



CHLAMYDIACEAE
Prof. Dr. İştar Dolapçı
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD
 10.02.2017

Öğrenim amaç ve hedefleri

- ✓ *Chlamydiaceae* ailesi içindeki mikroorganizmaları ve mikrobiyolojik özelliklerini tanımlamak *Chlamydia*'ların;
- ✓ Patogenezlerini bilmek
- ✓ Oluşturdukları hastalıkları tanımlamak
- ✓ Laboratuvar tanılarında kullanılan metodları tanımlamak
- ✓ Oluşturdukları hastalıkların tedavileri hakkında bilgi sahibi olmak

Ders içeriği

- ✓ *Chlamydiaceae* ailesi içindeki mikroorganizmaları ve mikrobiyolojik özellikleri
 - ✓ Fizyolojik yapıları
 - ✓ Yaşam döngüleri
 - ✓ Antijenik yapıları
- ✓ *Chlamydia trachomatis* ve;
 - ✓ Oluşturduğu hastalıkların özellikleri
 - ✓ Laboratuvar tanısı
 - ✓ Tedavi ve korunma yöntemleri
- ✓ *Chlamydia psittaci* ve oluşturduğu enfeksiyonlar
- ✓ *Chlamydia pneumoniae* ve oluşturduğu enfeksiyonlar

Chlamydia spp.

İnsanları enfekte eden *Chlamydia* türleri üçe ayrılır:

1. *Chlamydia trachomatis*
2. *Chlamydia pneumoniae*
3. *Chlamydia psittaci*

Bu ayırım:

- ✓ Antijenik yapılarına,
- ✓ Hücre içi inklüzyonlarına,
- ✓ Sülfadiazin duyarlılığına ve
- ✓ Hastalık mekanizmasına dayanır.

AİLE: *Chlamydiaceae*

1999 yılında; fenotipik görünüm ve 16S rRNA ile 23S rRNA farklılıklarına dayanarak bazı araştırmalar *C.pneumoniae* ve *C. psittaci*'yi "Chlamydophila" cinsi içerisine almış ancak bu yeni taksonomi başka yayınlarla desteklenmemiştir (*Bailey Scott's Diagnostic Microbiology, 2014; Jawetz Medical Microbiology, 2016*).

Chlamydiaceae

Bütün *Chlamydia*'lar;

- ✓ Benzer morfolojik görünümündedir.
- ✓ Aynı grup antijenini paylaşırlar.

- ✓ Konak hücre içinde kendilerine özgü gelişim döngüleri vardır!
- ✓ **GRAM NEGATİF** olarak izlenirler.
 - ✓ Hücre duvar yapıları diğer gram negatif bakterilerden farklılık gösterir .
 - ✓ Gram boyası ile negatif ya da değişken olarak izlenirler, dolayısıyla klinik tanıda yararlı değildir.

Hücre duvarı, düşük endotoksik aktiviteye sahiptir. Lipid içeriği nispeten daha fazla olmak üzere lipopolisakkarit yapıdadır. Sert yapıda olmakla birlikte, tipik bakteriyel peptidoglikan tabaka içermez. Önemli yapısal bileşeni: “**dış membran proteini**” (OMP) dir. Sistein rezidüleri arasında yoğun çapraz bağlar içerir. Penisilin bağlayan proteinleri bulunur, ancak; penisilinler ve sefalosporinler gibi hücre duvar sentezini bozan antibakteriyeller, morfolojik olarak hasarlı formların üremesine yol açmakla birlikte, *Chlamydia*'lar üzerine sınırlı etki gösterirler çünkü, klinik hastalık tedavisinde yetersiz kalırlar. Tetrasiklin ve eritromisin gibi protein sentezini önleyerek etkili olanlar ise, klinik enfeksiyonların çoğunda etkilidirler.

Metabolik enerji üretim mekanizmaları yoktur: ATP sentezleyemezler. Bu nedenle, zorunlu hücre içi parazitidirler! Konak hücre **sitoplazması içinde** çoğalırlar; “**Enerji paraziti**” olarak adlandırılırlar.

Fizyoloji ve Yapı

Elementer cisimcikler (Elementary bodies / EB)

Küçük (yaklaşık 0.3 µm), hücre dışı formdur. Disülfid bağlarıyla bağlı proteinler nedeniyle sert dış membranı vardır. Çevre koşullarına dirençlidir. Replike olmayan, metabolik olarak aktif olmayan formdur ancak enfeksiyöz yapısıdır. Konakta kolumnar epitel hücrelerine ve makrofajlara bağlanır.

Retiküler cisimcikler (Reticulate bodies / RB)

Daha büyük (0.5 - 1 µm) ve hücre içi formdur. Daha az disülfid bağları içermesi nedeniyle kırılabilir bir membranı vardır. Metabolik olarak aktif ve replike olabilen formdur. Ancak enfeksiyöz değildir. Hem EB hem de RB'ler hem DNA hem de RNA içerirler.

Chlamydia'larda gelişim döngüsü

İlk aşama EB'nin dış membran proteinleri ile konak hücrenin heparin sülfat proteoglikan yapısı arasındaki etkileşimdir. Daha sonra diğer ilave ve geri dönüşümsüz bağlanmalar oluşur ve adersans (tutunma) gerçekleşir. Adersansı takiben pek çok mekanizma devreye girer, örn: Tip III sekresyon sistemi aktive olur. Bu, protein sekresyon sistemlerinden biridir. Ökaryot hücre ile temas sonucu aktive olur. Böylece “injektosom” adı verilen, iğne benzeri bir yapı oluşturularak, proteinlerin doğrudan bakteri içinden ökaryot hücre içine transportu sağlanır.

Chlamydia'ların hücre içine girişinde birden fazla mekanizma sorumludur:

- ✓ Clathrin-kaplı bölgeler aracılığıyla reseptör aracılı endositoz ya da
- ✓ Kaplı olmayan bölgelerden pinositoz ile hücre içine girerler.

Hücre içinde *Chlamydia*'ların etrafında membran ile çevrili bir alan yaratılarak, lizozomal füzyon engellenir.

Neden ‘enerji paraziti’ olarak adlandırılırlar?

- ✓ RB'ler ikiye bölünerek hızla çoğalırken, konak hücreden yüksek enerjili fosfat bileşikleriyle bazı aminoasitleri edinirler;
- ✓ Bu nedenle “**enerji paraziti**” olarak isimlendirilirler
- ✓ RB'lerin tekrar enfeksiyöz EB'lere dönüşmesi sonrasında ortalama; her bir enfekte hücrede 100-1000 arasında yeni enfeksiyöz partikül oluşur

Antijenik Yapı

Gruba özgül ortak antijenlere sahiptirler. Bunlar ısıya dayanıklı lipopolisakkarit yapıdadırlar. En iyi kompleman birleşmesi ve immünfloresan yöntemleri ile saptanırlar.

Ayrıca türe veya serovara özgül antijenler taşırlar. Bunlar, esas olarak dış membran proteinleridir (OMP). *C.trachomatis*'deki farklı klinik sendromlardan sorumludurlar. En iyi monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan immünfloresan yöntemi ile saptanırlar.

Türe / serovara özgül antijenlerine bakılarak;

C.trachomatis'in farklı klinik sendromlara yol açan iki biyovaryant altında toplanan en az 15 serovarı vardır.

Trahom biyovarı: A, B, Ba ve C serovarlarının yanında, genital sistem serovarları olan D-K serovarlarını da içerir.

Lenfogradüloza venerum (LGV) biyovarı: L1, L2, L3 serovarlarını içerir.

Biyovar: Aynı tür içerisindeki diğer suşlardan fizyolojik özellikleri ile ayrılabilen bir grup suş

A, B, Ba ve C: Endemik trahom ile ilişkili

D-K: Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile ilişkili

- ✓ Okülojenital hastalıklar (yenidoğan konjonktiviti, üretrit, proktit, servisit)
- ✓ İnfant pnömonisi

L1, L2 ve L3: Lenfogradüloza venereum ile ilişkili

C.psittaci'nin birden fazla serovarı; *C.pneumoniae*'nin tek serovarı saptanmıştır.

Chlamydiae enfeksiyonlarında çeşitli antijenlere karşı oluşan antikor yanıtı, reenfeksiyonlardan korumada çok az etkilidir. Enfeksiyöz ajan yüksek antikor titrelerinde de varlığını sürdürmektedir. Geçirilmiş enfeksiyon durumunda, reenfeksiyon daha hafif seyretmektedir. Ancak reenfeksiyonlarda eşlik eden aşırı duyarlılık enflamasyonu ve skar dokusu oluşumunu alevlendirebilmektedir. Bu durum da trahomda görme kaybı; genital enfeksiyonlarda sterilite ve seksüel disfonksiyonlar ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.

	<i>C.trachomatis</i>	<i>C.pneumoniae</i>	<i>C.psittaci</i>
İnklüzyonlarda glikojen	Var	Yok	Yok
Sülfonamidlere duyarlılık	Evet	Hayır	Hayır
Serovar sayısı	15	1	≥4
Doğal konak	İnsan	İnsan	Kuş
Bulaş yolu	Kişiden kişiye, anneden bebeğe	Kişiden kişiye, hava yolu ile	Kuş çıkartılarından insanlara, hava yolu ile
Hastalık	Trahom, inklüzyon konjonktiviti, yenidoğan pnömonisi, CYBH*, lenfogradüloza venerum	Pnömoni, bronşit, farenjit, sinüzit	Psittakoz, pnömoni, ateş

*CYBH: Nongonokokkal üretrit, salpenjit, servisit

Chlamydia trachomatis

- ✓ Trahom
- ✓ Okülojenital enfeksiyonlar
 - ✓ Ürogenital enfeksiyonlar
 - ✓ İnklüzyon konjonktiviti (yetişkin)
 - ✓ Yenidoğan konjonktiviti
 - ✓ İnfant pnömonisi
- ✓ Lymphogranuloma venereum

Clinical Syndromes Caused by *C. trachomatis*

	Local Infection	Complication	Sequelae
MEN	Conjunctivitis Urethritis Proctitis	Epididymitis Reiter's syndrome (rare) Endometritis	Infertility (rare) Chronic arthritis (rare)
WOMEN	Conjunctivitis Urethritis Cervicitis Proctitis	Salpingitis Perihepatitis (Fitz-Hugh-Curtis Syndrome) Reiter's syndrome (rare)	Infertility Ectopic pregnancy Chronic pelvic pain Chronic arthritis (rare)
INFANT	Conjunctivitis Pneumonitis Pharyngitis Rhinitis	Chronic lung disease?	Rare, if any

PATOGENEZ:

Patogenezden sorumlu tutulabilecek bir toksin ya da virülans faktörleri tanımlanmamıştır

Nasıl hastalık yapar?

Klinik bulgular;

- ✓ Replikasyon sırasında gelişen direkt hücresel hasar ve
- ✓ Konak inflamatuvar yanıtı sonucunda ortaya çıkmaktadır
- ✓ Siliasız kolumnar, kuboidal ve transitional epitel hücrelerini ve makrofajları enfekte eder
- ✓ *C. trachomatis* EB'leri için reseptörler;
 - ✓ Üretra, endoserviks, endometrium, fallop tüpleri, anorektum, solunum sistemi ve konjonktiva'da bulunmaktadır
 - ✓ LGV biovarı, diğer biyovarlardan daha invazivdir; çünkü; lenfatik sistemdeki mononükleer fagositlerin içinde replike olur
- ✓ PMNL ve lenfosit infiltrasyonu olur
- ✓ Lenfoid follikül oluşumu izlenir
- ✓ Fibrozis gelişir

Trahom

Kronik keratokonjonktivittir. Konjonktiva ve korneanın akut enflamatuvar değişlikleri ile başlar. Skar dokusu oluşumu ile körlüğe kadar gidebilir. Genellikle bakteriyel konjonktivit ile beraberdir. İnkubasyon; 3-10 gündür. Mukopürülan akıntı, konjonktival hiperemi, **pannus oluşumu** (kornea üzerinin kan damarları ile örtülmesi), korneal ülserasyon, skar oluşumu, göz kapağı deformiteleri izlenir. Göz kapağı ters döner ve korneada aşınmaya yol açar. Sistemik semptom yoktur.

Okülojenital Enfeksiyonlar

C.trachomatis serovar D-K CYBH etkenidir. Erkeklerde, nongonokokkal üretrit ve epididimit; kadınlarda, üretrit, servisit, salpenjit (fallop tüplerinin iltihabı), bartolinit ve pelvik enflamatuvar hastalık (PID) ve buna bağlı sterilite ve ektopik gebelik riskine neden olur. Her iki cinste de proktite yol açar.

Sabah ilk idrar öncesi üretral akıntıda; Gram boyama ile her sahada 4 ve daha fazla veya ilk idrar sedimentinde 15'in üzerinde PMNL varlığı ile üretrit tanısı; gonorenin ekarte edilmesi ile nongonokoksik üretrit tanısı konulur.

Her iki cinste de enfeksiyonlar asemptomatik ya da semptomatik olarak seyredebilir. Asemptomatik olgular bulaşta önem taşır. Semptomatik de olsa olgular klinik görünüm ile kolay tanınamayabilir; gonokokkal olgulardan ayıramayabilir. Semptom olarak, disüri, pürülan olmayan akıntı ve sık idrara çıkma izlenir.

Genital sekresyonların parmaklar aracılığıyla konjonktivaya taşınması ya da yenidoğanın enfekte doğum kanalından geçerken kontamine genital salgılara maruz kalması sonucu, inklüzyon konjonktiviti klinik tablosu oluşur. Başlıca şikayet, gözde yabancı cisim duygusu, fotofobi ve mukopürülan akıntıdır. Trahomdan farklı olarak körlüğe yol açmaz. Yenidoğanlarda doğumdan 5-12 gün sonra izlenir, oküler hastalığa sıklıkla kulak enfeksiyonu ve rinit de eşlik eder.

İnfant Pnömonisi

Annelerinde genital *Chlamydia* enfeksiyonu olan yenidoğanların %10-20'sinde pnömoni tablosu gelişir (%25-50'sinde inklüzyon konjonktiviti). İnkubasyon periyodu değişken olmakla birlikte, genellikle doğumdan sonra 2-3 hafta içinde ortaya çıkar. Hırıltılı öksürük ve pnömoni vardır; ateş izlenmez. Erken tanı ve tedavi uzun dönem sekellerin (obstrüktif akciğer hastalıkları) önlenmesi açısından önemlidir.

Lymphogranuloma Venereum

İlk aşama:

Enfeksiyon alanında (penis, üretra, glans, skrotum ya da vajen duvarı, serviks, vulva) küçük, **ağrısız**, veziküler lezyonlardır, sıklıkla gözden kaçarlar. Lezyonların ağrısız olması; Herpes simpleks enfeksiyonlarından ayrılmasını sağlar. Ateş, başağrısı ve myalji vardır.

İkinci aşama:

Lenf nodlarının inflamasyonu, şişmesi ve drene olmasıdır. Sıklıkla inguinal lenf nodları tutulur. Bubo'lar (büyümüş, ağrılı, fluktuasyon veren lenf nodları) rüptüre olup, akarlar. Ateş, başağrısı ve myalji yine izlenir. Proktit olabilir.

Kronik ülseratif fazda; genital ülserler ya da genital elephantiasis izlenir.

TANI

- ✓ Sitoloji
- ✓ Kültür

- ✓ Kültür dışı yöntemler
 - ✓ Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT)
 - ✓ Amplifikasyon dışı testler
 - ✓ Direkt floresan antikor yöntemi (DFA) (antijen)
 - ✓ Enzim immunoassay (EIA) (antijen)
 - ✓ Nükleik asit hibridizasyon yöntemleri (NA prob) (DNA ya da RNA)
- ✓ Seroloji

Yöntemlerin duyarlılığı; örneğin nereden alındığına göre değişir. Bakterinin hücre içi yerleşimi nedeniyle; örnek alımına dikkat edilmelidir. Enfeksiyon alanından toplanan epitelyal hücrelere (enflamatuvar değil!) ihtiyaç gösterir.

Sitoloji

Klinik örnekte Iodine ya da Giemza ile boyanan inklüzyonlar görülmelidir. Duyarlı değildir, önerilmez.

Kültür

Kastedilen hücre kültürüdür. Bakteri olmakla birlikte in vitro koşullarda üretilemez. Hücre kültürünün özgülüğü yüksek ancak duyarlılığı %50-80 arasında değişkendir. HeLa, McCoy, Hep-2 hücre kültürleri kullanılır. Geniş çaplı taramalar için uygun değildir.

- ✓ Tarihi olarak “altın standart” yöntem!

Moleküler yöntemler

- ✓ Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT; PCR...)
 - ✓ Hazır ticari hazır kitler bulunmaktadır
 - ✓ Kültürün yerini almak üzeredir
- ✓ Nükleik asit problemleri

NAATleri

- ✓ Mikroorganizmanın spesifik genomik ya da plazmid DNA ya da rRNA’sını çoğaltır ve saptarlar
- ✓ Aynı örnekte *Neisseria gonorrhoeae*’nin de tanınmasına olanak verirler
- ✓ Duyarlılıkları diğer testlerden belirgin oranda yüksektir

Bütün NAAT’leri; Erkeklerden alınan üretral sürüntü örneklerinde, kadınların servikal sürüntü örneklerinde ve her iki cins için idrar örneklerinde çalışmaya uygundur. Rektal ve farengeal örneklerde yanlış pozitiflik verme oranlarının yüksek olması nedeniyle önerilmezler, bu gibi örneklerde kültür ya da DFA yöntemleri geçerliliğini korumaktadır.

Amplifikasyon dışı yöntemler:

- ✓ DFA: Floresan antikor yoluyla doğrudan bakteriyi (dolayısıyla bakteriyel antijenleri) saptar.
- ✓ EIA: Enzimle işaretli antikor yoluyla bakteriyel antijenleri saptar.
- ✓ NA problemleri: Bakteriye ait spesifik DNA ya da RNA sekanslarını saptar.

Antijen saptanması (DFA & EIA):

Kullanılan antikorlar;

- ✓ Grup spesifik LPS (özgülüğü daha az)
 - ✓ Dış membran proteinleri (MOMP)
- Kültür ya da nükleik asit temelli testler kadar duyarlı değillerdir.

Antikor saptanması;

Yeni ya da geçirilmiş enfeksiyon ayırımını yapamaz. Titrede ani yükselme izlenmesi faydalı ancak bu süreç bir ay ya da daha uzun zaman alır. Yüksek titrede IgM antikor saptanması yardımcıdır, ancak; Yetişkinlerde çoğunlukla IgM oluşmaz, infant pnömonisi tanısında değerli olabilir. LGV tanısında da yardımcıdır çünkü güçlü antikor yanıtı ortaya çıkar. Kompleman fiksasyon (CF), enzim immunoassay (EIA) ya da mikroimmünofloresans (MIF) yöntemleri ile saptanabilirler. CF ve EIA teknik olarak kolaydır ancak cins spesifik LPS antijeni kullandıklarından, pozitif sonuçları klamidyal tür ve serovar spesifik MOMP antijenlerini kullanan MIF testi ile doğrulanmalıdır.

TEDAVİ

- ✓ Tetrasiklin,
- ✓ Eritromisin ve
- ✓ Sülfonamidler

KORUNMA

- ✓ Hijyen koşullarının düzeltilmesi
- ✓ Güvenli seks
- ✓ Hastaların seksüel partnerleri ile birlikte tedavisi

Chlamydia psittaci

Psittacosis (Parrot fever) ya da Ornithosis olarak bilinen hastalık etkenidir. İlk olarak papağanlarda gösterilmiştir. Bütün kuşlar rezervuardır. Koyun, inek, keçi gibi hayvanlarda da bulunur. Bu hayvanların kan, doku, feçes ve tüylerinde yer alır.

BULAŞ: Kuş çıktılarındaki (kurumuş kuş feçesi, idrarı, solunum sekresyonları) mikroorganizmanın inhalasyonu ile olur. Kişiden kişiye yayılım nadirdir.

PATOGENEZ: Karaciğere, dalağa ve akciğerlere hematogen yayılım gösterir. Dokularda lokal nekroz yapar. Lenfatik inflamatuvar cevap oluşur. Ödem, makrofaj infiltrasyonu, nekroz ve sıklıkla hemoraji izlenir. Alveollerde mukus tıkaçları oluşabilir, siyanoz ve anoksi görülür.

EPİDEMİYOLOJİ: Mikroorganizma kuşlarda (doku, feçes, tüyler, solunum salgılarında) (semptomatik ya da asemptomatik olarak) bulunur. Esas olarak meslek hastalığıdır, veterinerler, çiftlik çalışanları, hayvanat bahçesi görevlileri, evcil hayvan dükkânlarında çalışanları etkiler.

Klinik Sendrom - *Ornithosis***Komplike olmayan enfeksiyon:**

- ✓ İnkübasyon süresi: 1-2 hafta
- ✓ Baş ağrısı, ateş, üşüme, titreme, myalji, ilerleyici olmayan öksürük, hafif pnömoni
- ✓ İyileşme: 5-6 hafta

Komplike enfeksiyon:

- ✓ İnkübasyon süresi: 1-2 hafta
- ✓ Baş ağrısı, yüksek ateş, üşüme, titreme, öksürük, **mental konfüzyon**, pnömoni, dispne, siyanoz, **sarılık**
- ✓ İyileşme uzun: 7-8 hafta

Laboratuvar Tanı: Serolojiye dayanır. Kompleman fiksasyon testi ya da indirekt mikroimmünofloresans testi kullanılır. Aerosolizasyonu tehlikeli olduğundan kültürü biyogüvenlik düzey-3 laboratuvar ister. Akut ve konvelesan dönem serumlarında 4 kat titre artışı ya da tek serum örneğinde 1:32 veya daha yüksek titrede IgM varlığı, kliniği uygun hastada psittacosis düşündürür.

Tedavi ve Korunma

- ✓ Tetrasiklin ya da eritromisin
- ✓ Aşı yok
- ✓ Kuş enfeksiyonunun kontrolü
 - ✓ Yemlere antibiyotik ilavesi

Chlamydia pneumoniae

İlk izolasyonda inklüzyonlarının benzerliği nedeniyle *C. psittaci* ile karıştırılmıştır. TWAR ajanı olarak da bilinir [Taiwan (TW-183) ve Akut respiratuvar izolat (AR-39)]. Tek serotipi vardır. Atipik pnömoni etkenidir. Ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Hasta arterlerde mikroorganizma ve antikor gösterilmiş ancak patogenezdaki rolü tam anlaşılamamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ: Solunum damlacıkları ile kişiden kişiye yayılım gösterir. Hayvan rezervuarı yoktur, insan patojenidir. Bilinen tek konak insanlardır. Enfeksiyonları yaygındır (200,000 - 300,000 olgu/yıl). Esas olarak yetişkinlerde görülür. Enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik ve hafif seyreder, hastaneye yatırılmayı gerektirmez ve kalabalık ortamlar ile ilişkilidir (okullar, askeri birlikler vs.).

KLİNİK:

- ✓ Bronşit,
- ✓ Pnömoni,
- ✓ Sinüzit,
- ✓ Farenjit etkenidir.
- ✓ İnatçı öksürük ve kırgınlık yapar
- ✓ Kliniği; *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* ve solunum sistemi virüslerinin oluşturduğu atipik pnömoniden ayıramaz!

Laboratuvar Tanı

- ✓ Direkt tanı yöntemleri
 - ✓ NAAT (PCR): Boğaz sürüntü örnekleri, nazofarengeal ya da bronkoalveoler lavaj sıvıları, balgam örneklerinde
- ✓ Kültür
 - ✓ Hücre kültürü: Pratik değil
- ✓ Serolojik tanı
 - ✓ Kompleman fiksasyon testi: *C.pneumoniae* spesifik değil
 - ✓ Mikroimmunofloresans testi: Antijen olarak EB'leri kullanır; daha geçerli

Tedavi ve Korunma

Tetrasiklinler: Tetrasiklin, Doksisiklin

Makrolidler: Eritromisin, Azitromisin, Klaritromisin

Levofloksasin

Bulaşın önlenmesi güçtür. Aşısı bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- ✓ Medical Microbiology, Murray, Rosenthal, Pfaller, 7th ed, Elsevier Saunders, 2013.
- ✓ Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, Brooks G, Carroll KC, Butel J, Morse S, 27th ed, McGraw Hill Lange, 2016.
- ✓ Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, 13th ed, Elsevier, 2014.
- ✓ <http://www2a.cdc.gov/stdtraining/self-study/chlamydia/chlamydia3.asp>