

---

---

# Yeni ve Yeniden Önem Kazanan Patojenlerde DAS Uygulamaları

**Prof. Dr. İbrahim ERAYMAN**

*Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA*

---

---

**1**992 yılında “Institute of Medicine” tarafından yayınlanan raporda yeni ortaya çıkan ve daha önceden iyi tanımlanmış, insidansı artarak yeniden önem kazanan enfeksiyonlara dikkat çekilmiştir (1). Bu yeni ve yeniden önem kazanan nozokomiyal patojenlerin ortaya çıkışında; immün sistemi baskılanmış konak, adapte olan genlerin yayılımı ve kazanılması (antibiyotik direnci ve virülan genler vb.), yeni ekolojik ortama uyum, invaziv girişimlerin artarak kullanımı, tanımlanmamış virülans, identifikasyonda önceden yaşanan zorluklar ve taksonomik tanımlamadaki gelişmeler rol oynamışlardır (2).

Dekontaminasyon, dezenfeksiyon ve sterilizasyon enfeksiyon kontrolünün vazgeçilmez bileşenleridir. Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların en az yarısı DAS uygulamaları ile önlenmektedir (3). Hastane ortamında çevre, tıbbi prosedür ve cihazlar, sağlık çalışanlarının elleri hastalar için çapraz kontaminasyon riski yaratırken; bu bulaşta birçok mikroorganizma ve *Clostridium difficile*, hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), insan immünyetmezlik virüsü (HIV), norovirüs ve *Cryptosporidium* gibi yeni ve yeniden önem kazanan patojenlerde rol oynamakta, salgınların nedeni olabilmektedir.

## ***Cryptosporidium***

*Cryptosporidium parvum* immün sistemi baskılanmış ve immünkompotent konakta gastroenteritlere neden olan bir protozoondur. Enfeksiyon; cryptosporidial kistlerin kontamine besin, içme suları, yüzme havuzları, göller ve eğlence amaçlı havuzlar, kişiden kişiye temas ve çiftlik hayvanları ile temasla edinilmesi sonucu gelişmektedir.

Kriptosporidiosis; normal konakta gastroenteritlerin sık nedeni olması ve immün sistemi baskılanmış konakta hayatı tehdit edici potansiyele sahip olması, tek bir ookistle enfeksiyona neden olabilmesi, içme ve yüzme sularında özellikle klora dirençli olması ve kontamine ellerle hastane ortamında kişiden kişiye aktarılabildiği için yeniden önem kazanan yüksek enfeksiyöz enterik bir patojendir (4).

*C. parvum* ookistleri kontamine yüzeylerde oda ısısında 4 saat canlılıklarını koruyabilirken, deneysel olarak diyareik dışkı örneklerinde çevresel yüzeylerde 72 saat canlılıklarını koruyabildikleri gösterilmiştir (5,6).

*Cryptosporidium* içme sularında klora dirençlidir. *C. parvum* etil alkol, gluteraldehid,%5.25 hipoklorit, perasetik asit, ortofitalaldehid (OPA), fenol, povidon iyot ve kuarternler amonyum bileşikleri gibi birçok dezenfektan tarafından tamamen inaktive edilemez.

*C. parvum* ookistleri %2.5 gluteraldehid solüsyonları içinde 10 saat canlılıklarını ve bulaşıcı özelliklerini devam ettirir. *C. parvum*; kimyasal sterilan %6 ve %7 hidrojen peroksit ile 3 log<sub>10</sub>'dan fazla inaktivasyon sağlanırken; buharlı ısı, etilen oksit ve sterrad 100 sterilizasyon ile tam inaktivasyon sağlanmaktadır (1) (Tablo 1).

Kontamine içme suları hastanelerde immün sistemi baskılanmış hastalarda *Cryptosporidium* için en önemli bulaş yoludur. CDC HIV enfekte ve hemotopoietik kök hücre transplant alıcılarının riskli su kaynaklarından korunması için öne-

**Tablo 1. *Cryptosporidium*'a karşı dezenfeksiyon etkinliği.**

**Etkisiz metodlar**

Kuarternler amonyum	(dilüsyon, 20°C, 10 dakika)
Hipoklorit	(%5.25, 20°C, 10 dakika)
Fenol	(dilüsyon, 20°C, 10 dakika)
İyodofor	(%1, 20°C, 20 dakika)
Etil alkol	(%70, 20°C, 10 dakika)
Hidrojen peroksit	(%3, 20°C, 10 dakika)
Hidrojen peroksit	(%3, 20°C, 20 dakika)
Hidrojen peroksit	(%6, 20°C, 10 dakika)
Gluteraldehid	(%2.4, 25°C, 45 dakika)
Perasetik asit	(%0.35, 20°C, 20 dakika)
Perasetik asit	(%0.2, 50°C, 12 dakika)
Perasetik asit	(%0.2, 23-25°C, 12 dakika)
Ortofitalaldehid	(dilüsyonsuz, 20°C, 20 dakika)

**Etkili metodlar**

Hidrojen peroksit	(%6, 20°C, 20 dakika)*
Hidrojen peroksit	(%7, 20°C, 20 dakika)*

\* > 3 log inaktivasyon.

rilerde bulunmuştur. Bu öneriler yüzme ve eğlence amaçlı havuzlardan uzaklaşmayı, salgın dönemlerindeki gibi suyun 1 dakika kaynatılması veya filtre edilmesi ve gerekirse steril su ve buz kullanmayı içermektedir. CDC retrospektif kohort çalışmada 37 yatan hastada odadan odaya bulaş bildirmiştir. İmmün sistemi basılanmış hastaların kriptosporidiyozisli hastalarla aynı odayı paylaşmamaları önerilmiştir (7).

### **HBV, HCV ve HIV**

HBV ve HCV kan yoluyla en sık bulaşan patojenlerdir; akut infeksiyondan kronik taşıyıcılık, siroz ve kansere kadar uzanan süreçleri içerebilmektedir. HBV ve HCV'nin horizontal bulaşı virüs içeren materyallerin direkt enjeksiyonu, mukoz membran ve hasarlı cilt ile teması sonucudur. Kontamine kan ve kan ürünleri, delici ve kesici alet yaralanmaları, cerrahi prosedürler ve tıbbi aletlerin yetersiz dekontaminasyonu HBV ve HCV'nin nozokomiyal ana bulaş kaynaklarını oluşturur. İnfekte kişilerin kanında infeksiyöz HBV ve HCV partikül miktarı sırasıyla yaklaşık olarak  $10^9$ /mL ve  $10^6$ /mL oranındadır. HBV ve HCV bulaşında ve yayılımında ellerin gerçek rolünü saptayabilmek zordur (8).

HBV ve HCV'nin insan sağlığındaki yeri yadsınamaz ve doğal yayılımı hakkında pek çok bilgiye sahibiz ancak aydınlatılamayan soru; HBV ve HCV'nin çevredeki seyri, çevresel yüzeyler ve araçlar arasında yayılma potansiyeli ve kabiliyetidir. HBV ve HCV'nin laboratuvar ortamında izole edilme zorluğu; bu virüslerin çevre yüzeylerdeki seyrinin anlaşılmasında ve kimyasal germisidlerin bulaşın/infeksiyon kontrolünün etkinliğinin ölçülmesinde zorluklara neden olmaktadır. Kimyasal germisidlerin bu yayılımı önlemedeki yeri çok önemli ve direkt rutin infeksiyon kontrol uygulamalarını etkileyecek niteliktedir.

CDC çevresel infeksiyon kontrolü için güncel önerilerinde; özellikle yoğun bakım üniteleri, ameliyat odaları ve acil müdahale odaları gibi kan, vücut sıvısı veya çok ilaca dirençli mikroorganizmalarla kontamine olan hasta bakım alanlarında EPA onaylı hastane deterjan-dezenfektanlarının kullanımını önermektedir.

Medikal aletlerin yetersiz dekontaminasyonu kan yoluyla bulaşan patojenlerin yayılımında önemli rol oynar ve bu cihazlardan HBV, HCV ve HIV inaktivasyonu için yüksek düzey dezenfeksiyon uygulanmalıdır. CDC 2008 rehberinde HIV, HBV ve HCV ile kontamine aletlerin inaktivasyonunda **yüksek düzey dezenfektanların** kullanımını önermektedir (9).

### ***Clostridium difficile***

*C. difficile* nozokomiyal diyarenin en önemli ve sık patojenidir. *C. difficile* infeksiyonları (CDİ) Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 2000-2005 yılları arasında 3 kat artış göstererek özellikle 65 yaş üstü hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni, kalış süresinde 8-36 gün uzama, yaklaşık hasta başına 5000 dolar ek maliyete neden olurken; görülme sıklığı ve ciddi hasta kayıplarının önlenmesi için daha etkili infeksiyon kontrol ve önlemlerinin uygulanması gündeme gelmiştir (10,11).

CDİ salgınlarının önlenmesi ve kontrolünde; hipoklorit ile çevresel dekontaminasyon ve sıkı temas önlemleri (özellikle eldiven kullanımı) etkin iki esas önlem olarak görünmektedir.

Hastane çevresinde *C. difficile* sporları fekal yolla yayılarak sert yüzeylerde ve aletlerde kuru olarak 5 ay gibi uzun süre kalarak hastanede infeksiyon ve salgınların kaynağı olur. CDİ'li hastaların kaldığı alanlarda kontaminasyon %49, asemptomatik hastaların kaldığı alanlarda kontaminasyon oranı %29 olarak saptanmıştır (12,13). Hastane yüzeyleri, yatak ve ekipmanları, tuvaletler, kapı ve pencere yüzeyleri, hasta besleme ekipmanları, elektronik termometreler gibi kritik olmayan malzemeler yaygın olarak *C. difficile* sporları ile kontamine edilmiştir ve bu yüzeylerle temas eden, bu aletleri ve ekipmanları kullanan sağlık çalışanları bu infeksiyon bulaşının önemli vektörleridir.

1:10 seyretilmiş konsantre sodyum hipoklorit solüsyonu ile dezenfeksiyon CDİ oranının yüksek olduğu hastanelerde çevresel kontaminasyonu ve infeksiyon oranlarını etkili bir şekilde azaltmaktadır. 1:10 seyretilmiş konsantre sodyum hipoklorit solüsyonunun kuarterner amonyum bileşikleri ve diğer deterjanlara CDİ kontrolünde üstün olduğu gösterilmiştir (14).

Çevresel dekontaminasyon kadar infeksiyonların azaltılması, salgınların önlenmesi ve kontrolünde sağlık çalışanlarının el hijyen kurallarını uygulamaları da önem kazanmaktadır. Alkol bazlı el dezenfektanları (ABED) *C. difficile* sporlarına etkili değildir. Bir çalışmada jel formda ABED kullanımı sonrası elde %30 kontaminasyonun devam ettiği ve klorheksidine göre sporların uzaklaştırılmasında daha etkin olduğu saptanmıştır (15). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada hastanede ABED kullanımı %10'dan %85'e çıkarken, CDİ oranlarında artış olmadığı saptanmıştır (16). Bu durum CDİ salgınının olmadığı durumlarda ABED kullanımının CDİ oranlarını artırmadığını düşündürmektedir, ancak ABED sporlu formları öldürmez.

*C. difficile* sporlarını uzaklaştırmada en etkin yol el yıkamadır. CDC salgın durumunda CDİ'li hasta bakımını yapan personel, diğer sağlık çalışanları ve aile üyelerinin sabunla el yıkamalarını önermektedir (17). Yine CDİ'li hasta bakımı yapan sağlık çalışanlarının eldiven giymeleri de bulaşın önlenmesinde etkin bulunmuştur (18). CDC; CDİ'li hasta bakımında özel koruyucu elbise giyilmesini önermektedir (17,19).

CDİ salgınında; vaka tanımı, hızlı identifikasyon, etkin çevre dekontaminasyonu, hasta izolasyonu, temas önlemleri ve el hijyeninde maksimum uyum, sağlık çalışanlarının eğitimi ve farkındalık yaratılması infeksiyonun kontrol altına alınmasında etkin uygulamalardır. Pittsburgh salgınında sadece infeksiyon kontrol önerilerine uyumun artırılması ile CDİ oranı %50 azaltılabildiği (20). CDİ kontrolüyle ilgili diğer öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir (21).

CDİ hastalarında antibiyotik tedavi uygulamaları infeksiyonun kontrol ve önemini belirlemektedir. CDİ salgın ve endemisitesinin olduğu alanlarda antibiyotik uygulamaları gözden geçirilmelidir. Klindamisin, 2. ve 3. kuşak sefalosporin

**Tablo 2. Clostridium difficile enfeksiyonunun kontrolü için diğerk öneriler.**

- Endoskop ve diğerk cihazlar için gluteraldehid ve etilen oksit sterilizasyonu
- Tek kullanımlık termometrelerin kullanılması
- Stetoskop, tansiyon aleti gibi kritik olmayan malzemelerin diyare sonlanana kadar hasta için ayrılması
- Hastanın dışılması normale dönene kadar ayrı odada izolasyonu veya mümkün değilse hastaların kohortlanması
- Bakım yapan personelde toksin araştırması
- İnfeksiyon kontrol önerileriyle beraber antibiyotik uygulamalarının doğru yönetimi

kullanımının CDİ oranlarını artırdığı bilinmektedir. CDİ önlenmesi için bazı klinisyenler tarafından metronidazol veya oral vankomisin kullanım önerileri destek bulunmamıştır (19,22-23). Yine asemptomatik *C. difficile* taşıyıcılarında tedavinin etkin olduğu saptanmadığı gibi paradoksal olarak CDİ riskinin azaldığı belirlenmiştir (24-26). Yinede *C. difficile* asemptomatik taşıyıcıları nozokomiyal bulaş için potansiyel kaynaktır.

Gastrik asiditenin baskılanması ve beslenme tüplerinin bakımı sırasında CDİ riskinin artıp artmadığı gibi konular tartışmalı bulunmuştur (27-29).

### Norovirüs

Norovirüsler Calicivirus ailesinden zarfsız RNA virüsleridir. Diyare, kusma, karın ağrısı, halsizlik, orta şiddette ateş ile seyrederken; hızla ve sıklıkla kendiliğinden düzelen bir klinik tabloya neden olur. Son zamanlardaki bulgular viral gastroenteritlerin en sık nedeninin norovirüsler olduğunu göstermektedir. Norovirüslerin ana bulaş yolu feko-oral yol olmasına rağmen, besin ve yüzeylerden direkt kontaminasyon ve kişiden kişiye temas yoluyla da geçebilmektedir. Kusma sonrası infekte partiküllerin hava yoluyla alınması da bulaşta rol oynar (30). Norovirüsler hastanede çevre yüzeylerinde 3-4 hafta canlı kalarak salgınlar için önemli bir bulaş kaynağıdır (31,32). Virüsün asemptomatik olgularca uzun süreli, az miktarda salınımı bulaşta önemli rol oynar. Hastalık sonrası 28 gün dışkı ile virüs salınımı devam etmektedir (10<sup>4</sup> viral kopya/g. dışkı) (33). 10-100 viriondan daha azı bile sağlıklı bir erişkini infekte etmeye yetmektedir.

ABD'de her yıl tahminen 23 milyon kişiyi etkilemekte ve hastanede salgınlara neden olabilmektedir (34). Hollanda'da 2002 yılında bütün gastroenterit salgınlarının %54'ünden norovirüslerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (35). Hastanelerde, bakımevlerinde birçok norovirüs salgını bildirilmiştir.

Norovirüs enfeksiyonları ciddi dehidratasyon gibi komplikasyonlara neden olabilir, antiviral tedavisi yoktur, aşı geliştirilmiş ancak henüz uygulanmamaktadır (36). İnfekte kişiler daha sonra yeniden infekte olabilmekte ve bağışıklık bırakmamaktadır (37).

Yıllarca birçok klinisyen için norovirüsler göz ardı edildi. Sınırlı sayıda sürveyans ve epidemiyolojik verilerin bildirilmesi, virüs kültürü ve hayvan modelleriyle yapılan sınırlı çalışmalar, akut gastroenteritlerin yetersiz rapor edilmesi ve tanımlama zorluğu bunda önemli etken olmuşlardır. Bugün özellikle sağlık bakımı sırasında gelişen birçok salgının bildirilmesi yeniden önem kazanmasına neden olmuştur (38). Norovirüsler sadece gastrointestinal sistemde çoğalırlar ve çoğunlukla antijenik dirift bazen rekombinasyon ile viral kapsid proteinleri değişikliğe uğrar ve sonuçta salgından sorumlu yeni norovirüs türleri ortaya çıkar. 2002 yılında Avrupa'da ilk Almanya ve Hollanda'da ortaya çıkan salgınlar yeni varyantların varlığını ortaya koymuştur (34). Artan salgınlar uluslararası bilgi paylaşımı çabalarını ve sürveyans sisteminin önemini artırmıştır.

Salgınların %30-50'si hastanelerde sağlık bakımı sırasında gelişmektedir. Hastane yüzeyleri ve kişiden kişiye temas bu salgınların gelişiminde önemli rol oynar.

**Tablo 3. Norovirüs enfeksiyonu önlem ve kontrol önerileri.**

	<b>Kontrol önerileri</b>
<b>Genel</b>	El hijyeni: Bir dakika sabunla yıkama, 20 saniye durulama ve kurulama Hasta ekipmanlarının paylaşılmaması
<b>Kişiden kişiye bulaş</b>	Standart önlemler
• İlk basamak (tek vaka veya tek kaynaktan olmayan vakalar)	Temas önlemleri (hasta 48-72 saat asemptomatik olana kadar) İzolasyon, hasta kohortlama Ziyaret yasağı Hastalanan personele 48-72 saat izin verilmeli Su ve gıdanın paylaşımının engellenmesi
• İkinci basamak (1. basamak önlemlerine rağmen bulaş)	Personel kohortu ve hasta ile temas eden personelin sınırlandırılması Etkilenen personelin araştırılması Temas etmeyen personelin bulaş olmayan hasta bakımında görevlendirilmeli
• Üçüncü basamak (ilk iki basamağa rağmen bulaş devam ediyorsa)	Ünitenin kapatılması
<b>Gıda ve su ile bulaş</b>	Kontaminasyon kaynağının saptanması Temiz su ve besin temini FDA 2005 rehberine uyum
<b>Çevresel yüzeyler ile bulaş</b>	Temizlik ve deterjanla dezenfeksiyon Minimum 1:50 hipoklorit ile dezenfeksiyon (masa, yatak kenarı, elektrik düğmeleri, bilgisayar yüzeyleri vb.)

Norovirüs kolaylıkla yayılmasına rağmen infekte yüzeylerden zorlukla uzaklaştırılır, basit deterjan uygulamaları dezenfeksiyon için yeterli değildir. Kuarterner amonyum bileşikler ve alkolle ile inaktive olmaz. Kirli yüzeyde temizlik sonrası 5000 ppm hipoklorit kullanılması önerilmektedir. Peroksijen bileşikler ise umut verici görünmektedir. ABED norovirüs dezenfeksiyonu için yetersizdir.

İnfeksiyon kontrolünde ünitelerin kapatılması, yeni hasta kabulü yapılmaması, ziyaretçilerin kısıtlanması gibi önlemler gerekebilmektedir. John Hopkins Hastanesi salgınında 650.000 dolar, İngiltere’de her 1000 yatak için 1 milyon dolar maliyet saptanmıştır (39,40). İnfeksiyon kontrolünde etkin önlemlerin alınması morbidite ve maliyet açısından önemlidir. İnfeksiyonun gelecekte konak immün yanıtından da korunarak yayılacağı düşünüldüğünde; izolasyon, dezenfeksiyon ve infeksiyon kontrol önlemlerinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Tablo 3’te norovirüs infeksiyonu önlem ve kontrol önerileri gösterilmiştir (34).

## KAYNAKLAR

1. Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United States. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1992.
2. Mayer KH, Opal SM. Unusual nosocomial pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:883-9.
3. Dettenkofera M, Blockb C. Hospital disinfection: Efficacy and safety issues. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:320-5.
4. Weber DJ, Rutala WA. The emerging nosocomial pathogens *Cryptosporidium*, *Escherichia coli* O157:H7, *Helicobacter pylori*, and hepatitis C: Epidemiology, environmental survival, efficacy of disinfection, and control measures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:306-15.
5. Robertson LJ, Campbell AT, Smith HV. Survival of *Cryptosporidium parvum* oocysts under various environmental pressures. *Appl Environ Microbiol* 1992;58:3494-500.
6. Anderson BC. Effect of drying on the infectivity of cryptosporidia-laden calf feces for 3- to 7-day-old mice. *Am J Vet Res* 1986;47:2272-3.
7. Bruce BB, Blass MA, Blumberg HM, Lennox JL, del Rio C, Horsburg CR. Risk of *Cryptosporidium parvum* transmission between hospital roommates. *Clin Infect Dis* 2000;31:947-50.
8. Satar SA, Tetro J, Springthorpe VS, Giulivi A. Preventing the spread of hepatitis B and C viruses: Where are germicides relevant? *Am J Infect Control* 2001;29:187-97.
9. Rutala WA, Weber DJ and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Centers for Disease Control Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. Atlanta, GA, 2008:1-158.
10. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:405-10.
11. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hospital Infect* 1996;34:23-30.
12. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204-10.
13. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, Arbeit RD, Karchmer AW. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996;100:32-40.



14. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000;31:995-1000.
15. Leischner J, Johnson S, Sambol S, Parada J, Gerding D. Effect of alcohol hand gels and chlorhexidine hand wash in removing spores of *Clostridium difficile* (CD) from hands [abstract LB-29]. In: Program and abstracts of the 45<sup>th</sup> Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy Washington, DC. 2005.
16. Boyce JM, Ligi C, Kohan C, Dumigan D, Havill NL. Lack of association between the increased incidence of *Clostridium difficile*-associated disease and the increasing use of alcohol-based hand rubs. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:479-83.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers. Updated 22 July 2005. Available at: [http://www.cdc.gov/nci/dod/dhqp/id\\_CdiffFAQ\\_HCP.html](http://www.cdc.gov/nci/dod/dhqp/id_CdiffFAQ_HCP.html). Accessed 5 March 2007.
18. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. Am J Med 1990;88:137-40.
19. Owens RC. *Clostridium difficile*-associated disease: An emerging threat to patient safety: insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy 2006;26:299-311.
20. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:273-80.
21. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin infect Dis 2008;46:43-9.
22. Fordtran JS. Colitis due to *Clostridium difficile* toxins: Underdiagnosed, highly virulent, and nosocomial. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2006;19:3-12.
23. McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: What really works? J Med Microbiol 2005;54:101-11.
24. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. Lancet 1990;336:97-100.
25. Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 1994;18:181-7.
26. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet 1998; 351:633-6.
27. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. CMAJ 2006;175:745-8.
28. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: A population-based study. Clin Infect Dis 2006;43:1272-6.
29. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. Ann Intern Med 1998;129:1012-9.
30. Heijne JCM, Teunis P, Morroy G, et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. Emerg Infect Dis 2009;15.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships-United States, 2002. MMWR 2002;51:1112-5.



32. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus outbreak associated with ill food-service workers-Michigan, January-February 2006. *MMWR* 2007;56:1212-6.
33. Tu ET, Bull RA, Kim MJ, et al. Norovirus excretion in an aged-care setting. *J Clin Microbiol* 2008;46:2119-21.
34. Said MA, Perl TM, Sear CL. Gastrointestinal flu: Norovirus in health care and long-term care facilities. *Clin Infect Dis* 2008;47:1202-8.
35. Van Duynhoven YT, de Jager CM, Kortbeek LM, et al. A one-year intensified study of outbreaks of gastroenteritis in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 2005;133:9-21. DOI: 10.1017/S0950268804002936.
36. LoBue AD, Lindesmith L, Yount B, et al. Multivalent norovirus vaccines induce strong mucosal and systemic blocking antibodies against multiple strains. *Vaccine*. 2006;24:5220-34.
37. Lindesmith L, Moe C, Lependu J, Frelinger JA, Treanor J, Baric RS. Cellular and humoral immunity following Snow Mountain virus challenge. *J Virol* 2005;79:2900-9.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Norovirus activity-United States, 2006-2007. *MMWR* 2007;56:842-6.
39. Johnston CP, Qiu H, Ticehurst JR, et al. Outbreak management and implications of a nosocomial norovirus outbreak. *Clin Infect Dis* 2007;45:534-40.
40. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, et al. Epidemiology and cost of nosocomial gastroenteritis, Avon, England, 2002-2003. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1827-34.