





Taylarda *Rhodococcus Equi* Enfeksiyonunda Antibiyotik Kullanımı

 Muhittin USLU ¹,  Enver YAZAR ²

¹ Yozgat Bozok Üniversitesi, Şefaati Meslek Yüksekokulu, Veteriner Bölümü, Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Yozgat/Türkiye

² Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji, Konya/Türkiye

◆ Geliş Tarihi/Received: 03.05.2024

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 23.05.2024

◆ Yayın Tarihi/Published: 28.06.2024

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Uslu M ve Yazar E. Taylarda *Rhodococcus Equi* Enfeksiyonunda Antibiyotik Kullanımı. Bozok Vet Sci (2024) 5, (1): 31-34.

Özet: *Rhodococcus equi* taylarda yüksek oranlarda ölümlere neden olabilen hücre içi bir mikroorganizmadır. Öncelikle akciğerlerde lezyonlara neden olmakla birlikte diğer organlarda da etkili olabilmektedir. In vitro şartlarda birçok antibiyotik etkili olarak belirlenmekle birlikte tedavide çok azı kullanılabilir. Atlarda sınırlı sayıda antibiyotik kullanımı tedaviyi güçleştirmektedir. Bu derlemede taylarda *Rhodococcus equi* enfeksiyonunda kullanılan antibiyotikler (eritromisin, rifampisin, vs) hakkında bilgiler verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Rhodococcus equi*, tay, antibakteriyel, tedavi

Use of Antibiotics in *Rhodococcus Equi* Infection in Foals

Abstract: *Rhodococcus equi* is an intracellular microorganism that can cause high rates of death in foals. Although it primarily causes lesions in the lungs, it can also affect other organs. Although many antibiotics have been determined to be effective under in vitro conditions, very few can be used in treatment. The limited use of antibiotics in horses makes treatment difficult. In this review, it can be tried to give information about the antibiotics (erythromycin, rifampicin, etc.) used in *Rhodococcus equi* infection in foals.

Keywords: *Rhodococcus equi*, foal, antibacterial, treatment

1. Giriş

Pnömoni taylarda ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda bulunmaktadır. Taylarda birçok mikroorganizma solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakla birlikte *Rhodococcus equi* etkeni pnömoninin en yaygın nedeni arasında bulunur. Önceki yıllarda *Corynebacterium equi* olarak isimlendirilen etken gram pozitif, makrofajlar içinde hayatta kalabilen ve çoğalabilen fakültatif bir hücre içi patojendir. Tedavi edilmediği vakalarda ölüm oranı %70'lere kadar çıkabilmektedir. Enfeksiyon genellikle subklinik seyrettiği için hastalık ileri dönemlerinde teşhis edilebilmektedir. Enfeksiyonda en fazla apseli pyogranülatöz bronkopnömoni gözlenebildiği gibi bakteriyemi ve kronik bronkopnömoni de gözlenebilmektedir. Ancak *Rhodococcus equi* akciğer dışı bölgelerde de lezyonlara neden olabilmektedir. Enfekte tayların büyük kısmında sindirim sistemi lezyonları gelişmektedir. Sindirim sisteminde multifokal ülseratif enterokolit ve mezenterik veya kolon lenf düğümlerinde granülamatoz veya supratif yangı gelişir. Bazı hastalarda ise peritonit, polisinovit, septik artrit, osteomyelit, üveit, sellülit, deri altı apse, nefrit ve karaciğer ile böbrek apseleri de oluşabilmektedir. Bazı vakalarda ise akciğer ve

sindirim sisteminde belirti oluşmaksızın sadece septik artrit ve osteomyelite neden olabilmektedir (1-5).

Taylar dışında kediler (6) ve köpeklerde (7) de *Rhodococcus equi* kaynaklı akciğer enfeksiyonunun geliştiği belirlenmiştir. Rhodococcal enfeksiyonlar zoonoz özellik göstererek insanlarda da gözlenebilmektedir. Özellikle immun depresan insanlarda bu etkene bağlı pnömoni enfeksiyonları tespit edilebilmektedir (8). AIDS/HIV hastalarında *Rhodococcus equi* tespit edildiği ve uzun süreli antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir (9, 10).

2. Kullanılan Antibiyotikler

In vitro şartlarda *Rhodococcus equi*'nin eritromisin, telitromisin, azitromisin, klaritromisin, gamitromisin, rifampisin, vankomisin, imipenem, gentamisin, doksisisiklin, linezolid ve enrofloksasine duyarlı olduğu belirlenmiştir (4). *Rhodococcus equi* ile enfekte at makrofajlarında enrofloksasin, gentamisin ve vankomisin etkili ilaç olduğu bildirilmiştir (11). Ancak klinik pratikte bu ilaçların hepsinin kullanımı yapılamamaktadır. Etkenin hücre içi olması, antibiyotiklerin kondrotoksik etkileri ve atlarda ölümcül kolite neden olabilmesi kısıtlayıcı faktörlerdir (2, 12).

Taylarda azitromisin 10 mg/kg dozunda intragastrik (IG) uygulama sonrasında biyoyararlanımın %56, Tmax (Maksimum Konsantrasyona Ulaşma Süresi) değerinin 1.8 saat, Cmax (Maksimum Plazma Konsantrasyon) değerinin 0.57 mcg/mL olduğu, taylarda belirgin yan etkiler gözlenmediği ve 10 mg/kg dozun *Rhodococcus equi* tedavisinde yeterli doz olduğu ifade edilmiştir (13). Aynı dozda oral (PO) uygulama sonrasında biyoyararlanımın %39, Cmax değerinin 0.72 mcg/mL, Tmax değerinin 1.4 saat, yarı ömrün 18 saat olduğu, belirgin yan etkiler gözlenmediği ve uygulanan dozun tedavi için yeterli olabileceği bildirilmiştir (14). Taylara 6 mg/kg dozunda kas-içi (IM) olarak gamitromisin uygulaması sonrasında Cmax değerinin 0.333 mcg/mL, Tmax değerinin 1 saat, yarı ömrün 39 saat olduğu ve 6 mg/kg (IM) dozunda haftada bir sefer uygulamasının *Rhodococcus equi* tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir (15). Taylara 10 mg/kg dozunda IG yolla klaritromisin uygulaması sonrasında Tmax değerinin 1.5 saat, Cmax değerinin 0.92 mcg/mL, yarı ömrün 4.8 saat olduğu, 7.5 mg/kg (PO, günde iki defa (BID) dozun yeterli olduğu ve belirgin yan etki gözlenmediği bildirilmiştir (16). Taylara 15 mg/kg dozunda telitromisin IG yolla uygulanması sonrasında Tmax değerinin 1.75 saat, Cmax değerinin 1.43 saat, yarı ömrün 3.81 saat olduğu ve *Rhodococcus equi* tedavisinde 15 mg/kg (PO, günde bir defa (SID) dozun yeterli olduğu ifade edilmiştir (17). Lipozomal gentamisin taylara damar içi uygulaması ile yapılan farmakokinetik çalışmada yüksek derecede hücre içi konsantrasyona ulaştığı ve gelecekte *Rhodococcus equi* enfeksiyonlarının tedavisinde düşünülebileceği belirtilmiştir (18). Taylara doksisisiklin 10 mg/kg dozunda IG yolla uygulaması sonrasında yarı ömrün 8.48 saat, Tmax değerinin 3 saat, Cmax değerinin 2.54 mcg/mL olduğu ve 10 mg/kg dozda BID olarak uygulamanın tedavide yeterli olabileceği ifade edilmiştir (19).

Taylar deneysel yöntemle *Rhodococcus equi* enfeksiyonu tedavisi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bunun nedeni olarak etik sorunlar, yüksek maliyet ve modelin oluşturulması ile ilgili teknik zorluklar gösterilmektedir. Ayrıca çalışma sonuçlarının etkenin virülansına, aşılama, tayın yaşına ve önceden maruziyete bağlı olarak değişebilmektedir. *Rhodococcus equi* taylarda genellikle subklinik akciğer lezyonları ile seyretmekte olduğu için tedaviye ihtiyaç duyulmadan iyileşmeler gözlenebilmektedir. 1980'lerden günümüze *Rhodococcus equi* ile enfekte olmuş taylar için standart tedavi önerisi, bir makrolidin (eritromisin, klaritromisin, azitromisin veya gamitromisin) rifampisin ile kombinasyonu olmuştur (3, 4). Ancak makrolidler ile rifampisine yüksek derecede direnç geliştiği ve yeni tedavi protokolleri düşünülmesi gerektiği de bildirilmektedir (20, 21, 22). Tedaviye başlamadan önce antibiyogram yapılması da önerilebilmektedir (23). Genel olarak tedavide eritromisin estolat/etilsüksinat (25 mg/kg, PO, günde üç defa (TID)-günde dört defa (QID) + rifampisin (5-7.5 mg/kg, PO, BID veya 10 mg/kg, PO, SID) uygulaması 4-9 hafta yapılır (2, 3).

Rifampisin uzun süreli oral uygulanması sonrasında genellikle ciddi yan etkiler gelişmediği, ancak parenteral uygulamalarda ciddi yan etkiler gözlenebildiği ifade edilmiştir. Eritromisin uygulaması esnasında taylar enterit yönünden kontrol altında tutulmalıdır. Gelişebilecek dışkı yumuşaması veya hafif ishallerde tedaviye ara verilmesi gerekmemektedir. Ancak ciddi sıvı kaybı, depresyon ve dehidratasyon oluştuğunda ilaç uygulaması durdurulmalıdır (2, 3, 12, 24). Ayrıca rifampisin (5 mg/kg, PO, BID) + klaritromisin (7.5 mg/kg, PO, BID) 3-12 hafta, rifampisin (10 mg/kg, PO, SID) + azitromisin (10 mg/kg, PO, SID, 5-7 gün sonra 2 günde bir) 6 hafta, doksisisiklin (10 mg/kg, PO, BID) + azitromisin (5 mg/kg, PO, SID) 6 hafta, tulatromisin (2.5 mg/kg, IM, haftada bir sefer) 6 hafta veya gamitromisin (6 mg/kg, IM, haftada bir sefer) 6 hafta uygulanabilecek diğer tedavi seçenekleridir (25, 26). Taylar bu ilaçların uygulamasından sonra ishal yönünden takip altında tutulmalıdır. Rhodococcal enfeksiyonunun tedavisinde antibiyotikler dışında bronkodilatör (terbutalin, aminofilin, klenbuterol), mukolitik (asetilsistein, bromeksin), nonsteroid antiinflatuar (flunixin meglumin, metamizol) ve sıvı-elektrolit tedavi de yapılmalıdır. Hastalara glukokortikoid uygulaması yapılmamalıdır. Klinik etkinliği kesin olarak ortaya konulamamakla birlikte, alternatif olarak insanlarda *Rhodococcus equi* enfeksiyonlarında kullanılan tedavi protokolü uygulanabileceği bildirilmiştir. Tedavide vankomisin + imipenem silastatin uygulaması en az 3 hafta yapılır ve rifampisin + eritromisin uygulaması ile devam edilir (2, 3, 12).

Gamitromisinin etkinliğinin rifampisin + azitromisin ile karşılaştırıldığı çalışmada, gamitromisinin bronkopnömoni tedavisinde rifampisin + azitromisin kadar etkili olduğu, ancak gamitromisinin daha fazla yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (27). Taylarda *Rhodococcus equi* kaynaklı akciğer enfeksiyonunun tedavisinde tulatromisin etkinliğinin, azitromisin + rifampisin kombinasyonu ile karşılaştırıldığı çalışmada, tulatromisinin etkinliğinin kombinasyondan daha düşük olduğu ifade edilmiştir (28). Yapılan benzer başka bir çalışmada taylarda *Rhodococcus equi*'nin neden olduğu pulmoner apselerin tedavisi için tulatromisin, azitromisin veya azitromisin + rifampisin kombinasyonunun etkinliğinin kıyaslandığı çalışmada azitromisinin tek başına veya rifampisin ile kombinasyonunun daha etkili olduğu belirtilmiştir (29). Taylarda *Rhodococcus equi* 'nin neden olduğu pnömoninin tedavisinde azitromisin + rifampisin, klaritromisin + rifampisin veya eritromisin + rifampisin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmada klaritromisin + rifampisin kombinasyonunun daha etkili olduğu ifade edilmiştir (30). Taylarda *Rhodococcus equi* kaynaklı bronkopnömoni tedavisinde azitromisin + doksisisiklin kombinasyonunun azitromisin + rifampisin kombinasyonu kadar etkili olduğu belirtilmiştir (31).

Günümüzde Türkiye’de satışta aşı bulunmamaktadır. Ancak antibiyotik uygulaması dışında taylara *Rhodococcus equi* hiperimmün plazma uygulamasının olumlu etkileri bildirilmiştir (32, 33).

3. Sonuç ve Öneriler

- Taylarda *Rhodococcus equi* enfeksiyonlarının tedavisinde eritromisin + rifampisin kombinasyonu ilk seçenek olarak düşünülebilir.
- Eritromisin yerine azitromisin veya klaritromisin değerlendirilebilecek diğer makrolid antibiyotiklerdir.
- Tedavi süresince hastalar antibiyotiğe bağlı ishal yönünden sürekli kontrol edilmelidir.
- İn vitro şartlarda etken birçok antibiyotiğe duyarlılık göstermekle birlikte in vivo şartlarda yeterince etkileri olmaması ve atlarda ağır yan etkiler göstermeleri nedeni ile kullanımları kısıtlanmaktadır.
- Destekleyici tedaviler (bronkodilatör, mukolitik, nonsteroid antiinflatuar) ve sıvı-elektrolit) başarı oranını arttırabilmektedir.
- Genel olarak antibakteriyel tedavide etkili başarı elde edilebilmesi için etken izolasyonu ve antibiyogram testleri dikkate alınmaktadır. Ancak *Rhodococcus equi* etkeni in vitro şartlarda birçok antibiyotiğe duyarlılık gösterebilmektedir. Bu durumda klinikte uygulanması düşünülen antibiyotiğin hücre içi yaşayan bu etkene ulaşacak şekilde lipofilik ve etkeni spektrumu içine alabilen özelliklere sahip olması gerektiği klinisyenlerce akılda tutulmalıdır.

References

1. Giguere S, Prescott JF. Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Veterinary Microbiology* 1997; 56: 313-334.
2. Yazar E, Er A. Tay Hastalıkları. Yazar E. (Eds). In: At. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2011; pp. 49-53.
3. Yazar E. Tek Tırnaklılarda Antibiyotik Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences* 2012; 3(3): 25-31.
4. Giguere S. Treatment of infections caused by *Rhodococcus equi*. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2017; 33: 67-85.
5. Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two "coryneform" bacteria increasingly recognized as agents of human infection. *Emerging Infectious Diseases* 1997; 3: 145-153.
6. Aslam MW, Lau SF, Chin CSL, Ahmad NI, Rahman NA, et al. Clinicopathological and radiographic features in 40 cats diagnosed with pulmonary and cutaneous *Rhodococcus equi* infection (2012-2018). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2020; 22: 774-790.
7. Bryan LK, Clark SD, Delgado JD, Lawhon SD, Edwards JF. *Rhodococcus equi* infections in dogs. *Veterinary Pathology* 2017; 54: 159-163.
8. Hines SA, Kanaly ST, Byrne BA, Palmer GH. Immunity to *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology* 1997; 56: 177-185.
9. Cury JD, Harrington PT, Hosein IK. Successful medical therapy of *Rhodococcus equi* pneumonia in a patient with HIV infection. *Chest* 1992; 102(5): 1619-1621.
10. Meng Z, Li Y, Huang K, Li T, Lu H. *Rhodococcus equi* pneumonia among patients with AIDS clinical features and treatment (abstract). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90(9): 593-596.
11. Giguere S, Berghaus LJ, Lee EA. Activity of 10 antimicrobial agents against intracellular *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology* 2015; 178(3-4): 275-278.
12. Yazar E. Kemoterapötikler. Yazar E. (Eds). In: Veteriner İlaç Rehberi Tedavi El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2024; pp. 85-172.
13. Jacks S, Giguere S, Gronwall PR, Brown MP, Merritt KA. Pharmacokinetics of azithromycin and concentration in body fluids and bronchoalveolar cells in foals. *American Journal of Veterinary Research* 2001; 62(12): 1870-1875.
14. Davis JL, Gardner SY, Jones SL, Schwabenton BA, Papich MG. Pharmacokinetics of azithromycin in foals after i.v. and oral dose and disposition into phagocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2002; 25: 99-104.
15. Berghaus LJ, Giguere S, Sturgill TL, Bade D, Malinski TJ, et al. Plasma pharmacokinetics, pulmonary distribution, and in vitro activity of gamithromycin in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2012; 35: 59-66. x.
16. Jacks S, Giguere S, Gronwall RR, Brown MP, Merritt K. Disposition of oral clarithromycin in foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2002; 25: 359-362.
17. Javscas LH, Giguere S, Womble AY. Disposition of oral telithromycin in foals and in vitro activity of the drug against macrolide-susceptible and macrolide-resistant *Rhodococcus equi* isolates. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 33(4): 383-388.
18. Burton AJ, Giguere S, Arnold RD. Pharmacokinetics, pulmonary disposition and tolerability of liposomal gentamicin and free gentamicin in foals. *Equine Veterinary Journal* 2015; 47(4): 467-472.
19. Womble A, Giguere S, Lee EA. Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2007; 30(3): 187-193.
20. Burton AJ, Giguere S, Sturgill TL, Berghaus JL, Slovis NS, et al. Macrolide- and rifampin-resistant *Rhodococcus equi* on a horse breeding farm, Kentucky, USA. *Emerging Infectious Diseases* 2013; 19: 282-285.
21. Huber L, Giguere S, Cohen ND, Slovis NM, Hanafi A, et al. Prevalence and risk factors associated with emergence of *Rhodococcus equi* resistance to macrolides and rifampicin in horse-breeding farms in Kentucky, USA. *Veterinary Microbiology* 2019; 235: 243-247.
22. Erol E, Locke S, Saied A, Penn MJC, Smith J, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of *Rhodococcus equi* from necropsied foals with rhodococcosis. *Veterinary Microbiology* 2020; 242: 108568.
23. Zuniga MP, Badillo E, Abalos P, Valencia ED, Marin P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi* strains isolated from foals in Chile. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2023; 39:231.
24. Yazar E. Veteriner İlaç ve Aşı A'da Z'ye. 1. Ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2018; pp. 38-252.
25. Cohen ND. *Rhodococcus equi* foal pneumonia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2014; 30(3): 609-622.
26. Rakowska A, Cywinska A, Witkowski L. Current Trends in understanding and managing equine rhodococcosis. *Animals (Basel)* 2020; 10(10): 1910.
27. Hildebrand F, Venner M, Giguere S. Efficacy of gamithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015; 29: 333-338.

28. Rutenberg D, Venner M, Giguere S. Efficacy of tulathromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2017; 31: 901-906.
29. Venner M, Credner N, Lammer M, Giguere S. Comparison of tulathromycin, azithromycin and azithromycin-rifampin for the treatment of mild pneumonia associated with *Rhodococcus equi*. *Veterinary Record* 2013; 173:397.
30. Giguere S, Jacks S, Roberts GD, Hernandez J, Long MT, et al. Retrospective comparison of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin for the treatment of foals with *Rhodococcus equi* pneumonia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2004; 18(4): 568-573.
31. Wetzig M, Venner M, Giguere S. Efficacy of the combination of doxycycline and azithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia. *Equine Veterinary Journal* 2020; 52(4): 613-619.
32. Higuchi T, Arakawa T, Hashikura S, Inui T, Senba H, et al. Effect of prophylactic administration of hyperimmune plasma to prevent *Rhodococcus equi* infection on foals from endemically affected farms. *Journal of Veterinary Medicine, Series B* 1999; 46(9): 641-648.
33. Kahn SK, Blodgett GP, Canaday NM, Bevevino KE, Rocha JC, et al. Transfusion With 2 L of hyperimmune plasma is superior to transfusion of 1 L or less for protecting foals against subclinical pneumonia attributed to *Rhodococcus equi*. *Journal of Equine Veterinary Science* 2019; 79: 54-58.