CHLAMYDIA TRACHOMATIS KAO UZROČNIK TRAHOMA

AUTORI

Marić V.¹, Đukić S.²

¹ Klinika za očne bolesti, Klinički Centar Srbije, Beograd

² Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski Fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

KORESPONDENT

V. Marić

Klinika za očne bolesti,
Klinički Centar Srbije, Beograd

Vesbabic@sezampro.rs

SAŽETAK

Trahom (*Trachoma*) je specifični zarazni keratokonjunktivitis prouzrokovan serotipovima A, B, Ba i C *Chlamydia trachomatis*. Trahom predstavlja najčešći uzrok preventibilnog slepila u svetu pored katarakte i glaukoma. Oko 84 miliona ljudi ima aktivni trahom, 7,6 miliona ljudi sa neoperisanom i netretiranom trihijazom trpi posledice trahoma a 1,3 miliona ljudi je slepo. Danas je prihvaćena klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO) koja koristi gradiranje na osnovu prisustva ili odsutva 5 kliničkih znakova. SZO ima program za eradikaciju slepila u svetu do 2020. godine koji se zove "Pravo na vid". U okviru tog programa nalazi se i program za eradikaciju trahoma u svetu, takozvana SAFE strategija. Ona podrazumeva hiruršku korekciju komplikacija kod trahoma (*S-surgery*), primenu antibiotika (*A-antibiotic*), higijenu lica (*F-face*) i rad na poboljšanju socijalno-ekonomskih i higijenskih uslova života (*E-education*). Lečenje trahoma sprovodi se lokalnom i sistemskom primenom odgovarajućih antibiotika. Komplikacije trahoma kao što je trihijaza rešavaju se hirurškom korekcijom i na taj način sprečavaju pojavu kornealnih zamućenja i dodatni gubitak vida.

Ključne reči: trahom, *Chlamydia trachomatis*, epidemiologija, profilaksa, lečenje

ENGLISH

CHLAMYDIA TRACHOMATIS AS A CAUSE OF TRACHOMA

Marić V.¹, Đukić S.²

¹ Clinic for Eye Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

² Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Trachoma is keratoconjunctivitis caused by ocular infection with *Chlamydia trachomatis*. Endemic trachoma is caused by serovars A, B, Ba and C. Trachoma is probably the third most common cause of blindness worldwide, after cataract and glaucoma. Active trachoma affects an estimated 84 million people; another 7.6 million have end-stage disease, of which about 1.3 million are blind. Most trachoma programmes use the WHO simplified grading system, by presence or absence of five clinical signs. The World Health Organization is leading a global effort to eliminate blinding trachoma by the year 2020, through the implementation of the SAFE strategy. This involves surgery for trichiasis (*S-surgery*), antibiotics for infection (*A-antibiotic*), facial cleanliness (*F-face*) and environmental improvements to reduce transmission of the organism (*E-education*). Treatment for trachoma includes local and systemic administration of appropriate antibiotics. Surgical correction of trachomatous trichiasis reduces the risk of progressive corneal opacification and blindness.

Keywords: trachoma, *Chlamydia trachomatis*, epidemiology, prophylaxis, treatment

Hlamidije su striktno intracelularne bakterije koje se putem jedinstvenog razvojnog ciklusa umnožavaju jedino unutar membranom oivičene vakuole u citoplazmi ćelije domaćina.

U Rodu *Chlamydia* jedina vrsta značajna za humanu medicinu je *Chlamydia trachomatis*. Primarne ciljne ćelije za ovu bakteriju su cilindrične epitelne ćelije; ove ćelije se nalaze na površini konjunktiva, endometrija, jajovoda, što objašnjava lokalizaciju oboljenja izazvanih *C. trachomatis* [1]. Za oftalmologiju upravo je najznačajnija *C. trachomatis*, uzročnik trahoma, inkluzionog konjunktivitisa odraslih i inkluzionog konjunktivitisa novorođenčadi.

Trahom (Trachoma) je specifični zarazni keratokonjunktivitis hroničnog toka. Prouzrokovan je serotipovima A, B, Ba i C *Chlamydia trachomatis* [2]. Bolest se karakteriše pojavom folikula, papilarne hiperplazije i panusom a u kasnijim stadijumima ožiljcima [3]. Ova bolest ima eksplicitno negativne efekte na socijalno-ekonomskom planu. Oko 5 % obolelih oslepi, 10% ima oslabljen vid, a još veći procenat bolesnika ima poremećaje vida manjeg stepena [4].

ISTORIJA TRAHOMA

Očno oboljenje trahom je oboljenje staro koliko i ljudski rod - niti jedna rasa, pol, životna dob, društvo ili civilizacija, nisu bili imuni na njega. Smatra se da se prvi dokaz o postojanju trahoma može naći na skeletima australijskih Aboridžina, koji datira pre 8000 godina P.N.E., iz doba kasnog Pleistocena i ranog Holocena [5]. Zapis o trahomu i njegovom lečenju (tačnije trihijaze) pominje se u drevnim kineskim rukopisima iz 2600. godine P.N.E. Trahom je bio endemski i među Sumerima u drevnoj Mesopotamiji (oko 2000 godine P.N.E.). Prisutan je i u starom Egiptu na Ebersovim papirusima [6]. Starogrčki naziv "trahom" prvi put je uveden 60. godine nove ere, potiče od starih Grka i označavao je "grubo, neravno oko", asocirajući na kalcifikaciju izlaza palpebralne vežnjače usled prisustva folikula i papila. Galen je, vek kasnije, opisao stadijume bolesti. Halberstaedter i Prowazek su 1907. godine opisali citoplazmatska inkluzijska tela u sastruganom epitelu vežnjače orangutana kome je inokulisan materijal obolelih od trahoma. Uzročnik trahoma su prvi izolovali T'ang i saradnici 1957. godine u Kini [7]. U Jugoslaviji je uzročnik prvi izolovao 1960. godine S. Harisiadić, virusolog i profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu i dr Stamenković, očni lekar, kome su kao dobrovoljcu inokulisali *C. trachomatis* u vežnjače očiju. Obolio je od trahoma čime su i eksperimentalno dokazali da je *C. trachomatis* uzročnik trahoma.

KLINIČKA SLIKA TRAHOMA I STADIJUMI BOLESTI

Trahom je hronična bolest koja može trajati mesecima pa i godinama i po pravilu se javlja na oba oka. Inkubacija kod trahoma traje 5-12 dana. Bolest počinje kao konjunktivitis sa crvenilom, suženjem, fotofobijom i bolom u očima. Ubrzo se javlja gnojni sekret i uvećanje preaurikularnih limfnih žlezda [8]. Klinički, trahom se deli u dve faze: aktivnu (ranu) i ožiljnu ili cikatricijalnu (kasnu) [3, 9]. Kroz literaturu do sad je opisano najmanje 10 klasifikacija bolesti. Decenijama poznata MacCallan-ova klasifikacija traho-

ma imala je nekoliko varijanti i dalje je česta u oftalmološkoj literaturi [10, 11]. Ona deli bolest na četiri stadijuma: početni, razvijeni, ožiljni i inaktivni [12, 13].

I stadijum: Početni trahom (*trachoma incipiens*)

Početni stadijum trahoma karakteriše hiperemična i zadebljana konjunktiva te se Meibomove žlezde više ne raspoznaju. Na tako zadebljaloj i hiperemičnoj konjunktivi počinju da se uočavaju neprovidni, nezreli, sitni, sivkasti folikuli uz postojanje minimalne papilarne hipertrofije [4]. Dijagnostički su najznačajniji folikuli koji se nalaze na sredini gornje tarzalne konjunktive, jer se tu ne viđaju folikuli kod drugih folikularnih konjunktivitisa [13]. Na rožnjači se mogu uočiti nežna subepitelna zamućenja, difuzna punkti-formna keratopatija i početna vaskularizacija uz gornji limbus (*panus trachomatosus incipiens*) [13]. Ovaj stadijum početnog trahoma traje nekoliko meseci [8].

II stadijum: Razvijeni trahom (*trachoma floridum*)

U ovom stadijumu prisutni su svi klinički znaci aktivne bolesti. Sekretacija je obilna i muko-purulentna, zbog čega su kapci ujutro slepljeni sekretom. Očni kapci su otečeni i spuštani (*ptosis trachomatosa*). Na konjunktivi gornjeg tarzusa, pored nezrelih, uočavaju se i zreli folikuli koji su krupniji, međusobno nejednake veličine, prljavosive boje, meke konzistencije i pri najmanjem pritisku prskaju. Meka konzistencija zrelih folikula potiče od nekroze [13]. Ova nekroza folikula je važan dijagnostički znak za trahom i ne javlja se kod folikula druge etiologije [14]. U daljem toku bolesti na konjunktivi gornjeg tarzusa vidi se i papilarna hiperplazija, koja može da bude tako jako izražena da maskira folikule [4]. Početne promene na rožnjači postaju intenzivnije a u zoni trahomnog panusa pojavljuju se subepitelni infiltrati. Sam panus se javlja u gornjoj polovini i spušta se kao zavesa prema centru rožnjače (*panus trachomatosus*). U odmaklim slučajevima može da prekrije optičku zonu rožnjače i da dovede do smanjenja oštine vida [13]. Ovaj stadijum može da traje nekoliko godina [8].

III stadijum: Ožiljni trahom (*trachoma granulocitraceum*)

U trećem stadijumu bolesti javljaju se i evolutivne promene u vidu folikula i papilarne hiperplazije, kao i sanirane promene u vidu ožiljaka. Ovi ožiljci nastaju kada se nekrotični sadržaj zrelih folikula isprazni i to mesto se popuni vezivnim tkivom [4]. Ožiljci u blažim slučajevima, mogu da budu u vidu finih crtastih linija (*Arlt*-ove linije) ili nepravilnih zvezdastih ožiljaka. Široki sliveni ožiljci javljaju se kod teških slučajeva. Kao posledica nekroze folikula, na limbusu ostaju jamice, tzv. *Herbert*-ove jamice [8]. Čitava konjunktiva je zahvaćena, ali su efekti najizraženiji na gornjem tarzusu. Ožiljni trahom traje godinama ili decenijama.

IV stadijum: Inaktivni ili sanirani trahom (*trachoma cicatriceum* s. *trachoma sanatum*)

Sanirani trahom nema više znakova aktivne bolesti, a proces ožiljavanja konjunktive i konsolidacije promena na

rožnjači definitivno je završen [13]. Dolazi do nestanka folikula i papilarne hiperplazije i do njihove potpune zamenje ožiljnim vezivnim tkivom, posebno izraženim na vežnjači tarzusa i forniksa. Posledice preležanog trahoma su: simblefaron, ožiljni entropijum, trihijaza, suvo oko [8]. Ožiljavanje može da uništi peharaste ćelije vežnjače i da zahvati kanaliće suzne žlezde dovodeći tako do suvog oka [15]. Površina rožnjače i vežnjače je neprovidna, beličasta i suva (*xerophthalmus*). Takođe, na rožnjači se panus zamenjuje vezivnim tkivom, što dovodi do zamućenja različitog stepena (*nubecula*, *macula*, *leucoma*). Zbog trihijaze, kao veoma česte komplikacije, javljaju se recidivantne erozije i ulceracije na rožnjači što dodatno, sa svoje strane, vodi ka smanjenju i gubitku vida.

Trahomno oboljenje suzne kesice (*dacryocystitis trachomatosa*) je dosta često i ono pogoršava prognozu [4].

Klinička slika je teža u sredinama sa visokom incidencijom trahoma, kao i pri pojavi dodatne mešovite infekcije drugim mikroorganizmima. Čitava evolucija trahomnog procesa traje više decenija.

Danas je prihvaćena klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Bazirana je, pre svega, na inflamatornim znacima, a korisna je u epidemiološkim studijama [16].

TF=pet ili više trahomskih folikula (>0.5mm) na gornjem tarzusu

TI=trahomska inflamacija (zapaljenje) koja difuzno zahvata tarzalnu vežnjaču i koja zaklanja 50% ili više normalnih dubokih tarzalnih krvnih sudova

TS=trahomska skarifikacija (ožiljavanje)

TT=trahomska trihijaza

CO=kornealno zamućenje (*corneal opacity*)

HISTOPATOLOGIJA TRAHOMA

Aktivni trahom kod dece karakteriše se hiperplazijom konjunktivalnog epitela prožetom inflamatornim ćelijama T i B limfocita, makrofaga, plazma ćelija i neutrofila. One predstavljaju B ćelijske folikule. Prisutan je kolagen podtipovi I, II i IV (koji se normalno nalazi u stromi) kao i depoziti novog tipa V [3,17]. Kod odraslih sa trahomatoznim ožiljcima, konjunktivalni epitel je atrofičan i nedostaju gobleti ćelija [18]. Gubitak subepitelne strome je zamenjen sa debelim ožiljkom koga čini kolagena tip V. Ova nova vertikalno orjentisana vlakna čvrsto prožimaju tarzus, uzrokujući distorziju [3,19]. Konjunktivalna inflamacija često prati ožiljke i trihijazu i predstavljena je T ćelijskim infiltratima.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA TRAHOMA

Diferencijalna dijagnoza trahoma uključuje pre svega bolesti koje dovode do hroničnog folikularnog konjunktivitisa: adenovirusni konjunktivitis, inkluzioni konjunktivitis kod odraslih, bakterijski konjunktivitis naročito izazvani *Moraxella spp* i *Streptococcus pneumonia*, Axenfeld-ov hronični folikularni konjunktivitis, konjunktivitis kod moluskaum kontagiozum promena na ivici kapaka, Parinaud-ov okulo-glandularni sindrom, lekovima izazvan folikularni konjunktivitis te herpes simplex virusom [20].

EPIDEMIOLOGIJA TRAHOMA

Prevalencija. Procenjuje se da oko 400-500 miliona ljudi danas boluje od trahoma. Trahom predstavlja najčešći uzrok preventibilnog slepila u svetu pored katarakte i glaukoma [21]. Oko 84 miliona ljudi ima aktivni trahom, osam miliona ljudi je slepo ili ima razne poremećaje vida, a 7,6 miliona ljudi sa neoperisanom i netretiranom trihijazom trpi posledice trahoma [22]. Najveća prevalencija trahoma zabeležena je u Etiopiji i Sudanu gde je prevalencija aktivnog trahoma kod dece često veća od 50%, a trihijaza se sreće kod više od 5% odraslih [23].

Rasprostranjenost. Trahom je bolest ljudi koji žive u lošim higijenskim uslovima. Ova endemska bolest široko je rasprostranjena u zemljama Severne Afrike i Srednjeg Istoka, Indije, zemljama jugoistočne Azije, nekim zemljama Srednje i Južne Amerike i među Aboridžinima u Australiji [24]. Trahom je u endemskoj formi dugo bio prisutan i u severnim krajevima naše zemlje. Međutim, zajedničkom i dobro organizovanom akcijom zdravstvenih vlasti i oftalmološke službe posle Drugog svetskog rata, trahom je eradiciran a naša zemlja proglašena područjem bez trahoma [13].

Širenje infekcije Trahom je zarazna bolest koja se lako širi. Bolesnik je najzarazniji u progresivnim (I, II) stadijumima bolesti [8]. Širenje bolesti odvija se pomoću ciklusa infekcija-reinfekcija koja se ostvaruje direktnim kontaktom sa zaraženim predmetima, najčešće upotrebom zajedničkih peškira, maramica, umivaonika i posteljine, kao i sprovođenjem nekih narodnih običaja u zemljama sa endemskim trahomom [25]. Infekciji su najviše izloženi članovi porodice bolesnika, ali ako se radi o kolektivnom stanovanju (dečiji domovi, internati, kasarne i dr.), tada postoji mogućnost zaraze za mnogo širi krug ljudi. Vektor u ciklusu infekcija-reinfekcija u širenju trahoma je muva. Ona prenosi inficirani sekret sa jedne osobe na drugu [26, 27]. Neke muve (*Musca sorbens*) [28], u potrazi za vlagom i hranom, sleću na iscedak oka i tako mogu da ponese hlamidiju ili neku drugu bakteriju sa inficirane osobe i da je prenesu direktno na ili blizu oka druge osobe. U nekim sredinama korišćeni su "indeksi muva" (tj. broj muva koje se mogu videti u domaćinstvu, na nekom uređaju ili na licima dece), radi identifikacije domaćinstava u kojima postoji velika verovatnoća pojave trahoma. Pored loših higijenskih navika, nedovoljna snabdevenost vodom i gusta naseljenost takođe deluju povoljno na širenje ove, kao i druge bolesti i nadražaja vežnjače (razni konjunktivitisi, nadražaji prašinom, vetrom i dr.). U nekim zemljama (npr. Egipat) sezone epidemije bakterijskog konjunktivitisa javljaju se nekoliko nedelja pre najveće pojave trahoma. U njima učestvuje veliki broj bakterijskih patogena, posebno vrste *Haemophilus*, *Moraxella* i *Neisseria*. Bakterijske infekcije mogu da pojačaju zapaljenje i vežnjače i rožnjače, i tako povećaju njihovu reakciju na trahomsku infekciju koja će uslediti [3, 26].

Aktivna trahomna infekcija najčešće se javlja kod dece predškolskog i školskog uzrasta da bi već u pubertetu bolest ušla u fazu stvaranja ožiljaka i ispoljavanja ozbiljnih komplikacija.

U hiperendemskim oblastima, zastupljenost trahoma do druge ili treće godine života je praktično 100% [29]. Učestalost i intenzitet aktivne faze trahoma su približno isti kod oba pola. Teške cikatricijalne forme trahoma su 2-3 puta češće kod žena. Smatra se da je to zbog bliskijeg i češćeg kontakta obolele dece sa majkama [12].

DIJAGNOSTIKA TRAHOMA

Postavlja se na osnovu kliničke slike, podatka o boravku u endemskim područjima i raznih dijagnostičkih testova [20]. Identifikacija hlamidijalnih inkluzija u ćelijskim kulturama može se izvesti pomoću metoda histohemijskog bojenja ili pomoću metode imunofluorescencije (monoklonska tela obeležena fluorsceinom) (Slika 1) [30]. Izolacija preko kulture ćelija je visoko specifična tehnika (do 100%) ali u isto vreme je skupa i komplikovana procedura koja zahteva dosta vremena. Metoda koja je ranije često korišćena za direktno dokazivanje *C. trachomatis* u uzorku jeste pregled epitelnih ćelija konjunktive na preparatu obojenom po *Giemsa* gde se uočavaju plavo ili crveno obojene intracitoplazmatske inkluzije koje su najčešće lokalizovane perinuklearno. Radi se "scraping" konjunktive jer mora da se obezbedi veliki broj ćelija u uzorku pošto su hlamidije striktno intracelularne bakterije. Eksudat se mora prethodno ukloniti sterilnim štapićem. Konjunktiva donjeg tarzusa i forniksa je mesto uzimanja epitelnih ćelija [8]. Metode koje se danas češće koriste za direktno dokazivanje hlamidija u kliničkom uzorku jesu tehnika direktne imunofluorescencije (DIF), enzimski imunski esej (EIA) i tehnika hibridizacije i amplifikacije nukleinskih kiselina *C. trachomatis* [31, 33]. Ovi testovi koriste različite regione ribonukleinske (RNK) ili dezoksiribonukleinske (DNK) kiseline kao ciljne molekule za hibridizaciju i amplifikaciju RNK/DNK *C. trachomatis* u kliničkim uzorcima [33]. Nedostatak im je što njihovi rezultati generalno pokazuju nizak stepen povezanosti sa kliničkim simptomima [34]. Od seroloških testova, najčešće se koristi imunoenzimski testovi - ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) - koji detektuju antitela na lipopolisaharide hlamidije [35]. Oni su zajednički za sve hlamidije, tako da je specifičnost ovog testa niska. Više se koriste za epidemiološka istraživanja a imaju mali dijagnostički značaj za trahom.

PROFILAKSA TRAHOMA

Profilaksa podrazumeva sprečavanje kontakta sa infektivnim materijalom odnosno sa zaraženim bolesnikom, a sprovodi se zdravstvenim prosvetivanjem stanovništva, podizanjem opšte i zdravstvene kulture na viši nivo, poboljšanjem uslova stanovanja i svim drugim merama koje sprečavaju širenje bolesti [13]. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) ima program za eradicaciju slepila u svetu do 2020. godine koji se zove "Pravo na vid" [36]. U okviru tog programa nalazi se i program za eradicaciju trahoma u svetu, takozvana SAFE strategija. Ona podrazumeva hiruršku korekciju komplikacija kod trahoma (*S-surgery*), primenu antibiotika (*A-antibiotic*), higijenu lica (*F-face*) i rad na poboljšanju socijalno-ekonomskih i higijenskih uslova života (*E-education*) [3]. Publikovani podaci ukazuju da sprovođenje SAFE strategije, čak i u zemljama gde je najviše rasprostranjen trahom kao npr. Južni Sudan, smanjuje prevalenciju aktivne bolesti [37].

LEČENJE TRAHOMA

U terapiji infekcija uzrokovanih *C. trachomatis* koriste se lekovi iz grupe: tetraciklina (tetraciklin, oksitetraciklin, doksiciklin); makrolida (eritromicin, roksitromicin, azitromicin); fluorohinolona (ofloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin, trovafloksacin).

Mogu se koristiti i amoksicilin, metronidazol, klindamicin, iako ovi antibiotici nisu lekovi izbora za *C. trachomatis* infekciju. Zbog posebnog sastava ćelijskog zida *C. trachomatis*, amoksicilin ima određenu aktivnost, ali cefalosporini i aminoglikozidi ne [38].

Lečenje trahoma sprovodi se lokalnom i sistemskom primenom odgovarajućih antibiotika [39]. Za uspešno lečenje trahoma sa što manje posledica, posebno je važna sistemsko primena antibiotika. Za sistemsku primenu mogu se koristiti tetraciklini u dozi od 250 mg, 4 puta dnevno u trajanju od 2 nedelje ili doksiciklin u dozi od 100 mg, dva puta dnevno u istom trajanju [13]. Za lečenje trahoma može se koristiti i azitromicin u jednoj dozi od 20 mg/kg do maksimum doze od 1 gram, uz ograničenje da ga kao i tetracikline ne treba primenjivati kod trudnica i dojilja [40]. Kao zamena se u tom slučaju može koristiti eritromicin.

Masovno lečenje trahoma u endemskim područjima može se sprovoditi lokalnom aplikacijom 1% tetraciklinske masti, 2 puta dnevno u trajanju 2-3 meseca (kontinuirani način lečenja) ili, aplikacijom 1% tetraciklinske masti, dva puta dnevno, 5 uzastopnih dana mesečno u toku 6 uzastopnih meseci (intermitentni način lečenja) [13, 41].

U terapiji *C. trachomatis* infekcija kod dece koriste se antibiotici iz grupe makrolida. Tetraciklini i fluorohinoloni se ne preporučuju. Uspešnost terapije podrazumeva nestanak kliničkih simptoma i eliminaciju uzročnika. Dugotrajna i nekontrolisana upotreba antibiotika u lečenju *C. trachomatis* infekcija može dovesti do pojave rezistencije.

Komplikacije trahoma kao što je trihijaza rešavaju se hirurškom korekcijom i na taj način sprečavaju pojavu kornealnih zamućenja i dodatnog gubitka vida.

ZAKLJUČAK

Poboljšanje životnog standarda i životne sredine su osnov za eliminaciju aktivnih formi trahoma iz razvijenih delova sveta. Pored toga SZO je napravila program za eradicaciju slepila u svetu do 2020. godine koji se zove "Pravo na vid". U okviru tog programa nalazi se i program za eradicaciju trahoma u svetu, takozvana SAFE strategija. Zahvaljujući sprovođenju SAFE strategije, čak i u zemljama gde je najviše rasprostranjen trahom smanjuje se prevalencija aktivne bolesti.

LITERATURA

1. Darville T, Hilke TJ. Pathogenesis of genital tract disease due to *Chlamydia trachomatis*. J Infect Dis 2010; 201:S114-125.
2. Treharne JD. The microbial epidemiology of trachoma. Int Ophthalmol 1988; 12:25-29.
3. Burton MJ. Trachoma: an overview. British Medical Bulletin 2007; 84:99-116.
4. Litričin O, Blagojević M, Cvetković D. Oftalmologija. Trinaesto izdanje. Elit medica. Beograd, 2004; 7:96-99.
5. Lahanas M.:Hippocrates.Available from:<http://www.mlahanas.de/Greeks/Hippocrates.htm> (Last accessed 7 November 2006).
6. Schachter J, Dawson CR. Human Chlamydial Infections. Littleton, Mass: PSG Publishing; 1978: 63-96.
7. Tang FF, Chang HL, Huang YT, Wang KC.Trachoma virus in chick embryo.Natl Med J China 1957; 43:81.
8. Horvatić-Obradović M. Trahom-najčešći uzrok kornealnog slepila u svetu danas. Acta Ophthalmologica 2005; 31:72-75.
9. Wright HR, Turner A, Taylor HR. Trachoma. Lancet 2007; 371:1945-54.
10. MacCallan AF. The epidemiology of trachoma. Br J Ophthalmol 1931; 15:369-411.
11. MacCallan AF. Ophthalmic conditions in the governments school in Egypt and their amelioration. Ophthalmoscope 1908; vi:856-863,947-952.
12. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. Mosby-Year Book 1997
13. Golubović S. Trahom: Golubović S. Jovanović M. Oftalmologija - udžbenik za studente medicine. Drugo izdanje. CIBID, Beograd 2015; 63-65.
14. Lietman TM, Dawson CR, Osaki SY, Zegans ME. Clinically active trachoma versus actual Chlamydial infection. Med J Aust 2000; 172:93-94.
15. Kanski JJ. Klinička oftalmologija. Peto izdanje. Data status. Beograd, 2003; 4:70-73.
16. Thylefors B, Dawson CR, Jones BR et al. A simple system for the assessment of trachoma and its complications. Bull World Health Organ 1987; 65:477-483.
17. Abu el-Asrar AM, Geboes K, Tabbara KF et al. Immunopathogenesis of conjunctivalscarring in trachoma. Eye 1998; 12(Pt 3a):453-460.
18. al Rajhi AA, Hidayat A, Nasr A et al. The histopathology and the mechanism of entropion in patients with trachoma. Ophthalmology 1993; 100:1293-1296.
19. Abu el-Asrar AM, Geboes K, Al Kharashi SA et al. Collagen content and types in trachomatous conjunctivitis. Eye 1998; 12(Pt 4):735-739.
20. Solomon AW, Peeling RW, Foster A et al. Diagnosis and assessment of trachoma. Clin Microbiol Rev 2004; 17:982-1011.
21. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bull World Health Organ 2004; 82:844-851.
22. WHO. Primary health care level management of trachoma (WHO/PBL/93.33). Geneva: World Health Organization, 1993. http://whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO_PBL_93.33.pdf (accessed Oct 19, 2007).
23. Berhane Y, Worku A, Bejiga A. National Survey on Blindness, Low Vision and Trachoma in Ethiopia. Federal Ministry of Health of Ethiopia, 2006.
24. Polack S, Brooker S, Kuper H et al. Mapping the global distribution of trachoma. BullWorld Health Organ 2005; 83:913-919.
25. Schemann JF, Sacko D, Malvy D et al. Risk factors for trachoma in Mali Int J Epidemiol 2002; 31:194-201.
26. Emerson PM, Bailey RL, Mahdi OS, Walraven GE, Lindsay SW. Transmission ecology of the fly *Musca sorbens*, a putative vector of trachoma.Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94:28-32.
27. Emerson PM, Lindsay SW, Alexander N, et al. Role of flies and provision of latrines in trachoma control: cluster randomized controlled trial. Lancet 2004; 363:1093-8.
28. Burton MJ, Holland MJ, Faal N, et al. Which members of community need antibiotics to control trachoma? Conjunctival *Chlamydia trachomatis* infection load in Gambian villages. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44:4215-4222.
29. Mabey DC, Solomon AW, Foster A. Trachoma. Lancet 2003; 362: 223-229.
30. Herbrink P, Zuyderwijk-Zwinkels M, Niesters B. Comparision of different culture media for isolation *Chlamydia trachomatis* by cell culture on HeLa cells. Eur J Clin Microbiol Infects Dis 1991; 10:656-9.
31. Tomanovic S, Đukić S. Klasične i molekularne metode u dijagnostici infekcije hlamidijom trahomatis. Med pregled 2011; (9-10):477-480.
32. Ostergaard L. Microbiological aspects of the diagnosis of *Chlamydia trachomatis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002; 16:789-99.
33. Miller KE. Diagnosis and treatment of *Chlamydia trachomatis* infection. Am Fam Physician 2006; 73:1411-1416.
34. Jones BR. Laboratory tests for chlamydial infection.Their role in epidemiological studies of trachoma and its control. Br J Ophthalmol 1974; 58:438-454.
35. Band D, Regan L, Greub G. Comparision of five commercial serological tests for the detection of anti-*Chlamydia trachomatis* antibodies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29:669-675.

-
36. World Health Organization. Global Elimination of Blinding Trachoma. Resolution WHA 51.11. Adopted by the World Health Assembly 16 May 1998.
 37. Ngondi J, Onsarigo A, Matthews F et al. Effect of 3 years of SAFE (surgery, antibiotics, facial cleanliness, and environmental change) strategy for trachoma control in Southern Sudan: a cross-sectional study. *Lancet* 2006; 368: 589-595.
 38. Dawson CR, Schachter J. Should trachoma be treated with antibiotics? *Lancet* 2002 359:184-185.
 39. Mabey D, Fraser-Hurt N, Powell C. Antibiotic for trachoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; pCD001860.
 40. West SK, West ES, Alemayehu W et al. Single-dose azithromycin prevents trichiasis recurrence following surgery: randomized trial in Ethiopia. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:309-314.
 41. Bowman RJ, Sillah A, Dehn C et al. Operational comparison of single-dose azithromycin and topical tetracycline for trachoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:4074-4079.