

Respiratorne infekcije uzrokovane klamidijom trahomatis u novorođenčadi i dojenčadi

Ana BAČE, prim. mr. sc., dr. med., specijalist
infektolog

Marta PEROVIĆ, dr. med., specijalizant
infektolog

Mirjana BALEN-TOPIC, dr. med.,
specijalist infektolog

Leo MARKOVINOVIĆ, mr. med., specijalist
infektolog

Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran
Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

Chlamydia trachomatis
pneumonija
konjunktivitis
RSV
B. pertussis

Key words

Chlamydia trachomatis
pneumonia
conjunctivitis
RSV
B. pertussis

Primljeno: 2006–08–17

Received: 2006–08–17

Prihvaćeno: 2006–09–14

Accepted: 2006–09–14

Uvod

Lindner i suradnici pronašli su 1911. g. intracitoplazmatske inkluzije u djece s negonokoknim oblikom neonatalne oftalmopatije i nazvali ga inkluzijski konjunktivitis novorođenčadi [1]. U njihovih majki inkluzije su pronađene u epitelnim stanicama cerviksa, a u očeva u stanicama

Znanstveni članak

Retrospektivno smo analizirali klinička, dijagnostička i terapijska obilježja infekcije uzrokovane *C. trachomatis* u 46 bolesnika novorođenačke i dojenačke dobi, koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti od prosinca 1994. do listopada 2005. Prosječna starost kod razbolijevanja bila je sedam tjedana. U 44/46 (95,6 %) djece infekcija je dokazana metodom DNA-RNA hibridizacije, a u preostalih izolacijom na staničnoj kulturi (McCoy). Uzročnik je najčešće dokazan iz aspirata nazofarinksa. U 16/46 (34,8 %) djece dokazana je monoinfekcija klamidijom trahomatis, a u ostalih koinfekcija, najčešće s respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Većinom su djeca pri prijemu bila febrilna i imala su simptome respiratornog katarata: suhi kašalj, sekreciju iz nosa te injekciju konjunktiva. Petero djece je zbog teškog općeg stanja strojno ventilirano. S obzirom na laboratorijska obilježja, 4/16 (25,0 %) djece s monoinfekcijom imalo je eozinofiliju, a 13/16 (81,3 %) hipergamaglobulinemiju. 27/46 (58,7 %) djece je liječeno azitromicinom, a 19/46 (41,3 %) eritromicinom. Trajanje hospitalizacije u djece liječene azitromicinom je bilo 13,9 dana, a u djece liječene eritromicinom 22,6 dana. Sva su djeca izliječena.

Respiratory tract infections caused by *Chlamydia trachomatis* in newborns and infants

Scientific article

We retrospectively analyzed clinical, diagnostic and therapeutic characteristics of *Chlamydia trachomatis* infection in 46 newborns and infants hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases Zagreb between December 1994 and October 2005. The median age of patients was seven weeks. In 44/46 (95.6 %) children Chlamydia was demonstrated by using the DNA-RNA hybridisation method, and in the remaining by cell culture (McCoy). Chlamydia was mostly isolated from a nasal aspirate. Altogether 16/46 (34.7 %) children had *Chlamydia trachomatis* monoinfection and the rest had a co-infection, mostly with RSV. On admission, the majority of children were febrile and had the following respiratory symptoms: dry cough, nasal secretion and conjunctival infection. Because of poor general condition, five patients were mechanically ventilated. Concerning laboratory characteristics, 4/16 (25.0 %) children with monoinfection had eosinophilia, and 13/16 (81.3 %) hypergammaglobulinaemia. In total, 27/46 (58.7 %) children were treated with azithromycin, and 19/46 (41.3 %) with erythromycin. The children treated with azithromycin were hospitalized for 13.9 days, and the children treated with erythromycin for 22.6 days. All children recovered successfully.

uretre, te je tako otkrivena spolno prenosiva klamidijska bolest. Danas je *C. trachomatis* uzročnik jedne od najrasprostranjenijih spolno prenosivih bolesti širom svijeta.

Zbog svog oligosimptomatskog ili asimptomatskog tijeka predstavlja veliki problem za pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje [2], a ujedno i veliki rezervoar za širenje infekcije. Zbog mogućnosti vertikalnog prijenosa

ova je infekcija značajna u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. Osim najčešćeg prijenosa kontaktom s inficiranim stanicama cerviksa, postoje dokazi da se bolest može prenijeti i tijekom trudnoće i poroda carskim rezom [3]. Procjenjuje se da je godišnje u SAD-u oko 100 000 novorođenčadi izloženo infekciji tijekom poroda [4], a rizik od infekcije iznosi između 60 i 70 % [5, 6, 7]. Najčešća sjela infekcije u dojenčeta su sluznica ždrijela i spojnica oka te, rijeđe, rektum i vagina. Sukladno tome su i glavne kliničke manifestacije: konjunktivitis koji se najčešće javlja unutar prva tri tjedna života i pneumonija unutar prva tri mjeseca života [8].

Pneumonija se obično javlja u šestom tjednu života kao afebrilna bolest s malo općih simptoma i osebnim »staccato« kašljem. Auskultatorni i rendgenološki nalazi na plućima su nespecifični, a patognomoničnim laboratorijskim obilježjima smatraju se eozinofilija (više od 400 eozinofila u cmm periferne krvi) i hipergamaglobulinemija (više od 8 g po litri periferne krvi). Pneumonija je najčešće srednje težine i vrlo malo oboljele djece ima potrebu za strojnom ventilacijom. Pojedine studije pokazale su da dojenčad s klamidijom pneumonijom kasnije u životu imaju lošije nalaze testova plućnih funkcija i veći pobol od kroničnih plućnih bolesti [9, 10, 11].

Konjunktivitis se javlja u otprilike trećine zaražene djece, a bolest se manifestira seroznim ili gnojnim iscjedom iz oka, otokom očnih kapaka i crvenilom konjunktiva [5]. Liječenje konjunktivitisa najčešće završava ozdravljenjem bez posljedica, dok neliječena infekcija može perzistirati i uzrokovati stvaranje ožiljaka rožnice i spojnice.

Zbog anatomskih komunikacija najčešćih sjela infekcije, nije dovoljno lokalno antimikrobno liječenje već svaku infekciju treba liječiti sustavnom primjenom antibiotika. U tu svrhu se kao zlatni standard upotrebljava eritromicin etilsukcinat peroralno, u dozi od 50 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze, tijekom 14 dana. Pojavom azitromicina, lijeka vrlo povoljnih farmakokinetičkih i farmakodinamskih osobina, te visoke sigurnosti primjene, počinju se u literaturi pojavljivati studije s dobrim rezultatima liječenja *C. trachomatis* infekcija u dojenčadi ovim lijekom [12, 13].

Nekadašnji zlatni standard u dokazivanju infekcije bila je izolacija *C. trachomatis* na staničnoj kulturi (McCoy), no danas je potisnuta razvojem brzih metoda molekularne dijagnostike (lančana reakcija polimeraze, DNA–RNA hibridizacija). Uz pomoć metoda molekularne dijagnostike omogućeno je znatno ranije otkrivanje klamidije uz visoku osjetljivost i specifičnost testa [14]. Godine 1999. u Klinici se uvodi metoda DNA–RNA hibridizacije, čime se otvaraju vrata brzom i pouzdanoj dijagnostici klamidijske infekcije, pa se od tada dijagnostika ovog uzročnika radi isključivo tom metodom [15]. Serološke metode za dokazivanje protutijela u krvi dojenčeta rjeđe se upotreb-

ljavaju zbog prisutnosti majčinih protutijela i dvojbene tumačenja rezultata [16].

Cilj istraživanja

Cilj ovog retrospektivnog, nerandomiziranog istraživanja bio je opisati kliničke i dijagnostičke osobitosti respiratornih infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* u dojenčadi i novorođenčadi te analizirati učinkovitost liječenja eritromicinom i azitromicinom.

Ispitanici i metode

Retrospektivno su prikupljeni i analizirani klinički, laboratorijski, dijagnostički i terapijski pokazatelji 46-ero djece novorođenačke i dojenačke dobi u kojih je dokazana infekcija *C. trachomatis*, a koja su bila liječena u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju od prosinca 1994. do listopada 2005. Podaci su prikupljeni iz povijesti bolesti. Kao klinički materijali za mikrobiološku dijagnostiku uzimani su obrisci konjunktive, te aspirati nazofarinksa i traheje, a u jednog djeteta s enterokolitisom i obrisak rektuma. Liječeno je 21 djevojčica i 25 dječaka u dobi od 6 dana do 18 tjedana (prosječne dobi 7 tjedana). Djeci je prilikom prijama na odjel učinjena klinička i laboratorijska obrada. Laboratorijska obrada uključivala je sedimentaciju eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), kompletnu krvnu sliku (KKS), glukozu u krvi (GUK), ureu, hepatogram, elektroforezu i imunoelektroforezu, elektrokardiogram (EKG), a većini je snimljena i rendgenska snimka pluća. Uzeti su materijali za mikrobiološku dijagnostiku. U svakog djeteta uzeti su nasofaringealni obrisak na *B. pertussis* i nasofaringelni aspirat na respiratorne viruse te za PCR na *C. trachomatis*.

Mikrobiološka dijagnostika

Brisevi nazofarinksa bakteriološki i na *B. pertussis* te aspirat nazofarinksa PCR na *C. trachomatis* učinjeni su u mikrobiološkom odnosno PCR laboratoriju Klinike za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«. Uzorci aspirata nazofarinksa testirani su direktnim testom fluorescentnih protutijela (DFA) na respiratorne viruse su u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo kao i kultura *C. trachomatis*.

1. *C. trachomatis*

C. trachomatis je bila dokazana izolacijom na staničnoj kulturi McCoy i/ili metodom molekularne dijagnostike (DNA–RNA hibridizacijom).

a) izolacija uzročnika

Za izolaciju uzročnika uzima se klinički materijal na transportnu podlogu i nakon obrade inokulira na staničnu kulturu McCoy (stanice sinovijske tekućine koljenskog

zgloba čovjeka) poraslu u epruvetama s ravnim dnom (dodatna okrugla pokrovna stakalca na dnu). U hranilište za staničnu kulturu stavlja se cikloheksimid, a klamidije se uzgajaju na 37 °C kroz 48–72 sata. Potom se iz epruveta izvade okrugla pokrovna stakalca sa staničnom kulturom, stanice se fiksiraju metanolom, oboje lugolom, te se u svjetlosnom mikroskopu pretraže na prisutnost inkulzija *C. trachomatis* [17].

b) detekcija uzročnika

Klamidijska DNA je bila dokazana metodom »hvatanja« specifičnih DNA–RNA hibrida na mikrotitarskim pločicama prema napucima proizvođača (Digene CT–ID, Hybrid Capture II test corp. Gaithersburg, USA). Metoda uključuje denaturaciju klamidijske DNA u aspiratu pomoću NaOH i zatim hibridizaciju oslobođene DNA sa specifičnim, komplementarnim RNA odsječcima, te »hvatanje« hibrida na mikrotitarskim pločicama pomoću specifičnih monoklonskih protutijela. Imobiliziranim hibridima dodaju se ponovno specifična monoklonska protutijela obilježena s nekoliko molekula alkalne fosfataze. Konačna detekcija odvija se nakon dodavanja kemiluminiscentnog supstrata dioksetana, pri čemu dolazi do emisije svjetlosti, a rezultati se očituju na luminometru kao relativne svjetlosne jedinice (RLU) i uspoređuju s vrijednostima negativne i pozitivne kontrole. Metoda je vrlo specifična, osjetljiva i standardizirana [18].

2. *Bordetella pertussis*

Pri izolaciji *B. pertussis* primijenjena je Regan–Lowe metoda sa selektivnim podlogama aktivnog ugljena uz 10 % defibrinirane konjske krvi i 40 mg cefaleksina po litri (Oxoid, UK). Kulture su inkubirane u vlažnoj atmosferi na 35 °C. Tijekom sedam dana svakodnevno je provjeravana moguća pojava kolonija. U slučajevima porasta primijenjena je identifikacija bojenjem po Gramu i aglutinacijom specifičnim antiserumom (Imunološki zavod, Zagreb) [19].

3. respiratorni virusi

Za detekciju virusa nakapa se sediment kliničkog materijala na predmetno stakalce, osuši, fiksira u hladnom acetonu, te podvrgne direktnom testu fluorescentnih protutijela s fluoresceinizotiocijanatom (FITC) označenim monoklonskim protutijelima za RSV, influenzaviruse tip A i B, parainflenzaviruse tip 1, 2 i 3 te adenoviruse (Light Diagnostics, Chemicon International, Inc., Temecula, CA, USA). Prisutnost virusnih inkluzija u stanicama pro-matra se UV-mikroskopom [20].

Izolacija virusa nije učinjena.

Liječenje

Antimikrobno liječenje je provedeno azitromicinom i eritromicinom, ovisno o dostupnosti lijeka. Liječenje azi-

tromicinom je bilo provedeno peroralno u dozi od 10 mg/kg kroz 3 ili 6 dana, a eritromicin etilsukcinatom peroralno u dozi od 50 mg/kg dnevno kroz 14 dana.

Rezultati

Studija je obuhvatila 46 djece inficiranih *C. trachomatis*, (21 djevojčicu i 25 dječaka) starosti od 6 dana do 18 tjedana (prosječne starosti 7 tjedana). U 44/46 (95,6 %) *C. trachomatis* infekcija je bila dokazana metodom DNA–RNA hibridizacije, dok je u preostalih infekcija bila dokazana izolacijom uzročnika na staničnoj kulturi McCoy. 16/46 (34,8 %) djece imalo je monoinfekciju klamidijom trahomatis, a u 30/46 (65,2 %) bila je dokazana koinfekcija, najčešće s RSV-om 12/30 (40,0 %). U jednog djeteta nađena je koinfekcija s *B. pertussis*, 1/30 (3,3 %), u jednoga koinfekcija s virusom influence 1/30 (3,3 %), a jedno dijete je imalo dvojni koinfekciju s RSV-om i *B. pertussis* 1/30 (3,3 %). U ostale djece s koinfekcijom, njih 15/30 (50,0 %), nađena je koinfekcija s bakterijskim uzročnicima – *H. influenzae* i *S. pneumoniae*. U sve djece su bili prisutni simptomi od strane respiratornog trakta: 38/46 (82,6 %) djece je pri prijemu imalo suhi podražajni kašalj, 22/46 (47,8 %) imalo je sekreciju iz nosa, a 20/46 (43,5 %) konjunktivitis. 24/46 (52,2 %) djece je pri prijemu bilo tahipnoično, 12/46 (26,1 %) cijanotično, a u dvoje djece (4,3 %) su bile zabilježene epizode apnoje. Nešto više od polovice djece 25/46 (54,3 %) je pri prijemu bilo febrilno. 6/46 (13,0 %) majki je imalo klinički nalaz cervicitisa, a samo u jedne majke uzročnik je bio izoliran. Većina djece rođena je vaginalnim putem 40/46 (86,9 %) iz trudnoća uredne gestacijske dobi 38/46 (82,6 %). S obzirom na patognomonična laboratorijska obilježja u djece s *C. trachomatis* monoinfekcijom, 4/16 djece (25,0 %) je imalo eozinofiliju, (>400 eo/cmm; raspon 71–1064 eo/cmm, a čak 13/16 (81,3 %) hipergamaglobulinemiju (>8 g/L; raspon 8,3–16,4 g/L). U 11/30 (36,6 %) djece s koinfekcijom nađena je eozinofilija (>400 eo/cmm; raspon 418–1680 eo/cmm), te hipergamaglobulinemija (>8g/L; raspon 8,1–36,5 g/L)

14/16 djece (87,5 %) s monoinfekcijom pri prijemu je imalo učinjenu snimku pluća koja je u 7/14 (50,0 %) slučajeva bila uredna, a u ostalih 7/14 (50,0 %) je bila opisana kao patološka: kao hiperinflacija, kombinacija hiperinflacije i bronhopneumonije i kombinacija hiperinflacije i intersticijskog infiltrata. U djece s koinfekcijom u 26/30 (86,6 %) bila je učinjena snimka pluća. Od učinjenih snimki pluća samo 7/26 (26,9 %) je bilo urednog nalaza. Od patoloških nalaza prevladavaju hiperinflacija i intersticijski infiltrati. Zbog razvoja respiratorne insuficijencije 5/46 (10,9 %) djece bilo je strojno ventilirano, od kojih je četvero imalo koinfekciju s RSV-om, a samo jedno monoinfekciju. Od 46 naših bolesnika, 27/46 (58,7 %) ih je liječeno azitromicinom peroralno u dozi od 10 mg/kg/dan;

Tablica 1. Kliničko-laboratorijska obilježja monoinfekcije *C. trachomatis* i koinfekcije *C. trachomatis* i drugih respiratornih patogena
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of *C. trachomatis* monoinfection and *C. trachomatis* co-infection with other respiratory pathogens

MONOINFEKCIJA <i>C. trachomatis</i> / <i>C. trachomatis</i> MONOINFECTION	KOINFEKCIJA s respiratornim virusima i/ili bakterijama <i>B. pertussis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> / CO-INFECTION with respiratory viruses and/or bacteria <i>B. pertussis</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
RTG pluća – patološki nalaz / Chest X-ray pathological finding: 7/16 (43,8 %)	RTG pluća – patološki nalaz / Chest X-ray pathological finding: 19/30 (63,3 %)
Eozinofilija / Eosinophilia (>400 eo/cmm): 4/16 (25,0 %)	Eozinofilija / Eosinophilia (>400 eo/cmm): 11/30 (36,7 %)
Hipergamaglobulinemija / Hypergammaglobulinaemia (>8 g/L): 13/16 (81,3 %)	Hipergamaglobulinemija / Hypergammaglobulinaemia (>8 g/L): 19/30 (63,3 %)

trinaestero djece tijekom 3 dana, a četrnaestero djece tijekom 6 dana. 19/46 (41,3 %) dojenčadi je bilo liječeno eritromicinom peroralno u dozi 50 mg/kg/dan, šesnaestero tijekom 14 dana, a troje tijekom 21 dan. Od neželjenih učinaka liječenja azitromicinom, kod jednog djeteta je zabilježen blaži porast transaminaza i pojava osipa, a kod jednog razvoj proljeva. U skupini dojenčadi liječene eritromicinom, dvoje je djece imalo proljev. Trajanje hospitalizacije u djece liječene azitromicinom bilo je 13,9 dana, a u djece liječene eritromicinom 22,6 dana. Prosječno trajanje hospitalizacije djece s monoinfekcijom bilo je 17,3 dana, a s koinfekcijom 17,6 dana. Sva su djeca nakon provedenog liječenja bila zdrava. Klinički i laboratorijski kontrolirana su nakon mjesec dana. Mikrobiološka kontrola je učinjena u desetoro djece (osmero je imalo negativnu, a dvoje pozitivnu kulturu na *C. trachomatis*). Nije provedeno dugotrajno praćenje bolesnika s ciljem otkrivanja mogućih respiratornih sekvela.

Rasprava

Rezultati ove studije novorođenčadi i dojenčadi s *C. trachomatis* respiratornom infekcijom, klinički, laboratorijski i radiološki ne razlikuju se od onih opisanih u drugim studijama [10, 11], osim što je nešto manji postotak djece imao eozinofiliju 4/16 (25 %). Prema prikazu podataka, vidljiv je veliki postotak djece s koinfekcijom, naročito s RSV-om 13/46 (28 %), pri čemu ostaje nerazjašnjena međusobna interakcija ova dva uzročnika. Nije poznato da li je *C. trachomatis* aktivni patogen ili samo kolonizator sluznica, te da li infekcija s *C. trachomatis* na neki način povećava prijemljivost dojenčeta za druge respiratorne uzročnike. Čini se da koinfekcija s *C. trachomatis* pogoršava kliničku sliku RSV ili *B. pertussis* infekcije. Tome u prilog govori činjenica da je od petero djece, koja su zbog razvoja respiratorne insuficijencije za-

htijevala strojnu ventilaciju, njih četvero imalo koinfekciju s RSV.

Što se tiče dokaza uzročnika, metoda DNA–RNA hibridizacije pokazala se vrlo specifičnom, brzom i pouzdanom i gotovo je u potpunosti zamijenila izolaciju na staničnoj kulturi 44/46 (95,6 %).

Naše istraživanje, međutim, ne podupire tezu da infekcija *C. trachomatis* dovodi do prijevremenog poroda, jer je 38/46 (82,6 %) ispitane djece rođeno iz trudnoća uredne gestacijske dobi.

Iako je najčešći mehanizam nastanka infekcije u novorođenčadi kontakt s inficiranim stanicama cerviksa majke, 6/46 (13 %) ispitane djece bilo je rođeno carskim rezom.

Rezultati liječenja azitromicinom i eritromicinom bili su klinički dobri, sva su djeca otpuštena kući kao zdrava. Od neželjenih nuspojava liječenja, u jednog djeteta liječenog azitromicinom kroz 6 dana uočen je blaži porast transaminaza i pojava osipa, a u jednog djeteta proljev. U dvoje djece liječene eritromicinom zabilježena je pojava proljeva.

Ispitivanje je pokazalo da je u skupini djece liječene azitromicinom prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije bilo kraće, a primjena lijeka jednostavnija i prihvatljivija kako za bolesnika tako i za roditelje. Bez obzira na prateće koinfekcije, na kraju liječenja postignut je isti terapijski uspjeh kao u skupini liječenoj eritromicinom. U obzir treba uzeti i činjenicu da su djeca liječena azitromicinom u jednoj dnevnoj dozi, a eritromicinom u četiri dnevne doze. Zaključno se može reći da su podjednako dobri rezultati postignuti liječenjem azitromicinom i eritromicinom, ali zbog nepostajanja, u to vrijeme, službene preporuke o dozi i trajanju liječenja azitromicinom, prilikom primjene tog lijeka upotrebljavani su neujednačeni terapijski obrasci.

Azitromicin i eritromicin preporučaju se za liječenje infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* u novorođenačkoj i dojenačkoj populaciji prema priručniku The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy iz 2005. g. [21]. Autori nisu naveli ukupnu duljinu trajanja liječenja eritromicinom niti trajanje liječenja intravenoznim pripravkom azitromicina. U komentaru je, kao razlog za uvođenje azitromicina u liječenje pneumonija uzrokovanih klamidijom trahomatis, navedena učestala pojava hipertorfične stenozе pilorusa u djece mlađe od 6 tjedana koja su liječena eritromicinom. Autori citiraju pregledni članak autora McIntosh K. [22].

Unapređenje perinatalne skrbi u smislu probira i liječenja trudnica i njihovih partnera nužni su u prevenciji *C. trachomatis* infekcija u novorođenčadi i dojenčadi, a svaku infekciju navedenim uzročnikom bilo koje lokalizacije treba sistemski liječiti.

Američki Centar za kontrolu bolesti i prevenciju (CDC) preporuča probir svih trudnica kod prve prenatalne kontrole, te ponovno u trećem trimestru svih onih s povećanim rizikom (mlađe od 25 godina, s novim ili s više seksualnih partnera) [4].

Literatura

- [1] Lindner K: Gonoblennorrhoe, einschlusblennorrhoe und trachoma. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol 1911;78:380.
- [2] Škerk V, Schönwald S, Krhen I. Klamidija trachomatis u urogenitalnim infekcijama. Pharmaca 1999;37:75–86.
- [3] Grivner LB, Rennels MB, Woodward CL, i sur. Chlamidia trachomatis infection in infant delivered by cesarean section. Pediatrics 1981;68:420–1.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR Recomm Rep 2002;51:30–6.
- [5] Chandler JW, Alexander ER, Pfeiffer TA i sur. Ophthalmia neonatorum associated with maternal chlamydial infections. Trans Am Acad Ophthalmol Otol 1997;83:302–8.
- [6] Schachter J, Grossman M, Sweet RL i sur. Prospective study of perinatal transmission of Chlamydia trachomatis. JAMA 1986;255:3374–7.
- [7] Frommel GT, Rothenberg R, Wang S i sur. Chlamydial infection of mothers and their infants. J Pediatr 1979;95:28–32.
- [8] Darville T. Chlamydia trachomatis infections in neonates and young children. Pediatr Infect Dis J 2005;16(4):235–44.
- [9] Numazuki K, Chiba S, Kogawa K, Umetsu M, Mootoya H, Nakavo T. Chronic respiratory disease in premature infants caused by Chlamydia trachomatis. J Clin Pathol 1986;39:84.
- [10] Harrison HR, Tausig LM, Fulginti VA. Chlamydia trachomatis and chronic respiratory disease in childhood. Pediatr Infect Dis J 1982;1:29.
- [11] Weiss SG, Newcomb RW, Beem MO. Pulmonary assesment of children after chlamydial pneumonia in infancy. J Pediatr 1986;108:659.
- [12] Evsiukova II, Savicheva AM. Clinical picture and treatment of Chlamydial infection in early neonatal period. Proceedings of the fourth international conference on the macrolides, azalides, streptogramins and ketolides. Barcelona, 1998:58.
- [13] Hammerschlang MR, Geeling M, Rablin PM, Kutlin A, Jules JJ. Treatment of neonatal Chlamydia conjunctivitis with azitromycin. Pediatr Infect Dis J 1998;17:1049–50.
- [14] Ossewaarde JM, Reiffe M, Rozenberg-Arska M. Development and clinical evaluation of polymerase chain reaction test for detection of Chlamydia trachomatis in conjunctival, pharyngeal and, urethral specimens with a new polymerase chain reaction assay. J Clin Microbiol 1992;30(8):2122–8.
- [15] Baće A, Balen Topić M, Vince A, i sur. Dojenačke infekcije s Chlamydiom trachomatis- koinfekcije i mogućnosti liječenja. Pediatr Croat 2002;46:127–132.
- [16] Kessler HH, Pierer K, Stuenzner D, Auer-Grumbach P, Haller EM, Marth E. Rapid detection of Chlamydia trachomatis in conjunctival, pharyngeal, and urethral specimens with a new polymerase chain reaction assay. Sex Transm Dis 1994;21:191–5.
- [17] Jones RB, Batteiger BE, Schlossberg D, Jackson LA, Grayston TJ. Chlamydial Diseases. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 5. izd. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;1986–2014.
- [18] Schachter J, Stamm WE. Chlamydia. U: Murray PR, Baron EJ, Phaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Yolken RH, ur. Manual of Clinical Microbiology. 7. izd. Washington DC: American Society for Microbiology, 1999;795–806.
- [19] Marcon MJ. Bordetella. U: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH, ur. Manual of Clinical Microbiology 1995;569–73.
- [20] Lukić-Grlić A, Baće A, Lokar-Kolbas R, i sur. Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. Eur J Epidemiol 1999;5:361–5.
- [21] Gilbert DN, Moellering RC, Jr, Eliopoulos GM, Sande MA (ur.). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 35. izd. Vermont: Antimicrobial Therapy Inc., 2005.
- [22] McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Engl J Med 2002; 346:429–37.