

Sifilis danas

Soldo, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:051946>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-10-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Soldo

Sifilis danas

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ana Soldo

Sifilis danas

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za dermatovenerologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Branke Marinović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019..

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

AIDS od engl. acquired immune deficiency syndrome

BPG benzatin penicilin G

CD4+ cluster of differentiation 4, T pomoćničke stanice

CDC od engl. Centers for Disease Control and Prevention

CIA od engl. chemiluminescence immunoassay

CSL cerebrospinalni likvor

DNA od engl. deoxyribonucleic acid

ECDC od engl. European Centre for Disease Prevention and Control

EIA od engl. enzyme immunoassay

FITC fluoresceinizotiocijanat

FTA – ABS od engl. fluorescent treponemal antibody-absorption

HIV od engl. human immunodeficiency virus

i.j. internacionalna jedinica

IgG imunoglobulin G

IgM imunoglobulin M

im. intramuskularno

IUGR od engl. in utero growth retardation

iv. intravenski

mg miligram

MHA – TP od engl. microhemagglutination assay for *Treponema pallidum*

MSM od engl. men who have sex with men

MTCT od engl. mother-to-child transmission

NTT netreponemski test

PCR od engl. polymerase chain reaction

POC od engl. point-of-care

RFLP od engl. restriction fragment length polymorphism

RIT od engl. rabbit infectivity test

RPR od engl. rapid plasma reagin

SŽS središnji živčani sustav

TPHA od engl. *Treponema pallidum* haemagglutination assay

TPPA od engl. *Treponema pallidum* particle agglutination assay

TRUST od engl. toluidine red unheated serum test

TT treponemski test

VDRL od engl. Venereal Disease Research Laboratory

WHO od engl. World Health Organization

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. SIFILIS	2
2.1 PRIRODNI TIJEK	3
2.2 PRIMARNI STADIJ	3
2.3 SEKUNDARNI STADIJ	4
2.4 LATENTNI STADIJ	5
2.5 TERCIJARNI STADIJ	5
2.6 KONGENITALNI SIFILIS	6
2.7 SIFILIS I HIV	8
3. DIJAGNOZA	10
3.1 DIREKTNE METODE	10
3.2 INDIREKTNE METODE.....	11
3.2.1 <i>Netreponemski (nespecifični) testovi</i>	11
3.2.2 <i>Treponemski (specifični) testovi</i>	11
3.3 PROBIR.....	13
3.4 POTVRDNI TESTOVI	13
3.5 NEUROSIFILIS	13
3.6 KARDIOVASKULARNI SIFILIS	14
3.7 OKULARNI SIFILIS I GLUHOĆA	14
4. TERAPIJA	15
4.1 PRIMARNI I SEKUNDARNI STADIJ.....	15
4.2 LATENTNI STADIJ	16
4.3 TERCIJARNI STADIJ SIFILISA.....	17
4.4 NEUROSIFILIS	17
4.5 TERAPIJA SPOLNOG PARTNERA.....	18
4.6 PREOSJETLJIVOST NA PENICILIN	18
4.7 KOINFEKCIJA HIV-OM.....	19
4.8 TRUDNICE	20
4.9 KONGENITALNI SIFILIS	20
4.10 NEŽELJENE REAKCIJE NA TERAPIJU	22
4.10.1 <i>Jarisch-Herxheimer-ova reakcija</i>	22
4.10.2 <i>Hoigné-ov sindrom</i>	22

5. ZAKLJUČAK.....	23
6. ZAHVALA	24
7. LITERATURA.....	25
8. ŽIVOTOPIS	28

Sažetak

Sifilis danas

Ana Soldo

Sifilis danas nije jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, kao što je bio na kraju 19. i početkom 20. stoljeća. Najveći izazovi vezani za sifilis s kojima se današnja medicina susreće su koinfekcija virusom humane imunodeficijencije, te posljedice kongenitalne infekcije. U kliničkoj slici sifilisa razlikujemo tri stadija bolesti, a najvažnije je ne zaboraviti, kako je sifilis bolest koja se prezentira veoma različitim kliničkim slikama i diferencijalno dijagnostički uvijek treba razmišljati o sifilisu kao o mogućoj dijagnozi kod klinički nejasnih stanja. U nijednoj infektivnoj bolesti, serologija nema takav značaj kao u otkrivanju i praćenju sifilisa, a u liječenju lijek prvog izbora još uvijek je penicilin, neovisno o stadiju bolesti.

Ključne riječi: koinfekcija, kongenitalna infekcija, serologija, sifilis

Summary

Syphilis today

Ana Soldo

Today syphilis is not one of the leading public health problems, as it was at the end of the 19th and early 20th centuries. The biggest challenges associated with syphilis today are HIV coinfection and the consequences of congenital syphilis. Definition of stages is clinical, but most importantly one should never forget that syphilis is referred to as the great imitator and that the disease is presented with a very broad clinical palette. Serological testing is the most common method for screening, diagnosis, and follow-up of treatment. In treatment drug of the first choice is still penicillin, regardless of the stage of the disease.

Key words: coinfection, congenital syphilis, serology, syphilis

1. Uvod

Povijesno, sifilis je bio bolest koja je jako stigmatizirala oboljele. Svaka zemlja čiju je populaciju zahvatila zaraza, krivila je svoje susjede ili neprijateljske zemlje za pojavu bolesti. Termin sifilis prvi put spominje Girolamo Fracastoro, talijanski liječnik, astronom i geolog u svom djelu „Sifilis ili galska bolest“ (Syphilis sive morbus Gallicus, 1530.) (1).

Postoji nekoliko hipoteza o podrijetlu bolesti.

Prema pre-kolumbijskoj hipotezi sve su treponemske bolesti postojale i bile proširene diljem svijeta. Pinta (uzrokovana vrstom *Treponema (T.) carateum*) se opisuje još 15000 godina prije Krista u afričkim i azijskim zemljama, a razervoar bolesti bile su različite životinje. Frambezija (uzrokovana podvrstom *Treponema pallidum pertenue*) nastala je mutacijama *T. carateum* 10000 godina prije Krista, proširila se diljem svijeta, osim na američki kontinent, koji je bio izoliran. Selekcijom bakterija koja je nastala ponajviše zbog klimatskih promjena, 7000 godina prije Krista pojavio se endemski sifilis, a venerični sifilis opisuje se 3000 godina prije Krista. U početku je venerični sifilis bio blaga bolest, ali s vremenom je virulencija treponeme postala veća, a bolest sve teža (1,2).

Prema kolumbijskoj hipotezi bolest je u Europu stigla 1492. godine iz Amerike, povratkom Kolumbovih mornara. Ratovima, drugim masovnim kretanjima i u tadašnje vrijeme visokom virulencijom treponeme, bolest se brzo širila Europom odakle je prenesena i u Aziju (3).

Unitaristička hipoteza govori o sifilisu i ostalim treponemskim bolestima kao o varijantama iste bolesti. Razlike u kliničkoj slici između infekcija uzrokovanih različitim sojevima treponema postoje zbog zemljopisnih i klimatskih varijacija i stupnja kulturnog razvoja populacija unutar različitih područja. Ukratko, pinta, frambezija, endemični sifilis i venerični sifilis smatraju se adaptacijskim odgovorima *T. pallidum* na promjene u okolišu, na kulturne razlike i kontakt koji se dogodio među različitim populacijama (1,2). Sifilitična obilježja bila su inspiracija i za mnoga umjetnička djela. Eduard Munch, Rembrandt i Picasso samo su neki od umjetnika koji su pronašli inspiraciju u ovom „velikom imitatoru“ (1). I neke poznate ličnosti bolovale su od sifilisa, kao npr. pisci Charles Baudelaire, Oscar Wilde, filozofi Friedrich Nietzsche i Arthur Schopenhauer, slikari Eduard Manet, Paul Gauguin, Vincent van Gogh i Goya, skladatelji Franz Schubert i Robert Schumann. Za kraj spominjem ruskog cara Ivana Groznog za kojeg se smatra kako je nadimak „Grozni“ dobio upravo zbog promjena u ponašanju uzrokovanih neurosifilisom (1).

Dugo se vremena nije znalo kako su spolno prenosive infekcije različiti klinički entiteti uzrokovani različitim uzročnicima. Tek su 1905. godine Fritz Schaudinn i Erich Hoffmann otkrili pravog uzročnika bolesti (4).

2. Sifilis

Sifilis (lues) je kronična zarazna bolest uzrokovana mikroorganizmom *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum* (*T. pallidum*). O načinima prenošenja i kliničkim manifestacijama zaraze povijesno su postojala različita mišljenja. Danas se zna, kako je rezervoar i izvor zaraze isključivo čovjek. Spiroheta *T. pallidum* je patogena isključivo za ljude. Najčešći način prenošenja je spolni kontakt, a infekcija se može prenijeti i transplacentarno, transfuzijom i slučajnom inokulacijom (3,5).

Sifilis danas nije jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, kao što je bio na kraju 19. i početkom 20. stoljeća, kada se pretpostavlja kako je čak 10% stanovništva Europe i Sjedinjenih Američkih Država bilo zaraženo (3). Sifilis je bio vodeći uzrok neuroloških i kardiovaskularnih bolesti među ljudima srednje dobi početkom 20. stoljeća. S ciljem zbrinjavanja zaraženih osnivane su i dermatovenerološke klinike s velikim brojem kreveta koje bi mogle primiti tako velik broj oboljelih (3). Prekretnicu u liječenju i zbrinjavanju osoba sa sifilisom označava 1943. godina, kada je John Mahoney objavio kako se sifilis može uspješno liječiti penicilinom (3). Posebne javnozdravstvene mjere usmjerene na edukaciju javnosti, kontrolu prostitucije, dijeljenje kondoma, kao i dostupnost terapije, dovele su do znatnog smanjenja incidencije sifilisa (3). Danas su najveći izazovi vezani za sifilis, koinfekcija HIV-om, te posljedice kongenitalne infekcije (3). Kao poseban problem to se pokazuje u siromašnijim područjima svijeta (6). U današnje vrijeme pratimo blagi porast zaraženih, a glavne razloge za ovakvu situaciju pronalazimo u porastu promiskuiteta, većim migracijama stanovništva, ovisnosti o drogama i pojavi HIV infekcije (5). Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO) u 2016. godini dijagnosticirano je 6 milijuna novih slučajeva sifilisa u svijetu (7). Uočeno je kako se incidencija sifilisa povećava periodično, svakih 10 do 15 godina (8), što se može pripisati trima čimbenicima. Prvo, neuspjehu u održavanju kontrole bolesti u populaciji, zatim rizičnim ponašanjem, i na kraju promjenama u imunitetu na razini populacije (6).

2.1 Prirodni tijek

U kliničkoj slici sifilisa razlikujemo tri stadija bolesti, primarni, sekundarni i tercijarni stadij. Između sekundarnog i tercijarnog stadija opisuje se latentni stadij, u kojem nema kliničkih znakova, a bolest je moguće otkriti jedino pozitivnim serološkim testovima (3,5). Uz tu podjelu, uobičajeno je govoriti o ranom i kasnom stadiju sifilisa. Europski centar za kontrolu bolesti (engl. European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) u rani sifilis svrstava sve manifestacije bolesti do kraja prve godine od infekcije, a u kasni sve nakon tog razdoblja (5,9). Prema WHO rani sifilis obuhvaća sve manifestacije bolesti do dvije godine nakon infekcije. Nakon tog razdoblja bolest se smatra kasnim sifilisom (5,9). Rani sifilis odnosi se na primarni, sekundarni i rani latentni stadij. Kasni sifilis odnosi se na kasni latentni stadij i tercijarni sifilis (5). Imunološki odgovor domaćina u ranom stadiju infekcije vrlo je važan čimbenik koji utječe na razvoj bolesti. Smatra se kako će više od 60% pacijenata i bez liječenja uspješno eliminirati infekciju i neće razviti druge manifestacije sifilisa osim primarnog afekta. Trećina osoba s neliječenom bolesti razviti će sekundarni stadij, a 10% tercijarni stadij bolesti (9).

2.2 Primarni stadij

Razdoblje inkubacije kreće se od 9 do 90 dana, prosječno 3 tjedna. Prenosi se spolnim kontaktom s osobom koja je u ranom stadiju bolesti. Mjesto ulaska su diskretna oštećenja kože ili sluznica (3,5). U iznimnom slučaju novorođenče može biti zaraženo prilikom prolaska kroz porođajni kanal, na sluznici kojeg se nalazi sifilitična lezija ili dojenjem, ukoliko se primarna lezija nalazi na bradavici dojke. *T. pallidum* vrlo je osjetljiva na isušivanje, promjene temperature, pH, te je prijenos preko predmeta gotovo nemoguć (3).

U slučaju prijenosa infekcije spolnim kontaktom na mjestu ulaska treponema nastaje primarni afekt, poznat kao *ulcus durum*. Progresija promjene do ulkusa prolazi faze od tamno crvene makule, preko inflamirane papule u čijem središtu nastaje bezbolni ulkus. Ulkus je oštro ograničen, iznad razine kože, induriranog ruba, okružen eritematoznom zonom (3,5). Dno ulkusa je nepurulentno, a na postranični pritisak iz ulkusa dobija se tzv. podražajni serum. Podražajni serum predstavlja serozni eksudat bogat treponemama (3). U 80% bolesnika prisutna je i regionalna limfadenopatija. *Ulcus durum* je najčešće lokaliziran na vanjskom spolovilu (glans penisa, koronarni sulkus, velike i male stidne usne). Ovisno o seksualnim navikama zaraženih, od ekstragenitalnih lezija najčešće su lokalizacije perianalna i rektalna regija, te sluznica usne šupljine. Papule i manje ulceracije često se i previde (3,5). Poseban oblik primarnog afekta je *oedema indurativum*, otekline koja kod žena najčešće nastaje na velikim usnama, a kod muškaraca na prepuciju. U slučaju prijenosa infekcije transplacentarnim

putem, transfuzijom ili inokulacijom primarni afekt izostaje. Taj se oblik bolesti naziva *sifilis d'emblee* (3). Neliječen *ulcus durum* spontano cijeli bez ožiljka kroz 1-6 tjedana. Primjenom terapije, lezije se počinju povlačiti unutar nekoliko dana, te promjena epitelizira kroz jedan do dva tjedna (3,5).

2.3 Sekundarni stadij

Sekundarni stadij posljedica je hematogenog i limfogenog širenja treponeme (3,5). Pojavljuje se 6-7 tjedana nakon primarne lezije, odnosno 9-10 tjedana od infekcije (3). U nekih bolesnika sekundarni stadij bude i prva klinička manifestacija sifilisa jer primarni stadij prođe nezamijećen. Simptomi sekundarnog sifilisa mogu oponašati različite dermatoze, pa je i sama bolest prema tome poznata kao „veliki imitator“ (5). U oko 80% slučajeva promjenama u sekundarnom stadiju sifilisa zahvaćena je koža i sluznice (3). Prije promjena na koži mogu se pojaviti i nespecifični simptomi (5). Egzantemi i enantemi (specifične promjene na koži i sluznicama koje se još nazivaju i sifilidi) diseminirani su i simetrično raspoređeni, te bogati treponemama. Sifilidi su različite morfologije, najčešće makulozni i makulopapulozni, dok se vezikulobulozne promjene viđaju samo u kongenitalnom sifilisu (3,5). Dijagnostički značajan je makulozni osip na dlanovima i tabanima (5). Poseban oblik papula koje se javljaju u vlažnim i intertriginoznim područjima su *condylomata lata*. Te se lezije smatraju najinfektivnijima, jer se kroz erodiranu površinu drenira tekućina bogata treponemama, a mogu perzistirati mjesecima (3). Mukozni sifilidi, plakovi sivkaste boje, koji se pojavljuju na sluznici usne šupljine, također su izuzetno bogati treponemama (3). Nakon regresije sifilitičnih lezija često zaostaju različite promjene poput hipopigmentacija i hiperpigmentacija, alopecije i promjena na noktima. Rijedak oblik sifilisa koji se pojavljuje u bolesnika s imunodeficijencijom je maligni sifilis. Karakterizira ga duboki ulkus, mekanih rubova, prekriven debelom krustom. Kod bolesnika s imunodeficijencijom limfadenopatija izostaje (3,5). Oko 40-50% bolesnika u sekundarnom stadiju imaju zahvaćen središnji živčani sustav. Zbog mogućnosti nastanka neurosifilisa ovim bolesnicima treba posvetiti dodatnu pozornost. (3). Osim promjena na koži i sluznicama, u sekundarnom stadiju sifilisa moguće su i brojne sistemske reakcije. Sifilitička angina, meningitis, glavobolja, povišena tjelesna temperatura, periferne neuropatije, artralgijske, subklinički periostitis, anoreksija, hepatitis, splenomegalija, erozivni gastritis, intersticijska plućna fibroza, gluhoća, poremećaji vida (3,5). Kod klinički nerazjašnjenih stanja, diferencijalno dijagnostički uvijek treba razmišljati o sifilisu kao o mogućoj dijagnozi.

2.4 Latentni stadij

Latentni stadij karakterizira odsutnost kliničkih manifestacija bolesti, zbog imunološkog odgovora organizma. Unatoč tome treponeme su aktivne i repliciraju se, a sama bolest dokazuje se pozitivnim serološkim testovima. Razlikujemo rani i kasni latentni stadij. Podjela na rani i kasni latentni sifilis bitna je zbog odluke o liječenju, i informiranja pacijenata i njihovih spolnih partnera o mogućnostima prijenosa infekcije (3). Prema studiji „Oslo Study of Untreated Syphilis“, 25% zaraženih, a neliječenih osoba sa sifilisom nakon završenog sekundarnog stadija bolesti, ponovno doživi neku od manifestacija sekundarnog sifilisa unutar jedne do dvije godine (6). U ranom latentnom stadiju bolest se može prenijeti spolnim kontaktom, dok je u kasnom latentnom stadiju mogućnost prijenosa infekcije znatno manja (3,5).

Kod nekih se osoba sifilis otkrije rutinskim serološkim pretragama u latentnom stadiju, npr. dobrovoljni darivatelji krvi. Neprepoznati primarni i sekundarni stadij sifilisa, ili korištenje antibiotika zbog neke druge indikacije može dovesti do ovakve situacije. Tako otkriveni sifilis se naziva *sifilis incognito* (5).

2.5 Tercijarni stadij

Tercijarni stadij sifilisa može se pojaviti s latencijom od samo nekoliko godina, pa i više od 20 godina (3,5). Danas je rijetka pojava i javlja se kod neliječenih ili neadekvatno liječenih bolesnika (5). Kliničke promjene tercijarnog stadija najizraženije su na koži i sluznicama, a od ostalih organa i organskih sustava najviše su zahvaćeni kardiovaskularni i središnji živčani sustav (3,5). Na koži i sluznicama promjene se pojavljuju u obliku tuberoznih i nodularnih sifilida i guma (5). U kardiovaskularnom sustavu se razvija granulomatozna upala medije, najčešće uzlazne aorte, koja dovodi do razvoja vrećaste aneurizme, te endarteritisa koronarnih arterija. Razvoj guma u kardiovaskularnom sustavu dovodi do poremećaja provođenja, a može dovesti i do ruptur papilarnih mišića (3,5). Neurosifilis se javlja u dva različita oblika. Meningovaskularni oblik, koji se razvija najčešće unutar razdoblja 5 do 10 godina od infekcije. Ova je manifestacija neurosifilisa najčešće klinički asimptomatska, ali praćena je abnormalnostima u likvoru (5). Drugi oblik neurosifilisa, parenhimatozni oblik, klinički se očituje kao *tabes dorsalis* ili progresivna paraliza (3,5).

2.6 Kongenitalni sifilis

Kongenitalni sifilis prikazan je još u VI. stoljeću na jednom arheološkom nalazu. To se danas smatra najstarijim umjetničkim prikazom kongenitalnog sifilisa (1).

Kongenitalni sifilis nastaje transplacentarnim prijenosom sa zaražene majke na fetus. Do prijenosa infekcije obično dolazi između 16. i 28. tjedna gestacije, ali može se dogoditi bilo kada tokom trudnoće (10). Ishod trudnoće ovisit će najviše o stadiju bolesti majke u vrijeme začeća, ili o gestacijskoj dobi fetusa u vrijeme infekcije majke. U kasnom stadiju bolesti, vjerojatnost prijenosa infekcije na fetus je manja, ali u ranom stadiju maternalne infekcije, u čak 80% trudnoća dolazi do infekcije fetusa (11). Neliječene ili neadekvatno liječene trudnice u primarnom ili sekundarnom stadiju, gotovo uvijek infekciju prenose na fetus (3,5). Osim transplacentarno, novorođenče se može zaraziti i u kontaktu s lezijom u vaginalnom kanalu tijekom porođaja, ili dojenjem, ukoliko se primarna lezija nalazi na bradavici dojke (3). Transplacentarnim prijenosom treponeme ulaze izravno u cirkulaciju, te u tom slučaju nema razvoja primarnog afekta. Novorođenče ne mora imati kliničkih manifestacija bolesti pri porođaju, a ukoliko se bolest ne dijagnosticira i ne liječi, simptomi se razvijaju unutar nekoliko tjedana do nekoliko godina života (3,5). Ishod transplacentarnog prijenosa infekcije s majke na dijete može rezultirati različitim neželjenim ishodima trudnoće kao što su pobačaj, mrtvorodenče, smrt novorođenčeta, IUGR, prerani porod, rođenje djeteta niske porođajne težine, kongenitalne anomalije (12,13). Neke su kliničke slike, poput Hutchinsonova trijasa dobro opisane prije mnogo godina (11). Kongenitalno stečeni sifilis dijeli se na rani i kasni stadij. Rani se dijagnosticira u prve dvije godine života. Klinički najznačajniji simptomi tog stadija su nazalni iscjedak (koji je izrazito bogat treponemama), te vezikulobulozne promjene na dlanovima i tabanima, koje su tipičan znak kongenitalnog sifilisa. Kasni kongenitalni sifilis karakteriziran je stigmama i aktivnim patološkim procesima. Stigme predstavljaju ožiljke nastale kao posljedica lezija u ranom kongenitalnom stadiju, ili su posljedica trajnog upalnog procesa (3). Kongenitalni sifilis je ozbiljna infekcija, koja se može prevenirati i eliminirati aktivnim traženjem zaraženih trudnica i njihovim liječenjem (10). Jedini način za prevenciju i detekciju kongenitalnog sifilisa je na vrijeme identificirati zaražene trudnice, rutinskim serološkim testiranjem koje obuhvaća sve trudnice (3,5). Smatra se kako je danas više novorođenčadi zaraženo sifilisom nego bilo kojom drugom kongenitalnom infekcijom, uključujući i zarazu virusom humane imunodeficijencije, te novorođenačkim tetanusom (14). Posljedice ove infekcije predstavljaju veliki teret za obitelj, ali i zajednicu i potrebna je veća osviještenost svih uključenih u zdravstveni sustav, kako bi se prijenos i širenje infekcije sveli na najnižu razinu. Probir trudnica na sifilis trebao bi postati ne samo zdravstveni, nego i politički prioritet svake države (15). Prenatalno testiranje i jedna doza benzatin penicilina G (BPG),

uspješno liječi infekciju i majke i fetusa, te sprječava neželjene ishode trudnoće (12,16). Unatoč naizgled jednostavnom pristupu eliminaciji kongenitalnog sifilisa, svijet još uvijek bilježi velik broj slučajeva te bolesti. Stigma koja prati bolest, te činjenica kako se mnogi neželjeni ishodi trudnoće u konačnici ne dovedu u vezu s infekcijom spirohetom *T. pallidum* (12), neki su od razloga zašto je bolest još uvijek značajan javnozdravstveni problem u svijetu. Ostale razloge možemo tražiti u neadekvatnom dijagnosticiranju i liječenju bolesti kod trudnica. BPG je jedina preporučena terapija za trudnice zaražene *T. pallidum* i jedini lijek koji može spriječiti prijenos infekcije sa trudnice na fetus. BPG može smanjiti rizik od rađanja mrtvorodenčeta za 82%, i smanjiti neonatalni mortalitet za 80% (17). Iako se lijek smatra nužnim od strane WHO, danas postoji manjak zaliha tog važnog lijeka u nekim zemljama. Situaciju dodatno komplicira i nedostatak oralne formulacije lijeka, te strah od mogućih nuspojava (alergijska reakcija na penicilin) i otpor intramuskularnom načinu primjene lijeka (12). Ne treba zaboraviti kako je to lijek kojemu je istekao patent, a proizvodnja injekcija za intramuskularnu primjenu je neekonomična, i s te strane nezanimljiva industriji koja se bavi proizvodnjom lijekova (17).

Probir trudnica, u nekim dijelovima svijeta predstavlja izazov za zdravstveni sustav. Klasični netreponemski i treponemski testovi koji se koriste u probiru i potvrdi infekcije sifilisa, zahtijevaju skupu laboratorijsku opremu i iskusno laboratorijsko osoblje (10), koje nažalost nije dostupno u manje razvijenijim sredinama. S druge strane, probir trudnica na infekciju *T. pallidum* smatra se jednom od najisplativijih zdravstvenih intervencija (15).

„Point-of-care“ testovi

Rješenje ovom problemu probira i dijagnostike mogli bi biti point-of-care (POC) testovi. POC testovi su testovi dostupni za dijagnostiku infektivnih bolesti koji se mogu izvoditi izvan laboratorija: uz krevet bolesnika, u ambulanti, savjetovalištu i ostalim nelaboratorijskim uvjetima. Ukratko, to je testiranje na mjestu gdje se pacijentu pruža skrb. POC testove ima smisla raditi samo ako rezultat testa utječe na odluku o daljnjem postupku s bolesnikom, kao što je u slučaju trudnice zaražene sifilisom (18). Time je omogućeno da trudnica u jednom posjetu bude testirana, a u slučaju pozitivnog testa, odmah i dobije odgovarajuću terapiju (15).

Zahtjevi koje moraju zadovoljiti POC testovi u engleskoj literaturi opisani su kraticom ASSURED (Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid, Equipment-free, Deliverable to end user). POC testovi su isplativiji za probir trudnica od laboratorijskih treponemskih i netreponemskih testova (19). I WHO je prepoznala vrijednost POC testova.

Iako je poznato kako transplacentarna infekcija *T. pallidum* uzrokuje više neonatalnih smrti od infekcije HIV-om (20), fokus je do sada većinom bio usmjeren na probir i dokazivanje HIV-a. Zato je od strane WHO 2007 g. pokrenuta inicijativa za globalnu eliminaciju i prevenciju

prijenosa infekcije s majke na dijete (prevention of mother-to-child transmission, MTCT) za HIV i sifilis (10). Procjenjuje se kako bi primjenom ovih testova bilo moguće pozitivno utjecati na više od 300000 neželjenih ishoda trudnoće godišnje (15). Jedno je istraživanje o čimbenicima koji pridonose pojavi kongenitalnog sifilisa, pokazalo kako je u 88% fetusa trudnica zaraženih sifilisom u periodu od 2010-2016 u New York-u, transplacentarni prijenos infekcije izbjegnut, zbog probira majki u ranom periodu trudnoće i učinkovito provedene terapije (21). Prema CDC smjernicama, sve bi trudnice trebale proći probir na sifilis pri prvom pregledu, i još se dodatno testirati između 28.-32. tjedna gestacije. Ukoliko postoje i dodatni faktori rizika, testiranje bi trebalo ponoviti neposredno prije ili po porodu (22).

2.7 Sifilis i HIV

Smatra se kako više od 50% bolesnika koji boluju od sifilisa istovremeno boluje od još jedne spolno prenosive bolesti (3,5). Najveću pozornost privlači koinfekcija sa virusom humane imunodeficijencije (5). U 2014 godini u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 40% osoba kojima je dijagnosticiran sifilis u ranoj fazi, bili su i HIV pozitivni. Unutar godinu dana 4% onih koji su u tom trenutku bili HIV negativni, postali su HIV pozitivni, a u razdoblju od 10 godina, u čak 20% HIV negativnih pacijenata dijagnosticiranih u ranom stadiju sifilisa, HIV status promijenjen je u pozitivan (6). Ove brojke ukazuju na to kako postoji preklapanje između ove dvije infekcije, što je i razumljivo, ako znamo kako sifilis povećava vjerojatnost transmisije HIV-a (8,23). Primarna je sifilitična afekcija, *ulcus durum*, bogata limfocitima, a upravo su limfociti primarni cilj virusa. Prema rezultatima PROUD studije recentno dijagnosticiran rani stadij sifilisa predstavlja rizik za stjecanje HIV infekcije (24). Koinfekcija mijenja kliničku sliku, tijekom odgovora na terapiju sifilisa. Atipična klinička slika, izostanak odgovora na terapiju, lues maligna, rana pojava neurosifilisa, abnormalnosti u serološkim testovima, mogu upućivati na koinfekciju (3). Iako postoje oprečna mišljenja o utjecaju HIV-a na testove za dijagnostiku sifilisa, sigurno je kako se s imunodeficijencijom gubi i sposobnost stvaranja protutijela. Koinfekcija sifilisa i HIV-a ne utječe čini se, toliko na razvoj teže kliničke slike u stadiju ranog sifilisa, dok za stadij kasnog sifilisa klinički podaci nedostaju. Praćenje pacijenata s koinfekcijom trebalo bi biti češće, a pogotovo ukoliko se radi o pacijentima kojima je broj CD4+ stanica niži od 350/mm³, i onima koji ne uzimaju antiretroviralnu terapiju (9).

Za vrijeme epidemije AIDS-a 80-tih godina prošlog stoljeća došlo je do povećanja broja oboljelih od sifilisa. Neurosifilis je ponovno počeo predstavljati sve veći problem. Imunodeficijencija nastala zbog HIV infekcije, znatno je utjecala i na mogućnost imunološkog sustava da se izbori protiv *T. pallidum* (25). No, svijest o ozbiljnosti infekcije i mogućim posljedicama dovela je do promjena u spolnom ponašanju, pa se broj oboljelih od sifilisa

smanjivao. Nova epidemija sifilisa koja se pojavila ranih devedesetih godina primarno je bila povezana s konzumiranjem droga i zahvatila je većinom osobe heteroseksualne orijentacije. No, već krajem devedesetih godina broj oboljelih od sifilisa u SAD-u znatno se smanjio te je postojala i mogućnost da se proglašuje eliminacija bolesti. Nada o mogućoj eliminaciji nažalost je izgubljena pojavom sve većeg broja slučajeva bolesti u populaciji muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (MSM) (8).

Prva poveznica sifilisa i MSM populacije pojavljuje se još 1950-ih godina u SAD (25). Ranih 1960-ih godina dvije klinike u Londonu objavljuju kako većina njihovih muških pacijenata u ranom stadiju sifilisa „priznaje“ kako su stupili u homoseksualne odnose (26). Naime, u to vrijeme pitanje homoseksualnosti, zapravo i nije bilo pitanje. Stupanje u spolni odnos s osobom istog spola nije bilo prihvaćeno. Kako je epidemija sifilisa postajala sve više koncentrirana među MSM populacijom, a broj oboljelih među muškarcima bio je mnogo veći nego među ženama, prepoznato je kako je takva vrsta spolnog ponašanja snažno povezana sa infekcijom (25). Danas se smatra kako od 2000 godine u Europi nema većeg grada koji ne bilježi povećanje broja muškaraca oboljelih od sifilisa. Najviše se radi o mlađim muškarcima homoseksualne spolne orijentacije (27). Zanimljivo u ovom novom pojavljivanju stare bolesti, jest to što se ponajviše javlja epidemijski, dok se ranije, sifilis u Europi dijagnosticirao uglavnom sporadično, najviše kod imigranata sa istoka i iz Afrike (28). Drugačija percepcija javnosti o homoseksualnosti, blaži stavovi prema zaraženima HIV-om i oboljelima od AIDS-a, te edukacija pojedinca o vlastitom spolnom ponašanju doveli su do promjena i u prijenosu spolno prenosivih bolesti. Odabir spolnog partnera na temelju poznavanja HIV statusa osobe, te prakticiranje specifične vrste spolnog odnosa ovisno o HIV statusu neki su od oblika promjene ponašanja koji smanjuju rizik od prijenosa HIV-a, ali incidencija drugih spolno prenosivih bolesti, uključujući sifilis, čak se povećava (25). Znatnu ulogu u tome imaju i ostali bihevioralni čimbenici, poput sve proširenijeg načina upoznavanja partnera na internetu i putem mobilnih aplikacija, upuštanje u spolni odnos sa seksualnim radnicima, otpor prema korištenju prezervativa, te uživanje u različitim vrstama droga, koje znatno utječu na ponašanje, smanjujući inhibiciju i povećavajući seksualni užitak (29). Na globalnoj razini stope sifilisa među ženama opadaju, a MSM populacija čini sve veći broj novih slučajeva sifilisa (25). Danas je sifilis vrlo raširen među MSM populacijom i pojedincima zaraženima HIV-om, a učestalost infekcije je u porastu. Mnoge infekcije ostaju okultne i asimptomatske, stoga je potrebno poboljšati *screening* među onima s najvećim rizikom, ne otkrivajući samo infekciju *T. pallidum*, nego i druge spolno prenosive infekcije koje se mogu liječiti (25).

3. Dijagnoza

Prilikom postavljanja dijagnoze sifilisa prvo je potrebno posumnjati na bolest, na temelju dobre anamneze i kliničke slike. *T. pallidum* ne može se uzgojiti na podlozi (3), ali može se uzgojiti inokulacijom uzorka u pokusnu životinju (6). Postupak se zove RIT (Rabbit Infectivity Test), te je najosjetljivija metoda za dokazivanje bakterije (3,5). Kako je postupak kultivacije bakterije zahtjevan i dugotrajan, ovaj se test koristi isključivo u referentnim znanstveno-istraživačkim laboratorijima, a za dokazivanje infekcije u kliničkoj praksi koristimo druge, direktne i indirektne metode.

3.1 Direktne metode

U direktne metode ubrajamo mikroskopiranje u tamnom polju, metodu direktne fluorescencije, imunohistokemiju, hibridizaciju u tkivu, Warthin-Stary bojanje, PCR, te u rijetkim slučajevima patohistološku analizu. (3,9,30).

Mikroskopiranje u tamnom polju

Iz lezija bogatih treponemama (npr. *ulcus durum*, *condylomata lata*) pretragom u tamnom polju mikroskopa, *T. pallidum* ima karakterističan izgled i pokretljivost (3,5). Uvijek treba misliti na moguću prisutnost nepatogenih spiroheta, pogotovo u slučaju uzimanja uzoraka iz usne šupljine ili sluznice analne regije. Negativan rezultat ne isključuje dijagnozu sifilisa (3,9).

Direktna fluorescencija

Ova metoda ne zahtjeva svježe preparate, a prednost joj je što može razlikovati patogene od nepatogenih treponema (3).

PCR

Tehnika PCR ima prednost ako se uzorci uzimaju iz usne šupljine ili iz analne regije, gdje se često nađe kontaminacija s komenzalnim treponemama (9). Molekularne metode su osjetljivije i specifičnije u odnosu na sve druge metode detekcije bakterijskih infekcija. Mogu detektirati već i male količine bakterija (3). Osim PCR-om, u dobro opremljenim laboratorijima moguće je učiniti DNA sekvencioniranje i tipizaciju pomoću RFLP. Ove metode ne koriste se u kliničkoj praksi, već za znanstvena istraživanja (9).

3.2 Indirektne metode

Osim direktnih metoda dokazivanja, postoje i indirektne metode u koje ubrajamo specifične i nespecifične serološke pretrage (3,9,22,30). U nijednoj infektivnoj bolesti, serologija nema takav značaj kao u otkrivanju i praćenju sifilisa (3,5). Danas su serološke metode najčešće korištene metode za otkrivanje, dijagnosticiranje i praćenje učinka terapije (6). Kao što je već navedeno, razlikujemo netreponemske (nespecifične) i treponemske (specifične) serološke testove, ovisno o vrsti antigena koji se koristi.

3.2.1 Netreponemski (nespecifični) testovi

U netreponemskim testovima kao antigeni se koriste kardiolipin, lecitin i kolesterol (3,9). Ovi testovi postaju pozitivni oko 6 tjedana nakon infekcije. Titar netreponemskih testova je u korelaciji s aktivnošću bolesti. Zbog toga se ovi testovi koriste u praćenju aktivnosti bolesti i učinka terapije (9). Najpoznatiji netreponemski testovi koji se danas koriste su VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR (Rapid Plasma Reagin test) i TRUST test (Toluidin Red Unheated Serum Test) (3,9,22).

VDRL test

Test dokazuje protutijela u serumu ili likvoru. Uzorak seruma ili likvora se inkubira s antigenom, i promatra se stvaranje flokula, a rezultat se očitava svjetlosnim mikroskopom (3). Test postaje pozitivan 4-5 tjedana od infekcije. U sekundarnom stadiju sifilisa, zbog visokog titra protutijela, rezultat može biti i lažno negativan, zbog nemogućnosti stvaranja kompleksa antigen-protutijelo potrebnog za vizualizaciju. Ovaj se fenomen naziva „prozonski fenomen“ (3,5). Test je brz, jeftin, jednostavan za izvođenje i standardiziran u cijelom svijetu, što je važno radi usporedivosti rezultata (3).

RPR test

Test se koristi ukoliko postoji potreba za obradom velikog broja seruma. Dokazuje protulipidna protutijela, a rezultati se mogu očitati i bez korištenja mikroskopa. Test nije pogodan za otkrivanje protutijela u likvoru (3,5).

3.2.2 Treponemski (specifični) testovi

Treponemski testovi koriste rekombinantne treponemske antigene, ili cijele treponeme (9). Postaju pozitivni 3-4 tjedna nakon infekcije, a kod većine osoba ostaju pozitivni cijeli život. Ovi

se testovi ne koriste u praćenju aktivnosti bolesti niti učinka terapije (6). Razlog tome je činjenica da ne mogu razlikovati aktivnu i prošlu infekciju (3). S druge strane, treponemski testovi su visoko osjetljivi i omogućavaju nam otkrivanje vrlo malog broja protutijela. Koristimo ih za potvrđivanje infekcije treponemom (3,5). Treponemski testovi su: TPHA (*T. pallidum* Haemagglutination test), MHA-TP (Micro-Haemagglutination Assay for *T. pallidum*), TPPA (*T. pallidum* Passive Particle Agglutination test), FTA-ABS test (Fluorescent Treponemal Antibody absorption test), EIA (Treponemal Enzyme Immunoassay), CIA (Chemiluminescence Immunoassay), IgG imunoblot test za *T. pallidum*.

TPHA test

Testom se dokazuju protutijela na *T. pallidum* u serumu bolesnika, metodom hemaglutinacije s ovčjim eritrocitima (3,5). Test je jednostavan za izvođenje i pomoću njega se može obraditi veliki broj uzoraka. Postaje pozitivan 4 tjedna nakon infekcije, a ostaje pozitivan i nakon pravilno provedene terapije. Do lažno pozitivnih rezultata može doći zbog križne reakcije s *Borrelia burgdorferi*, nekim virusnim infekcijama, kod osoba s autoimunim bolestima vezivnog tkiva i u trudnoći (3).

FTA-ABS test

Iz seruma osobe za koju postoji sumnja na infekciju sifilisom, prvo se apsorbiraju nespecifični treponemski antigeni (ABS). Zatim se dodaju spirohete, koje služe kako antigeni, za koje će se vezati protutijela ukoliko postoje u serumu. U trećem koraku dodaju se FITC-om označena protutijela na ljudske imunoglobuline, koja će se vezati za stvoreni kompleks antigen-protutijelo. Rezultat se očitava pomoću fluorescentnog mikroskopa. Ukoliko je test pozitivan jednom, takav ostaje i do kraja života (3).

Specifični anti-T. pallidum IgM testovi

Ovi se testovi koriste za dokazivanje infekcije kod novorođenčadi i u pretragama CSL, kod sumnje na neurosifilis (9). Testovi su: EIA/IgM, FTA ABS (IgM) test, IgM-imunoblot za *T. pallidum* (3,9).

FTA-ABS (IgM) test

Ovaj test je visoko specifičan i koristi se u dijagnosticiranju kongenitalnog sifilisa (9). Dokazuje IgM protutijela u serumu novorođenčeta, a kako su protutijela klase IgM prevelika da bi prošla kroz posteljичnu barijeru, njihov je dokaz u serumu znak aktivne infekcije novorođenčeta (3).

Osim za dijagnostiku kongenitalnog sifilisa, test se koristi i za diferencijaciju nejasnih slučajeva, te praćenje aktivnosti bolesti (3,5).

Uz postojeće smjernice za dijagnostiku sifilisa, dijagnostički se algoritmi prilagođavaju aktualnim prilikama u pojedinim zemljama. Testove koje koristimo u dijagnostici tako svrstavamo u tri različite kategorije: testovi otkrivanja, testovi potvrđivanja i testovi za praćenje aktivnosti bolesti (3,5).

U testove otkrivanja uvršteni su jedan treponemski (specifični) i jedan netreponemski (nespecifični), najčešće VDRL i TPHA testovi. Ako su testovi otkrivanja pozitivni, rade se potvrdni testovi. Kao potvrdni testovi najčešće se koriste IgM i IgG FTA-ABS i kvantitativni VDRL (3,5). Za praćenje aktivnosti bolesti prati se titar VDRL testa (5).

3.3 Probir

Iako u svijetu postoje različite sheme za otkrivanje bolesti, danas je opće prihvaćeno da se u testove otkrivanja uvrsti jedan netreponemski i jedan treponemski test (3). Rutinsko testiranje na sifilis provodi se kod trudnica, darivatelja krvi, krvnih derivata ili solidnih organa, te kod osoba koje spadaju u rizične skupine. To su osobe kojima je recentno dijagnosticirana spolno prenosiva bolest, MSM populacija, osobe rizičnog spolnog ponašanja, HIV pozitivni, osobe pozitivne na hepatitis B i hepatitis C, te kod sumnje na neurosifilis (9).

3.4 Potvrdni testovi

Ako se kao testovi otkrivanja koriste jedan netreponemski i jedan treponemski test, radi se kvantitativni NTT, čiji nam titar govori o aktivnosti bolesti. Ako se radi o vrlo ranoj infekciji, NTT može biti i negativan, i u tom slučaju u potvrdne testove uključujemo EIA/CIA test, kako bismo isključili mogućnost lažno pozitivnog TT (9).

3.5 Neurosifilis

Dijagnoza neurosifilisa postavlja se kombinacijom pregleda cerebrospinalnog likvora, seroloških pretraga seruma i na temelju kliničkih znakova i simptoma. Klinički pregled uključuje neurološki status, oftalmološki pregled i pregled sluha (9).

Kod osobe sa simptomima i znakovima infekcije središnjeg živčanog sustava pozitivan VDRL test likvora dovoljan je za dijagnozu. U slučaju negativnog VDRL testa u likvoru, a ukoliko osoba ima simptome i znakove infekcije SŽS, u razmatranje se uzima broj stanica i proteini u

likvoru. U takvim slučajevima korisno je napraviti FTA-ABS test na uzorku likvora (6). U slučaju negativnog rezultata FTA-ABS testa, a pogotovo kod osoba s ne tako jasnim simptomima, dijagnoza neurosifilisa malo je vjerojatna.

3.6 Kardiovaskularni sifilis

Kod pacijenata sa insuficijencijom aornih zalistaka, ili aneurizmom torakalne aorte trebalo bi napraviti testiranje na sifilis (9).

3.7 Okularni sifilis i gluhoća

Pacijenti koji se prezentiraju neobjašnjivim i iznenadnim gubitkom sluha ili vida, trebali bi se testirati na sifilis (9).

4. Terapija

U terapiji sifilisa od njegova otkrića do danas pratimo različite neuspješne i manje uspješne pokušaje liječenja. Kako se bolest često povezuje s otkrićem američkog kontinenta, prvi su pokušaji terapije uključivali mnogobrojne nove biljke koje su u to vrijeme Europi bile nepoznate. Tako se za liječenje neko vrijeme koristilo ulje drveta gvajak (lat. *Guaiacum Officinale*). Paracelzijus je bio pobornik liječenja živom, koja se tada koristila kao lijek i za neke druge bolesti (31). Nakon žive u terapiji su se koristile soli bizmuta (1). Ovakvi su terapijski režimi, nažalost u mnogim slučajevima imali više negativnih posljedica na zdravlje od same zaraze *T. pallidum*. Prvi učinkoviti lijek u terapiji sifilisa, salvarsan, otkrio je Paul Ehrlich. On je za svoje otkriće 1908. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu (1). Bilo je to prvi put u povijesti medicine kako je dokazano da specifična kemijska tvar djeluje na specifični mikroorganizam (32). Julius Wagner Ritter von Jauregg, austrijski liječnik proučavao je i istraživao liječenje mentalnih bolesti uz pomoću vrućice. Tako je 1917. godine cijepio oboljele od neurosifilisa, parazitima uzročnicima malarije, kako bi inducirao pojavu povišene tjelesne temperature. Terapija se pokazala uspješnom. I on je za svoje otkriće dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu, 1927. godine (1). Najznačajniji lijek u liječenju sifilisa otkrio je Alexander Fleming 1928. godine (1). Penicilin se koristi u terapiji sifilisa od 1943. godine, i ostao je lijek izbora za infekciju *T. pallidum*, neovisno o stadiju bolesti sve do danas (5,22). Cilj terapije je spriječiti prijenos uzročnika i pojavu kasnih komplikacija bolesti (3). Vrsta preparata, doza i duljina primjene ovisi o stadiju bolesti (22). Treponemicidna razina penicilina iznosi 0.018 mg/l, a cilj primjene terapije je postići takvu razinu penicilina u krvi kroz 7-10 dana kako bi se pokrilo razdoblje od nekoliko ciklusa dioba bakterije (*T. pallidum* ima ciklus diobe od 30-33 sata) (9,11). U kasnijim stadijima sifilisa (u kasnom latentnom stadiju, tercijarnom sifilisu i sifilisu nepoznate duljine trajanja) diobe su sporije, te je potrebno primijeniti terapiju kroz duži period (9). Vrsta preparata je bitna, jer uzročnik može biti na nekim teško dostupnim mjestima, do kojih neke forme penicilina ne mogu prodrijeti (22). *T. pallidum* ne pokazuje rezistenciju na penicilin (3), a lijek ima sposobnost dobrog prodiranja u sve tjelesne tekućine i prelazi posteljičnu barijeru (5).

4.1 Primarni i sekundarni stadij

U primarnom i sekundarnom stadiju sifilisa, kod odraslih pacijenata, prva linija terapije prema svim smjernicama je intramuskularna primjena, 2,4 milijuna i.j. dugodjelujućeg BPG-a jednokratno (3,22). Druga linija terapije, prema ECDC smjernicama, je prokain penicilin u dozi od 600.000 i.j., 10 do 14 uzastopnih dana (9). Kod djece, doza je 50.000 i.j./kg, do doze za

odrasle osobe. Ukoliko je trajanje infekcije nepoznato, ili se radi o osobi u kasnom stadiju bolesti, lijek izbora je također dugodjelujući BPG, 2,4 milijuna i.j. tjedno, tri uzastopna tjedna, ili prokain penicilin 1,2 milijuna i.j. dnevno, kroz 21 dan (22).

Praćenje u primarnom i sekundarnom stadiju

Djelotvornost terapije, osim povlačenjem kliničkih simptoma, potrebno je pratiti i serološki. Prema smjernicama CDC-a, kliničku i serološku evaluaciju potrebno je učiniti 6 i 12 mjeseci nakon provedene terapije. U slučaju potrebe, praćenje se može provoditi i u kraćim vremenskim intervalima (22). Prema smjernicama ECDC-a, nakon 1, 3, 6, 12 mjeseci, a zatim jednom godišnje, provodi se jedan netreponemski, i jedan treponemski test uz kliničku reevaluaciju (3,9). Procjenjivanje uspjeha terapije na temelju serologije može biti izazovno. Serološki odgovor na terapiju ovisi o raznim faktorima, kao o stadiju sifilisa u kojem je započeto liječenje, te o početnom titru protutijela u netreponemskim testovima (22). Netreponemski testovi u oko 50% bolesnika i nakon provedene terapije ostaju pozitivni u niskom titru. Osobe koje su ranije liječene mogu pokazivati sporiji pad titra protutijela. Danas se smatra kako ovakva situacija ne označava neuspjeh terapije ili reinfekciju. Terapija se ponavlja u slučajevima kada klinička slika perzistira, ili se ponovno pojave simptomi nakon prethodne regresije bolesti, te ukoliko dođe do četverostrukog, ili više porasta titra u netreponemskim testovima, ili je titar protutijela visok i godinu dana od završene terapije (3). Kao mjera predostrožnosti, u ovakvim su slučajevima potrebne češće kontrole, testiranje na HIV i pregled likvora, jer je poznato kako neuspjeh u terapiji može biti i znak neprepoznate infekcije SŽS (22).

4.2 Latentni stadij

Osobe u latentnom stadiju liječe se ovisno o dobi i o vremenu trajanja infekcije. Kod odraslih osoba u ranom latentnom stadiju sifilisa preporučena terapija prema svim smjernicama je jednokratna primjena BPG-a u dozi od 2,4 milijuna i.j. im.. U kasnom latentnom stadiju, ili u latentnom stadiju nepoznate duljine ukupna doza BPG-a iznosi 7,2 milijuna i.j., podijeljeno u 3 jednake doze s razmakom od tjedan dana (9,22). Prema smjernicama ECDC-a druga linija terapije, ukoliko BPG nije dostupan je prokain penicilin u dozi od 600.000 i.j. im. kroz 17 do 21 dan (9). Prema smjernicama CDC-a. izbor lijeka kod djece je isti, ali doze su drugačije. U ranom latentnom stadiju sifilisa za djecu je preporučena doza od 50.000 i.j./kg im. jednokratno, a u kasnom latentnom stadiju, ili u latentnom stadiju nepoznate duljine trajanja, lijek izbora je BPG u dozi od 50.000 i.j./kg im, do odrasle doze; jednom tjedno kroz 3 tjedna (22).

Kako režim liječenja u latentnom stadiju uključuje doze koje se primjenjuju tjedno, postavlja se pitanje, što s onim pacijentima koji propuste na vrijeme uzeti terapiju. Prema kliničkim iskustvima, razmak od 10 do 14 dana između dvije terapijske doze je prihvatljiv, dok farmakološki podaci pokazuju kako razmak između pojedinih doza ipak ne bi trebao biti veći od 7 do 9 dana. U slučaju da pacijent propusti terapiju, više od navedenih preporuka, s terapijom treba krenuti ispočetka. Kod trudnica svaka propuštena doza, znači i započinjanje terapije ispočetka (22)

Praćenje u latentnom stadiju

U latentnom stadiju sifilisa, netreponemske testove se preporuča napraviti s razmakom od 6, 12 i 24 mjeseca od provedene terapije.

4.3 Tercijarni stadij sifilisa

Osobe koje nisu alergične na penicilin i ne pokazuju znakove i simptome infekcije SŽS, liječe se BPG-om u ukupnoj dozi od 7,2 milijuna i.j., im., podijeljeno u 3 jednake doze s razmakom od sedam dana (3,22). Terapijski principi liječenja neurosifilisa navedeni su posebno.

4.4 Neurosifilis

Ukoliko postoji sumnja na neurosifilis, terapija je intezivirana. Prema smjernicama CDC-a i ECDC-a, lijek izbora je vodena otopina penicilina G, primijenjena intravenski, u većim dozama i kroz duže vrijeme. Doze su od 18 do 24 milijuna i.j. dnevno, podijeljeno na 3 do 4 milijuna i.j. u jednoj dozi, svaka četiri sata, 10 do 14 dana uzastopno. Alternativno, kod pacijenata s neurosifilisom može se primijeniti i drugačiji režim terapije, ukoliko je sigurno kako će se pacijent strogo pridržavati uputa. Taj režim uključuje intramuskularne injekcije prokain penicilina G, u dozi od 2,4 milijuna i.j. dnevno, uz oralni probenecid 500 mg 4 puta na dan, kroz 10 do 14 dana uzastopno (9,22).

Praćenje pacijenata s neurosifilisom

Broj leukocita u cerebrospinalnom likvoru najosjetljivija je metoda za praćenje uspjeha terapije. Pregled likvora potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci od početka terapije (22).

4.5 Terapija spolnog partnera

Kako je vrijeme inkubacije do 90 dana, svi spolni partneri osobe u primarnom, sekundarnom i ranom latentnom stadiju unatrag zadnja tri mjeseca, trebali bi biti obaviješteni o mogućnosti infekcije. Osobe u kasnom latentnom i tercijarnom stadiju sifilisa, trebale bi informirati sve partnere unatrag zadnje 2 godine (9).

Prema smjernicama CDC-a, osobe koje su bile u spolnom kontaktu s osobom kojoj je dijagnosticiran primarni, sekundarni ili rani stadij sifilisa unutar 90 dana, trebale bi dobiti terapiju za rani stadij sifilisa, čak i ukoliko su serološki testovi negativni. Osobe koje su bile u spolnom kontaktu s osobom kojoj je dijagnosticiran primarni, sekundarni ili rani stadij sifilisa prije više od 90 dana, trebaju primiti terapiju za rani stadij sifilisa ukoliko nema mogućnosti za serološko testiranje, ili je vjerojatnost da će se osoba odazvati na kontrolu mala. Ukoliko su serološki testovi učinjeni i negativni, terapija nije potrebna. Ukoliko su serološki testovi pozitivni, terapija se daje prema kliničkoj i serološkoj evaluaciji pacijenta. U nekim se populacijama preporuča i terapija spolnog partnera osobe u kasnom latentnom stadiju sifilisa s visokim titrom protutijela u NTT. Osobe koje su u monogamnoj vezi s partnerom u kasnom latentnom stadiju sifilisa, trebale bi se testirati i postupiti prema rezultatima testa (22).

4.6 Preosjetljivost na penicilin

U slučaju preosjetljivosti na penicilin, lijek izbora je doksiciklin, eritromicin ili ceftriakson. Malo je dokaza o uspjehu alternativnih terapijskih izbora u primarnom i sekundarnom stadiju sifilisa. Kao terapija izbora u tom se slučaju preporuča doksiciklin u dozi od 2x100 mg na dan, kroz 14 dana, ili tetraciklini u dozi od 4x500 mg na dan, kroz 14 dana. Postoje kliničke studije koje podupiru primjenu ceftriaksona, ali nema točnih preporuka o dozi i trajanju primjene lijeka. Neuspjeh makrolida u liječenju sifilisa opisan je u literaturi. Dramatično povećanje rezistencije na makrolide posljedica je širenja rezistentnih sojeva, posebice u razvijenim zemljama. Makrolidi se ne bi trebali koristiti kao terapija izbora, osim u slučaju dokumentirane alergije na penicilin i neuspjeha liječenja oralnim dozama doksiciklina. Ukoliko se radi o latentnom sifilisu, alternativa su doksiciklin u dozi od 2x100 mg na dan, ili tetraciklin u dozi od 4x500 mg na dan, kroz 28 dana. Kao i u slučaju primarnog i sekundarnog stadija, doze i trajanje terapije ceftriaksonom, nisu definirane, iako bi prema svojim farmakološkim svojstvima ceftriakson trebao biti učinkovit. Učinkovitost alternativne terapije kod osoba koje imaju istovremeno i HIV nije poznata, te se svima s koinfekcijom preporuča terapija penicilinom (9,22).

Za liječenje neurosifilisa, kongenitalnog sifilisa i sifilisa kod trudnica nema alternative penicilinu u terapiji (22). Desenzibilizacija se preporuča i osobama za koje se vjeruje kako neće pokazati

suradljivost u uzimanju propisane alternativne terapije. Ako nema drugih terapijskih mogućnosti, potrebno je provesti postupak desenzibilizacije (22). Postupkom desenzibilizacije privremeno se stvara imunološka tolerancija na penicilin. Tolerancija je prisutna samo za vrijeme provođenja desenzibilizacije i nije trajni način postizanja imunološke tolerancije. Ponovna primjena penicilina kod ovih će osoba izazvati IgE posredovanu reakciju preosjetljivosti, a klinička slika može varirati u rasponu od urtikarije, pa sve do životno ugrožavajuće anafilaktične reakcije (33).

Danas se smatra kako je alergija na penicilin jedna od najčešće prijavljivanih neželjenih reakcija na lijekove. Pitanje je, koliko se zaista radi o alergijskoj reakciji, budući se mnoge ne alergijske nuspojave antibiotika pripisuju alergijskoj reakciji. Krivo postavljena dijagnoza alergije na penicilin rezultira liječenjem antibiotikom koji je manje učinkovit ili toksičniji. Anamnestički podatak se ne smatra vjerodostojnim načinom dijagnosticiranja alergije na penicilin, te je potrebno provesti alergološko testiranje kod osoba za koje postoji sumnja na alergiju, a nalaze se u situaciji u kojoj ne postoji mogućnost primjene alternativnog antibiotika. Kožni alergijski testovi su najbrža i najosjetljivija metoda utvrđivanja alergije na penicilin. Testiranje se sastoji od epikutanog, prick testa, a u slučaju da je on negativan i intradermalnog testa. Pozitivan kožni test rezultat je aktivacije mastocita i očituje se kao prolazna reakcija kože, u obliku eritema ili urtike. Potvrđuje postojanje specifičnih IgE protutijela, i osobama s pozitivnim kožnim testom preporučuje se izbjegavanje svih vrsta penicilina. U slučaju da kožni test nije dostupan, ili su rezultati negativni, potrebno je potvrditi da pacijent nije alergičan provokacijskim testom. Provokacijski test provodi se oralnom ili parenteralnom primjenom penicilina (33).

4.7 Koinfekcija HIV-om

Interpretacija seroloških treponemskih i netreponemskih testova za osobe inficirane HIV-om jednaka je kao i za osobe koje nisu HIV pozitivne. U nekim su slučajevima uočeni neobični serološki odgovori, poput višeg titra protutijela nakon terapije, lažno negativnih rezultata, odgođene serološke reakcije na terapiju (9,22).

Osobe s koinfekcijom u ranom stadiju u povećanom su riziku od neuroloških komplikacija (8). Iako treba znati kako su abnormalni nalazi u likvoru česti kod osoba inficiranih HIV-om, neovisno o infekciji sifilisom. Ukoliko je pacijent bez znakova i simptoma bolesti SŽS-a, ne preporuča se raditi pregled likvora. (9). U primarnom i sekundarnom stadiju sifilisa osoba koja je HIV pozitivna prima istu terapiju kao i HIV negativne osobe. Ne postoje dobre dugoročne studije koje su pokazale drugačije i danas se smatra kako je režim primjene terapije kod osoba zaraženih HIV-om jednak kao i kod onih bez koinfekcije. U toj se situaciji svakako preporučaju

češće kontrole, i korištenje antiretroviralne terapije, za koju se zna kako poboljšava stanje zaraženih osoba (9,22). Klinička i serološka reevaluacija ovih pacijenata preporuča se učiniti nakon 3, 6, 9, 12 i 24 mjeseca po provedenoj terapiji. Ukoliko se na kontrolnim pregledima utvrdi kako je odgovor na terapiju nezadovoljavajući, potrebno je učiniti pregled likvora, i evaluaciju na neurosifilis. U slučaju da i nakon pregleda, ne nalazimo znakove koji bi upućivali na neurosifilis, preporuča se ponoviti terapiju BPG-om 2,4 milijuna i.j. im. tjedno, kroz 3 tjedna. Iako se i nakon ponovljenog liječenja može dogoditi da serološki testovi ne pokazuju značajan pad titra, optimalno rješenje u toj situaciji bili bi češći klinički pregledi i serološka testiranja. U slučaju preosjetljivosti na penicilin, u primarnom i sekundarnom stadiju sifilisa terapija je ista kao i kod osoba koje su HIV negativne. Ako postoji sumnja da će pacijent slijediti upute i pridržavati se preporučene terapije, najbolje je provesti desenzibilizaciju (22). U ranom latentnom stadiju kod HIV pozitivnih osoba, terapija je BPG, u dozi od 2,4 milijuna i.j. im. jednokratno, a u kasnom latentnom stadiju lijek izbora je isti, BPG u ukupnoj dozi od 7,2 milijuna i.j. im., podijeljeno u 3 doze, s razmakom od tjedan dana (9,22). Kod ovih se pacijenata kontrole rade nakon 6, 12, 18 i 24 mjeseca od provedene terapije. Ukoliko se na kontrolnim pregledima utvrdi kako je odgovor na terapiju nezadovoljavajući, a u slučaju da i nakon pregleda, ne nalazimo znakove koji bi upućivali na neurosifilis, preporuča se ponoviti terapiju. Iako se i nakon ponovljenog liječenja može dogoditi da serološki testovi ne pokazuju značajan pad titra, optimalno rješenje su češći klinički pregledi i serološka testiranja kao i u slučaju primarnog i sekundarnog stadija (22).

4.8 Trudnice

Sve trudnice trebaju primiti terapiju penicilinom, pri čemu doziranje i trajanje terapije ovisi o stadiju bolesti (9,22). U slučaju preosjetljivosti trudnice na penicilin, u obzir dolazi jedino desenzibilizacija (9). Doksiciklin i tetraciklini su kontraindicirani kod trudnica, a azitromicin ili eritromicin ne mogu izliječiti infekciju ploda jer ne prolaze posteljичnu barijeru.

Trudnice sa sifilisom, koje istovremeno imaju i HIV, imaju veću vjerojatnost prijenosa HIV-a na fetus, jer infekcija spirohetom dovodi do upale posteljичnih resica I u tom slučaju jedina terapija izbora je penicilin (22).

4.9 Kongenitalni sifilis

Serološka dijagnoza kongenitalnog sifilisa je otežana činjenicom da majčina protutijela klase IgG prelaze posteljичnu barijeru, i otežavaju interpretaciju seroloških treponemskih i netreponemskih testova kod novorođenčeta (22).

Prema smjernicama CDC-a, opisani su algoritmi postupanja u različitim situacijama u slučaju da majka ima pozitivne netreponemske serološke testove na sifilis. Ukoliko je dokazana ili postoji visoka vjerojatnost kongenitalne infekcije djeteta lijek izbora i način primjene je sljedeći. Vodena otopina kristalnog penicilina G, u dozi od 100.000 do 150.000 i.j./kg/dan, iv., kroz 10 dana ili prokain penicilin, u dozi od 50.000 i.j./kg/dozi primijenjen im. kroz 10 dana uzastopno. Kod novorođenčadi kod kojih je inicijalna evaluacija pokazala abnormalnosti u likvoru, preporuča se ponovljena analiza likvora svakih 6 mjeseci, sve dok se vrijednosti ne normaliziraju. Ukoliko se propusti neka od doza, terapija se mora započeti ispočetka. Drugi lijekovi osim penicilina nemaju dokazanu učinkovitost.

U slučaju da se radi o vjerojatnoj kongenitalnoj infekciji, odluka o terapijskom režimu ponajviše ovisi o evaluaciji likvora, terapijskom statusu majke, te o vjerojatnosti odaziva na kontrolne preglede. Lijek izbora je vodena otopina kristalnog penicilina G, u dozi od 100.000 do 150.000 i.j./kg/dan, iv. Drugi lijek izbora je prokain penicilin G, a jednokratna primjena BPG-a moguća je jedino u slučaju da su netreponemski testovi novorođenčeta nereaktivni i vjerojatnost neliječene infekcije majke je mala. U tom slučaju BPG se daje jednokratno u dozi od 50.000 i.j./kg im..

Ukoliko je vjerojatnost za kongenitalni sifilis mala, a novorođenče je bez kliničkih znakova infekcije i s titrom netreponemskih testova u serumu jednakim ili četiri puta nižim nego u majke, a majka je adekvatno liječena tokom trudnoće i primila je terapiju više od 4 tjedna prije poroda i nema kliničkih znakova relapsa ili reinfekcije, lijek izbora je BPG u dozi od 50.000 i.j./kg im. jednokratno.

Ako kongenitalni sifilis nije vjerojatan i novorođenče je bez kliničkih znakova infekcije i s titrom netreponemskih testova u serumu jednakim ili četiri puta nižim nego u majke, a majka je adekvatno liječena prije trudnoće i titar protutijela u majčinom serumu je bio nizak i stabilan prije i tokom trudnoće, terapija nije potrebna. Novorođenčad s reaktivnim netreponemskim testovima treba biti redovito serološki praćena. Ukoliko je vjerojatnost da će se majka s djetetom odazvati na preporučene serološke kontrolne mala, može se primijeniti BPG u dozi od 50.000 i.j./kg im. jednokratno (22).

Sva novorođenčad s reaktivnim netreponemskim testovima treba biti klinički pregledana i ponoviti serološke testove, svaka 2 do 3 mjeseca, dok testovi ne postanu nereaktivni. Kod novorođenčadi koja nisu liječena, jer je vjerojatnost da imaju kongenitalni sifilis bila mala, očekuje se kako će serološki testovi postati negativni unutar 6 mjeseci, što bi bih značilo kako je pozitivan rezultat netreponemskih testova bio znak pasivnog prijenosa majčinih IgG protutijela. U tom slučaju nikakva daljnja evaluacija, ni terapija nije potrebna (22). Kod novorođenčadi koja su primila terapiju, a titar netreponemskih testova ostao je pozitivan i

nakon 6-12 mjeseci, potrebna je reevaluacija i dodatni pregled likvora, te moguće i dodatna terapija. Novorođenčad koja su po rođenju imala nereaktivne netreponemske testove, a majka je imala pozitivne, ponovno se testira za 3 mjeseca. U slučaju alergije na penicilin, jedina je opcija desenzibilizacija. Sve druge terapijske opcije nemaju dokazanu učinkovitost kod djece. Ukoliko vodena otopina kristalnog penicilina G nije dostupna, lijek izbora je prokain penicilin (22).

4.10 Neželjene reakcije na terapiju

4.10.1 Jarisch-Herxheimer-ova reakcija

Jarisch-Herxheimerova reakcija je akutna febrilna reakcija, praćena općim algičkim simptomima, zimicom, hiperventilacijom, limfadenopatijom i faringitisom (3,5,34). Javlja se kao odgovor na terapiju, najčešće unutar prva dva sata od primjene penicilina u ranom stadiju sifilisa (9). Spontano se povlači unutar 24 sata (6). Obično ne predstavlja životno ugrožavajuće stanje, osim ukoliko nije praćena neurološkim simptomima, ili se radi o trudnici i novorođenom djetetu (3). Reakcije se može spriječiti primjenom prednizolona, 20-60 mg/dan, 3 dana zaredom, uz napomenu kako je liječenje penicilinom potrebno započeti unutar 24 sata od prve doze kortikosteroida (9).

4.10.2 Hoigné-ov sindrom

Sindrom se još naziva i prokainska manija, ili prokainska psihoza (9). Radi se o pseudoanafilaktičkoj ili pseudoalergijskoj reakciji koja se javlja nakon intravenske injekcije prokain penicilina (ponekada i BPG-a) (35). Klinički se prezentira kao akutna psihoza, poremećaj svijesti i epileptički napadaj, a nastaje najvjerojatnije zbog formiranja velikih kristala penicilinskih soli, koji kao mirko-emboli dovode do okluzije sitnih krvnih žila u mozgu (35). Reakcija obično traje manje od 20 minuta (9). Mora se razlikovati od anafilaktičke reakcije koja se može razviti nakon primjene penicilina, jer je ona apsolutna kontraindikacija za nastavak terapije, a u slučaju razvoja Hoigné sindroma, terapiju je nužno provesti do kraja (9).

5. Zaključak

Iako sifilis danas nije jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, najveći izazovi ove infekcije vezani su za vrlo ranjive skupine kao što su trudnice, nerođena djeca, te osobe kojima je oslabljen imunološki sustav zbog zaraze virusom humane imunodeficijencije. Spolno prenosive infekcije, pa tako i sifilis, mogu se prevenirati, pa je značajno smanjivanje broja novih infekcija ne samo moguće, nego i nužno. Probir trudnica na sifilis trebao bi postati ne samo zdravstveni, nego i politički prioritet svake države, a budući se radi o izlječivoj infekciji, lijek bi trebao biti dostupan svima. Sifilis je vrlo raširen i među MSM populacijom i pojedincima zaraženima HIV-om, a učestalost infekcije je u porastu, stoga je potrebno poboljšati sustav otkrivanja, ne samo na infekciju *T. pallidum*, nego i na druge spolno prenosive infekcije koje se mogu liječiti, i tako utjecati na smanjeno širenje ovih bolesti.

6. Zahvala

Ovom prilikom želim zahvaliti prof.dr.sc. Branki Marinović na danim materijalima, te sugestijama za pisanje. Hvala i profesorima Medicinskog fakulteta u Zagrebu na prenesenom znanju tijekom studija. Hvala i svim dragim ljudima na strpljenju i podršci koju su mi pružali tijekom čitavog studija.

7. Literatura

1. Tampa M, Sarbu I, Matei C, Benea V, Georgescu SR. Brief history of syphilis. *J Med Life*. 2014;7(1):4–10.
2. De Melo FL, De Mello JCM, Fraga AM, Nunes K, Eggers S. Syphilis at the crossroad of phylogenetics and paleopathology. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e575. doi: 10.1371/journal.pntd.0000575
3. Marinović, B. Određivanje prisutnosti bakterije *Treponema pallidum* u bolesnika s primarnim stadijem ranog sifilisa i u kasnom latentnom sifilisu [disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2003.
4. De Souza EM. A hundred years ago, the discovery of *Treponema pallidum*. *An Bras Dermatol*. 2005;80:547–548.
5. Marinović B, Lipozenčić J, Lakoš Jukić I. Sifilis danas. *Medicus*. 2009;18(1):107–110.
6. Tsang SH, Sharma T. Syphilis. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1085:219–221.
7. World Health Organization. Report on global sexually transmitted infection surveillance, 2018 [Internet]. World Health Organization [pristupljeno 07.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/stis-surveillance-2018/en/>
8. Marra CM. Syphilis and human immunodeficiency virus: prevention and politics. *Arch. Neurol*. 2004;61(10):1505–1508.
9. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potocnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1581–1593.
10. World Health Organization. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action [Internet]. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research [pristupljeno 07.05.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/>
11. Berman SM. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):433–438.
12. Taylor M, Gliddon H, Nurse-Findlay S, Lavery M, Broutet N, Pyne-Mercier L, et al. Revisiting strategies to eliminate mother-to-child transmission of syphilis. *Lancet Glob Health*. 2018;6(1):26–28.
13. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):217–226.
14. Schmid G. Economic and programmatic aspects of congenital syphilis prevention. *Bull World Health Organ*. 2004;82(6):402–409.

15. Marks M, Mabey DC. The introduction of syphilis point of care tests in resource limited settings. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(4):321–325.
16. Blencowe H, Cousens S, Kamb M, Berman S, Lawn JE. Lives saved tool supplement detection and treatment of syphilis in pregnancy to reduce syphilis related stillbirths and neonatal mortality. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3):S9.
17. Nurse-Findlay S, Taylor MM, Savage M, Mello MB, Saliyou S, Lavayen M, et al. Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: an evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. *PLoS Med.* 2017;14(12):1–18.
18. Đaković Rode O. Point-of-care (POC) testiranje u dijagnostici infektivnih bolesti. *Infektol Glasn.* 2012;32:25–30.
19. Terris-Prestholt F, Vickerman P, Torres-Rueda S, Santesso N, Sweenwy S, Mallma P, et al. The cost-effectiveness of 10 antenatal syphilis screening and treatment approaches in Peru, Tanzania, and Zambia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(Suppl 1):S73–80.
20. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet.* 2016;387:587–603.
21. Slutsker JS, Hennessy RR, Schillinger JA. Factors contributing to congenital syphilis cases - New York City, 2010-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(39):1088–1093.
22. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommend Rep.* 2015;64:1–137.
23. Bellis MA, Cook P, Clark P, Syed Q, Hoskins A. Re-emerging syphilis in gay men: a case-control study of behavioral risk factors and HIV status. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56(3):235–6.
24. White E, Dunn DT, Desai M, Gafos M, Kirwan P, Sullivan AK, et al. Predictive factors for HIV infection among men who have sex with men and who are seeking PrEP: a secondary analysis of the PROUD trial. *Sex Transm Infect.* 2019 Mar 27. doi: 10.1136/sextrans-2018-053808. [Epub ahead of print]
25. Solomon MM, Mayer KH. Evolution of the syphilis epidemic among men who have sex with men. *Sex Health.* 2014;12(2):96–102.
26. Jefferiss FJ. Homosexually-acquired venereal disease. *Br J Vener Dis.* 1966;42(1):46–47.
27. Slavić-Vrzić V, Kosanović ML, Mihaljević I, Šoić V, Marinović B. Syphilis-nova stara bolest (epidemija 2003-2004). *Hrvatski časopis za javno zdravstvo.* 2006;2(8):2003–2005.

28. Zákoucká H, Polanecký V, Kastánková V. Syphilis and gonorrhoea in the Czech Republic. *Euro Surveill.* 2004;9(12):18-20.
29. O'Leary D. The syndemic of AIDS and STDS among MSM. *Linacre Q.* 2014;81:12–37.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Syphilis pocket guide for providers. 2017. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/std/syphilis/Syphilis-Pocket-Guide-FINAL-508.pdf>
31. O'Shea JG. 'Two minutes with venus, two years with mercury'- mercury as an antisyphilitic chemotherapeutic agent. *J R Soc Med.* 1990;83:392–395.
32. Brandt AM. The syphilis epidemic and its relation to AIDS. *Science.* 1988;239(4838):375–380.
33. Stanić Benić M, Vlahović-Palčevski V. Dijagnostičko-terapijski pristup pacijentu sa sumnjom na alergiju na penicilin. *Medicina Fluminensis.* 2016;52(1):28-36.
34. 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.
35. Mehrabian S, Raycheva MR, Petrova EP, Tsankov NK, Traykov LD. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases J.* 2009;2:8334.

8. Životopis

Ana Soldo, rođena 14.06.1986. u Splitu. Pohađala sam OŠ "Split 3" i opću gimnaziju "Marko Marulić" u Splitu, nakon čega se selim u Zagreb, gdje 2010. završavam PMF, smjer Matematika. Magistra sam matematike. Nakon toga upisujem studij medicine.