

REAKCJA TKANKI KOSTNEJ PO IMPLANTACJI CERAMIKI KORUNDOWEJ Z WANKOMYCYNĄ

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

Zakład Chirurgii Eksperymentalnej i Badania Biomateriałów Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Stosowany obecnie polimetakrylan metylu (PMMA) jako nośnik antybiotyku Gentamycyny (Septopal) jest dziś mało skuteczny. Obecnie zaledwie 24% szczepów gronkowca jest na niego wrażliwych. W roku 1982 wskaźnik ten wyniósł aż 97%. W związku z narastaniem odporności gronkowców enterokoków i Gram-ujemnych pałeczek na antybiotyki zaistniała konieczność opracowania nowoczesnego nośnika z antybiotykiem nowej generacji, skutecznie działającego na odporne szczepy bakterii. Materiałem, który może spełniać funkcje nośnika antybiotyków w chirurgii kości, okazała się porowata ceramika korundowa. Badania laboratoryjne wykazały, że ceramikę korundową można nasycić różnymi antybiotykami nowej generacji.

Badania bakteriologiczne wykazały, że korund nasycony Wankomycyną posiada najwyższą aktywność przeciwbakteryjną. Spostrzeżenia te uzasadniły podjęcie badań implantacyjnych na zwierzętach. Badania przeprowadzono na 10 królikach, wszczepiając im do kości udowych ceramikę z Wankomycyną. Sekcje przeprowadzono 1, 3, 6 i 9 miesięcy po operacji.

Na podstawie przeprowadzonych badań makroskopowych, mikroskopowych i radiologicznych można stwierdzić, że ceramika korundowa z Wankomycyną może mieć zastosowanie w leczeniu zakażeń kości.

THE BONE REACTION FOR THE IMPLANTATION OF THE CORUNDUM COMPOSITE WITH VANKOMYCINE

Summary

Polymethakrylate methylene (PMMA) used as the carrier for antibiotic gentamycine (Septopal) shows today very limited effectiveness. Only 24% of the staphylococcus strains is still susceptible for it. In 1982 this factor was as high as 97%! Because of the growing resistance of different strains of *staphylococcus*, *enterococcus* and *G(-) bacillus* for antibiotics in present use, came into being the necessity for evaluation of the state-of-the-art antibiotic carrier of the new generation, which should be effective to destroy the resistant strains of bacterias. The porous corundum ceramics proved to be good material for this purpose, specially in use for bone surgery. During the laboratory tests it was confirmed that corundum ceramics could be soaked with the different antibiotics of the new generations.

The bacteriological tests proved that corundum ceramics soaked with the Vankomycine show the highest possibly antibacteriological activity. On the basis of those results we undertook the implantation test on animals. The implantation was carried out on 10 rabbits in which the samples of tested ceramic with Vankomycine were implanted into femoral bone. The investigation periods were set up for 1, 3, 6 and 9 months.

On the basis of received results of macroscopic, microscopic and radiological findings we can stated that corundum ceramic with Vankomycine can be used in the treatment of bone infections.

Słowa kluczowe: ceramika korundowa, nośnik leków, tkanka kostna

Kay words: corundum ceramic, drug carriers, bone tissue

WPROWADZENIE

Poważnym problemem w chirurgii kości są zakażenia kości i tkanek miękkich. Mogą one powstać w wyniku skomplikowanych złamań otwartych, w trakcie zabiegów chirurgicznych przy niskim stopniu sterylności lub w wyniku zaburzonej odporności immunologicznej. Skuteczność profilaktycznego podawania antybiotyków w trakcie operacji oraz w okresie pooperacyjnym wynosi ok. 80%, przy bardzo dużych kosztach leczenia.

Stosowanym obecnie powszechnie nośnikiem antybiotyków jest polimetakrylan metylu (PMMA), a także koraliki z PMMA nasycone Gentamycyną (Septopal), które trzeba usuwać po zakończeniu leczenia, aby uniknąć niekorzystnego wpływu PMMA na organizm. Stosowany cement kostny (PMMA) cechuje się wieloma wadami. Do najważniejszych z nich należą: wysoka temperatura powstająca przy wiązaniu, skłonność do depolimeryzacji po dłuższym czasie przebywania w organizmie żywym i przenikanie toksycznego monomeru do tkanki kostnej [1-6]. Innym poważnym problemem, ograniczającym obecnie zastosowanie Septopalu w codziennej praktyce klinicznej jest mała skuteczność stosowanego w tym kompozycie antybiotyku [7, 8].

Zakażenia bakteryjne ran pooperacyjnych i pourazowych najczęściej są powodowane przez drobnoustroje z rodzaju *Enterococcus*, Gram-ujemne pałeczki jelitowe i niefermentujące. Efekt leczenia przeciwbakteryjnego zależy proporcjonalnie od skuteczności działania wybranego antybiotyku na wyżej wymienione mikroorganizmy, które charakteryzują się znaczną odpornością na antybiotyki, a powszechne stosowanie antybiotykoterapii, jest przyczyną narastania odsetka szczepów odpornych na dany lek [9,10]

W związku z narastaniem odporności na antybiotyki gronkowców, enterokoków i Gram-ujemnych pałeczek, w Klinice Chirurgii Urazowej i Chirurgii Ręki we Wrocławiu poddano analizie florę bakteryjną wyhodowaną z ognisk zapalnych u chorych po urazach narządów ruchu w latach 1997-1999 i jej wrażliwość na najczęściej stosowane antybiotyki. Wykazano wzrost częstości zakażenia gronkowcami w ostatnich latach, przy jednoczesnym zmniejszaniu się odsetka zakażenia pałeczkami Gram-ujemnymi. Również stwierdzono, że Gentamycyna jako antybiotyk najczęściej stosowany w chirurgii kostnej, jest obecnie mało skuteczna. Zaledwie 24% szczepów gronkowca jest na niego wrażliwa (w 1982 roku wskaźnik

ten wynosił około 97%) [8,11,12]. To wszystko przemawia za koniecznością przeprowadzania badań naukowych, celem których było by połączenie nowoczesnego nośnika z antybiotykiem nowej generacji, skutecznie działającym na oporne szczepy bakterii [13].

Materiałem, który może spełniać funkcję nośnika antybiotyków w chirurgii kości są porowate implanty korundowe, posiadające dużą wytrzymałość mechaniczną, a po przerośnięciu tkanką kostną mają wysoki moduł sprężystości, co ma wpływ na dobrą współpracę biomechaniczną z kością.

Wykonane wcześniej badania wszczepów korundowych z wankomycyną wykazały najwyższą aktywność przeciwbakteryjną (hamowanie wzrostu bakterii w otoczeniu wszczepu w ciągu 3-13 dni) wobec wszystkich szczepów gronkowca w hodowli bulionowej. Badania bakteriologiczne uzasadniły podjęcie badań *in vivo* [14-19].

Celem pracy jest ocena porównawcza odczynów tkanki kostnej po wszczepieniu ceramiki korundowej i jej kompozytu z Wankomycyną do krętarza większego i mniejszego kości udowej królików.

MATERIAŁ

Do badań zastosowano implanty porowate z ceramiki korundowej z Wankomycyną, opracowane w Instytucie Szkła i Ceramiki w Warszawie. Proces przygotowania próbek ceramiki z antybiotykiem polegał na nasączeniu próżniowo 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 $0,018 \pm 0,002$ g antybiotyku.

Badane próbki przygotowano w kształcie walców o średnicy 3 mm i długości 6 mm. Do oceny kontrolnej wykorzystano wszczepy bez antybiotyku o takich samych wymiarach. Wszystkie próbki poddano sterylizacji radiacyjnej dawką $28 \pm 20\%$ kGy.

METODY BADAŃ

PRZYGOTOWANIE ZWIERZĄT DO ZABIEGU

Badania na zwierzętach uzyskały zgodę nr 31/00, I Lokalnej Komisji we Wrocławiu. Badanie miejscowych odczynów tkanki kostnej przeprowadzono na 10 królikach, obojga płci, rasy białej nowozelandzkiej, o wyrównanej masie ciała 3,2-3,5 kg. Zwierzęta przebywały w standardowych klatkach. Króliki otrzymywały bez ograniczeń standardową paszę LSK, siano, marchew oraz wodę. Na dzień przed zabiegiem skórę w okolicy obu stawów biodrowych poddano depilacji na powierzchni 8 x 8 cm. 24 godziny przed zabiegiem zwierząt nie karmiono.

OPERACJE

Króliki do zabiegów znieczulano w następujący sposób:

Premedykacja - Chlorpromazine w dawce 5-10 mg/kg m.c. i.m. (preparat Trankwilina – Biowet – Puławy), Atropinum sulf. w dawce 0,1 mg/kg m.c. s.c. (preparat Atrop. Polfa Poznań).

Sen podstawowy - Pentobarbital w dawce max. 30 mg/kg m.c. i.v. podawany wg efektu działania (preparat Vetbutal –Biowet – Puławy).

Dodatkowo przeciwbólowo królikom podawano Normidopirynę w dawce 0,5-2,5 ml i.m. (preparat Biovetalgin – Biowet – Puławy).

Łukowatym cięciem skórnym w okolicy 1/3 górnej części prawego i lewego uda, po przecięciu tkanki podskórnej i powięzi, na tępo rozdzielano mięśnie i odsłonięto krętarz większy i mniejszy. Po przecięciu okostnej i odsłonięciu kości udowej, w obu krętarzach, nawiercono otwory o średnicy ok. 2 mm i wprowadzono do kończyny prawej implanty z antybiotykiem, a do kończyny lewej – bez antybiotyku. Następnie ranę warstwowo zeszyto.

BADANIA SEKCYJNE

W okresie pooperacyjnym zwracano uwagę na kształt, wielkość i ruchomość w stawie biodrowym kończyn tylnych. Sekcje zwierząt przeprowadzono po 1, 3, 6 i 9 miesiącach po implantacji. W czasie przeprowadzonych sekcji, szczegółowej

obserwacji poddano tkanki w bezpośrednim sąsiedztwie wszczepów, a także oceniano stabilność połączenia implantu z kością.

BADANIA RADIOLOGICZNE

Po wypreparowaniu obu kończyn tylnych królików, wykonano badania radiologiczne. Użyto aparatu RTG o ogniskowej 0,3 x 0,3 mm, napięciu 50 kV i 2,5 m AS. Zdjęcia wykonano z odległości 143 cm, z użyciem uniwersalnej folii wzmacniającej, przy ułożeniu wyprostowanych kończyn tylnych bezpośrednio na kasecie RTG. Zdjęcia wykonano w dwóch projekcjach: A-P i bocznej.

BADANIA MIKROSKOPOWE

Pobrane kości wraz z wszczepami utrwalano w 8% formalinie. Odwapniano w roztworze kwasu mrówkowego i kwasu solnego, a następnie odwadniano w szeregu acetonowym, prześwietlano w ksylenie i zatapiano w bloczki parafinowe, z których wykonywano preparaty histologiczne. Preparaty barwiono metodą HE i van Gieson.

WYNIKI BADAŃ

WYNIKI BADAŃ REAKCJI MIEJSCOWEJ TKANKI KOSTNEJ PO IMPLANTACJI CERAMIKI KORUNDOWEJ (GRUPA KONTROLNA)

W czasie przeprowadzonych sekcji stwierdzono, że rany operacyjne wygoiły się przez rychłozrost. Przez cały czas obserwacji zwierzęta zachowywały się prawidłowo a kończyny tylne miały prawidłowy kształt i ruchomość w stawie biodrowym w pełnym zakresie.

1 miesiąc po implantacji po nacięciu skóry, tkanki podskórnej, powięzi oraz mięśni, zostały uwidocznione krętarze kości udowej lewej o prawidłowym wyglądzie. Tkanka o charakterze kości pokrywała częściowo implant. W bezpośrednim sąsiedztwie implantów kość makroskopowo nie wykazywała zmian patologicznych i była mocno z nim zespolona. W preparatach histologicznych widoczne były przestrzenie po usuniętym wszczepie korundowym, otoczone miejscami tkanką

kostną. Miejscami obserwowano rozplem bogatokomórkowej tkanki łącznej, która wnikała w pory ceramiki.

3 miesiące po operacji tkanka kostna pokrywała implant przez co był on nie widoczny. W celu odsłonięcia wszczepu usunięto okostną. W bezpośrednim sąsiedztwie implantu kość była mocno z nim zespolona, a jej wygląd był prawidłowy. W obrazie mikroskopowym wszystkie przestrzenie po usuniętej ceramice ograniczone były tkanką kostną. W miejscach, gdzie tkanka wnikała w pory ceramiki, widoczne były wysepki tkanki chrzęstnej (ryc. 1).

6 i 9 miesięcy po implantacji stwierdzono prawidłową budowę kości udowej lewej. Po przecięciu okostnej uwidoczniono wszczepy, które mocno tkwiły w kości. W preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną i eozyną oraz metodą van Gieson, widoczna była przestrzeń po usuniętym implancie ograniczona tkanką kostną. W miejscu, gdzie tkanka wnikała w pory implantu, obserwowano tworzenie się wysepek tkanki łącznej włóknistej z cechami szkliwienia, a miejscami widoczna była tkanka chrzęstna. Tkanka kostna w bezpośrednim sąsiedztwie implantów miała prawidłową budowę histologiczną (ryc. 2).

WYNIKI BADAŃ REAKCJI MIEJSCOWEJ TKANKI KOSTNEJ PO IMPLANTACJI CERAMIKI KORUNDOWEJ Z WANKOMYCYNĄ

1 miesiąc po wszczepieniu próbek korundowych z Wankomycyną do kości udowej w okolicy krętarzy, kończyna tylna prawa miała kształt prawidłowy, a jej ruchomość w stawie biodrowym była w pełnym zakresie. Tkanka kostna miejscami pokrywała wszczep. Po odpreparowaniu okostnej odsłonięto implant. W bezpośrednim sąsiedztwie implantów kość była prawidłowa i mocno z nim zespolona. W preparatach histologicznych widoczne były przestrzenie po usuniętym implancie ograniczone częściowo tkanką kostną, a miejscami widoczne były wysepki bogato komórkowej tkanki łącznej, wnikające w pory ceramiki.

3 miesiące po operacji tkanka kostna całkowicie pokrywała wszczep. W celu odsłonięcia go usunięto tkankę kostną. W bezpośrednim sąsiedztwie implantu kość miała kolor i rysunek prawidłowy (ryc. 3). W preparatach mikroskopowych widoczne były przestrzenie całkowicie ograniczone tkanką kostną. W niektórych preparatach obserwowano drobne ogniska martwicy z fragmentami kości ulegającej osteolizie (ryc. 4).

6 i 9 miesięcy po implantacji, po przecięciu okostnej uwidoczniono wszczepy, które mocno tkwiły w kości. W preparatach mikroskopowych stwierdzono przestrzenie po usuniętych implantach, które ograniczone były tkanką kostną, miejscami widoczne były wypustki tkanki łącznej włóknistej z cechami szklwienia. Wypustki te wnikały w pory implantu (ryc.5).

WYNIKI BADAŃ RADIOLOGICZNYCH

3 miesiące po implantacji wszczepów ceramicznych (kontrola) do kości udowej lewej kanał był częściowo wypełniony dobrze uwapnioną kostną, a zarysy kanału były nieostre. Stwierdzono brak odczynów okostnowych. 6 miesięcy po implantacji obserwowano wąski kanał wszczepienia, całkowicie wypełniony dobrze uwapnioną kostną. Brzegi kanału miały osteosklerotyczną obwódkę. Otwór wszczepienia był zamknięty. Stwierdzono brak odczynu okostnego. 9 miesięcy po implantacji, kanał był całkowicie wypełniony dobrze uwapnioną kostną.

3 miesiące po implantacji wszczepów ceramicznych z Wankomycyną, kanał w miejscu wszczepienia był otwarty i częściowo wypełniony kostną. Kanał na wysokości wszczepu posiadał osteosklerotyczną obwódkę.

6 miesięcy po implantacji kanał był całkowicie wypełniony kostną, nieco słabiej uwapnioną w odcinku dogłowym. Tuż przy wszczepie w jego krawędzi dystalnej, widoczne były drobne punktowe ogniska osteolityczne o nieostrych granicach. 9 miesięcy po implantacji kanał wszczepienia w obrębie krętarza był prawie całkowicie wypełniony dobrze uwapnioną kostną. W odcinku bliższym widoczne były drobne ogniska osteolityczne o średnicy 1,5 mm, o nieostrych obrysach przylegające do bliższej części wszczepu. Otwór w miejscu wszczepienia był zamknięty. Stwierdzono brak odczynów okostnowych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Makroskopowo we wszystkich terminach sekcyjnych obraz był bardzo podobny. Krętarze, w które były implantowane badane materiały, miały prawidłowy kształt. Implant początkowo był pokryty cienką warstwą okostnej, a w kolejnych terminach był coraz mocniej związany z otaczającą go kością, co uniemożliwiało jego usunięcie.

W preparatach mikroskopowych, wykonanych 1 miesiąc po implantacji zarówno ceramiki z antybiotykiem, jak i bez antybiotyku, widoczne były przestrzenie po usuniętym implancie, otoczone miejscami tkanką kostną, a miejscami bogatokomórkową tkanką łączną. W tkance łącznej obserwowano nacieki komórkowe, złożone z jednojądrzastych komórek typu limfocyta, pojedynczych makrofagów i granulocytów wielopłatowych obojętnochłonnych oraz licznie występujących erytrocytów, które wnikały w pory ceramiki. Taki obraz mikroskopowy przypomina pierwszy okres (okres zapalny) gojenia się złamań zdrowej kości.

3 miesiące po implantacji, w obrazie mikroskopowym stwierdzono różnice w procesie wgajania się wszczepów. Wokół ceramiki z Wankomycyną widoczne były nagromadzenia granulocytów wielopłatowych obojętnochłonnych oraz ogniska martwicy i fragmenty kości ulegające lizie. Wokół implantów bez antybiotyku widoczna była tkanka kostna z wysepkami tkanki chrzęstnej. Ten obraz przypominał zmiany, zachodzące w drugim okresie (okres naprawy) gojenia się tkanki kostnej.

W 9 miesiącu po wszczepieniu, tkanka otaczająca implant wykazywała strukturę dojrzałej, beleczkowatej tkanki kostnej. W miejscach, gdzie tkanka łączna wnikała w pory ceramiki, widoczne były wysepki tkanki łącznej włóknistej z cechami szklwienia, a miejscami wysepki tkanki łącznej chrzęstnej. Badania mikroskopowe znalazły potwierdzenie w badaniach radiologicznych, które wykazały formowanie się tkanki kostnej w pobliżu implantów.

DYSKUSJA

Poszukiwanie idealnych materiałów, mogących znaleźć zastosowanie jako medyczne wyroby implantacyjne, a zwłaszcza nośniki antybiotyków, to procesy długoterminowe. Dopiero w praktyce klinicznej można w pełni ocenić dany materiał i to po kilku, a nawet kilkunastu latach. Zachowując obecne standardy, materiały przeznaczone na wszczepy powinny charakteryzować się następującymi właściwościami: stabilnością chemiczną i fizyczną, określonym składem fazowym, odpowiednimi parametrami mechanicznymi, brakiem toksyczności ewentualnych produktów rozkładu implantu, oraz dobrą adaptacją w organizmie. Takie wymagania ograniczają możliwość znalezienia odpowiedniego materiału [20-23].

Leczenie zakażeń kości z zastosowaniem Septopalu okazało się wielkim sukcesem, co wykorzystywano przez wiele lat do czasu gdy wśród drobnoustrojów

pojawiły się liczne szczepy odporne na Gentamycynę. Wówczas stało się konieczne poszukiwanie innego antybiotyku oraz jego nośnika. Procesami zachodzącymi podczas wgajania się wszczepów, umieszczanych w kościach, rządzą zasady takie jakim podlega tkanka kostna, zarówno w stanie fizjologicznym jak i zmienionym chorobowo. Dla zrozumienia tych procesów szczególne znaczenie mają takie zjawiska, jak prawo Wolffa, osteoindukcja i osteokondukcja [24].

W 1892 roku Wolff przedstawił swoją teorię, dotyczącą zależności między mechanicznymi obciążeniami, a strukturą kości. Podstawy tych obserwacji, znane jako prawo Wolffa, zostały przypomniane i uaktualnione w obszernej pracy Maqueta i Furlonga [24]. Idea Wolffa sprowadza się do stwierdzenia, że “kość powstaje tam gdzie jest potrzebna, natomiast ulega resorpcji tam gdzie jej nie potrzeba”. Wynika z tego, że mechaniczne obciążenia są głównym czynnikiem decydującym o tym, gdzie i ile nowej kości powstanie. Nordin i Frankel aktualizując prawo Wolffa stwierdzili, że kość posiada zdolności do przemodelowywania swojej struktury, przez zmiany wielkości i kształtu tak, aby sprostać mechanicznym siłom na nią działającym. Zasada ta ma zastosowanie nie tylko w skali makroobciążeń całego organizmu, lecz również w badaniach wszczepów wprowadzanych do kości. Ch.Riegger-Krugh stwierdził, że optymalny nacisk na kość powoduje przewagę procesów wytwórczych nad procesami resorpcji, natomiast przy nadmiernym obciążeniu istnieje przewaga resorpcji nad tworzeniem się tkanki kostnej. W praktyce oznacza to, że niewłaściwe umieszczenie i zamocowanie śrub, płytek i bolców podczas zabiegów ortopedycznych, może powodować zwiększenie tworzenia się kości, lub przeciwnie zwiększenie resorpcji prowadzące nawet do atrofii. Podobnej reakcji należy się spodziewać po wszczepianiu do kości badanych biomateriałów. Ze względu na budowę i wytrzymałość kości ważny jest wybór optymalnego miejsca wszczepienia. Również przy ostatecznej ocenie histologicznej trzeba brać pod uwagę wszystkie uwarunkowania wynikające z ogólnego prawa Wolffa [24, 25].

Wszczepienie badanego wyrobu do tkanek zwierząt laboratoryjnych, jest najbardziej obiektywną metodą oceny potencjalnego wpływu materiałów, na otaczające żywe tkanki. Odpowiedź tkankowa dotyczy miejsca kontaktu z wyrobem, a zatem oceny reakcji miejscowej po implantacji wyrobu [26]. Obejmuje ona dwa poziomy: makroskopowy i mikroskopowy. Badaną próbkę wszczepia się w określone miejsce w tkance co pozwala na ocenę biogodności materiału, poprzez porównanie reakcji tkankowej wywołanej przez badany materiał, z reakcją tkankową wywołaną

przez materiały kontrolne. W tkance kostnej trzeba ocenić strefę kontaktu implantu z tkanką, ilość tkanki kostnej wokół implantu, obecność tkanek nieuwapnionych, a - także jeżeli występuje obecność resorpcji kości [27-29].

Przeprowadzenie tego typu badań stało się konieczne, ponieważ połączenie dwóch materiałów, o znanych i zaakceptowanych właściwościach dla każdego z nich, w tym przypadku ceramiki korundowej i antybiotyku Wankomycyny, nie daje pewności, że powstały kompleks pozostaje tak samo biozgodny jak obie jego składowe. Istnieje możliwość występowania interakcji pomiędzy antybiotykiem a jego nośnikiem – ceramiką korundową, które mogą się odbywać na poziomie molekularnym. Z tego powodu, zarówno ceramika korundowa jak i sama Wankomycyna, poddawane już były w badaniach *in vitro* wstępnej ocenie biologicznej, gdzie uznane zostały za biozgodne. W związku z oceną biozgodności kompozytu ceramiki korundowej z Wankomycyną, powstała konieczność wykonania implantacyjnych badań biologicznych na modelu zwierzęcym. W przedstawionej pracy badania *in vivo* wykazały, że zarówno sama ceramika korundowa jak i jej kompozyt z Wankomycyną są biozgodne.

Lewandowski i wsp. poddali ocenie zdolność wiązania i uwalniania leku z porowatych implantów korundowych, nasączonych próżniowo roztworami koloidalnymi z trzema różnymi antybiotykami: Cefazoliną, Netylmycyną oraz Wankomycyną pod względem [17]. Wszczepy zawierające Netylmycynę wykazywały słabą aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do wszystkich szczepów badanych bakterii. Dynamika uwalniania się leku była różna dla każdego z antybiotyków, od ilości śladowej do 80%. Wankomycyna uwalniała się w ciągu 3 dni z wydajnością 34% i wykazywała najwyższą aktywność przeciwbakteryjną (hamowanie wzrostu bakterii w otoczeniu wszczepu) między 3-13 dniem. Wobec wszystkich szczepów gronkowca w hodowli bulionowej stwierdzono, że zawartość Wankomycyny w ilości 3% wagi wszczepu jest optymalna. Badania te pozwoliły na stwierdzenie, że ilość związanej Wankomycyny w implantach z ceramiki korundowej i kinetyka uwalniania tego antybiotyku jest najskuteczniejsza do leczenia miejscowego zakażeń gronkowcem.

Z badań doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach wynika, że zachowanie się zarówno samej ceramiki korundowej, jak i jej kompozytu z Wankomycyną, przebiegało zgodnie ze schematem zaakceptowanym dla materiałów o wysokim stopniu zgodności biologicznej. Po miesiącu obserwowano

elementy łącznotkankowe i komórkowe, świadczące o przebyтым stanie zapalnym, natomiast od 3 miesiąca widoczne były postępujące procesy odnowy otaczającej implant tkanki kostnej. Proces odbudowy kości postępował dalej, co widoczne było po 6 i 9 miesiącach dla obu typów wszczepów.

WNIOSKI

1. Ceramika korundowa charakteryzuje się wysokim stopniem biozgodności a po wszczepieniu do tkanki kostnej charakteryzuje się dużymi własnościami osteokondukcyjnymi.
2. Ceramika korundowa z Wankomycyną wywołuje w początkowym okresie nieco większy odczyn tkankowy co może wynikać z toksycznego działania wysokiego stężenia antybiotyku.
3. Kompozyt ceramiki korundowej z Wankomycyną może mieć zastosowanie w leczeniu zakażeń w kościach.

LITERATURA

- [1] Klein-Nulen J.: Cellular mechanism of Wolff's law of bone adaptation. (1999), oral presentation at Bioengineering Faculty Candidate Seminar, Dept. Oral Cell Biology, ACTA-Vrije Universiteit, Amsterdam.
- [2] Klemm K.: Causes of late recurrences of chronic osteomyelitis following local antibiotic therapy with gentamicin – PMMA – beads and –chains. Proceedings of the 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna, (1983), 43, 57.
- [3] Klemm K.: Die Behandlung chronischer Knocheninfektionen mit Gentamicin – PMMA – Ketten und -Kugeln. Unfallchirurgie, Sonderheft, (1997), 20-25.
- [4] Klemm K.: Septopal – a new way of local antibiotic therapy. w: Rens Th., J.G., Local antibiotic treatment in osteomyelitis and soft-tissue infections. Proceedings of Symposium, Amsterdam. 25th Oct. 1980, Excerpta Medica ICS, (1981), 556, 24.
- [5] Klemm K.: Wskazania do klinicznego stosowania łańcuchów Septopalu w leczeniu przewlekłych zakażeń kości i szpiku. Polimery w Medycynie, (1983), 13, 1-2, 48.

- [6] Zimmer K.: Zastosowanie Mini-Septopalu w chirurgii urazowej ręki. Badania doświadczalne i kliniczne. Rozprawa doktorska, Wrocław (1992).
- [7] Zimmer K., Rutowski R.: Zastosowanie kul PMMA z Gentamycyną w leczeniu zakażeń kości i tkanek miękkich. III Zjazd Unii Polskich Towarzystw Chirurgicznych „Zakażenia”, Wrocław, 25-27 listopad (1999), 71-73.
- [8] Kochman M., Fordymacki P., Ławrynówicz-Paciorek M., Kałużewski S., Meszaros J., Połowniak-Pracka H., Magdziak A., Sztandar-Sztanderska M.: Wrażliwość na wybrane chemioterapeutyki koagulazo-ujemnych gronkowców opornych na metycyline izolowanych z materiału klinicznego w latach 1997-1998, Med. Doś. Mikrobiol. (2000), 52, 341-352.
- [9] Hryniewicz W.: Antybiotykoterapia wobec problemu narastającej oporności drobnoustrojów: Mikrobiologia medyczna (1994), 1, 19-23.
- [10]. Itokazu M., Aoki T., Nonomura H., Nishimoto Y.: Antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks for the treatment of osteomyelitis and postoperative infection. A preliminary report. Bull. Hosp. J. Dis. (1998), 57 (3), 125-129.
- [11] Letsch R., Rosenthal E., Joka T.: Local antibiotic administration osteomyelitis treatment – a comparative study with two different carriers substances. Aktuelle Traumatol., (1993), 23 (7), 324-9.
- [12] Pielka S., Byczyńska B., Bogdan K.: Analiza flory bakteryjnej obecnej w ogniskach zapalnych u chorych z zapalnymi powikłaniami po urazach narządu ruchu. III Zjazd Unii Polskich Towarzystw Chirurgicznych „Zakażenia”, Wrocław, 25-27 listopad (1999), 74-79.
- [13] Sosnowska A., Antosiewicz S., Kalwas M., Bzdega J., Knap J., Wankowicz Z.: Zakażenia w oddziale dializacyjnym jako przyczynek do problemu zakażeń wewnątrzszpitalnych. Pol. Arch. Med. Wewn., (1995), 93, 322-328.
- [14] Juskiewicz W.: Badania odczynu tkankowego na wszczepy cementu nieorganicznego z Wankomycyną. Rozprawa doktorska. Wrocław (2001).
- [15] 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.
- [16] Przondo-Mordarska A.: Zakażenia szpitalne etiologia i przebieg. Komitet d/s Zakażeń Szpitalnych Akademii Medycznej we Wrocławiu, (1997), Wydawnictwo Continuo, Wrocław.

- [17] Lewandowski R., Grzybowski J., Jaegermann Z., Polesiński Z.: Kinetyka uwalniania antybiotyków z implantów ceramicznych. *Polimery w Medycynie*, (2003), T.33, 3, 3-11
- [18] Pielka S., Juskiewicz W., Rutowski R., Staniszevska-Kuś J., Solski L.: Badanie biogodności cementu apatytowego, *Polimery w Medycynie*, (2003), T.XXXIII, 3, 13-18
- [19] Juskiewicz W., Pielka S., Staniszevska-Kuś J., Paluch D.: Badanie odczynu tkankowego na wszczepy cementu apatytowego zawierającego Wankomycynę. *Polimery w Medycynie*, (2003), T.XXXIII, 3, 19-26.
- [20] Badura R., Buczek A., Kotz J., Osiński A., Bieniek J., Karaś J., Polesiński Z., Święcki Z.: Badania Biogodności nowej generacji cementów kostnych. *Szkło i Ceramika*, (1998), 49 14-22.
- [21] 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.
- [22] Ducheyne P., Qiu Q.: Bioactive ceramics: the effect of surface reactivity on bone cell function. *Biomaterials*, (1999), 20, 2287-2303.
- [23]. Gruesel J., Korkusuz F., Fuesun T., et al.: In vivo application of biodegradable controlled antibiotic release systems for treatment of implant-related osteomyelitis. *Biomaterials*, (2000), 22 (1), 73-86.
- [24] Wolff J., Maquet P., Furlong R.: (transl) The law of bone remodeling, Springer-Verlag, Berlin (1986).
- [25] Cornell C.N., Lane J.M.: Current understanding of osteoconduction in bone regeneration. *Clin. Orthop.*, (1998), 33 Suppl., 267-273.
- [26] PN-ISO 30993-6, Biologiczna ocena wyrobów medycznych – Cz. 6: Badania miejscowych zmian po implantacji. (2000).
- [27] Pielka S., Paluch D., Staniszevska-Kuś J., Solski L.: Badania biogodności materiałów implantacyjnych. *Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna*, (2000), T. 4 Biomateriały, rozdz. 6, 425-497.
- [28] Fujimoto K., Yamamur K et al.: Subcutaneous tissue distribution of vancomycin from fibrin glue/Dacron graft carroer. *J. Biomed. Mat. Res.*, (1997), 36, 564-567.
- [29] Kokubo T.: Surface Chemistry of Bioactive Glass-ceramics. *J.Non-Cryst. Solids*, (1990), 120, 38-51.

Adres autorów:

Zakład Chirurgii Eksperymentalnej

I Badania Biomateriałów AM

ul. Poniatowskiego 2

50-352 Wrocław

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

Ryc. 1. Obraz mikroskopowy 3 miesiące po implantacji ceramiki do tkanki kostnej. U góry przestrzeń po wszczepie ograniczona tkanką chrzęstną i kostną. Barw. HE. Pow. 100 x

Fig. 1. Macroscopic view – 3 months after implantation of corundum ceramics into rabbit femur. In the upper part the empty space after removed implant is visible, which is surrounded by cartilaginous and bone tissues. Dyed: HE. Magn. 100 x

Ryc. 2. Obraz mikroskopowy 9 miesięcy po implantacji ceramiki korundowej do tkanki kostnej. W prawym górnym rogu przestrzeń po usuniętym implancie ograniczona tkanką kostną. Poniżej włóknista tkanka łączna z cechami szklwienia, wnikać w pory. Barw. met. van Gieson. Pow. 100 x

Fig. 2. Microscopic view – 9 months after implantation of corundum ceramics into rabbit femur. In the upper-right corner the empty space after removed implant is visible, which is surrounded by bone tissue. Below the fibrous tissue showing some enamel character. Dyed: van Gieson. Magn. 100 x

Ryc. 3. Obraz makroskopowy 6 miesięcy po implantacji ceramiki korundowej z Wankomycyną do kości królika. Implant zaznaczono strzałką

Fig. 3. Macroscopic view – 6 months after implantation of corundum ceramics into rabbit femur. The arrow points to the implant.

Ryc. 4. Obraz mikroskopowy 6 miesięcy po implantacji ceramiki z Wankomycyną do tkanki kostnej. W centrum fragmenty kości ulegające osteolizie. Wokół ogniska martwicze, zawierające granulocyty wielopłatowe obojętnochłonne. Barw. HE. Pow. 100 x

Fig. 4. Microscopic view – 6 months after implantation of corundum ceramics into rabbit femur. In the middle the pieces of the bone during the osteolysis, surrounded by necrotic tissue containing multinucleotic neutrocytes. . Dyed: HE. Magn. 100 x

Ryc. 5. Obraz mikroskopowy 9 miesięcy po implantacji ceramiki z Wankomycyną do tkanki kostnej. W prawym dolnym rogu przestrzeń po usuniętym implancie, ograniczona tkanką kostną o prawidłowej budowie. Barw. HE, pow. 140 x

Fig. 5. Microscopic view – 9 months after implantation of corundum ceramics with vankomycine into rabbit femur. In the lower right corner the empty space after removed implant is visible, which is surrounded by bone tissue. Dyed: HE. Magn. 100x.