

## KLINIČKA SLIKA, DIJAGNOSTIKA I LEČENJE RANOG STEČENOG SIFILISA

**Sifilis** (*syphilis, lues*) je hronična sistemska infektivna bolest koju izaziva bakterija *Treponema pallidum*. Osim kože i sluznica, zahvata druge organe u ljudskom organizmu i može da simulira mnoge bolesti iz različitih medicinskih specijalnosti. Zato je sifilis jedan od najvećih „imitatora” u medicini. Bolest se razvija od ranog sifilisa (primarni stadijum, sekundarni stadijum i rani latentni) do kasnog sifilisa (kasni latentni i tercijarni stadijum) Posebni entiteti, zbog načina prenošenja, jesu kongenitalni sifilis i endemski sifilis .

**Put prenošenja** je direktan kontakt sa zaraženim promenama na koži i sluznici (najčešće se prenosi nezaštićenim vaginalnim ili analnim odnosom) ili preko zaraženih telesnih tečnosti i sekreta. Bolest se može preneti sa majke na plod (kongenitalni sifilis), a danas je najređi put prenošenja preko zaražene krvi i krvnih komponenata. Najveća mogućnost prenosa bakterije jeste tokom ranog sifilisa. Verovatnoća zaražavanja posle jednog nezaštićenog seksualnog odnosa sa osobom obolelom od ranog sifilisa je 30–50%.

Indirektni put prenošenja je izuzetno redak i prisutan je samo kod endemskog sifilisa kod kojeg se preko pribora za jelo, odeće i peškira prenose bakterije sa obolelih na zdrave osobe. Javlja se na određenoj teritoriji gde je veliki broj obolelih osoba u određenom vremenskom intervalu. Endemski sifilis je usko povezan sa lošim socioekonomskim uslovima života. Bolest zahvata oba pola i sve društvene slojeve, a poslednjih godina je sve veći broj obolelih muškaraca koji su imali nezaštićeni seksualni odnos sa muškarcem. Ovakva vrste seksualnog odnosa smatra se visokorizičnom za prenos infekcije. Zbog toga sve epidemiološke studije u svetu pokazuje da se sifilis češće javlja kod muškaraca.

Uzročnik sifilisa identifikovali su 1905. godine u Berlinu nemački naučnici Fric Šaudin (Fritz Schaudinn) i Erik Hofman (Eric Hoffmann). Sifilis je isključivo bolest ljudi i ne postoji životinjski rezervoar zaraze.

***Treponema pallidum*** je spiroheta koje se ne može videti svetlosnim mikroskopom, pa se u dijagnostici koristi mikroskop sa tamnim poljem. Ova spiroheta ne može se kultivisati *in vitro*, ali se može uzgajati u kulturi tkiva (patogeni Nikolsov soj uzgojen u testisima kunića). Izuzetno je osetljiva na kiseonik, male koncentracije deterdženata, dezinficijensa, na isušivanje i povišenu temperaturu. Van živog organizma gubi infektivnost posle nekoliko sati.

*Treponema* ulazi u organizam preko nevidljivih oštećenja na koži ili sluznici, odakle se prenosi u regionalne limfne čvorove gde se umnožava dok ne dostigne dovoljan broj da bi uzrokovala jasnu kliničku sliku. Prilikom infekcije aktiviraju se odbrambene snage organizma: humoralni imunitet sa produkcijom specifičnih i nespecifičnih antitreponemskih antitela i ćelijski imunitet preko CD4+ T-ćelija, CD8+ T-ćelija, makrofaga i povećane produkcije citokina. Sve to nije dovoljno da uništi uzročnika kod nelečenih osoba. Tek u kasnom stadijumu zaštitna antitela (imobilizini) uspevaju da savladaju tada već mali broj preostalih *treponema*. Osnovni patohistološki nalaz kod sifilisa je vaskulitis sa endarteritisom i periarteritisom. Inflammatory infiltrat sa predominacijom limfocita, plazma ćelija i histiocita nalazi se u dermisu u toku ranog sifilisa.

### KLINIČKA SLIKA RANOG STEČENOG SIFILISA

**Rani sifilis** obuhvata primarni stadijum, sekundarni stadijum i rani latentni sifilis. Rani sifilis traje do dve godine i smatra se infektivnim periodom oboljenja, a posle toga sledi kasni sifilis koji se ne može preneti seksualnim putem.

**Primarni stadijum sifilisa** karakteriše pojava primarnog afekta (tvrdog šankra na mestu ulaska *treponeme*) i regionalnom limfadenopatijom. Primarni afekt, limfangitis i limfadenitis čine **primarni kompleks**, koji je karakterističan za ovaj stadijum sifilisa. Inkubacioni period iznosi od 9 do 90 dana, što zavisi od broja *treponema*, njihove virulentnosti,

kao i od reaktivnosti organizma. U većini slučajeva, od momenta zaražavanja do pojave promena na koži ili sluznici protekne 21 dan. **Primarni afekt** (tvrđi šankr, *ulcus durum*) je prva promena koja se javlja kod sifilisa, mada kod 15–30% obolelih osoba ne mora da bude registrovan (lokalizovan cervikalno, anorektalno ili u usnoj duplji, pa ostaje neprimećen i neprepoznat). Na mestu oštećenja epitela, koje je često prilikom polnog odnosa, dolazi do inokulacije treponema. Počinje kao tamnocrvena makula koja prerasta u papulu, a ona u ulceraciju prečnika oko 1 cm. Ulkus je bezbolan, okrugao ili ovalan, sa tvrdim (induriranim), čistim, glatkim i sjajnim dnom slatinastog izgleda i sa bedemastim, tvrdim i nepodrivenim ivicama. Javlja se jedan ulkus, retko ih ima više. Zbog nabrojanih karakteristika, naziva se tvrđi šankr (*ulcus durum*). Okolina šankra nije inflamirana, ali može da dođe do tvrdog otoka okolnog područja (*oedema indurativum*).

Kod muškaraca najčešće se lokalizuje na glansu, koronalnom sulkusu, prepucijumu i frenulumu penisa, a kod žena na vulvi, vagini i cerviksu uterusa. Može se javiti i anorektalno, u usnoj duplji ili na bilo kom drugom mestu na koži ili sluznici u zavisnosti od vrste polnog odnosa. Tvrđi šankr traje 3–6 nedelja i spontano epitelizira čak i kada se ne leči. Pošto je ulceracija plitka, ne zaostaje ožiljak.

**Regionalna limfadenopatija** (*scleradenitis regionalis*) je pratilac primarnog afekta i može se palpirati u 50% slučajeva. Javlja se na kraju prve i početkom druge nedelje od pojave šankra. Zbog širenja treponema limfotokom dolazi do upale limfnih puteva i uvećanja regionalnih limfnih čvorova. Lokalizacija odgovara lokalizaciji primarnog šankra. Primera radi, ingvinalni limfni čvorovi uvećani su kod genitalne lokalizacije šankra. Limfni čvorovi su tvrđi (kao i šankr), elastični, međusobno odvojeni, nisu srasli sa kožom i bezbolni su (*bubo indolens*). Koža iznad njih nije izmenjena i nikada ne egzulceriše (klasični tok).

Poput šankra, regionalna limfadenopatija povlači se posle nekoliko nedelja, a bolest kod 50% nelečenih osoba ulazi u sekundarni stadijum, gde dolazi do uvećanja limfnih čvorova drugih lokalizacija. Preostalih 50% obolelih ne ispoljava znakove i simptome sekundarnog stadijuma, nego odmah ulazi u latentni stadijum.

U primarnom stadijumu, diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir ostale PPI kod kojih se javlja ulkus ili erozija (genitalni herpes, *ulcus molle*, *lymphogranuloma venereum*, donovanoza) kao i Behčetova (Behçet) bolest, Kronova (Crohn) bolest, ulcerozni lihen planus i karcinomi kože.

**Sekundarni stadijum** nastaje kao posledica hematogene i limfogene diseminacije uzročnika (spirohetemija), a karakterišu ga egzantem na koži, enantem na sluznici i sistemske manifestacije od kojih je karakteristična generalizovana bezbolna limfadenopatija. Prosečno vreme za pojavu prvih znakova sekundarnog stadijuma je 9–10 nedelja od momenta infekcije, odnosno 6–7 nedelja posle pojave tvrdog šankra. Kod nekih osoba ovaj stadijum započinje tek 6 meseci posle infekcije, ali zabeleženi su i slučajevi pojave ovog stadijuma još za vreme postojanja tvrdog šankra. Nije mali broj osoba kod kojih je sekundarni stadijum prva vidljiva manifestacija sifilisa, pošto znakovi primarnog stadijuma nisu primećeni. U patogenezi značajnu ulogu imaju cirkulišući imunski kompleksi koji sadrže spoljašnje membranske proteine treponeme, fibronektin, antitela i komplement. Oni su odgovorni za različite kliničke manifestacije sekundarnog stadijuma sifilisa.

U ovom stadijumu bolest zahvata mnoge organe. Prodromalne manifestacije javljaju se kod nekih pacijenata (umerena febrilnost, slabost, malaksalost, gubitak apetita, mučnina, glavobolja, bolovi u mišićima i zglobovima), ali se najčešće ovaj stadijum prepoznaje po egzantemu na koži i enantemu na sluznicama.

**Egzantemi** mogu biti obligatni (prvi, karakteristični makulozni egzantem tzv. primarna *roseola syphilitica*) i neobligatni (recidivni – javljaju se posle prvog egzantema, mogu se ponavljati, a razdvojeni su međusobno periodom u

kojem nema kliničkih manifestacija na telu). Neobligatni, tj. recidivni egzantemi su nekarakteristični, a to znači da mogu biti ne samo makulozni (sekundarna *roseola syphilitica*), nego i makulopapulozni, češće papulozni, u kasnijim recidivima papuloskvamozni, psorijaziformni, anularni, a vrlo retko pustulozni ili folikularni. Kod trećine obolelih egzantem je praćen svrabom. Dve osnovne eflorescencije koje čine najčešće egzanteme u ovom stadijumu su makula i papula, a njihovom kombinacijom mogu se javiti i makulopapulozni egzantemi.

Obligatno (obavezno) javlja se makulozni egzantem (*roseola syphilitica*), kao najranija manifestacija sekundarnog stadijuma. Može trajati nekoliko nedelja, po povlačenju ne ostavlja nikakav trag, a može nestati vrlo brzo (*roseola evanida*). Promene su okrugle ili ovalne, ružičaste ili bakarne boje, simetrične, najčešće iste veličine. Diseminovane su najpre na lateralnim stranama trupa, potom prelaze na leđa, grudni koš, trbuh i ekstremitete. Vrat i lice retko su zahvaćeni. Recidivni egzantemi su asimetrični i često su grupisani u obliku prstena (*roseola anularis*) ili figurantno (*roseola circinata; figurata*). Javljaju se na trupu, ali i na licu u vidu venca na granici čela i kose (*corona veneris*), bradi, čelu, kapilicijumu, na dlanovima i tabanima i interdigitalnim prostorima nogu.

Prisustvo egzantema na dlanovima i tabanima ima veliki dijagnostički značaj. Osim makuloznog i makulopapuloznog egzantema, na ovim područjima često se vide pojedinačne, diseminovane papule, papuloskvame i plakovi sa skvamama. Pošto je sifilis poznat kao veliki „imitator”, papulozne i papuloskvamozne promene imaju izgled lezija kao kod psorijaze i lihena planusa, naročito ako su lokalizovane na dlanovima i tabanima, dok pojedinačne, diseminovane hiperkeratotične promene podsećaju na klavuse (*clavi syphilitici*).

Na toplim i vlažnim delovima kože izloženim trenju, kao što su genitalna i analna regija, perineum i ingvinum, ispod dojki i u aksilama, javljaju se blede, izdignute, vlažne i jasno ograničene papule sa ravnom, razmekšanom ili erodiranom površinom (*papule erosae*). U daljem toku bolesti sklone su konfluiranju, a erodirana površina ima tendenciju bujanja i papilomatozne proliferacije. Ove promene su poznate kao ravne papule (*condylomata lata seu papulae latae*). Izrazito su infektivne, pošto su na njihovoj površini brojne treponeme.

Folikularni egzantem u kapilicijumu može dovesti do gubitka dlake. Dolazi do neožiljne alopecije koja ima izgled „moljcima izjedene” dlake (*alopecia areolaris*). To su nepravilna, mala polja sa proređenom dlakom u kapilicijumu i spoljašnjoj trećini obrva. Difuzno proređivanje dlake (difuzni telogeni efluvijum) takođe je opisano u sekundarnom stadijumu sifilisa, ali nije specifično samo za ovo oboljenje jer se može javiti u sklopu drugih infektivnih bolesti. Nokti su retko zahvaćeni, a posledica su distrofične promene nokatne ploče i upala kože oko njih (paronihija). Na koži vrata mogu da se jave hipopigmentovane makule sa ovičenom hiperpigmentacijom (*leukoderma colli syphilitica*, venerina ogrlica).

Sluznice su često zahvaćene u sekundarnom sifilisu. Mukozni plakovi (sive, erodirane ploče, prepune treponema) javljaju se u usnoj duplji i ždrelu i predstavljaju ekvivalente *condylomata acuminata*, ali na sluznicama. Osim toga, mogu se uočiti zmijolike ulceracije, erozije, papule i plakovi. Tonzile mogu biti upaljene i otečene (*angina syphilitica*).

U praksi nije redak slučaj da se od bolesnika koji ima pozitivan laboratorijski nalaz na sifilis dobije podatak da nije imao znakove ranog sifilisa. Ponekad je osip slabo primetan, sa samo dve-tri lezije na koži, ne svrbi, pa prolazi nezapaženo.

Egzantem u sekundarnom stadijumu sifilisa kod nelečenih osoba može da traje od nekoliko nedelja do jedne godine (najčešće 2–10 nedelja), zatim se povlači bez ožiljaka, sa mogućnošću recidiviranja.

**Sistemske manifestacije**, osim nabrojanih prodromalnih znakova, uključuju: limfadenopatiju dve ili više grupa limfnih čvorova kod većine bolesnika, blaži oblik hepatitisa sa povišenim jetrenim enzimima u serumu, splenomegaliju,

uveitis, artritis, parotitis, glomerulonefritis i promene u krvnoj slici (anemija, leukocitoza i povišena sedimentacija). Ukoliko postoji, neurološka zahvaćenost u ovom stadijumu je asimptomatska.

Poseban oblik je maligni sekundarni sifilis (*lues maligna*) kod kojeg su prodromalni znaci naglašeni, a papulopustulozni i/ili pustulozni egzantem na koži brzo prelazi u nekrotične ulcerozne promene prekrivene debelim krustama (*rupia syphilitica*). Danas je ovaj oblik redak i javlja se kod HIV pozitivnih osoba

U diferencijalnoj dijagnozi treba misliti na infektivne osipne bolesti, alergijske medikamentozne egzanteme, *pityriasis rosea*, psorijazu, lihen planus i mnoge druge dermatoze.

**Rani latentni sifilis.** Između egzantema u sekundarnom stadijumu sifilisa, kao i posle sekundarnog stadijuma sifilisa mogu da postoje periodi latencije – kada se bolest klinički ne manifestuje, ali su serološke reakcije na sifilis pozitivne. Ovi periodi, ukoliko se javljaju unutar dve godine od infekcije, čine tzv. rani latentni sifilis. Primećeno je da kod 25% pacijenata unutar 2 godine od infekcije (rani latentni sifilis) ima recidiv znakova i simptoma sekundarnog stadijuma sifilisa. Ukoliko do perioda latencije dolazi posle dve godine od infekcije, govorimo o kasnom latentnom sifilisu. Razdvajanje ranog od kasnog latentnog sifilisa važno je iz epidemioloških razloga, s obzirom na to da se oboleli u ranom latentnom sifilisu mogu smatrati značajno više kontagioznim. Rutinskim testiranjem mogu se otkriti osobe sa pozitivnim specifičnim serološkim reakcijama na sifilis, koje ne daju podatak da su imale znakove i simptome karakteristične za primarni i/ili sekundarni stadijum sifilisa. Kod njih se bolest dijagnostikuje kao latentni sifilis i nosi poseban naziv – *syphilis incognito*.

## DIJAGNOSTIKA SIFILISA

Dijagnoza sifilisa postavlja se na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda i laboratorijskih testova.

**Dokazivanje *Treponeme pallidum* u lezijama pomoću mikroskopa** metoda je izbora u primarnom stadijumu sifilisa iz dva razloga: kultivacija treponeme *in vitro* nije moguća, a tvrdi šankr se javlja 1–3 nedelje pre serološkog odgovora organizma. U trenutku pojave šankra jedini način postavljanja laboratorijske dijagnoze sifilisa jeste dokazati živu treponemu u šankru. Ova metoda se može primeniti uzimanjem materijala i iz ostalih lezija koje su primarno egzulcerisale (erodirane papule, mukozni plakovi i *condylomata lata*), ali je pozitivnost nalaza zavisna od dužine trajanja bolesti. Što je vreme od infekcije kraće, to je verovatnoća pozitivnosti nalaza veća. Za ovaj pregled potreban je mikroskop sa tamnim poljem jer se u svetlom polju spirohete ne vide (poprečni presek spirohete je manji od rezolucije svetlosnog mikroskopa). Pomoću paraboloidnog kondenzora ubacuje se svetlost kroz sloj tečnosti između predmetnog i pokrovnog stakla, tako da nastaje totalna refleksija. Zbog toga se svi korpuskularni elementi (eritrociti, bakterija, treponeme) vide kao svetleća tela na tamnoj podlozi.

Materijal za pregled uzima se ezom sa dna šankra koji je prethodno očišćen fiziološkim rastvorom. Uzet bistar (bez krvi) eksudat (sifilitična limfa) stavlja se na predmetno staklo, dodaje se kap fiziološkog rastvora i prekrije pokrovnim staklom. Odmah se mikroskopira u tamnom polju. *Treponema pallidum* uočava se kao svetleći spiralni element, poput zavrtnja sa najčešće 8–12 jednakih spiralnih zavoja. Kada menja smer kretanja, vrši prelamanje pod pravim uglom u obliku slova „L”. Lažno negativni rezultati javljaju se ako je šankr prethodno tretiran lokalnim antibiotikom ili dezinficijensima, kao i kada je pacijent uzimao sistemske antibiotike. Zato pacijent ne treba da primenjuje nikakvu terapiju dok se ne odradi dijagnostika. Lažno pozitivni rezultati zabeleženi su u oralnim i analnim uzorcima gde je moguće prisustvo nepatogenih spiroheta. Ostale metode za dokazivanje treponeme u lezijama su: DIF (direktna imunofluorescencija) sa upotrebom

obeležanih monoklonalnih antitela i PCR (reakcija lančane polimerizacije) za identifikaciju treponemalne DNK. Ove metode su znatno skuplje, imaju visoku specifičnost i osetljivost, a rade se tamo gde standardna metoda dokazivanja treponema ima manju osetljivost: kod oralnih i analnih lezija ili ako je prethodno upotrebljen antibiotik.

**Nespecifične serološke reakcije** otkrivaju IgM i IgG antitela (antikardiolipinska antitela) koja reaguju sa kardiolipinom iz treponema, ali i sa kardiolipinom iz oštećenih ćelija domaćina. Zbog toga ova antitela nisu specifična da bi se dokazala infekcija *Treponemom pallidum*, ali ukazuju na oštećenje tkiva nastalo infekcijom. Nespecifična antitela javljaju se 1–3 nedelje posle pojave šankra, odnosno 4–6 nedelja posle infekcije. Maksimalan titar antitela vidi se u sekundarnom stadijumu sifilisa. Prednost testova je što su brzi i jeftini. Bolji su za praćenje aktivnosti bolesti posle lečenja, nego za dijagnozu sifilisa i skrining. Posle izlečenja, dolazi do smanjenja titra ili potpunog nestanka antitela. Četverostruko ili veće smanjenje titra antitela posle 6 meseci od završetka terapije ukazuje na uspešno lečenje primarnog i sekundarnog stadijuma sifilisa, dok porast titra govori u prilog relapsu bolesti ili reinfekciji. Što je sifilis duže trajao pre započetog lečenja, to je smanjenje titra netreponemskih antitela sporije.

Dva najčešće korišćena nespecifična testa su:

- **VDRL** (engl. *Venereal Disease Research Laboratory*) – flokulacioni test. Inaktivisani serum ili cerebrospinalna tečnost, bez komplementa, daje zamućenje („flokule”) ako mu se doda antigen (kardiolipin). Očitava se pod mikroskopom. Ovaj test je danas najčešće upotrebljavan nespecifični test.
- **RPR** (engl. *Rapid Plasma Reagin*) – varijanta VDRL testa sa upotrebom obojenih supstanci radi makroskopskog očitavanja. Koristi se kada je potrebno brzo pregledati veliki broj seruma.

Istorijski značaj ima **WaR** (*Wassermann Reaction*) koja predstavlja reakciju vezivanja komplementa.

Stalno visok titar antitela koji ne opada kod imunokompetentnih osoba ukazuje na neuspeh lečenja ili je reč o lažno pozitivnoj reakciji.

Osetljivost ovih testova dostiže 100% na kraju primarnog i tokom sekundarnog stadijuma sifilisa. Kasnije je manja, pošto opada titar antitela.

Upravo zato što su nespecifični, rezultati ovih testova često su lažno pozitivni i lažno negativni.

Lažno pozitivne reakcije mogu da budu akutne (traju do 6 meseci i uglavnom su posledica akutnih bolesti ili prolaznih stanja) i hronične (traju duže od 6 meseci i posledica su autoimunskih i hroničnih inflamatornih bolesti) i javljaju se kod 20% testiranih. Razlozi za lažno pozitivne reakcije su:

- infekcije i febrilna stanja (mononukleoza, varicela, morbili, malarija, bruceloza, borelioza, parotitis...),
- autoimunske i hronične zapaljenske bolesti (sistemski eritemski lupus, antifosfolipidni sindrom, hronični hepatitis, artritis, vaskulitis...),
- HIV pozitivnost,
- trudnoća,
- vakcinacija,
- alkoholizam i korisnici droga,
- malignitet (npr. limfomi),
- starost.

Oko 90% lažno pozitivnih reakcija ima titar antitela manji od 1:8, pa svaki niski titar nespecifičnih seroloških reakcija treba uzeti sa rezervom, a svaki titar koji iznosi 1:8 i veći kod pacijenata bez prethodne istorije sifilisa treba smatrati dijagnostički značajnim.

Lažno negativni rezultati dobijaju se u previše ranoj ili suviše kasnoj fazi infekcije, kada je titar antitela nizak, ili u sekundarnom stadijumu sifilisa, gde postoji veoma visok titar antitela u odnosu na antigen pa ne dolazi do aglutinacije – tzv. fenomen prozone, koji se javlja kod 1–2% pacijenata, obično u trudnoći i kod inficiranih HIV-om.

**Specifične serološke reakcije** omogućavaju nam da postavljamo definitivnu dijagnozu sifilisa jer detektujemo specifična antitela (antitreponemska antitela) kao odgovor na cele treponeme ili fragmente treponema koji su uzročnici sifilisa. Specifični testovi postaju reaktivni pre nespecifičnih, ali za razliku od njih ostaju reaktivni godinama, nekad i doživotno, bez obzira na adekvatnu terapiju. Zato se ne koriste za praćenje aktivnosti bolesti, kao ni za razlikovanje aktivnog od lečenog sifilisa.

Najčešće korišćeni specifični testovi su:

- **TPHA** (engl. *Treponema pallidum Hemagglutination Assay*) je hemaglutinacioni test i najčešće korišćen test u našim laboratorijama. Dokazuje prisustvo specifičnih antitela u serumu bolesnika aglutinacijom senzibilisanih ovčjih eritrocita. Test je jednostavan za izvođenje, brz i ekonomičan.
- **FTA-ABS test** (engl. *Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test*) je fluorescentni test kojim se otkrivaju specifična antitela u serumu metodom indirektno imunofluorescencije. Test ima visoku osetljivost. Modifikacija ovog testa za dokazivanje samo IgM antitela (**19S IgM FTA-ABS**) koristi se u dijagnostici kongenitalnog sifilisa jer ova antitela ne prelaze sa majke na plod.
- **EIA** (engl. *Enzyme Immuno Assay*) je enzimski imuno-test i predstavnik je nove generacije pouzdanih i brzih testova.
- **TPI test** (engl. *Treponema pallidum Immobilization Test*) je imobilizacioni test. To je najpouzdaniji test, ali je komplikovan za izvođenje pa se danas u eri fluorescentnih testova retko primenjuje. Za izvođenje ovog testa potreban je soj živih treponema. Zasniva se na saznanju da se u serumu ili cerebrospinalnoj tečnosti obolelih osoba nalaze specifična antitela-imobilizini. U kontaktu imobilizina sa živim treponemama, dolazi do nepokretnosti treponema, odnosno imobilizacije. Ne treba zaboraviti da specifičnost uzročniku sifilisa daje način kretanja, a ne sam izgled.

Oko 4. nedelje posle infekcije postaju reaktivni testovi TPHA, FTA-ABS i EIA, a poslednji postaje pozitivan TPI, čak i mesecima kasnije. Svi testovi su reaktivni u sekundarnom stadijumu sifilisa.

Tradicionalna preporuka je da se uvek uradi jedan nespecifičan test (VDRL) i jedan specifičan test (TPHA). Prvo postaje pozitivan TPHA test (u 4. nedelji posle infekcije), a zatim VDRL (4–6 nedelja posle infekcije).

Novije preporuke ukazuju da treba uraditi specifičan test (npr. TPHA), a ukoliko je on pozitivan, radi se još jedan specifičan test za definitivno postavljanje dijagnoze (npr. EIA).

## TERAPIJA SIFILISA

**Penicilin** je lek izbora u lečenju svih stadijuma sifilisa. Prednosti penicilina su što još uvek nema razvoja rezistencije *Treponeme pallidum* na njega, prodire u sve telesne tečnosti, prelazi placentu i hematoencefalnu barijeru.

Kako bi lečenje bilo uspešno, potrebno je zadovoljiti sledeće kriterijume:

- nivo penicilina u serumu mora biti odgovarajuće visine (najmanje 0,03 internacionalnih jedinica u mililitru seruma);

- penicilin mora biti dovoljno dugo u serumu (najmanje 10 dana kod ranog sifilisa) kako bi se pokrilo vreme deobe treponeme koje iznosi 30–33 sata.

Najprikladniji za upotrebu je dugodelujući penicilin (benzatin benzil penicilin). Alternativa za osobe koje su preosetljive na penicilin je doksiciklin koji bolje prolazi kroz hematoencefalnu barijeru u poređenju sa nekada često korišćenim eritromicinom. U alternativne lekove uvršteni su ceftriakson i azitromicin.

U ranom sifilisu dovoljno je jedno davanje benzatin penicilina u dozi od 2,4 miliona jedinica intramuskularno, dok se u kasnom sifilisu ovaj lek daje jednom nedeljno tokom 3 nedelje. Neohodno je lečiti seksualne partnere obolele osobe. Terapijski protokol izložen je u Tabeli 1. Isti protokol se primenjuje i kod HIV pozitivnih pacijenata.

Tabela 1. Lečenje sifilisa

Terapija sifilisa	Lek izbora	Alternativni lek
Rani sifilis (primarni, sekundarni, rani latentni)	Benzatin benzil penicilin 2,4 miliona jedinica, intramuskularno, jedna doza ili Prokain benzil penicilin 1,2 mil. jed. intramuskularno, jednom dnevno tokom 10–14 dana	Doksiciklin 2x100 mg, peroralno, tokom 14 dana ili Ceftriakson 1g dnevno, intravenski ili subkutano, tokom 10–14 dana ili Azitromicin 2 g, peroralno, u jednoj dozi

Prilikom davanja benzatin penicilina, radi smanjenja bola, pola količine vode za rastvaranje leka treba zameniti 1%-tnim lidokainom bez adrenalina, a pacijente klinički pratiti narednih 30 minuta, kao i uvek kod davanja penicilina.

Osim poznatih neželjenih reakcija na penicilin, može doći do Jariš–Herksajmerove (Jarisch–Herxheimer) reakcije prilikom lečenja ranog sifilisa. Ona nastaje zbog oslobađanja endotoksina iz velikog broja raspadnutih treponema, a ispoljava se febrilnošću, glavoboljom i mijalgijom u prva 24 sata od antibiotske terapije. Reakcija se može ublažiti ako se pre davanja prve injekcije penicilina daju srednje doze kortikosteroida.

**Praćenje efekata terapije** vrši se posle 3, 6 i 12 meseci, a zatim jednom godišnje nakon završetka terapije. Lečene osobe treba pratiti kako bi se otkrila eventualna reinfekcija.

Uspešnom terapijom smatra se stanje u kojem nema kliničkih znakova bolesti i kada je došlo do četvorostrukog smanjenja titra nespecifičnih seroloških reakcija posle 6 meseci od završetka terapije sifilisa koji je lečen u primarnom i sekundarnom stadijumu, odnosno četvorostrukog smanjenja titra nespecifičnih seroloških reakcija posle 12 meseci od završetka terapije sifilisa koji je lečen u ranom latentnom stadijumu. Od prve godine posle lečenja ranog sifilisa pa nadalje, titar nespecifičnih seroloških reakcija treba da bude negativan ili do 1:4.

## LITERATURA NEOPHODNA ZA PRIPREMU KANDIDATA ZA REŠAVANJE TESTA

1. Karadaglić Đ, Krstić Lj. Bolesti koje se prenose polnim kontaktom. U: Karadaglić Đ, editor. Dermatologija. Beograd: Karadaglić V; 2016. p. 2251-318.
2. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L editors. Dermatology. 4 th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
3. Golušin Z. Venerologija. Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet; 2018.
4. Ghanem KG, Ram S, Rice PA. The modern epidemic of syphilis. N Engl J Med 2020; 382: 845–54.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2018: national profile-overview: syphilis. 2019. <https://www.cdc.gov/std/stats18/syphilis.htm> (accessed September 8, 2020).
6. Hook 3rd. EW. Syphilis. Lancet 2017;389:1550–7.