

DENEY HAYVANLARINDA SEPSİS MODELLERİ

69 BÖLÜM

Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY

1. GİRİŞ

Sepsis sıklığı giderek artan, son derece karmaşık patofizyolojik olayların olduğu bir klinik durumdur(1). Sepsiste patofizyolojik olarak doku hipoperfüzyonu, endotel disfonksiyonu ve koagülasyona yatkınlık olmakta sonuç olarak çoklu organ yetmezlikleri görülmektedir. Sepsis ve septik şok yüksek morbidite, mortalitesi ve oluşturduğu sekelleri nedeniyle acil ve agresif tedavi gerektirir. Tedavide sıvı resüsitasyonu, uygun antibiyotik kullanımı uygulanmaktadır. Gerekli olması halinde vazopressörle destek olarak kullanılsa da hala tam etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tanı, izleme ve yoğun bakımdaki önemli gelişmelere rağmen, sepsis önemli bir ekonomik yükün yanı sıra morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Her geçen yıl dünya genelinde yaklaşık 30 milyon insan sepsis öntanısı almakta ve yılda yaklaşık 6 milyon insan bu sebeple ölmektedir(2). Sepsis, % 50'ye varan yüksek morbidite oranı ile dünyanın en büyük halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Son birkaç on yılda modern tıptaki ilerlemelere rağmen, yaşlanan nüfus, kanser ve diyabet gibi eşlik eden komorbiditeler nedeniyle insidansın daha da artması beklenmektedir. Yoğun bakım ünitelerindeki en

önemli mortalite nedeni olan sepsisin, son 20 yılda insidansında %140'lara varan artış görülmektedir(3). Bunun yanı sıra, 20 milyon doların üstündeki maliyetiyle de Amerika Birleşik Devletleri'nde en pahalı sağlık hizmeti olmuştur.

Araştırmacılar, bu hayatı tehdit eden bağışıklık felcini hedef alan yeni terapötik yaklaşımlar ve hastalığın altında yatan moleküler mekanizmaları bulmak için büyük ölçüde hayvan modellerine güvenmektedir. Doğal kısıtlamalara rağmen, deneysel modeller sepsis sırasında aktive edilen karmaşık mekanizmaları ve yolları anlamak ve yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için önemli bir araç olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, deneysel olarak etkili olduğu kanıtlanan çoğu strateji şimdiye kadar yapılan klinik çalışmalarda hayal kırıklığı yaratmıştır(1,2).

Burada deneysel polimikrobiyal sepsise ve bağışıklık baskılayıcı ikincil aşamada ikincil bir enfeksiyona maruz kalan farelerde inflamasyon, hücresel apoptoz ve hayatta kalmayı incelemek için kullanılabilecek in vivo fare modellemelerinden bahsedilecektir.

5. SEPSİS VE KOMORBİDİTELER

Hayvan modellerinde olumlu sonuçları olan fakat klinikte etkinlikleri bulunmayan birkaç terapötik ajan vardır. Hayvan modellerini klinik sepsis modellemesine uyarlama da tutarsızlıklar mevcuttur. Tanımlı insan hedef kitleleri ve belirlenmiş sepsis şiddetleri daha gerçekçi ve uygulanabilir hayvan modellemeleri ne olanak sağlaması beklenmektedir. Klinik çalışmalar, diyabet gibi komorbiditeleri olan bireylerde hastalık ve ölüm riskinin daha yüksek düzeyde olduğunu bildirmektedir(19).

6. SEPSİS VE GENETİK

Birçok çalışma, sepsis de genetik farklılığın bağışıklık tepkileri için etkilerini tanımlamıştır. Farelerde ve muhtemelen insanlarda genetik farklılıklar enflamatuvar süreçlerdeki farklılıklara sebep olmaktadır(19).

7. HAYVAN ARAŞTIRMALARININ KLİNİK İLİŞKİSİNE İLİŞKİN SINIRLAMALAR

7.1 Yaş

Genellikle sepsisin murin çalışmalarında insanlarda genç bir yetişkinliğin fizyolojik eşdeğeri olan 8 haftalık fareler kullanılır. Ancak sepsis hastaları büyük ölçüde 60 yaşın üzerindeki hastalardan oluşur ve bu yeterli düzeyde değildir. Sepsis hayvan çalışmalarında yaş dikkate alınmalıdır(1,5,19).

7.2 Cinsiyet

Sadece genç hayvanlar kullanılarak üretilen sınırlamalara ek olarak, erkek hayvanlar neredeyse sadece karın içi sepsis çalışmalarında seçilmiştir. Dişi farelerdeki östrojenin farklı fazlarının karıştırıcı etkileri ve değişkenlerin ortaya çıkardığı değişkenleri önlemek için genellikle erkek fareler seçilir.

8. DENEYSEL SEPSİS ARAŞTIRMALARININ GELECEKTEKİ HEDEFLERİ:

Sonuç olarak deneysel sepsis araştırmalarının gelecekteki hedefleri, gelecekte deneysel sepsis modellerinin kullanım hedefleri geliştirmek hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçların ve çıkarımların uygunluğu, yorumlanması ve uygulanabilirliğini içerir. Yaş, cinsiyet, genetik arka plan, beslenme durumu, klinik olarak anlamlı olabilecek tedaviler değerlendirilmelidir. Son olarak önyargı riskini azaltmak için klinik öncesi sepsis çalışmalarında randomizasyon ve körleme yöntemlerinin de standartize edilmesi gerekmektedir(1,19,27).

Anahtar Kelimeler: Deney Hayvanları, Sepsis Modelleri

KAYNAKLAR

1. Poli-de-Figueiredo, L. F., Garrido, A. G., Nakagawa, N., & Sannomiya, P. (2008). Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock*, 30(7), 53-59.
2. Kara, S. C. (2019). Endotelin Reseptör Antagonisti Tezosentanın Sıçanda Lipopolisakkarit İle Oluşturulan Deneysel Sepsis Modelinde Kardiyak Disfonksiyon Üzerine Etkisi.
3. Güner, A. (2008). Sıçanlarda Deneysel ERCP Modelinde Pankreatik Kanal Kanülasyonu, Pankreatik Kanal İçi Basınç Artışı ve Uygulanan Kontrast Maddenin Pankreatit Oluşumu Üzerine Etkileri (Deneysel Çalışma).
4. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Hotchkiss, R. S. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
5. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *Bmj-Brit Med J*. 2016;353.
6. Angele MK, Pratschke S, Hubbard WJ, Chaudry IH. Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects. *Virulence*. 2014;5(1):12-9.
7. PANELİ, K. R. V. U. Sepsiste Sağkalım Kampanyası: Uluslararası Sepsis ve Septik Şokun Yönetimi Kılavuzu: 2016.
8. Nguyen, H. B., Jaehne, A. K., Jayaprakash, N., Semler, M. W., Hegab, S., Yataco, A. C., ... & Gill, J. K. (2016). Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMI-Se, and ARISE. *Critical Care*, 20(1), 160.
9. Unay-Demirel, O., Ignak, S., Orug, T., & Yuksel, M. (2020). Presepsin Levels in Experimental Sepsis and Massive Bowel Resection Models in Rats. *In Vivo*, 34(1), 155-161.

10. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, Martin-Loeches I, Wittebole X, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med.* 2018;44(3):337-44.
11. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... & Rochwerf, B. (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43(3), 304-377
12. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83-101, viii.
13. Raymond, S. L., Holden, D. C., Mira, J. C., Stortz, J. A., Loftus, T. J., Mohr, A. M., ... & Efron, P. A. (2017). Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1863(10), 2564-2573.
14. Duran, A. (2004) Tavşanlarda oluşturulan deneysel sepsis modelinde düşükdoz N-asetilsistein tedavisinin etkinliği (Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya).
15. Ayan, M. (2006). Deneysel sepsis modelinde glutasyon, myeloperoksidaz, plazma ve doku MDA düzeylerine n-asetilsistein ve erdosteinin etkilerinin karşılaştırılması (Doctoral dissertation, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi).
16. Kültüroğlu, G. (2019) Deneysel Sepsis Modelinde Hidroksiürenin Proinflamatuvar Sitokin ve Doku Histopatolojileri Üzerine Etkileri (T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi)
17. Topçu Sarıca, I. (2016) Deneysel Sepsis Modelinde Kök Hücre Uygulamasının İmmünomodülatuar Etkileri (Marmara Üniversitesi, İstanbul)
18. Murando, F., Peloso, A., & Cobianchi, L. (2019). Experimental Abdominal Sepsis: Sticking to an Awkward but Still Useful Translational Model. *Mediators of Inflammation*, 2019.
19. Mai, S. & Khan, M. & Liaw, P. (2012). Experimental Sepsis Models -on behalf of the Canadian Critical Care Translational Biology Group (CCCTBG). Chapter 2. <http://dx.doi.org/10.5772/52876> CANADA
20. DeJager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol* 2011, 19:198-208.
21. Maier S, Traeger T, Entleutner M, Westerholt A, Kleist B, Huser N, et al. Cecal ligation and puncture versus colon ascendens stent peritonitis: two distinct animal models for polymicrobial sepsis. *Shock* 2004, 21:505-11.
22. Schabbauer G. Polymicrobial sepsis models: CLP versus CASP. *Drug Discovery Today: Disease Models* 2012, 9:e17-e21.
23. Traeger T, Mikulcak M, Eipel C, Abshagen K, Diedrich S, Heidecke CD, et al. Kupffer cell depletion reduces hepatic inflammation and apoptosis but decreases survival in abdominal sepsis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Sep, 22:1039-49.
24. Chiavolini D, Pozzi G, Ricci S. Animal Models of *Streptococcus pneumoniae* Disease. *Clinical Microbiology Reviews* 2008, 21:666-85.
25. Ruiz, S., Vardon-Bouines, F., Merlet-Dupuy, V., Conil, J. M., Buléon, M., Fourcade, O., ... & Minville, V. (2016). Sepsis modeling in mice: ligation length is a major severity factor in cecal ligation and puncture. *Intensive care medicine experimental*, 4(1), 22.
26. Mishra, S. K., & Choudhury, S. (2018). Experimental protocol for cecal ligation and puncture model of polymicrobial sepsis and assessment of vascular functions in mice. In *Traumatic and Ischemic Injury* (pp. 161-187). Humana Press, New York, NY.
27. Demirci, M., Tünger, Ö., Çetin, Ç. B., & Senol, Ş. (2019). Comparison of the effectiveness of caspofungin and liposomal amphotericin-B for the treatment of *C. tropicalis*-induced peritonitis in mice. *Le infezioni in medicina: rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive*, 27(2), 155-158.