

Ali Zaman, Christian Farbrot Hauger, Herman
Sundet Ruud

Hvilke faktorer bidrar til SARS-CoV-2 sin spredningsevne?

Bacheloroppgave i Bioingeniør

Veileder: Cecilie Tynes Riksem

Mai 2020

Sammendrag

I denne oppgaven har det blitt forsøkt å samle informasjon om faktorer som bidrar til SARS-CoV-2 sin spredningsevne. Som metodevalg er litteratursøk med bruk av over 20 vitenskapelige artikler benyttet.

SARS-CoV-2 tilhører gruppen IV i Baltimore-klassifikasjonen over virus. Det antydes at viruset stammer originalt fra kinesisk flaggermus, men det er sannsynligvis intermediære smitekilder som førte smitten til mennesker. Såpe ser ut til å være en svært effektiv måte å inaktivere SARS-CoV-2 på hudoverflater. Det samme er desinfeksjonsmiddel, men det har ulemper som at man trenger større mengde desinfeksjonsmiddel enn såpe for å dekke de samme områdene.

Inkubasjonstiden til SARS-Cov-2 for å bli symptomatisk sykdom er mellom 2 - 14 dager, med gjennomsnittet mellom 5 - 6 dager. Dette stemmer godt overens med beskjeder fra offentlige helsetjenester som FHI og WHO. SARS-CoV-2 forårsaker sykdommen COVID-19. I noen sykdomsforløp vil personer være asymptomatiske, men fortsatt kunne spre viruset til andre. Det kan spres ved direkte- og indirekte kontakt eller via aerosoler.

SARS-CoV-2 ser ut til å binde seg til ACE2-reseptorer. I tillegg er det sannsynlig at viruset er avhengig av TMPRSS2 for bearbeiding av S-protein for å infisere mennesker. Det ser ut til at blodtrykksmedisin ikke fører til lettere infeksjon med SARS-CoV-2 hos eldre, da det ikke er forskning som tilsier dette.

Virusets spredning er sannsynligvis fremmet pga. høy menneskelig mobilitet i sammenheng med vårfestivalen i Kina, mangel på effektiv håndvask, potensielt svært høy affinitet til ACE2-reseptorer, og uvitende, udokumenterte smittede som sprer viruset.

Abstract

In this thesis there has been an attempt to gather information about contributing factors to the spread of SARS-CoV-2. As method selection, literature search with over 20 scientific articles was used to find the required information.

SARS-CoV-2 belongs to the group IV in the Baltimore classification of viruses. It appears that the virus originated from Chinese bats, however it is likely that intermediate sources were the reason it led to transmission to humans. Soap appears to be a very efficient way to inactivate SARS-CoV-2 on the surface of the skin. Disinfectant has the same effect; however, it has some flaws, such as the need of a bigger quantity of disinfectant to cover the same areas as soap.

The incubation period of SARS-CoV-2 to become a symptomatic disease is between 2 - 14 days, with the median being between 5 - 6 days. This is in consensus with messages from public health services such as FHI and WHO. SARS-CoV-2 causes the disease COVID-19. In some infection cases humans will be asymptomatic, but will still have the ability to infect others. It can be spread by direct- and indirect contact or by aerosols.

SARS-CoV-2 appears to connect to ACE2-receptors. In addition, it is likely that the virus depends on TMPRSS2 for priming of the S-protein to infect humans. It seems that medication for treatment of high blood pressure does not correlate to a higher chance of getting infected with SARS-CoV-2.

The spread of the virus is likely promoted by factors like high human mobility, in relation to the spring festival in China, the lack of effective hand washing, potentially very high affinity to ACE2-receptors, and ignorant, undocumented infected people that spread the virus.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Abstract	2
1. Innledning	4
Ordliste:	5
2. Teori	6
2.1 Oppstarten av virusspredningen	6
2.2 Klassifisering av virus	7
2.3 Oppbygningen til SARS-CoV-2	8
2.4 Effekten til håndvask med såpe og desinfeksjonsmiddel	10
2.5 Hvordan smittet viruset så mange i Kina i begynnelsen?	11
2.6 Hvor lang er inkubasjonstiden til SARS-CoV-2?	12
2.7 Hvordan smitter viruset?	15
2.8 Hvorfor er de eldre mer utsatt for SARS-CoV-2 enn yngre personer?	16
3. Valg av artikler	17
4. Resultat og diskusjon	18
4.1 Oppstarten av virusspredningen:	23
4.2 Klassifisering av virus	24
4.3 Oppbygningen til SARS-CoV-2	24
4.4 Effekten til håndvask med såpe og desinfeksjonsmiddel	25
4.5 Hvordan smittet viruset så mange i Kina i begynnelsen?	26
4.6 Hvor lang er inkubasjonstiden til SARS-CoV-2?	30
4.7 Hvordan smitter viruset?	32
4.8 Hvorfor er de eldre mer utsatt for SARS-CoV-2 enn yngre personer?	35
5. Konklusjon	38
6. Referanser	40

1. Innledning

Det ble valgt denne problemstillingen for bacheloroppgaven ettersom det er et tema som er interessant, og at det gjelder for en situasjon verden befinner seg i nå, i skrivende stund. Dette temaet er ekstremt relevant for bioingeniøryrket, ettersom det er bla. de som mottar, behandler, registrerer og analyserer SARS-CoV-2 prøver. Formålet med oppgaven er å samle informasjon om faktorer som bidrar til SARS-CoV-2 sin spredningsevne. Informasjonen skal presenteres på en lett og oversiktlig måte slik at andre kan bruke denne oppgaven til å orientere seg angående spredningen av SARS-CoV-2.

Oppgaven skal hovedsakelig utdype mer om følgende temaer:

- Hvordan foregikk oppstarten av viruset, og hvordan smittet viruset så mange i Kina i begynnelsen?
- Effektiviteten av håndvask med såpe og desinfeksjonsmiddel (med etanol) som reduserer spredningen til SARS-CoV-2, på molekylnivå
- Hvor lang er inkubasjonstiden til SARS-CoV-2?
- Hvordan smitter viruset?
- Hvorfor de eldre er mer utsatt for SARS-CoV-2 enn yngre personer?

Ordliste:

Reproduksjonsnummer:

Reproduksjonsnummer, eller grunnleggende reproduksjonsnummer (R_0) er et epidemiologisk tall brukt som et mål for å beskrive overførbarheten til smittestoffer. R_0 er ikke et bestemt tall, men kun en estimering basert på matematiske utregninger. Et smittestoffutbrudd er forventet å fortsette å spre seg om $R_0 > 1$, og avslutte/reducere spredning når $R_0 < 1$ [1].

WHO:

WHO, World Health Organization er organisasjon som består av 194 medlemstall med målet å oppnå bedre helse for alle. WHO ble grunnlagt 7. April 1948. Primærrollen deres er å lede og koordinere internasjonal helse innen FN sitt system [2].

Omhylllet (enveloped) virus:

Det er et virus med en ytre innpakking eller konvolutt. Konvolutten kommer fra verten, eller den infiserte cella i en prosess som kalles spire av (budding off). Under spireprosessen blir nydannede viruspartikler pakket inn i et ytre belegg som består av plasmamembranen til cellen. Denne konvolutten kan spille en rolle i å hjelpe et virus med å overleve og infisere andre celler [3].

SARS-CoV-2:

SARS er et akronym som står for «Severe Acute Respiratory Syndrome». CoV betyr Coronavirus. Det er SARS-CoV-2 siden dette er det andre SARS-CoV viruset som har blitt oppdaget. SARS-CoV-2 er viruset som kan føre til sykdommen COVID-19. På noen offentlige kilder blir SARS-CoV-2 referert til som COVID-19-viruset for å unngå forvirring mellom SARS-CoV og SARS-CoV-2 [4].

SARS-CoV:

Et SARS-coronavirus som var årsaken til SARS-epidemien i 2002 [4].

MERS-CoV:

MERS er et akronym for Middle Eastern Respiratory Syndrome. MERS-CoV er også et coronavirus. Det ble oppdaget i 2012, og var ansvarlig for MERS-epidemien [4].

2. Teori

2.1 Oppstarten av virusspredningen

I desember 2019, begynte voksne i Wuhan, hovedstaten i Hubei-provinsen i Folkerepublikken Kina, å vise tegn til alvorlig pneumoni uten kjent grunn. Mange av tilfellene hadde felles utsettelse for et sjømatmarked som også solgte levende dyr, ved navn Huanan Seafood Wholesale Market. Respiratoriske prøver ble tatt av de innlagte pasientene og ble sendt til laboratorier for etiologiske undersøkelser. Kina varslet om utbruddet til World Health Organization (WHO) 31. desember 2019, dagen etter ble sjømarkedet stengt. En uke senere, ble viruset som nå er kjent som SARS-CoV-2 identifisert. Miljøprøver fra Huanan sjømatmarkedet testet positiv, noe som kan indikere at viruset stammer derifra [5].

Antallet smittede begynte å øke eksponentielt, også til personer som ikke hadde vært i kontakt med markedet. Personer fra helsevernet ble også rapportert smittet. Dette var antydning om at menneske-til-menneske overføring tok plass. Alt dette skjedde mens opprustningen til kinesisk nyttår (25. januar) var i gang. Wuhan, som fungerer som et viktig transportknutepunkt, rapporterte om mange innbyggere som emigrerte for å feire kinesisk nyttår med familie og venner andre steder i Kina, men også til andre land som Thailand, Japan og Sør-Korea. Dette hjalp epidemien med å spre seg drastisk. For å redusere spredningen begrenset Wuhan inn- og utreise fra regionen 23. januar. Wuhan, med 11 millioner innbyggere, ble satt i karantene og dette spredde seg til andre byer i Hubei provinsen, som påvirket over 57 millioner mennesker [5, 6]. På grunn av utreise og smitte fra menneske-til-menneske økte antall smittede kraftig både i Kina og land utenfor Kina. 11. Mars, hadde antallet COVID-19 tilfeller utenfor Kina økt 13 ganger og antall land som var involvert var tredobbelt med mer enn 118000 tilfeller i 114 land og over 4000 dødsfall. Dette var da WHO erklærte COVID-19 en pandemi [7].

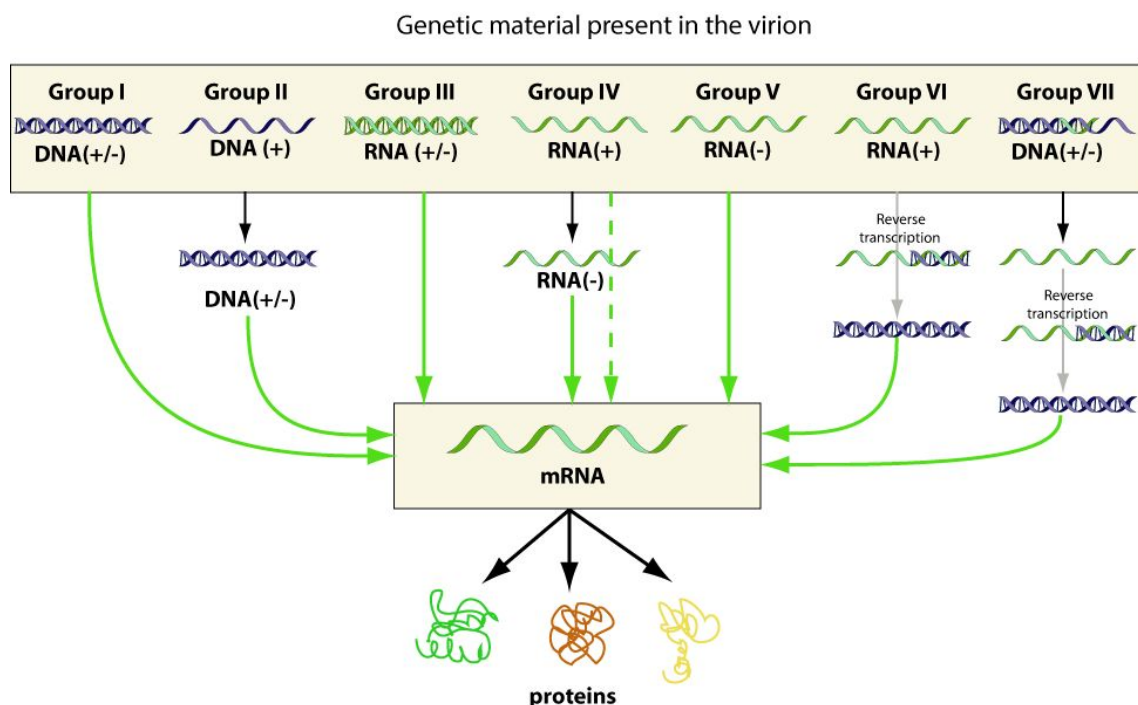
2.2 Klassifisering av virus

Virus har vært kjent i mange år for sine sykdomsfremkallende egenskaper. En av mikroorganismens særegne egenskaper er å utnytte en vertscelle, for å kunne reprodusere et høyere antall av seg selv. Dette er på grunn av viruset sitt manglende evne til metabolisme. Ved å trenge inn i vertscellen og fremme en unaturlig reproduksjon av viruset, blir cellen ødelagt og kan forårsake sykdom.

Virus kan deles inn i flere grupper basert på mange variabler, for eksempel hvordan de ser ut, hvilket arvestoff de har, hvordan de formerer seg, hvilke sykdommer de fremkaller og hvilke celler de smitter. Én klassifisering, kalt Baltimore klassifikasjonen baserer seg på hvilke arvestoff viruset har, om arvestoffet er enkelt eller dobbeltrådet, og hvordan viruset replikerer seg i vertscellen med tanke på mRNA-syntesen. Denne klassifikasjonen deler virus inn i syv forskjellige grupper:

- I: Virus som har dobbeltrådet DNA-genom som arvestoff.
- II: Virus som har enkelttrådet DNA-genom som arvestoff.
- III: Virus som har dobbeltrådet RNA-genom som arvestoff.
- IV: Virus som har positivt-sens enkelttrådet RNA-genom som arvestoff.
- V: Virus som har negativt-sens enkelttrådet RNA-genom som arvestoff.
- VI: Virus som har enkelttrådet RNA som replikerer gjennom et DNA-mellomprodukt.
- VII: Virus som har dobbeltrådet DNA og replikerer ved å bruke revers transkriptase [8].

Alle virus må styre syntesen av mRNA for å produsere proteiner i cellen. Viruset må bruke “translasjons-maskineriet” som cellen allerede har for å lese av mRNA. Denne klassifikasjonen viser til det obligatoriske forholdet mellom det virale genomet og danningen av mRNA. Baltimore klassifikasjonen presenterer alle veier til mRNA syntesen som vist i **Figur 1**. Ved å kategorisere virus i disse gruppene kan man lettere forstå hvordan det oppfører seg i likhet med andre virus i gruppen, man kan få indikasjoner på videre forskning av viruset, og et innblikk i livssyklusen til viruset [9].

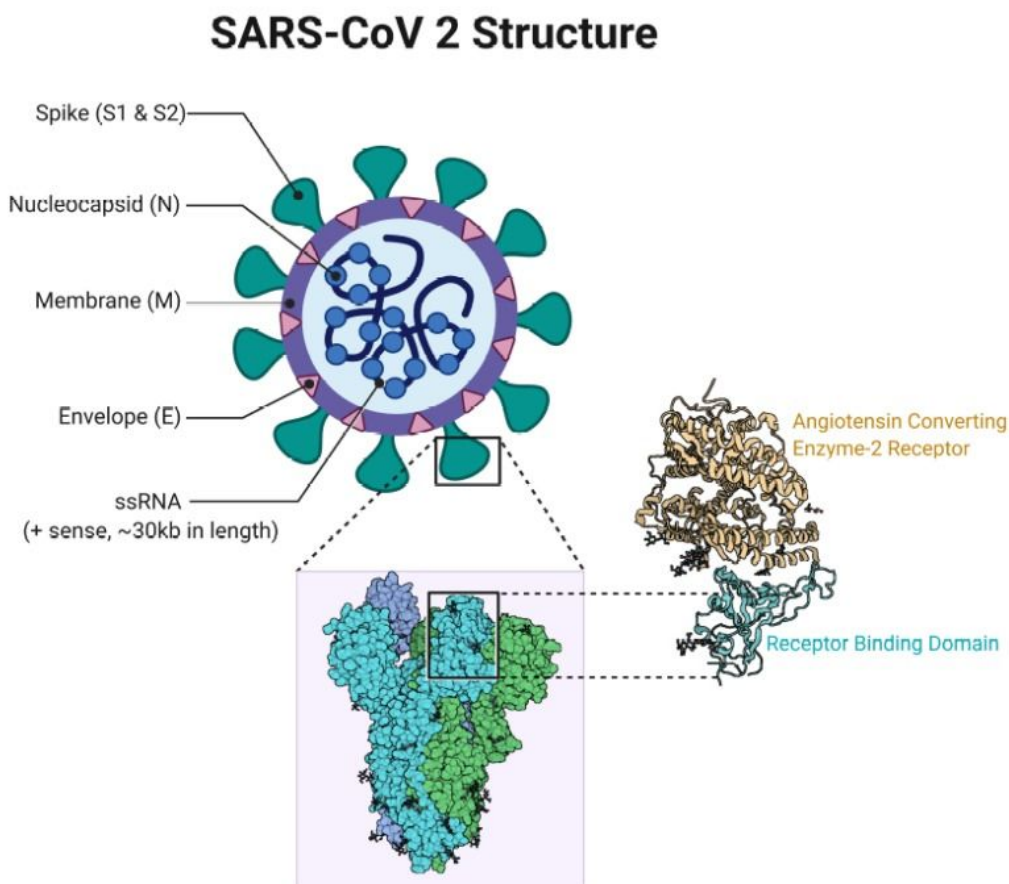


Figur 1: Oversikt over gruppene i Baltimore klassifikasjonen [10]

2.3 Oppbygningen til SARS-CoV-2

Coronavirus (CoV) er et omhyllert, positive-sens, enkeltrådet RNA virus som tilhører subfamilien *Coronavirinae*, familie *Coronaviridae*, rekkefølge *Nidovirales*. For coronavirus finnes det fire slekter; *Alfacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Deltacoronavirus* (δ CoV), og *Gammacoronavirus* (γ CoV). Til nå, etter desember 2019, er det kjent om syv coronavirus som har smittet mennesker. Dette innebærer 2 α CoV (HCoV-229E og HKU-NL63) og 5 β CoV (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV og SARS-CoV-2). Evolusjonsanalyser tyder på at flaggermus og gnagere er de genetiske kildene til de fleste α CoV og β CoV, mens fuglearter er genetisk kilde til de fleste δ CoV og γ CoV. Flere ganger har CoV smittet seg gjennom flere arter, som enkelte ganger senere har utviklet seg til viktige patogener hos mennesker og truet med pandemi [3]. Eksempler på dette er SARS-CoV fra Kina i 2002-2003, og MERS-CoV fra Den arabiske halvøy i 2012. Det er høyst sannsynlig at begge disse β CoV har opprinnelse fra flaggermus og så flyttet seg til en annen intermediær art før viruset smittet over til den menneskelige arten [11].

SARS-CoV-2 er klassifisert innenfor gruppen IV i Baltimore klassifikasjonen. Dette er fordi viruset har positivt-sens enkelttrådet RNA genom som arvestoff. SARS-CoV-2 er et omhyllet (E) virus med nukleokapsid (N). Viruset har en membran (M) hvor “pigg”-glykoproteinene (Spike proteins) er festet. Piggproteinene er plassert rundt viruset som gir det et krone-lignende utseende under et elektronmikroskop, hvilket er der coronavirus får navnet sitt fra (coronam betyr krone på latinsk). **Figur 2** viser strukturen til SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 sine glykoproteiner er kritisk for hvordan det binder seg og trenger inn i en celle. Disse proteinene er satt sammen av to subenheter (S1 og S2). S1 er ansvarlig for å binde til vertscellens reseptor, mens S2 er ansvarlig for fusjonen mellom den virale og cellulære membran. Det har blitt bekreftet at SARS-CoV-2 binder seg til ACE-2 reseptorer med pigg-glykoproteinene for å fusjonere inn i vertscellen [7,12]. Viruset kan potensielt adaptivt mutere som gjør det vanskelig å utvikle en vaksine [13].



Figur 2: SARS-CoV-2 struktur [7].

2.4 Effekten til håndvask med såpe og desinfeksjonsmiddel

For å stoppe spredningen av SARS-CoV-2 blir offentligheten informert av WHO om å vaske hendene med vann og såpe ofte og i minst 20 sekunder. Man kan også bruke alkoholbasert desinfeksjonsgel eller -væske. Dette vil inaktivere virus som kan være lokalisert på hendene [14]. SARS-CoV-2 tilhører β CoV, den er rund eller elliptisk og ofte pleomorf form. I sammenheng med andre coronavirus er den følsom for ultrafiolette stråler og varme. Det som er kjent er at viruset kan inaktiveres effektivt med lipidopløsningsmidler inkludert; Eter (75%), etanol, klorholdig desinfeksjonsmiddel, peroksyeddiksyre og kloroform, men ikke effektivt mot klorheksidin [7].

Såpe er funnet til å være en svært effektiv måte å inaktivere SARS-CoV-2 når det er på huden. Viruset er bygd opp av RNA, proteiner og lipider, som ikke blir holdt på plass av kovalente bindinger. Det betyr at man ikke trenger så sterke kjemikalier for å splitte disse bindingene. Såpe er et lipidopløsningsmiddel som oppløser lipidmembranen til viruset. Dette får viruset til å falle fra hverandre og bli inaktivt.

Desinfeksjonsmidler som inneholder høye konsentrasjoner av etanol (60-80%) fungerer også til å inaktivere viruset. Forskjellen mellom såpe og desinfeksjonsmiddel er at man trenger mindre volum av såpe enn med desinfeksjonsmiddel. Når man bruker hånddesinfeksjon, er det ofte at hele hudoverflaten på hendene ikke blir vasket effektivt nok. Mens med håndsåpe er det enklere å skrubbe over hele hudoverflaten på hendene med såpevann. Såpe er amfifilt som vil si at det består av hydrofile og hydrofobe deler. Denne egenskapen gjør det slik at såpen kan løse opp lipidmembran til viruset mens den også løses opp i vannet [15].

En studie testet hvor effektiv øyeblikkelig håndtørring er på å fjerne virus fra hendene. I undersøkelsen ble det brukt et håndkle som har absorbert tre forskjellige oppløsningsmidler løst i vann. Under studiet ble fugleinfluensaviruset brukt til å erstatte coronaviruset. Kvantifiseringen av viruset ble gjort med real-time PCR. De forskjellige type oppløsningsmidler var løst opp i vann og var følgende; 1,00% såpepulver, 0,05% aktivt klor fra natriumhypokloritt, og 0,25% aktivt klor fra natriumhypokloritt.

Viruset ble spredt over håndflaten til en person og lot det være der i tre minutter før en tørket tre ganger fra håndroten til tuppen av fingrene med et håndkle. Hver prøve ble gjort tre ganger og det var alltid til stede en positiv kontroll som ikke ble tørket av håndkle [16].

2.5 Hvordan smittet viruset så mange i Kina i begynnelsen?

Personer med milde, begrensede eller ingen symptomer kan være udokumentert smittede. Med så milde og minimale symptomer kan personer som er smittebærere gå uvitende med viruset. Avhengig av smittsomheten og antall udokumenterte smittende kan dette utsette en større andel av befolkningen for smitte av viruset enn det ville ha blitt smittet en person som er påvist positivt for viruset [17]. En studie utviklet en matematisk modell for å simulere og estimere smittsomheten og størrelsen av udokumenterte smittede i Kina uker før og etter Wuhan begrenset reising inn og ut av byen. Studien benyttet seg av data fra daglige reisende innen 375 kinesiske byer under Vårfestivalen “Chunyun” i 2018. Chunyun varer i 40 dager- 15 dager før og 25 dager etter Kinesisk nyttår, det vil si at festivalen i 2020 varte fra 10 januar til 18. februar. Under denne festivalen er det mange reisende i Kina. For å beregne omtrentlig antall reisende blir data om menneskelig mobilitet fra Chunyun 2018 (1. februar til 12. mars) brukt for å passe relativt inn med festivalens tidslinje i 2020.

Parametere som ble brukt for å modulere systemet var den gjennomsnittlige latente perioden, den gjennomsnittlige infeksjonsvarigheten, smittsomhetsreduksjon faktor fra udokumenterte infeksjoner, smittsomheten fra dokumenterte infeksjoner, fraksjon av dokumenterte infeksjoner og reise-multiplikatorfaktoren.

Videre i studien ble det generert et sett med hypotetiske virusutbrudd med de samme parametrene brukt tidligere, men uten smittsomhetsreduksjonen fra udokumenterte infeksjoner.

I det samme studiet ble det også gjort simuleringer for etter 23. januar, da Wuhan og nærliggende byer undergikk store kontrolltiltak for å stoppe spredningen av viruset. Modellen

brukte nye parametere som skulle passe tidsrommet 23. januar til 8. februar. For denne kalkuleringen ble det valgt et scenario og to perioder som skal måles. Periode 1 er 24. januar-3. februar, mens periode 2 er 24. januar-8. februar. Scenarioet bestod av å redusere 98% av all inn- og utreise av Wuhan og en 80% reduksjon i reise mellom andre byer [17].

2.6 Hvor lang er inkubasjonstiden til SARS-CoV-2?

Tiden det tar mellom smitteøyeblikket og sykdomsutbruddet kalles for inkubasjonstid. Inkubasjonstiden vil variere for enkelte sykdommer. Lengden til inkubasjonstiden avhenger av hvordan hver person blir smittet (hvilken vei patogenet kommer inn i kroppen), hvor raskt smittestoffet oppformerer seg i kroppen til den smittede og immunresponsen til den smittede vil ha en effekt for sykdommens forløp i hver enkeltperson. For eksempel vil infeksjonssykdommen influensa smitte dagene før man utvikler symptomer, og om man har fått barnesykdommen vannkopper (også kjent som varicella) kan man smitte andre før man selv har fått utslett [18].

Noen virus kan spres på direkte og indirekte spredningsmåter. Direkte spredningsmåte vil være i form av dråpesmitte. Indirekte spredningsmåte vil være fra gjenstander og andre fysiske overflater, dette kan for eksempel være et dørhåndtak [19]. Nosokomial spredning av virus er også en alvorlig bekymring [20]. Siden SARS-CoV-2 enda er et relativt nytt virus er det ikke utført mange kliniske utprøvinger. Det brukes derfor rapporter fra offentlige positive resultater av SARS-CoV-2. Offentlige rapporterte saker kan overrepresentere alvorlige tilfeller, inkubasjonsperioden kan da avvike fra den i mildere tilfeller [21].

SARS-CoV-2 blir også referert til som “COVID-19 viruset” eller “coronaviruset” av offentlige kilder i et håp om å unngå forvirring mellom SARS-CoV og SARS-CoV-2. COVID-19 kan presenteres med asymptomatiske bærere, forårsake akutt respiratorisk distress syndrom (Acute respiratory distress syndrome - ARDS) og pneumoni (lungebetennelse). Mer alvorlige tilfeller blir ofte relatert med eldre personer, men SARS-CoV-2 kan påvirke personer i alle aldre [20]. Et asymptomatisk sykdomsforløp av SARS-CoV-19 vil si at man har vært gjennom infeksjonen og ikke lenger er smittet, og dette presenteres uten symptomer.

Asymptomatiske tilfeller ble diagnostisert basert på positiv virale nukleinsyretester uten COVID-19-symptomer som feber, gastrointestinale symptomer, respiratoriske symptomer [19]. I nåværende stund finnes det ingen behandling for COVID-19. Antibiotika vil ikke virke pga. SARS-CoV-2 er et virus og ikke en bakterie, da antibiotika vil virke hemmende eller lyserende mot bakterier [20].

Nosokomial infeksjon er en type infeksjon som blir spredt i ulike sykehus/sykehjem og kan føre til mange alvorlige sykdommer, f. eks. pneumoni, urinveisinfeksjon, puerperal feber osv. [22]. En nosokomial infeksjon som også kan være asymptomatisk vil være veldig alvorlig da det blir vanskeligere å sette sykehusarbeidere i karantene/isolere dem for å redusere spredning. Nosokomiale infeksjoner er ofte betraktet som alvorlige da en stor andel av personer på sykehus allerede har underliggende sykdommer.

En samlet analyse av bekreftede COVID-19 tilfeller ble brukt i perioden fra 4. januar 2020 til 24. februar 2020. Nyhetsrapporter og pressemeldinger fra 50 fylker, regioner og land utenfor Wuhan, Hubei-provinsen, Kina benyttes. Det som måles er hver pasient sin demografiske egenskap og mulige datoer og tider for mulig eksponering sykdomsdebut, feberinntredelse og sykehusinnleggelse [21].

Nåværende forståelse av inkubasjonsperioden er enda begrenset. En tidlig analyse av 88 bekreftede tilfeller i Kinesiske fylker utenfor Wuhan, med bruk av data fra kjent reise til og fra Wuhan brukes for å estimere et eksponeringsintervall. En annen analyse basert på 158 bekreftede tilfeller estimerte også en gjennomsnittlig inkubasjonsperiode [20]. Ved noen typer infeksjoner kan symptomer være redusert avhengig av aldersgruppe [23].

Det ble samlet data fra 181 bekreftede SARS-CoV-2 infeksjoner oppdaget utenfor Hubei fylket før 24. februar 2020 (**Tabell 2**). Av disse var 69(38%) kvinner, 108(60%) menn og 4(2%) var av ukjent kjønn. Gjennomsnittsalderen var 44.5 år (IQR, 34.0 til 55.5 år). Tilfeller var samlet fra 24 land og regioner utenfor fastlands-Kina (n=108) og 25 fylker i fastlands-Kina (n=73). De fleste tilfellene (n=161) hadde en kjent fortid med reise eller bosettelse i Wuhan. Andre hadde bevis på at de hadde vært i kontakt med folk som reiste fra

Hubei eller personer med påvist infeksjon [21].

Tabell 2

Tabellen viser fordeling av kjønn, alder og sted av personer med bekreftet infeksjon [21].

Table 1. Characteristics of Patients With Confirmed COVID-19 Included in This Analysis ($n = 181$)*

Characteristic	Value
Median age (interquartile range), y	44.5 (34.0-55.5)
Sex, n (%)	
Female	69 (38.1)
Male	108 (59.7)
Unknown	4 (2.2)
Exposure to Wuhan, n (%)	
Resident of Hubei province	84 (46.4)
Known travel to Wuhan	77 (42.5)
None/unknown	20 (11.0)

COVID-19 = coronavirus disease 2019.

* Regions of case detection include mainland China ($n = 73$), Singapore ($n = 16$), Japan ($n = 13$), Taiwan ($n = 10$), Hong Kong ($n = 8$), South Korea ($n = 8$), Thailand ($n = 8$), Malaysia ($n = 7$), Australia ($n = 6$), Macau ($n = 5$), the United States ($n = 5$), France ($n = 4$), the Philippines ($n = 3$), Canada ($n = 2$), Italy ($n = 2$), Vietnam ($n = 2$), Brazil ($n = 1$), Cambodia ($n = 1$), Finland ($n = 1$), Germany ($n = 1$), Lebanon ($n = 1$), Nepal ($n = 1$), Sri Lanka ($n = 1$), Sweden ($n = 1$), and the United Arab Emirates ($n = 1$).

Man ser på ulike resultater for å regne ut levedyktigheten til SARS-CoV-2 på gjenstander. Halveringstid og konsentrasjon over tid er hva som blir brukt i denne studien. Halveringstiden til et virus er et mål på nedbrytningen til viruset, hvor lang tid før halvparten av viruset er brutt ned. Det fantes også en minimumsgrense for påvisning som var $3.33 \cdot 10^{0.5}$ TCID₅₀ per liter luft for aerosol og $10^{0.5}$ TCID₅₀ per millimeter medium for plast og rustfritt stål. Smitte gjennom gjenstander og via luften vil gjøre det mulig å spre viruset uten direkte kontakt mellom personer, indirekte spredningsmåte [24].

2.7 Hvordan smitter viruset?

Det har blitt bekreftet at måten SARS-CoV-2 smitter på er hovedsakelig gjennom dråpesmitte. Når viruset kommer nedover luftveiene vil det feste seg til reseptorer som sitter i veggene i luftveiene som kalles for angiotensin-converting enzyme II-reseptorer (ACE2-reseptorer) [25].

ACE2 er et viktig enzym for å senke blodtrykket, da det kløyver enzymet angiotensin II, som er en vasokonstriktor, til angiotensin 1-7, som er vasodilatorer. Vasokonstriksjon er når blodårene trekker seg sammen, noe som fører til økt blodtrykk, mens vasodilasjon vil si utvidelse av blodårene. ACE1 er et enzym som konverterer angiotensin I til angiotensin II. Flere studier hevder at det er en slags balanse mellom ACE1 og ACE2. Hvis denne balansen skulle forstyrres, så vil det oppstå forandringer i blodtrykket. Høy konsentrasjon av ACE2 vil beskytte mot høyt blodtrykk, mens mangel på ACE2 vil bidra til høyere risiko for høyt blodtrykk. ACE1 og ACE2 uttrykkes i hjertet, blodårene og nyrene [26].

Mye tyder på at ACE2-reseptorene fungerer som bindingssete for SARS-CoV-2. I en normal lunge uttrykkes ACE2 på type 1 og type 2 pneumocytter i alveolene. Blant type 2 pneumocyttene uttrykker 83% ACE2. SARS-CoV-2 avhenger av å binde virale piggproteiner (spike proteins) til reseptorer, og av bearbeiding av S-proteinene av proteaser hos verten [25,27].

Det er høy sannsynlighet for at SARS-CoV-2 kommer originalt fra kinesisk flaggermus kalt hestekoneser (*Rhinolophidae*). Men man mener det er usannsynlig at det var direkte transmisjon fra flaggermus til menneske, men heller snakk om intermediære kilder til smitte [28].

2.8 Hvorfor er de eldre mer utsatt for SARS-CoV-2 enn yngre personer?

Folk som går på blodtrykksreduserende-medisin tar ofte angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) eller angiotensin receptor blocker (ARB). ACEI fungerer ved at det inhiberer ACE1 som konverterer angiotensin I til angiotensin II. Angiotensin II er, som nevnt tidligere i oppgaven (i 2.7), en vasokonstriktor. Dette fungerer med å øke blodtrykket, noe som de med allerede for høyt blodtrykk helst vil unngå. Derfor fungerer ACEI ved å inhibere enzymet som fører til denne konverteringen. Det samme gjør ARB ved å blokkere reseptorene som enzymet skal feste seg til for å konvertere. Begge medikamentene fungerer ved å redusere blodtrykket eller at det forebygger høyt blodtrykk [29,30].

ACEI og ARB blir anbefalt til pasienter som sliter med kardiovaskulære sykdommer som f. eks. høyt blodtrykk, koronar hjertesykdom, hjertesvikt, hjerteinfarkt osv. Det er vanlig at eldre personer sliter med slike sykdommer. I tillegg så anbefales ACEI og ARB til diabetikere og pasienter med akutt nyresvikt [30].

3. Valg av artikler

For valg av artikler ble det tatt utgangspunkt i temaene som det var ønsket å utdype mer om. Nettsiden som ble brukt for de fleste artiklene var National Center for Biotechnology Information (NCBI), i PubMed-databasen. SARS-CoV-2 er enda et nyopplaget virus, da det ble oppdaget i november 2019. Dette viser at informasjon og kliniske utprøvinger enda er begrenset og man blir avhengig av å bruke offentlige kilder for informasjon. Ved søk på NCBI i PubMed-databasen ble kombinasjon av ordene “SARS-CoV-2”, “SARS-CoV”, “Incubation”, “ACE-2”, “ACEI”, “Sarbecovirus”, “Mutation”, “Glycoprotein”, “Genomic”, “Droplet transmission”, “Structure”, “Soap”. “Infection” og “Nosocomial infection” brukt. Fagartikler ble ikke funnet på samme måte. Her ble det søkt etter nøkkelord på offentlige kilder som SNL, CDC, The Guardian og WHO. Disse kildene ble brukt for å sammenligne informasjonen folk flest får, med vitenskapelige artikler for å kunne få et oversiktsbilde over spredningssituasjonen i verden. Fagartikler ble også brukt for definisjoner på noen ord, f.eks. “inkubasjonstid”.

4. Resultat og diskusjon

Formålet med denne oppgaven var å se på faktorer som påvirker spredningsevnen til SARS-CoV-2. I dette kapitlet vil resultatene fra litteratursøket bli presentert.

Tabell 3: Tabell som viser valgte vitenskapelige artikler. Tall i parentes er nummeret for artikkelen under referanselisten.

Nr.	Tittel på artikkel	Forfattere	Tidsskrift det er publisert i	Kort om relevans
1 (5)	A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)	Singhal T	Indian Journal of Pediatrics	Review artikkel om COVID-19.
2 (6)	Covid-19: A Novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: What we know and what we don't	Mackenzie J S, Smith D W	Microbiology Australia	Generell informasjon om oppstarten av epidemien og SARS-CoV-2.
3 (7)	Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)	Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S C, Di Napoli R.	StatPearls	Informasjon om viruset sin struktur.

4 (11)	Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan	Chan J F-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To K K-W, Yuan S, Yuen K-W	Emerging Microbes & Infections	Genetisk oppbygging av viruset.
5 (12)	Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein	Walls A C, Park Y-J, Tortorici M A, Wall A, et al	Cell	Struktur og funksjon til viruset.
6 (13)	Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV	Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla A E, Zhu W, Xie L, et al	Viruses	Sammenligning mellom SARS-CoV og SARS-CoV-2
7 (16)	Potential utilities of mask wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-CoV-2	Ma QX, Shan H, Zhang HL, Li GM, Yang RM, Chen JM	Journal of medical virology	Studie om øyeblikkelig håndvask for bekjemping av SARS-CoV-2.

8 (17)	Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2).	Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J	Science (New York, N.Y.)	Studie om simulert smittetall med fokus på udokumenterte smittede i Kina, før og etter lockdown i Kina.
9 (19)	Interrupting COVID-19 transmission by implementing enhanced traffic control bundling: Implications for global prevention and control efforts	Yen M-Y, Schwartz J, Chen S-Y, King C-C, Yang G-Y, Hsueh P-R	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	Om redusering av smitten til COVID-19.
10 (20)	Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths	Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, Ko W-C, Hsueh P-R	Journal of Microbiology, Immunology and Infection	Om smitten til SARS-CoV-2 med fokus på asymptomatisk bærer av viruset.
11 (21)	The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application	Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR	Annals of Internal Medicine	Utrekning av inkubasjonstid for SARS-CoV-2 fra offentlige kilder

12 (22)	Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance	Xia J, Gao J, Tang W	BioScience Trend	Informasjon om nosokomial infeksjon.
13 (24)	Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1	Doremalen Nv, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, et al.	The New England Journal of Medicine	Hvor lenge SARS-CoV-2 overlever på overflater, aerosoler
14 (25)	Understanding of COVID-19 based on current evidence - Sun - - Journal of Medical Virology	Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B	Journal of Medical Virology	Informasjon om SARS-CoV-2 og ACE2-reseptorer
15 (26)	From gene to protein—experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension	Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM	Frontiers in Physiology	Informasjon om funksjonen til ACE2.
16 (27)	SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.	Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.	Cell	Informasjon om celle-inntrenging ved hjelp av ACE2 og TMPRSS2.

17 (28)	Predicting the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Utilizing Capability as the Receptor of SARS-CoV-2	Qiu Y, Zhao Y-B, Wang Q, Li J-Y, Zhou Z-J, Liao C-H, Ge X-Y	Microbes and Infection	Informasjon om intermediære kilder til smitte og ACE2-reseptorer
18 (29)	Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19.	Diaz JH	Journal of Travel Medicine	Sammenheng mellom blodtrykksmedisin hos eldre pasienter og farligere sykdomsforløp med COVID-19.
19 (30)	Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic	South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA	Nature Reviews Nephrology	Sammenheng mellom ACEI/ARB og SARS-CoV-2
20 (31)	Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS?	Jiang X, Rayner S, Luo M-H	Journal of Medical Virology	Sammenligning av inkubasjonstid til SARS-CoV-2, MERS og SARS-CoV.

4.1 Oppstarten av virusspredningen:

Personer i Wuhan begynte i desember 2019 å vise tegn til alvorlig pneumoni uten kjent grunn. Det ble undersøkt at et sjømatmarked var felles for pasienter med sykdommen. Miljøprøver fra sjømatmarkedet testet positivt for viruset, som kan indikere at viruset ble utbredt på det området. I slutten av desember 2019 varslet Kina om virusutbruddet til WHO. Senere ble det observert at personer utenfor kontakt for markedet også ble smittet, som ga antydning til menneske-til-menneske smitte. Folkerepublikken Kina valgte å begrense inn- og utreise fra Wuhan som flere nabobyer fulgte etter og gjorde. Denne isolasjonen påvirket hele Hubei provinsen med 57 millioner mennesker [5,6]. WHO erklærte COVID-19 som en pandemi 11. mars etter antallet COVID-19 tilfeller utenfor kina hadde økt 13 ganger og antall land som var påvirket var tredobbelt med mer enn 118000 tilfeller i 114 land og over 4000 dødsfall [7].

Kina varslet ikke om utbruddet før 31. desember 2019 og begrenset ikke inn- og utreise før 23. januar i Wuhan. På denne tiden fikk viruset muligheten til å smitte mange personer og det ble registrert personer smittet utenfor utbruddsområdet i Hubei-provinsen [7]. Det kan tenkes smitteantallet og/eller smitteraten ville vært lavere hvis restriksjoner og tiltak hadde blitt gjort tidligere.

Udokumenterte smittede kan være personer med milde, begrensende eller uten symptomer. Ved at symptomer ikke er observerbare kan personer være uvitende om at de er smittet med SARS-CoV-2. Denne uvitenheten om at man selv er syk kan risikere å utsette andre man omgås med i større grad enn man ville gjort hvis man var påvist smittet [17].

Spredningen av viruset skjedde midt i Vårfestivalen Chunyun. Under denne 40-dagers festivalen er det vanligvis mye reising i Kina. Etersom Wuhan blir brukt som et viktig transportknutepunkt hjalp dette viruset med å spre seg til andre deler av landet [17]. Hadde denne utbredelsen skjedd på et annet tidspunkt på året hvor det vanligvis er mindre menneskelig mobilitet kan det ha vært mulig at spredningen ikke ville ha vært like høy. Dette er det vanskelig å bekrefte uten videre forskning.

4.2 Klassifisering av virus

Det er kjent at SARS-CoV-2 tilhører gruppen IV i Baltimore klassifikasjonen. Dette er på grunn av viruset sitt arvestoff som består av positivt-sens enkelttrådet RNA [3,7].

Selv om det er bekreftet at SARS-CoV-2 originalt stammer fra kinesisk flaggermus kalt hesteskoneser (*Rhinolophidae*), så er det flere studier som sikter til at det høyst sannsynlig er intermediære kilder som står for smitte til mennesker. Disse kildene er mest sannsynlig dyr som katt, sau, geit, duer, svin osv. Det vil si dyr som bor tett på mennesker [28].

4.3 Oppbygningen til SARS-CoV-2

Coronavirus (CoV) er omhyllt, positive-sens, enkelttrådet RNA virus som tilhører subfamilien *Coronavirinae*, familie *Coronaviridae*, rekkefølge *Nidovirales*. Det har blitt funnet at coronavirus har fire slekter; *Alfacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Deltacoronavirus* (δ CoV), og *Gammacoronavirus* (γ CoV). Etter desember 2019, er det kjent om syv coronavirus som har smittet mennesker. Dette innebærer 2 α CoV (HCoV-229E og HKU-NL63) og 5 β CoV (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV og SARS-CoV-2) [11].

SARS-CoV-2 sin struktur er omhyllt med sine E-proteiner som er rundt nukleokapsidet. Viruset har en membran lagd av M-proteinene som har "pigg" glykoproteinene (S) festet på seg som gir viruset sitt krone-lignende utseende [12]. Det har blitt funnet ut at SARS-CoV-2 sine glykoproteiner er slikt viruset binder seg og trenger seg inn i en vertscelle. S1, som er en av to subenheter til glykoproteinene, binder seg til vertscellens reseptor (ACE-2), mens S2 er ansvarlig for fusjon mellom den virale og cellulære membranen [7]. Med tanke på at SARS-CoV-2 er et coronavirus, vil denne også være følsom for ultrafiolette stråler, varme og kan effektivt bli inaktivert ved bruk av lipidopløsningsmidler. Ved å utføre håndvask med såpe eller desinfeksjonsmiddel ofte og grundig kan man begrense spredningen av viruset. Coronavirus har hatt en tendens til å kryss-smitte gjennom flere arter. Med tanke på dette og

den potensielle muligheten for viruset å gjennomføre adaptivt mutasjon, kan dette utfordre bremsingen av spredningen til viruset og vaksineutvikling [13].

4.4 Effekten til håndvask med såpe og desinfeksjonsmiddel

Såpe har blitt funnet å være en svært effektiv måte å inaktivere SARS-CoV-2 når viruset er tilstede på huden. Desinfeksjonsmiddel er også effektivt, men krever mer volum og gir ikke alltid et like godt resultat for håndvask. Såpe er enkelt å gni på hele håndoverflaten og ved god teknikk og lang utførelse kan dette gi gode resultater for fjerning av virus [15].

Desinfeksjonsmiddel egner seg for å inaktivere viruset, men er ikke like dyktig til å dekke hele håndoverflaten slik som såpe. Det kan tenkes at desinfeksjonsmiddelet tørker ut før det har dekket alt, som betyr at man trenger mer volum av hånddesinfeksjonsmiddelet.

En studie ble gjort for å teste effektiviteten til tre forskjellige typer oppløsningsmidler for øyeblikkelig håndtørking. Midlene som ble brukt var 1,00% såpepulver, 0,05% aktivt klor fra natriumhypokloritt, og 0,25% aktivt klor fra natriumhypokloritt [16]. Resultater er presentert i **tabell 4**.

Tabell 4: Resultat fra studiet om forskjellige typer øyeblikkelig håndtørking for redusering av spredning til SARS-CoV-2 [16].

Oppløsningsmiddel brukt	Prosent av virus fjernet fra hendene
1,00% såpepulver	98,36
0,05% aktivt klor fra natriumhypokloritt	96,62
0,25% aktivt klor fra natriumhypokloritt	99,98

I øyeblikkelig håndtørking ble resultatet at 0,25% aktivt klor var det beste alternativet mellom 1,00% såpepulver, 0,05 aktivt klor og 0,25% aktivt klor fra natriumhypoklorid. Respektivt fjernet de forskjellige oppløsningstypene 98,36%, 96,62%, og 99,98% av virus på hånden. I dette forsøket ble SARS-CoV-2 byttet ut med fugleinfluensa som kan ha noe å si på

resultatene hvis man skal sammenligne disse tallene med inaktivering av SARS-CoV-2 [16]. Forsøket ble kun utført på én person og kunne fått mer faste resultater hadde det blitt brukt en større andel håndflater.

Ettersom det har blitt sagt at såpe er det bedre lipidopløsningsmiddelet til å fjerne viruset fra hånden [15], kan det tenke seg at tid hadde mye å si i dette forsøket. Det som ble testet var kun øyeblikkelig håndtørring. Det kan derfor tenke seg at resultatene kunne vært annerledes hvis det også ble lagt inn tidsintervaller for tørringen av hendene ettersom det i teorien er her såpe burde resultere høyest. Viruset som skulle bli fjernet kunne ha blitt plassert på utfordrende steder på hendene som et ekstra ledd i forsøket i stedet for kun på håndflaten. Dette ville antageligvis gått i såpens favør. Såpe er også trygt for huden og andre gjenstander som klær, mens klorid og alkoholholdige desinfeksjonsmidler i høyt inntak og mengde kan virke skadelig på klesplagg og irriterende for huden. Har man ikke tilgang til vann eller rent vann kan hånddesinfeksjon brukes til man kan utføre en effektiv håndvask med såpe og vann.

4.5 Hvordan smittet viruset så mange i Kina i begynnelsen?

Det blir antatt at den økte spredningen av viruset kan være på grunn av det store antall reisende rundt i Kina under Vårfestivalen Chunyun som også feirer kinesisk nyttår.

En matematisk modell beregnet simuleringer før og etter lockdown i Wuhan. Modellen ga ut et estimat av reproduksjonsnummeret til viruset i starten av epidemien til å være 2,38 (på et 95% pålitelighetsintervall: 2,04-2,77). Under kalkuleringen ble det funnet at udokumenterte infeksjoner er antatt å være rundt halvparten (0,55, 95% pålitelighetsintervall: 0,46-0,62) så smittsom per individ som rapporterte infeksjoner er. Et annet resultat viser at mellom 10.-23. januar var kun 14% (på et 95% pålitelighetsintervall: 10-18%) av de totale smittede i Kina rapportert. Denne kalkuleringen informerer om et veldig høyt antall av 86% udokumenterte smittede. Hvis man har fokus på kun smittede i Wuhan, regnet modellen ut at 86,2% (95% pålitelighetsintervall 81,5%-89,8%) av alle infeksjoner kom fra udokumenterte tilfeller [17].

I perioden 10.-23. januar estimerte modellen 13 111 (på et 95% pålitelighetsintervall: 2 974-23 435) nye tilfeller av infeksjoner grunnet SARS-CoV-2 i Wuhan, og 16 829 (på et 95% pålitelighetsintervall: 3 797-30 271) total antall infeksjoner i hele Kina.

Det ble gjort simulering etter de begrensede reiserestriksjoner i Wuhan og nærliggende byer 23. januar). Beregningene ble delt i to perioder. Periode 1 gikk fra 24. januar til 3. februar, mens periode 2 gikk fra 24. januar til 8. februar. Scenarioet i denne simuleringen bestod av å redusere 98% av all inn- og utreise av Wuhan og en 80% reduksjon av reise mellom byer. Resultatene viste seg at reproduksjonsnummeret har falt ned til 1.34 (95% pålitelighetsintervall, 1,10-1,67) i periode 1 og 0,98 (95% pålitelighetsintervall, 0,83-1,16) i periode 2. Antall av alle dokumenterte infeksjoner som rapporteres økte drastisk til 65% (95% PI, 0,60-0,69) i periode 1 og 69% (95% PI, 0,83-1,16) i periode 2 [17].

Tabell 1: Viser data fra simuleringen av smittsomheten og påvirkningen av udokumenterte smittede personer av SARS-CoV-2 i Kina. Parentesene representerer et 95% pålitelighetsintervall [17].

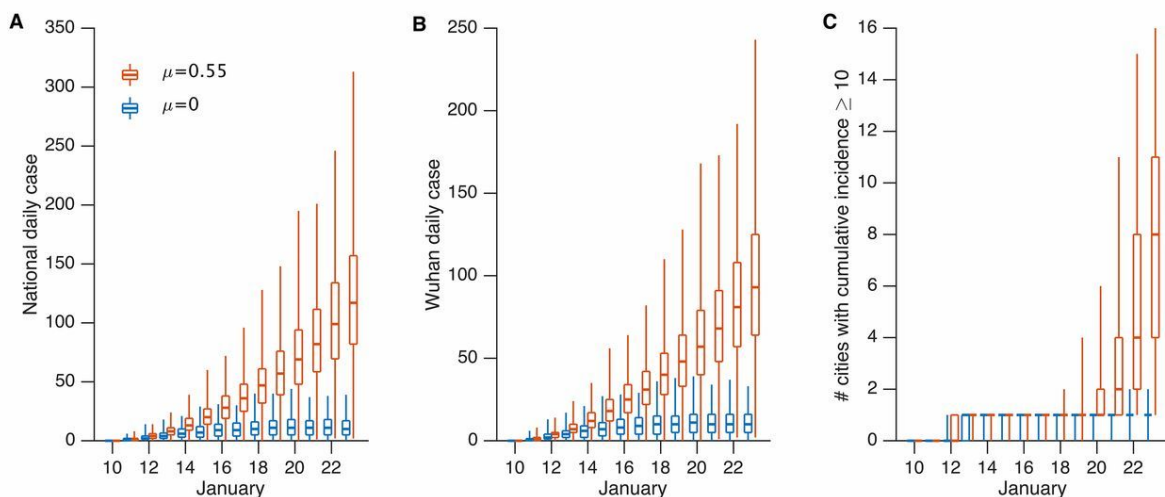
	10.-23. Januar	24. Januar-3. Februar	24. Januar-8. Februar
Reproduksjonsnummer	2,38 (2,03-2,77)	1,34 (1,10-1,67)	0,98 (0,83-1,16)
Udokumentert smittsomhet-rate	0,55 (0,46-0,62)	0,50 (0,37-0,69)	0,43 (0,31-0,61)
Registrert smittede-rate	0,14 (0,10-0,18)	0,65 (0,60-0,69)	0,69 (0,65-0,72)
Udokumentertsmittede-rate	0,86	0,35	0,31

Den matematiske modulen som ble simulert er kun et estimat over hva smittetallene og smitteraten kan ha vært på den tiden det ble simulert. Tallene som har blitt estimert kan variere fra virkeligheten ettersom virkeligheten er basert på langt flere variabler eller

parametere enn i simuleringen. Det er viktig å stå kritisk til alle verdiene som blir utgitt. I starten av epidemien estimerte modulen reproduksjonsnummeret til SARS-CoV-2 til å være 2,38. Dette stemmer overens med flere estimater på reproduksjonsnummeret fra den perioden. I perioden 10.-23. januar ga modulen ut at kun 14% av de smittede var dokumenterte, dette gir en høy verdi av 86% udokumenterte smittede. Videre ble det regnet at 86,2% av alle infeksjoner kom fra udokumenterte tilfeller [17]. Hadde flere personer blitt testet og fått påvist positiv av de udokumenterte er det logisk å tenke at smitteraten kunne vært lavere.

I simuleringen etter at det ble utført store kontrolltiltak for begrensning av virusspredningen (23. januar) ble det kalkulert at reproduksjonsnummeret har falt ned fra 2,38 til 1,34 i periode 1 og til 0,98 i periode 2. Antall dokumenterte økte til 65% i periode 1 og 69% i periode 2. Dette er en stor økning fra 10.-23. januar perioden som var på 14% av antall dokumenterte [17]. Dette viser at antall udokumenterte smittede har sunket. Over lengre tid synker reproduksjonsnummeret, flere tester seg for viruset og mindre antall personer reiser som betyr at personer blir mindre smittet. Menneskets atferd kan ha noe å si på spredningen.

I det samme studiet ble det simulert hypotetiske virusutbrudd med samme parametere brukt for beregninger tidligere. Forskjellen var at smittsomhetsreduksjonen til de udokumenterte smittede ble satt som 0. Ved å sløyfe smittsomheten fra udokumenterte smittede ble resultatet i perioden 10.-23. januar redusert 78,8% rundt i Kina og 66,1% i Wuhan [17].



Figur 3: Oversikt over innvirkningen av smitte fra udokumenterte infeksjoner. Diagram A og B bruker samme parametere unntatt smittsomhetsreduksjonen til udokumenterte infeksjoner (μ). Medianen er plassert på “streken” til alle tilfellene. Linjen strekker seg så langt pålitelighetsintervallet til de 300 simuleringene. “Boksen” representerer interkvartil rekkevidde. Diagram A viser genererte virus-tilfeller i Kina per dato, mens diagram B viser genererte virus-tilfeller i Wuhan per dato. Diagram C er ikke kommentert [17].

Den eneste forandringen i denne simuleringen var at den ble simulert uten smittsomheten som de udokumenterte smittede hadde (0,55). Ved å sløyfe smittsomheten fra udokumenterte smittede ble resultatet smittede redusert 78,8% i Kina og 66,1% i Wuhan [17]. Det er viktig å tenke på at det i utgangspunktet for denne perioden var overveldende flere udokumenterte enn dokumenterte smittede under første simulering (86% og 14%), men dette forteller oss fortsatt hvor mye lavere antall smittede det kunne vært hvis transmitteringen fra udokumenterte smittede ikke tok sted. Man kan også se på **figur 3** at grafene uten smittereduksjonen fra udokumenterte ikke øker like eksponentielt som grafen med smittereduksjonen fra udokumenterte. Dette studiet og simuleringen tok kun for seg utbruddet i Kina og deres informasjon, men det kan tenkes at informasjonen fra studiet kan gi oss et innblikk i viruset sin spredning også på andre områder i verden.

I simuleringen kan det ikke forutsi hvordan enkeltfolk oppfører seg når det gjelder regelbrudd eller uansvarlig oppførsel som gjør det lettere å spre smitte. Informasjon er viktig for folket, ettersom det har blitt vist at udokumenterte smittsomhet spiller inn en faktor for spredningen er det verdt å spre informasjon videre til folket slik at man kan begrense spredningen. Mange kunne ha unngått å bli smittet hvis mange udokumenterte smittede hadde blitt testet eller oppførte seg som om de var smittet for å unngå spredning.

4.6 Hvor lang er inkubasjonstiden til SARS-CoV-2?

Tabell 5: Tabellen viser gjennomsnittlig inkubasjonstid til SARS-CoV-2 [21]:

Offentlige bekreftede tilfeller	Gjennomsnittlig inkubasjonstid	Pålitelighetsintervall	Lengde
88	6.4 dager	95%, 5.6 - 7.7 dager	2.1 - 11.1 dager
158	5.0 dager	95%, 4.4 - 5.6 dager	2 - 14 dager

Ifølge Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kan symptomer på COVID-19 oppstå mellom 2-14 dager [23].

Tabell 6: Tabell viser gjennomsnittlig inkubasjonstid til andre coronavirus [31]:

Virus	Gjennomsnittlig inkubasjonstid	Pålitelighetsintervall
SARS - CoV	4.7 dager	95%, 4.3 - 5.1 dager
MERS - CoV	5.8 dager	95%, 5.0 - 6.5 dager

SARS-CoV-2 kan spres på direkte og indirekte spredningsmåter [19]. Blant de som hadde utviklet symptomer i samfunnet (*tabell 2*) var gjennomsnittstiden fra symptomer til sykehusinnleggelse på 1.2 dager (tidsrom på 0.2 til 29.9 dager).

Tabell 7: Tabell viser SARS-CoV-2 sin levedyktighet på overflater/aerosol [24]:

Materiale	Gjennomsnittlig halveringstid	Levedyktighet
Aerosol	1.1 timer	3+ timer
Rustfritt stål	5.6 timer	72 timer
Plast	6.8 timer	72 timer

Kliniske studier over lengre tid vil være avgjørende for å kunne fastslå en objektiv inkubasjonstid. Dette arbeidet gir ytterligere bevis for en gjennomsnittlig inkubasjonsperiode for SARS-CoV-2 på omtrent 5 dager, tilsvarende SARS-CoV. CDC sier at symptomer kan oppstå mellom 2-14 dager [23]. Resultatene støtter da nåværende forslag om lengde på karantene eller aktiv overvåking av personer som potensielt er utsatt for SARS-CoV-2, selv om lengre overvåkningsperioder kan være berettiget i ekstreme tilfeller. Det kan derfor være fornuftig å være noe kritisk til resultater hentet fra offentlige kilder siden inkubasjonstiden kan avvike i mildere tilfeller og alvorlige tilfeller kan bli overrepresentert.

En sammenligning mellom inkubasjonstidene til SARS-CoV, SARS-CoV-2 og MERS-CoV viser til en veldig lik gjennomsnittlig verdi (Tabell 6). SARS-CoV sin gjennomsnittlige inkubasjonstid var på 4.7 dager og MERS sin var på 5.8 dager. Selv om inkubasjonstiden virker veldig lik er det enda uklart om det er statistisk signifikante forskjeller i inkubasjonstidene blant de tre virusene. Det er to hovedgrunner til dette; begrenset tilgjengelig data om det nåværende coronavirusutbruddet og manglende merknad som gjør det også vanskelig å identifisere og konsolidere datasettene.

Resultatene indikerer at aerosolsk- og sponstransmisjon av SARS-CoV-2 er mulig. Det er på grunn av at viruset kan overleve i luft og på gjenstander opp til flere dager, avhengig av materialet (Tabell 7). Halveringstiden til viruset gir et bilde av overlevelsen til viruset på gjenstander over lengre tid. Denne tiden kan brukes til å finne et tilnærmet tall for hvor lang

tid det tar før viruset ikke lenger er tilstede. Da SARS-CoV-2 enda er et nytt virus med få vitenskapelig utprøvinger vil det ikke være mulig å fastslå et nøyaktig tall for hvor lenge SARS-CoV-2 viruset kan overleve på overflater eller som aerosoler.

Det var ingen signifikante avvik på røntgenfoto av brystet ved asymptomatisk sykdomsforløp. Likevel har det blitt observert smitte av SARS-CoV-2 gjennom asymptotiske bærere via kontakt mellom personer. Det er da mulig å smitte andre selv om en selv er asymptomatisk. For å løse problemet om trusselen mot infeksjoner fra sykehus til sykehus, kreves det desinfeksjon av sjekkpunkt og ansiktsmasker for alle besøkende som kommer inn på sykehuset. Dette suppleres med økt miljøreinsing og desinfisering [19].

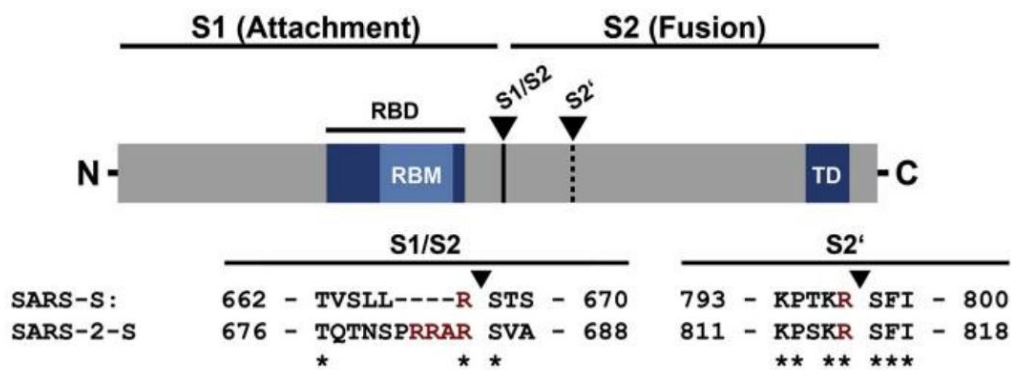
4.7 Hvordan smitter viruset?

Det er mye som tyder på at måten SARS-CoV-2 infiserer mennesker på er ved å feste seg til ACE2-reseptorer i luftveiene, som fungerer som bindingssete for SARS-CoV-2. Det ser ut til at menn har høyere konsentrasjon av ACE2 enn kvinner. En videre studie konkluderer med at asiater har høyere ACE2-nivåer enn hvite og afrikanere. Når SARS-CoV-2 fester seg til ACE2-reseptorene, så fører dette til forhøyet uttrykkelse av ACE2-nivåene, noe som kan føre til skade på alveolene. Disse skadene kan føre til systemiske skader, og i verste tilfelle føre til død [25].

SARS-CoV-2 avhenger av å binde virale piggproteiner til reseptorer, og av bearbeiding av S-proteinene av proteaser hos verten. Mye tyder på at SARS-CoV-2 benytter seg av ACE2-reseptorer for tilgang, og serin-proteasen TMPRSS2 for bearbeiding av S-protein. Det er mulig at en TMPRSS2-inhibitor kan være en potensiell behandlingsform mot COVID-19, da det ville ført til at viruset ikke kunne bearbeidet S-proteiner, og da ikke kunnet forårsake sykdom. Det er imidlertid få studier som støtter denne teorien med konkrete bevis, så det må forskes mer på dette området [27].

De virale S-proteinene fremmer inngang til målceller. Inngangen avhenger av at det bindes til overflate-enheten, S1, på S-proteinet til en reseptor. Dette fremmer viral binding til overflaten

av målcellen. I tillegg så kreves det at serin-proteaser bearbeider S-proteinet for tilgang. Dette innebærer kløyving av S-proteinet ved S1/S2- og S2-setet, og tilrettelegger for fusjon mellom virale og cellulære membraner. Denne prosessen blir drevet av S2-underenheten (**Figur 4**) [27].



Figur 4: Illustrerer funksjonelle domener: RBD (receptor binding domain), RBM (receptor binding motif), TD (transmembrane domain) og setene for proteolytisk kløyving (S1/S2 og S2) [27].

Det har blitt bekreftet at SARS-CoV (2002/2003-viruset) benyttet seg av ACE2-reseptorer for tilgang til cellene, og serin-proteasen TMPRSS2 for bearbeiding av S-proteiner. Det ble funnet at ACE2-benyttelsen av SARS-CoV var et nøkkelement i smitten til dette viruset. SARS-CoV og SARS-CoV-2 deler omtrent 76% likhet i aminosyreidentiteten. Det er derfor ikke umulig å anta at SARS-CoV-2 også benytter seg av serin-proteasen TMPRSS2 på samme måte som SARS-CoV for bearbeiding av S-proteiner. En studie mener at det ser ut til at SARS-CoV-2 kan ha høyere affinitet til ACE2-reseptorer enn SARS-CoV sin affinitet til ACE2-reseptorer [27,6].

Det ble utført tester for å avgjøre i hvilken grad SARS-CoV-2 var avhengig av proteaser for inngang til cellen. SARS-CoV (2002/2003-viruset) kan benytte seg av den endosomale cystein-proteasen cathepsin B og L (CatB/L) og serin-proteasen TMPRSS2 (som nevnt tidligere) for bearbeiding av S-proteiner, og inhibering av begge proteasene er et nødvendig krav for å kunne suksessfullt blokkere viral inngang. Imidlertid er det kun

TMPRSS2-aktivitet som er nødvendig for viral spredning og for å føre til patogenese hos den infiserte verten, mens CatB/L-aktivitet ikke var nødvendig [27].

For å kunne avgjøre om SARS-CoV-2 kan benytte seg av CatB/L for celletilgang, ble det først testet med ammoniumklorid. Dette fører til forhøyet endosomal pH, noe som blokkerer for CatB/L-aktivitet. Det ble brukt 293T-celler (viktig i protein-uttrykkelse) som målceller. Ammoniumklorid førte til kraftig inhibering av SARS-CoV og SARS-CoV-2-dreven inngang til TMPRSS2-bearbeidede 293T-celler. Dette tyder på nødvendigheten til CatB/L. Fullstendig inhibering ble oppnådd da camostat mesylat (en serin-protease) og E-64d, som er en CatB/L-inhibitor, ble tilsatt. Dette tyder på at SARS-CoV-2 kan benytte seg av både CatB/L og TMPRSS2 for bearbeiding av S-proteiner. Camostat mesylat forstyrret ikke SARS-CoV-2-drevet inngang til TMPRSS2-bearbeidede 293T-celler og Vero-celler, noe som ble fullstendig inhibert av E-64d, og er dermed CatB/L-avhengig. Imidlertid førte direkte uttrykkelse av TMPRSS2 til at SARS-CoV-2-dreven inngang ikke ble inhibert av E-64d. Noe som bekrefter at SARS-CoV-2 kan benytte seg TMPRSS2 for bearbeiding av S-proteiner [27].

Som nevnt i 2.7 er det ACE2-reseptorene som SARS-CoV-2 fester seg til, men det er bare noen få arter som har ACE2-reseptorer som SARS-CoV-2 kan benytte seg av. Studier viser til at SARS-CoV-2 kan bruke flaggermus, sibe-katter og svin som inngangs-reseptor. Mye tyder på at mus ikke kan være kilde til smitte [28].

Dessverre er ikke likheten mellom aminosyresekvensene i ACE2 hos mennesker og hos flaggermus, sibe-katter, svin og mus stor nok. Likheten er på 80,75%, 83,48%, 81,37% og 82,11%. ACE2 hos mus har større likhet med menneskelig ACE2, men kan dessverre ikke benyttes av SARS-CoV-2, og har dermed ingen relevant betydning. Dermed ble det konkludert at å se på aminosyresekvensene alene ikke var nok for å kunne identifisere en sannsynlig intermediær kilde til smitte [28].

Det ble derfor benyttet en fylogenetisk analyse i form av et stamtre, i sammenheng med aminosyresekvens-analysen, for å kunne forutse SARS-CoV-2 sin evne til å utnytte ACE2

hos forskjellige arter. Dette resulterte i at det er sannsynlig at dyrearter som pangoliner (skjelldyr), katt, bøffel, geit, sau og duer sitt ACE2 kan bli benyttet av SARS-CoV-2, i tillegg til de som allerede er bekreftet som flaggermus, sibeatkatt og svin. Mange av disse dyrene lever tett på mennesker, i motsetning til f. eks. flaggermus. Så da er det sannsynlig at disse dyrene kan ha blitt smittet, for så å spre det videre til mennesker. Imidlertid er disse resultatene forutsetninger basert på aminosyresekvens-analyse og fylogenetisk analyse, så det er ikke garantert at disse kan være intermediære kilder til spredningen av SARS-CoV-2. Videre forskning må utføres for å kunne komme med et helt konkret svar [28].

4.8 Hvorfor er de eldre mer utsatt for SARS-CoV-2 enn yngre personer?

Flere studier mener at det er sannsynlig at de som går på ACEI eller ARB (altså blodtrykksreducerende medisin) har høyere risiko for å bli smittet av SARS-CoV-2, og sykdomsforløpet med COVID-19 kan bli verre enn de som ikke går på ACEI eller ARB. Begge fungerer ved at de forhindrer økt mengde angiotensin II, som er en vasokonstriktor, men en studie som ble gjort på dyr konkluderte med at de fremmer også økt uttrykkelse av ACE2-reseptorer i sirkulasjonen, på hjertet og i nyrene. Det har blitt bekreftet at måten SARS-CoV-2 infiserer mennesker er ved å binde seg til disse reseptorene [25,28,27]. Så da er det rimelig at hvis man har økt uttrykkelse av disse reseptorene, så gir det større mulighet for smitte av SARS-CoV-2, og potensielt verre sykdomsforløp [29,30].

Hvis det skulle vise seg at pasienter som tar slike medisiner er i fare for å lettere få infeksjon, og verre infeksjon med SARS-CoV-2, så må man vurdere om man skal regulere medikament-mengden, eller eventuelt gjøre andre inngrep for å minimere risikoen for alvorlig infeksjon som i verste fall kan føre til død. Imidlertid er det mangel på studier som bekrefter at ACEI og ARB fører til økt uttrykkelse av ACE2-aktivitet eller reseptorer i lungene hos mennesker [30].

Det anbefales at pasienter som tar ACEI eller ARB for kardiovaskulære sykdommer holder seg unna store folkemengder, sosiale hendelser, cruiseskip, flyturer og folk med respiratoriske

sykdommer under denne pandemien for å redusere risikoen for en seriøs infeksjon. Denne anbefalingen er støttet av en analyse av over 1000 pasienter med laboratoriebekreftet COVID-19 i Kina under rapporteringsperioden, 11. Desember 2019 til 29. Januar 2020. I denne studien ble det rapportert mer alvorlige sykdommer hos pasienter med høyt blodtrykk, koronar hjertesykdom, diabetes og kronisk nyresvikt. Flere av disse alvorlige tilfellene måtte på intensivavdeling, respirator, eller så førte det til død. Resultatene fra denne studien sikter til en sammenheng mellom ACEI- eller ARB-behandling fører til verre sykdomsforløp med COVID-19, men det er mange forskjellige faktorer man må ta hensyn til [29,30].

De fleste pasienter som går på slik behandling er eldre pasienter med underliggende sykdommer. I tillegg så har eldre pasienter som regel dårligere immunforsvar enn yngre personer. Det er rimelig å anta at disse faktorene fører til verre sykdomsforløp med COVID-19. Det er foreløpig ukjent om høyt eller lavt blodtrykk påvirker sykdomsforløpet med COVID-19, men det er ikke helt usannsynlig å tenke at det er en sammenheng. Studien kan imidlertid ikke bevise at en behandling med ACEI eller ARB fører til økt uttrykkelse med ACE2-reseptorer [29,30].

Hvis det skulle vise seg at ACEI og ARB fører til økt uttrykkelse av ACE2-reseptorer, må man være forsiktig med å stoppe behandlingen med disse medikamentene. Konsekvensene som følger av å stoppe behandlingen vil variere basert på hva slags sykdom pasienten lider av. Derimot er det andre medikamenter som kan fungere som en tilsvarende behandling. Dette gjelder da for behandling av høyt blodtrykk, kronisk nyresykdom og hjertesvikt med hemmet funksjon i venstre ventrikkel. Et eksempel på hva som kan være konsekvensen av å brått stoppe behandlingen er hvis en pasient som tar ACEI eller ARB for høyt blodtrykk, så kan den pasienten ha utviklet hemmet funksjon i venstre ventrikkel, og å stoppe medikament-behandlingen kan da føre til hjertesvikt. Bekymring rundt dette førte til at Storbritannia i 2019 kom med retningslinjer angående pasienter med hjertesvikt, disse retningslinjene oppmuntrer pasienter til å fortsette med medikamentene sine, med mindre de ble fortalt av legen sin at de må stoppe. Lignende informasjon ble gitt til pasienter med kronisk nyresvikt. Avgjørelser angående avbrytelse eller fortsettelse med medikamenter, eller å bytte til andre medikamenter, bør derfor ikke tas lett på [30].

I tillegg til den individuelle risikoen for hver enkelt pasient, så kan uansvarlig og prematur avbrytelse av behandling med ACEI eller ARB føre til økt behov for sykehusbehandling. I et slikt scenario vil dette føre til økt belastning på helsevesenet som allerede er under stor belastning med tanke på SARS-CoV-2. Avgjørelsen om å stoppe behandling basert på lite forskning og få konkrete bevis kan medføre mistillit til helsevesenet og dårligere kontroll over kroniske sykdommer. Av disse grunnene, og basert på bevisene og informasjonen som er tilgjengelig i skrivende stund, oppfordres folk til å fortsette med ACEI eller ARB, med mindre det er indikasjoner på at pasienten ikke bør fortsette med behandlingen [30].

Fremover er det viktig at forskere jobber sammen for å finne data for å kunne konkludere med ACEI og ARB sin påvirkning på uttrykkelsen av ACE2-reseptorer. For å kunne gjøre dette så krever det at man har omfattende kunnskap om ACE2-Angiotensin (1-7) og ACE1-Angiotensin II-veier i pasienter med SARS-CoV-2 og COVID-19. Slike studier vil kunne gi bedre innsikt i effekten av ACEI og ARB på RAS (renin-angiotensin system), og vil derfor føre til at man håndterer situasjonen bedre. Det er også viktig å ikke trekke forhastede slutninger på bakgrunn av mangelfull forskning. Man oppfordres til å fortsette med behandling som før, men møte fremtidig forskning med konkrete bevis med åpne armer [30].

5. Konklusjon

Problemstillingen til denne oppgaven var å se på hvilke faktorer som påvirker spredningsevnen til SARS-CoV-2. Oppgaven skulle utdype temaer som: virusets inkubasjonstid, hvordan viruset smitter, oppstarten i Kina, effektiviteten til håndvask, og hvorfor de eldre er mer utsatt for SARS-CoV-2 enn de yngre.

For å konkludere blir viruset effektivt inaktivert av både såpe og desinfeksjon. Såpe er antatt å være svært godt egnet når det gjelder å fjerne viruset fra hendene ved en effektiv håndvask. Aktivert klorid tyder på å fjerne mesteparten av virus ved øyeblikkelig håndtørring.

Spredningen av viruset kan ha vært påvirket positivt av kombinasjonen av høy menneskelig mobilitet grunnet vårfestivalen og uvitende, udokumenterte smittede som sprer viruset videre. Den økende spredningen kan muligens ha blitt redusert hvis de udokumenterte smittede ikke kunne transmittere viruset videre til andre. Ved begrenset reise kan det indikeres at færre personer ville blitt smittet av viruset, og ved å informere befolkningen om utbruddet kan antall udokumenterte bli redusert mens dokumenterte økes.

Artiklene viser til en gjennomsnittlig inkubasjonsperiode mellom 5 og 6 dager, men symptomer kan oppstå mellom 1 til 14 dager. Viruset kan overleve på ulike overflater i opp til 72 timer og over 3 timer i aerosoler. Det kan også være mulig med et asymptomatisk sykdomsforløp der det fortsatt er mulig å smitte andre. Et tilfelle med asymptomatisk sykdomsforløp av en nosokomial infeksjon kan antas å spre seg effektivt.

Flere studier konkluderer med at ACE2-reseptorer og serin-proteasen TMPRSS2 ser ut til å være essensielle for å bli infisert av SARS-CoV-2. I hvilken grad inhibering av TMPRSS2 kan fungere som behandling mot SARS-CoV-2 er imidlertid usikkert. Kilden til SARS-CoV-2 ser ut til å være kinesisk flaggermus, men flere studier konkluderer med at det er andre dyr som står for direkte smitte til mennesker. Det er imidlertid ikke funnet ut helt konkret hvilke dyr som var de intermediære kildene.

Det ser ut til at det ikke er noen bevis for at behandling med ACEI eller ARB, for høyt blodtrykk og lignende, fører til økt uttrykkelse av ACE2-reseptorer, og dermed fører til økt risiko for lettere infeksjon med SARS-CoV-2, eller verre sykdomsforløp med COVID-19. Det er ingen grunn for at leger skal stoppe behandling med ACEI eller ARB på bakgrunn av bevisene som i skrivende stund er tilgjengelig. Det kan i enkelte tilfeller få drastiske konsekvenser for pasientene.

Det er viktig å være informert om at artikler og undersøkelser av dette emnet er i de tidlige fasene av informasjonssamling og forsøk, og at det kommer nye studier og fordypninger etter hvert.

Absolutt alle faktorene som hjelper spredningsevnen til viruset kan ikke bli nevnt, men det kan antas at mangel på (effektiv) håndvask, mennesker sin høye mobilitet, ignorante smittede, potensielt svært høy affinitet til ACE2-reseptorer, intermediære smitekilder, levedyktighet på objekter og muligheten for aerosolsk- og spontransmisjon er noen få faktorer som det ser ut til å spille inn på spredningsevnen til SARS-CoV-2. Imidlertid så kan man forhindre smittespredning ved å ta gode forhåndsregler som å vaske seg på hendene regelmessig med såpe eller desinfeksjonsmiddel, og holde tilstrekkelig avstand til folk.

For å kunne konkludere videre må det forskes mer.

6. Referanser

1. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number (R_0) [Internett]. Emerg Infect Dis; 2019 Jan [Hentet 2020 Apr 30]. Tilgjengelig gjennom: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/80426>
2. WHO. About WHO [Internett]. World Health Organization; [Hentet 2020 Apr 30]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.who.int/about>
3. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. NCI Dictionary of Cancer Terms [Internett]. National Cancer Institute; [Hentet 2020 Apr 30]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/enveloped-virus>
4. Folkehelseinstituttet. Fakta om viruset og sjukdommen (covid-19) [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2020 Feb 8 [Hentet 2020 Apr 30]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/>
5. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) [Internett]. Indian Journal of Pediatrics; 2020 Mar 13 [Hentet 2020 Mar 27]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>
6. Mackenzie JS, Smith D W. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't [Internett]. Microbiology Australia; 2020 Mar 17 [Hentet 2020 Mar 28]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086482/>
7. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Internett]. StatPearls; 2020 Jan – [oppdatert 2020 Apr 6; hentet 2020 Apr 4]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
8. Klein J, Tønjum T. Virologi [Internett]. Store medisinske leksikon; [Hentet 2020 Apr 4]. Tilgjengelig gjennom: <https://sml.snl.no/virologi>
9. Racaniello V. Simplifying virus classification: The Baltimore system [Internett]. Virology Blog; 2009 Aug 12 [Hentet 2020 Apr 4]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.virology.ws/2009/08/12/simplifying-virus-classification-the-baltimore-system/>

10. ViralZone. Baltimore classification [Internett]. ViralZone; [Hentet 2020 4 Apr]. Tilgjengelig gjennom: <https://viralzone.expasy.org/254>
11. Chan J F-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, Yuen K-W. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [Internett]. Emerging Microbes & Infections; 2020 Jan 28 [Hentet 2020 Mar 30]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7067204/>
12. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [Internett]. Cell; 2020 Mar 9 [Hentet 2020 Apr 4]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102599/>
13. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV [Internett]. Viruses; 2020 Feb 12 [Hentet 2020 Mar 30]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077191/>
14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public [Internett]. WHO; [Hentet 2020 Apr 9]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
15. Thordarson P. The Science of soap – here’s how it kills the coronavirus [Internett]. The Guardian; 2020 Mar 12 [Hentet 2020 Apr 9]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/mar/12/science-soap-kills-coronavirus-alcohol-based-disinfectants>
16. Ma QX, Shan H, Zhang HL, Li GM, Yang RM, Chen JM. Potential utilities of mask wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-CoV-2 [Internett]. Journal of Medical virology; 2020 Mar 31 [Hentet 2020 Apr 5]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32232986>
17. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2) [Internett]. Science (New York, N.Y.); 2020 Mar 16 [Hentet 2020 Apr 14]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179701>
18. Myrvang B, Stammler B. Inkubasjonstid [Internett]. Store Medisinske Leksikon; [Hentet 2020 Apr 10]. Tilgjengelig gjennom: <https://sml.snl.no/inkubasjonstid>

19. Yen M-Y, Schwartz J, Chen S-Y, King C-C, Yang G-Y, Hsueh P-R. Interrupting COVID-19 transmission by implementing enhanced traffic control bundling: Implications for global prevention and control efforts [Internet]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*; 2020 Mar 14 [Hentet 2020 Apr 2]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300712?via%3Dihub>
20. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, Ko W-C, Hsueh P-R. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths [Internet]. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*; 2020 Mar 4 [Hentet 2020 Apr 8]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220300402?via%3Dihub>
21. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application [Internet]. *Annals of Internal Medicine*; 2020 Mar 10 [Hentet 2020 Mar 28]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081172/>
22. Xia J, Gao J, Tang W. Nosocomial infection and its molecular mechanisms of antibiotic resistance [Internet]. *BioScience Trends* 2016 Mar 10 [Hentet Apr 8]. Tilgjengelig gjennom: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/10/1/10_2016.01020/_article
23. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; [Hentet 2020 Apr 14]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
24. Doremalen Nv, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 [Internet]. *The New England Journal of Medicine*; 2020 Mar 17 [Hentet 2020 Apr 24]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121658/>
25. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence [Internet]. *Journal of Medical Virology*; 2020 Feb 25 [Hentet 2020 Mar 27]. Tilgjengelig gjennom: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25722>
26. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM. From gene to protein—experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension [Internet]. *Frontiers in Physiology*; 2014 Jun 24 [Hentet 2020 Apr 3]. Tilgjengelig

gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4067757/>

27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [Internett]. *Cell*; 2020 Mar 5 [Hentet Mar 28]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
28. Qiu Y, Zhao Y-B, Wang Q, Li J-Y, Zhou Z-J, Liao C-H, Ge X-Y. Predicting the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Utilizing Capability as the Receptor of SARS-CoV-2 [Internett]. *Microbes and Infection*; 2020 Mar 19 [Hentet 2020 Mar 27]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300496?via%3Dihub>
29. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19 [Internett]. *Journal of Travel Medicine*; 2020 Mar 23 [Hentet 2020 Mar 27]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186711>
30. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic [Internett]. *Nature Reviews Nephrology*; 2020 Apr 3 [Hentet 2020 Apr 7]. Tilgjengelig gjennom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118703/>
31. Jiang X, Rayner S, Luo M-H. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? [Internett]. *Journal of Medical Virology*; 2020 Feb 13 [Hentet 2020 Mar 27]. Tilgjengelig gjennom: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25708>

