

NTNU

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Fakultet for naturvitenskap

Institutt for biologiske fag Ålesund

Bacheloroppgave

Hvordan påvirkes barn av virusene SARS-COV-2 og influensa-virus A (H1N1)?

BI301305 – Bacheloroppgave i Bioingeniørfag

Kandidat nr:10013

Innleveringsdato 22.05.2023

Antall sider Ink. forsiden:42

Antall ord: 10001

Veileder: Ann-Kristin Tveten

SAMMENDRAG

A(H1N1) influensavirus og SARS- COV -2 er zoonotiske virus. Begge virus forårsaker luftveissymptomer og kan føre til akutt respiratorisk syndrom. I løpet av kort tid spredte virusene seg globalt og ble en pandemi. Noen ganger er det ikke mulig å skille mellom infeksjon med influensa A og infeksjon med SARSCoV-2, spesielt når barn er smittet i tidlige stadier av sykdommen (0-2 år). For å vite hvordan patogenere utvikler seg og overføres mellom barn, var det nødvendig å studere sykdomstilfeller hos barn i ulike aldersstadier (0-18 år), de viktigste diagnostiske symptomene og kliniske tilfeller av barn. Det ble gjort en sammenligningsstudie mellom influensa A-virus og SARS-COV-2-virus for å studere symptomer og diagnostisere sykdommen hos barn og dens mekanisme innenfor ulike aldersgrupper.

For å gjennomføre litraturstudien har jeg benyttet fra forskjellige databaser for vitenskapelige tidsskrifter. For å besvare problemstillingen min, har jeg benyttet 17 artikler som har blitt publisert i løpet av årene 2010-2023. Det ble gjennomgått de viktigste symptomene som fulgte med infeksjonen for barn ble identifisert. Funnene fra studier viser at barn (0-24 måneder) er den mest sårbare gruppen for infeksjon med begge virus på grunn av deres svake immunsystem. De fleste av symptomene i løpet av den første uken av infeksjon representert ved tilstedeværelse av feber med tilstedeværelse av tilfeller av diaré. Barn i aldersgruppen 0-5 år er fortsatt en av de mest betydningsfulle faktorene for overføring av patogener, enten det er direkte kontakt med respiratoriske systemsekresjoner eller kontakt med forurensede overflater. Progresjonen av patologiske tilstander kan overvåkes ved å ta røntgenbilder i løpet av flere dager av infeksjonsstadiene. Laboratoriediagnostisk metode basert på polymerasekjedereaksjon (PCR) anses som en av de beste metodene som brukes i å oppdage infeksjon, i tillegg til å gi omfattende og rask informasjon om tilstanden til den smittede personen. Denne metoden innebærer å ta prøver av munnen, halsen og blodet, og noen ganger å overvåke leverenzymmer. En rask diagnose av sykdommen gjør det mulig for helsepersonell å behandle den smittede personen mer effektivt og med høy sannsynlighet for bedring i de tidlige stadiene av infeksjonen.

ABSTRACT

The A(H1N1) influenza virus and SARS-COV-2 are zoonotic viruses. Both viruses cause respiratory symptoms and can lead to acute respiratory syndrome. Within a short period of time, the viruses spread globally and became a pandemic. Sometimes it is not possible to distinguish between infection with influenza A and infection with SARS-CoV-2, especially when children are infected in the early stages of the disease (0-2 years). To understand how the pathogens develop and are transmitted between children, it was necessary to study cases of illness in children of different age groups (0-18 years), the main diagnostic symptoms, and clinical cases of children.

A comparative study was conducted between the influenza A virus and the SARS-CoV-2 virus to study the symptoms and diagnose the disease in children and its mechanism within different age groups. To conduct the literature review, I used various databases for scientific journals. To answer my research question, I used 17 articles published between 2010 and 2023. The main symptoms that accompanied the infection in children were identified. The findings from studies show that children (0-24 months) are the most vulnerable group to infection with both viruses due to their weak immune system. Most of the symptoms during the first week of infection are represented by the presence of fever with the presence of cases of diarrhea. Children in the age group of 0-5 years are still one of the most significant factors for the transmission of pathogens, whether through direct contact with respiratory system secretions or contact with contaminated surfaces. The progression of pathological conditions can be monitored by taking X-rays during several days of the infection stages. Laboratory diagnostic method based on polymerase chain reaction (PCR) is considered one of the best methods used in detecting infection, in addition to providing comprehensive and rapid information about the condition of the infected person. This method involves taking samples from the mouth, throat, and blood, and sometimes monitoring liver enzymes. A rapid diagnosis of the disease enables healthcare professionals to treat the infected person more effectively and with a high likelihood of recovery in the early stages of infection.

FORORD

Min kjære leser.

Denne bachelor oppgaven er skrevet av en student ved Norges teknisk- naturvitenskaplige universitet (NTNU). Denne oppgaven representerer mitt avsluttende arbeid i en bachelor i bioingeniørfag. I denne bacheloroppgaven har jeg fått muligheten til å fordype meg i et tema og en problemstilling som interesserer meg. Oppgavens formål er å sammenligne SARS-COV-2 med A(H1N1) influensavirus og se hvordan de virusene påvirker barn i alder 0 til 18.

Jeg har valgt å sammenligne SARS-CoV-2 med influensaviruset A(H1N1) fordi begge virusene forårsaker luftveisinfeksjoner og kan føre til akutt lungebetennelse og akutt respirasjonssyndrom. I tillegg er begge virusene fortsatt blant de vanligste årsakene til høye dødsrater blant barn, spesielt i de tidlige stadier av barndommen, i mange land over hele verden. Ved å sammenligne disse to virusene kan jeg få bedre innsikt i likheter og forskjeller i deres innvirkning på barns helse.

Først og fremst ønsker jeg å rette en stor takk til min veileder Ann-Kristin Tveten, som har støttet og veiledet meg under arbeidet med bacheloroppgave. Jeg vil også takke min mann ,mine barn og min venn for deres tålmodighet og gjennomlesning av oppgaven.

FORKORTELSER

H1N1: en type influensa A-virus.

H2N2: en undertype av influensa A-virus.

H3N2: ikke-humant influensavirus.

COVs: Menneskelige coronavirus.

RNA: Ribonukleinsyre.

SARS-COV: Virus for alvorlig akutt luftveissyndrom.

SARS COV 2: Alvorlig akutt respiratorisk syndrom coronavirus 2

MERS-CoV: Midtøsten respiratorisk syndrom koronavirus.

WHO: Verdens helseorganisasjon

B814: Det første coronaviruset av menneskelig opprinnelse.

229E: Menneskelig coronavirus.

OC43: Menneskelig coronavirus.

NL63: Menneskelig coronavirus.

HKU1: Menneskelig coronavirus

ACE2: Angiotensin-konverterende enzym 2.

HA: Hemagglutinin.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

RT-qPCR: Revers transkripsjonskvantitativ polymerasekjedereaksjon.

HEs: Hemagglutinin esterase.

CT: Computertomografi

PPT: Plasmonisk fototermisk

ALT: Alanine Aminotransferase

RSV: Respiratory Syncytial Virus.

VRNP: viralt ribonukleoprotein.

PB1, PB2, PA: viralt polymerasekompleks.

Innholdsfortegnelse

1. INTRODUKSJON.....	2
2. TEORI.....	3
2.1 Opprinnelsen til virologi	3
2.1.1 SARS-CoV-2-virus:.....	5
2.2 A(H1N1) influensavirus	8
2.3 Virus som er forårsaket av A(H1N1) influensavirus og SARS-CoV-2	10
2.3.1 Svineinfluens.....	10
2.3.2 COVID-19	11
3. VALG AV TEMA OG PROBLEMSTILLING.....	13
4. METODE	14
4.1 Datainnsamling	14
4.2 Søkestrategi	14
4.3 Kildekritikk	15
4.4 Kvalitetsvurdering	15
5. RESULTAT	16
6. DISKUSJON.....	28
6.1 Symptomer og sykdomsutvikling hos barn med SARS-COV-2	28
6.2 Diagnostiske symptomer på kliniske tilfeller som gjør det mulig å skille mellom patologiske tilstander når barn er smittet:.....	31
6.3 Metoder for å diagnostisere SARS-CoV-2-infeksjon	32
6.4 Symptomer, diagnose og sykdomsutvikling hos barn med A(H1N1) influensavirus ..	33
6.5 Sammenligning av A (H1N1) influensavirus og SARS-COV-2 virus.....	35
7. KONKLUSJON.....	38
8. REFERANSER.....	39

1. INTRODUKSJON

Coronavirus er en virusfamilie med kappeklede virus som har positivt enkelttrådet RNA. Den tilhører Coronaviridae-familien, som er delt inn i alfa, beta, gamma og delta coronavirus basert på genetiske egenskaper (1). SARS-CoV-2 er en type coronavirus og medlem av Coronavirus-familien. Det er årsaken til Corona virus disease 2019 (COVID-19), som er en luftveisinfeksjon hos mennesker og kan føre til Akutt Respiratorisk Distress Syndrom (ARDS) (1).

De vanligste symptomene hos COVID-19-pasienter inkluderer feber, tretthet og tørrhoste. Imidlertid kan det også føre til andre symptomer som hodepine, sår hals, muskelsmerter, diaré, oppkast, frysninger og tap av luktesans og smakssanser. Selv om de fleste opplever milde eller moderate symptomer, kan omtrent 14% utvikle lungebetennelse og kreve intensivbehandling. I tillegg kan ca. 5% av pasientene oppleve alvorlige manifestasjoner som Akutt Respiratorisk Distress Syndrom (ARDS), septisk sjokk og organsvikt (1, 2). SARS-CoV-2 er et zoonotisk virus (1,19) som først ble oppdaget i Kina i 2002 og ble overført til mennesker fra flaggermus. Det er kjent for sin evne til å mutere og forårsake mutasjoner i RNA-strukturen, som kan føre til utvikling av nye virusstammer. En annen stamme av coronavirus, MERS-COV, ble oppdaget i Saudi-Arabia i 2012, og årsaken til infeksjonen var den arabiske kamelen. Symptomene hos de som var infisert med disse virusene inkluderte forkjølelse, tørrhoste og høy feber (1).

Influenza A-viruset (H1N1) er en type virus som opprinnelig var smittsomt blant griser, og kunne også smitte fra griser til mennesker. Våren 2009 ble sykdommen først oppdaget i Mexico og USA, og spredte seg deretter raskt globalt (3).

En studie fra 25. juni 2012 anslår at mellom 151 700 og 575 400 mennesker døde som følge av svineinfluenzaen, og at personer under 65 år, inkludert barn, ble mest berørt av viruset (5).

2. TEORI

I dette kapittelet vil jeg presentere relevant informasjon som er viktig for å belyse problemstillingen og formålet med oppgaven. Her vil jeg blant annet definere Covid-19 og Svineinfluens, siden begge virusene er virus som er forårsaket av A(H1N1) influensavirus og SARS-CoV-2.

2.1 Opprinnelsen til virologi

Influensaviruset har spredt seg blant mennesker siden 1890-tallet og har vært årsaken til seks antatte pandemier med ulike virusstammer. Den mest kjente pandemien var den spanske influensaen i 1918, forårsaket av H1N1-viruset, som hadde en svært høy dødelighet (4).

I perioden 1957-1963 oppstod en ny type influensa (H2N2), kjent som asiatisk influensa A. Infeksjonsraten blant unge grupper var høyere enn blant barn (4). Senere, mellom 1968-1970, som følge av virale mutasjoner, oppstod en ny type influensa kjent som Hong Kong-influensaen (H3N2) (4).

Denne viruset hadde en høy dødsrate, spesielt blant små barn, på grunn av lungebetennelse assosiert med infeksjonen. I en ny bølge av H1N1-viruset forårsaket denne influensaen en høy dødsrate, spesielt blant barn fra fødsel til 10 års alder (4).

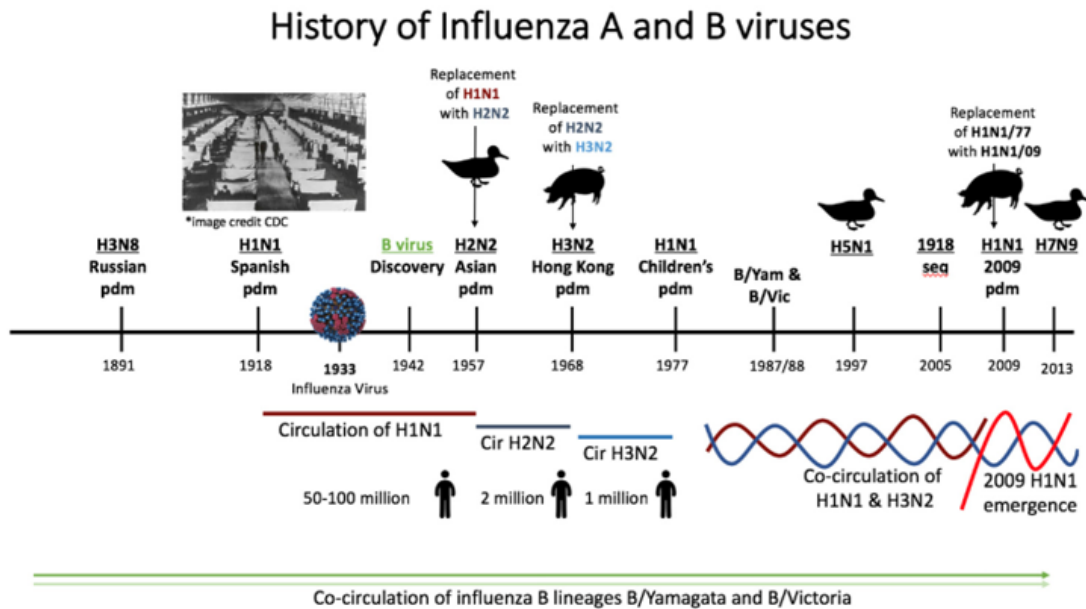
I en amerikansk studie om barnedødsfall som følge av H1N1-infeksjon ble det påvist at 20% av barnedødsfallene skyldtes infeksjonen. En annen forskningsstudie i Storbritannia, blant barn som var smittet med H1N1-influensaviruset, viste en dødsrate på 6 dødsfall per million smittede blant barn under 14 år (4).

I gjennomsnitt blir mellom 5% og 15% av verdens befolkning rammet av influensa, men blant barn er denne andelen enda høyere og kan nå opptil 30% (4).

H1N1-viruset er en ny variant som oppstod som et resultat av mutasjoner fra virus som smittet fugler, mennesker og griser, og denne utviklingen ble observert i 1977 (4). Undergruppene

av svineviruset (H1N1) utgjør en direkte trussel mot menneskers helse. I 2013 forårsaket viruset (H7N9) hundrevis av infeksjonstilfeller i Kina (4).

Figur 1 viser datoene for oppdagelsen av disse virusene og patogenere som forårsaker dem.



Figur 1: viser tidslinjen for oppdagelsen av influensavirus, antall ofre, patogenere og deres erstatningssyklus på grunn av mutasjoner (4).

På 1930-tallet ble det oppdaget at coronaviruset var årsaken til smittsomme sykdommer hos ulike dyr. Senere på 1960-tallet ble disse virusene anerkjent som en ny gruppe av virale agenter basert på deres morfologiske egenskaper. I løpet av årene 2004 og 2005 ble to nye coronavirus oppdaget, NL63 og HKU1. Disse virusene forårsaket milde luftveisinfeksjoner og ble inkludert i gruppen av virus som forårsaker vanlig forkjølelse (1).

I det 21. århundre har det oppstått tre farlige betacoronavirus, som smitter fra flaggermus og forårsaker alvorlige utbrudd. I 2002 førte det alvorlige akutte respirasjonssyndrom-coronaviruset (SARS-COV) til et utbrudd av SARS med over 8 000 infeksjoner og 774 dødsfall. I 2012 forårsaket Midtøsten-respirasjonssyndrom-coronaviruset (MERS-COV) utbruddet av MERS med over 2 500 tilfeller og 927 dødsfall. (1)

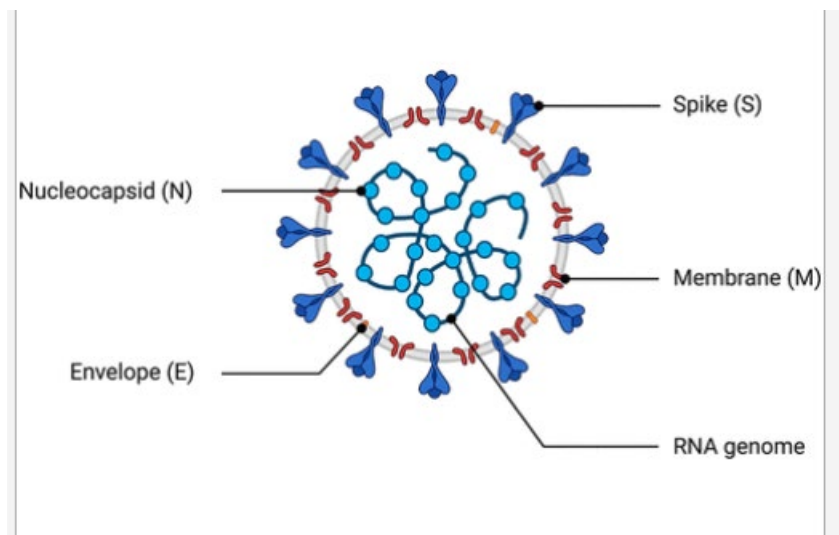
I 2019 ble det rapportert om tilfeller av lungebetennelse med ukjent opphav i Wuhan, Kina. Dette førte til oppdagelsen av et nytt coronavirus, opprinnelig kjent som 2019-nCoV, som senere ble offisielt kalt SARS-CoV-2. Den tilhørende sykdommen fikk navnet COVID-19(1).

Spredningen av COVID-19 skjedde raskt og bredt over hele verden. SARS-CoV-2 er svært smittomt og kan forårsake en rekke symptomer, fra milde luftveisproblemer til alvorlig lungebetennelse og død (7,8)

2.1.1 SARS-CoV-2-virus:

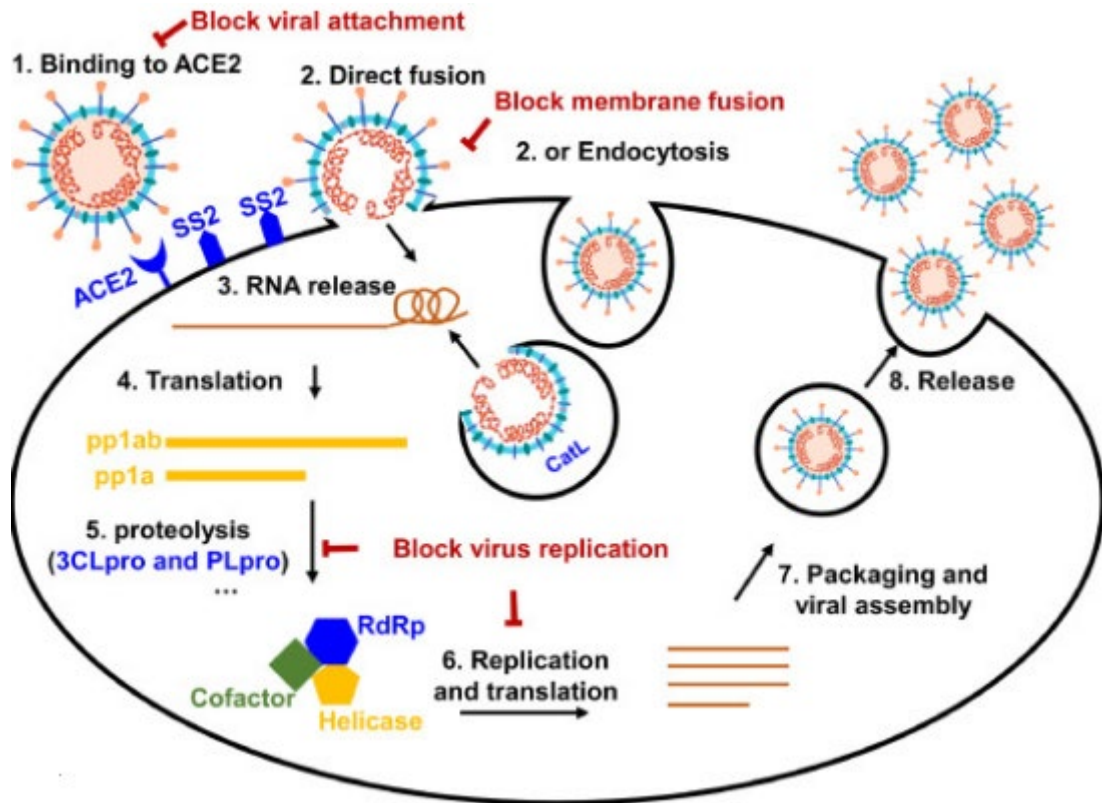
SARS-COV-2 er en type virus som kan forårsake alvorlig lungesykdom. Det kan også føre til Akutt Respiratorisk Distress Syndrom (ARDS) som gir pustevansker og redusert oksygenopp-tak (1,2). SARS-COV-2 tilhører beta coronavirus-slekten i familien coronaviridae, og geno-met har positivt trådet RNA (1,19). Virusets overflate har piggete glykoproteiner som hjelper det med å binde seg til vertscellens reseptorer (1).

Det første overflateproteinene kalles S (Spike), og det er her de eksterne reseptorene til viruset befinner seg. Den andre typen proteiner er et lag av lipoproteiner (M), som spiller en viktig rolle i multiplikasjonen av viruset inne i verts-cellen. Den tredje typen kalles Envelope (E) glykoproteiner, og dens funksjon er å sette sammen et enhetlig virus som dannes inne i mål-cellen (9). Til slutt finnes det N-proteiner som danner en kjede av RNA, som har en viktig rolle i transkripsjonen av Hemagglutinin esterase (HEs), se figur 2.



Figur 2: viser Intern struktur av SARS-CoV-2(1).

Coronavirus kan ikke overleve eller formere seg uten å angripe og infisere celler i levende organismer som mennesker og dyr. Livssyklusen til viruset består derfor av flere stadier som vist i figur 3



Figur 3: viser Livssyklusen til SARS-CoV-2-viruset (37)

Infeksjonsstadiet: I dette stadiet binder viruscellen seg til målcellen ved å kjenne igjen spesifikke reseptorer på overflaten av målcellen. Disse reseptorene kalles angiotensin-konverterende enzym 2 (ACE2) (8). Viruscellen fester seg til målcellen og aktiverer furin-enzymsteder som finnes i viruscellen, og dette fører til god feste og samhørighet med vertsceller (9).

Replikasjonsfasen: Dette stadiet kalles også klonefasen, hvor viruset tar den raskeste veien (transsymbrin protease enzyme, serine 2) for å kombinere viralt RNA med vertscellens DNA og starte prosessen med kopiering og multiplisering av RNA innenfor vesikler inne i målcellen. Spredningsstadiet: Etter at viruscellene har vokst inne i målcellen og etter en kort periode, begynner de å frigjøre seg og spre seg til nærliggende friske celler. inne i målcellen og etter en kort periode, begynner de å frigjøre seg og spre seg til nærliggende friske celler (10).

I 2020 viste kinesiske studier muligheten for overføring fra smittede mødre til nyfødte spedbarn. Ti tilfeller av infeksjoner ble oppdaget hos spedbarn som var mindre enn 10 dager gamle etter at mødrene ble utsatt for SARS-CoV-2-infeksjon under graviditeten (11). Ifølge denne studien var inkubasjonstiden for viruset 13 dager i nesofarynx og 4 dager i orofarynx. United Nations Children's Fund (UNICEF) indikerte i sin rapport publisert i januar 2022 at det nye SARS-CoV-2-viruset hadde forårsaket over 12 300 dødsfall blant barn og ungdommer under 20 år. Andelen barn i aldersgruppen 0-9 år utgjorde 42% av dødsfallene (11).

Rapporter utgitt av British Medical Association bekreftet virkeligheten av dette viruset og viste de viktigste symptomene som er forbundet med infeksjon med dette viruset. Det er antatt at symptomene som er relatert til COVID-19, fører til en reduksjon i blodtrykket med en opphopning av vann i lungene, og pasienten må derfor overføres til intensivavdelingen for å bevare livet (11-13). De fleste symptomene var en økning i feber hos de smittede barna, med utseendet av andre symptomer senere, slik som kortpustethet, svakhet, tretthet og hoste (12). Ifølge det brasilianske pediatrike selskapet utgjorde andelen av barn som døde på grunn av SARS-COV-infeksjon relatert til COVID-19, 7,42% av antall smittede. Det har også blitt bekreftet at en av metodene for overføring av sykdommen, COVID-19 og SARS-CoV-2, er gjennom avføring eller direkte kontakt med et smittet barn (12, 13).

Kinesiske studier indikerte at barn og ungdom mellom 0-19 år er minst påvirket av COVID-19-viruset, og at risikoen for denne sykdommen for denne aldersgruppen er lav, og utgjør 2% av rapporterte tilfeller (19).

Symptomene som følge av infeksjon av disse aldersgruppene var milde, med ingen dødsfall for barn under 10 år. Amerikanske og europeiske rapporter relatert til samme emne bekreftet at det er lave infeksjonsrater hos barn med COVID-19, og ifølge medisinske rapporter fra University of Birmingham i 2020 relatert til vitenskapelige gjennomganger av tilfeller av SARS-CoV-2 / COVID-19-infeksjon under graviditet og overføring av infeksjon fra infiserte mødre til babyer. Det ble funnet at det var 869 tilfeller av spedbarn født til mødre smittet med COVID-19, hvor 52% av disse barna ble diagnostisert med SARS-CoV-2, da disse tilfellene

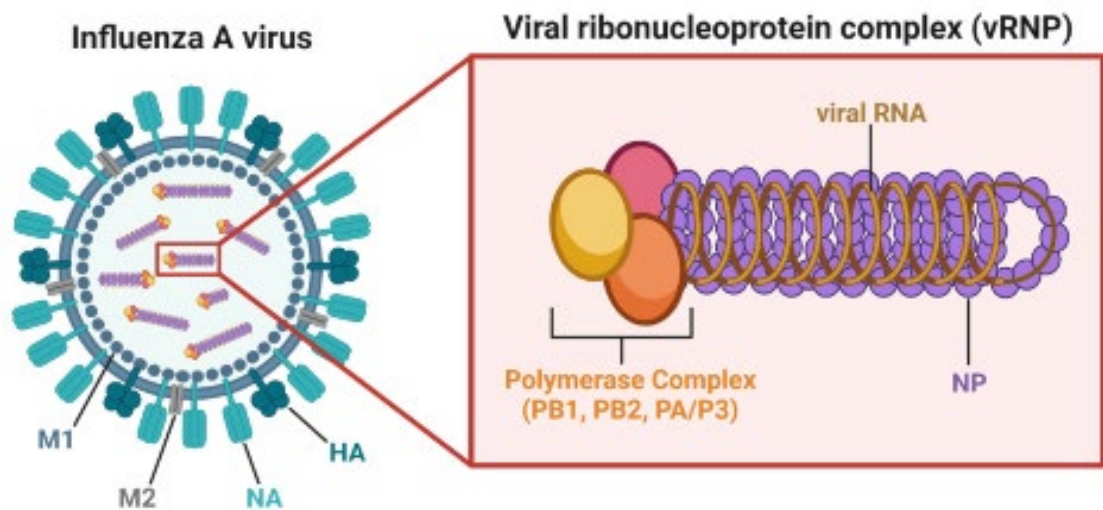
ble oppdaget fra prøver fra nasopharynx ved en dag gammel (11,13). Dette bekrefter tilfeller av SARS-CoV-2-overføring fra mor til barn.

2.2 A(H1N1) influensavirus

Influensavirus er en gruppe zoonotiske virus som tilhører familien Orthomyxoviridae (34). Disse virusene har en membrankledd struktur og deres genom består av segmentert, enkelttrådet negativ-sense RNA. (34.)

Influensavirus kan kategoriseres i tre grupper - A, B og C, men de fleste sesongmessige infeksjoner skyldes infeksjon med typer A og B (14, 6).

Det finnes to typer av små formede proteinpigger som sitter på utsiden av virusmembranen (Hemagglutinin (HA), Neuraminidase (6)).



Figur 4: Influenzavirus A og viralt ribonukleoprotein (vRNP) struktur (14)

Influensaviruset er en viral sykdom som angriper luftveiene og øvre luftveier. Infeksjon med influensa A kan føre til symptomer fra milde til alvorlige, og noen ganger vises ingen symptomer i løpet av de første dagene av infeksjonen (14,29).

Epitelceller er målcellene for influensaviruset, og i sjeldne tilfeller kan det også nå blodceller. Det tar 5 til 10 dager for viruset å skille ut alle sine sekreter i luftveiene. Symptomene begyn-

ner å dukke opp én til tre dager etter infeksjon (29). Den virale inkubasjonsperioden er vanligvis 2 dager, men kan vare opptil 4 dager, avhengig av den smittede personen (29). Dette ledsages av tilfeller av rennende nese (eller tett nese), hoste, betennelse i svelget, økning i kroppstemperaturen, følelse av tretthet og svakhet. Dette kan også ledsages av muskelsmerter, og symptomene varer vanligvis i opptil 7 dager (38). Hos barn inkluderer symptomene feber og diaré, som kan vare i 3-4 dager. Årlig blir omtrent 8% av den amerikanske befolkningen smittet av influensa A (33).

Barn under 2 år har økt sårbarhet for alvorlige komplikasjoner på grunn av sitt umodne immunsystem. Dette kan resultere i utviklingen av forskjellige sykdommer som bronkitt, laryngitt, betennelse i svelget og mellomøret. I sjeldne tilfeller kan det også oppstå mer alvorlige komplikasjoner som encefalitt, myelitt og aseptisk meningitt, på annen side har barn i alderen 5-18 år generelt sett lavere risiko for komplikasjoner som følge av infeksjon (29).

Det blir vist at barn med underliggende medisinske tilstander har høyere risiko for alvorlige influensarelaterte sykdommer og sykehusinnleggelse sammenlignet med friske barn. Spesielt barn under 1 år har økt risiko, med sykehusinnleggesrater to til fire ganger høyere enn friske jevnaldrende. Influensavaksinasjon er derfor svært viktig for å beskytte sårbare barn mot influensa (35).

Vanligvis stilles diagnosen influensa basert på kliniske symptomer, og metoden for diagnose inkluderer ulike teknikker som molekylære målinger (RT-PCR), DNA-testing, immunfluorescensmålinger, og en serumprøve kan tas for å stille en klinisk diagnose (28).

Influensa A infiserer mennesker og noen dyr (fugler, griser, pattedyr, gnagere), og dermed regnes disse organismene som de første overføringsmidlene for viruset som et resultat av direkte kontakt med disse dyrene (14).

Den andre muligheten for infeksjon er som et resultat av eksponering for frisk luft fra en smittet person når han hoster eller nyser (33,14). Den tredje muligheten for infeksjon oppstår som et resultat av at en frisk person kommer i kontakt med en usunn overflate (hvor influensa A-

viruset er avsatt), der viruset overføres gjennom en av sansene (nese, munn, øyne) til øvre luftveier, og dermed oppstår en infeksjon (33).

Barn regnes som en av de viktigste faktorene i overføringen av influensa A fordi de ikke er klar over infeksjonen, og de kan overføre infeksjonen i en periode på 10 dager, hovedsakelig til friske personer. Derfor bruker de fleste land i verden vaksiner for å redusere spredningen av epidemier blant disse gruppene (33).

2.3 Virus som er forårsaket av A(H1N1) influensavirus og SARS-CoV-2

I løpet av de siste 14 årene har det vært flere virusutbrudd over hele verden, inkludert svineinfluensa og COVID-19.

2.3.1 Svineinfluens

Svineinfluensa er forårsaket av svineinflusavirus, en type influensavirus som først og fremst angriper luftveiene og kan føre til symptomer som feber, hodepine og luftveisplager. Opprinnelig ble viruset spredt mellom svin, men senere ble det også overført til mennesker, og dette førte til en pandemi i 2009(3).

I 2009 oppstod det utbrudd av svineinfluensa, først i Mexico og USA, som senere spredte seg globalt etter at viruset begynte å smitte mellom mennesker (3). Svineinfluensa forårsakes av A(H1N1) influensavirus (3).

H1N1 svineinfluensa er en akutt sykdom som påvirker øvre luftveier og kan forårsake betennelse i disse områdene, inkludert luftrøret og muligens nedre luftveier. Inkubasjonstiden for H1N1 svineinfluensa varierer fra 1 til 4 dager, med et gjennomsnitt på omtrent 2 dager hos de fleste individer, men noen kan oppleve en inkubasjonstid på opptil 7 dager (34).

Smittsomheten kan være lengre hos personer med svekket immunforsvar og barn, og kan vare fra 10 til 14 dager. Symptomene på sykdommen kan utvikle seg akutt etter 3 til 7 dager, og ubehag og hoste kan vedvare i opptil 2 uker hos visse pasienter. Pasienter med alvorlig sykdom

kan bli innlagt på sykehus, og dette kan forlenge infeksjonstiden til rundt 9 til 10 dager. Kroppens immunrespons og interferonrespons er ansvarlige for symptomer som høy feber, forkjølelse og muskelsmerter (34).

Pasienter med underliggende kroniske lungesykdommer, hjertesykdommer og gravide kvinner er spesielt sårbare for A(H1N1) viruset og har en økt risiko for alvorlige komplikasjoner. Disse komplikasjonene kan inkludere viral lungebetennelse, bakteriell lungebetennelse, hemorragisk bronkitt og i noen tilfeller til og med død (34)

Nyfødte barn kan være sårbare for alvorlige konsekvenser og til og med dø hvis de blir infisert av svineinfluensa. Dette skyldes deres umodne immunsystem og manglende evne til å bekjempe infeksjoner effektivt (35,36)

En studie ble utført på 10 nyfødte barn i alderen 9 til 24 dager som hadde blitt diagnostisert med svineinfluensa (36). Studien fant ut at flertallet av nyfødte barn presenterte med feber, respiratoriske symptomer og slapphet. Respirasjonssykdommen varierte fra milde symptomer til alvorlig lungebetennelse som krevde mekanisk ventilasjon (36).

2.3.2 COVID-19

Covid-19 ble opprinnelig oppdaget i Wuhan, Kina, og spredte seg deretter raskt over hele verden (7). Det er blitt fastslått at SARS-CoV-2 har en zoonotisk opprinnelse, noe som betyr at det kan smitte fra dyr til mennesker. Studier har vist at flaggermus er den naturlige verten for viruset, og at det har smittet mennesker direkte eller gjennom en annen dyreart (1).

COVID-19 er en sykdom med varierte symptomer som kan påvirke flere organer. Selv om antall tilfeller og dødsfall globalt har gått ned, er viruset fortsatt en trussel mot folkehelsen. De fleste tilfeller (81%) opplever milde til moderate symptomer, mens en mindre andel (14%) utvikler alvorlig lungebetennelse og krever intensivbehandling. Inkubasjonstiden for COVID-19 varierer vanligvis fra 1 til 5 dager (1).

Alvorlig COVID-19 kan påvirke flere organer, inkludert lunger, lever, hjerte, hjerne, koagulasjonssystem og nyrer. Risikofaktorer for alvorlig sykdom inkluderer alder over 65 år og tilste-

deværelse av underliggende sykdommer som hypertensjon, diabetes, lungesykdom, nyresykdom, nedsatt immunforsvar, leversykdom, kreft, hjerte- og karsykdommer, samt fedme (1). Det har vist at barn har vanligvis milde symptomer eller er asymptomatiske ved Covid-19-infeksjon (12). En studie ble gjennomført på 81 barn under 16 år som hadde bekreftet diagnose av COVID-19. Blant disse barna var det 40 (49,6%) gutter og 41 (50,6%) jenter. Studien viste at et betydelig antall pasienter opplevde symptomer som hoste (28,4%) og feber (25,9%). 26 pasienter (32,1%) hadde faryngeal rødhet. Unormale funn ble observert hos 7 pasienter (8,6%). Bare 3 pasienter ble innlagt på sykehus, og alle ble utskrevet etter bedring. Studien konkluderte med at symptomene på COVID-19 hos barn var milde, men ikke spesifikke for sykdommen. Det var også en betydelig andel av barna som ikke viste symptomer eller var asymptomatiske (12).

COVID-19 kan diagnostiseres ved å vurdere kliniske symptomer, utføre nukleinsyretester og serologiske tester (1).

3. VALG AV TEMA OG PROBLEMSTILLING

Jeg har valgt å sammenligne SARS-COV-2 med A(H1N1) influensa virus fordi begge virusene forårsaker luftveissykdommer og akutt lungebetennelse og fordi fortsatt er begge virusene blant de vanligste årsakene som fører til høye dødsrater hos barn spesielt i de tidlige stadier av barndommen i de fleste land i verden. Barn er særlig sårbare for virale luftveisinfeksjoner som influensa A og SARS-CoV-2, og dette kan føre til høye dødsrater i tidlig barndom over hele verden. På grunn av liknende symptomer og diagnostiske egenskaper kan det være utfordrende å skille mellom infeksjon med influensa A-virus og SARS-CoV-2 i de første årene av et barns liv (0-5 år), spesielt på grunn av overlappende patologiske tilstander og et svekket immunforsvar. I den siste tiden har det vært mye fokus på hvordan COVID-19 påvirker voksne, og det ble tidlig antatt at barn var mindre sårbare for sykdommen. Dette vekket min interesse for å undersøke hvordan sykdommen påvirker barn i aldersgruppen 0-18 år, og jeg ønsker å fokusere på symptomer de kan oppleve og hvordan sykdommen utvikler seg hos dem. Jeg vil også utføre en klinisk karakterisering av patologiske tilfeller hos barn.

Gjennom litteraturstudiet vil jeg forsøke å svare på viktige spørsmål knyttet til disse sykdommene:

- Hva er de viktigste symptomene på SARS og influensa A-virus?
- Hvordan utvikler patogenere seg i kroppen? Hvilke grupper er mest sårbare for disse sykdommene?
- Hvilke diagnostiske symptomer kan brukes til å skille mellom patologiske tilstander som forårsakes av infeksjon hos barn fra fødsel til 18 år?
- Studie av kliniske tilfeller hos barn fra fødsel til 18 år og diagnostisering av årsakene til sykdommen.

4. METODE

Målet med oppgaven var å utforske hvordan SARS-CoV-2 og influensavirus A (H1N1) påvirker barn, med spesielt fokus på symptomer, sykdomsforløp og kliniske egenskaper ved patologiske tilfeller. Oppgaven tar form av en oversiktsartikkel som bygger på funn og studier fra tidligere forskningspublikasjoner for å belyse problemstillingen. Det ble gjennomgått mer enn 60 vitenskapelige artikler fra de viktigste medisinske artikler som spesialiserer seg på studiet av virus og epidemier. Elektroniske søkemotorer som PubMed, Google Scholar, Scopus og Medline ble også benyttet. Totalt ble 17 forskningsartikler publisert mellom 2010 og 2023 valgt som kilder for informasjon om risikoen ved coronavirus- og influensavirusinfeksjoner hos barn. Symptomer ved diagnose ble sammenlignet, og kliniske tilfeller hos barn ble også undersøkt.

4.1 Datainnsamling

I denne oppgaven ble det gjennomført et systematisk litteratursøk for å finne relevante vitenskapelige artikler som kunne belyse problemstillingen. Alle resultatene som ble dokumentert i oppgaven, ble godkjent av de viktigste spesialiserte akademiske medisinske sentrene. Resultatene fra forskningen ble sammenlignet for å identifisere alle diagnostiske symptomene som kan oppstå som følge av SARS-CoV-2 og influensa A-virus.

4.2 Søkestrategi

For å finne relevante vitenskapelige artikler til problemstillingen ble søkemotorene Google Scholar og PubMed benyttet. Søkestrategien var basert på spesialiserte faguttrykk på engelsk. Dette ble gjort av to grunner. For det første er de fleste artiklene skrevet på engelsk eller oversatt til engelsk, og dermed gir engelske søkeord flere treff enn norske søkeord. For det andre ønsket man å diskutere problemstillingen basert på artikler fra ulike deler av verden, og dermed ble internasjonale studier inkludert. Søkeordene som ble brukt inkluderte "SARS-CoV-2," "covid-19," "diagnoses," "symptoms," "pathogen," "children," "newborn," "A(H1N1), and "clinical diagnosis." Disse søkeordene ble kombinert for å finne relevante artikler, og årene ble avgrenset til perioden mellom 2010 og 2022. Det ble observert at det var flere treff på ar-

tikler om SARS-CoV-2 sammenlignet med artikler om influensavirus A(H1N1). For eksempel fikk søkeordkombinasjonen "SARS-CoV-2 and newborn» 300 treff på PubMed, mens "A(H1N1) and newborn" ga færre treff med 160. Videre ble artikler valgt ut basert på relevans for problemstillingen ved å ekskludere andre artikler som omhandlet andre aldersgrupper, for eksempel eldre, eller artikler som ikke spesifiserte symptomer og sykdomsutvikling hos barn. Etter denne seleksjonsprosessen endte jeg opp med et utvalg på 16 relevante artikler som ble brukt til å besvare problemstillingen.

4.3 Kildekritikk

For å sikre at utvalgte artikler var pålitelige og kunne brukes til å diskutere problemstillingen, ble artiklenes troverdighet vurdert. Forskningsartikler fra spesialiserte vitenskapelige tidsskrifter med høy innflytelsesfaktor og publisert på anerkjente nettsider som PubMed og Google Scholar ble valgt. Dette sikrer at forskningsartiklene er av høy kvalitet og kan brukes som pålitelige kilder. Videre vil dette tillate fremtidige forskere å sammenligne og diskutere resultatene i denne oppgaven med senere forskningsresultater innen samme interessefelt.

4.4 Kvalitetsvurdering

Det var ingen spesielle språkkrav for artiklene som ble valgt, men de ble valgt enten på engelsk eller oversatt til engelsk. Det eneste aktuelle språket i tillegg til engelsk var norsk. Alle forskningsreferanser som ble inkludert er dokumentert på engelsk og er publisert i vitenskapelige tidsskrifter i løpet av de siste tre åren.

5. RESULTAT

I dette arbeidet har 17 artikler blitt valgt ut for drøftingsdelen av oppgaven. Dette kapittelet vil presentere disse artiklene med tittel, publiseringsdato, forfatter og en beskrivelse av hvorfor hver artikkel er relevant for problemstillingen.

Tabell 1 Oversikt av artikler som ble brukt i denne studien

N r	Tittel	Forfatter	Publise- rings dato	Publisert	Relevans
1	Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study (16).	Qiu et al	2020	The lancet Infectious Diseases.	Artikkelen beskriver 36 barn som ble diagnostisert med COVID 19 og ble observert i tre ulike sykehus i Zhejiang i Kina.
2	A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting	Cui Y et al,	2020	The Journal of Infectious Diseases.	Artikkelen beskriver 55 dager gammel jente som har fått alvorlig form av COVID19.

	with pneumonia, liver injury, and heart damage (17).				
3	The role of children in the transmission of SARS-CoV2: updated rapid review. (18)	Xu. W, He. Y.et al.	2020 pubmed , google scholar	Journal of global Health	Artikkelen handler om diagnose og behandling av 2019 ny koronavirusinfeksjon hos barn
4	Coronavirus Infections in Children Including COVID-19 An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children (19)	Zimmermann.P, Curtis. P	2020 pubmed , google scholar	The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 39, Number 5, May 2020	Artikkelen beskriver genomisk karakterisering og epidemiologi av 2019 nytt koronavirus: implikasjoner For virusopprinnelse og reseptorbinding.

5	SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options (20)	Sharma.G, et al	2020, pubmed, google scholar	European Review for Medical and Pharmacological Science 2020; 24: 4016-4026	Forutsi smittsom SARS-CoV-2 fra diagnostiske prøver.
6	Saliva Is a Promising Alternative Specimen for the Detection of SARS-CoV-2 in Children and Adults (21)	Rebecca Yee, Thao T. Truong. et al	2021, pubmed, google scholar	J. of Clinical Microbiology Volume 59 Issue 2 e02686-20	Artikkelen handler om øvre luftveier SARS-CoV-2 RNA-belastninger hos symptomatiske og asymptomatiske barn og voksne.
7	Comparative Analysis of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children (22)	Thoon.K.C, Chong.C. Y, et al	2020, pubmed, google scholar	Ann Acad Med Singap 2020; 49:530–37	Sammenligning av RT-PCR-syklusterskelverdi-er fra luftveisprøver hos symptomatiske og asymptomatiske

					barn med SARS-CoV-2-infeksjon.
8	Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19(23)	Alves C.T et al,	2020, pubmed , google scholar	ACS Infect. Dis. 2020, 6, 2319–2336	En saksserie med barn med 2019 ny koronavirusinfeksjon: klinisk og epidemiologiske trekk.
9	Comparison of Upper Respiratory Viral Load Distributions in Asymptomatic and Symptomatic Children Diagnosed with SARS-CoV-2 Infection in Pediatric Hospital Testing Programs (24)	Yee. R, et al	2021, PubMed , google scholar	Journal of Clinical Microbiology, Volume 59 Issue 1 e02593-20	De forskjellige kliniske egenskapene til tilfeller av koronavirus-sykdom mellom barn og deres familier i Kina - karakteren til barn med COVID-19.

10	Influence of the Delta Variant and Vaccination on the SARS-CoV-2 Viral Load (25)	Migueres. M, Dimeglio. C, et al	2022MDP I, pubmed, google scholar	Journal of Viruses 2022, 14, 323. https://doi.org/10.3390/v14020323	Infeksjon med SARS-CoV-2 Delta-varianten er assosiert med høyere smittsomme virusbelastninger sammenlignet med Alfa variant hos både uvaksinerte og vaksinerte individer.
11	Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review (26)	Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, et al	2021, PubMed, Google scholar	Advances in Clinical and Experimental Medicine 2021, vol. 30, nr 1, January, p. 109–114, doi:10.17219/acem/129573,	Sammenligning av RT-PCR-syk-lusterskelverdier fra luftveisprøver i symptomatisk og asymptomatisk Barn med SARS-CoV-2-infeksjon.
12	Influenza A, Influenza B, and SARS-CoV-2 Similarities and Differences	Havasi. A, Visan. S et al	2022, PubMed, Google scholar	J. Front. Microbiol. 13:908525. Doi: 10.3389/fmicb.2022.908525	Dødelighet som kan tilskrives sesonginfluensa A- og B-infeksjoner i Thailand.

	– A Focus on Diagnosis (27)				
13	Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004–2005 through 2007–2008. (28)	Stephanie A. I., David K. S, Darshan C. P., Edward A. B. et al	2012, PubMed Google scholar	J. Influenza and Other Respiratory Viruses, 2012, 6(1), 37–43. DOI:10.1111/j.1750-2659.2011.00263.x	Neuraminidase-hemmerresistens etter oseltamivirbehandling av akutt influensa A og B i barn
14	Burden of Seasonal Influenza Hospitalization in Children, United States, 2003 to 2008. (29)	Fatimah S. D., Anthony F., Laurie K., Anna B, et al.	2010, PubMed Google scholar	Journal Of Pediatrics, 2010, November, Vol. 157. No. 5: 808-14.	Byrde av influensa assosiert dødsfall i Amerika, 2002-2008.
15	Influenza Activity and	Peter D., Anwar Isa	2022, PubMed	MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022, July	Byrden av sesongmessig og

	Composition of the 2022–23 Influenza Vaccine — United States, 2021–22 Season (30).	A. E., Noreen A., Ekow A. et al	Google scholar	22; Weekly / Vol. 71 / No. 29.	pandemisk influensa-assosiert sykhusinnleggelse i løpet av og etter 2009 A(H1N1) pdm09-pandemi i et landlig samfunn i India.
16	Clinical features of hospitalised children with 2009 H1N1 influenza virus infection (31).	Carmeline Calitri et al	2010	Springer link	Artikkelen beskriver symptomene barn får av A(H1N1) influensa virus.
17	Pediatric Neurological Complications of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) (32).	Sita Kedia og Britt Stroud, Julie Parsons,	2011	Jama network	Artikkelen beskriver barn med nevrologiske komplikasjon som har fått A(H1N1) influensavirus.

6 . DISKUSJON

A(H1N1)-influenzavirus og SARS-CoV-2 er zoonotiske virus som kan forårsake luftveisinfeksjoner og føre til akutt respirasjonssyndrom (1,34). Flere studier viser at voksne som blir smittet av COVID-19 ofte opplever mer alvorlige symptomer sammenlignet med barn. På den annen side er det motsatt for barn som blir smittet av svineinfluensa, spesielt nyfødte og barn med underliggende sykdommer. Disse sårbare gruppene kan oppleve mer alvorlige komplikasjoner i forbindelse med svineinfluensa (16,29).

6.1 Symptomer og sykdomsutvikling hos barn med SARS-COV-2

De generelle symptomene hos barn som er smittet med SARS-viruset inkluderer infeksjoner i luftveiene (bronkitt og lungebetennelse) og fordøyelsessystemet, spesielt i de tidlige barnstadiene med symptomer på høy feber (19). Den første fasen av infeksjonen er preget av høy temperatur (feber), tørrhoste med kortpustethet, utmattelse, alvorlig svakhet og tretthet, og dette skjer på dag 1-3 (20). Røntgenbilder av lungene viser tilstedeværelsen av mørke flekker med høy tetthet i form av lobes som ligner honningkaker. En økning i størrelsen på diskene observeres på røntgenbildene i perioden fra 3-7 dager fra datoen for infeksjonen, og dette skyldes fusjonen av alveolene i lungene (20, 21).

I de avanserte stadiene av infeksjonen, fra dag 6 til 15, viste røntgenbilder av brystet mørke, svarte bånd i brystregionen, som indikerer avansert sykdom (20, 23).

Når man studerer kliniske tilfeller av barn smittet med SARS-CoV-2 (22), viste 54,2% av barna symptomer i form av en tørr, irriterende hoste hos astmatikere med feber, temperatur på 38,6 °C og en rennende nese. Affiserte barn (5,4%) led av en funksjonsforstyrrelse representert ved mangel på luktesans i en periode på 10 dager hos noen barn (i alderen 11-14 år) (23), uten at det oppsto andre symptomer (kortpustethet - takykardi - blodtrykksfall), men med tilstedeværelse av andre symptomer (21).

Det er også registrert nye tilfeller av diaré og sår hals. Ved laboratorieanalyser ble det funnet at 25% av smittede barn lider av unormaliteter i leverenzymmer, sammenlignet med 7,7% av

barn som ikke viste symptomer på infeksjon. Dette gjelder generelt for barn i den første barnomsfasen fra fødsel til 4 år, og disse symptomene avtar med økende alder.

Resultatene av polymerasekjedereaksjons-skrubb av blodet til smittede barn viste også nedsett blodproduksjon hos smittede barn (21)

Studien antyder at symptomene kan variere avhengig av alderen til barnet, og at symptomene avtar med økende alder.

En studie som ble gjennomført på 36 barn mellom 0 og 16 år som fikk påvist COVID-19 i Kina mellom januar og mars 2020 viste at 5% av de rapporterte tilfellene var i barn, og de fleste ble smittet av familiemedlemmer som hadde COVID-19. De vanligste symptomene hos barna var feber og tørr hoste, og de fleste hadde milde til moderate symptomer (16)

Av de 36 barna som ble identifisert med COVID-19 i studien, hadde 17 (47%) en mild sykdomstype og var enten asymptomatiske (ti [28%]) eller hadde akutte øvre luftveissymptomer (syv [19%]) (16).

13 pasienter ble innlagt på sykehus. Av disse pasientene hadde syv tørrhoste, og fire av dem (11%) hadde en kroppstemperatur på 38,5°C eller høyere, mens ni (25%) hadde en kroppstemperatur på mellom 37,5°C og 38,5°C (16).

Studien indikerer at COVID-19-smitte kan forårsake symptomer som ligner influensa hos friske barn. Studien avdekket også at lungebetennelse var den vanligste dødsårsaken blant barn under fem år. I tillegg antyder studien at barn sjelden har underliggende sykdommer som hjerte-karsykdommer og diabetes, noe som kan bidra til å forklare hvorfor voksne har høyere dødelighet av viruset sammenlignet med barn (16).

I en studie utført av Cui Y et al ble det beskrevet tilfellet til en 55 dager gammel jente som ble innlagt på et sykehus i Wuhan, Kina i februar 2020 med symptomer på luftveisinfeksjon, men uten feber. Pasientens tilstand utviklet seg gradvis med konstant hoste og pustevansker, som senere førte til forhøyet hjerteslag, som viste seg å være et tegn på lungebetennelse. Til tross for disse symptomene hadde spedbarnet matlyst og ingen diaré, sjokk eller oliguri (17).

Mens pasienten var innlagt på sykehuset, ble det utført flere tester, inkludert blodprøver og bildediagnostiske undersøkelser som ultralyd av hjertet og CT av lungene. Prøver tatt fra nasopharynx viste et positivt resultat for SARS-CoV-2 RNA, som bekreftet en COVID-19-diagnose (17).

Pasienten viste gradvis bedring fra dag 7 til 17 av innleggelsen, og hjerteslagene hennes ble normale igjen. Etter 17 dager på sykehuset ble det tatt en ny prøve som viste et negativt resultat for SARS-CoV-2 RNA (17).

Studien konkluderte med at små barn under 1 år kan være utsatt for COVID-19-infeksjon og alvorlige komplikasjoner, som i dette tilfellet inkluderte lungebetennelse, leverskade og hjertes skade (17).

Den viktigste smittemetoden for SARS-CoV-2 er dråpe-oral overføring. Infeksjonen er ofte asymptomatisk og skjer gjennom direkte kontakt med smittede barn (18). Andelen av direktekontaktinfeksjoner utgjør 5% - 10% av de undersøkte tilfellene, og skadene var ikke veldig alvorlige. (18,19). Forekomsten av genetiske mutasjoner i SARS-CoV-2-virusets DNA fører til fremveksten av nye varianter (HCoV2-229E, OC43, HKU1, SARS-CoV-2, COVID-19, influensa A og (MERS-COV) av disse virusene som er vanskelig å håndtere under barndommen (19).

Noen ganger var det nødvendig å utføre flere SARS-CoV-2 RT-PCR-tester og overvåke mutasjonene av noen enzymer (leverenzymer) for å bekrefte viralinfluensainfeksjonen hos barn, og dette viste seg etter den attende dagen med infeksjon (22,23). Diagnosen av infeksjon med SARS-CoV2 og influensavirus A er konfidensiell og er inndelt i fire typer etter alvorlighetsgraden av pasientenes symptomer (24, 26). Det starter med milde symptomer som vanlig forkjølelse og hoste, og vises bare på bildeundersøkelser, unntatt røntgen. Når det gjelder avanserte tilfeller, som er gjennomsnittlige tilfeller, kan disse ledsages av en økning i kroppstemperatur og fremvekst av respiratoriske symptomer (begynnelsen av lungebetennelse), og denne tilstanden kan betraktes som svært nær tilfeller av influensavirus A-infeksjon (23-25).

Diagnosen av avanserte tilfeller av infeksjon er forutsigbar og kan påvises ved kortpustethet, tretthet og svakhet (25,26). Når det gjelder kritiske stadier av infeksjon, innebærer det lunge- eller respirasjonssvikt med tap av bevissthet og påvirkning på organenes funksjon. I slike tilfeller må pasienten legges inn på intensivavdelingen for å redde livet hans/hennes. Ved å sammenligne denne infeksjonen med influensasykdom, ble det funnet en 100% likhet mellom pasienter med influensa og COVID2-infeksjon, og en 70% sammenfall mellom symptomer på vanlig forkjølelse og SARS-CoV2-infeksjon (26).

Det er vanskelig å skille infeksjonen fra andre tilstander i tidlig fase, og derfor må en klinisk diagnose gjøres ved å sammenligne generelle symptomer som tretthet, svakhet og smerter i hele kroppen. Dette kan ledsages av infeksjoner i de øvre luftveiene (sår hals og rennende nese). Noen ganger ledsages tilfellene av en svekkelse av luktesansen på grunn av vanlig forkjølelse, og noen ganger en fullstendig tap av luktesans og smak (27). Disse symptomene vises innen en periode på 3-10 dager. Ved utførelse av laboratorieundersøkelser varierer tiden som kreves for å påvise en viral infeksjon fra 1-8 timer ved utførelse av en RT-PCR SARS-analyse (26).

6.2 Diagnostiske symptomer på kliniske tilfeller som gjør det mulig å skille mellom patologiske tilstander når barn er smittet:

Det er vanligvis etter 14 dager med infeksjon at de fleste tilfellene av infeksjoner hos barn mellom 11-18 år blir diagnostisert (18). Symptomene kan være skjulte og likne på en vanlig forkjølelse, men det kan også oppstå pulmonal svikt som kan påvirke funksjonen til enkelte organer (27).

Tidlig dødsfall kan forekomme hos spedbarn som er smittet (19). Ved bruk av radiografier og CT-bilder av pasienter har det blitt mulig å skille mellom patologiske tilfeller, da det viser klare forskjeller mellom friske og infiserte tilfeller (de påvirkede tilfellene viser som svarte haloer med høy intensitet på lunge radiografier) (19, 20).

Alle laboratorieblod- og enzymanalyser av de berørte barna viste mange mutasjoner i lever- og blodenzymmer. Resultatene av analysene bekreftet at (45,8%) av de berørte barna viste tegn på økning i antall hvite blodceller eller en økning i antall blodplater over den normale grensen (24).

En ubalanse i leverenzymenes funksjon kan være et viktig diagnostisk verktøy ved påvisning av sykdommen, da det ble funnet økte nivåer av alaninaminotransferase (ALT) hos de berørte barna sammenlignet med friske barn (22). Det kan også forekomme tilfeller hvor pasienter er smittet uten å vise klare symptomer på lungebetennelse, noe som kan føre til dødsfall uten at årsaken er kjent (23).

Noen individer kan ha blitt utsatt for infeksjonen uten å vite det opptil 14 dager før bekreftelse av infeksjonen eller død på grunn av infeksjon. De kliniske symptomene hos de fleste pasientene var alvorlig utmattelse og svakhet, med høy feber med frysninger, og hodepine og bevisstløshetssymptomer kan oppstå (27). I noen sjeldne kliniske tilfeller ble nesehindring, kvalme og diaré observert, noe som indikerer infeksjon med viruset. I andre referansestudier representerte de kliniske tilfellene til pasienter ved utseendet av hudsykdommer som: rødhet i hudfargen med tilstedeværelse av kløe (urticaria) (26). Med en dysfunksjon i noen medlemmer. Antallet virale belastninger ble redusert hos barn som ikke viste symptomer på infeksjon med viruset (24) og barn med diabetes har lav immunitet og er mer utsatt for infeksjon med viruset.

6.3 Metoder for å diagnostisere SARS-CoV-2-infeksjon

Ifølge anbefalingene fra Verdens helseorganisasjon, anses RT-PCR-diagnostisk test for mistenkte tilfeller som den beste diagnostiske testen ved å ta prøver og analysere dem (20).

En annen metode som brukes for å diagnostisere påvirkede pasienter er radiografi av lungene og datatomografi, som gir pålitelige og presise bilder av brystet som viser forskjellene mellom sunne og påvirkede pasienter (27).

Noen forskere har foreslått at barns spyttprøver testes og analyseres for infeksjon med SARS-CoV-2, så vel som influensatype A og respiratorisk syncytialvirus RSV, selv om det ikke er symptomer på infeksjon (21). Denne metoden er bedre fordi den ikke avhenger av alderen til den berørte personen (mer effektiv enn kirurgi på grunn av høye kostnader (22)).

Flere studier har indikert at analyse av saliva (barns spyttprøver) er en pålitelig metode for påvisning av SARS-CoV-2 RNA, og resultatene har vært sammenfallende med andre diagnostiske metoder som radiografi og computertomografi. Dette har blitt observert i studier av infiserte barn mellom 11 og 18 år (21,22). På den annen side har det blitt forsøkt flere tester for å analysere barns urin med sikte på å finne indikasjon på infeksjon, men ingen pålitelige resultater har blitt bekreftet (21,22).

Laboratoriediagnose av pasienter har vært en av de mest effektive metodene for å identifisere patogenere, og kan avdekke økning eller reduksjon i antall leukocytter, endring i erytrocytters koagulasjonsrate og en reduksjon i albuminnivået i noen tilfeller (23,24).

Laboratorieanalyser av et antall pasienter har vist en signifikant økning i produksjonen av cytokiner som stimulerer pulmonale infeksjoner (23). Med tanke på tilstedeværelsen av virale mutasjoner, har forskere jobbet videre med å utvikle metoder for å diagnostisere virale infeksjoner. Dette har ført til utviklingen av en Plasmonic Photo Thermal (PPT)-biosensor i laboratoriemiljø, som kan benyttes til å påvise sykdomstilstander ved hjelp av patogendata (27).

6.4 Symptomer, diagnose og sykdomsutvikling hos barn med A(H1N1) influensavirus

En studie publisert i 2012 avdekket at sped- og småbarn i USA kunne oppleve alvorlige symptomer som lungebetennelse og høy feber fra fødselen og frem til de var to år gamle (28, 29). I studien ble det oppdaget 901 tilfeller av influensa A-infeksjon. Av disse tilfellene ble 78% (704 av 901) forårsaket av H3N2-influensa, mens 8% skyldtes H1N1-influensa. I 14% av tilfellene ble ikke årsaken til infeksjonen oppdaget (29). Dette indikerer at influensa kan forårsake alvorlige symptomer hos sped- og småbarn, og at spesielt H3N2-influensa var utbredt i studien.

En studie publisert i 2010 på barn under 18 år i perioden fra 2003-2008 i USA (29), inkluderte 5,3 millioner barn som ble innlagt på sykehus som følge av influensa A-infeksjon. Studien viste at barn kom seg raskt for barn > 6 måneder. De fleste barna mellom 5-17 år (77% av tilfellene) kom seg raskere enn barn under 5 år (33%) (29). De viktigste symptomene på infeksjon var hos barn under fem år (> 5 år), hvor 12% av barna hadde astmasymptomer og 9% viste nevrologiske lidelser. Tilfeller ble diagnostisert hos barn på 1 år innen 48 timer etter symptomstart (29).

Studien gir innsikt i aldersforskjeller når det gjelder å overvinne influensa A-infeksjon, samt hvilke symptomer som kan forventes hos forskjellige aldersgrupper.

En studie ble gjennomført på 63 barn i alderen 0-15 år som hadde svininfluensa. Resultatene viste at 29 av disse barna hadde underliggende sykdommer. Alle pasientene opplevde flere symptomer, der feber var det vanligste rapporterte symptomet blant 61 pasienter. 38 pasienter rapporterte hoste, mens 15 pasienter opplevde andre luftveissymptomer. Blant barn over 5 år ble det rapportert alvorlige symptomer som oppkast, magesmerter og diaré, som førte til sykehusinnleggelse (31).

PCR ble brukt til å oppdage en liten prosentandel av infeksjoner hos barn, som bare var mellom 1% til 5%. Mens røntgenbilder var et effektivt verktøy for å oppdage infeksjon, utviklet 32%-38% av barna som ble undersøkt lungebetennelse. Omtrent 14% av barna trengte intensivbehandling, og halvparten av disse måtte ha mekanisk ventilasjon for å overleve (29). I løpet av datainnsamlingen i løpet av fem sesonger, døde 17 personer som et resultat av influensa A-infeksjon. Av disse var 18% (3 barn) under seks måneder gamle, mens tallet sank til 6% (ett barn) for barn mellom 6-23 måneder (29). For barn mellom 2-4 år var tallet 18% (3 barn), mens for barn mellom 5-17 år var det 59% (10 barn), og ni av disse hadde også andre sykdomstilstander (28, 29).

Begynnelsen av en influensa A-infeksjon kan ofte være asymptomatisk, det vil si at det ikke er noen tydelige symptomer i starten. Symptomene utvikler seg gradvis og begynner vanligvis ikke å vise seg før infeksjonen har spredt seg til øvre luftveier (27).

Viruset begynner å formere seg fra den første dagen av infeksjonen og når sitt høyeste reproduksjonsnivå på den tredje dagen. Denne reproduksjonen kan fortsette fra 5 til 10 dager i respiratoriske sekresjoner (28, 29).

En rapport publisert i juli 2022 (30) viser at i perioden fra 3. oktober 2021 til 11. juni 2022 forårsaket influensa A eller COVID-19 31 dødsfall blant barn i USA, enten som følge av influensa eller relatert til infeksjon med det. Av disse var 13 barn (41%) døde av H3N2-viruset, og deres gjennomsnittsalder var 6 år (fra 2 måneder til 16 år) (30).

Av de 21 barna (67,7%) som døde, var årsaken at mødrene hadde hatt lungebetennelse eller influensa A under graviditeten, noe som resulterte i spontanabort. De fleste dødsfallene blant ungdommene skyldtes samtidige medisinske tilstander og komplikasjoner på grunn av influensa A-infeksjon (29, 30).

Kedia et al gjennomførte en studie med 307 barn som hadde svineinfluensa, hvor 59 av disse barna hadde mistanke om nevrologiske komplikasjoner. Av disse ble 23 barn bekreftet å ha nevrologiske komplikasjoner. Av de 23 barna trengte 15 intensivbehandling og ble innlagt på sykehus i gjennomsnittlig 4 dager. Blant de totalt 307 barna hadde 17 (74%) tidligere nevrologiske komplikasjoner og utviklet encefalopati. I tillegg hadde 12 barn (52%) utviklet epilepsi. 3 av pasientene gjennomgikk en lumbalpunksjon, og det ble observert forhøyede nivåer av protein i cerebrospinalvæsken hos disse pasientene. Av alle pasientene i studien døde 13%, mens 22% opplevde kortvarig funksjonshemming i etterkant av sykdommen (32).

Studien fant at det vanligste symptomet barna med nevrologiske komplikasjoner opplevde var encefalopati (32). Kedia et al. konkluderte med at pasienter med eksisterende nevrologiske komplikasjoner har en høy risiko for å bli smittet med svineinfluensa og kan oppleve et alvorlig sykdomsforløp. Disse pasientene kan kreve langvarig sykehusopphold på grunn av de komplikasjoner de står overfor (32)

6.5 Sammenligning av A (H1N1) influensavirus og SARS-COV-2 virus

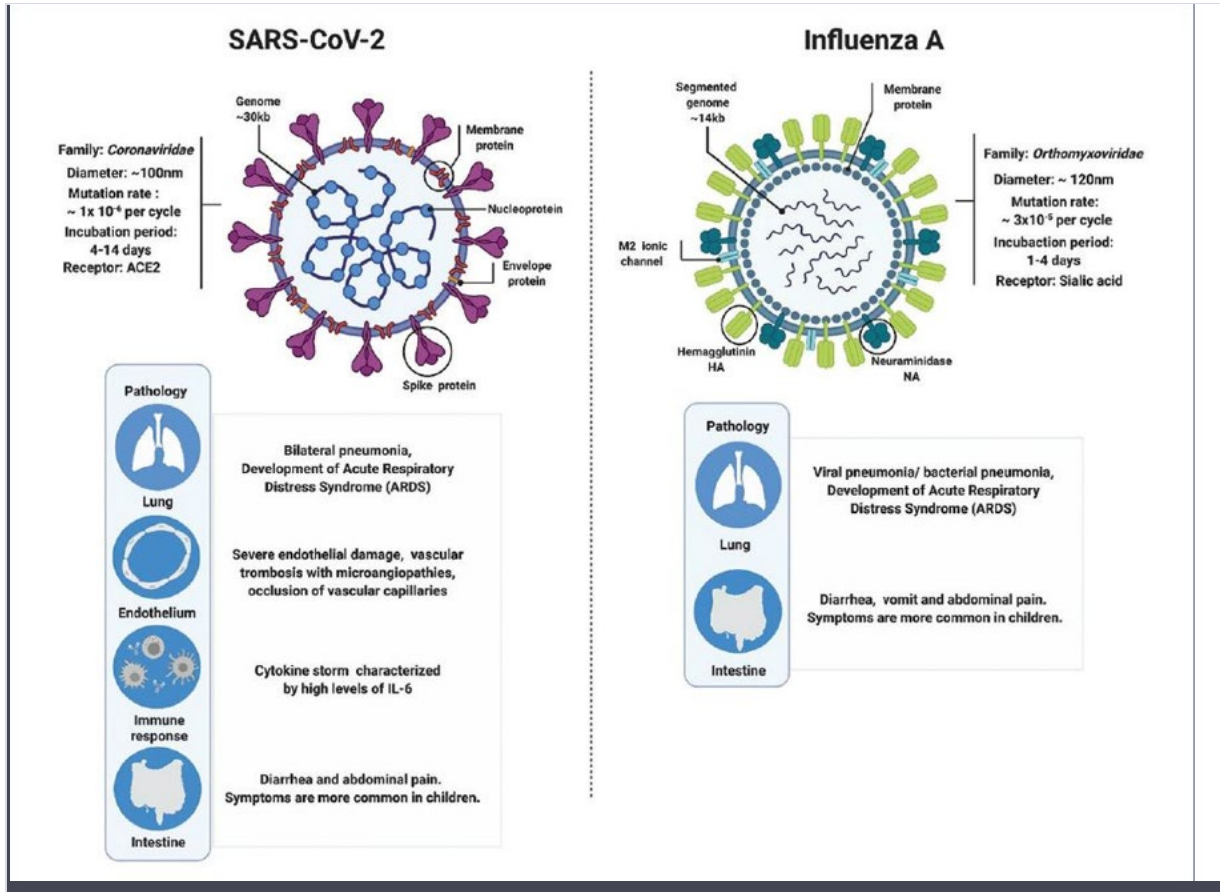
SARS-COV-2 og influensavirus A(H1N1) deler flere likheter. Begge virusene er zoonotiske, noe som betyr at de kan overføres fra dyr til mennesker. SARS-CoV-2 antas å stamme fra flaggermus, mens influensavirus A(H1N1) kommer fra griser. Begge virusene fører til luftveisproblemer og kan resultere i respiratorisk sykdom. Overføringen av smitte skjer på liknende måte, ettersom begge virusene smitter via luftbårne dråper eller direkte kontakt med en smittet person. Studier fremhever at vanlige symptomer hos barn med disse virusene inkluderer hoste og feber, men barn som er infisert med SARS-CoV-2 kan også oppleve andre symptomer som tap av lukt- og smakssans. Noen barn kan være asymptomatiske når de har nær kontakt med en person som har blitt diagnostisert med COVID-19. Begge virusene kan føre til milde til alvorlige symptomer, og diagnosen kan klassifiseres i fire typer basert på alvorlighetsgraden av pasientens symptomer. En rapport fra juli 2022 viser at det var 31 dødsfall blant

barn i USA forårsaket av influensa A eller COVID-19 i perioden fra 3. oktober 2021 til 11. juni 2022. De fleste dødsfallene blant ungdom var på grunn av en kombinasjon av medisinske tilstander og komplikasjoner på grunn av influensa A-infeksjon. Det blir vist i studiene om COVID 19 at voksne mennesker får ofte mer alvorlige symptomer enn barn, og det motsatte blir vist om studiene om svineinfluensa hvor det er nemlig barn og unge som blir mest rammet. Grunnen til at barn blir mer rammet av svineinfluensa enn voksne er fordi immunforsvaret til barna ikke har bekjempe viruset før. Diagnostisering av SARS-CoV-2 krever ofte flere RT-PCR-tester og kan ta opptil 8 timer å bekrefte infeksjonen. Diagnostisering av influensa A kan også kreve laboratorietester, men diagnosen kan også gjøres klinisk basert på symptomer.

Når det gjelder virusenes interne struktur, har SARS-CoV-2 en mer kompleks struktur enn influensa A-viruset. SARS-CoV-2-viruset har også et større genom enn influensa A-viruset, med en størrelse på 32 kb sammenlignet med 12 kb (15).

Inkubasjonstiden og sykdomsforløpet varierer mellom virusene, men vanligvis varer ikke virusinfeksjoner i mer enn 14 dager. Inkubasjonstiden for influensa A er vanligvis mellom 1-4 dager, mens inkubasjonstiden for SARS-CoV-2-viruset kan strekke seg til 14 dager. Både svineinfluensa og COVID-19 kan påvirke barn, men med forskjeller i symptomer og alvorlighetsgrad. Studier viser at barn med underliggende sykdommer kan oppleve alvorlige symptomer på svineinfluensa, som kan føre til sykehusinnleggelse, mens de fleste barn med COVID-19 har milde til moderate symptomer. Studier antyder også at barn sjelden har underliggende sykdommer som kan forverre sykdommen, som hjerte-karsykdommer og diabetes.

Infeksjon med begge typer virus kan også føre til abort hos gravide mødre som blir utsatt for et viral angrep. Figur 5 viser en sammenligning mellom disse to virusene (15).



Figur 5: viser sammenligning mellom influensa A og viruset SARS-CoV-2(15).

7. KONKLUSJON

I denne oppgaven har jeg drøftet hvordan SARS-CoV-2 og A(H1N1) influensavirus påvirker barn mellom 0-18 år. Basert på studier jeg har samlet inn, ser det ut til at barn fra fødsel til 5 års alder er mest sårbare for å bli smittet med influensavirus A og SARS-CoV-2 på grunn av deres umodne immunforsvar. Symptomene hos barn som er smittet med influensavirus A eller SARS-CoV-2 er like i begynnelsen (fra fødsel til 2 år), og de fleste sykdommene kan oppstå etter den tredje dagen av infeksjonen. Typiske symptomer inkluderer økt kroppstemperatur, diaré og hoste de første fire dagene av infeksjonen. De fleste dødsfallene blant barn mellom 5-18 år som skyldes infeksjon med influensavirus A og SARS-CoV-2, skyldes sekundære patologiske tilstander. Barn anses å være en av de beste spredere av patogener, og dette kan være opptil 10 dager etter smitte. Basert på studiene viser det seg at det er flere tilfeller av barn som blir smittet av svineinfluensa sammenlignet med COVID-19, og at flere barn dør som følge av svineinfluensa enn COVID-19.

Selv om symptomene kan variere i alvorlighetsgrad, er det åpenbart at nyfødte og barn med andre komplikasjoner er spesielt sårbare for disse virusene. Deres umodne immunsystem og underliggende helseproblemer gjør dem mer utsatt for alvorlige komplikasjoner og har dårligere prognose når de blir smittet med influensa A og SARS-CoV-2. Derfor er det viktig å være ekstra forsiktig og iverksette tiltak for å beskytte disse sårbare gruppene mot infeksjon, samt sikre rask diagnose og adekvat behandling når det er nødvendig. Både SARS-CoV-2 og influensavirus A(H1N1) kan bare oppdages og diagnostiseres ved hjelp av laboratorietester i kombinasjon med kliniske symptomer. For å bekrefte infeksjonen kan det være nødvendig å søke behandling ved spesialiserte medisinske sentre. På bakgrunn av dette kan jeg konkludere med at det er viktig å oppsøke legehjelp hvis man mistenker en infeksjon med enten SARS-CoV-2 eller influensavirus A(H1N1), spesielt hvis man opplever symptomer på sykdom eller tilhører en risikogruppe.

PCR anses å være en av de raskeste teknikkene for tidlig påvisning og identifisering av infeksjon hos barn i aldersgruppen 0-18 år. Radiografiske bilder av brystet, tatt med jevne mellomrom, betraktes som en av de beste metodene for å vurdere utviklingen av den kliniske tilstanden til syke barn under skade- og gjenopprettingsfasen.

REFERANSER

1. Silva SJR, Nascimento JCF, Mendes RPG, Guarines KM, Silva CTA, Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis.* 2022; 8(9): 1758-1814. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00204>
2. Teresa. R et al. SARS- CoV-2 infection in ambulatory and hospitalized Spanish children *Arch Dis Child* August 2020 Vol 105 No 8.
3. Dalgard O. svineinfluensa Store norske leksikon [<https://sml.snl.no/svineinfluensa> - - Litteratur].
4. Magen. E. Francis, Morgan L. K.,1 and Alyson A. K. Back to the Future for Influenza Preimmunity—Looking Back at Influenza Virus History to Infer the Outcome of Future Infections. *Viruses.* 2019 Feb; 11(2): 122. doi: 10.3390/v11020122.
5. Dawood FS, Iuliano, A.D., Reed, C., et al. First Global Estimates of 2009 H1N1 Pandemic Mortality Released by CDC-Led Collaboration 2012 <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/pandemic-global-estimates.htm>
6. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Types of Influenza Viruses 2023 <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
7. Zhengtu L. Yongxiang Y., Xiaomei L. Jiasheng Y. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020, February ;92:1518–1524. DOI: 10.1002/jmv.25727.
8. Mohindra R., Sahni V. et al. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid. *Journal of Dental Research* 2021, Vol. 100(2) 187 –193. DOI: 10.1177/0022034520970536.
9. Philip V'kovski, Annika Kratzel, Silvio Steiner, Hanspeter Stalder. Coronavirus biology and replication: implications for SARS- CoV-2. *Nature reviews. Microbiology* <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468 6/>
10. Tok TT, Tatar G. Structures and Functions of Coronavirus Proteins: Molecular Modeling of Viral Nucleoprotein. *International Journal of Virology & Infectious Diseases.* 2017 June; 2(1): 001-007.1

11. Carvalho.A.R.B. , Magalhães R.L.B. et al, Symptoms of COVID-19 in children, Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2022) 55: e12038, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9200047/>
12. Temel H, Arslan H, et al. Evaluation of the clinical features of 81 patients with covid-19: an unpredictable disease in children. J Pediatric Infect Dis Soc 2020; 16: 47–52, doi: 10.1055/s-0040- 1721511.
13. Adeloye D, Murray J, Simpson C, Shah SA, Robertson C, Sheikh A. The COVID-19 pandemic in children and young people during 2020-2021: Learning about clinical presentation, patterns of spread, viral load, diagnosis and treatment. J Glob Health 2021; 11:01010.
14. Skelton, R.M.; Huber, V.C. Comparing Influenza Virus Biology for Understanding Influenza D Virus. *Viruses* 2022, *14*, 1036. [https:// doi.org/10.3390/v14051036](https://doi.org/10.3390/v14051036)
- Andrew G., Penghua W. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends in Immunology, December 2020, Vol. 41, No. 12 <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
15. Laura.D. SARS-CoV-2 and influenza: a comparative overview and treatment implications, Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2020, Oct vol.77 no.5
16. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. The Lancet Infectious diseases. 2020.
17. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. The Journal of infectious diseases. 2020.
18. Xue. L, Wei X., Yazhou H... et al. The role of children in the transmission of SARS-CoV2: updated rapid review. Journal of global health. 2020 pubmed, google scholar.
19. Zimmermann.P, Curtis.C .et al Coronavirus Infections in Children Including COVID-19 An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. The Pediatric Infectious Disease Journal .2020, May, 39, 5.
20. Chakraborty.C. Sharma. A.R, et al. "SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options». European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2020; 24: 4016-4026

21. Rebecca Y, Thao T. T, et al, Saliva Is a Promising Alternative Specimen for the Detection of SARS-CoV-2 in Children and Adults. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021. Volume 59 Issue 2 e02686-20.
22. Jiahui Li, Koh Cheng Thoon, Chia Yin Chong, et al. Comparative Analysis of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Children. *Ann Acad Med Singap* 2020; 49:530–37.
23. Caroline T. A. et al. Clinical and Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2, the Virus Causing COVID-19. *ACS Infect. Dis.* 2020, 6, 2319–2336.
24. William J. M, Rebecca Y, et al. Comparison of Upper Respiratory Viral Load Distributions in Asymptomatic and Symptomatic Children Diagnosed with SARS-CoV-2 Infection in Pediatric Hospital Testing Programs. *Journal of Clinical Microbiology*, 2021,59, 1 e02593-20.
25. Marion. M, Chloé D, et al. Influence of the Delta Variant and Vaccination on the SARS-CoV-2 Viral Load. *Journal of Viruses* 2022, 14, 323.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8879069/>
26. Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, Frączek M, Zatoński T. Comparison of the clinical differences between COVID-19, SARS, influenza, and the common cold: A systematic literature review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2021, vol. 30, nr 1, January, p. 109–114. doi:10.17219/acem/129573.
27. Havasi. A, Visan. S et al Influenza A, Influenza B, and SARS-CoV-2 Similarities and Differences – A Focus on Diagnosis *J. Front. Microbiol.*2022. 13:908525
Doi: 10.3389/fmicb.2022.908525.
28. Stephanie A. Irving, David K. Shay, Darshan C. Patel, Edward A. Belongia, Burney A. Kieke, James G. Donahue, Mary F. Vandermause, Comparison of clinical features and outcomes of medically attended influenza A and influenza B in a defined population over four seasons: 2004–2005 through 2007–2008. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2012, 6(1), 37–43. DOI:10.1111/j.1750-2659.2011. 00263.x
29. Fatimah S. D., Anthony F., Laurie K., Anna B., Arthur R., Ken., James M., James H., Patricia R., et al. Burden of Seasonal Influenza Hospitalization in Children, United States, 2003 to 2008. *Journal Of Pediatrics*, 2010, November, Vol. 157. No. 5: 808-14.
30. Peter D., Anwar Isa A. E., Noreen A., Ekow A. et al Influenza Activity and Composition of the 2022–23 Influenza Vaccine — United States, 2021–22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022, July 22; Weekly / Vol. 71 / No. 29.

31. Calitri C, Gabiano C, Garazzino S, Pinon M, Zoppo M, Cuzzo M, et al. Clinical features of hospitalised children with 2009 H1N1 influenza virus infection. *European Journal of Pediatrics*. 2010;169(12):1511-5.
32. Kedia S, Stroud B, Parsons J, Schreiner T, Curtis DJ, Bagdure D, et al. Pediatric Neurological Complications of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1). *Archives of Neurology*. 2011;68(4):455-62.
33. Elisha. H, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th Edition US. Department of health and human service centers for disease control and prevention ,2021, P179-189. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html>.
34. Siddiqui TNJRTJAH. H1N1 Influenza (Swine Flu). StatPearls [Internet].
35. Flor M. Munoz. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2003, 4, 99–104. doi: 10.1016/S1526–0542(03)00027-7
36. Martić J SN, Janković B, Nedeljković J, Rakonjac Z, Pejić K, Marković-Sovtić G. Two seasons' experience with pandemic A H1N1 influenza infection in neonates. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2012.
37. Panel Haixia S u, Yechun X. Drug discovery and development targeting the life cycle of SARS-CoV-2. *Fundamental Research* 2021, March .Volume 1, Issue 2, Pages 151-165. <https://doi.org/10.1016/j.fmre.2021.01.013>
38. Santtu H.,1 Heli S., Pasi L, et al. Early Oseltamivir Treatment of Influenza in Children 1–3 Years of Age: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(8):887–894. DOI: 10.1086/656408 den må være sist siden jeg brukt ny artikkel