



## Lajm borelioza i trudnoća

## Lyme borreliosis and pregnancy

Milijana Relić, Goran Relić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini, Kosovska Mitrovica,  
Srbija

### Ključne reči:

lajmska bolest; trudnoća; dijagnoza; lečenje; lečenje, ishod; anomalije; rizik, procena.

### Key words:

lyme disease; pregnancy; diagnosis; therapeutics; treatment outcome; congenital abnormalities; risk assessment.

### Uvod

Lajmska bolest (*Lyme borreliosis* – *L. borreliosis*) je infektivno, multisistemsko oboljenje izazvano spirohetom *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) koju na čoveka ubodom prenose krpelji roda *Ixodes*. Bolest može zahvatiti različite organe (kožu, nervni sistem, zglobove) prema kojima *B. burgdorferi* ima tropizam, pa klinički izgled i tok bolesti mogu biti različiti<sup>1–13</sup>. *L. borreliosis* je tipična prirodnožarišna infekcija. To je zoonoza koju karakteriše endemičnost i sezonsko javljanje. *L. borreliosis* je usko povezana sa periodom aktivnosti krpelja *Ixodes* i registruje se najčešće od ranog proleća do kasne jeseni. Uglavnom se javljaju sporadična oboljenja, a epidemije su zabeležene u grupi ljudi koji borave u sezoni aktivnosti krpelja na endemskom području<sup>14–16</sup>.

Nakon izolacije uzročnika *L. borreliosis* (Burgdorfer, 1981) koja je zbog toga nazvana *Borrelia burgdorferi*, ona je zbog strukturalnih i fenotipskih sličnosti sa leptospirom i treponemom svrstana u rod *Borrelia* i red spiroheta, familiju eubakterijskih *spiroheta*.

Između izolata *B. burgdorferi* u Evropi i SAD postoje razlike u morfologiji, površinskim proteinima, plazmidima i homologiji DNA, što može uticati na regionalne različitosti u ispoljavanju kliničke slike *L. borreliosis*<sup>17–21</sup>.

### Lajm borelioza i transplacentalna transmisija

Klasifikacija novootkrivenog uzročnika, koji ima sličnosti sa uzročnikom sifilisa, dovela je do razmatranja mogućnosti transplacentalnog prenosa borelije i mogućnosti oštećenja ploda. Iako je transplacentalna transmisija borelije dokazana, postoje neslaganja oko mogućnosti njenog uticaja na ishod trudnoće. Najveći rizik od infekcije *B. burgdorferi* za plod je u prvom tromesečju, te ona predstavlja značajan peri-

natalni problem. U drugom i trećem tromesečju trudnoće neželjene pojave se ređe javljaju<sup>22–29</sup>.

Kod nelečenih trudnica sa infekcijom borelijom dolazilo je do prevremenog porođaja, abnormalnosti srca i velikih krvnih sudova, smrti fetusa, mrtvorodenosti i raša na rođenju. Nepovoljan ishod trudnoće registrovan je i kod trudnica sa *L. borreliosis* koje su lečene oralnom primenom antibiotika<sup>30, 31</sup>.

### Kongenitalne infekcije

Klinički oblici infekcije ploda izazvane *B. burgdorferi* podsećaju na one viđene u toku sifilisa. Najčešće nastaju: prevremeni porođaj, intrauterina smrt fetusa i malformacije<sup>32, 33</sup>.

U drugom stadijumu bolesti *B. burgdorferi* prolazi fetoplacentarnu barijeru. Osim smrti ploda najčešće nastaju: sindaktilija, gubitak vida, prevremeno rođenje, neonatalna ospa, oštećenja srca, jetre, bubrega i centralnog nervnog sistema. Bojić<sup>34</sup> navodi da su opisani i pojedinačni slučajevi gubitka ploda u toku akutne infekcije izazvane *B. burgdorferi* nastale za vreme trudnoće. Kako je do sada utvrđeno, za smrt fetusa odgovorni su oslobođeni citokini interleukin 1 (IL-1), faktor nekroze tumora (TNF)-alfa, azot monoksid, interferon (IFN)-gama i drugi zapaljenski medijatori, koji izazivaju nespecifičnu destrukciju fetalnog tkiva.

### Dijagnoza

Osnovni parametri za dijagnozu *L. borreliosis* su simptomi i znaci oboljenja, epidemiološki podaci, povoljan odgovor na antibiotsku terapiju i prisustvo specifičnih antitela na *B. burgdorferi*, što se odnosi i na dijagnostiku *L. borreliosis* u toku trudnoće<sup>26</sup>.

Za mikrobiološku dijagnostiku *L. borreliosis* date su preporuke za dvostepeni dijagnostički algoritam: inicijalni (skrining) test – indirektna imunofluorescencija (IIF), *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) i dopunski (potvrđni) test – imunoblot<sup>35,36</sup>.

### Terapija

Ukoliko je ispoljen *erythema migrans* (EM) trudnicu treba lečiti primenom penicilina G 20 miliona/dnevno, u toku 3–4 nedelje ili amoksicilinom 500 mg, 3 × dnevno, u toku 3 nedelje<sup>34</sup>.

Tetraciklini su kontraindikovani u trudnoći i periodu dojenja. Ceftriakson i cefuroksim se mogu primeniti sa oprezom u prvom trimestru trudnoće, jer njihov uticaj na plod nije dovoljno ispitan<sup>37,38</sup>.

### Uticaj lajmske bolesti trudnice na tok i ishod trudnoće

Zbog kliničkog sindroma koji nastaje kongenitalnom infekcijom drugim spirohetama (uzročnik sifilisa), postoji mogućnost prenosa *B. burgdorferi* sa inficirane trudnice na plod<sup>37</sup>. Interhumani prenos nije dokazan, ali je moguć transplacentarni prenos borelije<sup>39</sup>.

Mehanizam oštećenja tkiva fetusa i njegove smrti se razlikuju od mehanizma oštećenja tkiva u artritisu. U tkivu fetusa nije nađen infiltrat polimorfonukleara. Objavljeni su slučajevi smrti prevremenog rođenja deteta zbog kongenitalne srčane bolesti, kao i neonatalne smrti na vreme rođenog deteta zbog oštećenja mozga, u čijem su tkivu nađene spirohete. Uočene su infekcije neonatusa čije su majke imale *L. borreliosis* u prva tri meseca trudnoće. Opisane su i kongenitalne malformacije udružene sa infekcijom *B. burgdorferi*, bez definitivne potvrde da *B. burgdorferi* izaziva kongenitalnu bolest ploda. Postojanje takvog sindroma nije potvrđeno, a, i ako postoji, mora da je veoma retko. Dokumentovana je transplacentarna infekcija ploda na animalnim modelima. Povećanje inokuluma uzročnika i/ili njegova primena intrauterino ili intraamniotično povećava učestalost infekcije ploda. Ovaj model može da posluži za izučavanje *L. borreliosis* u toku trudnoće. Nije utvrđeno postojanje značajne razlike u učestalosti kongenitalnih malformacija novorođenčadi majki koje su bile 5–20 puta izloženije infekciji *B. burgdorferi* nego majke u kontrolnoj grupi. Učestalost malformacija srca bila je veća u grupi novorođenčadi čije su majke iz područja sa endemskom *L. borreliosis*<sup>34</sup>.

Objavljena je i opisana identifikacije *B. burgdorferi* u tkivima ploda posle abortusa, kao i kod nekoliko živorođene dece sa kongenitalnim anomalijama, ali bez histološke evidencije zapaljenja i sigurne etiološke potvrde<sup>40,41</sup>.

Humana transplacentarna transmisija spirohete, vrste *Borrelia*, može imati za posledicu fetalnu infekciju u svakom trimestru trudnoće, a ponekad čak i fetalnu smrt. Najčešća su oštećenja kardiovaskularnog sistema fetusa, ali je uzročnik izolovan i iz drugih fetalnih tkiva, kao što su: jetra, srce, nadbubrežna žlezda, bubreg, moždanice, likvor. Infekcija u toku trudnoće može izazvati abortus, fetalnu smrt, prevremeni porođaj, intrauterini zastoj rasta ili akutno oboljenje<sup>34</sup>.

Poznato je da se u vreme pojave EM, rane lokalizovane faze borelija infekcije, spirohete mogu diseminovati hematogenim ili limfogenim putem iz kože u različite organe i organske sisteme. Poslednjih godina potvrđeno je da tokom spirohetemije *B. burgdorferi sensu lato* može proći fetoplacentalnu barijeru i dovesti do štetnih posledica po trudnoću<sup>34</sup>.

Za dijagnozu *L. borreliosis* kod trudnica odlučujuću ulogu ima klinička procena. Nije potrebno utvrđivanje seropozitivnosti pre graviditeta, jer asimptomatska seropozitivnost trudnice nije udružena sa rizikom od *B. burgdorferi* infekcije za plod. Ukoliko se trudnica leči antibioticima duže od dve nedelje, nije opisan prenos na plod<sup>34</sup>.

Radi sprečavanja nastanka infekcije borelijom u trudnoći potrebno je što pre ukloniti krpelja iz kože. Ne preporučuje se profilaktička primena antibiotika kod trudnica, već upoznavanje trudnice sa praćenjem promena na koži oko mesta uboda krpelja (strategija „čekati i gledati“), kao i rana primena antibiotika u slučaju pojave simptoma *L. borreliosis*. Preporučeno je lečenje antibioticima samo trudnica sa pouzdanom kliničkom dijagnozom *L. borreliosis*, pre svega intravenska primena penicilina ili 2,0 g ceftriaksona dnevno tokom 14 dana, ne samo za trudnice sa ranom diseminovanom *L. borreliosis* već i za one sa solitarnim EM<sup>42</sup>.

Opisana je pojava intrauterine smrti ploda, neonatalne smrti, sindaktilije, kortikalnog slepila i hidrocefalusa sa spinom bifidom, a takođe i pojava *hemangioma cavernosus*, *cheilognathopalatoschysis*, *dysplasia coxae* i *hypospadias* koje mogu biti udružene sa borelija infekcijom tokom trudnoće. Nije otkrivena uzročna veza između infekcije *B. burgdorferi* i pojave anomalija. Kod nekih nelečenih, ali i antibioticima lečenih trudnica, iako su spirohete identifikovane mikroskopski ili kulturelno – iz brojnih organa na autopsiji novorođenčadi i/ili iz placente, nije bilo znakova inflamacije, nekroze ili granulomatoznih formacija u afektiranim tkivima. Spirohetemija fetusa nastaje verovatno u toku postojanja EM lezije<sup>32,33</sup>.

Prospektivnom studijom praćenja 105 trudnica sa tipičnim EM, utvrđeno je da je 88,6% trudnoća završena rođenjem zdravih beba u terminu, a kod 11,4% je došlo do nepovoljnog ishoda, bilo da se razvio *missed abortion*, spontani pobačaj ili prevremeni porođaj. Jedno prevremeno rođeno novorođenče je imalo srčanu anomaliju, a dva su ubrzo umrla nakon rođenja. Kod četiri novorođenčeta (3,8%), rođenih u terminu, otkrivene su kongenitalne anomalije. Nije dokazana uzročna veza sa borelija infekcijom ni u jednom od ovih slučajeva nepovoljnog ishoda trudnoće. Promptni tretman *in vivo* primenom antibiotika tokom celog gestacijskog perioda daje efektivnost i sigurnost u rešavanju problema *L. borreliosis* u trudnoći<sup>33</sup>.

Infekcija fetusa nastaje verovatno u toku postojanja EM, iako klinički još uvek nisu utvrđeni karakteristični znaci diseminacije borelije. Infekcija majke *B. burgdorferi sensu lato* je retka, kao i iskustva u njihovom lečenju, a tok bolesti predmet je brojnih ispitivanja. Još nema preciznih i uniformnih modela lečenja trudnica. Dosadašnja iskustva su bazirana na pojedinačnim slučajevima nepovoljnog ishoda trudnoće<sup>33</sup>.

Što je starija trudnoća, manja je verovatnoća fetalne smrti. Najveći rizik za plod je u prvom tromesečju trudnoće. Fetalnu smrt pre izaziva odgovor majke na akutnu infekciju, nego sama infekcija fetusa. Hronična infekcija majke ne izaziva smrt ploda<sup>34</sup>.

Za sada nema dovoljno podataka o prenatalnoj infekciji sa *B. burgdorferi* jer postoje samo dva objavljena slučaja sa dokazanim prisustvom IgG antitela novorođenčadi majki sa *L. borreliosis*<sup>39</sup>.

Prvi slučaj EM u trudnoći i prvo iskustvo u lečenju EM posle uboda krpelja kod trudnice u našoj zemlji objavljen je 1993. godine<sup>31</sup>. Ubod krpelja bio je u šestoj nedelji trudnoće, a EM se razvio u osmoj nedelji, u glutealnoj regiji, promera 10 cm. Primljena je terapija analogna terapiji ranog sifilisa, 800.000 penicilina I.J. *im* u toku 20 dana. Osim groznice i nagona na povraćanje, drugih subjektivnih tegoba nije bilo. Serološke reakcije na *B. burgdorferi* u uzorcima seruma pre početka terapije bile su negativne, kao i kasnije uzeti uzorci, jednako kao i testovi na sifilis (TPHA i VDRL). Redovni ginekološki pregledi nisu pokazivali nikakve patološke promene i trudnoća se završila rođenjem zdravog novorođenčeta<sup>44,45</sup>.

Rezultati ispitivanja ukazuju na to da se infekcija *B. burgdorferi* ne može smatrati jednim od relevantnih uzroka ranih spontanih pobačaja, iako nije rađena izolacija *B. burgdorferi* iz fetalnih tkiva. Histopatološki pregled posteljice bio je bez ikakvih zapaljenskih infiltrata<sup>43</sup>. Zbog mogućeg transplacentarnog prenosa borelije i potencijalnih ozbiljnih sekvela na plod, trudnicama se posle uboda krpelja daje profilaktički oralno penicilin<sup>44</sup>.

Mali broj ispitivanih trudnica sa pozitivnim epidemiološkim podatkom i urednim tokom trudnoće ne daje osnovu za definitivne zaključke, posebno stoga što nije bilo trudnica sa klinički manifestnom *L. borreliosis*. Kod novorođenčadi sa prisutnim antitelima konstatovana je niža porođajna masa i jače izražena žutica. Mrtvorodenost i teža neonatalna oštećenja (kongenitalne anomalije srca i velikih krvnih sudova) opisani su u slučajevima gde su majke imale manifestnu *L. borreliosis* u toku trudnoće i oko 26% perinatalnih komplikacija (prematurnost, kožni osip novorođenčeta, sindaktilija)<sup>45</sup>.

Rizik od transplacentalne transmisije *B. burgdorferi* verovatno je minimalan kada se primene antibiotici u lečenju trudnica sa *L. borreliosis*. Do danas još uvek nije publikovan kongenitalni *L. borreliosis* sindrom<sup>46</sup>.

U toku pet godina, od 1990. do 1994. u prospektivnoj studiji praćeno je 58 trudnica, sa EM. Kod 87,9% trudnica trudnoća se završila normalno, rođenjem klinički zdravih beba u terminu. Od preostalih 7 trudnica, jedna je imala *missed abortion*, a pet prevremeni porođaj, dok je jedna trudnica rodila bebu sa srčanom manom. Trudnice sa EM treba lečiti primenom ceftriaksona (2 g *iv*/14 dana)<sup>32</sup>.

Transplacentalna infekcija *B. burgdorferi*, uzročnika *L. borreliosis* nedavno je dokumentovana. Fetalna infekcija potvrđena je kulturom u visokoendemskim regijama (Long Island, NY). Od devetnaest trudnica, pet je imalo nepovoljan ishod trudnoće, uključujući: *syndactylia*, *cortical blindness*, intrauterinu fetalnu smrt, prematurnost i usporen rast novoro-

đenčeta. Frekvencija ovih nepovoljnih ishoda opravdava studije praćenja i lečenja trudnica sa *L. borreliosis*<sup>47</sup>.

Studija praćenja 49 žena sa spontanim pobačajima u endemskom području severne Italije pokazala je neznatni porast seropozitivnosti (12%) u poređenju sa kontrolnom grupom žena sa trudnoćom donešenom do termina (6%)<sup>48</sup>. Kasnije sprovedene studije kod 143 žene nisu potvrdile porast spontanih pobačaja kod seropozitivnih, asimptomatskih žena. Studija sprovedena 1994. godine, ukazala je na utvrđene neurološke sekvele dece žena sa gestacijskom *L. borreliosis*<sup>49</sup>.

Velika raznovrsnost kliničkih manifestacija gestacijske *L. borreliosis* je slična raznovrsnim manifestacijama kongenitalnog sifilisa, jer je moguća transplacentalna transmisija spirohete sa majke na fetus. Dalja ispitivanja su neophodna radi utvrđivanja mogućeg teratogenog efekta spiroheta i spirohetemije u toku organogeneze<sup>25</sup>.

Iz mozga i jetre novorođenčeta izolovana je *B. burgdorferi*, iako je majka lečena oralno penicilinom zbog *L. borreliosis* u ranoj trudnoći. Smatra se da je smrtni ishod nastupio zbog moždanih oštećenja i nemogućnosti disanja. Trudnica nije imala nikakve druge simptome niti znakove aktivnosti bolesti tokom lečenja i tokom dvogodišnjeg perioda. U zaključku autori naglašavaju da je oralno dat penicilin bio dovoljan da se EM povuče, ali nije sprečio nastanak infekcije ploda. Parenteralno lečenje trudnica je potrebno radi sprečavanja neuroloških komplikacija ploda. U nekoliko objavljenih radova opisane su komplikacije kao što su meningitis, artritis i karditis kod osoba koje su oralno lečene penicilinom u toku rane *L. borreliosis*<sup>50</sup>.

U USA svake godine registruje se 16 000–17 000 slučajeva sa *L. borreliosis*, a oko polovina, tj. 8 000, su žene. Oko 1 200–3 400 su žene u reproduktivnom periodu (životna doba 20–49 godina). Četvrtina ovih žena su trudnice, od kojih sigurno 10% uopšte nisu lečene ili su neadekvatno lečene, a u jednoj petini slučajeva moglo je doći do transmisije mikroorganizma u fetus ili novorođenče. U zaključku se ističe da je rana, brza dijagnoza i adekvatna antibiotska terapija esencijalna za lečenje kongenitalne *L. borreliosis* i rođenje zdravog novorođenčeta. Prognoza gestacijske *L. borreliosis* je dobra ukoliko se dijagnostikuje i leči adekvatno. Prognoza novorođenčeta sa ranom kongenitalnom *L. borreliosis* zavisi od brze dijagnoze. Dugotrajno praćenje je neophodno radi detekcije mogućeg pogoršanja bolesti<sup>51</sup>.

Iako je poznat uzročnik bolesti i njegova osetljivost na antibiotike, ne postoje jasni kriterijumi procene efekta terapije, tako da je lečenje obolelih od lajmske bolesti praćeno mnogobrojnim teškoćama. Izolacija *B. burgdorferi* kao metoda nije pogodna ni za dijagnostiku, niti za procenu efekta primenjene terapije. Takođe, ni do sada poznati serološki, mikrobiološki i imunski testovi ne omogućavaju validnu procenu efekata antibiotika. Jedini kriterijumi koji se mogu koristiti su klinički nalaz i subjektivne tegobe bolesnika. Uz napred navedeno, složena patogeneza bolesti, mehanizmi pokretanja autoimunosti i reakcija uzročnika u organizmu na delovanje antibiotika i efektoru imunskog sistema su teškoće sa lečenjem ove bolesti, pa su i razumljivi različiti stavovi u tom pogledu<sup>52</sup>.

*B. burgdorferi* može biti potencijalni etiološki agens gutbitka fetusa nepoznatog uzroka, zatim kongenitalnih srčanih defekata i pobačaja, ali uz analizu kulture fetalnog tkiva. Rezultati seroloških testova za *L. borreliosis* često su negativni prvih nedelja infekcije, pa bi dijagnozu trebalo postaviti na osnovu poznatih kliničkih kriterijuma i lečenje započeti odmah, kako bi se sprečila transplacentarna infekcija ploda<sup>43</sup>.

Kao mogući uzrok mrtvorodenosti navodi se nekoliko mehanizama: direktna infekcija ploda, oštećenja placente ili bolesti majke, pa se ovde navodi i *L. borreliosis* kao mogući uzrok mrtvorodenosti, sve češće u celom svetu<sup>53</sup>.

Objavljeni su slučajevi endometrioze, steriliteta i *L. borreliosis* u šestogodišnjoj studiji praćenja žena sa endometriozom. Kod tri žene je dokumentovana *L. borreliosis*, a sve tri su imale tipičan EM, groznicu, zamor; serološki je potvrđena infekcija *B. burgdorferi*. Autori su citirali literaturu koja potvrđuje jedinstvenost koegzistencije *L. borreliosis* kod žena sa endometriozom u ovim slučajevima<sup>54</sup>.

Rezultati eksperimentalne studije na miševima inficiranim *B. burgdorferi* dovode do zaključka da su smrtni ishodi gravidnih ženki i fetusa posledica akutne infekcije, odnosno odgovora gravidne ženke na akutnu infekciju, a ne fetalne infekcije. Ovi rezultati mogu objasniti sporadične slučajeve fetalne smrti gravidnih žena inficiranih *B. burgdorferi* u toku trudnoće<sup>55</sup>.

U poslednjoj dekadi postoje razlike u preporučenoj antibiotskoj terapiji *L. borreliosis* u trudnoći, uključujući i parenteralnu antibiotsku terapiju trudnica. Evaluacijom najno-

vije literature zaključuje se da se oralna terapija smatra dovoljnom terapijom nekomplikovanog EM. Autori, međutim, smatraju da se za lečenje oba stadijuma *L. borreliosis*, i ranog i kasnog preporučuje kontinuirana primena parenteralne terapije<sup>48</sup>. Tetraciklini se naravno moraju izbegavati u lečenju trudnica.

Prema nekim autorima, u slučaju *L. borreliosis* majke (trudnice), adekvatna antibiotska terapija amoksicilinom sprečava oštećenja fetusa<sup>38</sup>.

### Zaključak

Analiza domaće i strane stručne literature o infekciji *B. burgdorferi* i ispoljavanju simptoma *L. borreliosis* u trudnoći pokazuje nekada i dijametralno različita shvatanja i stavove u pogledu ove problematike. Akcenat je na prevenciji infekcije, odnosno ranom uočavanju i adekvatnom uklanjanju krpelja, upoznavanju trudnica sa praćenjem promene na koži oko mesta uboda krpelja i eventualne pojave kožne i/ili druge simptomatologije *L. borreliosis*. Ukoliko do infekcije, odnosno pojave kliničkih manifestacija dođe, potrebna je primena odgovarajućih antibiotika po odgovarajućoj šemi i dovoljno dugo, kao i dugotrajno praćenje trudnica i toka trudnoće radi uočavanja eventualnih komplikacija.

Za rasvetljavanje mnogobrojnih problema, pa i mogućnosti transplacentalne transmisije *B. burgdorferi*, kao i mogućnosti nastanka kongenitalnih infekcija potrebna su, svakako, dalja istraživanja.

### L I T A R A T U R A

1. van Burgel ND, Kraiczky P, Schuijt TJ, Zipfel PF, van Dam AP. Identification and functional characterisation of Complement Regulator Acquiring Surface Protein-1 of serum resistant *Borrelia garinii* OspA serotype 4. BMC Microbiol 2010; 10: 43.
2. Relić M. LYME DISEASE-The Clinical-epidemiological examinations, diagnostics procedures and terapical modalities compounds [dissertation]. Kosovska Mitrovica: Faculty of Medicine; 2005 (Serbian).
3. Aberer E. What should one do in case of a tick bite? Curr Probl Dermatol 2009; 37: 155–66.
4. Ljostad U, Mygland A. Lyme borreliosis in adults. Tidsskr Nor Laegeforen 2008; 128(10): 1175–8. (Norwegian)
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme disease-United States, 2003–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56(23): 573–6.
6. Guy N. Lyme disease: basis for treatment strategy, primary preventive care and secondary preventive care. Med Mal Infect 2007; 37(7–8): 381–93. (French)
7. Tsao JI. Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. Vet Res 2009; 40(2): 36.
8. Stiübs G, Fingerle V, Wilske B, Göbel UB, Zähringer U, Schumann RR, et al. Acylated cholesteryl galactosides are specific antigens of borrelia causing lyme disease and frequently induce antibodies in late stages of disease. J Biol Chem 2009; 284(20): 13326–34.
9. Relić M, Krstić N. The therapy of early Lyme borreliosis – different recommendations. Pharmaca Serbica 2009; 1(3–4): 23–6. (Serbian)
10. Relić M. ERYTHEMA MIGRANS-diagnostic and therapeutic challenge. XIII Congress of the Serbian association of Dermatovenereologists with international participation. Belgrade; 2009 June 4–6. (Serbian)
11. Relić M, Vesić S, Vujičić C. Lyme borreliosis - epidemiological and clinical characteristics. Belgrade: XIII Belgrade Dermatology Days; 2006. (Serbian)
12. Relić M, Krstić N, Radomirović D, Đurđević M. Erythema migrans mammae dextri – case report. The First Congress of Infectiologists of Serbia. Tara; 2007 October 4–6. (Serbian)
13. Baljošević S, Relić M, Mitić N, Stajković N. A possible approach to the pathogenesis of Lyme borreliosis. The First Congress of Infectiologists of Serbia. Tara; 2007 October 4–6. (Serbian).
14. Relić M. The Lyme borreliosis - clinical and epidemiological studies. Belgrade: Zadužbina Andrejević; 2007. (Serbian)
15. Hercogova J, Vanousova D. Syphilis and borreliosis during pregnancy. Dermatol Ther 2008; 21(3): 205–9.
16. Margos G, Vollmer SA, Cornet M, Garnier M, Fingerle V, Wilske B, et al. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of housekeeping genes. Appl Environ Microbiol 2009; 75(16): 5410–6.
17. Gern L. *Borrelia burgdorferi* sensu lato, the agent of lyme borreliosis: life in the wilds. Parasite 2008; 15(3): 244–7.
18. Veljković M, Isailović G, Stanojević D. Lyme disease in dermatology practice. Glas Srp Akad Nauka Med 1993; 43: 177–82. (Serbian)
19. Dmitrović R. Lyme borreliosis in Yugoslavia. Belgrade: Velarta; 1996. (Serbian)
20. Pokorni D, Lako B. Etiology and pathogenesis of Lyme borreliosis. Glas Srp Akad Nauka Med 1993; (43): 123–32. (Serbian)

21. *Dimitrijević V.* Lyme borreliosis. In: *Žigić D, Lapčević M, Popović J, Ivanković D*, editors. General medicine. Belgrade: Section of General Medicine Serbian Medical Society; 2000. p. 690–97. (Serbian)
22. *Peltomaa M, Saxen H, Seppälä I, Viljanen M, Pyykkö I.* Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: a prospective and retrospective analysis. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(3): 269–75.
23. *Forshner K.* Canadian Lyme Disease Foundation. Available from: <http://www.canlyme.com>. [cited 2006 May 13].
24. *Markovitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV.* Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255(24): 3394–6.
25. *MacDonald AB.* Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15(4): 657–77.
26. *Jovičić V.* Diagnosis of Lyme borreliosis using strains of *B. burgdorferi* from our geographical area as the modern immunodiagnostic antigen tests [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1999. (Serbian)
27. *Lakos A, Solymosi N.* Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis* 2010; 14(6): e494–8.
28. *Mylonas I.* Borreliosis during pregnancy: a risk for the unborn child? *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; 11(7): 891–8.
29. *Walsh CA, Mayer EW, Baxi LV.* Lyme disease in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(1): 41–50.
30. *Isailović G, Veljković M, Soć N, Krstić B, Bjekić M.* Erythema migrans after a tick bite in a pregnant woman. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 173–5. (Serbian)
31. *Bojić I, Mijusković P.* Modern therapy of Lyme disease. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 257–62. (Serbian)
32. *Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F.* Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996; 22(5): 788–93.
33. *Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F.* Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111(22–23): 933–40.
34. *Bojić I.* European borreliosis (Lyme disease) and other diseases whose causative agents transmitted by tick bite.. *Loznica: Naš dom*; 2000. (Serbian)
35. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(31): 590–1.
36. *Wilske B, Fingerle V, Schulte-Spechtel U.* Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49(1): 13–21.
37. *EUCALAB-European Union Concerted Action on Lyme borreliosis.* International Masters Course on Molecular Recognition of Tick-borne Pathogens [updated 2012 April 22]. Available from: [www.eucalb.com](http://www.eucalb.com)
38. *Müllerger RR, Glatz M.* Skin infections in pregnancy. *Hautarzt* 2010; 61(12): 1034–9. (German)
39. *Pavlović DM, Dmitrović R.* Lyme neuroborreliosis. Beograd: Elit; 1996. (Serbian)
40. *Eidlow JA.* Erythema migrans. *Med Clin North Am* 2002; 86(2): 239–60.
41. *Shapiro ED.* Tick - Borne Infections. In: *Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ*, editors. *Krugman's: Infectious Diseases of Children*. 10<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc; 1988. p. 508–15.
42. *Hotez PJ*, editors. *Krugman's: Infectious Diseases of Children*. 10<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc; 1988. p. 508–15.
43. *Maraspin V, Strle F.* How do I manage tick bites and Lyme borreliosis in pregnant women? *Curr Probl Dermatol* 2009; 37: 183–90.
44. *Jovanović R, Hajrić A, Čirković A, Miković Z, Dmitrović R.* Lyme disease and pregnancy. *Glas Srp Akad Nauka Med* 1993; (43): 169–72. (Serbian)
45. *Bojić I, Mijusković P, Dokić M, Nožić D, Lako B, Kapulica I*, et al. Clinical characteristics of Lyme disease. *Vojnosanit Pregl* 1993; 50(4): 359–64. (Serbian)
46. *Nadelman RB, Wormser GP.* Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352(9127): 557–65.
47. *Lavoie PE, Lattner BP, Duray PH, Barbour AG, Johnson HC.* Death 8-Day Old Californian Baby Boy. *Arthritis Rheum* 1987; 30(4 Suppl 3): S5.
48. *Carlomagno G, Luksa V, Candusi G, Rizzi GM, Trevisan G.* Lyme Borrelia positive serology associated with spontaneous abortion in an endemic Italian area. *Acta Eur Fert* 1988; 19(5): 279–81.
49. *Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD.* Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001; 64(5): 276–81.
50. *Weber K, Bratzić HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH.* Borrelia burgdorferi in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7(4): 286–9.
51. *Gardner T.* Lyme disease. In: Remington J, Klein JO, eds. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001: 519–641.
52. *Bojić I, Karadaglić D.* Lyme borreliosis. In: *Karadaglić D*, editor. *Dermatology*. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. p. 1897–904.
53. *McClure EM, Goldenberg RL.* Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14(4): 182–9.
54. *Mataliotakis IM, Cakmak H, Ziogos MD, Kalogeraki A, Kappou D, Arii A.* Endometriosis-associated Lyme disease. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(2): 184–6.
55. *Silver RM, Yang L, Daynes RA, Branch DW, Salafia CM, Weis JJ.* Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect Immun* 1995; 63(1): 66–72.

Primljen 30. XI 2010.  
Revidiran 27. XII 2010.  
Prihvaćen 31. I 2011.