

WPŁYW KOMPOZYTU KORUNDOWEGO Z WANKOMYCYNĄ NA ODCZYN TKANEK MIĘKKICH

**Marek Rusiecki, Stanisław Pielka, Danuta Paluch, Jolanta Staniszevska-Kuś,
Leszek Solski**

**Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów
Akademii Medycznej we Wrocławiu**

Streszczenie

Ceramika korundowa stosowana jest jako materiał implantacyjny w postaci litej i porowatej. Postać zwarta została wykorzystana do wytwarzania endoprotez tkankowych, natomiast postać porowata - do wypełniania ubytków kostnych. Ceramiczne powłoki służą do pokrywania metalowych implantów w ortopedii i w stomatologii.

Przed nowoczesnymi materiałami otwierają się nowe możliwości ich wykorzystania w leczeniu. Trudnym problemem leczniczym jest przewlekłe infekcyjne zapalenie tkanek. Długotrwałe leczenie antybiotykami w przewlekłych zapaleniach tkanek, jakimi jest np.: zapalenie kości, skłania do poszukiwania innych dróg stosowania antybiotyku. Materiałem mogącym dobrze spełniać funkcję nośnika antybiotyku, szczególnie w chirurgii kości, są porowate implanty korundowe o wysokim stopniu biozgodności, zawierające Wankomycynę.

Celem pracy jest ocena porównawcza odczynów tkankowych po wszczepieniu ceramiki korundowej i jej kompozytu z wankomycyną do tkanki mięśniowej szczurów.

Badania miejscowych odczynów tkanek miękkich przeprowadzono na 15 szczurach, wszczepiając w mięśnie grzbietu ceramikę korundową i jej kompozyt z Wankomycyną. Sekcje zwierząt zaplanowano po 7, 14, 30 dniach oraz po 3, 6, i 9 miesiącach.

Makroskopowo w czasie obserwacji nie stwierdzono zmian o charakterze zapalnym w otaczających implant mięśniach. W badaniach mikroskopowych

obserwowano we wczesnych terminach, większy odczyn zapalny po wszczepieniu implantów zawierających Wankomycynę, co można uzasadnić obecnością wysokiego stężenia antybiotyku w badanych materiałach.

Na podstawie przeprowadzonych badań makroskopowych i mikroskopowych można stwierdzić, że kompozyt ceramiki korundowej zawierający Wankomycynę jest dobrym nośnikiem leku i cechuje się biozgodnością.

THE INFLUENCE OF THE CORUNDUM COMPOSITE WITH VANKOMYCINE FOR THE SOFT TISSUE REACTION

Summary

The ceramics on the basis of corundum is used for implantation in the form of porous and solid materials. The solid form was used to produce tissue endoprosthesis while porous form is mainly used to fill in the bone defects. The corundum ceramics are also known to be used as coatings for implants in orthopedics and dentistry.

On the other hand there is still a need to find out the new way of treatment of the chronic bone infection, during which the traditional way of antibiotics therapy is no more effective.

One of the possibly solution is to use the different biomaterials as drug carriers and in the bone surgery one of the best are porous corundum implants, being themselves of high biocompatibility, and additionally containing vankomycine.

The main target of the investigation presented in this paper was the comparative assessment of the corundum ceramics and its composite containing vankomycine after implantation into back muscle of the total of 15 rats.

During the post mortem macroscopic assessment in the tissues which surrounded the implants there were no any inflammatory neither pathological changes observed. In the microscopic findings, in early periods, the observed inflammatory tissue reaction for implants with vankomycine was significantly greater what could be explained by the high concentration of the antibiotic in the given material.

On the basis of the results of macroscopic and microscopic findings we can state that the composite material of corundum ceramic containing vankomycine is of high compatibility and could be regarded as the good drug carrier.

Słowa kluczowe: implanty korundowe, nośnik leku, badania *in vivo*, biogodność

Key words: corundum implants, drug carriers, in vivo assessment, biocompatibility

WPROWADZENIE

W latach sześćdziesiątych ceramika znalazła zastosowanie w medycynie, jako materiał służący do rekonstrukcji i zastępowania uszkodzonych lub zmienionych chorobowo kości ludzkich. Materiały te określa się obecnie jako "bioceramikę" [1-6].

Każdy obcy materiał, wprowadzony do żywego organizmu, wywołuje różnego stopnia reakcję tkankową. Na charakter takiej reakcji składa się szereg oddziaływań zachodzących na styku tkanka-implant, które uwarunkowane są czasem i wielkością obszaru kontaktu. W badaniach klinicznych zaobserwowano, że większość uszkodzeń implantów zdarza się w obszarze bezpośredniego ich kontaktu z żywą tkanką i stabilność tego kontaktu decyduje o trwałości implantu. Osiągnięcie klinicznego sukcesu, przy stosowaniu bioceramiki w medycynie, uwarunkowane jest w pierwszym rzędzie, utworzeniem stabilnego połączenia pomiędzy implantem i żywą tkanką macierzystą, a także podobnym - jak w przypadku tkanki macierzystej, zachowaniem się implantu pod względem parametrów mechanicznych [2, 7-13].

Zastosowane biomateriały powinny swoim składem i właściwościami fizycznymi w najwyższym stopniu przypominać tkanki wymagające uzupełnienia, zużyte lub usunięte wskutek różnych procesów patologicznych. Doskonały materiał powinien równocześnie stymulować naturalne procesy wytwórcze i to w taki sposób, aby organizm uzupełnił lub zastąpił brakujące tkanki.

Ceramika korundowa stosowana jest jako materiał implantacyjny w postaci litej i porowatej. Postać lita charakteryzuje się dużą wytrzymałością mechaniczną (do 400 MPa na zginanie) i została wykorzystana do wytwarzania endoprotez stawów. Porowaty korund (przy większej niż 50 μm wielkości porów) tworzy z kością połączenie biologiczne i służy do wypełniania ubytków kostnych [14-16].

Stosunkowo niewielka szorstkość powierzchni i owalny kształt porów sprzyjają dobrej przyczepności wszczepu. Zespolecie implantu z kością jest bardzo silne, a siła potrzebna do jej rozerwania jest taka jak do rozerwania samego implantu [17,18].

Biomateriały stosowane w ortopedii są materiałami o zbliżonych właściwościach strukturalnych i mechanicznych. Biorąc pod uwagę zastosowanie tworzyw bioceramicznych w tkankach kostnych jak i miękkich, należy zwrócić uwagę na pewne właściwości fizykochemiczne i towarzyszące im zjawiska. Pomiędzy kością, implantem, a organizmem zachodzą zmiany jakie widoczne są na granicy faz pomiędzy ciałem stałym, a otaczającą je warstwą ciekłą [17,18].

Przed nowoczesnymi materiałami otwierają się nowe możliwości ich wykorzystania w lecznictwie. Trudnym problemem leczniczym jest przewlekłe infekcyjne zapalenie tkanek. Konieczność długotrwałego leczenia ogólnego antybiotykami w przewlekłych zapaleniach tkanek, jakimi jest np.: zapalenie kości, skłania do poszukiwania innych dróg stosowania antybiotyku. Nośnik antybiotyku implantowany do ogniska zapalnego, mógłby uwalniać lek i skutecznie likwidować zakażenie bez konieczności wysycania lekiem całego organizmu, co mogłoby mieć wpływ na poprawę efektywnego miejscowego działania, z ograniczeniem skutków ogólnoustrojowych. Odpowiedni nośnik antybiotyku powinien być biozgodny, tzn. nie wywoływać niepożądanych odczynów tkanek, także mieć zdolność kumulowania antybiotyku i stopniowo uwalniać go oraz nie wchodzić w reakcje chemiczne z lekiem.

Materiałem mogącym obecnie dobrze spełniać funkcję nośnika antybiotyku, szczególnie w chirurgii kości, są porowate implanty korundowe o wysokim stopniu biozgodności, zawierające Wankomycynę.

Wykonane wcześniej badania wszczepów korundowych jako potencjalnych nośników antybiotyków, w Zakładzie Mikrobiologii i Epidemiologii Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie wykazały, że jest możliwe nasycenie ich różnymi antybiotykami. Badaniu poddano następujące antybiotyki: Cefazolinę, Wankomycynę, Gentamycynę i Netylmycynę. Oznaczano kinetykę uwalniania antybiotyku z implantów oraz wartość minimalnego ich stężenia, hamującego wzrost szczepów *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, wyizolowanych z ran oparzeniowych. Wszystkie badane szczepy *S. Aureus* były wrażliwe na Cefazolinę i Wankomycynę, a oporne na pozostałe antybiotyki, co potwierdzają spostrzeżenia kliniczne. Jest to charakterystyczne dla bakterii

izolowanych od chorych w oddziałach szpitalnych. Wszczep zawierający Netylmycynę wykazywał słabą aktywność przeciwbakteryjną, w stosunku do wszystkich szczepów badanych bakterii. Implant korundowy nasycony Gentamycyną w roztworze bulionu ulegał rozpadowi, przechodząc w stan zawiesiny. Na tym etapie badań nie można wyjaśnić, czy mogło to być wynikiem interakcji między antybiotykiem i wszczepem. Dynamika uwalniania się leku była różna dla poszczególnych antybiotyków, od śladowej ilości do 80%. Wankomycyna uwalniała się w ciągu trzech dni z wydajnością 34%. Najwyższą aktywność przeciwbakteryjną (hamowanie wzrostu bakterii w otoczeniu wszczepu w ciągu 3-13 dni), wobec wszystkich szczepów gronkowca w hodowli bulionowej, stwierdzono dla ceramiki zawierającej Wankomycynę, w ilości 3% wagowych wszczepu [19-23]. Te badania pozwoliły dojść do wniosku, że ilość związanej Wankomycyny w ceramice korundowej i kinetyka uwalniania tego antybiotyku jest najkorzystniejsza do leczenia miejscowych zakażeń gronkowcem.

Badania wszczepów korundowych z Wankomycyną i bez antybiotyku w hodowli komórkowej, nie wykazały cech toksyczności tego kompozytu. Wszystkie te wstępne spostrzeżenia uzasadniały podjęcie badań "in vivo", w kierunku oceny biogodności samej ceramiki korundowej jak i jej kompozytu zawierającego Wankomycynę.

Celem pracy jest ocena porównawcza odczynów tkankowych po wszczepieniu ceramiki korundowej i jej kompozytu z wankomycyną do tkanki mięśniowej szczurów.

MATERIAŁ

Do badań zastosowano implanty porowate z ceramiki korundowej z Wankomycyną, opracowane i wykonane w Instytucie Szkła i Ceramiki w Warszawie. Porowate implanty korundowe są materiałami ceramicznymi, które charakteryzują się porowatością otwartą około 65-75%. Proces przygotowania próbek z antybiotykiem, polegał na próżniowym nasączeniu Wankomycyną w roztworze alginianu sodowego (o stężeniu 3% wag.), a następnie suszeniu w temperaturze $30 \pm 2^\circ\text{C}$ przez 16 godzin. Każda próbka zawierała $0,018 \pm 0,002\text{g}$ antybiotyku. Badane próbki przygotowano w kształcie walców o średnicy 3 mm i długości 10 mm.

Do oceny kontrolnej wykorzystano wszczepy bez antybiotyku o takich samych wymiarach. Wszystkie próbki poddano sterylizacji radiacyjnie dawką $28 \pm 20\%$ kGy.

METODY BADAŃ

PRZYGOTOWANIE ZWIERZĄT DO ZABIEGU

Badania na zwierzętach uzyskały zgodę nr 31/00, I Lokalnej Komisji we Wrocławiu. Badania miejscowych odczynów tkanek miękkich przeprowadzono na 15 białych szczurach, wsobnej hodowli, szczepu Wistar, samicach, w wieku ok. 3 miesięcy i wadze ok. 180 g. Szczury przebywały w warunkach chowu laboratoryjnego. Zwierzęta otrzymywały standardową karmę LSM oraz wodę ad libitum.

Na dzień przed zabiegiem, skórę grzbietu szczurów poddano depilacji od wysokości kąta łopatki do kości krzyżowej. 24 godziny przed zabiegiem zwierząt nie karmiono.

OPERACJE

Zwierzęta znieczulano Ketaminą 30-40 mg/kg m.c. dootrzewnowo. Skórę i tkankę podskórną przecinano w linii środkowej grzbietu, na długości około 3 cm. Lekko przesuwając skórę na stronę prawą, przecinano powięź i na tępo preparowano mięśnie, w których wytworzone zostały dwie kieszonki, w które implantowano badane próbki z antybiotykiem, jedną na wysokości odcinka piersiowego kręgosłupa, drugą na wysokości odcinka lędźwiowego. Po stronie lewej, w analogiczny sposób implantowano dwie próbki bez antybiotyku. Mięśnie i ranę skórną zamykano pojedynczymi szwami Dexon 3/0.

BADANIA SEKCYJNE

Sekcje zwierząt zaplanowano po 7, 14, 30 dniach oraz po 3, 6 i 9 miesiącach. Na każdy dzień sekcyjny zaplanowano po 3 szczury w okresie wczesnym (do 30 dni) i po 2 szczury na terminy odległe (3, 6 i 9 miesięcy).

W czasie przeprowadzonych sekcji szczególną uwagę zwracano na wygląd tkanek miękkich, w bezpośrednim sąsiedztwie wszczepów, obecność wysięku zapalnego. Ponadto, u wszystkich operowanych zwierząt, kontrolowano jamę brzuszną wraz z narządami.

BADANIA MIKROSKOPOWE

Implantowane wszczepy do mięśni szczurów wraz z otaczającymi tkankami wycinano i utrwalano przez okres 3 dni w 8% roztworze formaldehydu, zobojętnionego węglanem wapnia. Następnie delikatnie nacinano mięśnie i usuwano wszczep. Tak przygotowaną tkankę odwadniano w szeregu acetonowym, w temp. 60°C przez 90 minut. Następnie tkanki prześwietlano w karboksylenie i ksylenie, nasycano parafiną w temp. 60°C przez 12 godzin i zatapiano w bloczki parafinowe. Z tak przygotowanych bloczków parafinowych skrawano preparaty histologiczne grubości od 4 do 6 μm . Przygotowane preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną oraz metodą van Gieson.

WYNIKI BADAŃ

WYNIKI BADAŃ PO IMPLANTACJI CERAMIKI KORUNDOWEJ, BEZ ANTYBIOTYKU (GRUPA KONTROLNA)

Wszystkie operowane zwierzęta przeżyły zabieg, a rany operacyjne wygoiły się przez rychłozrost. Przez cały czas obserwacji, zwierzęta wykazywały prawidłową ruchliwość i przyrost wagi. W czasie przeprowadzanych sekcji, nie stwierdzono w narządach wewnętrznych jamy brzusznej zmian o charakterze patologicznym.

7 i 14 dnia po implantacji, mięśnie grzbietu w bezpośrednim sąsiedztwie implantów były lekko przekrwione. Powierzchnie wszczepów pokrywała cienka biaława błonka, przez którą przeświecała porowata struktura ceramiki. Poszczególne pory były wypełnione czerwonymi masami (ryc. 1). W preparatach histologicznych widoczna była młoda bogatokomórkowa tkanka łączna z wypustkami o różnej szerokości. Wypustki te powstały na skutek wnikania tkanki w pory ceramiki (ryc. 2). W młodej bogatokomórkowej tkance łącznej widoczne były liczne, pączkujące naczynia krwionośne, wypełnione elementami morfotycznymi krwi.

30 dni po implantacji ceramika leżała wśród mięśni i była pokryta bardziej matową i grubszą błoną, w której widoczne były cienkościenne naczynia krwionośne. Otaczająca tkanka silnie wrastała w pory ceramiki. W badaniach mikroskopowych stwierdzono, że torebka otaczająca implant posiada dwuwarstwową budowę. Od strony implantu, szczególnie w wytworzonych wypustkach, torebka miała budowę

bogatokomórkowej tkanki łącznej, a od strony mięśni poprzecznie prążkowanych, była bardziej włóknista i zawierała więcej włókien klejorodnych.

90, 180 i 270 dni po implantacji, wszczepy otaczała i przerastała biaława torebka, która wnikała głęboko w pory ceramiki. W preparatach histologicznych obserwowano występowanie cienkiego, włóknistego pasma tkanki łącznej, które było ostro odgraniczone od mięśni poprzecznie prążkowanych. Opisana włóknista torebka łącznotkankowa od strony implantu posiadała liczne długie wypustki, które wnikały w pory wszczepów. W niektórych miejscach u podstawy wypustek, widoczne były zmiany wsteczne o charakterze szkliwienia; obserwowano tu tworzenie się tkanki chrzęstnej (ryc. 3)

WYNIKI BADAŃ PO IMPLANTACJI CERAMIKI KORUNDOWEJ Z WANKOMYCYNĄ

W czasie wszystkich sekcji nie stwierdzono zmian narządów wewnętrznych jamy brzusznej i nie obserwowano płynu o charakterze zapalnym.

7 i 14 dni po implantacji ceramiki z Wankomycyną, na powięzi mięśni widoczne były liczne wybroczyny krwawe. Powierzchnie implantów pokryte były cienką błoną, przez którą przeświecała porowata struktura ceramiki. Pory wszczepu były wypełnione czerwono brunatnymi masami. W preparatach mikroskopowych widoczne były przestrzenie po usuniętym implancie, ograniczone szerokim pasmem wysiękowo-komórkowym o poszarpanych brzegach. W opisywanym paśmie widoczne były liczne makrofagi, komórki jednojądrzaste typu limfocyta, pojedyncze granulocyty wielopłatowe obojętnochłonne oraz wynaczynione erytrocyty. Pasma to wnikało dość głęboko między poszczególne włókna mięśni poprzecznie prążkowanych, które ulegały zanikowi (ryc. 4).

30 dni po implantacji powierzchnie wszczepów pokrywała biaława lekko matowa nieco grubsza torebka. W wytworzonej torebce widoczne były naczynia krwionośne. Tkanka silnie wrastała w powierzchnię wszczepów i utrudniała ich usunięcie. W preparatach mikroskopowych widoczne było pasmo tkanki łącznej o nierównych i poszarpanych brzegach. Pasma to było dość ostro odgraniczone od mięśni poprzecznie prążkowanych. W preparatach barwionych metodą van Gieson występowały liczne czerwono barwiące się włókna klejorodne. Od strony ściany implantu, w miejscu gdzie tkanka wnikała w pory ceramiki, stwierdzono bogatokomórkową tkankę łączną. W tkance tej można było wyróżnić makrofagi,

komórki typu limfocyta, granulocyty obojętnochłonne, fibrocyty oraz pojedyncze fibroblasty.

90, 180 i 270 dni po implantacji obraz sekcyjny i mikroskopowy był prawie identyczny, co stanowiło podstawę opisanego go wspólnie. Po odpreparowaniu skóry i tkanki podskórnej, uwidoczniono wszczepy leżące wśród mięśni grzbietu. Ceramika pokryta była białawą połyskującą błoną, przez którą przeświecały pory wypełnione brunatno czerwoną tkanką. Opisywana torebka wrastała w pory ceramiki i z wielką trudnością dała się oddzielić od ściany implantu. W obrazie mikroskopowym od strony mięśni poprzecznie prążkowanych, widoczna była różnej szerokości tkanka łączna włóknista. Tkanka ta była ostro odgraniczona od otaczających mięśni. Od strony implantu torebka miała charakter włóknistej tkanki łącznej, układającej się falistnie z licznymi wypustkami. W niektórych miejscach u podstawy wypustek, obserwowano zmiany wsteczne o charakterze szkliwienia i tworzenie się tkanki chrzęstnej (ryc. 5).

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Na podstawie wykonanych badań, przeprowadzono ocenę reakcji ogólnoustrojowej i miejscowej tkanki mięśniowej na wszczepiane implanty korundowe oraz na ich kompozyty z Wankomycyną.

Zachowanie się zwierząt w czasie całego okresu obserwacji, nie odbiegało od normy. Wykazywały one prawidłowe łaknienie, przyrost masy ciała i ruchliwość. W przeprowadzonych badaniach sekcyjnych, nie wykazano zmian patologicznych narządów klatki piersiowej ani jamy brzusznej, spowodowanych wszczepieniem badanych materiałów. Zarówno otrzewna jak i ścienna były cienkie, gładkie, połyskujące, natomiast narządy jamy brzusznej i klatki piersiowej, nie wykazywały zmian o charakterze patologicznym. W ocenie makroskopowej i mikroskopowej sekcjonowanych zwierząt, nie stwierdzono znaczących różnic jakościowych i ilościowych odczynów tkankowych, po wszczepieniu ceramiki korundowej z antybiotykiem, w porównaniu do grupy kontrolnej.

W preparatach makroskopowych nie stwierdzono zmian zapalnych w mięśniach otaczających implant. Mięśnie miały prawidłową budowę anatomiczną i były prawidłowo ukrwione.

Szczegółowej ocenie, poddano zmiany mikroskopowe zachodzące w poszczególnych terminach sekcyjnych. 7 dni po implantacji, obserwowano w tkankach otaczających wszczep obecność licznych komórek: makrofagów, fibroblastów, pojedynczych fibrocytów i granulocytów wielopłatkowych obojętnochłonnych oraz ogniskowe nagromadzenie się jednojądrzastych komórek typu limfocyta, co świadczy o aktywnym procesie zapalnym w tkance.

W następnym terminie sekcyjnym, 14 dni po operacji, obserwowano łącznotkankową torebkę o budowie dwuwarstwowej, która w miejscu wnikania w pory ceramiki była najszersza. W bezpośrednim sąsiedztwie implantu, w tkance wnikałej w pory ceramiki, widoczne były nieliczne limfocyty, makrofagi, komórki plazmatyczne, fibroblasty i nieliczne fibrocyty, co świadczy o stopniowym wycofywaniu się procesu zapalnego. Naczynia krwionośne wypełnione były elementami morfotycznymi krwi. We wczesnych terminach widoczny był większy odczyn zapalny po wszczepieniu implantów zawierających Wankomycynę, co można uzasadnić obecnością wysokiego stężenia antybiotyku.

W obrazie mikroskopowym w pozostałych terminach (30, 90, 180 i 270 dni) nie obserwowano już obecności komórek charakterystycznych dla odczynu zapalnego, występujących w 7 i 14 dniu po operacji. Nadal utrzymywała się dwuwarstwowa budowa torebki otaczającej implant. Warstwa wnikała w pory wszczepu wykazywała budowę bardziej bogatokomórkową, a na zewnątrz miała charakter tkanki łącznej włóknistej o luźnej budowie. Torebka odgraniczona była od mięśni poprzecznie prążkowanych. W preparatach barwionych metodą Van Gieson obserwowano liczne włókna klejorodne. W późnych terminach nie stwierdzono istotnych różnic jakościowych i ilościowych odczynów tkankowych po wszczepieniu badanych implantów z antybiotykiem, w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy uznać, że wszczepione materiały nie wpływają negatywnie na otaczające tkanki. Wytworzona torebka wrastała w pory ceramiki, co sprawiało większe trudności przy usuwaniu implantów, szczególnie w późnych terminach, kiedy torebka zbudowana była głównie z włókien kolagenowych. Od strony implantu miała charakter włóknistej tkanki łącznej, układającej się faliście z licznymi wypustkami. W niektórych miejscach stwierdzono u podstawy wypustek zmiany wsteczne o charakterze szkliwienia i wytworzenie się tkanki chrzęstnej.

WNIOSKI

1. Ceramika korundowa charakteryzuje się wysokim stopniem biogodności z tkankami organizmu. Po wszczepieniu ceramiki do tkanki mięśniowej zwierząt, nie wykazano patologicznej reakcji tkanek ani uszkodzenia funkcji narządów wewnętrznych.
2. Odczyn tkankowy po implantacji ceramiki korundowej z Wankomycyną we wczesnych terminach (do 30 dnia) obserwacji, jest nieznacznie większy w porównaniu do odczynu tkankowego ceramiki korundowej bez leku, co może wynikać z toksycznego działania wysokiego stężenia antybiotyku w tkankach.
3. Kompozyt ceramiki korundowej zawierający Wankomycynę, może mieć zastosowanie w leczeniu zakażonych tkanek.

LITERATURA

- [1] Bauer G.: Biokeramik als Implantatwerkstoff für die Humanmedizin. Erlangen (1988).
- [2] Hench L.L.: Bioceramics. A Clinical Success. Amer. Ceram. Soc. Bull., (1988), 67-74.
- [3] Kijkowska R.: Fosforany wapnia w organizmie człowieka. Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej we Wrocławiu, (1988), 792, 42-54.
- [4] Kuś H.: Rutowski R.: Traumatologia narządu ruchu. W.: Tylman D., Dziak A., Biomateriały w traumatologii, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa (1996), 548.
- [5] Oonishi H.: Orthopedic applications of hydroxyapatite. Biomaterials (1991), 12, 171-178.
- [6] Ouhayouna J.P. : Wszczepy kostne i biomateriały. Periodontologia – Implanty, Suplement do Quintessence dla lekarzy stomatologów, (2001), 30-35.
- [7] Hench L.L.: Bioceramics: From Concept to Clinic. American Ceramic Society Bulletin, (1993), 72, 4, 93-98.
- [8] Aoki H., Medical Applications of Hydroxyapatite. Ishiyaku Euro-America, Inc., Tokyo, St. Louis (1994).

- [9] Kuś H.: Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej. W.: Nałęcz M.: Biomateriały, Wydawnictwa Komunikacji i Łączności, Warszawa (1990), 4, 24-27.
- [10] Kijkowska R.: Implant materials. Polish Journal of Chemical Technology, (1999), 1, 19-25.
- [11] De Groot K., Klein C.P.A.T. Wolke J.G.C., De Bleeck-Hogervorst J.: Chemistry of Calcium Phosphate Bioceramics. pp. 3-15 in Handbook of Bioactive Ceramics. vol. II Calcium Phosphate and Hydro Xylapatite Ceramics Edited by T.Yamamuro, L.L.Hench and J.Wilson CRC Press, Boca Raton.FI. (1990).
- [12] Kon M., Ishikawa K., Miyamoto Y., Asaoka K.: Development of calcium phosphate based functional gradient bioceramics. Biomaterials, (1995), 16, 9, 709-713.
- [13] Łączka M.: Materiały ceramiczne w medycynie. Inżynieria Biomateriałów, (1999), 3-9.
- [14] Cao W., Hench L.L.: Bioactive materials. Ceramics International, (1996), 22, 493-507.
- [15] Pogorzelska-Strączak B.: Zastosowanie porowatej ceramiki korundowej do wypełnienia potorblielowych ubytków w kościach szczęk. Czas. Stomat, (1994), XLVII, 9.
- [16] Ravaglioli A., Krajewski A.: Bioceramics. ed.Chapman and Hall, (1992).
- [17]. Bieniek J., Święcki Z., Rosiek G., Badura R., Kotz J., Buczek A.: Właściwości i zastosowanie kliniczne porowatej ceramiki korundowej. Szkło i Ceramika, Rocznik (1998), 49.
- [18] Bieniek J., Święcki Z.: Porous and porous - compact ceramics in orthopedics. Clinical Orthopedics and Related Research, (1991), 272, 88-94.
- [19] Polesiński Z., Karaś J., Jaegermann Z., Grzybowski J., Trafny E., Ciołek L.: Ocena wstępna "in vitro" aktywności przeciwbakteryjnej cementów apatytowych oraz porowatych implantów korundowych zawierających antybiotyki. Inżynieria Biomateriałów, (2000), IV, 17, 215-20.
- [20] Staniszevska-Kuś J., Paluch D., Pielka S., Ślósarczyk A., Garcarek J.: Zastosowanie dwufazowej ceramiki hydroksyapatytowej i whitlockitowej materiału osteoindukcyjnego. Badania doświadczalne. III Sympozjum, Inżynieria Ortopedyczna i Protetyczna, Białystok 25-27 czerwca (2001), 221-229.
- [21] Lewandowski R., Grzybowski J., Karaś J., Jagerman Z., Polesiński Z.: Kinetyka uwalniania antybiotyków z implantów ceramicznych. Polimery w Medycynie, (2003), T.XXXIII, 3, 3-11.

[22] Pielka S., Juskiewicz W., Rutowski R., Staniszeńska-Kuś J., Solski L.: Investigation of biocompatibility of apatite cement. *Polimery w Medycynie*, (2003), T. XXXIII, 3, 13-18.

[23] Juskiewicz W., Pielka S., Staniszeńska-Kuś J., Paluch D.: Investigation of tissue reaction of apatite cement implants impregnated with Vankomycin. *Polimery w Medycynie*, (2003), T. XXXIII, 3, 19-26.

Adres autorów:

Zakład Chirurgii Eksperymentalnej

I Badania Biomateriałów AM

ul. Poniańskiego 2

50-352 Wrocław

e-mail: biomat@cheksp.am.wroc.pl

Ryc. 1. Obraz makroskopowy 14 dni po implantacji ceramiki korundowej w mięśniach grzbietu szczura. Implanty pokryte przezrystą tkanką, w której widoczne są naczynia krwionośne. Pory implantów wypełnione czerwoną masą

Fig. 1. Macroscopic view - 14 days after implantation of corundum ceramics into rat back muscles. The implants are covered by transparent layer of tissue with visible vascular net. The pores of the implants are filled in with red, amorphous masses.

Ryc. 2. Obraz mikroskopowy 14 dni po implantacji ceramiki korundowej w mięśniach grzbietu szczura. U góry przestrzeń po usuniętym wszczepie, ograniczona pasmem tkanki łącznej o dwuwarstwowej budowie. Barw. HE. Pow. 100 x

Fig. 2. Microscopic view - 14 days after implantation of corundum ceramics into rat back muscles. In the upper part the empty space after removed implant is visible, which is surrounded by two layer of connective tissue. Dyed: HE. Magn. 100 x

Ryc. 3. Obraz mikroskopowy 270 dni po implantacji ceramiki korundowej w mięśniach grzbietu szczura. U dołu przestrzeń po usuniętym implancie ograniczona tkanką łączną włóknistą w kształcie wypustek. Barw. met. van Gieson. Pow. 100 x

Fig. 3. Microscopic view - 270 days after implantation of corundum ceramics into rat back muscles. In the lower part the empty space after removed implant is visible, surrounded by fibrous tissue layer. Dyed: van Gieson. Magn. 100x.

Ryc. 4. Obraz mikroskopowy 7 dni po implantacji ceramiki korundowej z wankomycyną w mięśnie grzbietu szczura. W lewym górnym rogu przestrzeń po usuniętym wszczepie ograniczona wysiękiem włóknikowokomórkowym. Poniżej ogatokomórkowa tkanka łączna wnika między mięśnie poprzecznie prążkowane. Barw. HE. Pow. 200x

Fig. 4. Microscopic view - 7 days after implantation of corundum ceramics with vankomycine into rat back muscles. In the upper-left corner the empty space after removed implant is visible, containing the fibrous-cell exudate. In lower part the rich cell connective tissue penetrating into muscles. Dyed: HE. , Magn. 200 x

Ryc. 5. Obraz mikroskopowy 270 dni po implantacji ceramiki korundowej z wankomycyną w mięśniach grzbietu szczura. W lewym górnym rogu przestrzeń po usuniętym implancie ograniczona tkanką łączną w formie wypustek. Barw. met. van Gieson. Pow. ok. 100 x

Fig. 5. Microscopic view - 270 days after implantation of corundum ceramics with vankomycine into rat back muscles. In the lower part the empty space after removed implant is visible, surrounded by fibrous tissue layer. Dyed: van Gieson. Magn. 100x.