



DERLEME

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2015; 29 (2): 145 - 150
<http://www.fusabil.org>

Ali Said DURMUŞ

Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Kemik Grefti Yerine Doğal Bir Biyoseramik: Deniz Mercanı

Kemik defektlerinin onarımı kritik bir sorun olmaya devam etmektedir. Kemik greftleri kullanımı kemik kırıklarının tedavisi ve kemik kayıplarının rejenerasyonu için standarttır. En çok kullanılan kemik greftleri otojen kemik greftleridir ancak bunların kullanımı ağrı, kan kaybı, enfeksiyon ve donör bölge morbiditesi gibi komplikasyonlara yol açabilir. Kemik greft yerine geçen materyallerin kullanımı kemik doku rejenerasyonunda etkili bir alternatif yaklaşımdır.

Doğal ve sentetik biyoseramikler kemik greftleri yerine diş hekimliği ve ortopedi alanında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu derlemede doğal koral'in özellikleri ve kemik grefti olarak uygulamalarındaki son gelişmeler hakkında bilgiler verildi. Koral implantasyon deneyleri ve kemik defektlerinin tedavisi amacıyla yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Kemik grefti, biyoseramik, koral.

A Natural Bioceramic as a Bone Graft Substitute: Coral

The reconstruction of bone defects remains a critical clinical problem. The use of bone grafts is the standard to treat bone fractures and regenerate lost bone. The most common bone graft used is the autogenous bone graft, but its use can lead to complications such as pain, blood loss, infection and donor site morbidity. The use of bone graft substitute materials is an effective alternative approach to regenerate bone tissue.

Natural and synthetic bioceramics are frequently used as bone grafts in dentistry and orthopaedics. In this review, information about natural coral properties and recent advances in the use of coral for applications in bone graft substitutes was provided. Coral implantation experiments and their consequences among the studies conducted for the treatment purpose of bone defects were evaluated.

Key Words: Bone graft, bioceramic, coral.

Giriş

Kemik greftleri, kemik iyileşmesini hızlandırmak amacıyla travmalar, kemik tümörlerinin eksizyonu, gecikmiş kaynama, nonunion, ostektomiler, artrodez ve çok parçalı kırıklar sonucunda oluşan geniş kemik defektlerinin onarımında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ototreftler, allogreftler, ksenogreftler, polimerler, seramikler ve bazı metaller kemik grefti yerine kullanılabilen materyaller arasında sayılmaktadır. Kemik greftleri osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon amacıyla kullanılmaktadır (1-8).

Otojen kemik greftleri diğer kemik greftleri ve kemik grefti yerine geçen materyaller ile kıyaslandığında hala "altın standart" olarak tanımlanmaktadır. Otojen kemik greftleri optimum osteogenezis, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon özelliklerini taşımakla birlikte, hastalık transfer riskini ve implantasyon sonrası rejeksiyon ihtimalini de ortadan kaldırmaktadır. Bu avantajlara rağmen greftlerin elde edilmesi sırasında gözlenebilen donör bölge morbiditesi, kan kaybı ve greftlerin sınırlı miktarda elde edilmeleri gibi sorunlarla sık olarak karşılaşmaktadır. Otojen kemik greftlerinin elde edilmesi ve kullanılmasındaki bu eksiklikler alternatif greft uygulamaları üzerinde çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır (1-5, 9-17).

Allogreftler benzer türler arasında bir bireyden diğer bireye uygulanan greftlerdir. Genellikle kadavralardan elde edilir ve kemik bankalarında saklanırlar. Bu tür greftler konakçı dokunun büyümesini sağlayan yapısal bir iskele görevi görürler ve osteoindüktif özellikleri vasatır (3, 5, 18). Allojen kemik greftlerinin hastalık transferine neden olması ve rejeksiyon ihtimali dezavantajları arasında sayılmaktadır (3, 5).

Kemik greftlerinin yetersiz olduğu durumlarda ya da olumsuz özelliklerinden sakınabilmek amacıyla kemik greftleri yerine geçebilecek materyaller üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir (1-3, 7).

Geliş Tarihi : 02.05.2015

Kabul Tarihi : 15.05.2015

Yazışma Adresi Correspondence

Ali Said DURMUŞ
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

asdurmus@firat.edu.tr

Alternatif kemik greft materyalleri arasında sayılan biyoseramikler nispeten zayıf çekme özelliklerine sahip olmakla birlikte basınca karşı mükemmel derecede dayanıklı, aşınmaya karşı yüksek dirençli, biyouyumlu, sert ve kırılğan malzemeler olarak kabul edilirler. Fizyolojik ortamlarda polimerik malzemelere karşı üstün bir yük taşıma yüzeyi sağlarlar. Tek başına, organik veya polimerik malzemeler ile birlikte de kullanılabilen doğal ya da sentetik biyoseramikler replasman uygulamaları için en umut verici biyomalzemeler arasındadır (5, 8, 18, 19).

Koral (Deniz Mercanı)

Kemik grefti yerine kullanılacak, kemik defektine kolaylıkla adapte edilip, rahatça yerleştirilebilen, inert ve zamanla rezorbe edilebilen bir madde aranırken koral benzeri implantlar keşfedilmiştir (19-28).

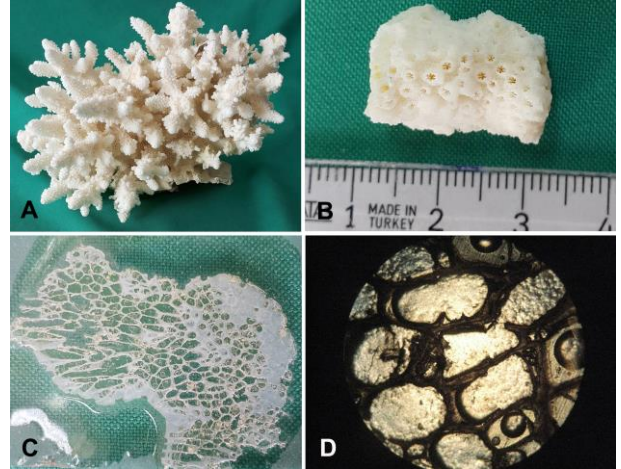
Koral, deniz tabanında koral poliplerince oluşturulmaktadır. Koral polipleri deniz suyunda bulunan kalsiyum ve karbonat iyonlarını absorbe ederek kalsiyum karbonat iskeletini biriktirmeye başlar (10, 13-17, 29-33). Bu birikim arttıkça polip yukarı doğru itilir ve oluşan iskelet kısımları, canlı poliplerin kalıpları halinde kalır. İskeletteki porların birleşme yerleri, her bir polipin birbirleriyle ilişkisine izin verir (10, 12).

Spongiform kemik yapısına benzeyen ve birbirleriyle bağlantılı por yapısına sahip olan koralin bazı türleri kemik grefti olarak kullanılmaktadır (1, 2, 10, 11, 18, 34-40). Tanımlanan ikibinden fazla mercan türünden 14 adedi muhtemel kemik grefti yerine kullanılacak türler olarak tanımlanmıştır. *Acanthastrea*, *Acropora*, *Favites*, *Fungia*, *Goniopora*, *Lobophyllia*, *Montipora*, *Pocillopora*, *Polyphyllia*, *Porites* ve *Turbinaria* genusuna ait mercan türleri bunlar arasında sayılmaktadır (Şekil 1A, Şekil 1B) (18, 19).

Korallerin farklı por çaplarına sahip türleri bulunmaktadır. Koral implant, kemik dokuya yerleştirildiğinde kemik formasyonunu iletir ve kemikle değişen oranlarda bağlantı kurar. Kemiyi oluşturan hücrelerin koral implant içerisine tam olarak penetrasyonu, porların hacimleri ve porlar arası bağlantı bulunmasından kaynaklanır (1, 2, 10, 12, 34). Por çapı 10 µm' den daha az olan koral yapıları hücrelerin invazyonunu engeller, 10-50 µm arasında olanlar ise fibrovasküler invazyonu stimüle eder. Greft materyali olarak kullanılacak koralin sahip olduğu por çapı hücre ve vasküler yapıların yerleşmesine izin verecek kadar en az 50-150 µm arasında olmalıdır. Por çapı 150 µm' den daha büyük olan koraller ise mineralize kemiğin invazyonunu kolaylaştırır (2, 40, 41). Koralin lateral ve longitudinal olarak birbirleriyle ilişkili por yapısının (Şekil 1C, Şekil 1D) osteon formasyonu ve fibrovasküler büyüme için olumlu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (8, 40).

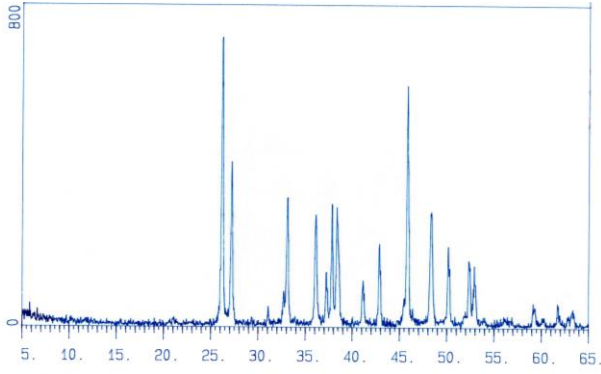
Kemik hücrelerinin implant boyunca iletimi için koral ile kemik dokunun tam olarak temas etmesi gerektiği, periost üzerine konulan implantın kemikle bağlantı

kurmadığı bildirilmektedir (3, 36). Koralin yapısı kemik ile biyomateryal arasındaki değişim için mükemmel bir yüzey alanı sunmaktadır (1, 2, 5, 10, 27, 34, 36, 42-44). Koral içerisinde fibrovasküler doku proliferasyonu implantasyondan sonra 1-2 hafta içerisinde görülmektedir. Fibrovasküler dokunun kemiğe transformasyonu çevreden merkeze doğru oluşmakta, ilk olarak implant yüzeyindeki hücreler kemiğe dönüştürerek yeni oluşan kemik por merkezine doğru ilerlemektedir (20, 23). Koralin longitudinal porları ve birbirleriyle ilişkili delikleri uzun mesafede dahi kan akışını engellememektedir. Bu yapısı koralin kan hücreleri tarafından hızlı bir şekilde invazyonuna veya kemik iliği hücreleri tarafından ekstrasvazyonuna izin verir, bunu vaskülarizasyon izler. İmplantasyondan sonra 3 ay içinde %50-88 oranında lamellar kemikle dolan koral, kemik dokuyla sıkı bir şekilde bağlanmakta (8,10) ve olgun lamellar kemik 3-6 ay içinde oluşmaktadır (3). Kemik hücrelerinin tam olarak penetrasyonu 6 ayda tamamlanır. İmplant edilmeden önce gevrek karakterde olan koral, kemik hücrelerinin penetrasyonu tamamlandığında normal kemik kadar güçlü hale gelmektedir (1-3, 5, 10, 18-21, 27, 34, 36, 42-45).



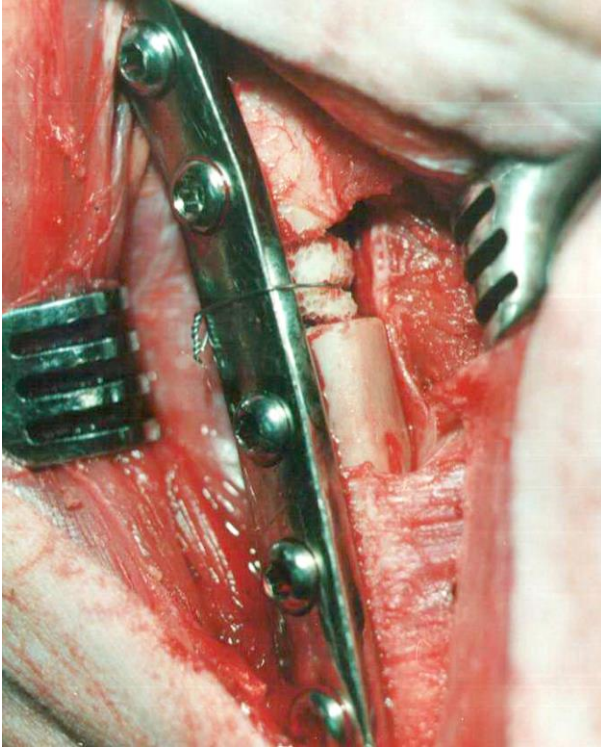
Şekil 1. A. Koral (*Madracis* sp), B. Koral'den bir kısım, C. Koral porlarının makroskopik görünümü, D. Koral porlarının mikroskopik görünümü (20 x).

Koral iskeleti %1 organik, %99 inorganik maddelerden oluşur, yapısındaki organik madde çok az olduğundan antijenik reaksiyon oluşturmaz (1,2). Koralin özellikle kalsiyum ve eser elementler başta olmak üzere mineral içeriği kemikteki mineral içeriğine benzemektedir (9, 11, 12, 28, 36, 46). Bu eser elementler, mineralizasyon olgusunda, kemik hücreleri içinde oluşan enzimatik olayların başlatılmasında önemli rol oynamaktadır (10, 28, 36, 39, 40). Kalsiyum karbonat (aragonit) yapısına sahip olan koral (Şekil 2) zamanla yerleştirildiği kemik doku içerisinde rezorbe olmaktadır (3, 11, 14, 21, 28, 43, 47, 48).



Şekil 2. Koral greftin X-Ray Diffraction (XRD) analizi (CaCO₃, Aragonit).

Biyoyumlu bir materyal olan koral spinal füzyon (49,50), maksillofasial cerrahi (29, 33, 39, 51-54), dental cerrahi (31, 55) ve diğer ortopedik uygulamalarda (14-17, 48, 56, 57), tek başına (29, 33, 48, 52, 53, 55), veya başka bir kompozit materyal ile birlikte (31,49,56) kullanılmış, başarılı sonuçları ve düşük komplikasyon oranları bildirilmiştir (Şekil 3) (2, 10, 20, 24, 40, 43, 45, 58-61).



Şekil 3. Blok halindeki koral greftin köpek femur defektine uygulanmış görünümü (3).

Koral direkt olarak kullanılabilir gibi alternatif bir yöntem olarak hidroksiapatit'e (HA) dönüştürülerek kullanılabilir. Replamineform (replicated lifeform) olarak isimlendirilen yöntemle, kalsiyum karbonat (koral iskeleti), fosfatla hidrotermal değişim reaksiyonuna

girerek kalsiyum hidroksiapatit'e (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) dönüştürülebilir. Oluşan materyal deniz mercanının tam kopyasıdır ve korallin hidroksiapatit, replamineform hidroksiapatit veya poröz hidroksiapatit olarak adlandırılmaktadır (8, 11, 22, 25, 62-64). Ayrıca koral yüzeyi çeşitli fabrikasyon teknikleri ile yüksek basınç ve sıcaklık altında HA ile de kaplanabilmektedir. Ancak koralline hidroksiapatit çok az rezorbe edilebilme özelliği göstermektedir (26, 30, 48, 59).

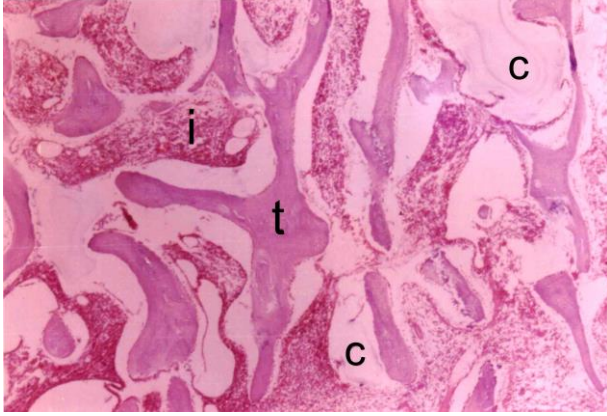
Koral sınırlı osteoindüktif kapasiteye sahiptir (29, 65). Spinal füzyonda Biocoral/kollagen kullanımı koralin tek başına kullanımına göre solid füzyonla sonuçlanmıştır (66). Kemik morfojenik proteini ilave edilen koral iskeleti aynı şekilde kemik defektlerinin iyileşmesini hızlandırmıştır (61, 67). Benzer sonuçlar radius (68) ve ulna (38) defektlerinde de bildirilmiştir.

Koral rezorbe edilebilen bir yapıdadır ve osteoklastlar tarafından progresif olarak yıkılır. Koralin rezorpsiyonu, osteoklastlarda karbonik anhidrazla olmaktadır. Osteoklast-implant yüzeyleri arasındaki pH'nın lokal olarak düşük olması kalsiyum karbonat matriksinin çözülmesini sağlar. Koral implanttaki kalsiyum iyonları serbestleşir, presipite olur ve yeni kemikle birleşir (10, 36, 40, 43, 69). Koral'in rezorpsiyonu kemik ile implantın temas alanlarında çok aktiftir ve sentripedal olarak ilerler (70).

Koral implantasyonundan hemen sonra alınan radyografilerde, implantların iskelet yapılarının açıkça belirlenebildiği (Şekil 4), zaman içerisinde implantın ilerleyici rezorpsiyonu ve kemik hücrelerinin implant porları içerisine invazyonu ile intrinsik koral yapılarının belirginliğini kaybettiği belirtilmektedir (3, 7, 12-17). Koralin blok şekli granül şekline göre daha uzun sürede rezorbe edilmektedir (Şekil 5). Buna rağmen histolojik olarak koral, implantasyondan 2 yıl sonra bile görülebilmektedir (22, 23, 40).



Şekil 4. Artrodez amacıyla köpek genu ekleminde koral greft uygulamasının postoperatif görünümü. Radyodens yoğunluğa sahip koral granülleri dikkati çekmektedir (7).



Şekil 5. Koral greft uygulanmış kemik defektinin 90 gün sonraki histopatolojik görünümü. Koral artığı (c), olgunlaşmaya başlayan kemik trabekülleri (t), ve arada kemik iliği alanları (i) görülmektedir (HE x 40) (3).

Kaynaklar

1. Durmuş AS, Eröksüz H. Subkondral defeklerde otojen spongiyöz kemik grefti ve koral implant uygulamalarının karşılaştırılması: Köpek diz eklemine deneysel çalışma. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları Dergisi 2008; 6: 93-99.
2. Durmuş AS, Ünsaldı E. Köpeklerde deneysel maddi kayıplı femur kırıklarında koral ve spongiyöz otogref uygulamalarının karşılaştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2001; 15: 101-112.
3. Durmuş AS. Köpeklerde Deneysel Maddi Kayıplı Femur Kırıklarında Koral ve Spongiyöz Otogref Uygulamalarının Karşılaştırılması. Doktora Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2000.
4. Hannouche D, Petite H, Sedel L. Current trends in the enhancement of fracture healing. J Bone Joint Surg (Br) 2001; 83B:157-164.
5. Nandi S.K, Roy S, Mukherjee P et al. Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: A review. Indian J Med Res 2010; 132: 15-30.
6. Sarsılmaz F, Orhan N, Ünsaldı E, Durmuş AS, Colakoglu N. A polyethylene-high proportion hydroxyapatite implant and its investigation in vivo. Acta Bioeng Biomech 2007; 9: 9-16.
7. Ünsaldı E, Bulut S, Özercan İ, Durmuş AS. Köpeklerde genu eklemine deneysel artrodez uygulamalarında kaynaşmanın uyarılması amacıyla koral ve spongiyöz otogref kullanımının karşılaştırılması. Veteriner Cerrahi Dergisi 2001; 7: 28-37.
8. White RA, Weber JN, White EW. Replamineform: A new process for preparing porous ceramic, metal and polymer prosthetic materials. Science 1972; 176: 922-924.
9. Arnaud E, Morieux C, Wybier M, de Vernejoul MC. Osteogenese induite par l'association: Facteur de croissance, colle fibrinogeneque et corail; vers un substitut de la greffe osseuse autologue. Etude Experimentale Chez le Lapin. Ann Chir Plast Esthet 1994; 39: 491-498.
10. Guillemin G, Patat, L, Fournie Y, Chetail M. The use of coral as a bone graft substitute. J Biomed Mater Res 1987; 21: 557-567.
11. Holmes RE, Mooney V, Bucholz R, Tencer A. A coralline hydroxyapatite bone graft substitute (preliminary report). Clin Orthop Rel Res 1984; 188: 256-262.
12. Sartoris DJ, Gershuni DH, Akesson WH, Holmes RE, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes: Preliminary report of radiographic evaluation 1. Radiol 1986; 159: 133-137.
13. Sartoris DJ, Holmes RE, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes: Radiographic evaluation. J Foot Surg 1992; 31: 301-313.
14. Sartoris DJ, Holmes RE, Bucholz RW, Mooney V, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone-graft substitutes in a canine metaphyseal defect model radiographic-histometric correlation. Invest Radiol 1986; 21: 851-857.
15. Sartoris DJ, Holmes RE, Bucholz RW, Mooney V, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone-graft substitutes in a canine diaphyseal defect model radiographic-histometric correlation. Invest Radiol 1987; 22: 590-596.
16. Sartoris DJ, Holmes RE, Bucholz RW, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone-graft substitutes in a canine diaphyseal defect model: radiographic features of failed and successful union. Skeletal Radiol 1986; 15: 642-647.
17. Sartoris DJ, Holmes RE, Tencer AF, Mooney V, Resnick D. Coralline hydroxyapatite bone-graft substitutes in a canine metaphyseal defect model: radiographic-biomechanical correlation. Skeletal Radiol 1986; 15: 635-641.
18. Parizi AM, Oryan A, Shafiei-Sarvestani Z, Bigham AS. Human platelet rich plasma plus Persian Gulf coral effects on experimental bone healing in rabbit model: Radiological, histological, macroscopical and biomechanical evaluation. J Mater Sci: Mater Med 2012; 23: 473-483.
19. Bouchon C, Lebrun T, Rouvillain JL, Roudier M. The Caribbean Scleractinian corals used for surgical implants. Bull Inst Océanogr 1995; 14: 111-122.
20. Holmes RE, Salyer KE. Bone regeneration in a coralline hydroxyapatite implant. Surg Forum 1978; 24: 611-612.

21. Patat, JI, Guillemain G. Le corail naturel utilise comme biomateriau de substitution a la greffe osseuse. *Ann Chir Plast Esthet* 1989; 34: 221-225.
22. Piecuch JF, Fedorka NJ. Results of soft-tissue surgery over implanted replamineform hydroxyapatite. *J Oral Maxillofac Surg* 1983; 41: 801-806.
23. Piecuch JF, Topazian RG, Skoly S, Wolfe S. Experimental ridge augmentation with porous hydroxyapatite implants. *J Dent Res* 1983; 62: 148-154.
24. Roux FX, Brasnu D, Menard M, et al. Madreporic coral for cranial base reconstruction. 8 years experience. *Acta Neurochir Wien* 1995; 133: 201-205.
25. Roy DM, Linnehan SK. Hydroxyapatite formed from coral skeletal carbonate by hydrothermal exchange. *Nature* 1974; 247: 220-222.
26. Shors EC. Coralline bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 599-613.
27. Souhrada L. Sea to surgery. Coral may be clinically useful. *Hospitals* 1989; 20: 38.
28. Souyris F, Pellequer C, Payrot C, Servera C. Coral, a new biomedical material. Experimental and first clinical investigations on Madreporaria. *J Maxillofac Surg* 1985; 13: 64-69.
29. Chen PY, Lin AYM, McKittrick J, Meyer MA. Structure and mechanical properties of crab exoskeletons. *Acta Biomater* 2008; 4: 587-596.
30. Clarke SA, Walsh P, Maggs CA, Buchanan F. Designs from the deep: Marine organisms for bone tissue engineering. *Biotechnol Adv* 2011; 29: 610-617.
31. Martina M, Subramanyam G, Weaver JC, et al. Developing macroporous bicontinuous materials as scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials* 2005; 26: 5609-5616.
32. Nandi SK, Kundu B, Mukherjee J, et al. Converted marine coral hydroxyapatite implants with growth factors: In vivo bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2015; 49: 816-823.
33. Oliveira JA, Grech JMR, Leonor IB, Mano JF, Reis RL. Calcium-phosphate derived from mineralized algae for bone tissue engineering applications. *Mater Lett* 2007; 61: 3495-3499.
34. Begley CT, Doherty MJ, Mollan RA, Wilson DJ. Comparative study of the osteoinductive properties of bioceramic, coral and processed bone graft substitutes. *Biomaterials* 1995; 16: 1181-1185.
35. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: An update. *Injury* 2005; 36: S20-S27.
36. Light M, Kanat IO. The possible use of coralline hydroxyapatite as a bone implant. *J Foot Surg* 1991; 30: 472-476.
37. Liu G, Zhang Y, Liu B et al. Bone regeneration in a canine cranial model using allogeneic adipose derived stem cells and coral scaffold. *Biomaterials* 2013; 34: 2655-2664.
38. Louisia S, Stromboni M, Meunier A, Sedel L, Petite H. Coral grafting supplemented with bone marrow. *J Bone Joint Surg (Br)* 1999; 81B: 719-724.
39. Rosen HM. Porous, Block Hydroxyapatite as an interpositional bone graft substitute in orthognathic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 985-990.
40. Roux FX, Brasnu D, Loty B, George B, Guillemain G. Madreporic coral: A new bone graft substitute for cranial surgery. *J Neurosurg* 1988; 69: 510-513.
41. Ben-Nissan B. Natural bioceramics: From coral to bone and beyond. *Curr Opin Solid State Mater Sci* 2003; 7: 283-288.
42. Emara SA, Gadallah SM, Sharshar AM. Evaluation of coral wedge and composite as bone graft substitutes to induce new bone formation in a dog tibial defect. *J Am Sci* 2013; 9: 526-537.
43. Guillemain G, Meunier A, Dallant P et al. Comparison of coral resorption and bone apposition with two natural corals of different porosities. *J Biomed Mater Res* 1989; 23: 765-779.
44. Holmes RE. Bone regeneration within a coralline hydroxyapatite implant. *Plast Reconstr Surg* 1979; 63: 626-633.
45. Levet Y, Guero S, Guillemain G, Jost G. Utilisation du corail en remplacement des greffes osseuses en chirurgie faciale. *Ann Chir Plast Esthet* 1988; 33: 279-282.
46. Issahakian S, Ouhayoun JP, Guillemain G, Patat JL. Le corail Madreporaire. *Inf Dent* 1987; 69: 2123-2132.
47. Jahn AF. Experimental applications of porous (coralline) hydroxylapatite in middle ear and mastoid reconstruction. *Laryngoscope* 1992; 102: 289-299.
48. Coughlin MJ, Grimes JS, Kennedy MP. Coralline hydroxyapatite bone graft substitute in hindfoot surgery. *Foot Ankle Int* 2006; 27: 19-22.
49. Im HH, Park JH, Kim KN, et al. Organic-inorganic hybrids of hydroxyapatite with chitosan. *Key Engineering Materials* 2005; 17: 729-732.
50. Pouliguen JC, Noat M, Verneret C, Guillemain G, Patat JL. Le corail substitue a l'apport osseux dans l'arthrose vertebrale posterieure chez l'enfant. *Rev Chir Orthop* 1989; 75: 360-369.
51. Papacharalambous SK, Anastasoff KI. Natural coral skeleton used as onlay for contour augmentation of the face. A Preliminary Report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 260-264.
52. Green D, Howard D, Yang X, Kelly M, Oreffo ROC. Natural marine sponge fiber skeleton: A biomimetic scaffold for human osteoprogenitor cell attachment, growth, and differentiation. *Tissue Eng* 2003; 9: 1159-1166.
53. Laza AL, Jaber M, Miehle-Brendle J, et al. Green nanocomposites: Synthesis and characterization. *J Nanosci Nanotechnol* 2007; 7: 3207-3213.
54. Luo ZB, Zhang QB, Zhang ZQ, et al. Performance of coralline hydroxyapatite in sinus floor augmentation: A retrospective study. *Clin Oral Invest* 2013; 17: 2003-2010.
55. Lahaye M, Robic A. Structure and functional properties of ulvan, a polysaccharide from green seaweeds. *Biomacromolecules* 2007; 8: 1765-1774.
56. Bachle M, Hubner U, Kohal RJ, et al. Structure and in vitro cytocompatibility of the gastropod shell of *Helix pomatia*. *Tissue Cell* 2006; 38: 337-344.

57. Hou R, Chen FL, Yang YW, et al. Comparative study between coral-mesenchymal stem cell-RHBMP-2 composite and autobone-graft in rabbit critical-sized cranial defect model. *J Biomed Mater Res Part A* 2007; 80A: 85-93.
58. Aliabadi A, Esfandiari A, Farahmand M, Mahjoor A, Mojaver S. Evaluation of the effects of bovine demineralized bone matrix and coralline hydroxyapatite on radial fracture healing in rabbit. *J Cell Anim Biol* 2012; 6: 109-114.
59. Bensaid W, Oudina K, Viateau V, et al. De novo reconstruction of functional bone by tissue engineering in the metatarsal sheep model. *Tissue Eng* 2005; 11: 814-824.
60. Cai L, Wang Q, Gu C, et al. Vascular and micro-environmental influences on MSC-coral hydroxyapatite construct-based bone tissue engineering. *Biomaterials* 2011; 32: 8497-8505.
61. Gao TJ, Lindholm TS, Kommonen B, et al. The use of a coral composite implant containing bone morphogenetic protein to repair a segmental tibial defect in sheep. *Int Orthop* 1997; 21: 194-200.
62. Breton P, Freidel M. Hydroxyapatite en chirurgie orthognathique. *Experimentation animale et applications cliniques. Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993; 94: 115-119.
63. Elsinger EC, Leal L. Coralline hydroxyapatite bone graft substitutes. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35: 396-399.
64. Ripamonti U. The morphogenesis of bone in replicas of porous hydroxyapatite obtained from conversion of calcium carbonate exoskeletons of coral. *J Bone Joint Surg* 1991; 73A: 692-703.
65. Zhang YF, Wang YN, Shi B, Cheng XR. A platelet-derived growth factor releasing chitosan/coral composite scaffold for periodontal tissue engineering. *Biomaterials* 2007; 28: 1515-1522.
66. Mygind T, Stiehler M, Baatrup A, et al. Mesenchymal stem cell ingrowth and differentiation on coralline hydroxyapatite scaffolds. *Biomaterials* 2007; 28: 1036-1047.
67. Harris CT, Cooper LF. Comparison of bone graft matrices for human mesenchymal stem cell-directed osteogenesis. *J Biomed Mater Res Part A* 2004; 68A: 747-755.
68. Geiger F, Lorenz H, Xu W, et al. VEGF producing bone marrow stromal cells (BMSC) enhance vascularization and resorption of a natural coral bone substitute. *Bone* 2007; 41: 516-522.
69. Levet Y, Jost G. Utilisation de squelettes de coraux madreporaires en chirurgie reparatrice. *Ann Chir Plast Esthet* 1983; 28: 180-181.
70. Braye F, Irigaray J L, Jallot E, et al. Resorption kinetics of osseous substitute: natural coral and synthetic hydroxyapatite. *Biomaterials* 1996; 17: 1345-1350.
71. Dağlı AŞ, Akalın Y, Bilgili H, Seçkin S, Ensari S. Correction of saddle nose deformities by coral implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254: 274-276.