

# ENFEKTİF ENDOKARDİTTE HAYVAN MODELLERİ

## 18 BÖLÜM

Oya EREN KUTSOYLU

Spesifik enfeksiyon kavramının oluşması, klinik ve epidemiyolojik fenomenlerin yanında anatom-patolojik ve mikrobiyolojik mekanizmaların keşfi ve tanımlanmasına bağlı karmaşık bir süreçtir. Enfeksiyöz patolojiler gibi tıbbi disiplinlerin oluşturmada birçok çalışma yapılarak hayvan modelleri için en kritik noktalar belirlenmiştir. Bu modeller, insan enfeksiyonlarını anlamadaki uzun süren tarihi gelişmeler sonucunda oluşturulmuştur.

The formation of the concept of specific infection has been

Enfektif endokardit, kalp endotelini özellikle de kapak dokusunu tutan enfeksiyöz bir süreçtir. Yapısal bozukluk sonucu yüksek basınçtan düşük basınca doğru oluşan tribülans ile doku yüzeylerinde trombosit ve fibrin çökeltileri oluşur. Meydana gelen çökeltilerin birikmesiyle steril vejetasyonlar meydana gelir. (1-2) Bakteriye mi sırasında (genellikle geçici), *Staphylococcus aureus*, viridans grubu streptokoklar ya da enterokoklar gibi mikroorganizmalarla steril vejetasyonlar kolonize olup trombosit, eritrosit ve fibrin birikimlerinin artmasına neden olmaktadır. Vejetasyonların büyümesiyle gelişen kapak perforasyonu ya da destrüksiyonu regürjitasyon veya konjestif kalp yetmezliğine yol açabilmek-

tedir. Enfektif endokardit vejetasyonlarından salınan septik emboliler inme ya da metastatik enfeksiyon tabloları ile karşımıza çıkabilmektedir.

Enfektif endokardit hayvan modelleme çalışmaları için en sık tavşanlar ve ratlar kullanılmıştır. (3-13) Tavşan kardiyovasküler sisteminin insanlarınkine benzerliği nedeniyle en sık tavşanlar kullanılmıştır. Enfektif endokardit oluşturmanın standart şekli hayvanın sol karotis arterinden katater ile ilerlenerek aort kapağına dokunarak hasar oluşturmaktadır.

Edwin Klebs 1876 yılında Almanya'da kapak yetmezliklerinin dolaşım üzerine etkilerini araştırmak amacıyla deneysel cerrahi teknikler geliştirmiştir. İki yıl sonra, Julius Cohnheim'in öğrencisi Ottomar Rosenbach, hayvanlar üzerinde endokardit oluşmasını ve sonraki etkilerini çalışmıştır. İlk hayvan endokardit modelini oluşturmuştur: tavşan aort kapağını bir stile yardımı ile iterek karotis arterinden direk olarak sol ventriküle ulaşmıştır. Kullanılan malzeme uygun olarak sterilize edilmişse otopside perforasyon saptanmış ya da o bölgede iyileşme izlenmiş iken enfektif endokardit bulgusu gözlenmemiştir. Ancak kullanılan malzeme septik materyal ile kaplandı ise yara çevresinde vejetasyon ve fibrin birikimi meydana gelmiştir.

ihtiyaçları doğrultusunda değişmektedir. Gelişen yeni direnç paternleri nedeniyle farklı tedavi yöntemleri geliştirmek ve bu yöntemleri biribiri ile karşılaştırmak durumunda kalmaktayız. Deneysel çalışmalar bu yönü ile enfeksiyon hastalıklarında önemli bir yer tutmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Fowler VG, Durack DT. Infective endocarditis. *Curr Opin Cardiol.* 1994; 9:389–400.
2. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. Am J Med.* 1994; 96:200–209.
3. Cheung AL, Yeaman MR, Sullam PM, et al. Role of the sar locus of *Staphylococcus aureus* in induction of endocarditis in rabbits. *Infect Immun.* 1994; 62:1719–1725.
4. van Wamel W, Xiong YQ, Bayer AS, et al. Regulation of *Staphylococcus aureus* type 5 capsular polysaccharides by agr and sarA in vitro and in an experimental endocarditis model. *Microb Pathog.* 2002;33:73–79.
5. Xiong YQ, Bayer AS, Yeaman MR, et al. Impacts of sarA and agr in *Staphylococcus aureus* strain Newman on fi bronectin-binding protein A gene expression and fi bronectin adherence capacity in vitro and in experimental infective endocarditis. *Infect Immun.* 2004;72:1832–1836.
6. Xiong YQ, Fowler VG, Yeaman MR, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in vitro and in an experimental endocarditis model. *J Infect Dis.* 2009;199:201–208.
7. Chuang ON, Schlievert PM, Wells CL, et al. Multiple functional domains of *Enterococcus faecalis* aggregation substance Asc10 contribute to endocarditis virulence. *Infect Immun.* 2009;77:539–548.
8. Frank KL, Guiton PS, Barnes AM, et al. AhrC and Eep are biofi lm infection-associated virulence factors in *Enterococcus faecalis*. *Infect Immun.* 2013;81:1696–1708.
9. Schlievert PM, Gahr PJ, Assimacopoulos AP, et al. Aggregation and binding substance enhance pathogenicity in rabbit models of *Enterococcus faecalis* endocarditis. *Infect Immun.* 1998;66:218–223.
10. Fan J, Zhang Y, Chuang-Smith ON, et al. Ecto-5'-nucleotidase: a candidate virulence factor in *Streptococcus sanguinis* experimental endocarditis. *PLoS One.* 2012;7:e38059.
11. Nallapareddy SR, Singh KV, Murray BE. Contribution of the collagen adhesin Acm to pathogenesis of *Enterococcus faecium* in experimental endocarditis. *Infect Immun.* 2008;76:4120–4128.
12. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpaa J, et al. Endocarditis and biofi lm-associated pili of *Enterococcus faecalis*. *J Clin Invest.* 2006;116:2799–2807.
13. Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, et al. Treatment of experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1019–1022.
14. Lefort A, Fantin B. (1999). Rabbit Model of Bacterial Endocarditis. Zak O, Sande MA (Ed.) *Handbook of Animal Models of Infection: Experimental Models in Antimicrobial Chemotherapy.* içinde (s.611-617). California: Academic Press.
15. Salgado-Pabón W, Schlievert PM. Aortic Valve Damage for the Study of Left-Sided, Native Valve Infective Endocarditis in Rabbits. *Methods Mol Biol.* 2016;1396:73-80.
16. Durack, DT., Beeson, PB. Experimental bacterial endocarditis.I: Colonization of a sterile vegetation. *Br. J. Exp. Pathol.* 1972;53; 44-49.
17. Carbon C. Animal Models of Endocarditis. *Int J of Bio-Med Computing* 1994;36: 59-67.
18. Freedman LR, Valone J Jr. Experimental infective endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1979 Nov-Dec;22(3):169-80.
19. Garrison PK., Freedman LR. Experimental endocarditis.I: Staphylococcal endocarditis in rabbits resulting from placement of a polyethylene catheter in the right side of the heart. *Yale J. Biol. Med.* 1972; 42, 394-410.
20. Gibson GW, Kreuser SC, Riley JM, et al. Development of a mouse model of induced *Staphylococcus aureus* infective endocarditis. *Comp Med.* 2007 Dec;57(6):563-9.
21. Contrepolis A, Vallois JM, Garaud JJ, et al. Kinetics and bactericidal effect of gentamicin and latamoxef (moxalactam) in experimental *Escherichia coli* endocarditis. *J Antimicrob Chemother,* 17 (1986): 227-237.
22. Gengo FM and Schentag JJ. Rate of methicillin penetration into normal heart valves and experimental endocarditis lesions. *Antimicrob Agents Chemother,* 21 (1982): 456-459.
23. McColm AA and Ryan DM. Penetration of  $\beta$ -lactam antibiotics into cardiac vegetations, aorta, and heart muscle in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: comparison of ceftazidime, cefuroxime and methicillin. *J Antimicrob Chemother,* 16 (1985): 349-358.
24. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Evaluation of antibiotic diffusion into cardiac vegetations by quantitative autoradiography. *J Infect Dis.* 1989;159: 938-944.
25. Cremieux AC, Maziere B, Vallois JM, et al. Ceftriaxone diffusion into cardiac fibrin vegetations: qualitative and quantitative evaluation by autoradiography. *Fundam Clin Pharmacol.* 1991;5: 53-60.
26. Cremieux AC, Saleh-Mghir A, Vallois JM, et al. (1991). Pattern of diffusion of three quinolones throughout infected cardiac vegetation studied by autoradiography. *Program and Abstracts of the 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 29 September-2 October 1991, Chicago, Illinois, USA. (pp 158).
27. Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, et al. Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus*

cus faecium. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Dec;36(12):2611-6.

28. Carbon C: Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental endocarditis. Stand J Infect Dis. 1991; 74 (suppl.); 163-172.
29. Potel G, Chau NP, Pangon B, et al. Single daily dosing of antibiotics: importance of in vitro killing rate, serum half life, and protein binding, Antimicrob Agents Chemother. 1991;35; 2085-2090.