



## Sepsis Oluşturmak İçin Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

Beyzagül POLAT ERKAYMAN<sup>1a</sup>✉

1. Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.  
ORCID: 0000-0003-2042-5949

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
18.02.2020	26.03.2020	27.10.2020

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**  
**Polat Erkayman B:** Sepsis Oluşturmak İçin Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 15(2): 181-186, 2020. DOI: 10.17094/ataunivbd.690314

**Öz:** Sepsis, tüm vücutta enflamatuar bir durum ve bilinen veya şüphelenilen bir enfeksiyonun varlığı ile karakterize edilen ciddi bir durumdur. Vücut, bağışıklık sistemi tarafından kan, idrar, akciğerler, cilt veya diğer dokulardaki mikroplara karşı bu enflamatuar yanıtı geliştirebilir. Bu karmaşık patofizyolojinin sonuçları ciddi hipotansiyon, metabolik asidoz, doku hasarı ve çoklu organ yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) / akut akciğer hasarı (ALI) ve hatta ölüm gibi farklı şekillerde izlenebilir. Destek tedavileri, antibiyotikler, immünoterapi ajanları ve yeni tedavi seçeneklerine rağmen, sepsis %90'a varan yüksek mortalite oranı gösteren, yoğun bakım ünitelerinde ölüme en çok neden olan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle sepsis dünya üzerinde hem insanlarda en çok araştırma yapılan hastalıklardan birisidir, hem de deneysel hayvanlarda en çok çalışılan modellerden birisi olarak bilinmektedir. Aynı zamanda veteriner hekimlikte özellikle koyun gibi hayvanlarda görülen sepsis ve sepsise bağlı komplikasyonlar sıklıkla araştırılmaktadır. Hem klinik çalışma öncesi ilaçların hayvan deneylerinde mutlaka denenmesi ve incelenmesi gerekliliği, hem de hayvan refahını tehdit eden bir hastalık olması sebebiyle, bu yazıda sepsis oluşturmak için hayvanlarda kullanılan modeller (Lipopolisakkarit (LPS) gibi eksojen bir toksinin enjeksiyonu ile oluşturulan sepsis modeli, Fekal sepsis modelleri, eksojen bakterinin infüzyonu veya aşılması ile oluşturulan sepsis modeli.) hakkında bilgi verilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Fare, Hayvan modelleri, Koyun, Sepsis, Sığan.

## Experimental Animal Models for Sepsis

**Abstract:** Sepsis is a serious condition characterized by an inflammatory condition throughout the body and the presence of a known or suspected infection. The body can improve this inflammatory response by its immune system to microbes in blood, urine, lungs, skin or other tissues. The results of this complex pathophysiology can be monitored in different ways, such as severe hypotension, metabolic acidosis, tissue damage and multiple organ failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS) / acute lung injury (ALI), and even death. Despite supportive treatments, antibiotics, immunotherapy agents and new treatment options, sepsis appears to be the most common health problem in intensive care units with a high mortality rate of up to 90%. For this reason, sepsis is known as both one of the most researched diseases in humans and one of the most studied models in experimental animals. At the same time, sepsis and complications related to sepsis are frequently investigated in veterinary medicine, especially in animals such as sheep. In this article, the information will be given about the models used in animals to create sepsis (Sepsis model created by injection of an exogenous toxin such as lipopolysaccharide (LPS), Fecal sepsis models, sepsis model created by infusion or inoculation of exogenous bacteria), both because of the necessity to try and examine the drugs before the clinical trial in animal experiments and as a disease that threatens animal welfare.

**Keywords:** Animal models, Mouse, Rat, Sepsis, Sheep.

## GİRİŞ

Sepsis, tüm vücutta enflamatuvar bir durum ve bilinen veya şüphelenilen bir enfeksiyonun varlığı ile karakterize edilen ciddi bir durumdur (1). Vücut, bağışıklık sistemi tarafından kan, idrar, akciğerler, cilt veya diğer dokulardaki mikroplara karşı bu enflamatuvar yanıtı geliştirebilir. Bu karmaşık patofizyolojinin sonuçları ciddi hipotansiyon, metabolik asidoz, doku hasarı ve çoklu organ yetmezliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) / akut akciğer hasarı (ALI) ve hatta ölüm gibi farklı şekillerde izlenebilir (2). Genel tedavi altta yatan sepsisin uygun antibiyotiklerle yeterli tedavisini ve endike ise cerrahi tedaviyi içerir (3). Sepsis patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, ancak patojen ile konağın bağışıklık sistemi arasında karmaşık bir etkileşimi içerir. Tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökinler (IL'ler) dahil olmak üzere çeşitli sitokinler indüklenir (4). Normal fizyolojik koşullarda, hücresel aktivitelerin sürdürülmesinde düşük konsantrasyonlarda reaktif oksijen türleri (ROS) önemlidir, ancak konsantrasyonlar yükseldiğinde hücre hasarı görünebilir. Birçok çalışma oksidatif stres ve sepsisteki apoptotik süreç arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermiştir (5).

Destek tedavileri, antibiyotikler, immünoterapi ajanları ve yeni tedavi seçeneklerine rağmen, sepsis %90'a varan yüksek mortalite oranı gösteren, yoğun bakım ünitelerinde ölüme en çok neden olan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle sepsis dünya üzerinde hem insanlarda en çok araştırma yapılan hastalıklardan birisidir, hem de deneysel hayvanlarda en çok çalışılan modellerden birisi olarak bilinmektedir. Aynı zamanda veteriner hekimlikte özellikle koyun gibi hayvanlarda görülen sepsis ve sepsise bağlı komplikasyonlar sıklıkla araştırılmaktadır. Hem klinik çalışma öncesi ilaçların hayvan deneylerinde mutlaka denenmesi ve incelenmesi gerekliliği, hem de hayvan refahını tehdit eden bir hastalık olması sebebiyle, bu yazıda sepsis oluşturmak için hayvanlarda kullanılan modeller (Lipopolisakkarit (LPS) gibi eksojen bir toksinin

enjeksiyonu ile oluşturulan sepsis modeli, Fekal sepsis modelleri, eksojen bakterinin infüzyonu veya aşılması ile oluşturulan sepsis modeli.) hakkında bilgi verilecektir.

## 1. SEPSİSTE DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Sepsis oluşturmak için kullanılan kronik deneysel hayvan modelleri 3'e ayrılır: a) Lipopolisakkarit (LPS) gibi eksojen bir toksinin enjeksiyonu ile oluşturulan sepsis modeli, b) Fekal sepsis modelleri, c) eksojen bakterinin infüzyonu veya aşılması ile oluşturulan sepsis modeli.

### 1.1. Lipopolisakkarit (LPS) gibi Eksojen Bir Toksinin Enjeksiyonu ile Oluşturulan Sepsis Modeli

Gram-negatif bakterilerin dış membranını oluşturan endotoksin glikolipid yapılıdır ve sepsis patogeneziyle yakından ilişkilidir. Bu nedenle LPS infüzyon / enjeksiyon modeli sepsis araştırmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (6-8). *Escherichia coli*, *Salmonella Typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi birçok gram-negatif bakteri kullanılarak LPS elde edilmektedir. LPS uygulaması, sepsisin başlangıçtaki klinik özelliklerin çoğunu taklit eden, TNF-a ve IL-1 gibi sitokinlerin artışının bakteremi olmadan izlendiği sistemik inflamasyon indükler (9). LPS enjekte edilmiş hayvanların TNF-a veya IL-1 antikorlarının nötralize edilmesiyle tedavi edilmeye çalışılması prensibi bu modelde işe yaramaktadır (10). LPS infüzyonu ayrıca; azalmış glomeruler filtrasyon hızı, artmış kan üre azotu (BUN) ve böbrek nötrofil infiltrasyonunda artışla karakterize böbrek hasarına neden olur (11).

LPS toz halinde üreticilerden temin edilmektedir. Deneyde model oluşturmak için suda çözündürüldükten sonra periton içine veya damar içine verilir. Yapılan çalışmalarda verilen LPS dozunun hayvanın türüne, kullanılan bakteri suşuna ve sepsisin şiddetine göre 1 mg/kg'dan başlayarak 80-100 mg/kg'a kadar geniş bir doz aralığında verildiği görülmektedir (12-14). Sepsisin en belirgin bulgusu

olan sağkalım (mortalite) deneylerinde ise kalan hayvan sayısının belirlenebilmesi için LPS dozları daha yüksek uygulanmaktadır (15). Deneysel LPS modellerinde verilen endotoksin, sepsisteki bir canlıdakinden daha yüksek olduğu ve tek tip bakteriden geldiği için klinikle model arasında uyumsuzluk yaşanabilir. Bu nedenle bir diğer model olan çekal bağlama ve delme daha çok tercih edilmektedir (16).

Deneysel LPS modellerinde deney hayvanı türü seçilirken çalışmanın amacı, hayvan türünün kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli oluşu oldukça önemlidir. Bu nedenlerle mouse, rat, kobay gibi küçük deney hayvanı daha çok kullanılmaktadır. Sağkalım çalışmalarında, histopatolojik incelemelerde de bu türler kullanılmaktadır (14,17). Sıvı resüsitasyonu veya hemodinami destek tedavisi uygulanarak yapılacak çalışmalarda, defaten kan alınmasını gerektiren biyokimyasal çalışmalarda, kalp debisi ve pulmoner arter basıncını ölçüleceği çalışmalarda koyun ve domuz gibi büyük hayvanları kullanmak daha mantıklıdır (17).

## 1.2. Fekal Sepsis Modelleri

Fekal sepsis modellerinde en basit olarak fekal nakil kullanılabilir. Bu yöntemde fekal emülsiyon tüm abdominal bölgeyi kontamine etmek için karın içine direkt enjekte edilir (18). Fekal emülsiyon kaynağı olarak insan feçesi, deney hayvanı ile aynı türden olan hayvanlardan toplanan feçes veya hayvanın kendi feçesi kullanılabilir (19). Feçesin alındığı tür kadar feçesin alındığı türün beslenme şekli (ot bazlı-et bazlı) de deneyi etkilemektedir. En belirgin patojenite tahıl bazlı dışkıdaki daha yüksek lif içeriği nedeniyle oluşmaktadır (20). Bu tip sepsis modelleri kliniğe en yakın sepsis modellerinden birisi olarak bilinmektedir ancak feçes çeşitliliğinden dolayı standardize edilemeyen ve deneysel olarak kontrol altına alınamayan bir modeldir (19).

Fekal nakil yönteminin yukarıda sayılan dezavantajlarından dolayı, daha standardize ve kontrollü olabilecek bir model arayışının sonucunda günümüzde en sıklıkla kullanılan yöntem olan

çekumun bağlanması ve delinmesi (cecal ligation and puncture-CLP) yöntemi 1980 yılında Wichterman ve ark. tarafından tanımlanmıştır (21). CLP sepsis yöntemi kullanılarak yapılan birçok bilimsel çalışma literatürde mevcuttur (22-24). Uygulanması kolay ve ucuz olan CLP sepsis modeli, ilk ratlarda tarif edilmesine rağmen fare ve koyunlarda da kullanılmaktadır. CLP modelinin deneysel prosedürü şu şekilde özetlenebilir (25): Genel anestezi altında, rat sırt üstü olarak sabitlenir. Abdominal alan tıraş edilir ve dezenfeksiyon yapılır. Batın genital çıkıntının önünden 2 cm yukarı doğru açılır. Çekum ortaya koyulur ve ilioçekal valf distalinden 3/0 suture ile 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. CLP modeli sayesinde, *E. coli*, Enterokoklar başta olmak üzere çok bakterili bir septik tablo oluşturulmuş olur. İlk 24 saat içinde %30-70 mortalite görülür.

CLP sepsis modelinde perforasyon sayısı ve iğne kalınlığı belirleyicidir. 18 G iğne ile 48. saatte mortalite %70, 22 G ile %46'dır. Çift perforasyonda 24 saatte %70 mortalite görülürken, tek perforasyonda bu oran %30 olarak gözlemlenmiştir (26).

Klinikte görülen patofizyolojik değişikliklerin çoğu CLP modelinde de görülmektedir. Bu değişiklikler sıcaklık, kalp atım sayısı ve kardiyak outputtaki bifazik değişiklikler, bozulmuş sol ventriküler kasılma, gereksiz glikoz kullanımı ve azalmış pulmoner ve sistemik vasküler rezistanslar olarak sayılabilir (27-29).

Saatlerine göre CLP sepsiste değişimler şu şekilde gelişmektedir (30): İlk 2 saatte kanda PMNL ve TNF-alfa artışı görülür. İlk 10 saatte görülen sepsisin erken hızlı dinamik fazı, 16-24. saatlerde yerini sepsisin hipodinamik fazı ya da geç dönem sepsise bırakır. Bu dönemde organlarda kan akımı azalır, kalp outputu düşer, kanda hipoglisemi, hipoinsulinemi ve serum laktat düzeyleri artmış olarak görülür. 16-24 saatte ise sepsisin hipodinamik fazı ya da geç dönem sepsis bulguları ortaya çıkar. 24

saatten sonraki süreç, adezyonlar ve organ yetmezlikleri başlar (İrreversibl değişim süreci)

Oluşturulacak polimikrobiyal sepsisin standardize edilebilmesi ve oluşturulacak sepsisin derecelerinin belirlenebilmesi için dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır (14). Bunlardan ilki çekum hep aynı seviyeden bağlanmalı ve feçesin çıkışı için delik sayısı ve kullanılan iğnenin çapı aynı olmalıdır. Araştırmacı sepsis şiddetini artırmak istiyorsa daha büyük çaplı iğne kullanabilir. Yine sepsisin derecesini artırmak için delik sayısı artırılabilir. 2, 4 veya en fazla 6 delik açılması tavsiye edilebilir. Delme sonrasında çekuma bir miktar sıvı uygulanarak feçesin dışarı çıkması sağlanabilir. Ancak bu basının da aynı düzeyde uygulanması oldukça önemlidir. Yine dikkat edilmesi gereken bir nokta hayvanların açlık-tokluk durumlarıdır. Tercihen deneyden bir gece önceden hayvanlar aç bırakılmadır. Resüsitasyon amacıyla sıvı verilip verilmemesi de sepsisin şiddetini değiştirmektedir.

### 1.3. Eksojen Bakterinin İnfüzyonu veya Aşılması ile Oluşturulan Sepsis Modeli

Bu model periton veya damar içine canlı bakterilerin enjekte edilmesi ile karakterizedir (31, 32). Canlı olarak verilen bakterilerden en çok *Escherichia coli* kullanılmaktadır (33, 34). Kullanılan bakteri miktarları  $6 \times 10^5$  ile  $2,5 \times 10^{10}$  CFU arasında değişmektedir ve verilimini takip eden 48 saat içinde %50 ve %90 arasında bir mortalite göstermektedir (35). *Staphylococcus aureus* ise gram pozitif sepsisi araştırmak için kullanılmaktadır (36). Bakteriler tek seferde veya infüzyon ile verilebilir (19). Bu modelde sınırlı tipte bakteri (aerobik ve anaerobik suşlar dahil) deney hayvanlarına verildiği için, canlı bakteri ile oluşturulan sepsis modeli klinikte oluşan polimikrobiyal sepsisi tam olarak taklit edemez. Kullanılacak hayvan türleri büyüdükçe sıvı resüsitasyonu veya vazoaktif maddelerle destek tedavisi ile kliniğe uygun model yaratmak mümkün olmaktadır (14). İntravenöz ve periton içine canlı bakteri uygulaması sırasında laboratuvar çalışanları

ve araştırmacılar için kontaminasyon riski olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

## SONUÇ

Klinikteki sepsisi taklit edecek ideal bir model arayışı sonucu farklı mantıklarda birçok deneysel sepsis modeli literatüre sunulmuştur. Bu modellerden ideal olanı belirleme kriterler ise modelin standardize edilebiliyor olması, tekrarlanabilirliği ve oluşturduğu semptomların kliniğe uygunluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu kriterlere uyan ideal bir model hala tanımlanamamıştır. Literatürü incelediğimizde ise özellikle CLP sepsis modelinin kullanımının hızla arttığı görülmektedir. Sepsis modellerinde erken ölümlerin büyük bir nedeni akciğer hasarına bağlı solunum yetmezliğidir ve özellikle sıçan ve fare gibi sık kullanılan küçük deney hayvanlarına solunum desteği sağlanamamaktadır. Solunumu ve dolaşımı destekleyici girişimler deney hayvanlarına uygulanamıyor bile olsa, oluşturulan deneysel modeller sepsisin patofizyolojisinin anlaşılmasında ve yeni tedavi ajanlarının belirlenmesinde önemini korumaya devam etmektedir.

## Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Levy MM., Fink MP., Marshall JC., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J, Opal SM., Vincent JL., Ramsay G., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 31, 1250-1256.
2. Gyawali B., Ramakrishna K., Dharmoon AS., 2019. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med, 7, 2050312119835043.

3. Minasyan H., 2017. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care*, 40, 229-242.
4. Kruttgen A., Rose-John S., 2012. Interleukin-6 in Sepsis and Capillary Leakage Syndrome. *J Interf Cytok Res*, 32, 60-65.
5. Compton CN., Franko AP., Murray MT., Diebel LN., Dulchavsky SA., 1998. Signaling of apoptotic lung injury by lipid hydroperoxides. *J Trauma*, 44, 783-788.
6. Chang YT., Huang WC., Cheng CC., Ke MW., Tsai JS., Hung YM., Huang NC., Huang MS., Wann SR., 2020. Effects of epinephrine on heart rate variability and cytokines in a rat sepsis model. *Bosn J Basic Med Sci*, 20, 88-98.
7. Baradaran Rahimi V., Rakhshandeh H., Raucci F., Buono B., Shirazinia R., Samzadeh Kermani A., Maione F., Mascolo N., Askari VR., 2019. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Activity of *Portulaca oleracea* Extract on LPS-Induced Rat Lung Injury. *Molecules*, 24, 139.
8. Zhang H., Sha J., Feng X., Hu X., Chen Y., Li B., Fan H., 2019. Dexmedetomidine ameliorates LPS induced acute lung injury via GSK-3beta/STAT3-NF-kappaB signaling pathway in rats. *Int Immunopharmacol*, 74, 105717.
9. Remick DG., Newcomb DE., Bolgos GL., Call DR., 2000. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture. *Shock*, 13, 110-116.
10. Tracey KJ., Fong Y., Hesse DG., Manogue KR., Lee AT., Kuo GC., Lowry SF., Cerami A., 1987. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*, 330, 662-664.
11. Tiwari MM., Brock RW., Megyesi JK., Kaushal GP., Mayeux PR., 2005. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol*, 289, F1324-1332.
12. Kose D., Cadirci E., Halici Z., Sirin B., Dincer B., 2019. The investigation of possible roles of central 5-HT7 receptors in antipyretic effect mechanism of paracetamol in LPS-induced hyperthermia model of mice. *Inflammopharmacology*, 27, 1169-1178.
13. Abareshi A., Anaeigoudari A., Norouzi F., Marefati N., Beheshti F., Saeedjalali M., Hosseini M., 2019. The effects of captopril on lipopolysaccharide-induced sickness behaviors in rats. *Vet Res Forum*, 10, 199-205.
14. İskit A., 2005. Sepsiste Deneysel Modeller. *Yoğun Bakım Dergisi*, 5, 133-136.
15. Cadirci E., Halici Z., Bayir Y., Albayrak A., Karakus E., Polat B., Unal D., Atamanalp SS., Aksak S., Gundogdu C., 2013. Peripheral 5-HT7 receptors as a new target for prevention of lung injury and mortality in septic rats. *Immunobiology*, 218, 1271-1283.
16. Elin RJ., Robinson RA., Levine AS., Wolff SM., 1975. Lack of clinical usefulness of the limulus test in the diagnosis of endotoxemia. *N Engl J Med*, 293, 521-524.
17. Iskit AB., Guc MO., 2001. The timing of endothelin and nitric oxide inhibition affects survival in a mice model of septic shock. *Eur J Pharmacol*, 414, 281-287.
18. Kazarian KK., Perdue PW., Lynch W., Dziki A., Nevola J., Lee CH., Hayward I., Williams T., Law WR., 1994. Porcine peritoneal sepsis: modeling for clinical relevance. *Shock*, 1, 201-212.
19. Freise H., Bruckner UB., Spiegel HU., 2001. Animal models of sepsis. *J Invest Surg*, 14, 195-212.
20. Bartlett JG., Onderdonk AB., Louie T., Kasper DL., Gorbach SL., 1978. A review. Lessons from an animal model of intra-abdominal sepsis. *Arch Surg*, 113, 853-857.
21. Wichterman KA., Baue AE., Chaudry IH., 1980. Sepsis and septic shock--a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res*, 29, 189-201.
22. Wu XJ., Yan XT., Yang XM., Zhang Y., Wang HY., Luo H., Fang Q., Li H., Li XY., Chen K., Wang YL., Zhang ZZ., Song XM., 2020. GTS-21 ameliorates polymicrobial sepsis-induced hepatic injury by modulating autophagy through alpha7nAChRs in

- mice. *Cytokine*, 128, 155019.
23. Piliponsky AM., Shubin NJ., Lahiri AK., Truong P., Clauson M., Niino K., Tsuha AL., Nedospasov SA., Karasuyama H., Reber LL., Tsai M., Mukai K., Galli SJ., 2019. Basophil-derived tumor necrosis factor can enhance survival in a sepsis model in mice. *Nat Immunol*, 20, 129-140.
24. Ibrahim YF., Moussa RA., Bayoumi AMA., Ahmed AF., 2020. Tocilizumab attenuates acute lung and kidney injuries and improves survival in a rat model of sepsis via down-regulation of NF-kappaB/JNK: a possible role of P-glycoprotein. *Inflammopharmacology*, 28, 215-230.
25. Polat B., Cadirci E., Halici Z., Bayir Y., Unal D., Bilgin BC., Yuksel TN., Vancelik S., 2013. The protective effect of amiodarone in lung tissue of cecal ligation and puncture-induced septic rats: a perspective from inflammatory cytokine release and oxidative stress. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 386, 635-643.
26. Ruiz S., Vardon-Bounes F., Merlet-Dupuy V., Conil JM., Buleon M., Fourcade O., Tack I., Minville V., 2016. Sepsis modeling in mice: ligation length is a major severity factor in cecal ligation and puncture. *Intensive Care Med Exp*, 4, 22.
27. Tang CS., Liu MS., 1996. Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*, 270, R254-R263.
28. Chen SJ., Wu CC., Yen MH., 1994. Alterations of Ex-Vivo Vascular Reactivity in Intraperitoneal Sepsis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 24, 786-793.
29. Hwang TL., Lau YT., Chen MF., Tang CS., Liu MS., 1993. Biphasic Intracellular Redistribution of Alpha-1-Adrenergic Receptors in Rat-Liver During Sepsis. *Am J Physiol*, 265, R385-R391.
30. Toscano MG., Ganea D., Gamero AM., 2011. Cecal ligation puncture procedure. *J Vis Exp*, 7, 2860.
31. Han Y., Li X., Gao S., Liu X., Kang L., Li X., Lang Y., Li X., Sun M., Gai Z., Yu S., 2019. Interleukin 17 is an important pathogenicity gene in pediatric sepsis. *J Cell Biochem*, 120, 3664-3671.
32. Doulias T., Quickert S., Weis S., Claus RA., Kontopoulou K., Giamarellos-Bourboulis EJ., Bauer M., Koutelidakis IM., 2018. Low-dose hydrocortisone prolongs survival in a lethal sepsis model in adrenalectomized rats. *J Surg Res*, 227, 72-80.
33. Goldfarb RD., Glock D., Kumar A., Mccarthy RJ., Mei J., Guynn T., Matushek M., Trenholme G., Parrillo JE., 1996. A porcine model of peritonitis and bacteremia simulates human septic shock. *Shock*, 6, 442-451.
34. Gurtner GC., Robertson CS., Chung SC., Ling TK., Ip SM., Li AK., 1995. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on bacteraemia and endotoxaemia in an animal model of peritonitis. *Br J Surg*, 82, 844-848.
35. Aranow JS., Zhuang J., Wang H., Larkin V., Smith M., Fink M.P., 1996. A selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase prolongs survival in a rat model of bacterial peritonitis: comparison with two nonselective strategies. *Shock*, 5, 116-121.
36. Channabasappa S., Durgaiah M., Chikkamadaiah R., Kumar S., Joshi A., Sriram B., 2018. Efficacy of novel antistaphylococcal ectolysin P128 in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*, 62.