
Deneyisel Sepsis Modeli

Çekal Ligasyon- Puncture

Doç. Dr. Zafer KILBAŞ

SBÜ, Gülhane Eđit-Arařt Hastanesi, ANKARA

Cerrahi Araştırma Kongresi

10-12 Kasım 2017, KOCAELİ

Sepsis Modelleri Neden Sıklıkla Uygulanmakta?

- Tedavi protokollerine rağmen septik şokta yüksek mortalite (%30-90),
- İnsanlar üzerindeki klinik çalışmalar öncesinde, ilaçların hayvan deneylerinde denenmesi gerekliliği,
- CLP sıçan modeli, insandaki sepsis modeline bezer bir klinik tablo oluşturmamasından dolayı çok fazla tercih edilmektedir.
- Deneysel hayvan modellerinde farklı septik şok modelleri, farklı hayvan türlerinde kullanılmaktadır.

İdeal Sepsis Modeli?

- Peritonit ve sepsis alanında hiç bir deneysel model kliniği tam olarak yansıtmaz.
- İdeal model basit, tekrarlanabilir ve kliniğe uygulanabilir olmalıdır.
- Sepsis ve peritonit modellerinin pek çoğunda kardiyopulmoner ve metabolik olaylar insanda görüldüğünden çok farklıdır.

İdeal Sepsis Modeli?

- Lokalize bir infeksiyona bağlı yavaş gelişen sistemik cevap olmalı,
- Uzun süre devam etmeli,
- Çoklu organ yetmezliđi gelişmeli,
- Anestezi almamış hayvanda gerçekleştirilmeli !

Küçük memeli hayvanlar:

- Ucuzdurlar, temini kolaydır
- Genetik özellikleri benzerdir.
- Spesifik patojen barındırmayabilirler.
- Survival bu modelin en önemli parametresidir.

Sepsis-peritonit modelleri

- Endotoksikosis,
- Fekal inoküla, Pooled fekal inoküla,
- Kültüre edilen pür bakteri-İP/İV infüzyon
- Bakteri- fibrin pıhtısı,
- Bakteri- jelatin kapsül,
- Bakteri- steril feçes,
- İzole avasküler ince barsak ansı,
- **Çekal ligasyon-puncture (ÇLP)**

Çekal ligasyon-puncture modeli

- 1980 yılında Wichterman ve ark. tarafından tanımlanmıştır.
- Ratlarda tarif edilmesine rağmen fare ve koyunlarda da uygulanmıştır.
- İnsandaki sepsis modeline benzer bir klinik tablo oluşturmasından dolayı çok fazla tercih edilmektedir.
- Genel anestezi altında (ketamin+ ksilazin kombinasyonu ile)
- Rat supin pozisyona getirilir ve operasyon tablasına tespit edilir. Operasyon alanı traş ve dezenfeksiyon yapılır.

Çekal ligasyon-puncture modeli

- Batın genital çıkıntısının önünden 2 cm cranial'e doğru açılır.
- Ratlarda çekum ortaya koyulur ve iliocecal valf distalin'den (3/0 sütün) bağlanır,
- Antimezenterik kenardan 18G ile 2 kez delinir.
- Cilt, kas ve periton önce 3/0 ipek ile kapatılır,
- Hayvana ağırlığına göre subkutan sıvı takviyesi yapılır. ■

Çekal ligasyon-puncture modeli

- Sıçanlarda CLP modeli E.coli, Enterokoklar olmak üzere çok bakterili bir septik tablo oluşur.
- İlk 24 saat içinde %30-70 mortalite görülür.
- Perforasyon sayısı ve iğne kalınlığı belirleyicidir.
- 18 G iğne ile 48. saatte mortalite %70, 22 G ile %46
 - **Çift perforasyonda 24 saatte %70 mortalite**
 - **Tek perforasyonda %30**

Sıçanlarda Çekum Anatomisi



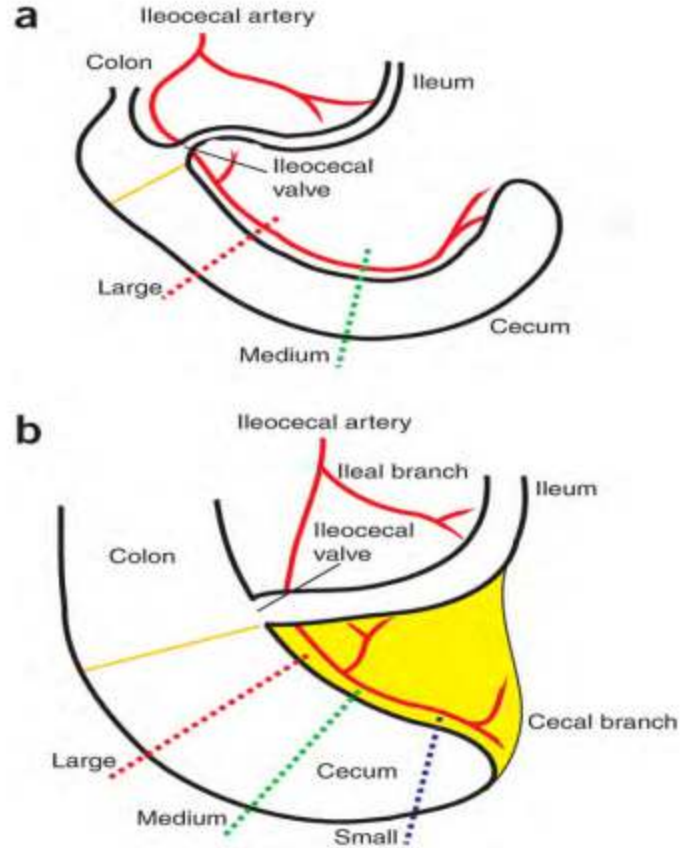
Figure 1 – Cecal exposure and ligation of the mesenteric vessels.

Yılmaz O. Deneysel Hayvan Araştırmalarında Tasarım, Modeller ve Yayın Çalıştayı 2016

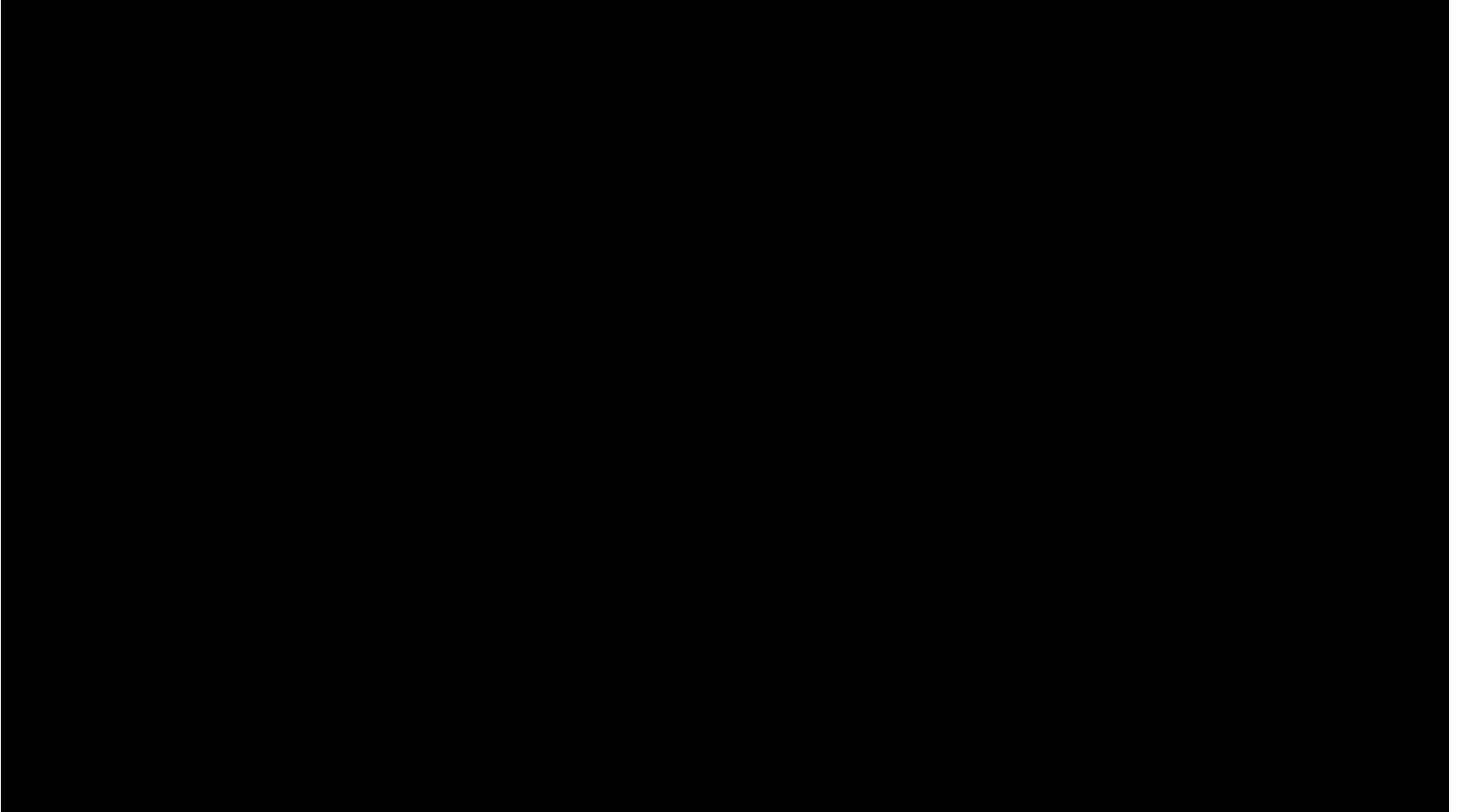
Cerrahi Araştırma Kongresi

10-12 Kasım 2017, KOCAELİ

Çekum Bağlama Dereceleri



Deneysel Modelin Etapları



Cerrahi Araştırma Kongresi

10-12 Kasım 2017, KOCAELİ

24 saat sonra kontrol



ÇLP-Septik Şok Süreci

- **Preşok dönemi- 2-4 saat:** ilk 2 saatte;
 - Kanda PMNL ve lenfositlerde artış, sıcaklık yüksektir.
 - Sonraki 4 saatte bu hücrelerde bir azalma gözlenir.
 - Proinflamatuvar yanıtta ise $TNF\alpha$ ve İL-6 düzeylerinde bir artış olur.
- **Hiperdinamik Süreç:** İlk 10 saat sepsisin erken hızlı dinamik fazı;
 - Bu dönemde organlardaki kan akımı hızlı, kardiyak output yüksek,
 - Total Periferal(vasculer) Resistance- TPR düşük,
 - Kanda hiperglisemi ve hiperinsulinemi görülür(sıcak ve kompenzasyon dönemi).

ÇLP-Septik Şok Süreci

- **Hipodinamik süreç:** 16-24 saatte ise sepsisin hipodinamik fazı yada geç dönem sepsis bulguları ortaya çıkar.
 - Organlarda kan akımı azalmış, kalp output düşük,
 - T PVR yüksek ve kanda hipoglisemi, hipoinsulinemi ve serum laktate düzeyleri artmış olarak görülür (soğuk ve dekompenzasyon dönemi).
- **İrreverzibl değişim süreci;** 24 saatten sonraki süreç, adezyonlar ve organ yetmezlikleri başlar.

Avantajları

- Uygulaması kolay ve ucuzdur. LPS veya bakteriye gerek yoktur.
- Diğer modellerden farklı olarak çok çeşitli mikroorganizmaların (polimikrobiyal) gözlendiği septik şok tablosu gelişir.
- Klinikteki septik şok tablosuna benzer bir model oluşur (perfore apandisit, divertikülit, kolon perforasyonu gibi

Dezavantajları

- Farklı araştırma gruplarının sonuçları arasında değişkenlikler gözlenebilir. Sebepleri:
 - a. Farklı seviyelerde çekum bağlanması,
 - b. Bağırsak geçişinin durması,
 - c. Delme sayısı ve kullanılan iğnenin çapı (22 G, 18 G... vb.),
 - d. Delme sonrası bazı araştırmacıların çekumdan feçes çıkışını hızlandırmaları,
 - e. Hayvanların aç veya tok olması,
 - f. Resüsitasyon amacıyla sıvı verilip verilmemesi.

Lipopolisakkarit ile Septik Şok modeli

- LPS: Gram(-) bakterilerin (E.Coli, Klepsiella, Pseudomonas) hücre duvarından elde edilen glikolipid yapıdaki maddeler
- LPS ve endotoksin aslında aynı anlamda kullanılsa da;
 - LPS, saflaştırılmış glikolipid yapıya sahiptir.
 - Endotoksin ise LPS'ye ek olarak proteinleri, lipidler, lipoproteinler ve polisakkarid içerir.
- LPS genelde liyofilize toz halinde ticari olarak temin edilir. Suda çözülür intravenöz veya intraperitoneal verilir
- 1 -100 mg/kg aralığında geniş bir doz aralığına olup,

Lipopolisakkarit ile Septik Şok modeli

Avantajları

- Uygulama kolaylığı: İntravenöz veya periton içine genelde tek doz halinde verilir.
- Tartılabilir, miktarı kolay ayarlanabilir
- Bulunabilir ve saklanabilir olması:
 - Stabil ve saf olması,
 - liyofilize biçimde saklanabilmesi kolaylık sağlar.
 - Bakterilerde gözlenen saklanma zorluğu ve
- Kontaminasyon tehlikesi yok denecek kadar azdır.

Lipopolisakkarit ile Septik Şok modeli

Dezavantajları:

- Aynı bakterinin farklı serotiplere sahip LPS türleri ile yapılan çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar mevcuttur.
- Gerçek kliniği yansıtmaması: septik sokta tek bakterili bir endotoksinden çok daha fazla bakteri çeşitliliğinin olması,
- Bu yüzden endotoksin ile klinik bulgular, prognoz ve mikrobiyolojik bulgular arasında korelasyon da güçlük çekilmektedir.

Pooled Fekal İnoküla- Septik Şok modeli

- 10 ratın gaitası homojenize edilir, pepton-yeast-glukoz besi yerine ekilir. -70 derecede saklanır, 0.5-1 ml yeterli dozdur
- Mikrobiyolojik içerik;
 - aynı türden farklı hayvanlarda bile farklıdır,
 - hayvanlar kendi fekal floralarına tolerandır.
- Resüsite edilmeyen deneklerde standart mortalite ve hiperdinamik sepsis kliniği oluşur.
- Bakteriyolojik standardizasyon zordur.
- Çok sayıda denek gerektirir.

İzole loop (Avasküler)- Septik Şok modeli

- İleal bir segment avasküler hale getirilir, iskemi-perforasyon-peritonit simule edilir.
- Perforasyon ve peritonit başlangıcı değişkendir.
- Mikrobiyal flora değişkendir.

SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...

Cerrahi Araştırma Kongresi

10-12 Kasım 2017, KOCAELİ