

Liječenje urogenitalnih infekcija u trudnoći

Treatment of Urogenital Infections in Pregnancy

Igor Francetić

Zavod za kliničku farmakologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Liječenje urogenitalnih infekcija i spolno prenosivih bolesti u trudnoći opterećeno je odbijanjem trudnice da provede liječenje zbog straha od mogućeg oštećenja ploda. Posljedice neliječenja ili lošeg liječenja za plod su puno teže negoli potencijalna šteta od lijekova koji se rabe u liječenju. Za uspjeh terapije i zaštitu ploda važno je rano - pravodobno započeti s liječenjem. U liječenju infekcije *C. trachomatis* upotrebljava se azitromicin 1000 mg jednokratno, amoksisicilin 3x500 mg tijekom 7 dana ili eritromicin u dozi 4x500 mg tijekom 7 dana ili 4x250 mg tijekom 14 dana. Gonoreja se u trudnice liječi jednokratnom primjenom 125 mg ceftriaksona i.m., 500 mg cefotaksima i.m. ili 2,0 g spektinomocina i.m. Sifilis se liječi penicilinom, a terapijska shema ovisi o stadiju sifilisa. Genitalni herpes je neizlječiva virusna infekcija rekurentnog tipa. Prva klinička epizoda genitalnog herpesa za vrijeme trudnoće može se liječiti aciklovirom 5x400 mg na dan tijekom 7-10 dana. U slučaju teške za život opasne herpes simpleks virusne infekcije trudnice indicirana je primjena aciklovira iv. Trudnicu s dokazanom *U. urealyticum* i/ili *M. hominis* iz urogenitalnog trakta treba liječiti. Trihomonijaza trudnice liječi se metronidazolom, bakterijska vaginoza metronidazolom ili klindamicinom, a vulvovaginalna kandidijaza lokalnom primjenom azola. U trudnica se moraju liječiti i asimptomatske i simptomatske urinarne infekcije. Upotrebljavaju se betalaktamski antibiotici i nitrofurantoini. Opravdan je screening na bakteriuriju u I. trimestru trudnoće, kao i na infekciju *C. trachomatis*.

Ključne riječi: urogenitalne infekcije, spolno prenosive bolesti, liječenje, trudnoća

Summary Treatment of urogenital infections and sexually transmitted diseases in pregnancy is complicated by the rejection of a pregnant woman to undergo treatment due to fear of possible damage to the fetus. The consequences of nontreatment or inappropriate treatment are much worse for the fetus than potential damage from drugs used in therapy. For the successful therapy and protection of the fetus it is important to start treatment early, i.e. on time. For the treatment of *C. trachomatis* infection one dose of 1000 mg azithromycin, amoxicillin 3x500 mg during 7 days or erythromycin 4x500 mg through 7 days or 4x250 mg through 14 days can be applied. Gonorrhoea in pregnancy is treated with one dose of 125 mg ceftriaxone i.m., 500 mg cefotaxime i.m. or 2.0 mg spectinomycin i.m. Syphilis is being treated with penicillin, while therapeutic schedule depends on the stage of the disease. Genital herpes is an incurable viral infection of recurrent type. The first clinical episode of genital herpes during pregnancy can be treated with acyclovir 5x400 mg daily through 7-10 days. In the case of life threatening herpes simplex viral infection in a pregnant woman, i.v. administration of acyclovir is indicated. A pregnant woman with the confirmed *U. urealyticum* and/or *M. hominis* should be treated. Trichomoniasis in pregnancy is treated with metronidazole, bacterial vaginosis with metronidazole or clindamycin, and vulvovaginal candidiasis with local application of azole. In pregnant women both asymptomatic and symptomatic urinary infections must be treated. Applied are betalactamic antibiotics and nitrofurantoin. Screening for bacteriuria in the first trimester is justified, as well as for the *C. trachomatis* infection.

Key words: urogenital infections, sexually transmitted diseases, treatment, pregnancy

Spolno prenosive bolesti

Spolno prenosive bolesti jesu infekcije uzrokovane različitim uzročnicima koje se razmatraju zajedno jer je seksualni kontakt epidemiološki značajan, iako nije nužno jedini način na koji se bolest može steći.

Značajni aspekti liječenja spolno prenosivih bolesti u trudnoći su da seksualni partneri moraju biti liječeni iako

nemaju simptoma bolesti ili bolest u njih nije dokazana. Pri odluci o liječenju oboljele trudnice valja računati i s mogućnošću da istodobno ima više spolno prenosivih bolesti (gonoreja, klamidija i sl.). Nedostatak u liječenju predstavlja mala mogućnost postavljanja točne dijagnoze u samom početku bolesti. Za uspjeh terapije i zaštitu ploda važno je rano - pravodobno započeti s liječenjem. Liječenje spolno prenosivih bolesti u trudnoći opterećeno je odbijanjem trudnice da provede

liječenje zbog straha od mogućeg oštećenja ploda. Posljedice neliječene ili loše liječene spolno prenosive bolesti za plod su puno teže negoli potencijalna šteta od lijekova koji se rabe u liječenju spolno prenosivih bolesti (1). Potreba skrininga zbog spolno prenosivih bolesti tijekom trudnoće ovisi o prevalenciji bolesti, njezinoj težini te omjeru cijene i koristi skrininga za populaciju. Za sifilis, gonoreju i klamidiju skrining se svakako isplati (2), dok serologija na *Herpes simplex virus* (HSV) vjerojatno nije isplativa.

Chlamydia trachomatis

Infekcija *C. trachomatis* najčešća je bakterijska infekcija koja se prenosi spolnim kontaktom. Najvažnije posljedice neliječene ili neadekvatno liječene infekcije *C. trachomatis* u trudnoći su upalna bolest zdjelice ili infekcija novorođenčeta. *C. trachomatis* je najčešće izoliran uzročnik oftalmije neonatorum i pneumonije subakutnog toka koja se javlja između 1. i 3. mjeseca života. Konjuktivitis se javlja obično 5. - 12. dan nakon rođenja, a posljedica je perinatalne ekspozicije ploda prolaskom kroz inficirani cerviks. Radi uspješnog liječenja koje sprječava prijenos *C. trachomatis* na plod tijekom porođaja, opravdan je skrining na *C. trachomatis* svake trudnice. U trudnica koje obole od gonoreje česta je koinfekcija *C. trachomatis*, pa je pri liječenju gonoreje opravdano provesti liječenje infekcije *C. trachomatis*. Klinički podaci pokazuju da je azitromicin (Sumamed®, PLIVA) djelotvoran i siguran u liječenju trudnica (3, 4). U liječenju infekcije *C. trachomatis* može se rabiti još i amoksicilin (Amoxil®, PLIVA) koji trudnice podnose bolje od eritromicina (ovaj u prosjeku izaziva gastrointestinalne tegobe u oko 13% trudnica) (5). U kliničkom ispitivanju djelotvornosti i podnošljivosti amoksicilina i azitromicina u liječenju infekcije *C. trachomatis* u trudnoći (6) učestalost nuspojava bila je veća u skupini liječenoj azitromicinom negoli amoksicilinom. Suradljivost pacijentica bila je bolja u skupini liječenoj azitromicinom, dok je u grupi liječenoj amoksicilinom bila slabija. U bolesnica koje su došle na kontrolni pregled 20% onih liječenih amoksicilinom, a 5% onih liječenih azitromicinom bilo je pozitivno. Na osnovi ovog istraživanja može se zaključiti da je djelotvornost i suradljivost kod azitromicina bolja, dok je podnošljivost na strani amoksicilina.

Terapijske opcije

- Azitromicin** (Sumamed®, PLIVA)
uobičajena doza: 1000 mg jednokratno
Kontraindikacija: preosjetljivost na azitromicin
Interakcije: moguće s digoksinom*, varfarinom*
Nuspojave: proljev 5%, mučnina/povraćanje 3%, bol u trbuhu
Preporuka: ne uz antacide
- Amoksicilin** (Amoxil®, PLIVA)
uobičajena doza: 3x500 mg tijekom 7 dana

Kontraindikacija: preosjetljivost na peniciline
Interakcije: etinilestradiol*, mestranol*, noretindron*, norgestrel*
Nuspojave: proljev, osip, mučnina/povraćanje, glavobolja
Napomena: može izazvati pseudomembranozni enterokolitis

3 Eritromicin

Uobičajena doza: 4x500 mg/dan tijekom 7 dana ili 4x250 mg/dan tijekom 14 dana
Kontraindikacije: preosjetljivost na eritromicin; istodobna primjena terfenadina, astemizola ili cisaprida.
Interakcije: teofilin, digoksin*, oralni antikoagulansi*.
Nuspojave: mučnina/povraćanje, bol u trbuhu, proljev.
*od malog praktičnog značenja u trudnoći.

Gonoreja

Po učestalosti na drugome mjestu, incidencija gonoreje u trudnoći iznosi 0,5% do 7%. Neprepoznata ili neliječena infekcija *N. gonorrhoeae* u trudnoći može uzrokovati oftalmiju neonatorum s posljedičnom perforacijom očne jabačice i sljepoćom. Gonokokna infekcija u trudnoći može se prezentirati kao diseminirana gonokokna infekcija, amnionitis, korioamnionitis s preranim pucaњem vodenjaka, zastoјem intrauterinog rasta, prerani porođaj, neonatalna sepsa ili postpartalni endometritis. Ovako velik broj komplikacija gonoreje koja je u trudnoći često asimptomatska nalaže upornu dijagnostiku. Obrisak endocerviksa za kulturu mora se uzeti svakoj trudnici. U trudnica povećanog rizika (spolno prenosiva bolest u anamnezi, ovisnost, neprovedena prenatalna skrб) obrisak cerviksa treba uzeti i u III. trimestru.

Terapijske opcije

Ceftriakson

Uobičajena doza: 125 mg im. jednokratno
Kontraindikacija: preosjetljivost na cefalosporine
Interakcije: 0
Nuspojave: osip, bol na mjestu primjene, proljev

Cefotaksim

Uobičajena doza: 500 mg im. jednokratno
Kontraindikacija: preosjetljivost na cefalosporine
Interakcije: 0
Nuspojave: glavobolja, osip, mučnina/povraćanje, proljev

Spektinomycin

Uobičajena doza: 2 g im. jednokratno
Kontraindikacije: preosjetljivost na spektinomycin
Interakcije: 0
Nuspojave: osip, mučnina, vrtoglavica, nesanica.

Sifilis

Inkubacija sifilisa traje u prosjeku 3 tjedna. Prema stadiju bolesti razlikujemo **primarni** (karakteriziran ulkusom na mjestu infekcije), **sekundarni** (karakteriziran osipom, mukokutanim lezijama i otokom limfnih čvorova) i **tercijarni** (karakteriziran kardijalnim, neurološkim, oftalmičkim, slušnim i gumoznim lezijama). Kongenitalni sifilis posljedica je prijenosa uzročnika *T. pallidum* s trudnice na fetus. Prijenos je moguć u primarnom, sekundarnom ili ranom latentnom sifilisu. Neliječeni sifilis u trudnoći može uzrokovati pobačaj, intrauterinu smrt ili oštećenja ploda poput gluhoće, neuroloških poremećaja, deformacije kostiju, pa je u svih trudnica opravdan skrining na sifilis. Sve trudnice koje su imale spolni kontakt s oboljelim od sifilisa, imaju pozitivan nalaz tamne komore na spirohetu ili su serološki pozitivne, moraju se liječiti. Penicilinska terapijska shema ovisi o stadiju sifilisa u trudnoći. Kako nema alternative penicilinu u liječenju sifilisa, podatak o preosjetljivosti na penicilin treba provjeriti, a u slučaju stvarne preosjetljivosti opravdano je provesti postupak desenzibilizacije.

Terapijske opcije

Uobičajena doza za primarni, sekundarni i rani latentni sifilis: benzatinpenicilin G 2,4 mil. j. im. jednokratno. Zbog mogućeg neuspjeha jednokratne doze u trudnoći (7) predlaže se i primjena druge doze benzatinpenicilina 2,4 mil. j. im. tjedan dana nakon prve.

Kasni latentni ili latentni sifilis nepoznata trajanja: benzatinpenicilin G ukupno 7,2 mil. j. podijeljeno u 3 doze po jedna na tjedan.

Tercijarni sifilis: kao kasni latentni.

Neurosifilis: kristalični penicilin G 18-24 mil. j./dan (3-4 mil. j. svaka 4 h ili u kontinuiranoj infuziji) tijekom 10-14 dana ili 2,4 mil. j. prokain penicilina 1x na dan s 500 mg probenecida *per os* svakih 6 sati.

Kontraindikacija: preosjetljivost na penicilin.

Interakcije: 0

Nuspojave: reakcije preosjetljivosti, osip ili urtikarija. U toku posljednjeg trimestra liječenje sifilisa može zbog Jarisch-Herxheimerove reakcije uzrokovati prerani porođaj ili distres čeda.

Genitalni herpes

Genitalni herpes je neizlječiva virusna infekcija rekurirajućeg tipa. Identificirana su 2 serotipa herpes simplex virusa: HSV1 i HSV2, od kojih je potonji češći. U većine zaraženih znakovi infekcije su blagi ili potpuno odsutni. Povremeno dolazi do rasipanja virusa u genitalni trakt. No u nekih bolesnica prva epizoda genitalnog herpesa može biti dramatična i zahtijeva hospitalizaciju. Sustavna antivirusna terapija ne može eradicirati latentnu infekciju, ali može djelomice umanjiti težinu simptoma i

u rekurentnim epizodama. Novorođenče se inficira za vrijeme prolaska kroz porođajni kanal trudnice koja najčešće nema simptoma. Incidencija prijenosa herpesa sa zaražene majke na dijete je od 30 do 50% ako je oboljela od herpesa nedavno. U žena s dugotrajnom infekcijom rekurirajućeg tipa (8) prijenos na novorođenče znatno je rjeđi (3%). Prema danas dostupnim podacima aciklovir i valaciclovir nemaju dokazani teratogeni učinak.

Prva klinička epizoda genitalnog herpesa za vrijeme trudnoće može se liječiti aciklovirom 5x400 mg na dan tijekom 7-10 dana. U slučaju teške za život opasne herpes simpleks virusne infekcije majke (encefalitis, pneumonitis, hepatitis) indicirana je primjena aciklovira *iv*. Podaci o famcikloviru i valacicloviru koji inače imaju duže poluvrijeme i bolje se apsorbiraju negoli aciklovir, u trudnoći nisu poznati, no FDA ih klasificira kao lijekove koji se mogu rabiti u trudnoći (kategorija B).

Terapijske opcije

Aciklovir

Uobičajena doza: za prvu epizodu 5x400 mg/dan tijekom 7-10 dana; za ponovljene epizode 3x400 mg *per os* tijekom 5 dana. Supresivna terapija 3x400 mg/dan od 36. tjedna gestacije do porođaja. Diseminirani oblik bolesti 5-10 mg/kg *iv*. svakih 8 h tijekom 2-7 dana, a zatim do 10. dana *per os*.

Kontraindikacije: preosjetljivost na aciklovir ili valaciclovir

Interakcije: ciklosporin i probenecid mogu povisiti koncentraciju aciklovira

Nuspojave: mučnina, povraćanje, oštećenje bubrega, osip.

Valaciclovir

Uobičajena doza za prvu epizodu 1 g 2x na dan tijekom 10 dana. Ponovljena epizoda 2x500 mg tijekom 3 dana. Supresivna terapija 0,5-1 g/dan.

Kontraindikacije: preosjetljivost na valaciclovir i aciklovir

Nuspojave: glavobolja (14-38%), mučnina (16%), povraćanje (7%).

Famciklovir

Uobičajena doza za prvu epizodu 3x250 mg/dan *per os* tijekom 7-10 dana. Ponovljena epizoda 2x125 mg/dan tijekom 5 dana. Supresivna terapija 2x250 mg/dan.

Kontraindikacije: preosjetljivost na famciklovir.

Interakcije: 0

Nuspojave: kao za aciklovir.

Ureaplasma urealyticum i *Mycoplasma hominis*

Ureaplasma urealyticum i *Mycoplasma hominis* često se nađu u mokraćno-spolnom sustavu kao dio normalne

flore čovjeka. To su pleomorfne bakterije bez stanične stijenke koje žive i razmnožavaju se ekstracelularno atherirajući na epitelnim stanicama, spermatozoidima, eritrocitima i makrofazima. Novorođenačka kolonizacija urogenitalnim mikoplazmama može nastati *in utero* ascenzijom iz urogenitalnog trakta majke ili transplacentalno, za vrijeme porođaja prolazom kroz porođajni kanal te postnatalno horizontalnom transmisijom ili kao nozokomijalna infekcija. Ova kolonizacija nestaje nakon druge godine života. Kolonizacija u odrasloj dobi posljedica je spolnog kontakta, češća je u žena i češća je ureaplazmom, u dobi do 50 godina života, u osoba nižeg socioekonomskog statusa i u onih s više seksualnih partnera. 50-75% spolno aktivnih žena kolonizirano je *U. urealyticum*, a 20-50% *M. hominis*. Iako su urogenitalne mikoplazme najčešće posve apatogeni komenzali, iz još za sada nepoznatih razloga katkad postaju patogene te mogu uzrokovati niz različitih kliničkih sindroma. Urogenitalne mikoplazme spolno su prenosive. *U. urealyticum* etiološki je povezana s nastankom neĝonokoknog uretritisa, epididimitisa, urolitijaze, Reiterova sindroma, inferiliteta i korioamnionitisa, a *M. hominis* s nastankom pijelonefritisa, postabortalne vrućice i apscesa Bartholinijeve žlijezde. I *U. urealyticum* i *M. hominis* mogu uzrokovati uretroprostatitis, cervicitis, upalnu bolest male zdjelice, postpartalnu vrućicu, ponavljane spontane pobačaje, mrtvorodenost, malu porođajnu težinu te infekcije novorođenčadi - pneumoniju, sepsu, meningitis, kroničnu plućnu bolest (9).

Iako nalaz izolacije mikoplazma iz urogenitalnog trakta nije jednoznačni dokaz bolesti, trudnice s dokazanom *U. urealyticum* i/ili *M. hominis* trebaju se liječiti. Terapiju treba primijeniti i u njihovih partnera. Izbor lijekova za liječenje infekcije urogenitalnim mikoplazmama uključuje azitromicin, eritromicin, tetraciklin, doksiciklin, ofloksacin, ciprofloksacin, rjeđe klindamicin. Pri tome treba imati na umu da je *M. hominis* rezistentna na makrolide te da je uporaba fluorokinolona tijekom cijele trudnoće kontraindicirana, a tetraciklini dozvoljeni samo u I. tromjesečju (10).

Bakterijska vaginoza

Bakterijska vaginoza (BV) uzrokovana je visokom koncentracijom anaerobnih bakterija u rodnicu, osobito *Gardnerellom vaginalis*. Oko polovice žena nema kliničke simptome, a ostale se žale na vaginalni iscjedak neugodna mirisa i na dispareuniju. BV u trudnoći može uzrokovati prijevremenu rupturu plodnih ovoja, korioamnionitis, prerani porođaj, postpartalni endometritis te infekciju postoperacijske rane nakon carskog reza. Zato se sve trudnice s BV moraju liječiti. Primjenjuje se klindamicin peroralno i/ili vaginalno te metronidazol oralno i/ili vaginalno. Liječenje seksualnog partnera nije potrebno (11).

Tribomonijaza

Vaginalna trihomonijaza može poremetiti normalan tijek trudnoće te se sve simptomatske trudnice trebaju liječiti, najbolje jednom peroralnom dozom od 2,0 g metronidazola. Seksualni partner se treba liječiti (11).

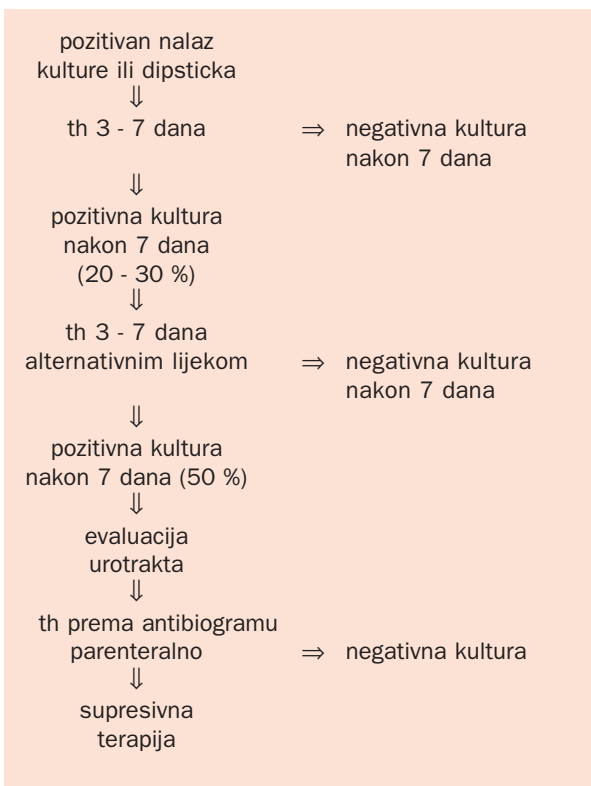
Vulvovaginalna kandidijaza

Vulvovaginalna kandidijaza trudnica liječi se samo lokalnom primjenom azola tijekom 7 dana. Seksualni partner liječi se ako se radi o rekurentnoj kandidijazi (11).

Infekcije urinarnog trakta u trudnoći

Donedavno je glavnim razlogom za veću učestalost infekcija urinarnog trakta u trudnoći smatrana "opstrukcija" u urinarnom traktu. Čini se, međutim, da prilagodba imunskog sustava trudnice ima za posljedicu modifikaciju koja omogućuje prihvaćanje semialogenog fetusa. Ova prilagodba dodatni je faktor rizika i trudnicu čini prijemčljivom za urinarnu infekciju.

Tablica 1. Algoritam liječenja asimptomatske bakteriurije u trudnoći



Infekcije urinarnog trakta najčešće su bakterijske infekcije u trudnoći, a pijelonefritis je najčešća ozbiljna infekcija u trudnoći. Učestalost pijelonefritisa u trudnoći je 1 - 2% osobito u drugoj polovici trudnoće (12). Rizik od infekcije urinarnog trakta u trudnoći raste s brojem porođaja, dobi, anemijom i lošom prenatalnom skrbi. Ako je trudnica u djetinjstvu preboljela infekciju urinarnog trakta bez promjena na bubregu, rizik od asimptomatske bakteriurije raste na 27%, a uz promjene na bubrežima na 47% (13). Neliječena infekcija urinarnog trakta u trudnice povećava za 20 - 40% rizik od pijelonefritisa, preranog porođaja i smrti ploda. Asimptomatska bakteriurija udvostručuje rizik od preranog porođaja i niske porođajne težine. Prevalencija bakteriurije u trudnoći je od 4 do 7% češća kod multipara, uglavnom je posljedica kolonizacije prije trudnoće i rijetko je akvirirana u trudnoći. Zbog svega navedenoga nužno je pravodobno započeti kako s liječenjem infekcija urinarnog trakta u trudnoći tako i asimptomatske bakteriurije koja se izvan trudnoće ne liječi (tablica 1).

Opravljanje je screening na bakteriuriju u I. trimestru. Valja upozoriti da u 1-2% trudnica koje su pri screeningu u I. trimestru bile negativne treba očekivati infekciju urinarnog trakta. Nakon provedene kratkotrajne terapije od 3 do 7 dana potrebno je učiniti evaluaciju uspjeha. Primjena jednokratne doze antimikrobnog lijeka u svrhu rješavanja bakteriurije u trudnoći nije prihvatljiva s obzirom na to da je uspjeh manji (50-60%) u odnosu na sedmodnevnu terapiju (80%). Kontrolu urina treba učiniti 7 dana nakon završene terapije. U liječenju uroinfekcija trudnica upotrebljavaju se betalaktamski antibiotici (Amoxil[®], PLIVA; Klavocin bid[®], PLIVA; Ceporex[®], PLIVA; Novocef[®], PLIVA) te nitrofurantoin, ali ne u trećem trimestru trudnoće.

Asimptomatska bakteriurija izvan trudnoće uglavnom ne perzistira i obično je bez posljedica. U trudnoći pak uglavnom perzistira i obično ima posljedica. Stoga je i različit pristup u liječenju asimptomatske bakteriurije u trudnoći.

Literatura

1. GARDELLA C. Sexually transmitted infections in pregnancy: Treatment options. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003; 5: 53-61.
2. DONDEERS GG. Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnancy women. *Drugs* 2000; 59: 477-85.
3. WEHBEH HA et al. Single dose azithromycin for *Chlamydia* in pregnant women. *J Reprod Med* 1998; 43: 509-14.
4. ADAIR CD et al. *Chlamydia* in pregnancy a randomized trial of azithromycin and erythromycin. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 165-8.
5. CROMBLEHOLME WR et al. Amoxicillin therapy for *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 752-6.
6. KACMAR J et al. A randomized trial of azithromycin vs amoxicillin for treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 197-202.
7. MCFARLIN BL et al. Epidemic syphilis: maternal factors associated with congenital infection. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 535-40.
8. BROWN ZA et al. The acquisition of Herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337: 509-19.
9. TAYLOR-ROBINSON D. *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.) *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2027-32.
10. HAY PH, PITTRUF R. Infections in pregnancy. In: Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ (eds.) *Antibiotic and chemotherapy*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003:772-84.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment Guidelines 2002, *MMWR* 2002; 51 (NORR - 6)
12. CUNNINGHAM BG et al. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1994; 8: 353-73.
13. MARTINELL J et al. Urinary infection, reflux and renal scarring in females continuously followed for 13-38 yrs. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 131-6.