

JARISCH-HERXHEIMER REAKCIJA TOKOM TERAPIJE NEUROBORELIOZE

KORESPONDENT

Snežana Knežević
Dom zdravlja Kraljevo
lesta59@yahoo.com

AUTORI

Snežana B. Knežević¹, Jelena A. Vulović², Marijana C. Jandrić-Kočić³

¹ Dom zdravlja, Kraljevo, Srbija

² Opšta bolnica Paraćin, odeljenje anestezije i reanimacije, Paraćin, Srbija

³ Zdravstveni centar Krupa na Uni, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Rad je kao poster prezentacija predstavljen na 24. WONCA konferenciji, 26-29. jun 2019. godine, Bratislava, Slovačka

SAŽETAK

Uvod. Jarisch-Herxheimer reakcija podrazumeva drhtavicu, glavobolju, temperaturu, ospu, meningitis, respiratorne tegobe, disfunkciju jetre, bubrega i srca tokom antibiotske terapije za lečenje Lajmske bolesti.

Prikaz slučaja. Pacijentkinja 2016. godine primećuje kružno crvenilo na butini, malaksalost, mialgije, mučninu i glavobolju. Specifična antitela na *Borrelia burgdorferi* u klasi imunoglobulina M pozitivna. Dobila doksiciklin 200mg/dan, četiri nedelje. Potvrđni Western blot pozitivan na klase M i G imunoglobulina. Lečena ponovo azitromicinom, 500mg/dan, tri nedelje. Naredne godine navodi poremećaj spavanja i pamćenja, zamaranje, vrtoglavice, parestezije desne noge i pečenje u tabanima, mišićna slabost, snižen senzibilitet i hiporefleksija desne noge. Elektromiografija pokazuje aksonalnu degeneraciju nervus peroneusa i tibialisa. U likvoru su pronađena pleocitoza (5 leukocita/mm³) i intratekalni imunoglobulini klase G. Magnetna rezonanca glave uredna. Oboleloj dijagnostikovana rana neuroboreliozna i uključen ceftriakson 2 grama/dan, tri nedelje. Posle druge doze počinju drhtavica, mialgije, glavobolja, gušobolja, zapušeni nos, vrtoglavica i slabost. Temperatura 37,8°C. Bez promena po koži. Antibiotik nije prekinut, ordinirana simptomatska terapija i nakon dva dana simptomi su prestali. Neurološke tegobe nisu potpuno nestale. Titar antitela se održava.

Zaključak. Jarisch-Herxheimer reakcija se javlja kod 7,0-30,0% lečenih od Lajmske bolesti. Uzroci su multifaktorijalni. Spirohete oslobađaju toksine, postoji preosetljivost, fagociti uništavaju agense, aktivira se komplement i citokini. Često se ne prepoznaje. Drhtavica, groznica, mialgija i ospa po koži su prisutni i pre antibiotika, pa pogoršanje tegoba pripisemo osnovnoj bolesti ili alergiji. Lekari treba da je očekuju tokom lečenja bolesti izazvanih spirohetama i obezbede odgovarajuću negu.

Ključne reči. Lajmska bolest, neuroboreliozna, antibiotici, drhtavica, reakcija

ENGLISH

JARISCH-HERXHEIMER REACTION DURING THERAPY OF NEUROBORRELIOSIS

Snezana B Knezevic¹, Jelena A Vulovic², Marijana Jandric-Kocic³

¹ Health Centre Kraljevo, Serbia

² General hospital Paracin, anesthesia and resuscitation service, Paracin, Serbia

³ Health Center, Krupa na Uni, Republic of Srpska, Bosnia and Hercegovina

SUMMARY

Introduction. Jarisch-Herxheimer reaction implies trembling, headache, temperature, rash, meningitis, respiratory problems, liver, kidney and heart dysfunction during antibiotic treatment of Lyme disease.

Case outline. A 47-year-old patient in May 2016 had circular redness on the thigh, fatigue, myalgia, nausea and headache. *Borrelia burgdorferi* IgM antibodies were positive. She took doxycycline 200 mg/day, four weeks. Western blot IgM and IgG were positive as well. Retreated with Azithromycin, 500 mg/day, three weeks. Next year, there was a sleep and memory disorder, fatigue, dizziness, right leg paresthesia and burning in the soles, muscle weakness, decreased sensitivity and right foot hyperreflexia. Electromyography showed axonal degeneration of the peroneus and the tibialis. Pleocytosis (5

leucocytes/mm³) and intrathecal IgG were found. Magnetic resonance of the head in order. Neuroborreliosis was diagnosed and treatment included ceftriaxone, 2 grams/day, three weeks. After the second dose, trembling, myalgia, headache, nausea, flushed nose, dizziness and nausea started. Temperature 37.8 °C. No changes on the skin. The antibiotic was not interrupted, symptomatic therapy was administered, and after two days the symptoms stopped. Neurological disorders have not completely disappeared. Titre antibodies still present.

Conclusion. Jarisch-Herxheimer reaction occurs in 7.0-30.0% of patients treated for Lyme disease. Causes are multifactorial. Spirochetes release toxins, hypersensitivity is present, phagocytes destroy agents, complements and cytokines are activated. It is often not recognized. Tremor, fever, myalgia and skin rashes are present before the antibiotic, and the worsening is attributed to the underlying disease or allergy. Doctors should expect it during the treatment of spirochete-related diseases and provide appropriate care.

Keywords. Lyme disease, neuroborreliosis, antibiotics, chills, reaction

UVOD

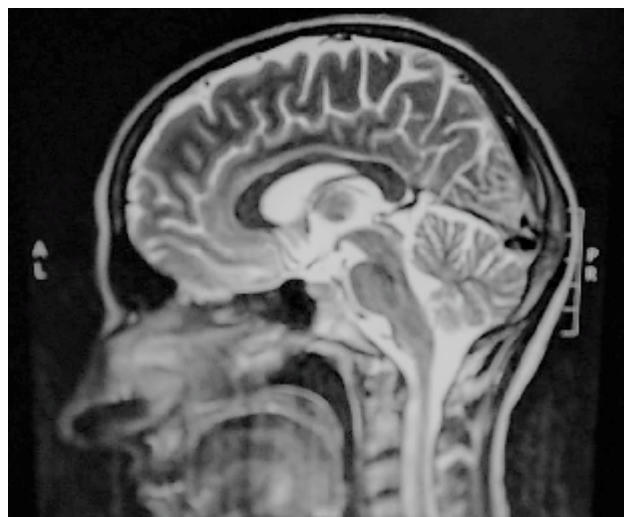
Jarisch-Herxheimer reakciju (JHR) su prvi opisali austrijski, Adolf Jarisch (1895) i nemački dermatolog Karl Herxheimer (1902), kod pacijenata obolelih od sifilisa koji su dobili egzacerbaciju svojih kožnih lezija nakon lečenja živinim jedinjenjima [1]. Kod drugih infekcija spirohetama, uključujući Lajmsku bolest, leptospiroze i rekurentnu groznicu, slične reakcije su prijavljene nakon terapije penicilinom, tetraciklinima, i eritromicinom. Takođe i antibiotici poput cefalosporina, ceftriaksona, meropenema, ciprofloksacina, levofloksacina, klaritromicina i azitromicina mogu provokirati razvoj JHR [2,3,4].

Jarisch-Herxheimer reakcija se javlja kod 7,0-30,0% pacijenata lečenih od Lajmske bolesti, što je manje nego kod sifilisa, gde se kod primarnog seronegativnog pojavljuje kod 55% lečenih pacijenata, seropozitivnog primarnog 95% i sekundarnog isto toliko (95%) [5]. Reakcija kod Lajmske bolesti je klinički blaža nego kod ostalih leptospiroza, bez disfunkcije organa ili potrebe za hospitalizacijom [6]. Klinički, JHR podrazumeva drhtavicu, glavobolju, skok temperature, intenziviranje osipa po koži, pojavu meningitisa, respiratornih tegoba, disfunkcije jetre i bubrega, oštećenje srca, kontrakcije u trudnoći kao i pogoršanja funkcije centralnog nervnog sistema sve do cerebrovaskularnog infarkta i epileptičnih napada [6]. Tegobe počinju nakon uvođenja antibiotika i nisu razlog za prekidanje započete terapije.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo slučaj pacijentkinje stare 47 godina, kojoj prve tegobe počinju 2016 godine kada je primetila kružno crvenilo na koži desne butine, osećala blagu malaksalost, bolove u mišićima, mučninu i glavobolju. Zbog sumnje na Erythema migrans u okviru Lajmske bolesti, u anamnezi saznajemo da je bilo nekoliko uboda krpelja u skorijoj prošlosti, pacijentkinji pružena analgetska i vitaminska terapija i urađena laboratorijska dijagnostika. Biohemijske analize su bile u referentnim granicama, virusološke takođe, osim Rubella IgG (64,2), Citomegalovirus IgG (54,6), Epstein-Barr IgG (550), gde je utvrđena seropozitivnost u klasi IgG imunoglobulina kao i antitela na Borrelia burgdorferi (Bb) IgM (180), IgG (94,5) u obe klase. Konsultovan infektolog koji uključuje antibiotsku terapiju, doksiciklin 100 miligrama dva puta dnevno, četiri nedelje. Kontrolna laboratorija podrazumevala je serologiju na Bb Western blot metodom koja je potvrdila pozitivnost imunoenzimskog ELISA testa, i dalje pozitivna IgM i IgG antitela na Bb. Lečena ponovno tri nedelje sa 500 miligrama dnevno azitromicina.

Nakon godinu dana od početka bolesti, u proleće 2017. godine, pacijentkinja se javlja zbog poremećaja spavanja, pamćenja i raspoloženja, koji dominiraju kliničkom slikom. Zamara se, ima nedostatak apetita i vrtoglavice. Kod pacijentkinje nalazimo i podatak o parestezijama duž desne noge, osećaj pečenja u tabanima kao i podatak o povremenim probadajućim bolovima duž te noge. Uključujemo i neurologa koji utvrđuje mišićnu slabost, snižen senzibilitet i hiporefleksiju distalnih delova desne noge. Elektromiografija pokazuje abnormalnosti u sprovođenju impulsa u smislu usporenja distalne motorne provodljivosti i produženja distalne motorne i senzorne latencije n peroneusa, n tibialisa iz normalnu normalnu brzinu provođenja n medianusa. Detaljnim pregledom celokupne kože nisu uočeni znaci hroničnog atrofičnog akrodermatitisa. Latenca F odgovora je blago produžena. Celokupan nalaz je ukazao na aksonalnu degeneraciju. Analizom cerebrospinalne tečnosti nađena je blago povišena proteinorahija (0,42g/L), normalna glikorahija, blaga pleocitoza (5 leukocita/mm³) i pozitivna intratekalna IgG antitela. Serologija na Bb Line-blot metodom je pozitivna IgM (6), IgG (16) i dobija treći put doksiciklin, u istoj dozi, ukupno tri nedelje. Magnetna rezonanca glave i vrata je bez signifikantnih patoloških promena.



Slika 1. Magnetna rezonanca endokranijuma
Figure 1. Endocranium Magnetic Resonance

Uključeni su i vitamini B grupe u terapiju, oboleloj je dijagnostikovana rana neuroborreliozna i hospitalizovana je radi primene ceftriaksona u dozi 2 grama dnevno, intravenski, tokom tri nedelje. Drugog dana primene antibiotske terapije, pacijentkinja je osetila drhtavicu, bolove i podrhtavanje u

mišićima, glavobolju, vrtoglavicu i naglašenu slabost i umor. Telesna temperatura je bila 37,80 C. Nije bilo promena po koži. Žalila se da je grlo boli i da joj je nos zapašen, objektivno auskultatorno nalaz nad disajnim putevima bio je uredan, ždrelo sasvim blago hiperemično. Započeto lečenje nije prekinuto, pacijentkinja je dobila simptomatsku terapiju i nakon dva dana pomenuti simptomi su se povukli. Na redovnim je kontrolama, neurološke tegobe su se smanjile ali nisu u potpunosti nestale. Titar antitela se održava u krvi i dalje.

DISKUSIJA

Uzroci inflamacije kod JHR su multifaktorijalni i još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni. Mehanizam nastanka JHR se različito objašnjava duže od jednog veka, pri čemu se analiziraju mogućnosti da spirohete oslobađaju toksine tokom raspadanja, postoji preosetljivost organizma na ove mikroorganizme, reakcija nastaje kada fagociti uništavaju mrtve spirohete, aktivacija komplementa, diseminovana intravaskularna koagulacija, medijatori inflamacije uključujući citokine se uključuju u reakciju, itd [6]. Ni jedan od ovih mehanizama nije u potpunosti dokazan do sada. Spirohetama koje izazivaju Lajmsku bolest treba 48-72 sata od izlaganja antibiotiku da budu uništene, što svakako isključuje brz efekat antibiotika na razvoj JHR [7].

Destrukcija spiroheta praćena oslobađanjem toksina ne podržava teoriju o razvoju JHR jer se mogu pronaći intaktne bakterije u fagocitnim vakuolama satima nakon sprovedenog lečenja [8]. Ne ide u prilog pretpostavci o hipersenzitivnoj reakciji to što nađeni broj leukocita u perifernoj krvi kao i reakcija pacijenata na kožne probe leukocitima i serumom nisu mogli da dokažu alergijsku komponentu [9]. Pre nastanka JHR, većina spiroheta u telu je u ekstracelularnom prostoru kože ili krvnoj plazmi, gde obično izazivaju samo blagu ili umerenu iflamaciju. Nakon antibiotske terapije spirohete postaju izložene fagocitima jer dolazi do promena na ćeljskoj membrani koje dozvoljavaju antitelima i komplementu bolju fagocitozu [6]. Spoljašna membrana borelija je veoma fluidna i sadrži transmembranske i spoljašnje površinske proteine (Osp) koji su po hemijskoj prirodi lipoproteini. Poznato je 6 tipova Osp proteina: Osp A, Osp B, Osp C, Osp D, Osp E i Osp F. Lipoproteini spiroheta su ti koji izazivaju skok citokina [10]. Prva dva sata nakon početka antibiotske terapije, kada se spirohete uklone iz krvi, raste koncentracija proinflammatoryh citokina (faktor tumor nekroze, interleukin-6 i interleukin-8). Oni su ti koji verovatno izazivaju JHR jer do skoka temperature i drhtavice dolazi 30-60 minuta nakon upotrebe antibiotika. Nivo ovih citokina, koji je već povišen i pre antibiotika ostaje isti 30-60 minuta nakon terapije. Novi skok citokina nastaje 2-4 sata nakon antibiotske terapije, kada se JHR reakcija već u potpunosti razvila, tako da je povećanje citokina posledica JHR nego njegov uzrok [6].

Obzirom da postoji bojazan oko mogućeg oštećenja bubrega zbog hipotenzije tokom potencijalnog razvoja JHR, preporuka je da se prati arterijska tenzija nakon započinjanja antibiotske terapije u lečenju leptospiroza, sa posebnim akcentom na trudnice, hipotenzivne pacijente i obolele od hronične renalne insuficijencije. Veću učestalost JHR nalazimo u ranoj fazi infekcije spirohetama i osetno je blaža kod infekcije leptospirozama nego kod sifilisa i Lajmske bolesti, kod koje je verovatno manja bakteriemija [11].

U dijagnostikovanju infekcije Bb koriste se anamneza, klinički pregled i imunoenzimski ELISA test, značajan za monitoring antiteta i potvrdni WESTERN blot koji je osetljiviji i

specifičniji [12]. Infekcija borelijama dovodi do specifičnog imunskog odgovora. Borelije poseduju mnoge antigene koji stimulišu imunski sistem, a produkcija specifičnih antitela nastaje sporo. Flagelin je osnovni protein borelijskih flagela, snažan je antigen i odgovoran je za nastajanje prvih antitela u toku infekcije. Pošto su neki delovi flagelina slične ili identične strukture kao i kod drugih bakterija koje poseduju flagele (treponeme, enterobakterije, bacili), ta antigenska sličnost može biti uzrok lažno negativnih reakcija prilikom izvođenja seroloških testova [13].

U ranoj fazi klinička slika ne mora biti specifična za ovo oboljenje. Obzirom na to da se imunski odgovor razvija relativno kasno, rezultati testova za određivanje antitela mogu biti negativni. Zato je obavezno testiranje drugog, parnog uzorka koji treba uzeti u razmaku od 4-6 nedelja nakon prvog. Dve do četiri nedelje nakon infekcije koncentracija imunoglobulina IgM klase raste, dostižući najveću koncentraciju u šestoj nedelji, a njihov titar opada nakon 4-6 meseci. IgG antitela se javljaju 6 do 8 nedelja nakon infekcije i perzistiraju mnogo godina posle infekcije, pokazujući nizak pad u titru koji se detektuje uz pomoć ELISA testa. Kod nekih bolesnika može se sresti postojanje samo IgM antitela u dužem periodu, pa ih je zato potrebno klinički pratiti. Za potvrdu dijagnoze trebalo bi dokazati prisustvo IgG antitela, jer samo prisustvo IgM antitela nije siguran pokazatelj nedavne infekcije [14]. Kod manjeg broja pacijenata i u kasnoj fazi boreliozе humoralni imunski odgovor može izostati, a može biti i prekinut ranim uvođenjem antibiotske terapije. Postoje bolesnici koji su slabi reaktori i kod kojih se antitela ne mogu detektovati [15].

Kod pacijenata sa neuroboreliozom antitela se mogu stvarati intratekalno ali ista, predominantno IgG antitela nekada mogu preći hematoencefalnu barijeru. Zato kod tih bolesnika uvek treba istovremeno uzimati serum i likvor i odrediti indeks antitela koji se izračunava prema sledećoj formuli: $\text{IgG indeks} = \frac{\text{anti Bb IgG u likvoru} / \text{ukupni IgG u likvoru}}{\text{anti Bb IgG u serumu} / \text{ukupni IgG u serumu}}$. Za potvrdu intratekalnih antitela IgG indeks mora biti veći od 1.

Za dijagnostiku pre svega akutne neuroboreliozе danas se primenjuje i detekcija CXCL13 hemokina u likvoru. Ovaj hemokin je atraktant B limfocita, a njegova koncentracija značajno opada nakon uspešne terapije [16]. Uobičajena klinička manifestacija neuroboreliozе je Banawart sindrom, sa paralizom perifernog facijalnog ili okulomotornog nerva, radikulitisom, promenama u senzibilitetu i paralizom kao i limfocitozom likvora [17]. Lajmska bolest može postati hronična uprkos inicijalnoj antibiotskoj terapiji. The International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) vodič za Lajmsku bolest opisuje hronicitet kroz kontinuirane tegobe, uključujući umor, kognitivne disfunkcije, glavobolje i poremećaje spavanja, neurološke simptome u sklopu demijelinizacionih bolesti, perifernih neuropatija i bolesti motornog neurona [5]. Ne postoje serološki testovi koji dokazuju perzistentnu infekciju Bb. ELISA i WESTERN blot dijagnostikuju izloženost Bb i nelečenu bolest, dokazivanjem antitela u serumu. Vrednosti testova vremenom opadaju.

Kod izlečenih pojedinaca mogu godinama ostati povišene vrednosti antitela, tako da ne predstavljaju znak aktivne bolesti [12]. 28-50% lečenih razvije hroničnu infekciju koja se manifestuje zamaranjem, neuropsihijatrijskim simptomima i sniženim kvalitetom života [18]. Ključnu ulogu za kvalitetnu komunikaciju sa pacijentom i njegov povratak redovnim životnim aktivnostima i što bolji kvalitet života ima lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti [19].

Parenteralna antibiotska terapija je preporučena za lečenje kasne Lajm neuroboreliozе. Antibiotik izbora je

ceftriakson, 2 g dnevno tokom 14-28 dana, jer prolazi krvno-moždanu barijeru i ima dugo poluvreme eliminacije, usled čega je moguća njegova primena jednom dnevno. Alternativni izbor za parenteralnu terapiju su cefotaksim i intraveniski penicilin [20].

JHR tokom terapije neuroborelioze antibioticima se često ne prepoznati niti prijavi. Simptomi kao što su drhtavica, groznica, mijalgije i osipa po koži su često prisutni i pre početka antibiotske terapije tako da se pogoršanje ovih simptoma nakon antibiotika često previdi i pripiše osnovnoj bolesti. Drugi razlog je zamena JHR sa alergijskom reakcijom. Lekari treba da očekuju JHR tokom lečenja bolesti izazvanih spirohetama da bi obezbedili odgovarajuću negu, pratili vitalne znake i nadoknadu tečnosti. Treba imati veštinu da se prepo-

znaju simptomi ove reakcije kada se uključuju antibiotici i za druge namene, poput profilakse *Streptococcus agalactiae* tokom trudnoće, jer se na taj način može dijagnostikovati neotkriveni sifilis [21].

Studije pokazuju da se pomoću anti-faktora nekroze tumora antitela može prevenirati nastanak ove reakcije, što je ohrabrujuće za lečenje ovih pacijenata. Drugi anticitokini lek, pentoksifilin, nije ispunio očekivanja. Svakako je prognoza kod većine ovih pacijenata toliko dobra da potpun oporavak unutar nekoliko časova nastaje kod većine, pomoću nadoknade tečnosti i suportivne terapije tako da reakcija ni ne iziskuje dodatnu anticitokinu terapiju [6]. Nisu zabeleženi smrtni slučajevi u literaturi.

LITERATURA

1. Belum GR, Belum VR, Arudra SKC, Reddy BSN. The Jarisch-Herxheimer reaction revisited. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:231-237.
2. Takamizawa S, Gomi H, Shimizu Y, Isono H, Shirokawa T, Kato M. Leptospirosis and Jarisch-Herxheimer reaction. *QJM*. 2015;108:967-968.
3. Gallardo C, Williams-Smith J, Jatou K, Asner S, Cheseaux JJ, Troillet, et al. Leptospirosis in a family after whitewater rafting in Thailand. *Rev Med Suisse*. 2015;11:872-876.
4. Nizič T, Velikanje E, Ružič-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124:427-433.
5. Dhakal A, Sbar E. Jarisch Herxheimer Reaction. [Updated 2020 May 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557820/>
6. Butler T. The Jarisch-Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96(1):46-52.
7. Luft BJ, Gorevic PD, Halperin JJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. A perspective on the treatment of Lyme borreliosis. *Rev Infect Dis*. 1989;11(6):1518-1525.
8. Butler T, Aikawa M, Habte-Michael A, Wallace CK. Phagocytosis of *Borrelia recurrentis* by polymorphonuclear leukocytes is enhanced by antibiotic treatment. *Infect Immun*. 1980;28:1009-1013.
9. Kadam P, Gregory NA, Zelger B, Carlson JA. Delayed onset of the Jarisch-Herxheimer reaction in doxycycline treated disease: a case report and review of its histopathology and implications for pathogenesis. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:68-74.
10. Gray JS, Kahl O, Lane RS, Stanek G. Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control. CABI Publishing, New York; 2002.
11. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2013;8(3): e59266.
12. Ristanović E, Atanasievska S, Protić-Đokić V, Hinić H, Lalošević D. Mikrobiološka detekcija *Borrelia burgdorferi* i savremena dijagnostika Lajm borelioze. *MD-Medical Data*. 2017;9(3):143-47.
13. Robinson JM, Pilot-Matias TJ, Pratt SD, Patel CB, Bevirt TS, Hunt JC. Analysis of the humoral response to the flagelin protein of *Borrelia burgdorferi*: cloning of regions capable of differentiating Lyme disease from syphilis. *J Clin Microbiol*. 1993;31:629-635.
14. Maloney EL. Controversies in Persistent (Chronic) Lyme Disease. *J Infus Nurs*. 2016; 39(6): 369-375.
15. Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, Harding S, Lindsay R, Ogden N. The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans, A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research. *PLoS one*. 2016;11(12): e0168613.
16. Henningson AJ, Gyllemark P, Lager M, Skogman BH, Tjernberg I. Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *Apmis*. 2016;24(11):985-990.
17. Ogrinc K, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Lusa L, Cerar T, Ružič-Sabljić E, et al. Suspected early Lyme neuroborreliosis in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis*. 2013;57:501-509.
18. Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *J Neurol*. 2016;263:17-24.
19. Petrov-Kiurski MD, Zubanov VT, Živanović SR. Veštine interpersonalne komunikacije u radu lekara opšte medicine. *Opšta med*. 2018;24(1-2):1-15.
20. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379:461-473.
21. Rac MWF, Greer LG, Wendel GD. Jarisch-Herxheimer reaction triggered by group B *Streptococcus* intrapartum antibiotic prophylaxis. *Obstet Gynecol*. 2010;116:552-556.