

5. årsoppgave i Stadium IV

Embedsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø.

***”HIV, gonore og syfilis i den
nord-norske populasjonen”***

Åsmund Rygg

&

Knut Borch

MK2001

Veileder: Professor Ørjan Olsvik

Tromsø, August 2006

INNHALDSFORTEGNELSE

I. BAKGRUNN FOR OPPGAVEN:	3
II. INTRODUKSJON	4
<i>A-HIV</i>	4
<i>Historikk</i>	4
<i>Epidemiologi:</i>	5
<i>Kausative agens:</i>	5
<i>Patogenese:</i>	6
<i>Klinikk/Diagnostikk/Behandling</i>	8
<i>Forebyggende tiltak:</i>	10
<i>B-GONORÈ</i>	11
<i>Historikk:</i>	11
<i>Epidemiologi:</i>	11
<i>Kausative agens:</i>	12
<i>Etiologi:</i>	13
<i>Antibiotika - resistens</i>	14
<i>Diagnostikk/Tester</i>	15
<i>Behandling:</i>	15
<i>C-VENERISK SYFILIS</i>	16
<i>Historikk:</i>	16
<i>Epidemiologi:</i>	16
<i>Kausative agens:</i>	17
<i>Etiologi:</i>	17
<i>Klinikk:</i>	18
<i>Diagnose:</i>	20
<i>Behandling:</i>	21
III. MATERIALE/METODE	22
IV. RESULTAT:	23
A - HIV:	23
<i>Insidens:</i>	23
<i>Smittemåte:</i>	23
<i>Smittested:</i>	25
<i>Kjønn:</i>	26
B - GONORÈ:	28
<i>Insidens</i>	28
<i>Smittemåte:</i>	28
<i>Smittested:</i>	30
<i>Kjønn:</i>	31
<i>Alder:</i>	32
C - SYFILIS:	33
<i>Insidens:</i>	33
<i>Smittemåte:</i>	33
<i>Smittested:</i>	34
<i>Kjønn:</i>	34
<i>Alder:</i>	36
V. DISKUSJON:	37
1. <i>Mer utenlandssmitte i Nord-Norge</i>	38
2. <i>Mindre homoseksuell smitte i Nord-Norge</i>	39
3. <i>Yngre personer smittes i Nord-Norge</i>	40
4. <i>Større kvinneandel HIV og gonoresmitte i Nord-Norge</i>	41
VI. KONKLUSJON:	43
VII. KILDEHENVISNING	44

I. BAKGRUNN FOR OPPGAVEN:

Vi ønsker i denne oppgaven å sammenligne HIV-situasjonen i Nord-Norge og resten av landet, samt å se om gonore og syfilis følger samme mønster og om de forekommer i like stor grad og i samme geografiske områder som HIV. Klamydia er i utgangspunktet et godt mål på seksualvaner i en befolkning, men fordi klamydia ikke er underlagt samme meldeplikt som HIV, gonore og syfilis er dets tall mer usikre og er derfor utelatt.

II. INTRODUKSJON

A - HIV

Historikk

I San Francisco og New York så man i 1981 en del tilfeller av unge homoseksuelle menn med Kaposi sarcoma og *Pneumocystis carinii-pneumoni*(PCP). Kaposi sarcoma hadde stort sett vært beskrevet hos eldre menn i Middelhavslandene, mens PCP nesten utelukkende var rapportert hos svært immunsupprimerte cancer-pasienter. Kombinasjonen av disse to sykdommene hos tidligere friske unge menn var ukjent i de medisinske miljøene på denne tiden¹. Ettersom de første tilfellene rammet unge homo/biseksuelle menn ble syndromet raskt stigmatisert og fikk navn som "the gay-plague", "the gay cancer" eller "the gay disease". Dette til tross for at AIDS også forekom hos heteroseksuelle, stoffmisbrukere og personer som hadde fått blodtransfusjoner.

Siden 1981 har viruset spredt seg til alle land i verden og HIV kan vise seg å bli den mest alvorlige infeksjonssykdommen som rammer menneskeheten etter Svartedauen².

Epidemiologi:

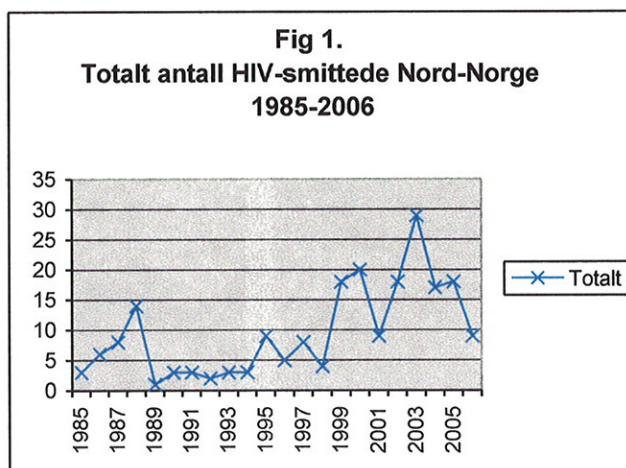
WHO estimerte i 2005 at 65 millioner mennesker er smittet og at det lever 40 millioner mennesker med HIV og 95% av disse lever i lav/mellomkostnadsland³. Selv om stadig flere får behandling, ser fremtiden mørk ut da viruset er på vei inn i de enorme populasjonene i Russland, Kina og Sentral-Asia

Det er foreløpig diagnostisert 3263 tilfeller av HIV i Norge og Folkehelseinstituttet antar at det lever ca 2500 HIV-positive i Norge.

I Nord-Norge ble de første HIV-tilfellene påvist i 1985, men trolig hadde disse pasientene gått ett par år og ventet på at HIV-testen skulle bli tilgjengelig. Dette kan være noe av forklaringen på hvorfor antall tilfeller

økte frem til 1987. Fig 1 viser at det i 1999 var en økning i nye tilfeller og at denne toppet seg i 2003 før den har falt noe frem til 2005. Antallet nye HIV infeksjoner steg rundt 2003 flere steder i landet og man antar at noe av forklaringer er at en del asylsøkere testet

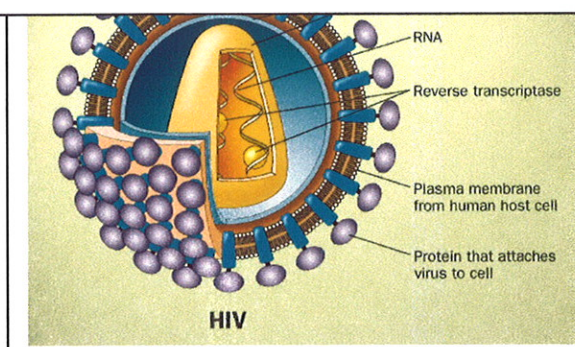
positivt ved ankomst til asylmottak i distriktene⁴. Av 134 heteroseksuelle tilfeller av HIV i Norge i 2005 var 33 smittet i Norge og 101 smittet før ankomst til Norge⁵.



Kausative agens

1983/84 påviste forskningsgruppene Barre-Sinussi/Gallo HIV (Human immunodeficiency virus) som årsaken til AIDS. Vi kjenner i dag til to varianter HIV (HIV-I og HIV-II)⁶

Fig 2. Human Immuno deficiency virus

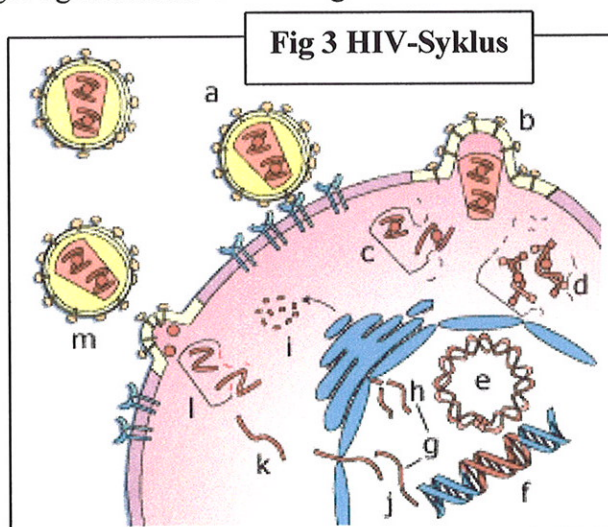


Patogenese:

Hiv smitter seksuelt, ved blod eller fra mor til barn (svangerskap, fødsel og amming). Ved blodsmitte binder viruset sine målceller (dendritiske celler, monocytter/makrofager eller T-celler) som enten sirkulerer i blodbanen eller ligger i lymfeknutene. Ved seksuell smitte må viruset først komme gjennom det ytre epitelet før det kan binde målcellene. Endel andre seksuelt overførbare sykdommer øker risikoen for HIV infeksjon ved at de:

- 1) skaper brister i den ytre epitelbarrieren som gjør at viruset kommer inn i vev hvor det befinner seg celler det kan binde seg til⁷.
- 2) skaper inflammasjon som øker konsentrasjonen av dendritiske celler og makrofager slik at det er økt sannsynlighet for at viruset kommer i kontakt med disse cellene⁸.

Virusets gp 120 glykoproteinreseptor binder seg til CD4 reseptorene og ulike ko-reseptorer (f.eks. CCR5) på CD4 T-celler, dendritiske celler og makrofager. Det virale gp 41 gjør at viruspartikkelen etter binding til CD4 endrer form slik at den kan fusere med målcellen og at virusets to RNA-tråder og dets proteiner kommer over i cellens cytoplasma. Det er hypoteser om at personer som blir smittet seksuelt med HIV i starten har et virus som har høyest affinitet til ko-reseptorer på makrofager og dendritiske celler og at viruset senere forandrer sin affinitet til andre ko-reseptorer (f.eks. CXCR4) som er mest uttrykt på CD4+T-Cellene. Dette gjør at viruset et stykke ut i sykdomsforløpet hovedsaklig binder seg til T-cellene.

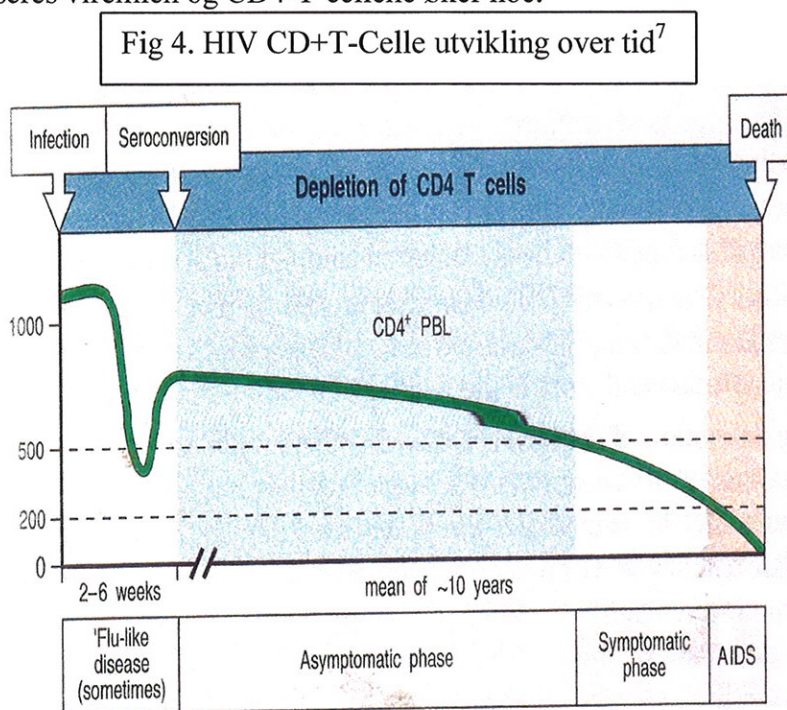


HIV er et retrovirus i Lentivirus –familien (Lentus= Latin for treg. Virusene i denne familien forårsaker gradvis sykdom over lang tid, persisterende viremi og en svak immunrespons fra verten). Retrovirus vil si at dets arvemateriale er lagret som mRNA og at det er et revers transkriptase-avhengig virus. Reverse transkriptase er et viralt protein som kommer over i målcellens cytoplasma ved fusjonen og dets funksjon er å omdanne det virale RNA til DNA. DNA blir inkorporert i cellens DNA ved hjelp av et viral integrase enzym. Et av problemene med å finne en effektiv vaksine mot HIV er at dets Reverse transkriptase er svært error-prone, dvs at det har lett for å gjøre mutasjoner i overgangen fra RNA til DNA slik at det stadig oppstår nye varianter av viruset. Etter at det virale genomet er inkorporert i cellens DNA (HIV provirus) vil viruset være i alle cellelinjene som avgår fra den cellen som initialt ble infisert. I en del celler, f.eks memory-T-cells forblir proviruset latent i mange år, mens i de fleste andre celler vil transkripsjonen av proviruset starte straks. Dette skjer trolig fordi den opprinnelige viruspartikkelen inneholder transkripsjonsfaktorer som binder promotorer på DNA i nærheten av proviruset og stimulerer produksjonen av nye virale RNA og virale polyproteiner. De virale polyproteinene spaltes av HIV-proteaser til funksjonelle proteiner som så settes sammen med viralt arvemateriale til nye viruspartikler som budde av fra cellene. Det antas at nysmittede allerede etter 1-2 uker kan videreføre smitten ved samleie. Alle personer med HIV, også de under behandling, regnes som smitteførende resten av livet. Smittegraden er proporsjonal med virusmengde i blod og er derfor høyest de første månedene etter smitten og etter utvikling av immunsuppresjon. Infiserte celler vil migrere til lymfoid vev hvor viruset vil infisere CD4-T-cellene og gjenta sin replikasjonsyklus og i mange tilfeller føre til generell lymfadenopati⁹.

Klinikk/Diagnostikk/Behandling

Inkubasjonstiden svært varierende. Ca. 50% får Akutt HIV-sykdom/ Seroconversion disease som er en kraftig 1-2 ukers influensalignende viremi ledsaget av faryngitt, feber, lymfadenopati og eventuelt diarre/genitale sår. I den initiale fasen har de fleste HIV-pasienter initialt en reduksjon i CD4⁺ T-celler. Når kroppens adaptive immunrespons har fått tid (2-6 uker) til å etablere seg, reduseres viremien og CD4-T-cellene øker noe.¹⁰

I Norge tok man i 2003 i bruk nye Kombotester som måler både HIV-antigen og HIV-antistoff. Disse testene kan i noen tilfeller påvise smitte allerede 1-2 uker etter nysmitte. For å utelukke prøveforbytting tas det alltid to separate blodprøver



fra pasienten. Et positivt svar skal alltid undersøkes videre på et referanselaboratorium.

Ved sikker HIV-eksponering og negativ test anbefales ny test innen tre måneder. Fordi prevalensen av HIV er mye høyere hos flyktninger og asylsøkere, særlig fra Sørøst-Asia og Afrika, anbefaler Folkehelseinstituttet at de tilbys testing så snart som mulig etter ankomst.¹¹

HIV-viruset vil med tiden føre til en reduksjon av kroppens CD4+T-celle nivåer og gjøre pasienten mindre motstandsdyktig mot andre infeksjoner og visse neoplastiske tilstander. De vanligste symptomene på økende immunsvikt er orale candidainfeksjoner,

HSV-utbrudd oralt/genitalt, generell lymfadenopati, vekttap, nattesvette. Generelt anses HIV-I som mer patogent enn HIV-II og dette gjenspeiles i at HIV-I progredierer raskere til AIDS. Gjennomsnittlig tid fra smitte til AIDS med HIV-I, dersom pasienten ikke har fått behandling, varierer i litteraturen mellom 8-10 år. Uten behandling dør pasientene ofte av opportunistiske infeksjoner innen to år etter de har fått AIDS.

Kriteriene for AIDS ble revidert av Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i 1993. CDC supplementerte da de kliniske kriterier fra 1986 med kriterier for CD4-T-cellenivåer ettersom CD4-T-celle målinger var blitt vanligere (normalverdier er 600-1400 celler/ml.). HIV klassifiseres i

Fig 5. Kaposi sarcoma



ulike stadier mellom $600-200 \times 10^6$ celler/ml. Formell AIDS-diagnose forutsetter mindre enn 200×10^6 celler/ml. Det er mange kliniske kriterier, men de vanligste er pneumocystis-pneumonia, recidiverende bakterielle pneumonier, candidaøsøfagitt, tuberkulose, kronisk HSV-infeksjon, Kaposi sarcoma, HIV-encefalopati, HIV-avmagringsyndrom og CMV-retinitt.

I dag brukes både CD4-T-celle telling og HIV-RNA kvantifisering (virus mengde i blod) i monitorering og oppfølging av HIV-positive.

HIV-positive skal følges opp hver tredje måned med $CD4^+$ T-celle målinger.

Behandlingstart starter normalt i det $CD4^+$ går under 200×10^6 celler/ml. Ved raskt fallende $CD4^+$ verdier og symptomgivende HIV-infeksjon kan behandling starte ved 350×10^6 celler/ml¹². Behandlingen baseres på tre angrepspunkter;

1) Revers transkriptasehemmere er nukleosidanaloger som red inkorporasjonen av viralt RNA inn i cellenes DNA ved å blokkere transkriptasens aktive seter¹³.

- 2) HIV proteasehemmerene hindrer modifiseringen av virale polyproteiner (f.eks revers transkriptase og HIV protease) slik at færre komplette virus partikler dannes¹⁴.
- 3) Fusjonshemmere som inhiberer Gp41 og dermed forhindrer de strukturelle forandringene i viruspartikkelen som gjør at den normal skulle fusere med målcellen¹⁵.

Forebyggende tiltak:

Folkehelseinstituttet anbefaler kondom med vaginal, anal og oralsex. Blodsøl skal fjernes med kloroppløsning eller 50% etanol. Sprøyter skal kun brukes en gang og kastes forsvarlig. Det tas rutineblodprøver av 100.000 blodgivere og 70.000 gravide hvert år. Alle gravide tilbys HIV-test og dersom de har HIV starter man vanligvis antiviralbehandling med kombinasjonsterapi i uke 28, forløsning med keisersnitt og råd om ikke å amme barnet. Barnet behandles i seks uker med en revers transkriptase-hemmer. Til tross for PCR monitorering av HIV-antigen hos nyføde kan det ta opptil 18 måneder før man sikkert kan si om barnet er smittet eller ikke.

Hiv-positive bør i visse tilfeller vaksineres mot pneumokokker og influensa, og skal ikke ha levende vaksiner som gulfeber, tuberkulose eller meslingevaksinen¹⁶.

B-Gonorè

Historikk:

Gonorè er en av de tidligst omtalte infeksjoner og ble beskrevet allerede i tidlige skrifter fra Egypt, Kina og Japan. I bibelens fjerde Mosebok kap 5:2 heter det : “Command the Israelites to send away from the camp anyone who has an infectious skin disease or a *discharge of any kind.....*” På 1500-tallet ble det beskrevet en syfilis epidemi som herjet i Europa, men ettersom man frem til 1830 trodde syfilis og gonorè var samme infeksjon, kan dette ha vært en gonorè-epidemi¹⁷.

Epidemiologi:

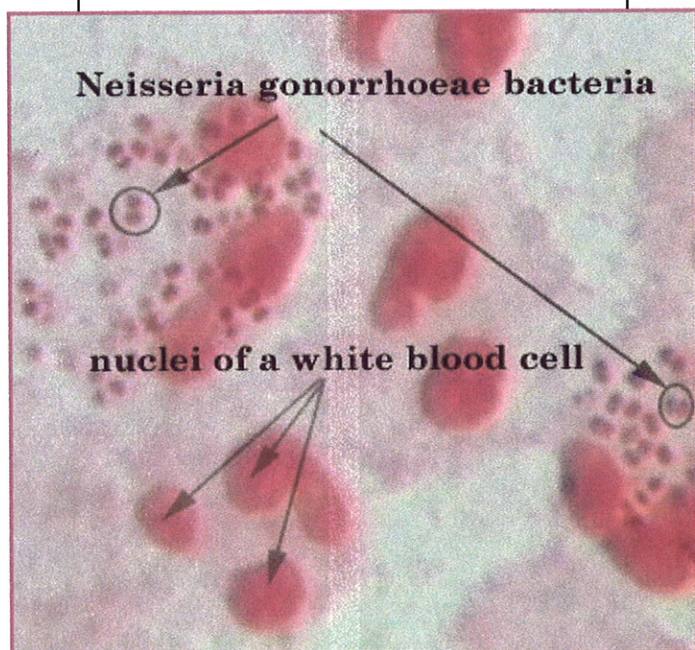
Gonorèinsidensen var høyest i Norge rundt 1975 og 1976 med omlag 15000 tilfeller årlig. Etter dette sank insidensen. Trolig fordi man effektiviserte diagnostikken, behandlingen og intensiverte smitteoppsporingen. Fra 1994 til 2005 ble omlag 50 kvinner smittet årlig mens for menn er årlig insidens mellom 100-200 for samme tidsrom, unntatt rundt 2001 hvor antall menn ligger mellom rundt 300.

Kausative agens:

I 1879 beskrev den tyske legen Albert Neisser gonococcene i en kvinnes uretra sekret ved mikroskopi og like etter ble de påvist som gonores etiologisk årsak. Bakterien fikk senere navnet "*Bacterium gonococcus*" (Latin- Gonos(såkorn) -rhea(strøm)). Mennesket er eneste reservoir for *N. gonorrhoeae*.

Neisseria gonorrhoeae er en aerobe, intracellulær bakterie som normalt ligger parvis i polymorfonuclerære cellers cytosol etter fagocytose og tilhører familien *Nesserieaceae* som også omfatter *N. meningitidis*¹⁸.

Fig 6. 1000x forstørrelse lysmikroskop.
N.gonorrhoeae.



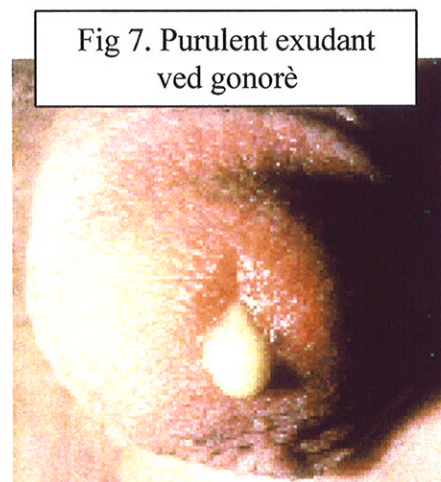
Etiologi:

En av bakteriens viktigste virulens faktorer kommer fra dets pilin-gen. Genet koder for pili, som er transmembrane proteiner som primært binder bakterien til micorvilli på vertens sylinder/kubiske epitelceller. Piliene bidrar også til at bakteriene i en viss grad kan unngå fagocytose og piliene later til å ha noe toksisk effekt på nøytrofile celler. Genet reguleres av og på etter miljøfaktorer. Genet er også utsatt for hyppige forandringer både via anitgen shift og antigen drift og dette har gjort arbeidet med å finne en gonore vaksine mot dets pili svært vanskelig. Det finnes ingen andre gonore vaksiner i dag

Andre virulensfaktorer hos *N.gonorrhoeae* er protein I og II (Opa-Opacity associated proteins). Protein I er i stor grad ansvarlig for at bakterien er intracellulær ved at det kort tid etter adhesjon til vertcellen danner en hydrofil kanal gjennom vertscellens yttermembran og stimulerer cellen til endocytose. Opa er som piliene med på å binde bakterien til vertcellen, men bidrar og til å bakteriene sammen slik at de danner diplococc mønsteret¹⁹.

Etter å bundet seg til slimhinner vil bakterien vandre både gjennom og mellom epitelcellene slik at de entrer det subepiteliale rommet. Der utløser de en typisk vertsreaksjon med epitelfrastøting, nøytrofil invasjon, microabcesser i submucosa og purulent exudat.

Ubehandlet fører ofte infeksjonen til lymforcytær og makrofaginvasjon i vevet. En del stammer har mindre virulens faktorer og kan gi asymptomatiske inksjoner²⁰.



Antibiotika-resistens

Crede's profylakse med lapis (sølvnitrat)-dråper mot øyeinfeksjoner forårsaket av gonore ble startet allerede i 1887 og var lovpålagt i Norge mellom 1958-1984). På 1900-tallet behandlet man genital gonoré med uretra-skylling med sølvforbindelser flere ganger om dagen i 4-5 uker²¹. Rundt 1935 tok man i bruk Sulfa-preparater med god effekt, men dessverre utviklet bakteriene resistens allerede etter seks år. Ian Flemmings oppdagelse av penicillinen i 1928 åpnet for at man på slutten av 1940-tallet kunne bruke penicillin mot gonoré. Først etter ca 40 år oppdaget man de første resistente stammene og disse forekom hovedsaklig i høy-endemiske områder. Senere forsøk med Spectinomycin gav også rask resistensutvikling²²

I Norge har andelen av gonorétilfeller som skyldes betalaktamaseproduserende stammer har økt de senere år og man antar at hvis pasienten er smittet i Norge vil 15–30 % av stammene være betalaktamaseproduserende. Ved smitte i Sørøst-Asia har de fleste stammene plasmider som gjør dem i stand til å produsere betalaktamase (pencillinase). Resistens mot fluorokinoloner har de senere år også økt betydelig i Sørøst-Asia²³.

Diagnostikk/Tester

Mikroskopi: Gram- eller Loefflerfarget preparat fra urethra eller cervix kan være diagnostisk. Metoden er enkel og temmelig sikker hos menn, men hos kvinner kan tolkningen av preparatet ofte være vanskelig.

Dyrking: Prøve tas fra urethra (begge kjønn), cervix (kvinner) og anus (homoseksuelle menn) og/eller fauces hvis opplysninger om orogenital seksualpraksis. Hos barn tas prøve fra urethra, vagina og anus. Ved korrekt prøvetakning og kort forsendelsestid (under 1–2 døgn) er dyrking en meget sikker metode.

Antigentest: Kan gjøres uavhengig av transporttid, men pga mindre sensitivitet enn dyrking brukes antigenesting lite i Norge.

Serologisk diagnostikk: Påvisning av antistoffer ved komplementbindingsreaksjonen er vanligvis uten praktisk diagnostisk verdi²⁴.

Behandling:

Behandlingen av gonoré er medikamentell og starter etter dyrkningsprøve dersom det ikke foreligger sikker eksponering. Ukomplisert gonoré med ukjent resistensmønster behandles ofte med 500 mg Ciprofloksacin eller Ofloksacin 400 mg som engangsdose. Ved medikamentallergi, graviditet, smittested Sørøst-Asia eller resistens mot fluorokinoloner brukes Ceftriaxon 250 mg intramuskulært/intravenøst som engangsdose. Kompliserte tilfeller behandles ofte med samme medikamenter som ukompliserte, men med økte doser og lengre varighet(10-20dager) Partnere som er sikkert eksponerte skal behandles selv om de er dyrkingsnegative og alle pasienter skal kontrolleres med prøvetaking og dyrking en uke etter avsluttet behandling²⁵.

C-Venerisk syfilis

Historikk:

Syfilis som seksuelt overførbart sykdom var ukjent i Europa før oppdagelsen av Amerika i 1492. En spirochet som likner *Treponema pallidum*, var svært vanlig i Europa i middelalderen. Denne sykdommen kaltes Frambøsi og smittet primært gjennom hudkontakt. Sykdommen lignet lepra og disse ble sammen ofte kalt spedalskhet. På grunn av kriger, økende befolkningstetthet, endret seksuell atferd og mer omfattende handelsvirksomhet spredte syfilis seg raskt som en kjønns sykdom i hele Europa på 1500 -og 1600-tallet²⁶. Som nevnt under gonoré avsnittet kan slike gonoré ha vært involvert i disse epidemiene.

Sykdommens ulike agens ble beskrevet i 1831 og en serologisk test (Wassermanns reaksjon) ble tilgjengelig i 1907. Ulike behandlingstilbud har vært benyttet gjennom tidene fra kvikksølvbehandling på 1500-tallet, behandling med arsenikkpreparater, feberbehandling ved å smitte pasienten med malaria. På 1930-tallet startet man mer effektiv behandling med sulfonamider og rundt 1940 startet man behandling med penicillin..

Epidemiologi:

Verdens helseorganisasjon har beregnet at ca. 12 millioner mennesker årlig smittes med syfilis, og at sykdommen årlig forårsaker ca. 150000 dødsfall²⁷. Første tilfelle av seksuelt overført syfilis i Norge ble beskrevet i 1518. Fra 1710 til 1850 så man i Norge en oppblussing av spiroketinfeksjon, og sykdommen ble da kalt radesyken. I Norge var det et betydelig oppbluss av syfilis under annen verdenskrig. I 1943 ble det registrert 2773 tilfeller av ervervet syfilis og 79 tilfeller av medfødt syfilis. Siden 1950-tallet har insidensen falt gradvis med unntak av et mindre oppbluss på 1970- og slutten av 1990-tallet blant homofile menn²⁸.

Kausative agens:

Syfilis er en kronisk systemisk infeksjon forårsaket av spirocheteten *Treponema pallidum*.

Etiologi:

Treponema er en undergruppe av spiroketene. Den er en spiralformet bakterie som er 6-20 mikrometer lang og rundt 0,2 mikrometer i vidde. De kan vanskelig sees ved lysmikroskopi men kan fremstilles ved mørkefeltmikroskopi. *T. pallidum* er patogen i mennesker og fremkaller venerisk syfilis. Den kan skilles fra apatogene treponemer som naturlig forekommer oralt, genitalt og gastrointestinalt hos mennesker ved karakteristisk morfologi og bevegelsesmønster. Mennesket er eneste vert og bakterien dør etter få timer utenfor kroppen. Ettersom den er svært sensitiv for varme, inntørring og desinfeksjonsmidler²⁹. *T. pallidum* kan ikke dyrkes *in vitro*. En delingstid på 30-32 timer gir lang inkubasjonstid og behov for tilstrekkelig lang behandlingstid. Nesten alle syfilistilfeller er resultat av seksuell smitte. Og sannsynligheten for å bli smittet etter et tilfelle av seksuell kontakt med en smittebærende person antas å være omlag 20-25%. Ved gjentatte tilfeller er risikoen 60%³⁰. Smitte kan også overføres vertikalt fra mor til foster gjennom hele graviditeten. Blodtransfusjon og ikke-seksuell kontakt er sjeldne, men mulige smitteveier.

Klinikk:

Syfilis er en kronisk systemisk infeksjon som inndeles i stadier. Tidlig stadie er definert som de to første årene og inndeles igjen i primær, sekundær og tidlig latent syfilis. Sent stadie deles i sen latent og tertiær syfilis.

Primær syfilis: *T. pallidum* penetrerer raskt intakte mukøse membraner eller små abrasjoner i huden. Bakterien når blodbanen og lymfesystemet og etablerer en systemisk infeksjon. Etter en inkubasjonstid på 2-6 uker oppstår en primær lesjon, sjanker, på stedet for inokulasjon som kan være penis, labia, cervix, analkanal eller munnhule. Lesjonen er typisk et velavgrenset, smertefritt sår med opphøyet kant og karakteristisk bruskaktig konsistens. Samtidig oppstår en regional lymfadenopati. Sjankeren sviner spontant etter 2-6 uker mens lymfeknutene kan være hovne i måneder.

Sekundær syfilis: Ca 50% av de smittede utvikler sekundær syfilis innen 6 mnd etter smitte. Systemisk spredning av spiroketene kan gi en rekke symptomer. Vanligst er dermatitt-artritt syndrom med kvalme, feber, myalgier og artralgi med generalisert hudutslett og lymfadenopati. Utslettet er ofte polymorfe og ikke kløende, det kan være makler, papler eller pustler. I intertriginøse områder kan papler sammenfalle og danne condyloma lata. Flekkvis og ikke flekkvis alopecia kan forekomme. En tredel utvikler slimhinnelesjoner med runde eller ovale grå flekker omgitt av en rød sone. Sekundær syfilis kan også gi en rekke andre mindre vanlige symptomer som hepatitt, optikus neuritt, GI symptomer og nefropati. Ca 30 % helbredes spontant etter gjennomgått sekundær syfilis.

Fig 8. Harde sjanker ved syfilis



Latent syfilis: Uten kliniske symptomer. Uten behandling progredierer ca en tredel til tertiær syfilis.

Tertiær syfilis: Manifestasjoner er resultat av progressiv inflammatorisk sykdom og inntreffer 5-20 år etter smitte. Disse kan være maligne i neurosyfilis og kardiovaskulær syfilis eller benigne med utvikling av sår ved gumma.

Neurosyfilis kan deles inn i asymptomatisk, (ingen symptomer, men med målbare abnormaliteter i CSF) og symptomatisk. Symptomene kategoriseres som meningeale, meningovaskulære eller parenkymale. Meningeal kan affisere både hjerne og ryggmarg. Hodepine, kvalme, nakkestivhet, epileptiske anfall og kranialnerve affeksjon er vanlige symptomer. Meningovaskulær affiserer meningene samt involverer arterier av alle størrelser. Typisk er encephalittisk prodrom med etterfølgende gradvis progressivt vaskulært syndrom. Parenkymal gir omfattende parenkymal skade med personlighetsforstyrrelser, hyperaktive reflekser, sensoriske forstyrrelser, nedsatt intellekt og utvikling av tabes dorsalis.

Kardiovaskulære manifestasjoner er kommet pga endearterieskade i vasa vasorum som gir mediale nekrose med tap av elastisk vev i store kar. Kan føre til aortainsuffisiens og aortaaneurysme³¹.

Diagnose:

Diagnosen stilles ved påvisning av *T. pallidum* ved mørkefeltmikroskopi og/eller ved påvisning av antistoffer i blod.

Mørkefeltmikroskopi: *T. pallidum* kan påvises i væske fra sjankre, punktat fra lymfeknuter eller skrap fra utslett. Den skilles fra apatogene treponemer på en karakteristisk morfologi og bevegelsesmønster.

Serologi: Det er to typer serologiske tester for syfilis, treponemal og nontreponemal ("uspesifikk test").

I dag brukes to typer nontreponemale tester (VDRL (veneral disease research lab) test og RPR (rapid plasma reagin) test. Begge baserer seg på anti lipid IgG og IgM som dannes som respons til lipidmateriale frigjort fra celler som skades ved infeksjon og lipider i overflaten av *T. pallidum*. Begge er tilgjengelige som kit og kan gi utslag ca 1 uke etter utvikling av sjankre. Disse uspesifikke testene brukes i stor grad til screening samt kvantitative målinger av antistoff titer for å følge sykdomsaktivitet samt respons til behandling.

Treponemale tester brukes for å bekrefte utslag på nontreponemale tester og har en svært høy positiv prediktiv verdi. Disse er rettet mot spesifikke treponemantistoffer. To tester er på markedet. FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody – absorbed) og TPHA (T. pallidum hemagglutination test)³².

Behandling:

Syfilis behandles med penicillin G i alle sykdommens stadier. Resistensutvikling har ikke vært et problem selv etter 50 års bruk. Bakterien drepes ved lave konsentrasjoner, men behandlingen må være relativt langvarig pga bakteriens lange delingstid. Doser, behandlingstid og administrasjonsmåte er tilpasset hvert stadie. Andre effektive antibiotika er tetracykliner, erythromycin og cephalosporiner³³.

III. MATERIALE/METODE

Tallene som er brukt i oppgaven er alle hentet fra MSIS-database i august 06. Vi har sett på HIV, gonore og syfilis i ulike regioner av Norge og brukt årstall, smittemåte, kjønn og alder som andre variabler. Tallene for Nord-Norge representerer Finmark, Troms og Nordland. I tallene for resten av landet er Nord-Norge trukket ut.

Innbyggertallene brukt i utregningene av insidens er hentet fra SBBs nettside. Vi har brukt tallene for 1995 og 2006 til å regne ut gjennomsnittlig innbyggertall i perioden 1995-2006.

MSIS data for disse sykdommene er basert på lovpålagt registrering. Kvaliteten på disse data er derfor ansett som god.

IV. RESULTAT:

A - HIV:

Insidens:

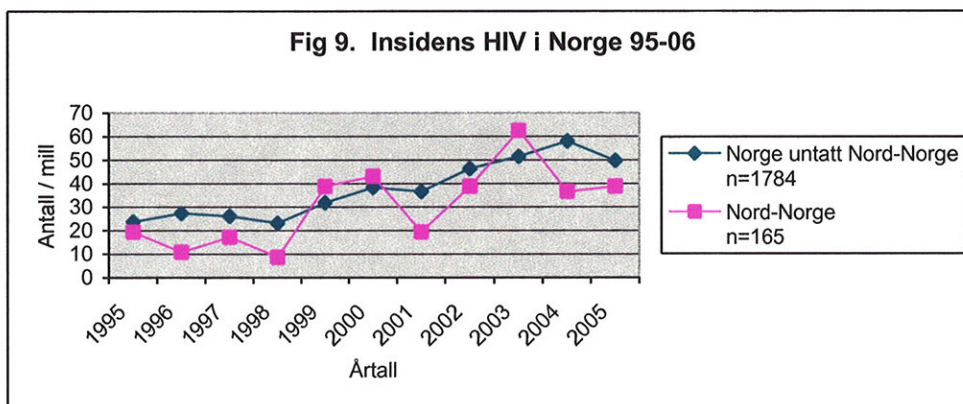


Fig 9. Insidensen for både Nord-Norge og resten av landet har økt gjennom hele perioden fra 19 til 39 per million i Nord-Norge og 25 til 50 per million i resten av landet. Vi ser og at kurvene for Nord-Norge og resten av landet følger hverandre, selv om Nord-Norge har lavere insidens enn resten av landet ved 8 av 11 år.

Smittemåte:

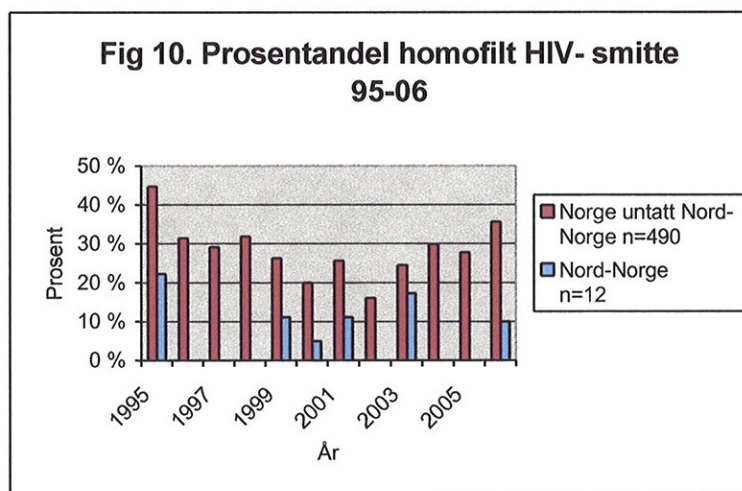


Fig 10. I seks av ti år har det ikke vært registrert tilfeller av homofil smitte i Nord-Norge. For resten av landet varierer andelen mellom 16- 45 %.

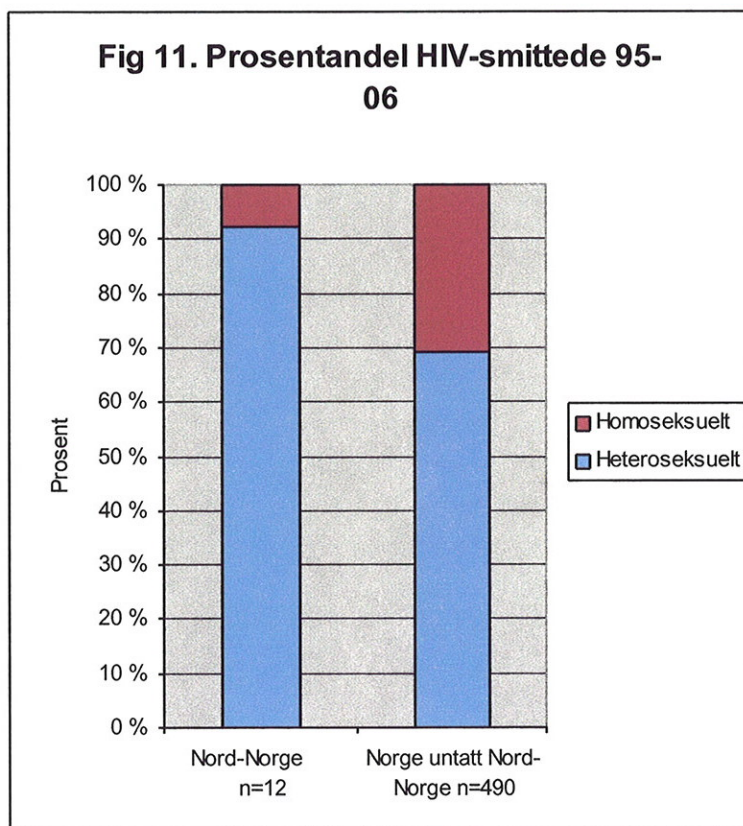


Fig 11. I hele perioden 95-06 oppgav 8 % av HIV-tilfellene registrert i Nord-Norge homoseksuell smittemåte. For resten av landet sa 31 % at de var blitt smittet homoseksuelt.

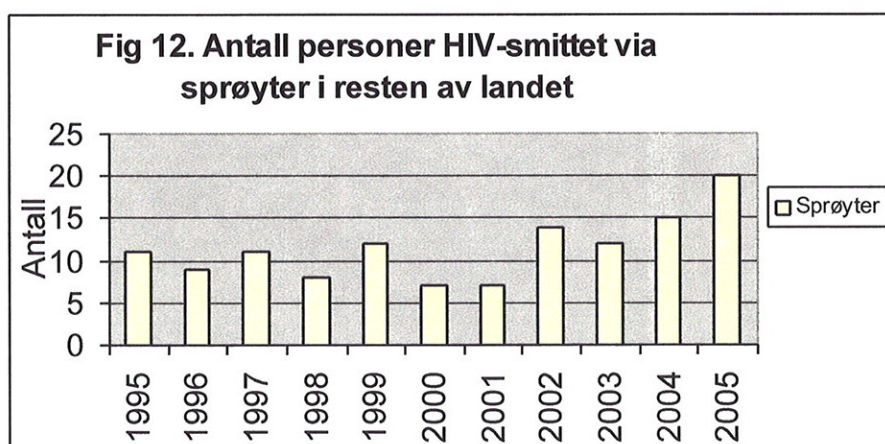


Fig 12 viser at antallet personer som oppgav sprøyter som smittemåte har økt betydelig fra 2001. I 2001 ble 7 smittet via sprøyter mens tallet var 20 i 2005 og dette er det høyeste tallet de siste ti år. Antall sprøytesmittede i Nord-Norge er for lavt til å bruke til sammenligning.

Smittested:

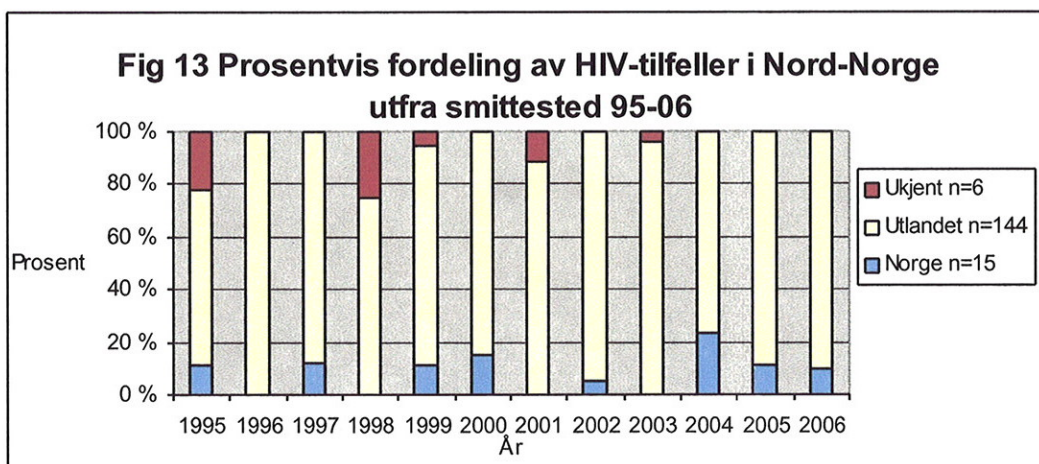
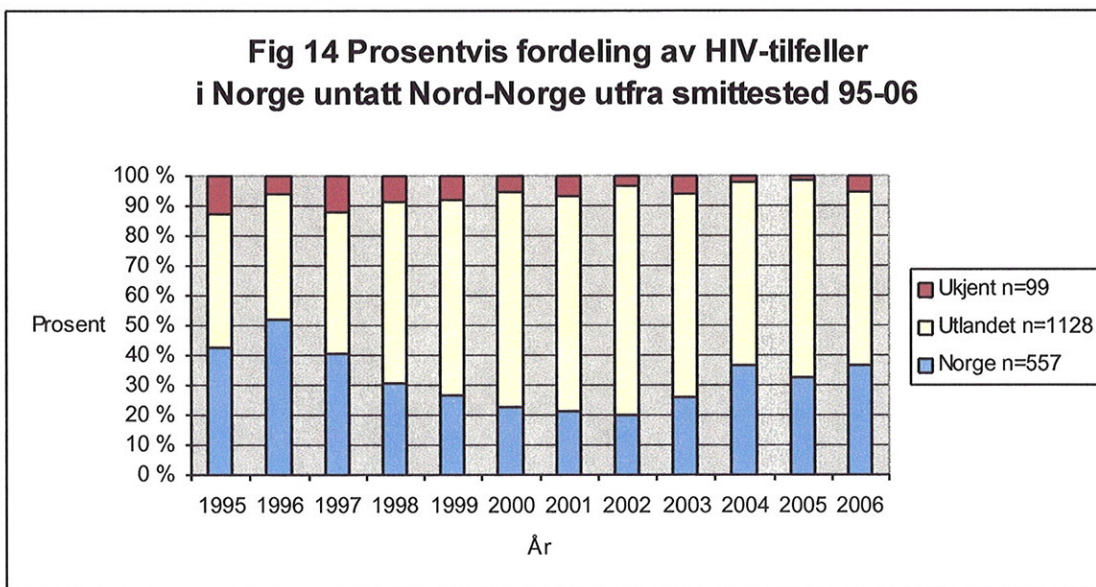


Fig 13 viser at de fleste HIV-smittede i Nord-Norge har oppgitt utlandet som smittested. I 95 og 98 oppgir 20 % og 25 % at de ikke vet hvor de er blitt smittet. Gjennomsnittet for 95-06 er 8,3 %.



For resten av landet viser figur 14 at det er en betydelig større andel innenlandsmitte. Over perioden 95-06 er gjennomsnittet 32 %.

Kjønn:

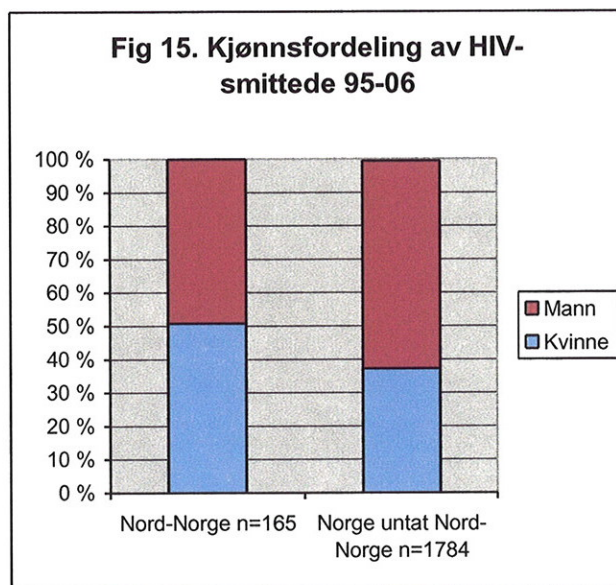


Fig 15 viser at 51 % av HIV-smittede registrert i Nord-Norge i 95-06 er kvinner. Tilsvarende tall for resten av landet er 37 %.

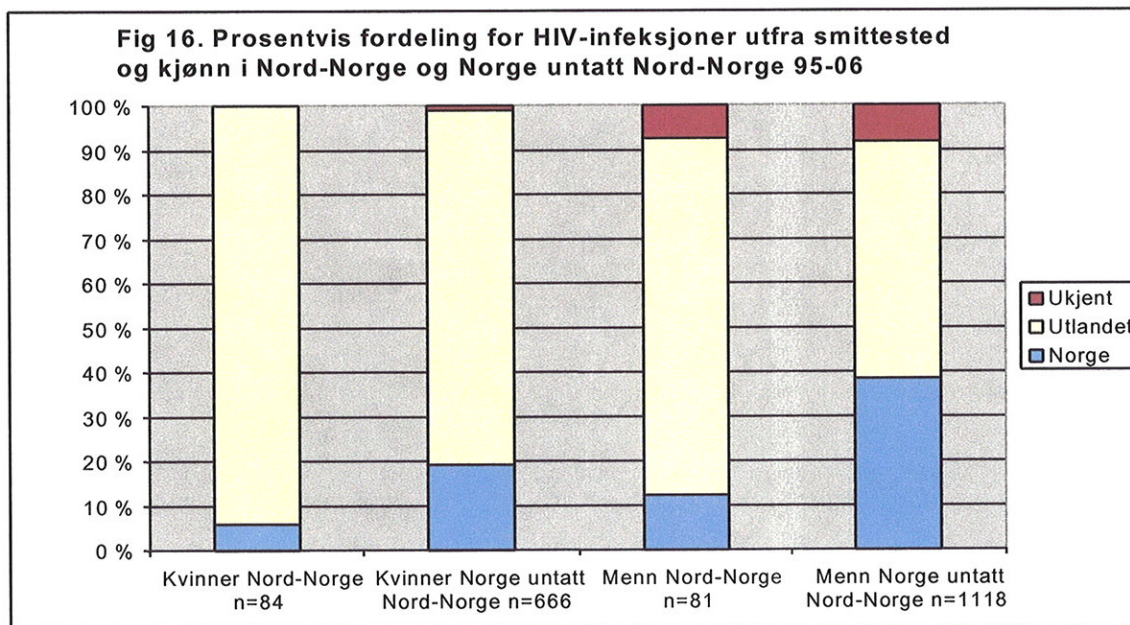
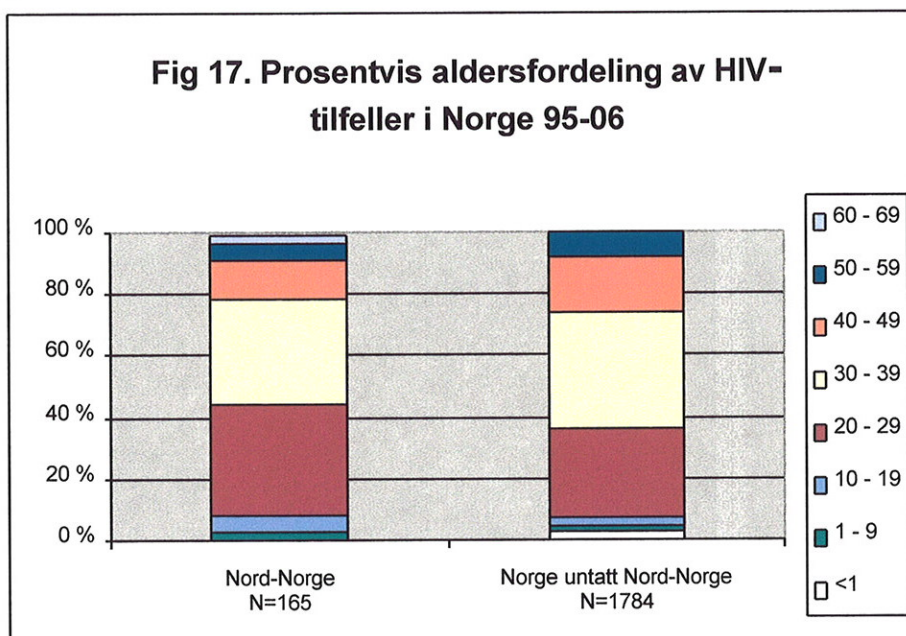


Fig 16 viser at 91 % av kvinnene registrert i Nord-Norge og 89 % av kvinnene i resten av landet oppgir utenlandssmitte. 80 % av HIV-tilfellene i Nord-Norge og 53 % av mennene i resten av landet sa de hadde blitt smittet i utlandet.

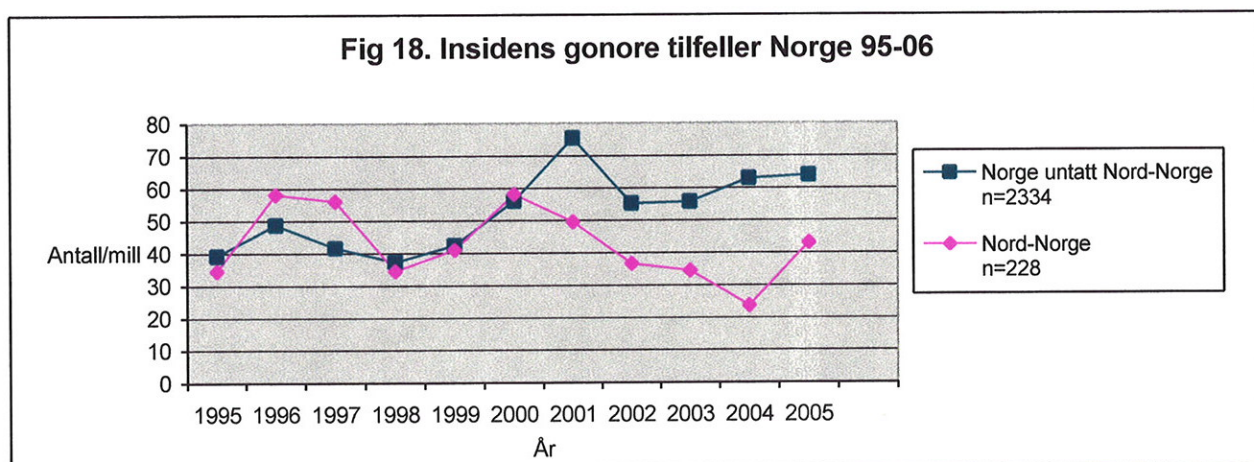
Alder:



I Fig 17 ser vi at 42 % av registrerte HIV tilfeller i Nord-Norge er i gruppen 10-29 år. For resten av landet er 32 % i denne gruppen.

B - Gonore:

Insidens



Figur 18 viser at Gonore-insidensen var rimelig stabil fra 1995 til 1999. Nord-Norge og resten av landet har ulik utvikling i årene etter 2000. Nord-Norge forsetter å ligge rundt 40 tilfeller per 1 000 000, mens resten av landet stabiliserer seg rundt 60.

Smittemåte:

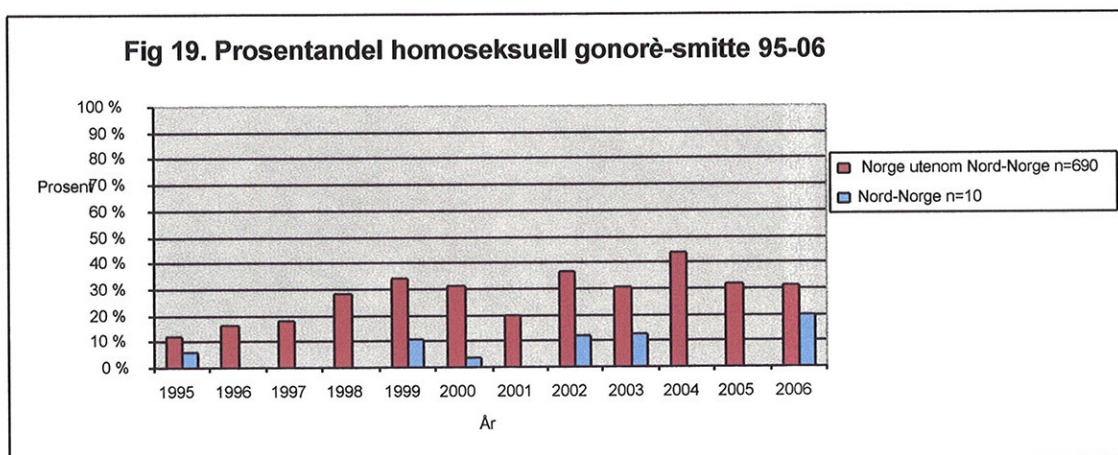


Fig 19. viser at det sporadiske tilfeller av homofil smitte i Nord-Norge men at nesten alle tilfeller registrert i Nord-Norge oppgav heterofil smittemåte. For resten av landet steg andelen homofil smitte fra 10 til 30 % mellom 95 og 99 og stabiliserte deretter rundt 30 %.

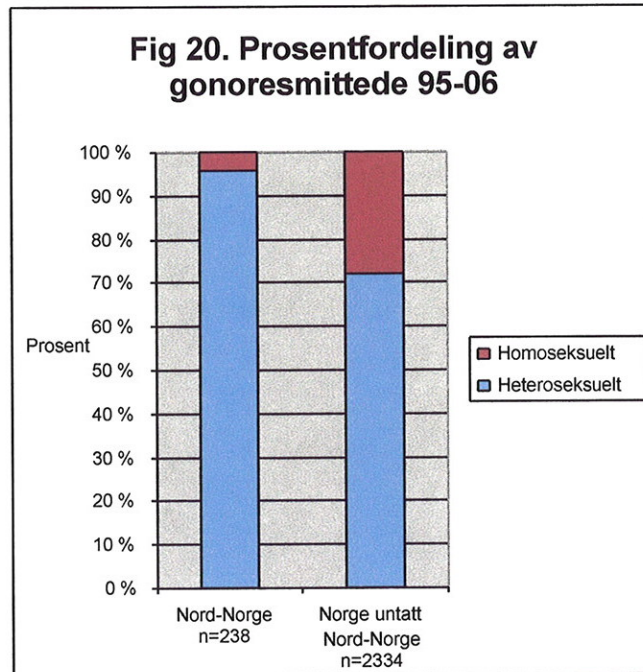


Fig A6c Summerer vi tallene for hele perioden, ser vi at Nord-Norge har 4 % homofil smitte mens resten av landet har 28 %.

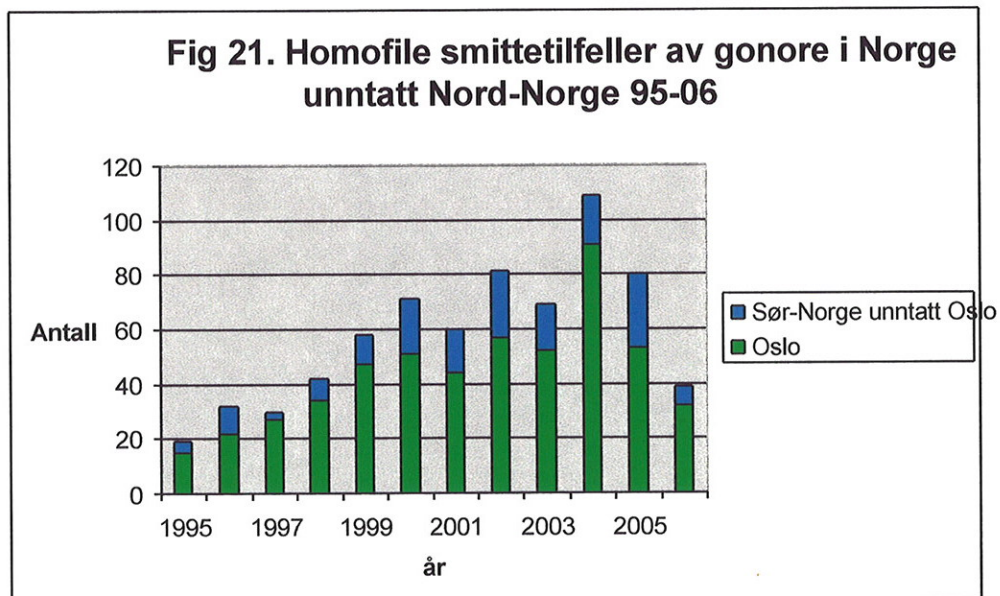


Fig 21. viser at Oslo hadde en økende homofil smitte av gonore fra 95 til 2004. Av det totale antall homofilt smittede i Norge unntatt Nord-Norge er 70 % av tilfellene registrert i Oslo

Smittested:

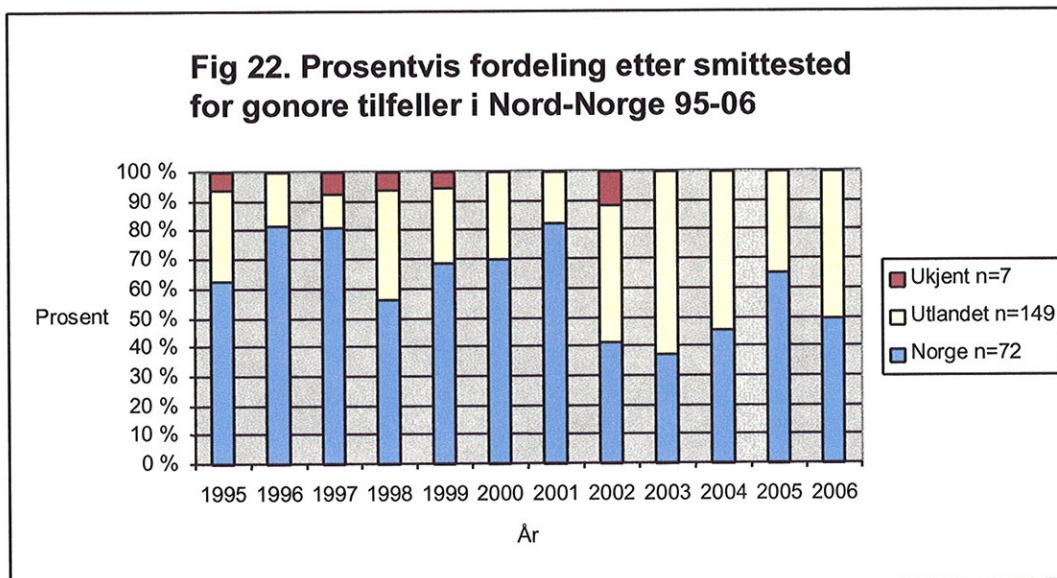


Fig 22 viser at andel tilfeller av gonoresmittet i utlandet som er registret i Nord-Norge er noe lavere mellom 95-01 enn mellom 02-05. Gjennomsnittlig prosentandel 95-01 er 21,4 % mens den er i perioden 02-05 er 50 %. Trenden ut til å fortsette i 2006.

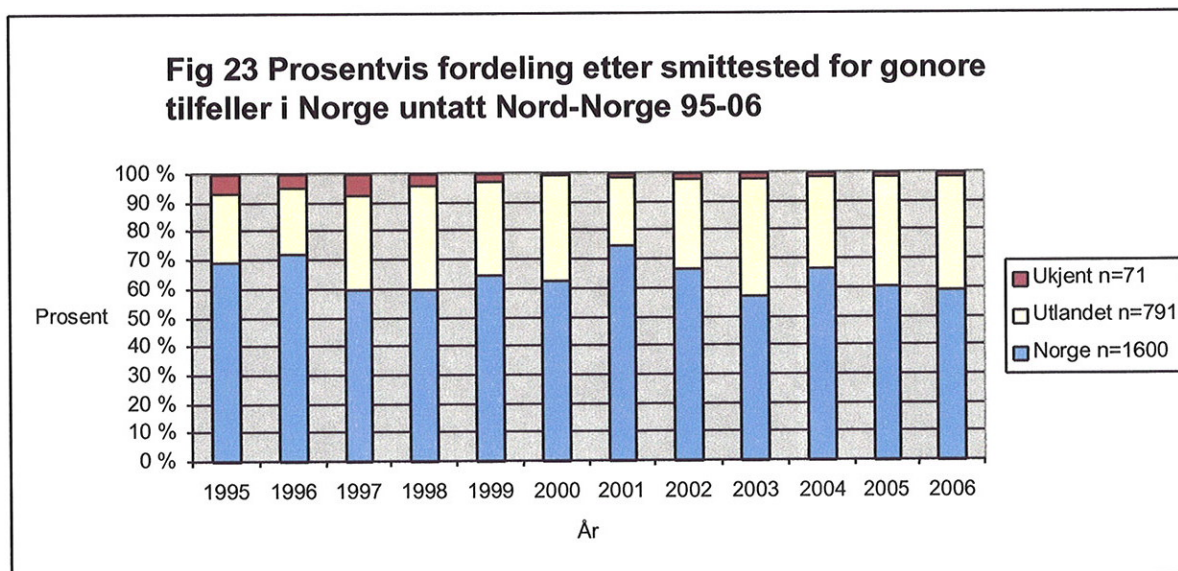


Fig A4 viser at for resten av landet ligger andelen smittet i utlandet mellom 30 – 40 prosent i unntatt 95, 96 og 01. Gjennomsnittlig utenlandsandel for hele perioden er 30,2 %

Kjønn:

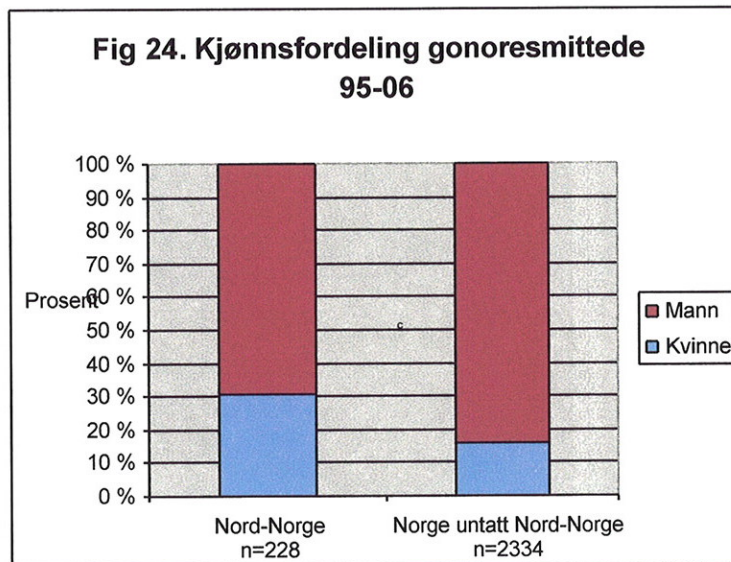
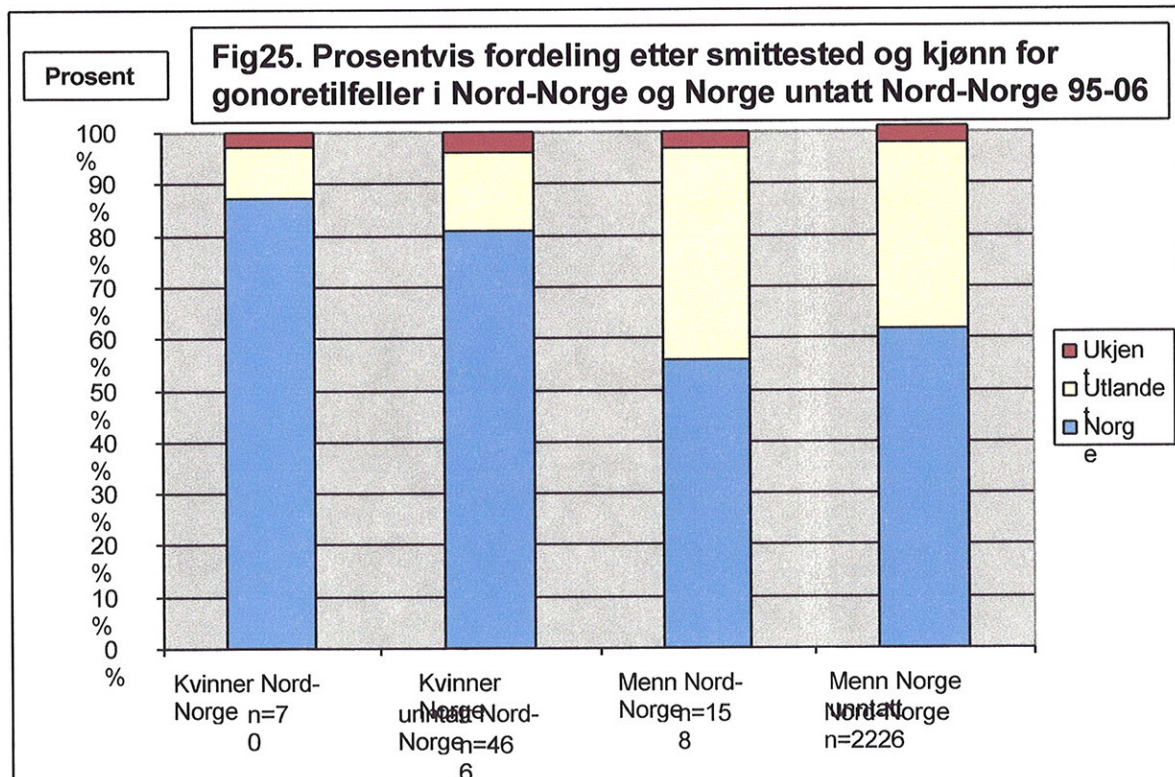
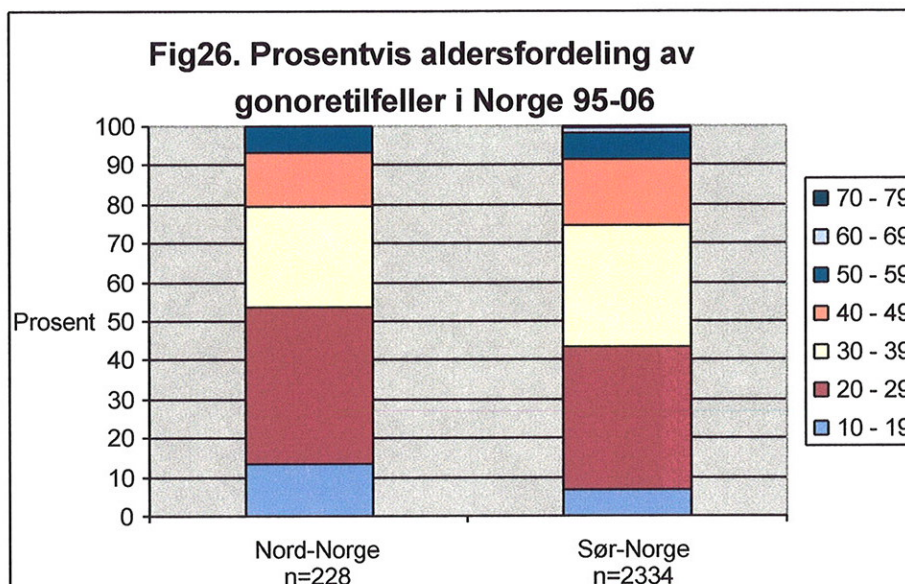


Fig 24 viser at 31 % av gonoresmittede registrert i Nord-Norge i 95-06 er kvinner. Tilsvarende tall for resten av landet er 16 %.



Figur 25 viser at 10 % av kvinnene registrert i Nord-Norge og at 15 % av kvinner i resten av landet oppgir utenlandssmitte. 41 % av gonoretilfellene i Nord-Norge og 36 % av mennene i resten av landet sa de hadde blitt smittet i utlandet.

Alder:



I Fig 26 ser vi at 53 % av registrerte gonoretilfeller i Nord-Norge er under 30 år. For resten av landet er 44 % under 30 år. I Nord-Norge er 40 % i gruppen mellom 30-70 år, mens for resten av landet utgjør gruppen 48 %

C - Syfilis:

Insidens:

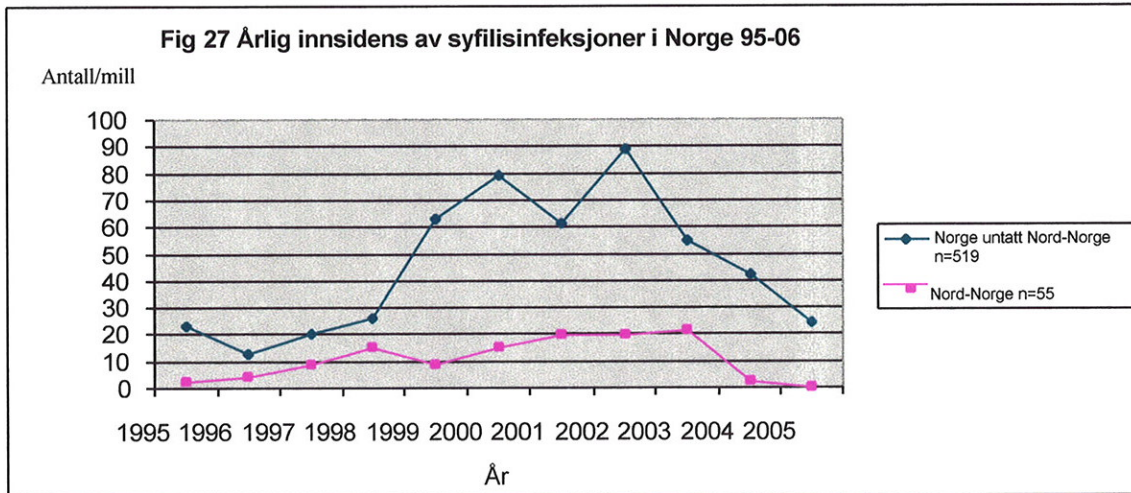


Fig 27 viser at Nord-Norge har hatt jevn lav insidens av syfilis fra 95-06. For resten av landet var insidensen tilsvarende lav frem til 1998 da insidensen øker brått fra 26 per million til 89 per million i 2002. Etter 2002 faller kurven og er i 2005 tilbake på nivået fra 1998.

Smittemåte:

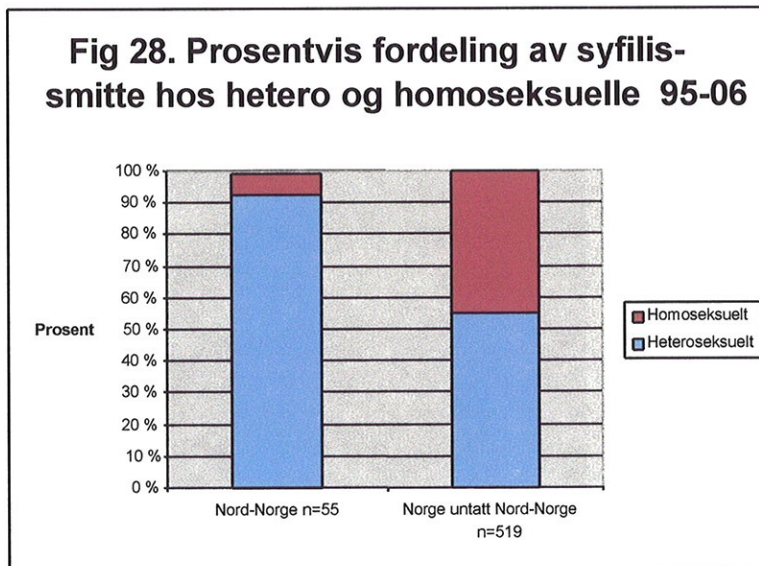


Fig 28 viser at heterofil smitte dominerer i Nord-Norge. Det er 6 % homofil smitte i Nord-Norge i perioden 95-06. I resten av landet oppgav 45 % homofil smitte i samme periode.

Smittested:

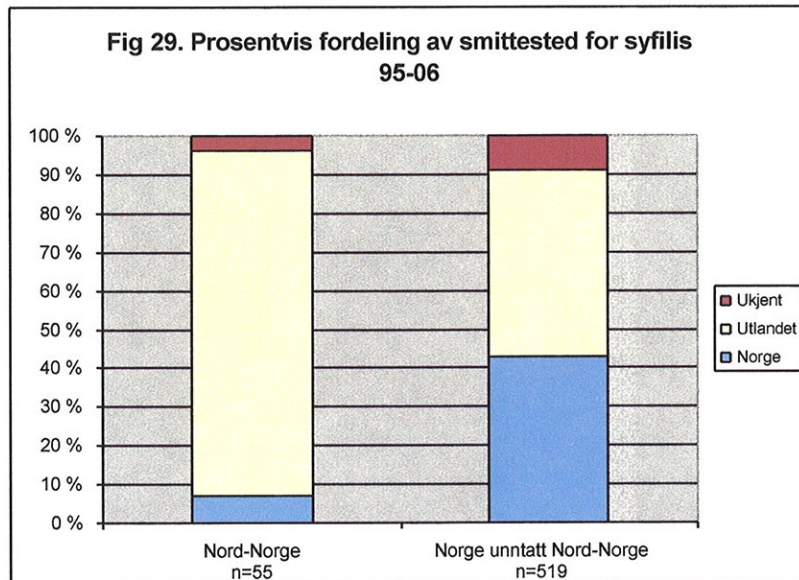
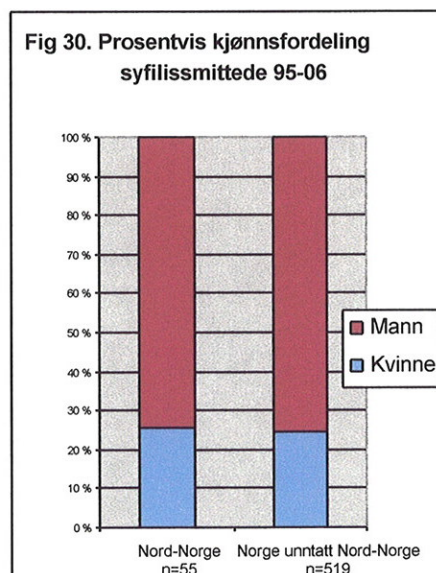
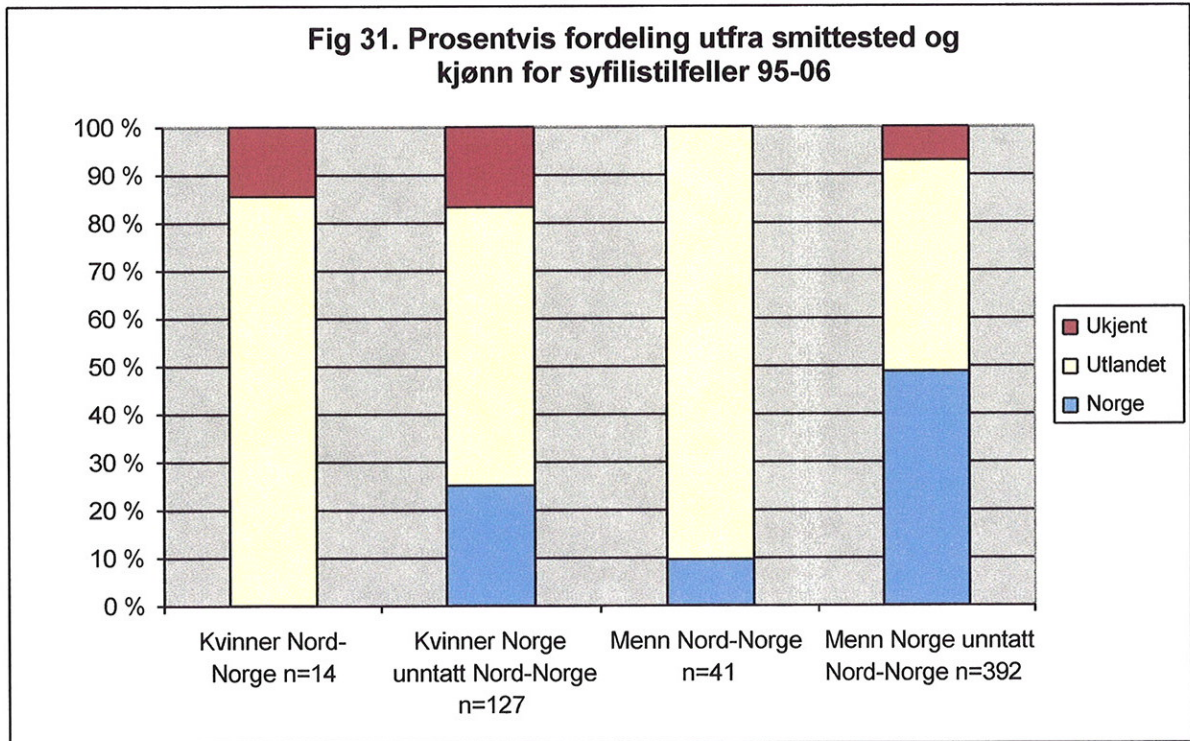


Fig 29 viser at 89 % syfilistilfellene i Nord-Norge har rapportert utenlandssmitte, mens 7 % har meldt om innenlandssmitte. For resten av landet sa 48 % at de ble smittet i utlandet, mens 43 % sa de ble smittet i Norge.

Kjønn:

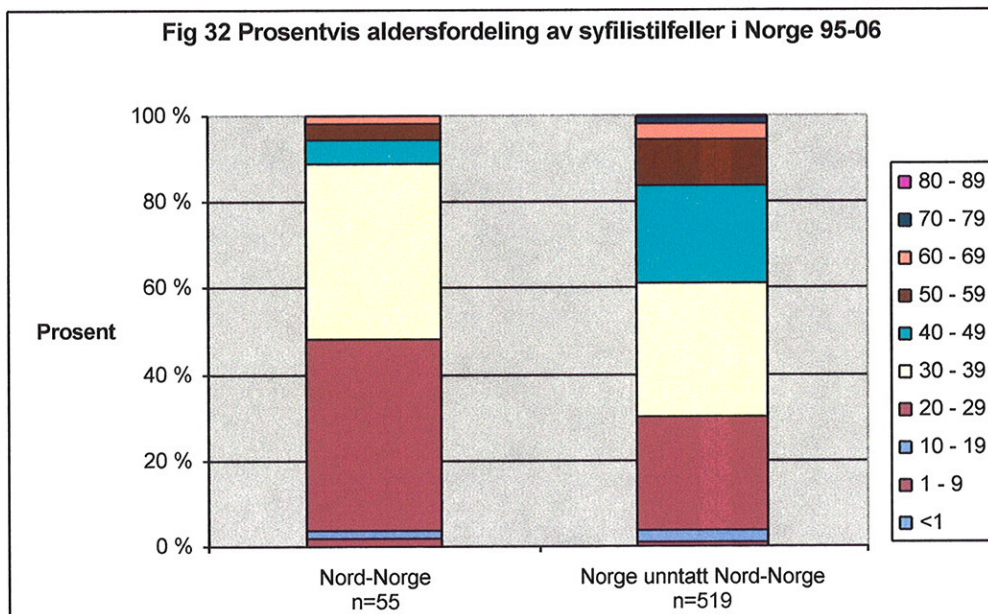


I Fig 30 ser vi at 25 % av syfilissmittede i Nord-Norge 95-06 er kvinner. For resten av landet er 24 % av de smittede kvinner i samme periode.



Figur 31 viser at 86 % av kvinnen registrert i Nord-Norge og at 58 % av kvinner i resten av landet oppgir utenlandssmitte. 90 % av gonoretilfellene i Nord-Norge og 44 % av mennene i resten av landet sa de hadde blitt smittet i utlandet.

Alder:



I Fig 32 ser vi at 46 % av registrerte syfilistilfeller i Nord-Norge er i gruppen 10-29 år. For resten av landet er 29 % i denne gruppen. I Nord-Norge utgjør gruppen 40-49 år 6 % av totalt antall smittede i perioden mens for resten av landet utgjør denne gruppen 23 %.

V. DISKUSJON:

Tallmaterialet:

Gonoré, HIV og syfilis utgjør i dag meldepliktige sykdommer gruppe B³⁴. For sykdommer i gruppe B kan MSIS uten samtykke registrere følgende personopplysninger; Fødselsmåned og år, kjønn, bostedskommune, fødeland, foreldres fødeland, tidspunkt for ankomst i Norge og årsak til opphold i Norge³⁵.

Lege som oppdager eller mistanke om smittsom sykdom i gruppe A eller B skal, uten hensyn til taushetsplikt, melde skriftlig til Nasjonalt folkehelseinstitutt og til kommunelegen i pasientens kommune³⁶. Laboratoriet som avdekker en smittsom sykdom i gruppe B har også meldeplikt til Nasjonalt folkehelseinstitutt og rekvirerende lege.

Alle tilfeller av gonoré, HIV og syfilis som blir diagnostisert blir registrert i MSIS'-database og vi tror derfor at tallene gir et godt bilde av smittesituasjonen i Norge.

I perioden 95-06 var det kun 228 tilfeller av gonore, 165 HIV-tilfeller og 55 syfilistilfeller i Nord-Norge. De små tallene gjør at fluktuasjonene fra år til år prosentvis blir stor selv om det dreier seg om få personer. Dette gjør igjen at blir vanskeligere å tolke hva som er trender og hva som er tilfeldigheter.

For resten av landet er tallene noe større (gonore 2334, HIV 1784, syfilis 519) og dette resulterer i mindre tilfeldig variasjon fra år til år og økt validitet av tallene.

Ut fra tallmaterialet over kan vi for disse tre sykdommene se følgende fellestrekk i forskjeller mellom Nord-Norge og resten av landet:

- 1. Mer utenlandssmitte i Nord-Norge*
- 2. Mindre homoseksuell smitte i Nord-Norge*
- 3. Yngre personer smittes i Nord-Norge*
- 4. Større kvinneandel smittes i Nord-Norge*

1. Mer utenlandssmitte i Nord-Norge

Utenlandssmitte omfatter personer som har bostedsadresse i Norge på diagnosetidspunkt og skiller derfor ikke mellom innvandrere som ble smittet før de kom til Norge og nordmenn smittet i utlandet. Dette gjør at tallene for utenlandssmitte vil variere med hvor mange sykdomsbærende innvandrere som får registrert bosted i hvilke fylker og ikke bare være et mål på nordmenns oppførsel i utlandet. Vi har bevisst ikke søkt å isolere innvandrere da dette lett kan virke stigmatiserende.

a) Smittested - HIV

Om lag like stor andel kvinner smittes i utlandet (91 % av nordnorske og 89 % av kvinnene i resten av landet). At 80 % av HIV-smittede menn i Nord-Norge sier de ble smittet i utlandet mens bare 53 % av mennene i resten av landet oppgav det samme kan ha flere mulige forklaringer.

Per 31.12.05 var det anslagsvis 2500 personer i Norge med HIV og omlag 70 % av disse var homofile menn eller innvandrere fra høyendemiske områder for HIV som Afrika og sørøst Asia. Det var fra 2000-2005 en kraftig økning av innvandrere med HIV, samt at var et HIV-utbrudd i det homofile miljøet i Oslo fra 2003-2005. Begge disse faktorene kan være årsak til økt andel innenlandssmitte for resten av landet. Det er i tillegg påvist mange HIV-positive prostituerte kvinner fra Afrika og Øst-Europa i Oslo. (MSIS rapport nr 7 2006 om HIV-situasjonen i Norge per 31. desember 2005).

Fordi Nord-Norge har relativt få homofile, innvandrere og prostituerte i forhold til resten av landet kan smittereservoaret være mindre i nord og dermed vil innenlandssmitte være lavere³⁷. Tilfellene av innenlandssmitte registrert i Nord-Norge kan i en viss grad forklares med at personer bosatt i Nord-Norge har vært i kontakt med prostituerte, homofile eller innvandrere andre steder i landet og da spesielt i Oslo-området.

b) Smittested – Gonore

Andel tilfeller av gonoresmitte i utlandet som er registrert i Nord-Norge er noe lavere mellom 95-01 enn mellom 02-05. Gjennomsnittlig prosentandel 95-01 er 21% mens den er i perioden 02-05 er 50%. Trenden med økt utenlandssmitte for personer

bosatt i Nord-Norge ser ut til å fortsette i 2006. For resten av landet er gjennomsnittlig prosentandel utenlandssmitte for hele perioden 30%.

Det er ingen åpenbare grunner til den bråe økning i andel utenlandssmitte i Nord-Norge. Generelt har sørøst Asia har vært det dominerende smittested for gonore og i 2005 var hele 46 % av menn smittet med gonore i utlandet smittet i Thailand. En mulig forklaring er økt reisevirksomhet til land med høy forekomst av gonore og endret seksualvaner til norske turister³⁸. Som nevnt under Smittested - HIV var det i 2000 en økning i andel HIV-positive innvandrere som påvirket andelen utenlandssmitte og en slik mekanisme kan ha innvirket på gonoretallene i 2003.

At andelen utenlandssmitte for resten av landet ligger noe lavere enn Nord-Norge kan muligens forklare med at antall homofile tilfeller har økt fra midten av nittitallet frem til 2004 og med at homofile hovedsakelig smittes i Norge. Av totalt 80 tilfeller av homofil smitte i 2005 var hele 83 % av disse smittet i Norge. De resterende i all hovedsak ble smittet i andre europeiske land³⁹.

c) Smittested - Syfilis

Vi ser igjen mønsteret som beskrev for gonore og HIV hvor Nord-Norge har en betydelig større andel utenlandssmitte enn resten av landet. Insidensutviklingen over tid for resten av Norge viser syfilis-epidemien i det homofile miljøet i Oslo fra 1998 til 2003 og denne epidemien har definitivt bidratt til å øke andelen innenlandssmitte i denne delen av landet. I 2005 fikk 24 personer syfilis av disse var 17 menn smittet homoseksuelt og 15 av disse var smittet i Oslo. Av de resterende syv var seks menn og fem av disse ble smittet i utlandet. Tallene tyder dermed på at syfilis i denne perioden hovedsaklig smittet homoseksuelt i Norge og heteroseksuelt i utlandet. Det var ikke registrert syfilistilfeller i Nord-Norge i 2005.

2. Mindre homoseksuell smitte i Nord-Norge.

For både HIV, gonore og syfilis ser vi at det er svært lav andel homofil smitte i Nord-Norge sammenlignet med resten av landet.

Det var til sammen 1437 tilfeller av homofil smitte av HIV, gonore og syfilis i Norge i perioden 95-06. Av disse hadde hele 74 % bosted i Oslo. Årsaken til at homofile samles i Oslo området kan være at de søker en mer anonym tilværelse, mindre stigmatisering og et større homofilt fellesskap.

I en kampanje mot seksuelt overførbare sykdommer i Oslos homofile miljø vinteren 2003 testet man homofile menn på diskoteker og nattklubber. Av 138 personer som ble testet for syfilis testet en positivt mens tre av de 97 HIV-testede hadde positiv prøve⁴⁰. Denne kampanjen kan gi inntrykk av at det er en del ikke-erkjent smitte i disse miljøene, men dette står i kontrast til en anonym spørreundersøkelse blant homofile i Oslo hvor det viste seg at 87 % har HIV-testet seg minst en gang. Undersøkelsen viste også økning i ubeskyttet analsex både med fast og tilfeldig partner i perioden 98-03⁴¹ og dette kan tyde på økende risikoadferd i det homofile miljøet. Folkehelsa estimerer at det er 100-300 homofile i Oslo som ikke kjenner sin HIV-status. Kombinasjonen mellom høy risikoadferd og en del homofile uten kjennskap til sin HIV-status representerer en betydelig smittefare og resultatet av dette ser vi i Fig 33⁴².

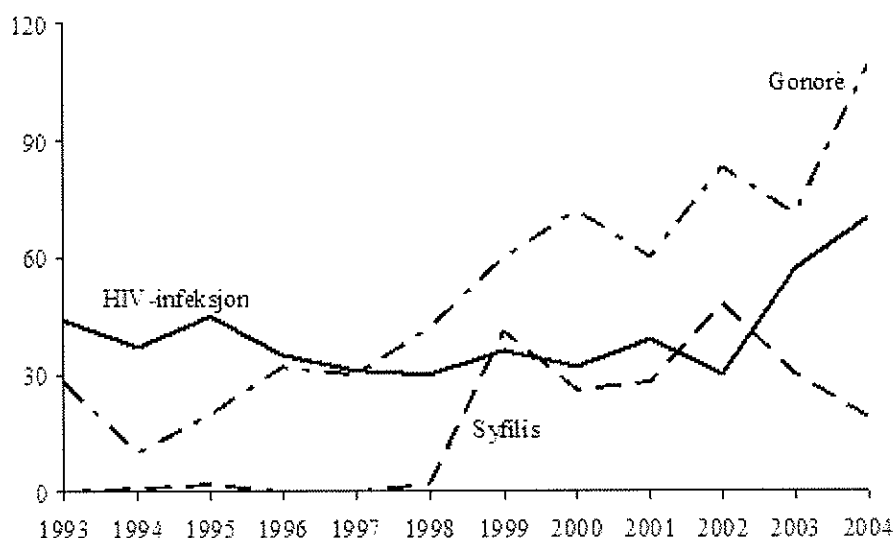


Fig 33. Tilfeller av seksuelt overførbare infeksjoner blant menn som har sex med menn meldt MSIS 1993-2004

3. Yngre personer smittes i Nord-Norge

53 % av registrerte gonoretilfeller i Nord-Norge er under 30 år, mens for resten av landet er 44 % under 30 år. 42 % av registrerte HIV tilfeller i Nord-Norge er i gruppen 10-29 år, mens den for resten av landet er 32 % i denne gruppen. Tallene for syfilis i Nord-Norge er små men her er 46% av registrerte syfilistilfeller i Nord-Norge i gruppen 10-29, mens den for resten av landet er 29 %. Disse tallene kan gi

inntrykk av at personer bosatt i Nord-Norge er yngre når de blir smittet med HIV, gonore eller syfilis.

Media seksuell debutalder for ungdom i Nord-Norge i 1999 var 17,3 år mens den var 18,4 i resten av landet⁴³.

De tre nordnorske fylkene har de høyest abortrater *per tusen* for tenåringer mellom 2000- 2002. Da var abortraten i Nordland 21,5, Troms 22,8 og Finmark 27,6. I Oslo var raten 18,3 Landsgjennomsnittet var 15,6⁴⁴. Situasjonen var den samme for aldersgruppa 20-24 år. Alle de tre nordnorske fylkene ligger over landsgjennomsnittet for fruktbarhet⁴⁵.

Antall smittetilfeller, tall for seksualdebut, abortrater og fruktbarhet kan tyde på at nordnorsk ungdom/unge voksne er tidligere ute med sin seksuelle debut og tenker mindre over konsekvensene av å ha ubeskyttet sex.

4. Større kvinneandel HIV og gonoresmitte i Nord-Norge

Andelen kvinner som smittes med gonore og HIV synes større i Nord-Norge enn i resten av landet. For syfilis ses ingen forskjell i kvinneandel mellom Nord-Norge og resten av landet. Dette kan skyldes det relativt lave antallet tilfeller.

Vi har allerede vært inne på betydningen det homofile miljøet i Oslo har på kjønnsfordelingen av smittetilfellene. Man kan også anta at det prostituerte miljøet kan øke andelen mannlige smittede. Begge disse faktorene kan forklare at kvinneandelen er større for gonore og HIV. Ut fra generell høy andel homofil syfilissmitte og syfilis-epidemien i det homofile miljøet i Oslo 98-03 forventet vi at syfilis skulle følge gonore og HIV's kjønnsfordeling. Årsaker til at syfilis ikke følger HIV og gonore kan være at antall syfilistilfeller er få i Nord-Norge(14 kvinner og 41 menn).

Tallmaterialet kan muligens også indikere følgende forskjeller og trender:

Insidens:

- Gonore faller i Nord-Norge mens den øker i resten av landet
- Nord-Norge følger resten av landet med økt HIV-insidens.
- I 2002 blir HIV vanligere enn gonore i Nord-Norge, mens gonore er større enn HIV i resten av landet i hele perioden.
- Nord-Norge var ikke med på syfilisepidemien fra 1999-2003

Smittemåte:

- Heteroseksuell smitte utgjør majoritet av smittetilfeller for HIV, gonore og syfilis.
- Antall tilfeller av sprøytesmitte øker jevnt og det blir smittet flere ved sprøyter i 2005 enn i noen av de ti foregående årene.

Kjønn

- Andelen menn som blir smittet med gonore og syfilis er høyere enn kvinneandelen både i Nord-Norge og i resten av landet.
- En større andel kvinner enn menn får HIV i Nord-Norge (51 %) og andelen HIV-smittede kvinner er større i Nord-Norge enn i resten av landet.
- Andelen kvinner som får gonore og HIV-tilfeller er høyere i Nord-Norge enn i resten av landet.

Dette er indikasjoner som det er vanskelig å diskutere da materialet gir begrenset oppløselighet.

VI. KONKLUSJON:

Vi ønsket å sammeligne epidemiologi for HIV, gonoré og syfilis i Nord-Norge og resten av landet. Ved å undersøke tall fra MSIS' database for perioden 95-06 kom vi frem til følgende tendenser:

- 1. Mer utenlandssmitte i Nord-Norge*
- 2. Mindre homoseksuell smitte i Nord-Norge*
- 3. Yngre personer smittes i Nord-Norge*
- 4. Større kvinneandel smittes i Nord-Norge*

Resultatet må sees i lys av at tallmaterialet er lite, spesielt for Nord-Norge. Vi tror likevel at dette er reelle forskjeller pga ulik sammensetting av befolkning og mulige seksualkulturelle forskjeller.

VII. KILDEHENVISNING

- ¹ The AIDS pandemic Mayer/Pizer. ISBN 0-12-465271-9. Ch.1-Virology page 15.
- ² The AIDS pandemic Mayer/Pizer. ISBN 0-12-465271-9. Ch.0 Introduction page 1
- ³ Aids epidemic update 2005. www.who.int/hiv/epiupdates/en/index.html
- ⁴ MSIS-rapport nr 8 2004 skrevet ut fra www.fhi.no 10.08.06 Hiv-situasjonen i Norge 31.12.03
- ⁵ Ø. Olsvik. Personlig meddelelse
- ⁶ Artikkel, HIV infeksjon/AIDS. www.fhi.no/dav/727e9daa91.pdf
- ⁷ Immunobiology 5 Janeway ISBN 0 4430 7099 7 Ch 11-18

- ⁸ Hiv-infeksjon/Aids Artikkel skrevet ut fra norsk folkehelseinstitutt 10.08.06. Ukjent forfatter
- ⁹ Immunobiology 5 Janeway ISBN 0 4430 7099 7 Ch 11-18
- ¹⁰ Immunobiology 5 Janeway ISBN 0 4430 7099 7 Ch 11-18

- ¹¹ Hiv-infeksjon/Aids Artikkel skrevet ut fra norsk folkehelseinstitutt 10.08.06. Ukjent forfatter
- ¹² **The british HIV-association Guidelines 2003.** www.bhiva.org/guidelines/2003/HIV/start.html#primary
- ¹³ Article on emedicine.com Hiv-infection and AIDS by Jeff Dubin, MD, last updated 14.12.04
- ¹⁴ Hiv-infeksjon/Aids Artikkel skrevet ut fra norsk folkehelseinstitutt 10.08.06. Ukjent forfatter
- ¹⁵ Article on emedicine.com Hiv-infection and AIDS by Jeff Dubin, MD, last updated 14.12.04
- ¹⁶ Hiv-infeksjon/Aids Artikkel skrevet ut fra norsk folkehelseinstitutt 10.08.06. Ukjent forfatter
- ¹⁷ <http://www.bookrags.com/research/gonorrhea-woh/>
- ¹⁸ Infectious disease Gorbach, Barlett, Blacklow ISBN: 0-7216-4268-7S.1806-1810
- ¹⁹ Infectious disease Gorbach, Barlett, Blacklow ISBN: 0-7216-4268-7S.812-817
- ²⁰ Emedicine.com Gonococcal Infections by Larry I. Lutwick, MD/professor at state university of New York
- ²¹ Folkehelseinstituttets artikkel om gonoré august 2005 www.fhi.no/dav/f2ff5845a4.pdf
- ²² Infectious diseases Gorbach, Bartlett og Blacklow ISBN 0-7216-4168-7 812-817
- ²³ Legemiddelhåndbokas artikkel T1.7.1 Gonoré 15.08.05
- ²⁴ Folkehelseinstituttets artikkel om gonoré august 2005 www.fhi.no/dav/f2ff5845a4.pdf
- ²⁵ Folkehelseinstituttets artikkel om gonoré august 2005 www.fhi.no/dav/f2ff5845a4.pdf
- ²⁶ Folkehelseinstituttets artikkel om syfilis august 2005 <http://www.fhi.no/dav/915EC9BFA6.pdf>
- ²⁷ <http://www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/pdf/figure09.pdf>
- ²⁸ Folkehelseinstituttets artikkel om syfilis august 2005 <http://www.fhi.no/dav/915EC9BFA6.pdf>

- ²⁹ Medical microbiology Mims ISBN:0723432597 s233
- ³⁰ Klinisk dermatologi og venerologi ISBN:87-628-0553-3 s 233
- ³¹ Harrison Internal medicine ISBN:0-07-913686-9 s. s 1049-1050
- ³² Harrison Internal medicine ISBN:0-07-913686-9 s. s 1049-1050
- ³³ Legemiddelhåndboka T1.7.4 Syfilis August 2005
- ³⁴ MSIS og tuberkuloseregisterforskriften kapittel §1-2.
- ³⁵ MSIS og tuberkuloseregisterforskriften kapittel.§1-7
- ³⁶ MSIS og tuberkuloseregisterforskriften kapittel §2-1
- ³⁷ Ø. Olsvik. Personlig meddelelse
- ³⁸ MSIS-rapport nr 15 2006 - Seksuelt overførbare sykdommer og reiser til utlandet 93-05
- ³⁹ MSIS-rapport nr 11 i 2005 - Gonore og syfilis i Norge 2005
- ⁴⁰ MSIS-rapport nr 12 2004 - Kampanje mot i Oslo mot syfilis og andre seksuelt overførbare infeksjoner blant menn som har sex med menn
- ⁴¹ AIDS-info nr 1 2004
- ⁴² MSIS-rapport nr. 17, 2005
- ⁴³ Intercourse debut age;poor resourceves, porblem behavior or romantic appeal? A population based longitudinal study in the journal of sex research 11/1/2003 Wichstrom, Lars
- ⁴⁴ Handlingsplan for forebygging av uønskede svangerskap og abort 2004-2008 s 43
- ⁴⁵ SBB-Samlet fruktbarhetstall¹, etter fylke. 1968-2005 (Oppdatert 26. juni 2006)