1980.

저자 연락처

우편번호 425-707
 경기도 안산시 단원구 고잔동 516
 고려대부속 안산병원 치과 구강악안면외과
장 현 석

원고 접수일 2005년 2월 8일
 게재 확정일 2005년 6월 16일

Reprint Requests

Hyon-Seok Jang
 Dept. 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

Paper received 8 February 2005
 Paper accepted 16 June 2005

Figures ①

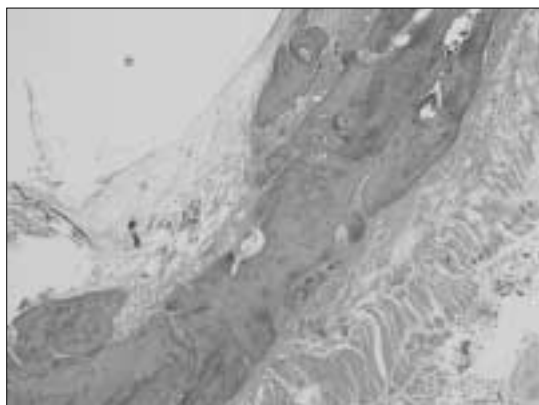


Fig. 1. Histologic finding of control group (1st week, ×40).

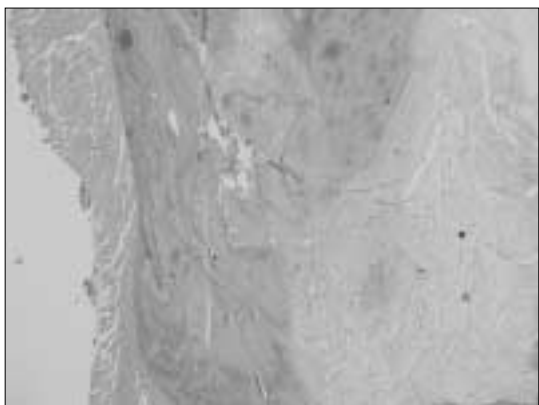


Fig. 2. Histologic finding of fibrin group (1st week, ×40).

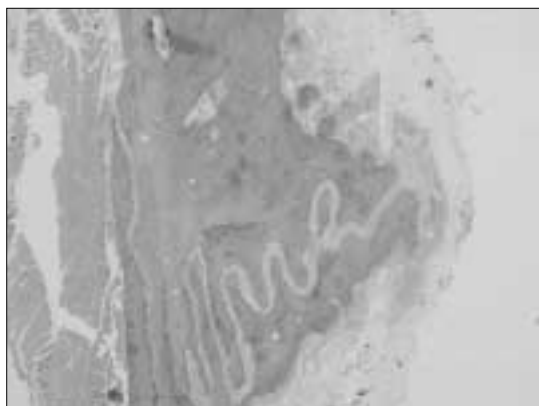


Fig. 3. Histologic finding of control group (2nd week, ×40).

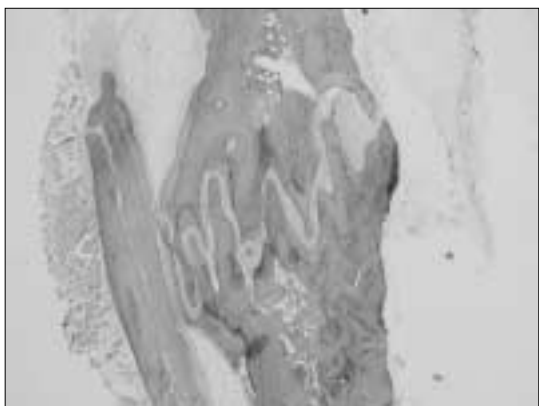


Fig. 4. Histologic finding of fibrin group (2nd week, ×40).

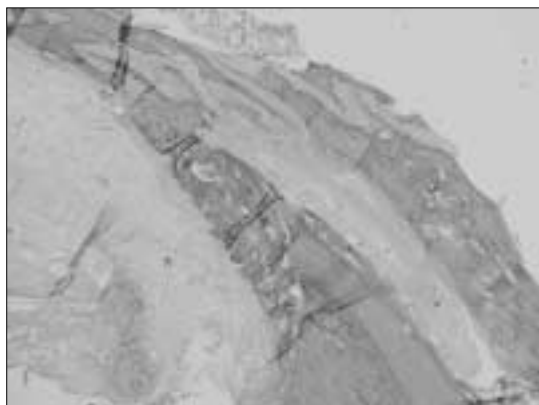


Fig. 5. Histologic finding of control group (4th week, ×40).



Fig. 6. Histologic finding of fibrin group (4th week, ×40).

Figures ②

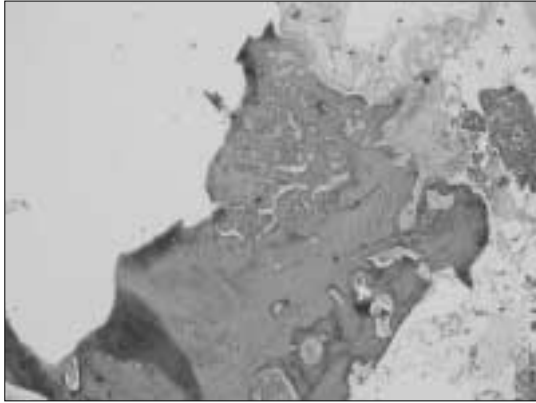


Fig. 7. Histologic finding of control group (8th week, ×40).

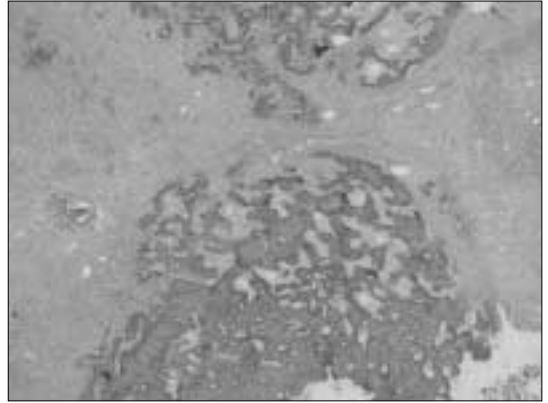


Fig. 8. Histologic finding of fibrin group (8th week, ×40).



Fig. 9. Histologic finding of control group (12th week, ×40).

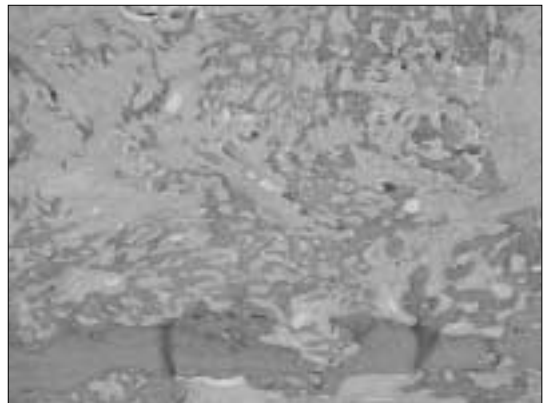


Fig. 10. Histologic finding of fibrin group (12th week, ×40).