



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή Τεχνολογίας, Τμήμα Περιβάλλοντος



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Παρουσία ανθρώπινων νοροϊών σε πηγές ύδρευσης»

της
Μαρίας Ρεντούμη

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Κυριακοπούλου Ζαχαρούλα

Λάρισα, Ιανουάριος 2025



«Παρουσία ανθρώπινων νοροϊών σε πηγές ύδρευσης»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο Τμήμα Περιβάλλοντος. Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

Πρώτα απ' όλα, εκφράζω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στην ακαδημαϊκή μου σύμβουλο και επιβλέπουσα στην παρούσα διπλωματική, κ. Κυριακοπούλου Ζαχαρούλα, καθηγήτρια περιβαλλοντικής και μοριακής Ιολογίας, του τμήματος Περιβάλλοντος, για τις ουσιαστικές παρατηρήσεις και υποδείξεις της και την ανεκτίμητη καθοδήγησή της. Της εκφράζω ένα βαθύ ευχαριστώ για όλη τη βοήθεια που μου προσέφερε.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ανθρώπινοι νοροϊοί αποτελούν σημαντική αιτία γαστρεντερίτιδας παγκοσμίως, δημιουργώντας σοβαρή πρόκληση για τη δημόσια υγεία, ιδιαίτερα όσον αφορά την μόλυνση των πηγών νερού. Η παρούσα εργασία περιγράφει τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι νοροϊοί μολύνουν τα υδατικά συστήματα, την παραμονή τους στο υδάτινο περιβάλλον και τους συναφείς κινδύνους επιδημιών που μεταδίδονται μέσω του νερού. Οι νοροϊοί εισέρχονται στα υδάτινα σώματα κυρίως μέσω της απόρριψης μολυσμένων λυμάτων και της απορροής από γεωργικές περιοχές. Μόλις εισαχθούν σε υδάτινα συστήματα, οι ιοί αυτοί επιδεικνύουν αξιοσημείωτη ανθεκτικότητα, παρατείνοντας τη μολυσματικότητα τους για εκτεταμένα χρονικά διαστήματα. Η παρατεταμένη επιβίωση τους αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης εκτεταμένων επιδημιών, ιδιαίτερα σε περιοχές με ανεπαρκείς εγκαταστάσεις επεξεργασίας νερού.

Οι μέθοδοι ανίχνευσης των νοροϊών στο νερό έχουν εξελιχθεί, ωστόσο εξακολουθούν να υπάρχουν προκλήσεις λόγω της χαμηλής μολυσματικής δόσης που απαιτείται για την πρόκληση ασθένειας και της σημαντικής ποικιλομορφίας των ιικών στελεχών. Τα υδατογενή κρούσματα νοροϊού όχι μόνο αναδεικνύουν τους κινδύνους που συνδέονται με τις μολυσμένες πηγές νερού, αλλά και τονίζουν την επείγουσα ανάγκη για ολοκληρωμένες στρατηγικές παρακολούθησης και παρέμβασης.

Η σημασία ολοκληρωμένων λύσεων επεξεργασίας νερού, η εφαρμογή αποτελεσματικών στρατηγικών δημόσιας υγείας και η προώθηση βελτιωμένων πρακτικών υγιεινής είναι κρίσιμες για τον περιορισμό των επιπτώσεων των νοροϊών σε πηγές νερού. Η επιμονή των νοροϊών σε υδάτινα περιβάλλοντα και οι σχετικοί κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία υπογραμμίζουν την ανάγκη για συνεχή έρευνα και ανάπτυξη αποτελεσματικών μέτρων πρόληψης και ελέγχου. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων είναι απαραίτητη για τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας και την εξασφάλιση ασφαλών αποθεμάτων νερού, ιδίως σε ευάλωτες κοινότητες. Απαιτούνται συνεχείς προσπάθειες για την ενίσχυση της επιτήρησης, τη βελτίωση των υποδομών υγιεινής και την ενημέρωση των κοινοτήτων σχετικά με τους κινδύνους μετάδοσης του νοροϊού μέσω του μολυσμένου νερού.

Λέξεις – Κλειδιά: Ανθρώπινος νοροϊός, υδατογενή κρούσματα, υδάτινο περιβάλλον, ιική ανθεκτικότητα, γαστρεντερίτιδα, μολυσματικότητα, μετάδοση.



«Human Norovirus Presence in Water Sources»

ABSTRACT

Human noroviruses are a major cause of gastroenteritis worldwide, posing a significant public health challenge, in particular with regard to their presence in water sources. The present study describes the mechanisms by which noroviruses contaminate aquatic systems, their persistence in the aquatic environment and the associated risks of waterborne epidemics. Noroviruses enter water bodies mainly through the discharge of contaminated sewage and run-off from agricultural areas. Once introduced into aquatic systems, these viruses show remarkable resilience, surviving for prolonged periods while maintaining their infectivity. This prolonged survival creates a significant risk of widespread outbreaks, particularly in areas with inadequate or inefficient water treatment facilities.

Detection method of noroviruses in water have evolved, but challenges remain due to the low infective dose required to cause disease and the considerable diversity of the viral strains. Waterborne norovirus outbreaks not only highlight the risks associated with contaminated water sources, but also underline the urgent need for integrated surveillance and intervention strategies.

The importance of integrated water treatment solutions, strong public health initiatives and improved hygiene practices to effectively mitigate the impact of norovirus on water sources. The persistence of noroviruses in aquatic environments and the associated risks for public health underline the need for continued research and development of effective measures of prevention and control. Addressing these challenges is essential to safeguard public health and ensure safe water supplies, particularly in vulnerable communities. Continued efforts are needed to strengthen surveillance, improve sanitation infrastructure and inform communities about the risks of norovirus transmission through contaminated water.

Keywords: Human norovirus, waterborne outbreaks, aquatic environment, viral resistance, gastroenteritis, infectivity, transmission.



ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ	1
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Ανθρώπινος Νοροϊός	8
1.1. Νοροϊός.....	8
1.2. Ταξινόμηση Νοροϊών	10
1.3. Δομή καψιδίου	12
1.4. Δομή γονιδιώματος.....	12
1.5. Συμπτώματα και πορεία της νόσου.....	13
1.6. Μετάδοση.....	17
1.7. Επιβίωση του νοροϊού στο περιβάλλον	19
1.8. Επιδημιολογία.....	20
1.9. Θεραπεία – Εμβόλια.....	23
1.10. Μέτρα ελέγχου και πρόληψη	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Νοροϊός σε πηγές ύδρευσης	29
2.1. Πηγές ύδρευσης.....	29
2.2. Υδατογενείς λοιμώξεις.....	29
2.2.1. Μετάδοση υδατογενών λοιμώξεων.....	31
2.3. Υδατογενείς επιδημίες.....	32
2.3.1. Παραδείγματα υδατογενών επιδημιών στην Ελλάδα.....	38
2.3.2. Παραδείγματα υδατογενών επιδημιών στην Ευρώπη.....	41



2.3.3. Παραδείγματα υδατογενών επιδημιών στις ΗΠΑ	43
2.4. Η αξία της επιτήρησης των υδάτων.....	44
2.5. Ανίχνευση νοροϊών στο νερό	45
2.6. Επιδημιολογική επιτήρηση στα νερά- οδηγίες ελέγχου από φορείς.....	47
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	50

Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1. Κρυσταλλογραφική δομή ακτίνων Χ του καψιδίου του ιού Norwalk. Πηγή: (Prasad, et. al., 1999).	9
Εικόνα 2 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο των σωματιδίων του νοροϊού που υπάρχουν σε δείγματα ανθρώπινων κοπράνων χρωματισμένα με 2% φωσφοτουγγικό κάλιο Πηγή: Alfieri et al. (2017)	9
Εικόνα 3 Ταξινόμηση των νοροϊών με βάση τη φυλογενετική ανάλυση του γονιδίου του καψιδίου. Πηγή: Bucardo-Rivera, F. (2008).	10
Εικόνα 4 Ο νοροϊός (NoV) ταξινομείται σε επτά ομάδες γονιδίων και τους γονότυπους τους με βάση την καψιδιακή πρωτεΐνη VP1. Πηγή: Alfieri et al. (2017).	12
Εικόνα 5 Κρούσματα νοροϊού (α) και πηγές (β) με βάση τα στοιχεία που συνέλεξαν τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων για 232 κρούσματα νοροϊού από τον Ιούλιο του 1997 έως τον Ιούνιο του 2000. Πηγή: Karst (2010).	23
Εικόνα 6 Μηνιαία κατανομή των υδατογενών κρουσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των κρουσμάτων νοροϊού, Φινλανδία, 1998-2003. Πηγή: Maunula et al. (2005).	43



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι νοροϊοί αποτελούν γένος της οικογένειας *Caliciviridae*. Τα ανθρώπινα παθογόνα που ανήκουν σε αυτό το γένος προκαλούν τουλάχιστον το 95% των μη βακτηριακών κρουσμάτων γαστρεντερίτιδας και το 50% όλων των κρουσμάτων γαστρεντερίτιδας σε όλο τον κόσμο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται ότι σημειώνονται περίπου 23 εκατομμύρια λοιμώξεις από νοροϊούς ετησίως, οι οποίες οδηγούν σε 50.000 νοσηλείες και 300 θανάτους (Patel et al., 2008). Με βάση μια πρόσφατη ανασκόπηση των διαγνωστικών μελετών που εξετάζουν τις λοιμώξεις από νοροϊούς σε κλινικά περιβάλλοντα, εκτιμάται ότι προκαλούν πάνω από ένα εκατομμύριο νοσηλείες και 200.000 θανάτους σε μικρά παιδιά στις αναπτυσσόμενες χώρες ετησίως. Οι νοροϊοί είναι εξαιρετικά μεταδοτικοί και μπορούν να μεταδοθούν μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφίμων ή νερού, της άμεσης επαφής με μολυσμένα άτομα καθώς και μέσω αερολυμάτων που προέρχονται από εμετό ή περιττώματα μολυσμένων ατόμων. Θεωρούνται από το Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ως η συνηθέστερη αιτία επιδημιών τροφιμογενών ασθενειών (Lynch et al., 2006). Τα χαρακτηριστικά των λοιμώξεων από νοροϊούς, όπως η υψηλή μολυσματικότητα, η εξαιρετική ανθεκτικότητα στα κοινά απολυμαντικά και η ικανότητα τους να προκαλούν σοβαρή νόσο, τους έχουν κατατάξει στους παράγοντες βιολογικής απειλής κατηγορίας B. Άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων είναι ευάλωτα στη μόλυνση και οι δευτερογενείς λοιμώξεις είναι συχνές. Τα τελευταία χρόνια, έχει καταγραφεί σημαντική αύξηση στον αριθμό των αναφερόμενων κρουσμάτων νοροϊού (Green, 2007).

Οι άνθρωποι νοροϊοί αποτελούν μία από τις κυριότερες αιτίες γαστρεντερικών λοιμώξεων που σχετίζονται με μη ασφαλή τρόφιμα παγκοσμίως και ευθύνονται για ποσοστό άνω του 58% των περίπου εννέα εκατομμυρίων περιστατικών τροφιμογενών ασθενειών που αναφέρονται ετησίως στις ΗΠΑ (Scallan et al., 2011). Μελέτες ερευνών στις ΗΠΑ και την Ευρώπη έχουν εκτιμήσει ότι οι άνθρωποι νοροϊοί ευθύνονται για το 59% των κρουσμάτων που σχετίζονται με τα προϊόντα και αυτά τα υικά γονιδιώματα ανιχνεύονται επανειλημμένα σε προϊόντα που είναι έτοιμα για την αγορά. Επιπλέον, η έκθεση σε ανεπεξέργαστα ύδατα αναψυχής έχει συσχετιστεί με κρούσματα νοροϊών (Sips et al., 2020). Η παρουσία ανθρώπινων παθογόνων μικροοργανισμών σε περιβαλλοντικά ύδατα που χρησιμοποιούνται για πόσιμο νερό, αναψυχή και γεωργία προκαλεί αυξανόμενη ανησυχία στις ΗΠΑ, καθώς ευνοεί την εκδήλωση εστιών ασθενειών (Gelting et al., 2011).

Η μόλυνση αυτών των υδάτων από εντερικά παθογόνα μπορεί να συμβεί με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της απόρριψης επεξεργασμένων και ανεπεξέργαστων λυμάτων, της παράνομης απόρριψης ανθρώπινων περιττωμάτων και των ακούσιων απορρίψεων λόγω αστικών, αγροτικών και γεωργικών απορροών (Naim Montazeri et al., 2015). Ως εκ τούτου η πρόληψη της μόλυνσης των πηγών νερού από εντερικά παθογόνα δεν είναι πάντα εφικτή γεγονός που απαιτεί την εξεύρεση βιώσιμων και οικονομικά αποδοτικών μεθόδων για την απομάκρυνση αυτών των μολύνσεων. Η μόλυνση των επιφανειακών υδάτων από τον ανθρώπινο νοροϊό προκαλεί ανησυχία,

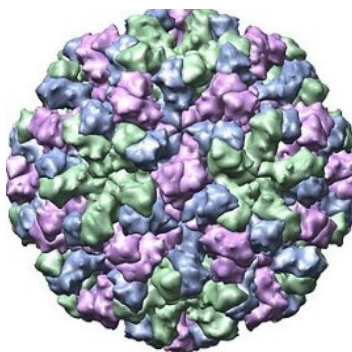


καθώς η χαμηλή μολυσματική δόση και η μακροχρόνια επιβίωση του εκτός του ξενιστή τον καθιστούν ιδιαίτερα επικίνδυνο (Liu et al., 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Ανθρώπινος Νοροϊός

1.1. Νοροϊός

Οι caliciviruses αποτελούν μια ομάδα ιών που ανήκουν στην οικογένεια Caliciviridae. Έχουν σφαιρικό σχήμα με 20 τριγωνικές επιφάνειες (εικοσαεδρική δομή) και περιέχουν ένα μονόκλωνο γονιδίωμα RNA που είναι θετικής πολικότητας. Αυτό σημαίνει ότι το γενετικό τους υλικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα για την παραγωγή πρωτεϊνών. Η οικογένεια Caliciviridae αποτελείται από τέσσερα γνωστά γένη: Norovirus, Sapovirus, Lagovirus και Vesivirus. Οι ιοί των δύο τελευταίων κατηγοριών μολύνουν αποκλειστικά τα ζώα. Στελέχη ιών που ανήκουν στα γένη Norovirus και Sapovirus έχουν βρεθεί τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι στελέχη από αυτά τα γένη μεταδίδονται μεταξύ άλλων ειδών. Οι ανθρώπινοι νοροϊοί δεν μπορούν να καλλιεργηθούν σε εργαστηριακό περιβάλλον, ωστόσο, ένα πρόσφατα αναγνωρισμένο στέλεχος νοροϊού σε ποντίκια βρέθηκε να αναπαράγεται σε δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα ποντικών (Wobus et al., 2004). Ο γενετικός χαρακτηρισμός χρησιμοποιείται στις αξιολογήσεις της μοριακής επιδημιολογίας των κρουσμάτων για την εξακρίβωση της προέλευσης, των προτύπων μετάδοσης και των εξελικτικών αλλαγών αυτών των ιών. Η φυλογενετική ανάλυση ολόκληρου του γονιδίου του καψιδίου (VP1) αποκαλύπτει την ύπαρξη πέντε γενετικών ομάδων, γνωστών και ως γενοομάδων, των νοροϊών. Μεταξύ αυτών των γενωμικών ομάδων, οι ομάδες I, II και IV αποτελούνται από στελέχη που προσβάλλουν τον άνθρωπο, ενώ η ομάδα III αποτελείται από στελέχη που προσβάλλουν βοοειδή και η ομάδα V αποτελείται από στελέχη που προσβάλλουν ποντίκια. Οι ομάδες I, II και III υποδιαιρούνται σε γονοτύπους με την I να περιλαμβάνει 8 ομάδες, τη II 17 ομάδες και την III 2 ομάδες. Ο ιός Norwalk είναι το αρχικό στέλεχος του νοροϊού και συγκεκριμένα ανήκει στη ομάδα I, υποομάδα 1 (I.1) (Zheng et al., 2006). Όπως φαίνεται στην εικόνα, η κρυσταλλογραφική δομή ακτίνων X του καψιδίου του ιού Norwalk (Prasad, et al., 1999) αποκαλύπτει λεπτομερείς δομικές πληροφορίες για το ιικό σωματίδιο.





Εικόνα 1. Κρυσταλλογραφική δομή ακτίνων X του καψιδίου του ιού Norwalk. Πηγή: (Prasad, et. al., 1999).

Οι ανθρώπινοι νοροϊοί αποτελούν την κύρια αιτία μη βακτηριακής, ευρέως διαδεδομένης γαστρεντερίτιδας παγκοσμίως και οδηγούν επίσης σε σημαντικό αριθμό τοπικών κρουσμάτων (Lorphan et al., 2002). Μια μελέτη του 1999 προέβλεψε ότι οι ανθρώπινοι νοροϊοί προκαλούν πάνω από 23 εκατομμύρια περιπτώσεις γαστρεντερίτιδας και οδηγούν σε περίπου 50.000 νοσηλείες κάθε χρόνο μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι επιδημίες νοροϊών περιλαμβάνουν άτομα διαφόρων ηλικιακών ομάδων και συχνά εξελίσσονται σε πυκνοκατοικημένα περιβάλλοντα, όπως κρουαζιερόπλοια, αεροπλανοφόρα, γηροκομεία, νοσοκομεία, σχολεία και εστιατόρια. Οι νοροϊοί κατηγοριοποιούνται ως βιολογικοί παράγοντες της κατηγορίας Β λόγω της εξαιρετικής μολυσματικότητας και σταθερότητάς τους, καθώς και της απότομης εκδήλωσης επιδημιών και των παθογόνων χαρακτηριστικών της νόσου. Επιπλέον, υπάρχει περιορισμένη κατανόηση ορισμένων πτυχών της βιολογίας του νοροϊού. Η έλλειψη συστήματος κυτταροκαλλιέργειας ή μοντέλου μικρών ζώων για τους ανθρώπινους νοροϊούς αποτελεί σημαντικό παράγοντα (Duizer et al., 2004).

Ενώ η πλειονότητα των νοροϊών είναι γνωστό ότι προκαλούν γαστρεντερική νόσο στον άνθρωπο, έχουν επίσης υπάρξει περιπτώσεις νοροϊών που προσβάλλουν βοοειδή, χοίρους και ποντίκια (M. Sugieda et al., 1998).



Εικόνα 2 Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο των σωματιδίων του νοροϊού που υπάρχουν σε δείγματα ανθρώπινων κοπράνων χρωματισμένα με 2% φωσφοτουγγικό κάλιο Πηγή: Alfieri et al. (2017)

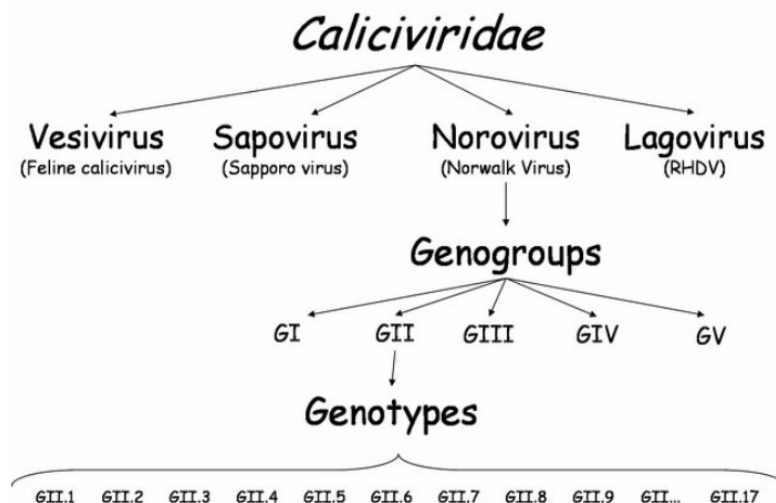
Όπως φαίνεται, η εικόνα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο των σωματιδίων του νοροϊού σε δείγματα ανθρώπινων κοπράνων, χρωματισμένα με 2% φωσφοτουγγικό κάλιο (Alfieri et al., 2017), αποκαλύπτει την ξεχωριστή μορφολογία των σωματιδίων του ιού. Οι ιοί του γένους Norovirus είναι μικρού μεγέθους, χωρίς λιπιδικό περίβλημα, διαθέτουν εικοσαεδρικό καψίδιο και έχουν διάμετρο 27-40 nm. Η πυκνότητα των σωματιδίων του ιού είναι 1,33-1,41 g/cm³ σε βαθμίδα χλωριούχου καισίου. Ο NoV διαθέτει γραμμικό, μονόκλωνο, γονιδίωμα RNA θετικής πολικότητας μεγέθους περίπου 7,5 kb. Το 3' άκρο του γονιδιώματος RNA είναι πολυαδενυλιωμένο και το 5'



άκρο φέρει μια ομοιοπολικά συνδεδεμένη πρωτεΐνη, γνωστή ως VPg. Η πρωτεΐνη αυτή δρα κυρίως στη διαδικασία αντιγραφής δεσμεύοντας παράγοντες έναρξης για τη μετάφραση του RNA του ιού (Alfieri et al., 2017).

1.2. Ταξινόμηση Νοροϊών

Ο νοροϊός, παλαιότερα γνωστός ως "ιός τύπου Norwalk", ανήκει σε μια από τις τέσσερις κατηγορίες της οικογένειας *Caliciviridae*, η οποία περιλαμβάνει τους *Norovirus*, *Sapovirus*, *Lagovirus* και *Vesivirus* (Green et al., 2000). Οι ανθρώπινοι νοροϊοί αποτελούν πρόκληση για την έρευνα λόγω της ανθεκτικότητάς τους στον πολλαπλασιασμό κυτταροκαλλιιεργειών και στη μόλυνση ζωικών μοντέλων. Πρόσφατες αναφορές δείχνουν επιτυχή πολλαπλασιασμό του νοροϊού του ποντικού σε συνθήκες *in vitro* (Wobus et al., 2004). Η πρόσφατη πρόοδος στην έρευνα της αλληλεπίδρασης μεταξύ του νοροϊού και του ξενιστή του, καθώς και η μελέτη των ιικών υποδοχέων, παρείχε μια νέα μέθοδο για τη διερεύνηση του ειδικού φάσματος των ξενιστών και την ανάπτυξη των ασθενειών που προκαλούνται από τον ιό. Η αρχική έρευνα για τον ιό Norwalk αποκάλυψε ότι αναγνωρίζει ανθρωπινά αντίγονα των ιστοσυμβατών ομάδων αίματος (HBGA) (Marionneau et al., 2002).



Εικόνα 3 Ταξινόμηση των νοροϊών με βάση τη φυλογενετική ανάλυση του γονιδίου του καψιδίου. Πηγή: Bucardo-Rivera, F. (2008).

Όπως φαίνεται, η Εικόνα 3 απεικονίζει την ταξινόμηση των νοροϊών με βάση τη φυλογενετική ανάλυση του γονιδίου του καψιδίου (Bucardo-Rivera, F., 2008), αναδεικνύοντας τις γενετικές σχέσεις μεταξύ των διαφόρων στελεχών. Συνολικά 29 γενετικές ομάδες ή γονότυποι ταξινομήθηκαν στις 5 γενωμικές ομάδες, οχτώ στην GI, 17 στην GII, 2 στην GIII και από μια στην GIV και GV. Το πρότυπο για την ταξινόμηση μιας νέας ομάδας θα ήταν μια διαφορά απόστασης κατά ζεύγη 15- 45% με βάση την πλήρη αλληλουχία aa του καψιδίου (ORF2) που αναλύθηκε με τη μέθοδο μη διορθωμένης απόστασης. Στελέχη με αποστάσεις κάτω από αυτό το εύρος θα ταξινομηθούν με στελέχη στον ίδιο φυλογενετικό κλάδο. Τα στελέχη με απόσταση



πάνω από αυτό το εύρος μπορεί να αντιπροσωπεύουν διαφορετικές ή νέες γενεαλογικές ομάδες (Bucardo-Rivera, 2008).

Ο πρωτότυπος ιός Norwalk εμφανίζει ένα από τα τέσσερα μοτίβα σύνδεσης και αναγνωρίζει ειδικά τα άτομα που είναι τύπου Α ή Ο, ενώ δεν αναγνωρίζει εκείνα που είναι τύπου Β.. Οι θέσεις πρόσδεσης για καθένα από τα τέσσερα πρότυπα πρόσδεσης στα ανθρώπινα HBGAς έχουν συναχθεί με βάση τις βιοσυνθετικές διαδρομές (Huang et al., 2003). Οι Hutson και συν. απέδειξαν ότι τα ανασυνδυασμένα σωματίδια που μοιάζουν με τον ιό Norwalk (VLPs) είχαν ιδιαίτερη αλληλεπίδραση με τα ανθρώπινα HBGAς χρησιμοποιώντας δοκιμασίες αιμοσυγκόλλησης και ολιγοσακχαρίτες που φέρουν επιτόπους HBGA (Hutson και συν., 2003).

Μια μελέτη που χρησιμοποίησε ανασυνδυασμένες καψιδιακές πρωτεΐνες που δημιουργήθηκαν σε ρεπλίκια του ιού της εγκεφαλίτιδας των ιπποειδών της Βενεζουέλας έδειξε παρόμοια την επιλεκτικότητα πρόσδεσης των νοροϊών στα HBGAς. Ωστόσο, η μελέτη αυτή εξέτασε περιορισμένο αριθμό στελεχών νοροϊών και είδε λιγότερα μοτίβα σύνδεσης. Η ιδιαίτερη προσκόλληση των νοροϊών στα HBGAς έχει αποδειχθεί με τη χρήση πραγματικών σωματιδίων του ιού σε δείγματα κοπράνων από άτομα με λοίμωξη από νοροϊό. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ορισμένες ουσίες που υπάρχουν στα ανθρώπινα κόπρανα ενισχύουν τη δέσμευση των ιόμορφων σωματιδίων (VLP) ορισμένων στελεχών σε HBGAς (Harrington et al., 2004).

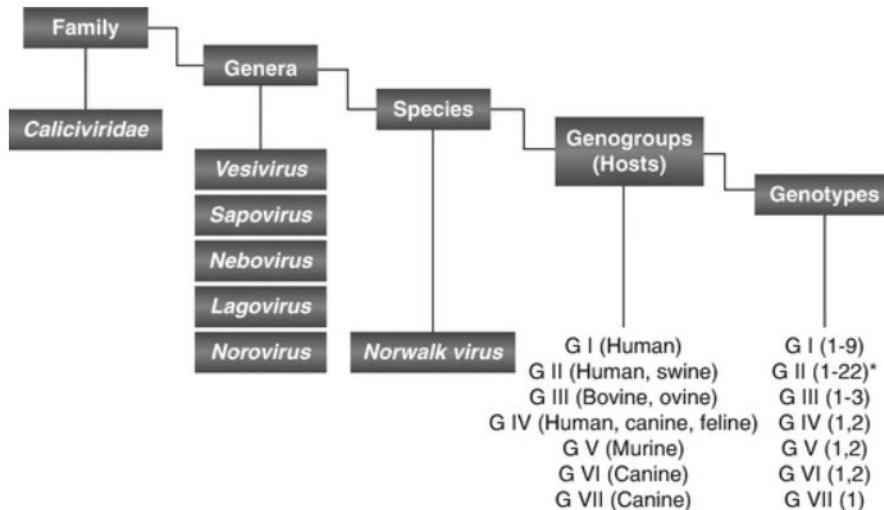
Οι HBGAς είναι περίπλοκοι υδατάνθρακες που συνδέονται με γλυκοπρωτεΐνες ή γλυκολιπίδια. Μπορούν να βρεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στα βλεννογονικά επιθηλιακά κύτταρα ή ως ανεξάρτητα αντιγόνα σε βιολογικά υγρά όπως το αίμα, το σάλιο, το εντερικό περιεχόμενο και το γάλα. Η σύνθεση αυτών των αντιγόνων περιλαμβάνει τη σταδιακή προσθήκη μονοσακχαριτών στο ενεργό τμήμα των πρόδρομων αντιγόνων. Η διαδικασία αυτή ρυθμίζεται κυρίως από τις οικογένειες γονιδίων ABO, Lewis και secretor (Harrington et al., 2004).

Η συσχέτιση μεταξύ της ανίχνευσης του HBGA από τους νοροϊούς και της κλινικής νόσου προτάθηκε αρχικά μέσω ερευνών που αφορούσαν ανθρώπινους εθελοντές. Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη που διεξήχθη από τους Hutson και συν. το 2002, τα άτομα με ομάδα αίματος Ο είχαν αισθητά μεγαλύτερο ποσοστό μόλυνσης σε σύγκριση με τα άτομα με άλλες ομάδες αίματος (Hutson et. al., 2002). Αυτό φάνηκε σε μια ομάδα εθελοντών που εκτέθηκαν στον πρωτότυπο ιό Norwalk (Harrington et al., 2004).

Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρήθηκε επίσης σε μια επιδημία που ενδεχομένως προκλήθηκε από νοροϊό. Η μελέτη με εθελοντές έδειξε ότι ο ιός Norwalk αναγνωρίζει συγκεκριμένα τα HBGAς, τα οποία λειτουργούν ως υποδοχείς για τη μόλυνση, δείχνοντας τη φυσική αντίσταση των μη εκκρινών στην πρόκληση του ιού Norwalk και την απουσία δέσμευσης των VLPs του Norwalk σε δείγματα σάλιου που συλλέχθηκαν από μη εκκρινείς. Σύμφωνα με τους Lindesmith και συν. (2003) ΒΑΛΕ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ, τα άτομα με σάλιο τύπου Β παρουσίασαν μικρή ή φτωχή δέσμευση στον ιό Norwalk. Ως αποτέλεσμα, τα άτομα αυτά είχαν τη μικρότερη πιθανότητα να μολυνθούν μετά από έκθεση στον ιό Norwalk, σε σύγκριση με τα άτομα με άλλους τύπους αίματος (Lindesmith et. al., 2003). Όπως φαίνεται στην εικόνα, ο νοροϊός (NoV)



ταξινομείται σε επτά ομάδες γονιδίων και τους γονότυπους τους με βάση την καψιδιακή πρωτεΐνη VP1, παρέχοντας εικόνα της γενετικής ποικιλομορφίας του ιού (Alfieri et al., 2017).



Εικόνα 4 Ο νοροϊός (NoV) ταξινομείται σε επτά ομάδες γονιδίων και τους γονότυπους τους με βάση την καψιδιακή πρωτεΐνη VP1. Πηγή: Alfieri et al. (2017).

1.3. Δομή καψιδίου

Η δομή καψιδίου αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό που συμβάλλει στη σταθερότητα και την υψηλή μολυσματικότητά των ιών *Norovirus* και *Sapovirus*. Αυτοί οι ιοί είναι μη περιτυλιγμένοι, δηλαδή δεν διαθέτουν λιπιδική μεμβράνη που να περιβάλλει το ιικό σωματίδιο. Αντ' αυτού, διαθέτουν ένα στιβαρό καψίδιο που βασίζεται σε πρωτεΐνες και προστατεύει το γονιδίωμα του ιικού RNA (Harrington et al., 2004). Αυτό το καψίδιο αποτελείται από εξαιρετικά δομημένες πρωτεϊνικές υπομονάδες που σχηματίζουν ένα χαρακτηριστικό εικοσαεδρικό σχήμα, το οποίο είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών ιών αυτής της οικογένειας (Green, 2007).

Το καψίδιο των *Caliciviridae* αποτελείται κυρίως από μία μόνο πρωτεΐνη, με την κύρια πρωτεΐνη του καψιδίου (VP1) να σχηματίζει το εξωτερικό κέλυφος. Οι πρωτεΐνες του καψιδίου είναι διατεταγμένες σε ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο που διευκολύνει τη σταθερότητα του ιού και την ικανότητά του να αλληλεπιδρά με κύτταρα ξενιστές κατά τη διάρκεια της μόλυνσης. Αυτή η δομή είναι εξαιρετικά σταθερή στο περιβάλλον, γεγονός που αποτελεί βασικό παράγοντα για τη μετάδοση των νοροϊών, καθώς μπορούν να επιβιώνουν σε επιφάνειες για παρατεταμένες περιόδους (Green, 2007).

1.4. Δομή γονιδιώματος

Το γονιδίωμα του ανθρώπινου νοροϊού αποτελείται από ένα γραμμικό μόριο RNA θετικής πολικότητας που έχει μήκος περίπου 7,6 χιλιοβάσεων. Το 5' άκρο του γονιδιώματος συνδέεται χημικά με ιική πρωτεΐνη (VPg), ενώ το 3' άκρο διαθέτει μια αλυσίδα μορίων αδερίνης (Thorne & Goodfellow, 2014). Το γονιδίωμα περιέχει τρεις



αλληλουχίες RNA, γνωστές ως ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF), τα οποία είναι τα ORF-1, ORF-2 και ORF-3. Αυτά τα ORF περιέχουν τις οδηγίες για την παραγωγή συνολικά οκτώ πρωτεϊνών που αποτελούν μέρος του ιού. Τα γονίδια ORF-2 και ORF-3 είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των δομικών συστατικών του ιού, συγκεκριμένα της ιικής πρωτεΐνης 1 (VP1) και της VP2, αντίστοιχα. Το πλήρως ανεπτυγμένο ιικό σωματίδιο αποτελείται από 90 διμερή της πρωτεΐνης VP1, τα οποία οργανώνονται με εικοσαεδρική συμμετρία δημιουργώντας κοίλες δομές σε σχήμα κυπέλλου στην επιφάνεια του ιού. Ως εκ τούτου, ο όρος "calici" προέρχεται από τη λατινική λέξη "calyx", που σημαίνει "κύπελλο". Το γονίδιο ORF-1 περιέχει τις γενετικές πληροφορίες για μια πολυπρωτεΐνη. Αυτή η πολυπρωτεΐνη αναλύεται σε έξι μη δομικές πρωτεΐνες, οι οποίες περιλαμβάνουν την πρωτεάση του νοροϊού και την RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση (Green, 2013).

Λόγο της μεγάλης γενετικής ετερογένειάς του ιού, ο οποίος μπορεί να ταξινομηθεί σε τουλάχιστον έξι γονιδιακές ομάδες (γονιδιακή ομάδα I [GI] έως GVI) και περισσότερους από 29 γονότυπους με βάση την αλληλουχία αμινοξέων VP1. Ο ιός συνεχίζει επίσης να εξελίσσεται, πιθανότατα ως αποτέλεσμα της επιλεκτικής πίεσης του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος (Donaldson et al., 2010). Οι ανθρώπινες λοιμώξεις από νοροϊό προκαλούνται κυρίως από τον GI, με το GI.4 να είναι το πιο κοινό στέλεχος. Ο GI είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία, ενώ ο GIV, ο οποίος μπορεί επίσης να μολύνει τους χοίρους, ευθύνεται για μικρό μόνο αριθμό περιπτώσεων (Lindesmith et al., 2008). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι περίπου το 22% των ανθρώπων έχουν αντισώματα έναντι του GIII, ενός τύπου νοροϊού των βοοειδών. Επιπλέον, αντισώματα κατά της ομάδας GVI, που απαντάται αποκλειστικά στους σκύλους, έχουν βρεθεί στο 22,6% των κτηνιάτρων μικρών ζώων και στο 5,8% των απόμων που δεν εργάζονται στον κτηνιατρικό τομέα (Mesquita et al., 2013).

1.5. Συμπτώματα και πορεία της νόσου

Έχει αναφερθεί ότι οι νοροϊοί είναι δεύτεροι μετά τους ροταϊούς στην πρόκληση σοβαρής παιδικής γαστρεντερίτιδας (Glass et al., 2009). Λαμβάνοντας υπόψη την πρόσφατη επιτυχία στον εμβολιασμό των βρεφών κατά των λοιμώξεων από ροταϊούς, οι νοροϊοί ενδέχεται να καταστούν η συχνότερη αιτία παιδικής διαρροϊκής νόσου στο προσεχές μέλλον. Επιπλέον, η παρατεταμένη συμπτωματική λοίμωξη έχει τεκμηριωθεί επαρκώς σε ασθενείς με μεταμόσχευση και άλλα ανοσοκατασταλμένα άτομα, με συμπτώματα που διαρκούν πάνω από δύο χρόνια (Gallimore et al., 2006- Kaufman et al., 2005- Westhoff et al., 2008). Επίσης, η λοίμωξη από νοροϊό μπορεί να είναι ιδιαίτερα σοβαρή στους ηλικιωμένους, και σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε θάνατο (Lorphan et al., 2004). Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε επίσης ότι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου μπορεί να παρουσιάσουν αιματηρή διάρροια κατά τη μόλυνση από νοροϊό (Khan et al., 2009).

Η περίοδος επώασης κυμαίνεται 24 και 48 ωρών, ενώ η συνήθης διάρκεια της νόσου είναι 12 έως 60 ώρες. Η ναυτία είναι συχνό σύμπτωμα και συνοδεύεται στις περισσότερες περιπτώσεις από εμετό, μη αιματηρή διάρροια και κοιλιακές κράμπες. Τα συμπτώματα αυτά εκδηλώνονται σε όλες τις ηλικιακές δημογραφικές ομάδες-



ωστόσο, η διάρροια είναι συγκριτικά πιο συχνή στους ενήλικες, ενώ μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών εμφανίζει εμετό (Kawada et al., 2012). Τα άτομα που νοσούν συχνά παρουσιάζουν πονοκέφαλο, πυρετό, ρίγη και μυαλγίες (Melhem et al., 2016). Ορισμένοι ενήλικες έχουν νοσήσει σοβαρά από ιούς τύπου Norwalk, πιθανώς λόγω διαταραχών στην ηλεκτρολυτική ισορροπία. Δεν έχουν καταγραφεί επιπλέον μακροπρόθεσμες επιπτώσεις, αν και ηλικιωμένα άτομα συχνά αναφέρουν παραμονή των συμπτωμάτων για αρκετές εβδομάδες (LeBaron et al., 1990).

Η νόσος συχνά εξαφανίζεται εντός 12 έως 72 ωρών- ωστόσο, μπορεί να επιμείνει περισσότερο σε μικρά παιδιά, ηλικιωμένους ενήλικες, νοσηλευόμενους ασθενείς και άτομα με ανοσοκαταστολή (Melhem et al., 2016). Η διογκούμενη επιστημονική βιβλιογραφία για τον νοροϊό καταδεικνύει ότι το εν λόγω παθογόνο συμβάλλει σημαντικά στην παγκόσμια επίπτωση της οξείας γαστρεντερίτιδας σε όλες τις δημογραφικές ομάδες και τα περιβάλλοντα (Karst, 2010).

Ο GII.4 (68%) ήταν ο επικρατέστερος γονότυπος που εντοπίστηκε μεταξύ των νοσηλευόμενων παιδιών στο Λίβανο. Τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τη διεθνή έρευνα που δείχνει ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων γαστρεντερίτιδας που σχετίζονται με τον νοροϊό συνδέεται με τον GII.4. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με διαφορετικά μεγέθη δείγματος στην Αίγυπτο, το Ισραήλ, το Ιράν, την Ιορδανία, το Κουβέιτ, τη Λιβύη, το Μαρόκο, την Τυνησία, την Τουρκία και την Υεμένη (Melhem et al., 2016). Ο νοροϊός είναι ένας καλά τεκμηριωμένος αιτιολογικός παράγοντας επιδημικής γαστρεντερίτιδας σε ενήλικες και σε παιδιά με κρούσματα σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Τα Κέντρα Ελέγχου Ασθενειών των ΗΠΑ (CDC) εκτιμούν ότι ο νοροϊός ευθύνεται για το 60% των επεισοδίων οξείας γαστρεντερίτιδας με γνωστή αιτία, συνολικά 21 εκατομμύρια περιπτώσεις ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η ενσωμάτωση μοριακών τεχνικών έχει οδηγήσει σε αυξημένη συσχέτιση του νοροϊού με σποραδική νόσο. Πραγματοποιήθηκε συνολική ανασκόπηση όλων των μελετών που υποδεικνύουν την ανίχνευση του νοροϊού με PCR αντίστροφης μεταγραφάσης (RT-PCR). Ο νοροϊός αντιπροσωπεύει το 5 έως 31% των περιπτώσεων γαστρεντερίτιδας σε νοσηλευόμενους ασθενείς και ένα επιπλέον 5 έως 36% σε όλους τους ασθενείς που ζητούν αξιολόγηση στα εξωτερικά ιατρεία. Το CDC εκτιμά ότι ο νοροϊός ευθύνεται για 400.000 επισκέψεις σε τμήματα επείγοντων περιστατικών και 71.000 νοσηλείες κάθε χρόνο, ενώ τα στοιχεία αυτά ενδέχεται να είναι υποεκτιμημένα λόγω του περιορισμένου αριθμού ατόμων που αναζητούν ιατρική περίθαλψη για συμπτώματα ιογενούς γαστρεντερίτιδας (LeBaron et al., 1990).

Πειραματική μόλυνση ανθρώπων με τον ιό Norwalk έχει αποδείξει ότι τα πρωτογενή συμπτώματα μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Για ένα άτομο μπορεί να εκδηλώνεται ως έμετος χωρίς διάρροια, ενώ για ένα άλλο άτομο μπορεί να παρουσιάζεται ως διάρροια χωρίς έμετο.

Το πλήρες εύρος της νοσηρότητας που προκαλείται από νοροϊό παγκοσμίως και ιδιαίτερα στα αναπτυσσόμενα κράτη είναι δύσκολο να εξακριβωθεί λόγω διαφόρων παραγόντων (Koopmans, 2008). Πρώτον, η ανίχνευση των νοροϊών είναι δύσκολη επειδή οι ιοί αυτοί δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν σε κυτταροκαλλιέργεια και είναι γενετικά μεταβλητοί, περιπλέκοντας τις δοκιμασίες ανίχνευσης με βάση την RT-PCR.



Δεύτερον, υπάρχει έλλειψη αναφορών στους αξιωματούχους υγείας λόγω της οξείας φύσης της νόσου. Τέλος, τα εθνικά και διεθνή προγράμματα διάγνωσης/επιτήρησης δεν είναι τυποποιημένα, αν υπάρχουν καθόλου. Ωστόσο, είναι σημαντικό ότι πρόσφατα υπήρξε αυξημένη αναγνώριση της επιβάρυνσης της νόσου του νοροϊού λόγω σημαντικών βελτιώσεων στις διαγνωστικές δοκιμασίες νοροϊού και αυξημένης συνειδητοποίησης της ανάγκης για τυποποίηση της επιτήρησης. Σε αυτή την κατεύθυνση, πρόσφατα δημιουργήθηκε ένα παγκόσμιο δίκτυο επιτήρησης με την ονομασία NoroNet, το οποίο στοχεύει στην παρακολούθηση των επιδημιών νοροϊών σε μια προσπάθεια περιορισμού της έκτασής τους. Οι συνεχείς προσπάθειες αυτού του είδους θα είναι ζωτικής σημασίας για την οριοθέτηση της παγκόσμιας επιβάρυνσης της νόσου του νοροϊού. Καθώς η διάγνωση του νοροϊού έχει βελτιωθεί, έχουν υπάρξει πολυάριθμες αναφορές για συσχετίσεις του νοροϊού με κλινικές εκβάσεις εκτός της γαστρεντερίτιδας. Για παράδειγμα, σε μία αναφερόμενη περίπτωση, ανιχνεύθηκε RNA του νοροϊού στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παιδιού με εγκεφαλοπάθεια (Ito et al., 2006).

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας νοροϊού μεταξύ στρατιωτικού προσωπικού στο Αφγανιστάν τον Μάιο του 2002, τρεις μολυσμένοι ασθενείς παρουσίασαν γαστρεντερίτιδα, μειωμένη εγρήγορση, πονοκέφαλο, δυσκαμψία στον αυχένα και ευαισθησία στο φως- ένας από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισε επίσης διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (Turcios-Ruiz et al., 2008). Οι νοροϊοί έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για νεκρωτική εντεροκολίτιδα σε πρόωρα βρέφη, σύνδρομο μεταλοιμώδους ευερέθιστου εντέρου και καλοήθεις βρεφικές επιληπτικές κρίσεις. Παρόλο που αυτές οι αναφορές περιπτώσεων παρέχουν μόνο ανεπίσημα στοιχεία ότι η λοίμωξη από νοροϊούς μπορεί να έχει ποικίλα κλινικά αποτελέσματα, υποδηλώνουν ότι οι νοροϊοί θα πρέπει να θεωρούνται ως πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες ασθενειών εκτός από τη γαστρεντερίτιδα (Chen et al., 2009).

Δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι περίπου το 30% των ατόμων που μολύνονται από νοροϊό παραμένουν ασυμπτωματικά, ενώ είναι γνωστό ότι αυτά τα ασυμπτωματικά άτομα εκκρίνουν σημαντικό ιικό φορτίο (Atmar & Estes, 2006). Ο εμετός από μολυσμένα άτομα μπορεί να περιέχει πάνω από 107 αντίγραφα νοροϊών ανά γραμμάριο και είναι γνωστό ότι μερικές φορές σχηματίζει αερολύματα, γεγονός που δυσχεραίνει την πρόληψη δευτερογενών μεταδόσεων. Ο ιός μεταδίδεται κυρίως μέσω κοπρανοστοματικής οδού, καθώς και μέσω μολυσμένου νερού, τροφίμων και επιφανειών που έχουν επιμολυνθεί από μολυσμένα χέρια. (Bitler et al., 2013).

Πραγματοποιήθηκε μελέτη σε άτομα που συμμετείχαν σε 271 περιστατικά σε οίκους ευγηρίας και νοσοκομεία στο Ηνωμένο Βασίλειο μεταξύ 2002 και 2003 διαπίστωσε ότι η τυπική διάρκεια της ασθένειας ήταν 2 ημέρες, με εύρος από 1 έως 21 ημέρες. Επιπλέον, το 75% των περιπτώσεων επιλύθηκε εντός 4 ημερών (Lorpmann et al., 2002). Η διάμεση διάρκεια της ασθένειας για τους νοσηλευόμενους ασθενείς ήταν 3 ημέρες, με 75ο εκατοστημόριο 5 ημέρες. Μετά τη διάρκεια των 4 ημερών, ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων ηλικίας άνω των 80 ετών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο συνέχισαν να εμφανίζουν συμπτώματα, με επιπολασμό 40%. επομένως, ανακαλύφθηκε ότι η ασθένεια που σχετίζεται με τον νοροϊό μπορεί να έχει μεγαλύτερη διάρκεια από ό,τι



είχε αναγνωριστεί προηγουμένως. Οι λοιμώξεις από νοροϊό είναι συνήθως ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες, δηλαδή υποχωρούν από μόνες τους, με τα περισσότερα υγιή άτομα να αναρρώνουν χωρίς μακροχρόνιες επιπλοκές. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως μεταξύ ηλικιωμένων ατόμων και ατόμων με προϋπάρχουσες ιατρικές παθήσεις, υπάρχει κίνδυνος να παρουσιαστούν εξάντληση όγκου, χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία) και προβλήματα στα νεφρά (νεφρική ανεπάρκεια) (Mattner et al., 2006).

Οι κατά τα άλλα υγιείς στρατιώτες που υποβλήθηκαν σε τεράστιες περιβαλλοντικές πιέσεις ανέπτυξαν σοβαρές ασθένειες, όπως η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Η εισπνοή εμετού μπορεί να αποβεί μοιραία, ενώ μπορεί επίσης να επιδεινώσει προϋπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις. (Brown, et. al., 2002). Ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως εκείνοι που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων, μπορεί να εμφανίσουν μακροχρόνια διάρροια και να συνεχίσουν να απελευθερώνουν τον ιό για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση λεπτού εντέρου αποτελούν μια μοναδική ομάδα ατόμων. Είναι σημαντικό να διακρίνουμε τα συμπτώματα που προκαλούνται από λοίμωξη από νοροϊό από εκείνα που προκαλούνται από απόρριψη αλλομοσχεύματος (Kaufman et al., 2005). Η ευαισθησία στη λοίμωξη από νοροϊό καθορίζεται τόσο από τη γενετική αντίσταση όσο και από την επίκτητη ανοσία. Πριν από περίπου τρεις δεκαετίες, ο Parrino και οι συνεργάτες του (1977) παρατήρησαν ότι ορισμένα άτομα ήταν σταθερά επιρρεπή στη λοίμωξη από τον ιό Norwalk, ενώ μια άλλη ομάδα παρουσίαζε σταθερά αντίσταση. Υπέθεσαν ότι ένα κληρονομικό στοιχείο θα μπορούσε να είναι υπεύθυνο για την ευπάθεια στη μόλυνση. Πρόσφατες έρευνες έχουν καταδείξει συσχέτιση μεταξύ της ανθεκτικότητας ενός ατόμου στη μόλυνση από τον ιό Norwalk και της έκφρασης των αντιγόνων της ιστο-αιματολογικής ομάδας. Τα άτομα που είναι αρνητικά σε έκκριση διαθέτουν μη λειτουργικά γονίδια FUT2, με αποτέλεσμα την απουσία ενός ενζύμου φουκοσυλτρανσφεράσης που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του αντιγόνου τύπου H-1 στην επιφάνεια των επιθηλιακών τους κυττάρων. Αυτό το αντιγόνο δρα ως μόριο που δεσμεύει τα ιόμορφα σωματίδια (VLP) του ιού Norwalk και πιθανότατα λειτουργεί ως υποδοχέας για τον ιό (Hutson et al., 2002).

Τα άτομα που δεν εκφράζουν το αντιγόνο στα επιθηλιακά τους κύτταρα διαθέτουν σταθερή προστασία έναντι της λοίμωξης από τον ιό Norwalk, ακόμη και σε περίπτωση σκόπιμης έκθεσης σε πειραματικά πλαίσια. Τα άτομα που δεν έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν ορισμένες ουσίες αποδείχθηκε επίσης ότι έχουν ανοσία στη μόλυνση κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας που προκλήθηκε από ένα συγκεκριμένο στέλεχος του νοροϊού, γνωστό ως GII.4. Οι ιδιαιτερότητες πρόσδεσης του νοροϊού στα αντιγόνα της ιστοομάδας αίματος ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων στελεχών του ιού (Lindesmith et al., 2005).

Η επίκτητη ανοσία επηρεάζει επίσης την ευπάθεια ενός ατόμου στην ασθένεια. Η επανέκθεση στο ίδιο στέλεχος του ιού εντός 6 έως 14 εβδομάδων μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή ανοσιακή προστασία έναντι της επαναμόλυνσης. Η ανοσία είναι εξειδικευμένη για κάθε συγκεκριμένο στέλεχος, γεγονός που σημαίνει ότι ένα άτομο μπορεί να νοσήσει εάν εκτεθεί σε διαφορετικό στέλεχος με διακριτά ορολογικά



χαρακτηριστικά (Kaufman et al., 2005). Η επαναλαμβανόμενη έκθεση φαίνεται επίσης να οδηγεί στην ανάπτυξη ανοσίας έναντι της επαναμόλυνσης. Ο ακριβής μηχανισμός της ανοσίας παραμένει αβέβαιος. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η έλλειψη αντισωμάτων στον ορό συνδέεται με την αντίσταση στη μόλυνση, ενώ άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι χαμηλότερα ποσοστά μόλυνσης συνδέονται με υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων στον ορό. Εάν τα αντισώματα είναι υπεύθυνα για τη διαμεσολάβηση της ανοσίας, αυτή η φαινομενική αντίφαση θα μπορούσε να αποδοθεί σε διαφορές στους πληθυσμούς που εξετάστηκαν. Σε μελέτες στις οποίες διαπιστώθηκε ότι η παρουσία αντισωμάτων συνδέεται με την προστασία από τη μόλυνση, τα υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων μπορεί να αποδίδονται σε πρόσφατη ή επαναλαμβανόμενη μόλυνση εντός του πληθυσμού. Από την άλλη πλευρά, σε μελέτες όπου η απουσία αντισωμάτων συσχετίστηκε με αντίσταση στη μόλυνση, η έλλειψη αντισωμάτων πιθανόν να οφείλεται σε γενετικούς μηχανισμούς που αποτρέπουν τη μόλυνση και, κατά συνέπεια, ενεργοποιούν προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις (Atmar & Estes, 2006).

1.6. Μετάδοση

Ο νοροϊός εξαπλώνεται εύκολα και γρήγορα μέσω διαφόρων οδών, καθιστώντας τον ιδιαίτερα μεταδοτικό ιό. Ο κύριος τρόπος μετάδοσης είναι η άμεση επαφή με μολυσμένο άτομο. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν παρέχεται φροντίδα σε κάποιον που είναι άρρωστος, όταν μοιράζονται τρόφιμα ή σκεύη ή όταν καταναλώνονται τρόφιμα που χειρίζεται ένα μολυσμένο άτομο. Επιπλέον, τα μολυσμένα τρόφιμα ή ποτά μπορούν να προκαλέσουν μόλυνση, ειδικά όταν παρασκευάζονται από άτομο που δεν τηρεί κατάλληλες πρακτικές υγιεινής. Ο νοροϊός μεταδίδεται συχνά μέσω ωμών ή ατελώς μαγειρεμένων οστρακοειδών, ιδιαίτερα στρειδιών (Robilotti, et. al., 2015). Ο κύριος τρόπος μετάδοσης του νοροϊού είναι μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Οι τεκμηριωμένες οδοί μετάδοσης περιλαμβάνουν μολυσμένο νερό, πηγές τροφίμων (όπως οστρακοειδή και σαλάτες), αερολύματα και άμεση επαφή από άτομο σε άτομο. Τα στρείδια και άλλα οστρακοειδή χρησιμεύουν συχνά ως κρίσιμος σύνδεσμος μεταξύ των μολυσμένων περιβαλλοντικών υδάτων και των τροφιμογενών κρουσμάτων, καθώς αυτά τα μαλάκια είναι γνωστό ότι συγκεντρώνουν ιούς και άλλα παθογόνα (Robilotti, et. al., 2015).

Η μολυσματικότητα μπορεί να παραμείνει έως και δύο ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων. Οι τοποθεσίες υψηλού κινδύνου για τη μετάδοση του νοροϊού περιλαμβάνουν δεξιώσεις, κρουαζιερόπλοια, οίκους ευγηρίας, ψυχιατρικές εγκαταστάσεις, αίθουσες επειγόντων περιστατικών, καφετέριες, λίμνες αναψυχής, πισίνες, κατασκηνώσεις, ποδοσφαιρικές ομάδες, ξενοδοχεία, σχολεία, κοιτώνες, εστιατόρια γρήγορου φαγητού και πολλά άλλα. Οι δευτερογενείς εστίες μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό των μολυσμένων ατόμων, αλλά συνήθως διαρκούν μία έως δύο εβδομάδες, εκτός εάν υπάρχουν ευνοϊκοί παράγοντες, όπως ένα κλειστό περιβάλλον (όπως ένα γηροκομείο) ή μια συνεχής εισροή ευπαθών ατόμων (όπως συμβαίνει με τους επιβάτες κρουαζιερόπλοιων). Η ανθεκτικότητα του νοροϊού στο περιβάλλον συμβάλλει στην παραμονή του στα νοσοκομεία και σε άλλους κλειστούς χώρους,



περιπλέκοντας τις προσπάθειες πλήρους απολύμανσης και οδηγώντας σε επαναλαμβανόμενα κρούσματα (Robilotti, et. al., 2015).

Ο γενικός πληθυσμός είναι ευπαθής σε όλες τις ηλικιακές δημογραφικές ομάδες, αν και η πλειονότητα της νοσηρότητας και της θνησιμότητας συγκεντρώνεται στις ακραίες ηλικίες. Ορισμένες μελέτες έχουν συνδέσει διακριτούς γονότυπους του νοροϊού με συγκεκριμένους τρόπους μετάδοσης. Ο Vega και οι συνεργάτες του ανέλυσαν τις τάσεις του νοροϊού στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 2009 έως το 2013, αποκαλύπτοντας ότι ο GI.4 συνδέθηκε κυρίως με τη μετάδοση από άτομο σε άτομο σε εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας (LTCFs) και νοσοκομεία, ενώ οι GI.7 και GI.12 συνδέθηκαν συχνότερα με τροφιμογενή νοσήματα (Robilotti, et. al., 2015).

Παρά την επεξεργασία των λυμάτων, έχουν καταγραφεί μολύνσεις του νερού από νοροϊούς, με τις ποσότητες του ιού να κορυφώνονται τους ψυχρότερους μήνες. Χρησιμοποιούνται ποικίλες τεχνικές για την εξάλειψη και τον μετριασμό της παρουσίας του νοροϊού σε συστήματα νερού, συμπεριλαμβανομένης της αξιοποίησης λιμνών σταθεροποίησης αποβλήτων, της εφαρμογής διεργασιών ενεργού ιλύος και της εφαρμογής βιοαντιδραστήρων βυθισμένων μεμβρανών. Η ανεπαρκής χλωρίωση έχει συσχετιστεί με ορισμένες επιδημίες (Robilotti, et. al., 2015). Τα τρόφιμα έχουν δύο διαφορετικούς μηχανισμούς μετάδοσης του νοροϊού. Το αρχικό είδος μόλυνσης περιλαμβάνει την άμεση έκθεση των τροφίμων στον νοροϊό κατά την παρασκευή, ενώ η επόμενη μορφή εμφανίζεται κατά την προετοιμασία των τροφίμων. Μια επιδημία που εξετάστηκε από το CDC των ΗΠΑ σε 13 πολιτείες και αφορούσε 333 άτομα σχετίστηκε με εργαζόμενους σε ένα κατάστημα τροφοδοσίας «box lunches» που εξυπηρετούσε πολλαπλές αντιπροσωπείες αυτοκινήτων (Nenonen et al., 2014).

Ο νοροϊός συνδέεται συχνά με νοσοκομειακούς θαλάμους και ιδρύματα φροντίδας ηλικιωμένων (Nenonen et al., 2014). Τα κρούσματα σε περιορισμένους χώρους μπορεί να δημιουργήσουν υλικοτεχνικές προκλήσεις για την εξάλειψη της πηγής και να επιβαρύνουν τα ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης με κόστος. Στα νοσοκομεία, η άμεση μετάδοση από άτομο σε άτομο είναι ο επικρατέστερος τρόπος μετάδοσης, ο οποίος συμβαίνει τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ του προσωπικού. Οι ερευνητές εκτίμησαν ότι οι επιδημίες που σχετίζονται με τους ασθενείς είναι πιο διαδεδομένες από τις επιδημίες που σχετίζονται με το προσωπικό σε μια έρευνα αναφερόμενων νοσοκομειακών επιδημιών και ότι οι πρώτες απαιτούν αυστηρότερες ενέργειες υγιεινής για τον μετριασμό της μετάδοσης. Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς χρησιμεύουν ως δεξαμενή για πιθανή μετάδοση λόγω της ενδονοσοκομειακής εξάπλωσης- ωστόσο, αντιμετωπίζουν επίσης πολυάριθμους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου παρόμοιους με εκείνους που αντιμετωπίζουν όσοι βρίσκονται στην κοινότητα. Οι Pether και Caul ανέφεραν μια επιδημία νοροϊού μεταξύ ασθενών που προκλήθηκε από σάντουιτς με κοτόπουλο που προμηθεύτηκε μολυσμένος εργαζόμενος στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σε δύο νοσοκομεία (Nenonen et al., 2014).

Τα σχολεία και οι παιδικοί σταθμοί έχουν αναγνωριστεί ως πηγές εστιών γαστρεντερίτιδας. Πολλαπλά τεκμηριωμένα κρούσματα νοροϊού έχουν συνδεθεί με κρουαζιερόπλοια κατά τη διάρκεια πολλών δεκαετιών. Το Πρόγραμμα Υγιεινής



Πλοίων του CDC καταρτίζει κατάλογο των κρουσμάτων γαστρεντερικών ασθενειών με σημασία για τη δημόσια υγεία σε πλοία που λειτουργούν για 3 έως 21 ημέρες και φιλοξενούν 100 ή περισσότερους επιβάτες, όπου το 3% ή περισσότεροι επιβάτες ή το πλήρωμα αναφέρουν συμπτώματα διάρροιας στο ιατρικό προσωπικό του πλοίου κατά τη διάρκεια του ταξιδιού. Οι κοινές συνθήκες διαβίωσης και εστίασης μεταξύ των επιβατών και του πληρώματος έχουν συσχετιστεί με ασθένειες και έχουν εμπλακεί σε επιδημίες. Κρούσματα νοροϊού έχουν επίσης καταγραφεί σε χερσαία θέρετρα (Nenonen et al., 2014).

1.7. Επιβίωση του νοροϊού στο περιβάλλον

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επιβιωσιμότητα του νοροϊού στο περιβάλλον. Δεδομένου ότι ο ανθρώπινος νοροϊός δεν μπορεί να καλλιεργηθεί αξιόπιστα σε εργαστηριακές καλλιέργειες, έχουν δοκιμαστεί διάφορες προσεγγίσεις, όπως η χρήση καλλιεργήσιμων υποκατάστατων του νοροϊού ή η εφαρμογή μιας "δοκιμής μολυσματικότητας" χωρίς την χρήση καλλιεργητικού συστήματος. Συνολικά, όλες οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιήθηκαν δείχνουν ότι ο νοροϊός μπορεί να επιβιώσει για μεγάλα χρονικά διαστήματα στο περιβάλλον. Ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση ορισμένων βασικών μελετών. Οι Doultree και συν., (1999) χρησιμοποίησαν τον ιό calicivirus των αιλουροειδών ως υποκατάστατο του νοροϊού σε μελέτες σχετικά με την επιβιωσιμότητα του ιού σε διάφορες συνθήκες (Bae & Schwab, 2008). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ο ιός επιβίωνε για τουλάχιστον 60 ημέρες στους 4 °C με ελάχιστη μείωση της μολυσματικότητας του. Σε θερμοκρασία δωματίου, ο calicivirus της γάτας διατηρούσε τη σταθερότητα του για 14 έως 21 ημέρες σε εναιώρημα καλλιέργειας και για 21 έως 28 ημέρες σε αποξηραμένη κατάσταση. Οι Bae και Schwab (2008) συνέκριναν την επιβιωσιμότητα του calicivirus της γάτας με εκείνη του νοροϊού του ποντικού σε νερό και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο νοροϊός του ποντικού είχε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά επιβιωσιμότητας από εκείνα του calicivirus της γάτας. Συγκεκριμένα, η μείωση της μολυσματικότητας στους 25 °C ήταν μεγαλύτερη για τον calicivirus της γάτας (0,18 log₁₀/ημέρα) από ό,τι για τον νοροϊό του ποντικού (0,09 log₁₀/ημέρα). Ομοίως, οι ρυθμοί μείωσης των νουκλεϊκών οξέων στους 25 °C, που προσδιορίστηκαν με τη χρήση ενός μοντέλου πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, ήταν υψηλότεροι για τον calicivirus της γάτας (0,08 ± 0,03 log₁₀/ημέρα) από ό,τι για τον norovirus του ποντικού (0,04 ± 0,03 log₁₀/ημέρα). Ωστόσο, απαιτείται προσοχή στην υπόθεση ότι ο νοροϊός του ποντικού είναι το ιδανικό υποκατάστατο για τον ανθρώπινο νοροϊό σε τέτοιες μελέτες. Οι Tan and Jiang (2010) και Lay και συν., (2010), για παράδειγμα, σημειώνουν ότι φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ανθρώπινων νοροϊών και των νοροϊών του ποντικού. Οι διαφορές αυτές περιλαμβάνουν τους τομείς της κλινικής εκδήλωσης, τους υποδοχείς του ξενιστή, το εύρος των κυτταρικών τύπων στους οποίους λαμβάνει χώρα ο πολλαπλασιασμός και την παθογένεια. Οι Lamhoujeb και συν., (2009) χρησιμοποίησαν τον ανθρώπινο νοροϊό για να μελετήσουν την επιβιωσιμότητα του νοροϊού σε επιφάνειες "επαφής με τρόφιμα", όπως ο ανοξείδωτος χάλυβας και το πολυβινυλοχλωρίδιο (Lamhoujeb et. al., 2009). Στη μελέτη τους, η ταυτοποίηση του



υποτιθέμενα μολυσματικού και μη μολυσματικού νοροϊού βασίστηκε σε μια δοκιμασία η οποία χρησιμοποίησε ενζυμική προεπεξεργασία του ιού, έτσι ώστε να πιστευεται ότι ο μη μολυσματικός ιός είχε απομακρυνθεί. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο ανθρώπινος νοροϊός μπορεί να παραμείνει μολυσματικός για έως και 28 ημέρες σε επιφάνειες ανοξείδωτου χάλυβα και πολυβινυλοχλωριδίου, σε θερμοκρασία 20 °C (Lamhoujeb et. al., 2009).

1.8. Επιδημιολογία

Οι νοροϊοί αναγνωρίζονται σήμερα ως σημαντικός παράγοντας γαστρεντερίτιδας σε παγκόσμια κλίμακα, με αποτέλεσμα να προκαλούνται πάνω από 21 εκατομμύρια κρούσματα, πάνω από 70.000 νοσηλείες και 800 θάνατοι ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες (Lorman et al., 2012). Παρόλο που οι επιδημίες έχουν γενικά χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας, ο αντίκτυπός τους αξιολογείται κυρίως από την άποψη των οικονομικών απωλειών και της διακοπής των υπηρεσιών. Για παράδειγμα, εκτιμάται ότι μόνο οι τροφιμογενείς λοιμώξεις από νοροϊούς οδηγούν σε ετήσιες απώλειες ύψους 2 δισεκατομμυρίων δολαρίων ΗΠΑ (Batz et al., 2012). Η εφαρμογή του εμβολιασμού κατά του ροταϊού μείωσε σημαντικά τη συχνότητα της παιδιατρικής γαστρεντερίτιδας στις ΗΠΑ, με αποτέλεσμα οι νοροϊοί να αναδειχθούν σε κύρια αιτία παιδιατρικής γαστρεντερίτιδας. Αν και η λοίμωξη από νοροϊούς είναι συνήθως οξεία, συχνά οδηγεί σε επίμονη λοίμωξη σε άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό έχει αναγνωριστεί ως σημαντική αιτία ασθένειας και θανάτου στη συγκεκριμένη ομάδα ατόμων (Payne et al., 2013).

Τα κρούσματα του νοροϊού εμφανίζονται κυρίως σε ημίκλειστες κοινότητες, όπως οίκους ευγηρίας, σχολεία, των νοσοκομεία, κρουαζιερόπλοια, κέντρα εκκένωσης από καταστροφές και στρατιωτικές εγκαταστάσεις (Thornton et al., 2005). Οι εστίες νοροϊού σε νοσοκομεία οδηγούν στο κλείσιμο νοσοκομειακών θαλάμων. Τα κρούσματα της νόσου του νοροϊού παρουσιάζουν ένα μοτίβο συχνότερης εμφάνισης κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου, γι' αυτό και είναι ευρέως γνωστή ως η χειμερινή νόσος του εμετού (Hansen et al., 2007). Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που είναι πιθανό να συμβάλλουν στην ταχεία εξάπλωση των κρουσμάτων νοροϊού. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την εξαιρετικά μεταδοτική φύση των σωματιδίων του νοροϊού, την ικανότητα των νοροϊών να επιβιώνουν στο περιβάλλον για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, την παρατεταμένη απελευθέρωση του ιού τόσο από συμπτωματικά όσο και από ασυμπτωματικά άτομα και την απουσία μακροχρόνιας ανοσίας.

Το έτος 2002 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των κρουσμάτων νοροϊού σε όλο τον κόσμο, η οποία διαπιστώθηκε ότι συνδέεται με την εμφάνιση μιας νέας παραλλαγής του ιού, γνωστής ως στέλεχος νοροϊού GII.4 (Lorman, Vennema, et al., 2004). Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα στελέχη GII.4 προκάλεσαν πανδημίες σε συγκεκριμένα έτη: 1995-1996 (στέλεχος US95/96), 2002 (στέλεχος Farmington Hills), 2004 (στέλεχος Hunter) και 2006 (στέλεχη Minerva/2006b και Laurens/2006a) (White et al., 2002, Widdowson et al., 2004, Bull et al., 2006). Οι παραλλαγές GII.4 διαδοθήκαν



γρήγορα και ευρέως και εκτιμάται ότι ευθύνονται για το 70-80% όλων των κρουσμάτων νοροϊού από το 2002 και έπειτα (Siebenga et al., 2009). Μια πρόσφατη μελέτη αποκαλύπτει ότι τα στελέχη GII.4, τα οποία συνδέονται με σοβαρές ασθένειες, κυκλοφορούσαν ήδη από το 1974. Η μελέτη υποδηλώνει ότι το αρχικό στέλεχος προέκυψε πιθανότατα τη δεκαετία του 1960. Οι λόγοι πίσω από την κυριαρχία των στελεχών νοροϊού GII.4 δεν είναι καλά κατανοητοί, αλλά οι πιθανοί παράγοντες περιλαμβάνουν αυξημένη αντοχή στις περιβαλλοντικές συνθήκες, ευκολία μετάδοσης και βελτιωμένη ικανότητα πρόκλησης νόσου (Friesema et al., 2009).

Παρόλο που είναι κοινώς αποδεκτό ότι οι νοροϊοί ευθύνονται για τα περισσότερα κρούσματα επιδημικής γαστρεντερίτιδας παγκοσμίως, δεν έχουν ληφθεί ουσιαστικά υπόψη ως αιτία σποραδικής γαστρεντερίτιδας. Παρ' όλα αυτά, οι βελτιωμένες διαγνωστικές τεχνικές έδειξαν την προηγούμενως υποτιμημένη έκταση της λοίμωξης από νοροϊούς στο συγκεκριμένο πλαίσιο (Glass et al., 2009). Πολλές διεθνής μελέτες έχουν δείξει ότι οι νοροϊοί συμβάλλουν σημαντικά στις νοσηλείες παιδιών. Τα ευρήματα αυτά έχουν διερευνηθεί εκτενώς σε πρόσφατες ανασκοπήσεις, οι οποίες έχουν επισημάνει ότι οι λοιμώξεις από νοροϊούς είναι εξίσου διαδεδομένες με τις λοιμώξεις από ροταϊούς ή ακόμη και δεύτερες σε σχέση με αυτές (Ko et al., 2006). Επιπλέον, αποτελούν μια μη αναγνωρισμένη πηγή διάρροιας των ταξιδιωτών (Ko et al., 2006).

Ετησίως, οι νοροϊοί προβλέπεται να προκαλούν 64.000 διαρροϊκά επεισόδια που απαιτούν νοσηλεία, 900.000 ιατρικές επισκέψεις σε παιδιά στις ανεπτυγμένες χώρες και 200.000 θανάτους σε παιδιά κάτω των πέντε ετών στις υπανάπτυκτες χώρες (Melhem et al., 2016). Οι νοροϊοί αποτελούν τον κυρίαρχο αιτιολογικό παράγοντα τόσο της επιδημικής όσο και της σποραδικής γαστρεντερίτιδας σε παγκόσμιο επίπεδο (Kawada et al., 2012). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η γαστρεντερίτιδα από νοροϊούς έχει ως αποτέλεσμα περίπου 21 εκατομμύρια περιπτώσεις ασθένειας και 800 θανάτους ετησίως, οδηγώντας σε περίπου 1,7 εκατομμύρια ιατρικές επισκέψεις, 400.000 επισκέψεις σε τμήματα επειγόντων περιστατικών και 71.000 νοσηλείες κάθε χρόνο (Rha et al., 2013).

Σε μια εξέταση 233 περιπτώσεων μη βακτηριακής γαστρεντερίτιδας που καταγράφηκαν από τον Ιούλιο του 1997 έως τον Ιούνιο του 2000, 217 περιπτώσεις (93%) συνδέθηκαν με νοροϊό (Fankhauser R.L. et al., 2002). Σε μια εκτεταμένη έρευνα 3.714 περιπτώσεων από την Ευρώπη που διεξήχθη μεταξύ 1995 και 2000, το 85% των περιπτώσεων συνδέθηκε με νοροϊό (Lorman B.A. et al. 2004). Τα κρούσματα μπορεί να διαφέρουν σε μέγεθος, εκτεινόμενα από μία μόνο οικογένεια έως εκατοντάδες προσβεβλημένα άτομα, ανάλογα με τις παρούσες τοπολογικές συνθήκες. Ειδικότερα, μια σχολική επιδημία στην Ιαπωνία επηρέασε περίπου 5 εκατομμύρια παιδιά (Matsuno, et al., 1997).

Τα άτομα τόσο στα αναπτυσσόμενα όσο και στα ανεπτυγμένα έθνη μπορούν δυνητικά να προσβληθούν από νοροϊό πριν από την ενηλικίωσή τους, γεγονός που υποδηλώνει την παγκόσμια επικράτηση και τα ενδημικά χαρακτηριστικά αυτών των ιών. Η έρευνα σχετικά με την ανίχνευση αντισωμάτων για τους νοροϊούς GI και GII δείχνει ότι η διάδοση των αντισωμάτων για κάθε ομάδα ανά ηλικία εξελίσσεται πιο σταδιακά στις



εύπορες χώρες σε σύγκριση με τα αναπτυσσόμενα έθνη (Jiang, et al., 2000). Ο επιπολασμός των αντισωμάτων για τους νοροϊούς GII ξεπερνά αυτόν του GI, υποδεικνύοντας την κυριαρχία των στελεχών GII στην κοινότητα. Οι νοροϊοί προκαλούν γαστρεντερίτιδα σε άτομα όλων των ηλικιών, με την πλειονότητα των περιπτώσεων να εμφανίζεται σε περιβάλλοντα που περιλαμβάνουν ηλικιωμένους και παιδιά. Η σημασία τους στους παιδιατρικούς πληθυσμούς θεωρείται σημαντική, ιδίως στην οξεία γαστρεντερίτιδα, σε συνέχεια των *rota* ιών. Η σημασία της λοίμωξης από νοροϊούς στους ηλικιωμένους που διαμένουν σε ιδρύματα ή κλινικές είναι σημαντική. Η αξιολόγηση της ηλικιακής κατανομής της νόσου βασίζεται στην παρουσία ή απουσία προγράμματος επιτήρησης εντός κλινικών ή στην κοινότητα, καθώς και στο ποσοστό του πληθυσμού που ασχολείται με αυτό.

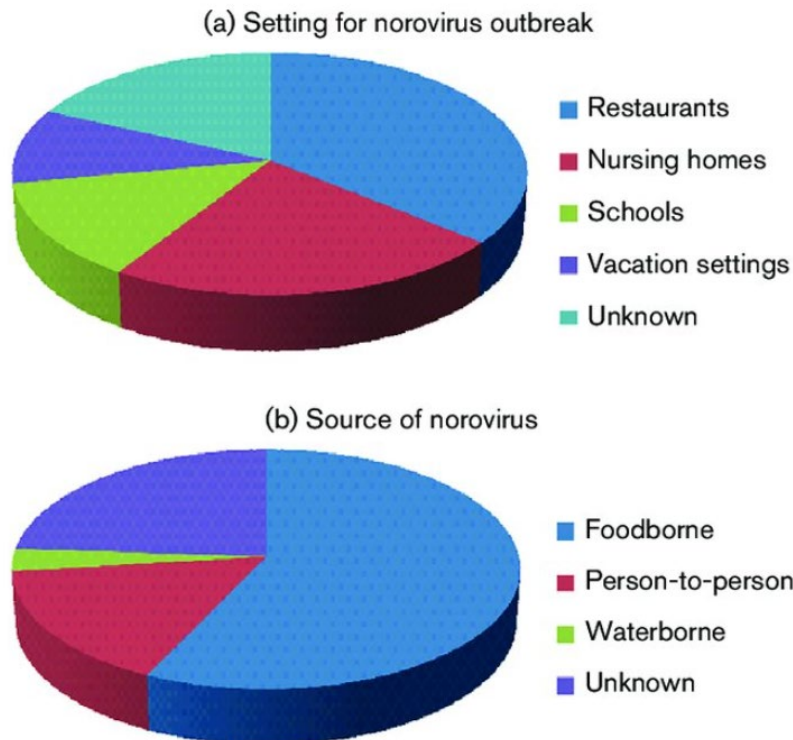
Τέλος, σχετικά με την εποχικότητα της νόσου, φαίνεται να φτάνει στο ζενίθ της κατά τους χειμερινούς μήνες, αν και δεν μπορούν να αγνοηθούν μεμονωμένα περιστατικά οξείας γαστρεντερίτιδας καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Επιπλέον, η εποχικότητα της λοίμωξης από νοροϊό έχει διευκρινιστεί από τον αρχικό χαρακτηρισμό της ως « νόσος του χειμερινού εμετού». Στην Ευρώπη, τα κρούσματα της νόσου αρχίζουν να αυξάνονται τον Οκτώβριο ή τον Νοέμβριο, φθάνουν στο ζενίθ τον Ιανουάριο και στη συνέχεια μειώνονται από τον Μάιο έως τον Ιούνιο (Mounts, et al., 2000)

Ο νοροϊός ταυτοποιήθηκε αρχικά ως αιτιολογικός παράγοντας μιας επιδημίας γαστρεντερικής νόσου που μεταφέρθηκε μέσω του νερού από τους Kaplan και συν. το 1982. Η επιδημία επηρέασε 1.500 άτομα σε μια μικρή κοινότητα της Γεωργίας, με τα υψηλότερα ποσοστά ασθένειας να παρατηρούνται στις περιοχές που βρίσκονταν πλησιέστερα στις διασταυρώσεις των βιομηχανικών και δημοτικών συστημάτων ύδρευσης, όπου το βιομηχανικό νερό παρουσίαζε μόλυνση από κολοβακτηρίδια. Πολλαπλοί παράγοντες αυξάνουν τη μεταδοτικότητα του νοροϊού, όπως η ελάχιστη μολυσματική δόση που είναι απαραίτητη για τη μόλυνση (18-100 σωματίδια), η εκτεταμένη αποβολή του ιού μέσω της απέκκρισης κοπράνων από τα μολυσμένα άτομα ($>10^9$ σωματίδια/ml κοπράνων τις πρώτες ημέρες μετά τη μόλυνση) και τα αυξημένα ποσοστά μετάλλαξης και ανασυνδυασμού που οδηγούν σε αντιγονική ποικιλομορφία (Melhem et al., 2016).

Οι προαναφερθέντες παράγοντες, σε συνδυασμό με την περιβαλλοντική ανθεκτικότητά του (σταθερότητα του ιού στους 0-60 °C), τεκμηριώνουν την αυξημένη μεταδοτικότητά του (Robilotti, et. al., 2015). Ο νοροϊός ευθύνεται για το 18% (95% CI 17-20) όλων των περιπτώσεων οξείας γαστρεντερίτιδας. Παρά το γεγονός ότι τυπικά προκαλεί ήσσονος σημασίας ασθένεια, ο νοροϊός αυξάνει σημαντικά και αθροιστικά την επιβάρυνση του πληθυσμού (Nguyen et al., 2017). Ο νοροϊός είναι ο κυρίαρχος αιτιολογικός παράγοντας των επιδημιών γαστρεντερίτιδας σε κρουαζιερόπλοια. Το CDC, μέσω του Προγράμματος Υγιεινής Πλοίων, καταγράφει και εξετάζει περιστατικά γαστρεντερικών ασθενειών που αποδίδονται κυρίως στον νοροϊό σε κρουαζιερόπλοια σε εγχώριο και διεθνές επίπεδο (Cruise Ship Outbreak Updates | Vessel Sanitation Program | CDC). Η απόλυτη συχνότητα νοσηλείας και θνησιμότητας υποδηλώνει ότι ο νοροϊός προκαλεί σημαντική επιβάρυνση της δημόσιας υγείας (Ahmed et al., 2014).



Όπως φαίνεται στην εικόνα, στο πλαίσιο (α) απεικονίζεται η κατανομή των κρουσμάτων νοροϊού, ενώ στο πλαίσιο (β) απεικονίζονται οι πηγές αυτών των κρουσμάτων με βάση τα δεδομένα που συνέλεξαν τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων από 232 κρούσματα νοροϊού μεταξύ Ιουλίου 1997 και Ιουνίου 2000 (Karst, 2010).



Εικόνα 5 Κρούσματα νοροϊού (α) και πηγές (β) με βάση τα στοιχεία που συνέλεξαν τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων για 232 κρούσματα νοροϊού από τον Ιούλιο του 1997 έως τον Ιούνιο του 2000. Πηγή: Karst (2010).

1.9. Θεραπεία – Εμβόλια

Η θεραπεία του νοροϊού επικεντρώνεται κυρίως στη διαχείριση των συμπτωμάτων, καθώς δεν υπάρχει ειδικό αντιικό φάρμακο. Η ενυδάτωση είναι ζωτικής σημασίας για την αντιμετώπιση της απώλειας υγρών από τον εμετό και τη διάρροια- συνιστώνται διαλύματα επανυδάτωσης από το στόμα ή διανυγρή υγρά. Τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, όπως η λοπεραμίδη, μπορεί να βοηθήσουν στη διαχείριση της διάρροιας, αλλά είναι αναγκαία η συμβουλή από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Η ανάπαυση είναι απαραίτητη για την ανάρρωση (Velasquez et al., 2010).

Η έρευνα σχετικά με τα εμβόλια και τα αντιικά του νοροϊού έχει ενταθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία. Αυτό μπορεί να αποδοθεί, τουλάχιστον εν μέρει, στις βελτιωμένες τεχνικές παρακολούθησης, οι οποίες συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση του φορτίου της νόσου. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα δοκιμών για τη διερεύνηση της εξέλιξης της ανοσολογικής απόκρισης και της αποτελεσματικότητας των αναστολέων μικρών μορίων έχει επίσης διαδραματίσει ρόλο. Αν και δεν ήταν δυνατόν να καλλιεργηθούν αποτελεσματικά οι ανθρώπινοι νοροϊοί (HuNoVs) σε



αθάνατα κύτταρα, η δημιουργία ενός ρεπλικονίου νοροϊού κατέστησε δυνατή τη δημιουργία κυτταρικών σειρών που μπορούν να αναπαράγουν το RNA του ιού Norwalk. Αυτή η πρόοδος επέτρεψε τη δοκιμή πολυάριθμων μικρών χημικών αναστολέων σε εργαστηριακές συνθήκες. Η ταυτοποίηση του νοροϊού του ποντικού (MNV) διευκόλυνε τη μελέτη των ανοσολογικών αποκρίσεων στον νοροϊό και την αξιολόγηση των αναστολέων σε εργαστηριακές ρυθμίσεις και μοντέλα ζωντανών ζώων. Ο MNV είναι ικανός να πολλαπλασιάζεται αποτελεσματικά σε αθάνατα μακροφάγα κύτταρα και διαθέτει τόσο συστήματα αντίστροφης γενετικής όσο και μοντέλα μικρών ζώων για πειραματισμό (Vashist et al., 2009).

Ωστόσο, η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων έχει καθυστερήσει λόγω της αδυναμίας του HuNoV να πολλαπλασιάζεται σε κυτταροκαλλιέργεια, γεγονός που εμποδίζει τη χρήση δοκιμασιών εξουδετέρωσης του ιού για την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των αντισωματικών αποκρίσεων. Η πρόσφατη καθιέρωση μιας δοκιμασίας αποκλεισμού υποδοχέα, με την οποία εξετάζεται η ικανότητα των αντισωμάτων να εμποδίζουν την αλληλεπίδραση των ανασυνδυασμένων ιόμορφων σωματιδίων (VLP) του νοροϊού με διαλυτό HBGA, έχει αποδειχθεί κατάλληλη εναλλακτική λύση σε σχέση με τη δοκιμασία εξουδετέρωσης *in vitro* (Richardson et al., 2013).

Η ανάπτυξη εμβολίων κατά του νοροϊού έχει επίσης επηρεαστεί από το γεγονός ότι η ανοσολογική απόκριση στους HuNoVs δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Για παράδειγμα, η μόλυνση εθελοντών με τον ιό Norwalk δεν παρείχε μακροχρόνια προστασία έναντι επαναμόλυνσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα δεν είναι σε θέση να αναπτύξει μια ανθεκτική ανοσολογική απόκριση. Επιπλέον, λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας των στελεχών του νοροϊού, είναι πιθανό να είναι δύσκολο να δημιουργηθεί ένα εμβόλιο που θα προστατεύει από όλα τα στελέχη του ιού. Παρόλο που το κόστος ανάπτυξης ενός εμβολίου για τον HuNoV είναι υψηλό, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική εξοικονόμηση κόστους, έως και 2,1 εκατ. δολάρια ΗΠΑ για 4 χρόνια (Bartsch et al., 2012).

Παρά τις δυσκολίες, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τη σκοπιμότητα ενός εμβολίου κατά του νοροϊού. Η έκφραση της κύριας καψιδιακής πρωτεΐνης VP1 του νοροϊού σε ευκαρυωτικά κύτταρα οδηγεί στη συναρμολόγηση VLPs, τα οποία είναι αντιγονικά και μορφολογικά παρόμοια με τους εγγενείς νοροϊούς. Ο εμβολιασμός με VLPs του νοροϊού *in vivo* προκαλεί ισχυρές χυμικές και κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα που παράγονται κατά τη μόλυνση ή την ανοσοποίηση με VLPs είναι ικανά να εμποδίζουν τη σύνδεση των ιικών καψιδίων με τους υποδοχείς HBGA. Έχουν αναπτυχθεί συστήματα μεγάλης κλίμακας για την παραγωγή HuNoV VLPs, συμπεριλαμβανομένης της έκφρασής τους σε φυτά όπως ο καπνός και η πατάτα, τα οποία είναι ανοσογόνα σε ποντίκια (Herbst-Kralovetz et al., 2010; Atmar et al., 2011). Ανιχνεύθηκαν υψηλά επίπεδα ειδικών αντισωμάτων IgA έναντι του HuNoV, υποστηρίζοντας ότι αυτή η οδός εμβολιασμού προκαλεί ισχυρή προστασία του βλεννογόνου. Τα πλεονεκτήματα της ενδορρινικής χορήγησης περιλαμβάνουν την ευκολία χορήγησης και την ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων του βλεννογόνου, τα οποία διευκολύνουν την τοπική ανοσολογική απόκριση (Guerrero et al., 2001).



Μελέτες που χρησιμοποιούν ενδομυϊκή οδό εμβολιασμού σε χιμπατζήδες έχουν επίσης δείξει θετικά αποτελέσματα. Ζώα που εμβολιάστηκαν με VLPs του ιού Norwalk (GI) προστατεύθηκαν από επακόλουθη πρόκληση με τον ιό Norwalk, ενώ ζώα που εμβολιάστηκαν με VLPs από νοροϊό GII δεν προστατεύθηκαν. Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν την ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών δισθενών και ευρέως διασταυρούμενων εμβολίων (Bok et al., 2010).

1.10. Μέτρα ελέγχου και πρόληψη

Για την πρόληψη και αντιμετώπιση των νοροϊών, προτείνονται διάφορες μέθοδοι που επικεντρώνονται στον έλεγχο της μόλυνσης μέσω τροφίμων και στην υιοθέτηση βέλτιστων πρακτικών απολύμανσης. Η επεξεργασία τροφίμων, όπως τα δίθυρα μαλάκια, είναι κρίσιμη, καθώς αυτά καταναλώνονται συχνά ωμά και μπορούν να συσσωρεύσουν μεγάλες ποσότητες ιών λόγω του φιλτραρίσματος μολυσμένου νερού. Μελέτες έχουν δείξει ότι η απολύμανση υπό υψηλή πίεση (600 MPa) εξουδετερώνει αποτελεσματικά τη μολυσματικότητα των νοροϊών, χωρίς να επηρεάζει τη χημική σύνθεση των τροφίμων (Richards, 2012). Επιπλέον, η εφαρμογή πρωτοκόλλων υγιεινής, όπως ο καθαρισμός και η απολύμανση επιφανειών, είναι ζωτικής σημασίας για τη διακοπή της μετάδοσης του ιού μέσω επαφής ή μολυσμένων αντικειμένων (Kendall et al., 2013). Παράλληλα, απαιτούνται συνεχείς προσπάθειες για τη βελτίωση των μεθόδων ανίχνευσης και απολύμανσης, δεδομένου ότι τα υπάρχοντα συστήματα ενδέχεται να μην εξουδετερώνουν πλήρως τη μολυσματικότητα του ιού (Wang & Deng, 2012). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα ή εμβόλια για τη θεραπεία ή την πρόληψη της ανθρώπινης νόσου από νοροϊούς, παρά το σημαντικό οικονομικό κόστος και την υψηλή νοσηρότητα που προκαλούν αυτοί οι ιοί.

Συνήθως εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου για τον περιορισμό και την επιβράδυνση των κρουσμάτων νοροϊού, ιδίως σε κλειστά ή ημίκλειστα περιβάλλοντα, όπως νοσοκομεία, οίκοι ευγηρίας ή στρατιωτικές βάσεις. Οι συνήθεις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια μιας επιδημίας περιλαμβάνουν την καραντίνα των μολυσμένων ατόμων, την ενισχυμένη απολύμανση του περιβάλλοντος και την αυξημένη υγιεινή των χεριών (Lorpmann et al., 2012). Η τήρηση των μέτρων ελέγχου είναι συχνά προβληματική, καθώς σε μια μελέτη αναφέρθηκε συμμόρφωση του προσωπικού μόνο σε ποσοστό 73%. Ενώ τα μέτρα ελέγχου είναι σαφώς σημαντικά για τον περιορισμό μιας επιδημίας νοροϊού, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητάς τους και την εφαρμογή των κατάλληλων διαδικασιών σε κάθε περίπτωση (Rao et al., 2009).

Μια στρατηγική που διερευνάται επί του παρόντος είναι η χρήση γλυκοζυλιωμένων υδρογελών (Tan & Jiang, 2011). Πρόκειται για διασυνδεδεμένα πολυμερή που μπορούν να διογκωθούν σε πολλαπλάσιο μέγεθος από το αρχικό τους κατά την προσθήκη νερού. Η ενσωμάτωση αντιγόνων της ανθρώπινης ομάδας αίματος (HBGAs) στην υδρογέλη, τα οποία είναι οι υποδοχείς για τον HuNoV, επιτρέπει την παγίδευση των ιικών σωματιδίων. Οι HuNoV που είναι συνδεδεμένοι στην υδρογέλη διέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα και αποβάλλονται κανονικά. Μια πιο πρόσφατα προταθείσα προσέγγιση περιλαμβάνει την παθητική ανοσοποίηση με τη χορήγηση



αντισωμάτων κατά του ιού, που παρασκευάζονται σε αυγά κοτόπουλου (IgY) (Dai et al., 2012).

Χρειάζεται ένα ευρύ σύνολο συστάσεων για την πρόληψη και τον έλεγχο των κρουσμάτων νοροϊού, δεδομένων των διαφόρων τρόπων μετάδοσης με τους οποίους εξαπλώνεται ο νοροϊός και της έλλειψης μιας «μαγικής σφαίρας» για τον περιορισμό της μετάδοσης.

Για την πρόληψη του νοροϊού προτείνονται συγκεκριμένα μέτρα:

➤ *Δοκιμές και επεξεργασία τροφίμων*

Οι HuNoVs είναι μία από τις κύριες αιτίες τροφιμογενούς γαστρεντερίτιδας. Τα κρούσματα νοροϊών συνδέονται συχνά με δίθυρα οστρακοειδή, όπως τα στρείδια, ή με φρεσκομαγειρεμένα προϊόντα, όπως σαλάτες ή φρούτα, κυρίως λόγω μόλυνσης του νερού από μολυσμένα κόπρανα ή από μολυσμένο χειριστή τροφίμων (Kendall et al., 2013). Τα στρείδια είναι ιδιαίτερα προβληματικά, καθώς καταναλώνονται συχνά ωμά και φιλτράρουν και παγιδεύουν μεγάλο αριθμό σωματιδίων, συγκεντρώνοντας έτσι ιούς. Τα κρούσματα από μολυσμένα στρείδια εμφανίζουν διακριτή εποχικότητα και, ως εκ τούτου, είναι επιδεκτικά μέτρων ελέγχου, ανίχνευσης και πρόβλεψης (Wang & Deng, 2012).

Όσον αφορά τις μεθόδους απολύμανσης, η αδρανοποίηση υπό υψηλή πίεση (600 MPa) έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνει αποτελεσματικά τη μολυσματικότητα σε στρείδια που έχουν σπαρθεί με HuNoV, σύμφωνα με μελέτες εθελοντών, με το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται χημική επεξεργασία του τροφίμου (Richards, 2012). Έχουν επίσης δοκιμαστεί, με διαφορετικό βαθμό επιτυχίας, άλλες μέθοδοι, όπως η ακτινοβολία γ, η θερμική αδρανοποίηση, ο ατμός-υπέρηχος, η υπεριώδης ακτινοβολία, η απολύμανση με χλώριο ή όζον, και η ακτινοβολία με δέσμη ηλεκτρονίων. Ωστόσο, η συντριπτική πλειονότητα αυτών των μελετών έχει διεξαχθεί με υποκατάστατα του νοροϊού, όπως ο calicivirus της γάτας ή ο MNV, καθώς η δοκιμή των διαδικασιών απολύμανσης για τον HuNoV είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης διαθέσιμου συστήματος κυτταροκαλλιέργειας για την ανίχνευση τυχόν εναπομένουσας μολυσματικότητας (Richards, 2012).

➤ *Διαδικασίες υγιεινής και απολύμανσης*

Οι επιδημίες νοροϊού που μεταδίδονται μέσω τροφίμων συχνά προέρχονται από ένα μολυσμένο άτομο. Η εφαρμογή αποτελεσματικών πρωτοκόλλων πλυσίματος των χεριών είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη της μετάδοσης του νοροϊού και της μόλυνσης των τροφίμων. Ωστόσο, η επιλογή της κατάλληλης προσέγγισης είναι εξαιρετικά σημαντική (Park et al., 2010). Τα απολυμαντικά με βάση το αλκοόλ χρησιμοποιούνται όλο και πιο ευρέως σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης. Ωστόσο, ενδέχεται να μην είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά έναντι των νοροϊών. Ορισμένες αναφορές υποστηρίζουν μάλιστα ότι η χρήση αυτών των απολυμαντικών στα νοσοκομεία θα μπορούσε στην πραγματικότητα να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης κρουσμάτων νοροϊών. Παρ' όλα αυτά, προς το παρόν υπάρχει διαφωνία σχετικά με αυτό το θέμα. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του ιού είναι οι



καλές πρακτικές πλυσίματος των χεριών, οι οποίες μπορούν να ενισχυθούν περαιτέρω με τη χρήση απολυμαντικών με βάση το αλκοόλ στο πλαίσιο του πλυσίματος των χεριών (Edmonds et al., 2012).

Οι νοροϊοί μπορούν να επιβιώσουν σε μολυσμένες επιφάνειες για εκτεταμένο χρονικό διάστημα και να μεταδοθούν εύκολα μέσω αυτών. Ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας να διασφαλιστεί η αποτελεσματική απολύμανση των επιφανειών που έχουν μολυνθεί από νοροϊούς. Για απολύμανση στο σπίτι, το CDC συνιστά τη χρήση αραιών διαλυμάτων που περιέχουν υποχλωριώδες νάτριο, γνωστό και ως χλωρίνη. Έρευνες σχετικά με διάφορα πρωτόκολλα καθαρισμού σε νοσοκομεία έχουν δείξει ότι η χρήση απορρυπαντικού μόνο δεν είναι επαρκής. Ωστόσο, ο συνδυασμός απορρυπαντικού και χλωρίνης μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματικός. Επίσης, διεξάγονται έρευνες για την αξιολόγηση πρόσθετων μεθόδων, όπως η χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου για απολύμανση μεγάλων χώρων μετά από καταγεγραμμένα κρούσματα. Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αν και η αποτελεσματικότητά τους έχει αξιολογηθεί μέχρι στιγμής μόνο έναντι υποκατάστατων ιών παρόμοιων με τον HuNoV (Bentley et al., 2012).

Σε γενικές γραμμές, η τήρηση της υγιεινής των χεριών θα πρέπει να προωθείται ενεργά μεταξύ του προσωπικού υγειονομικής περίθαλψης, των ασθενών και των επισκεπτών σε χώρους περίθαλψης ασθενών που πλήττονται από κρούσματα γαστρεντερίτιδας από νοροϊό. Κατά τη διάρκεια επιδημιών, τα χέρια πρέπει να πλένονται με σαπούνι και τρεχούμενο νερό για τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα μετά την παροχή φροντίδας σε ασθενείς με υποψία ή επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Δεδομένα από διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτή η μέθοδος υγιεινής των χεριών αποτελεί αποτελεσματική παρέμβαση για τη μείωση του κινδύνου νοροϊού (Cheng, et. al., 2011). Παρά την ευρεία χρήση, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των απολυμαντικών χεριών με βάση το οινόπνευμα για τον νοροϊό (Bolton et al., 2012). Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια κρουσμάτων, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως συμπλήρωμα του πλυσίματος των χεριών. Η αερολυματοποίηση των νοροϊών και η στενή, άμεση επαφή με ένα μολυσμένο άτομο συμβάλλουν στον υψηλό κίνδυνο μετάδοσης (Harris et al., 2013).

Εξειδικευμένα πρωτόκολλα καθαρισμού και απολύμανσης μπορούν να περιορίσουν και να μειώσουν τον κίνδυνο εξάπλωσης του νοροϊού (Park & Sobsey, 2011). Αυτό περιλαμβάνει την αύξηση της συχνότητας του καθαρισμού και την απόδοση μεγαλύτερης προσοχής στις περιοχές με μεγάλη κυκλοφορία και στις επιφάνειες που αγγίζονται συχνά, συμπεριλαμβανομένων, για παράδειγμα, των χειρολαβών των θυρών και των τηλεφώνων. Η απομόνωση, η ομαδοποίηση (ομαδοποίηση ασθενών βάσει συμπτωμάτων) και ο αποκλεισμός του συμπτωματικού προσωπικού, των ασθενών και των επισκεπτών αποτελούν μια άλλη κατηγορία συνιστώμενων στρατηγικών για τον έλεγχο των λοιμώξεων (Party, 2012). Οι στρατηγικές αυτές μπορούν να αποτρέψουν το ποσό της δευτερογενούς μετάδοσης και να μειώσουν τη διάρκεια της επιδημίας (Illingworth et al., 2011).

Ένα κοινό θέμα σε αρκετές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές είναι η αξία μιας οργανωτικής δομής σε ένα ίδρυμα υγειονομικής περίθαλψης που είναι ικανή να παρέχει



έγκαιρη ανταπόκριση σε κρούσματα. Ένα τμήμα που είναι υπεύθυνο για τον εντοπισμό και την εφαρμογή των συστάσεων μπορεί να εξορθολογήσει την έναρξη των πρωτοκόλλων και των μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων (Sydnor & Perl, 2011). Η αναφορά των κρουσμάτων νοροϊού από τα ιδρύματα υγειονομικής περίθαλψης στις αρμόδιες αρχές δημόσιας υγείας μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο των κρουσμάτων και, τελικά, μέσω της συλλογής δεδομένων επιτήρησης, να παράσχει στοιχεία που υποστηρίζουν συγκεκριμένες δράσεις (Hall, et. al., 2011).

Οι τροφιμογενείς εστίες οφείλονται σε διάφορα σημεία μόλυνσης, δηλαδή κατά την παραγωγή, την επεξεργασία, την προετοιμασία ή την εξυπηρέτηση. Οι μολυσμένοι χειριστές τροφίμων που μολύνουν τα έτοιμα προς κατανάλωση τρόφιμα είναι η πιο κοινή πηγή των τροφιμογενών κρουσμάτων νοροϊού (Hall, et. al., 2011). Τα φυλλώδη λαχανικά, τα φρούτα και τα οστρακοειδή, τα οποία καταναλώνονται συνήθως ωμά ή όχι επαρκώς μαγειρεμένα, είναι τα είδη διατροφής που αναφέρονται συχνότερα ως αιτία επιδημιών νοροϊού. Ο προσδιορισμός του κατά πόσον τα τρόφιμα είναι η αιτία της επιδημίας όσο το δυνατόν νωρίτερα μπορεί να διευκολύνει την απόσυρση των εμπλεκόμενων τροφίμων ή τον αποκλεισμό των μολυσμένων χειριστών τροφίμων, περιορίζοντας έτσι τόσο την πρωτογενή έκθεση σε τρόφιμα όσο και τη δευτερογενή εξάπλωση της λοίμωξης από νοροϊό (Australia, 2010). Τα μολυσμένα τρόφιμα και τα εκτεθειμένα σκεύη θα πρέπει να απομακρύνονται και να απολυμαίνονται κατ'τάλληλα, όπως και οι μολυσμένοι κοινόχρηστοι χώροι, όπως οι τραπεζαρίες (Bitler, et al., 2013). Η μολυσματικότητα του νοροϊού εκτός του ανθρώπινου ξενιστή επηρεάζεται από τα εγγενή χαρακτηριστικά του ιού, όπως οι φυσικοχημικές ιδιότητες (αντοχή στη θερμότητα και την ξήρανση) και τα εξωγενή χαρακτηριστικά (τύποι επιφανειών). Ο ιός Norwalk που είχε σπαρθεί σε υπόγεια ύδατα για τουλάχιστον 61 ημέρες εξακολουθούσε να είναι ικανός να μολύνει ανθρώπινους εθελοντές (Seitz et al., 2011). Αν και οι άνθρωποι νοροϊοί δεν μπορούν ακόμη να καλλιεργηθούν *in vitro*, καλλιεργήσιμοι ιοί, δηλαδή ο κοιλιάγος MS2 (MS2), ο νοροϊός του ποντικού (MNV) και ο calicivirus της γάτας (FCV), έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για την αξιολόγηση της χρήσης των φυσικοχημικών ικανοτήτων για την πρόβλεψη της μολυσματικότητας των ανθρώπινων νοροϊών (Wobus et al., 2006). Τέτοιες μελέτες που βασίζονται σε υποκατάστατα έχουν εκτιμήσει ότι ο ανθρώπινος νοροϊός θα μπορούσε να παραμείνει δυνητικά μολυσματικός σε κατεψυγμένα τρόφιμα (μικρότερα ή ίσα με -20°C), σε τρόφιμα που βρίσκονται στο ψυγείο ($\leq 10^{\circ}\text{C}$) και σε φομίτες για έως και 6 μήνες, έως και 7 ημέρες, και ≥ 7 ημέρες, αντίστοιχα. Η ανθεκτική σταθερότητα ($< 1 \log_{10}$ απώλειας μολυσματικότητας για 1 ώρα επαφής) του ιού στα χέρια καταδείχθηκε επίσης σε μια *in vivo* μελέτη με τον FCV και τον MNV. Επιπλέον, ο νοροϊός μπορεί εύκολα να μεταφερθεί μεταξύ των χεριών και των επιφανειών μέσω της περιστασιακής επαφής, γεγονός που πιθανώς συμβάλλει στην εξάπλωση του νοροϊού στην κοινότητα (Kotwal & Cannon, 2014; Weber et al., 2010).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Νοροϊός σε πηγές ύδρευσης



2.1. Πηγές ύδρευσης

Οι πηγές νερού είναι απαραίτητες για την παροχή πόσιμου νερού για κατανάλωση, καθώς και για βιομηχανική και γεωργική χρήση. Αυτές οι πηγές μπορούν να ταξινομηθούν ως άμεσες ή έμμεσες, ανάλογα με το αν το νερό είναι άμεσα χρησιμοποιήσιμο ή αν χρειάζεται επεξεργασία πριν από την κατανάλωση (Shaheed et al., 2014):

- Τα ποτάμια αποτελούν ζωτικής σημασίας πηγή νερού. Η ποιότητα του νερού των ποταμών μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με πολλούς παράγοντες, όπως τα επίπεδα ρύπανσης και η παρακείμενη χρήση γης. Επομένως, η εποπτεία και η διαχείριση είναι απαραίτητες για να διασφαλιστεί ότι οι ποταμοί συνεχίζουν να παρέχουν αξιόπιστο πόσιμο νερό.
- Οι λίμνες αποτελούν σημαντική πηγή γλυκού νερού. Η ποιότητά τους επηρεάζεται σημαντικά από τους ποταμούς που τις τροφοδοτούν και το περιβάλλον τους.
- Τα υπόγεια ύδατα είναι ζωτική πηγή νερού, με φυσική αλλά και ανθρωπογενή προέλευση. Περίπου το 50% των κατακρημνισμάτων, όπως η βροχή, το χιόνι και το χαλάζι, απορροφάται από το έδαφος και συγκρατείται σε υπόγειους υδροφορείς. Αυτοί οι υδροφόροι ορίζοντες μπορούν να παρέχουν συνεχή παροχή νερού, συνήθως απαιτώντας λιγότερη επεξεργασία σε σχέση με τις επιφανειακές πηγές. Ωστόσο, τα υπόγεια ύδατα είναι ευάλωτα στη μόλυνση από επιφανειακές δραστηριότητες, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη σχολαστική διαχείριση για τη διατήρηση της καθαρότητάς τους.

2.2. Υδατογενείς λοιμώξεις

Η διασφάλιση της ποιότητας του νερού αποτελεί κρίσιμη πολιτική προτεραιότητα παγκοσμίως, καθώς η δημόσια υγεία και η ασφάλεια των υδάτων απειλούνται από ασθένειες που μεταδίδονται μέσω του νερού. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα παραγόντων, όπως ιούς, βακτήρια, πρωτόζωα και μύκητες, που μπορούν να επηρεάσουν άλλους οργανισμούς άμεσα ή έμμεσα και είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση διαφόρων υδατογενών ασθενειών (Kazushi Motomura et al., 2010). Οι παράγοντες αυτοί έχουν τη δυνατότητα να μολύνουν άμεσα άλλους οργανισμούς ή να τους επηρεάσουν έμμεσα μέσω περιβαλλοντικών φορέων. Όταν εισάγονται σε συστήματα νερού, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί αποτελούν μείζον θέμα δημόσιας υγείας, καθώς μπορούν να προκαλέσουν πολυάριθμες ασθένειες που μεταδίδονται με το νερό (Miura et al., 2018). Οι ασθένειες αυτές επηρεάζουν πληθυσμούς σε παγκόσμιο επίπεδο, ιδίως σε περιοχές με ανεπαρκείς εγκαταστάσεις υγιεινής και επεξεργασίας νερού. Το μολυσμένο νερό χρησιμεύει ως κοινό μέσο για την εξάπλωση των παθογόνων μικροοργανισμών, οδηγώντας σε ασθένειες. Η αποτελεσματική διαχείριση και επεξεργασία του νερού είναι ουσιώδους σημασίας για τον μετριασμό αυτών των κινδύνων. Αν και το νερό που έχει μολυνθεί από κόπρανα αποτελεί έναν από τους κύριους τρόπους μετάδοσης παθογόνων (Ashbolt, 2015), οι υδατογενείς ιοί σχετίζονται επίσης στενά με τις υδατογενείς ασθένειες σε παγκόσμιο



επίπεδο (Grabow, 2007). Το παγκόσμιο περιβάλλον μεταβάλλεται ραγδαία λόγω ανθρωπογενών δραστηριοτήτων, όπως η αύξηση του πληθυσμού, η αστικοποίηση, η οικονομική ανάπτυξη και η χρήση φυσικών πόρων (Crimmins et al., 2016). Η κλιματική αλλαγή έχει επιταχύνει αυτές τις αλλαγές, επηρεάζοντας άμεσα και έμμεσα τα οικοσυστήματα που στηρίζουν τη ζωή (Blunden & Arndt, 2016).

Το νερό και οι ακραίες συνθήκες του επηρεάζουν όλες τις πτυχές της ζωής, συμπεριλαμβανομένης της ανθρώπινης υγείας, της διαθεσιμότητας τροφίμων, της ανθεκτικότητας των υποδομών και της παραγωγής ενέργειας. Ο ρόλος των κλιματικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην εξάπλωση μολυσματικών ασθενειών έχει αναλυθεί (Hay et al., 2002). Είναι προφανές ότι οι ασθένειες που σχετίζονται με το κλίμα, συμπεριλαμβανομένων των υδατογενών, επηρεάζονται έντονα από τις περιβαλλοντικές μεταβλητές (Wu et al., 2017).

Οι υδατογενείς λοιμώξεις μπορούν να μεταδοθούν κυρίως με (Moe, 2007):

- την άμεση επαφή με το νερό,
- την κατανάλωση μολυσμένου νερού,
- την εισπνοή αερολύματος (υδατοσταγονίδια) και
- την εισρόφιση μολυσμένου νερού.

Κατά τον Bradley, et. al., (2002) οι υδατογενείς λοιμώξεις που οφείλονται στο πόσιμο νερό είναι δυνατόν να ταξινομηθούν ως εξής:

- Υδατογενή νοσήματα που οφείλονται στην κατανάλωση του νερού ως ποσίου (χολέρα, τυφοειδής πυρετός, κρυπτοσπορίδιο κλπ.)
- Υδατογενή νοσήματα που προκύπτουν από μη επαρκή ποσότητα νερού (επιπεφυκτίτιδες, τράχωμα, γαστρεντερίτιδες κλπ.)
- Υδατογενή νοσήματα από μικροοργανισμούς με το νερό να παίζει σημαντικό ρόλο στον κύκλο ζωής τους (σχιστοσωμίαση, δρακοντίαση)
- Υδατογενή νοσήματα που οφείλονται σε έντομα με εκκόλαψη στο νερό ή που τσιμπούν κοντά σε συλλογές νερού (κίτρινος πυρετός, φιλαρίαση, ελονοσία κ.α.)

Ανάλογα με την πύλη εισόδου που ο παθογόνος μικροοργανισμός, που υπάρχει μέσα στο νερό, εισέρχεται στον οργανισμό και μπορεί να προκαλέσει νόσο, μπορούμε να διαχωρίσουμε τις υδατογενείς λοιμώξεις στις παρακάτω κατηγορίες (Bayram, et. al., 2011):

- Με πύλη εισόδου το γαστρεντερικό
- Με πύλη εισόδου το δέρμα και τους επιπεφυκότες (κύρια με την επαφή τους με τα νερά αναψυχής είτε πρόκειται για φυσικά, είτε για νερά σε τεχνητό περιβάλλον)
- Με πύλη εισόδου το αναπνευστικό (λεγεωνέλλα, άτυπα μυκοβακτηρίδια κ.α.)

Κρούσματα υδατογενών ασθενειών έχουν καταγραφεί παγκοσμίως, και η πραγματική τους επίπτωση είναι πιθανό να έχει υποεκτιμηθεί (Leclerc et al., 2002). Για την επίτευξη των στόχων της δημόσιας υγείας και της βιώσιμης ανάπτυξης, είναι



απαραίτητη η θέσπιση στρατηγικών διαχείρισης και η συνεχής παρακολούθηση των υδάτινων πόρων με δοκιμές για πιθανή μόλυνση. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει κατατάξει τους υδατογενείς ιούς ως «μέτριας έως υψηλής σημασίας για την ανθρώπινη υγεία» (WHO, 2017). Ο κατάλογος περιλαμβάνει αδενοϊούς (AdVs), εντεροϊούς (EVs), όπως οι κοξακινοϊοί και οι πολιοϊοί (PVs), τους ιούς της ηπατίτιδας Α (HAV) και Ε (HEV), ροταϊούς (RoV), αστροϊούς (AstV) και νοροϊούς (NoV). Οι λοιμώξεις από νοροϊούς είναι μια σημαντική αιτία γαστρεντερίτιδας, με παγκόσμια και συχνή εμφάνιση (de Graaf et al., 2016).

Το νερό μπορεί να λειτουργήσει ως δεξαμενή για τη μετάδοση ασθενειών. Η μόλυνση συμβαίνει κυρίως μέσω των λυμάτων που περιέχουν εντερικές λοιμώξεις. Οι νοροϊοί, γνωστοί και ως ιοί Norwalk, προκαλούν γαστρεντερίτιδα σε ανθρώπους κάθε ηλικίας. Η σημασία των νοροϊών αναδείχθηκε πλήρως μόνο τη δεκαετία του 1990, όταν αναπτύχθηκαν συγκεκριμένες διαγνωστικές μέθοδοι. Πέρα από τις τοπικές επιδημίες που μεταδίδονται μέσω άμεσης επαφής, έχουν υπάρξει και περιοδικές επιδημίες από μολυσμένα τρόφιμα (Koopmans et al., 2002). Οι Mead et al. (1999) εκτίμησαν ότι οι νοροϊοί έχουν σημαντική επιρροή στις τροφιμογενείς και υδατογενείς επιδημίες. Πολλά κρούσματα έχουν συνδεθεί με την κατανάλωση μολυσμένου νερού (Blackburn et al., 2004), με την πρώτη αναφορά για μόλυνση από νοροϊούς σε πηγές νερού να γίνεται το 1997 (Beller, 1997). Η αλυσιδωτή αντίδραση αντίστροφης μεταγραφάσης-πολυμεράσης (RT-PCR) προσφέρει μια εξαιρετικά ευαίσθητη και ειδική μέθοδο για την ταυτοποίηση αυτών των ιών. Η ανάλυση αλληλουχίας είναι αξιόπιστη για την ανίχνευση της προέλευσης των κρουσμάτων, ειδικά εκείνων που προκαλούνται από νοροϊούς (Vinjé et al., 2003). Ο εντοπισμός επιδημιών που προέρχονται από νοροϊούς μπορεί να είναι δύσκολος, καθώς οι ασθένειες που οφείλονται σε νοροϊούς είναι συχνά διαδεδομένες και μπορεί να μην προκαλούν μεγάλα κρούσματα όταν ο βαθμός μόλυνσης είναι χαμηλός. Συνήθως, απαιτείται μια σημαντική επιδημία για να αναγνωριστεί το νερό ως πιθανή πηγή μόλυνσης από τους επαγγελματίες της υγείας και τις αρχές (Kukkula et al., 1999).

Πολλές χώρες δεν διαθέτουν συστηματική ιολογική έρευνα σε περιβαλλοντικά δείγματα, με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση των υδατογενών επιδημιών. Προηγούμενες μελέτες (Maunula 2007, Maunula et al. 2005) έχουν ήδη δημοσιεύσει ανασκοπήσεις σχετικά με τις υδατογενείς επιδημίες που προκαλούνται από νοροϊούς. Ωστόσο, πρόσφατα αυξήθηκε ο αριθμός των αναφορών σχετικά με τις υδατογενείς γαστρεντερίτιδες από νοροϊό.

2.2.1. Μετάδοση υδατογενών λοιμώξεων

Οι υδατογενείς ασθένειες χαρακτηρίζονται από την ευρεία μετάδοσή τους, πλήττουν ευαίσθητους πληθυσμούς, όπως τα μικρά παιδιά και οι ηλικιωμένοι, και συχνά προέρχονται από μια μοναδική σημειακή πηγή, οδηγώντας σε ραγδαία επιδημικά ξεσπάσματα (Bayram, et. al., 2011). Η μετάδοση των υδατογενών λοιμώξεων επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως: α) παράγοντες που σχετίζονται με τον μικροοργανισμό, που περιλαμβάνουν την ικανότητα του μικροοργανισμού να επιβιώνει και να πολλαπλασιάζεται στο περιβάλλον, τη διάρκεια που απαιτείται για να



γίνουν οι μικροοργανισμοί μολυσματικοί και τη μολυσματική δόση- και β) παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή, οι οποίοι αφορούν την ανοσολογική ικανότητα, τη διατροφή, την κατάσταση της υγείας, την ηλικία, το φύλο και την προσωπική υγεία. Είναι σκόπιμο να καταγράφονται και να παρακολουθούνται τόσο τα επιδημιολογικά δεδομένα όσο και οι ιστορικές πληροφορίες σχετικά με το σύστημα ύδρευσης για την επιτήρηση και εποπτεία των υδατογενών επιδημιών, καταγράφοντας συγκεκριμένα τις παρατηρούμενες επιδημίες και τυχόν βλάβες ή διαρροές εντός του δικτύου. Η τεκμηρίωση των συστημάτων ύδρευσης και αποχέτευσης είναι επίσης επωφελής (Moe, 2007).

2.3. Υδατογενείς επιδημίες

Οι υδατογενείς ασθένειες, οι οποίες μεταδίδονται μέσω του πόσιμου νερού, μπορεί να εκδηλώνονται ως μεμονωμένα σπάνια κρούσματα- ωστόσο, τις περισσότερες φορές παρουσιάζονται ως εκτεταμένες επιδημίες, που επηρεάζουν πολλά άτομα ταυτόχρονα. Για να χαρακτηριστεί μια επιδημία ως υδατογενής, πρέπει να πληροί δύο βασικές προϋποθέσεις (Bayram, et. al., 2011):

- ✓ η παρουσία δύο ή περισσότερων ατόμων με παρόμοια συμπτωματολογία μετά την κατάποση πόσιμου νερού και
- ✓ τα επιδημιολογικά και εργαστηριακά δεδομένα να στηρίζουν την υπόθεση ότι το νερό είναι η πιθανή πηγή του νοσήματος.

Οι υδατογενείς ασθένειες που προκαλούνται από μικροβιακούς οργανισμούς στο πόσιμο νερό, ανεξαρτήτως της ποσότητας τους, συχνά εξελίσσονται σε επιδημίες, με την εξάπλωσή τους να εξαρτάται από κλιματικούς παράγοντες. Επιπλέον, εξαρτώνται από την ωρίμανση του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος και τη συνολική κλινική κατάσταση της υγείας. Εάν οι ιοί είναι ανθεκτικοί και η επιδημία επιμένει να πολλαπλασιάζεται μεταξύ των ανθρώπων, η δευτερογενής μετάδοση είναι αναπόφευκτη.

Τα κρούσματα μπορεί να προκύψουν είτε από την άμεση κατανάλωση νερού ή πάγου είτε από τη συμμετοχή σε δραστηριότητες αναψυχής που σχετίζονται με το νερό. Ο νοροϊός μπορεί να είναι η μοναδική αιτία αυτών των κρουσμάτων ή μπορεί να υπάρχει μαζί με άλλους εντερικούς ιούς. Οι υδατογενείς επιδημίες, σημειώθηκαν σε διάφορες περιοχές του κόσμου από το 1977 έως το 2007.

Οι νοροϊοί έχουν παγκόσμια εξάπλωση, με αποτέλεσμα να εκδηλώνονται υδατογενείς επιδημίες σε όλες τις περιοχές. Στα υπανάπτυκτα έθνη, υπάρχουν ελάχιστες αναφορές αυτών των κρουσμάτων, καθώς η νόσος είναι πολύ ήπια και οι προσπάθειες επιτήρησης επικεντρώνονται σε ιούς που προκαλούν πιο σοβαρά συμπτώματα. Η εμφάνιση υδατογενών κρουσμάτων εξαρτάται από την παροχή νερού και την αποτελεσματικότητα του συστήματος καθαρισμού. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει συστηματική προσέγγιση σε καμία χώρα για την έρευνα και την ανίχνευση των NoVs σε περιβαλλοντικά δείγματα, με αποτέλεσμα την έλλειψη δεδομένων σχετικά με την υική μόλυνση. Υπάρχουν περισσότερες από 30 τεκμηριωμένες αναφορές στην αγγλική βιβλιογραφία για υδατογενείς επιδημίες NoV μεταξύ 1977 και 2006 (Blevins, et. al.,



2004- Galloway et al., 2006), μαζί με ολοκληρωμένες εκθέσεις επιτήρησης (Maunula et al., 2005). Οι 32 αναφορές περιστατικών, που εκτείνονται από το 1978 έως το 2005, καταγράφουν κυρίως κρούσματα στη Βόρεια Αμερική (δέκα κρούσματα) και την Ευρώπη (οκτώ κρούσματα), με σημαντικό αριθμό κρουσμάτων στις σκανδιναβικές χώρες (επτά κρούσματα). Οι αναφορές αυτές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των υδατογενών επιδημιών που προκαλούνται από Norovirus (NoV). Η συχνότητα των ξεσπασμάτων σε αυτό το υλικό ήταν περίπου η ίδια σε ετήσια και μηνιαία βάση (Doyle et al., 2004).

Τα υδατογενή ξεσπάσματα του Norovirus καταγράφηκαν ως κοινοτικές επιδημίες σε επτά περιπτώσεις, οι οποίες συχνά συνέβαιναν σε μια μικρή πόλη με πληθυσμό μερικών χιλιάδων κατοίκων. Σύμφωνα με τους Brown και συν. (2001), δημοσιεύσεις έχουν επίσης τεκμηριώσει επιδημίες ασθενειών που συνδέονταν με τουριστικούς προορισμούς, όπως τουριστικά σαλόνια, χιονοδρομικά κέντρα, ξενοδοχεία θερέτρων και καταφύγια για snowmobile. Τα υδατογενή κρούσματα /λοιμώξεις του νοροϊού συνδέθηκαν με διάφορες δραστηριότητες αναψυχής, όπως η επίσκεψη σε πάρκα αναψυχής, πάρκα τροχόσπιτων, πισίνες, η ενασχόληση με κανό και η κατασκήνωση, καθώς και κατά τη διάρκεια ταξιδιών, συμπεριλαμβανομένων των διαμονών σε ξενοδοχεία, των ταξιδιών με λεωφορεία και των κρουαζιερόπλοιων (Gallimore, et. al., 2003). Τα άτομα μπορούν να προσβληθούν από τον NoV με την κατάποση ή την έκθεση σε μολυσμένο νερό, με τον τελευταίο τρόπο μετάδοσης να παρατηρείται συχνά στα παιδιά. Έχουν υπάρξει περιπτώσεις επιδημιών μεγαλύτερης κλίμακας, που εκτείνονται ακόμη και σε πολλές πολιτείες, όπου εργοστάσια έχουν μολύνει ακούσια τα προϊόντα τους, όπως κρέμες ή φαγώσιμο πάγο. Κατά συνέπεια, το νερό που έχει μολυνθεί μπορεί να υπάρχει στο υπόβαθρο πολυάριθμων τροφιμογενών επιδημιών NoV (Carrique-Mas et al., 2003).

Η διαρροή λυμάτων που φιλοξενούν NoVs χρησιμεύει συχνά ως καταλύτης για την έναρξη μιας υδατογενούς επιδημίας. Η συντήρηση των σηπτικών δεξαμενών και των συστημάτων αποχέτευσης συχνά παραμελείται έως ότου προκύψει κάποιο περιστατικό. Ένα παράδειγμα συνέβη στις Ηνωμένες Πολιτείες όπου απόβλητα από την εγκατάσταση επεξεργασίας λυμάτων ενός θέρετρου διέρρευσαν μέσω ρωγμών στο υποκείμενο πέτρωμα και εισήλθαν στο βαθύ πηγάδι του θέρετρου χωρίς κατάλληλο φιλτράρισμα (Maunula et al., 2004). Η μόλυνση των επιφανειακών υδάτων μπορεί να συνδεθεί με έντονες βροχοπτώσεις που οδηγούν σε προσωρινές πλημμύρες, μολύνοντας έτσι την παροχή πόσιμου νερού. Μια συχνή αιτία φαίνεται να είναι η διακοπή της διαδικασίας χλωρίωσης, η οποία συχνά προκαλείται από φραγμένο σωλήνα παροχής χλωρίου ή από ανεπαρκή χλωρίωση λόγω προβλημάτων που σχετίζονται με τη γεύση. Τα υπόγεια ύδατα είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε καταστάσεις μόλυνσης, καθώς συνήθως στερούνται επεξεργασίας χλωρίωσης. Διάφορα προβλήματα του συστήματος ύδρευσης, όπως βλάβες αντλιών ή θραύση σωλήνων, ενδέχεται να οδηγήσουν σε επιδημίες (Nygård et al., 2003).

Η πιθανότητα εμφάνισης υδατογενών κρουσμάτων νοροϊών αυξάνεται καθώς η περίοδος επιδημίας του NoV πλησιάζει στο τέλος της. Οι επιδημίες που συμβαίνουν εκτός της συνήθους εποχής έχουν συμβεί επειδή οι ιοί είναι σε θέση να επιβιώνουν για



μεγάλο χρονικό διάστημα στο περιβάλλον, ιδίως στα υπόγεια ύδατα. Οι δυσμενείς καιρικές συνθήκες μπορούν περιστασιακά να εμποδίσουν την αποτελεσματικότητα των διαδικασιών καθαρισμού του νερού ή των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων. Οι έντονες βροχοπτώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε πλημμύρισμα των εγκαταστάσεων επεξεργασίας λυμάτων, επιτρέποντας την απόρριψη μολυσμένου νερού στα ποτάμια (Doyle et al., 2004). Σε περιοχές που χαρακτηρίζονται από έντονα χειμερινά κλίματα, το δίκτυο διανομής νερού υφίσταται πιέσεις ως αποτέλεσμα του παγώματος και της απόψυξης του εδάφους (Katayama et al., 2004).

από το 1977 έως το 2006 αναφέρθηκαν συνολικά είκοσι πέντε περιπτώσεις κρουσμάτων νοροϊού σε ύδατα αναψυχής, που έλαβαν χώρα. Τα κρούσματα παρατηρήθηκαν σε ένα ευρύ φάσμα υδάτινων περιβαλλόντων αναψυχής. Οι πισίνες συσχετίστηκαν με επτά κρούσματα, αντιπροσωπεύοντας το 28% του συνόλου. Οι λίμνες ήταν υπεύθυνες για 14 κρούσματα, αποτελώντας το 56% του συνόλου. Δύο κρούσματα, ή το 8%, προκλήθηκαν από ποτάμια, ενώ από ένα συνδέθηκε με ένα σιντριβάνι αναψυχής και μια θερμή πηγή. Αρκετά κρούσματα νοροϊού που μεταδίδονται από το νερό ή από μολυσμένα αντικείμενα προκύπτουν λόγω ανεπαρκούς υγιεινής και ανεπαρκούς απολύμανσης του πόσιμου νερού (Isakbaeva et al., 2005).

Επιπλέον, οι επιδημίες αυτές συχνά εξελίσσονται σε πυκνοκατοικημένα περιβάλλοντα, όπως κρουαζιερόπλοια, καταφύγια έκτακτης ανάγκης (Yee et al. 2007), ή σε άλλες πολυσύχναστες και ανθυγιεινές τοποθεσίες. Λόγω της απουσίας δυνατοτήτων κυτταροκαλλιέργειας, οι ερευνητές των επιδημιών βασίστηκαν στην κλινική διάγνωση με τη χρήση τεχνικών ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων για τον νοροϊό ή άλλους συναφείς ιούς. Το 1993, τα Κέντρα Ελέγχου Ασθενειών των Ηνωμένων Πολιτειών εφάρμοσαν την RT-PCR ως τυποποιημένη μέθοδο για τη διενέργεια εξετάσεων. Στη συνέχεια, τα εργαστήρια δημόσιας υγείας σε όλες τις Ηνωμένες Πολιτείες εφάρμοσαν αυτή την τεχνική δοκιμών. Ως αποτέλεσμα, οι αναφορές κρουσμάτων νοροϊού παρέμειναν σπάνιες μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1990, παρά την πιθανότητα ότι πολλά κρούσματα είχαν συμβεί αλλά περνούσαν απαρατήρητα πριν από την ανάπτυξη της γρήγορης, απλής και ειδικής εξέτασης. Ταυτόχρονα, τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της εμφάνισης κρουσμάτων νοροϊού (CDC 2003), και αυτό θα μπορούσε να είναι μια πραγματική αύξηση που δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την αύξηση των εξετάσεων (Yoder, et. al., 2008).

Οι περισσότεροι άνθρωποι σε όλο τον κόσμο βασίζονται στα φυσικά ύδατα ως κύρια πηγή πόσιμου νερού. Ωστόσο, τα νερά αυτά αποτελούν επίσης σημαντικό μέσο εξάπλωσης πολλών υδατογενών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων ιικών παθογόνων όπως ο HNoV. Ο HNoV αναγνωρίζεται ευρέως ως συχνή αιτία οξείας γαστρεντερίτιδας και ευθύνεται για σημαντικό αριθμό θανάτων και ασθενειών παγκοσμίως (Qi et al., 2018). Η εμφάνιση αυτού του ιού στο υδάτινο περιβάλλον επηρεάζεται από τις ανθρώπινες δραστηριότητες, με αποτέλεσμα να απαιτείται τακτική παρακολούθηση των υδάτινων πηγών και προληπτική διαχείριση για την πρόληψη της μόλυνσης από λύματα (Kim et al., 2016). Ο HNoV είναι η κύρια αιτία της εξαιρετικά μεταδοτικής ιογενούς γαστρεντερίτιδας, με αποτέλεσμα σποραδικές και ξαφνικές εστίες που επηρεάζουν άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων. Είναι υπεύθυνος για



περισσότερους από 200.000 θανάτους ετησίως, ενώ περίπου 700 εκατομμύρια λοιμώξεις συμβαίνουν παγκοσμίως κάθε χρόνο (Todd and Tripp, 2020).

Η πλειονότητα των τεκμηριωμένων θαλάσσιων υδάτινων πηγών που μολύνθηκαν από τον HNoV συνδέθηκε ή προκλήθηκε από μολυσμένα θαλασσινά, τα οποία συχνά λαμβάνονται από εκβολές ποταμών και παράκτιες περιοχές που δέχονται ροές ποταμών με λύματα. Τα θαλάσσια και ποτάμια ύδατα μπορούν να χρησιμεύσουν ως σημαντικές δεξαμενές και φορείς για την εξάπλωση των HNoV (Boonchan et al., 2017). Προηγούμενες μετα-αναλύσεις σχετικά με τους HNoV στη γαστρεντερίτιδα έχουν αναφέρει ένα συνδυασμένο ποσοστό επιπολασμού 15-18% (Ahmed et al., 2014- Phan et al., 2017) και ένα συνδυασμένο ποσοστό επιπολασμού ασυμπτωματικής λοίμωξης από νοροϊούς 7% (Qi et al., 2018).

Η αυξημένη συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης HNoV με βάση την πηγή νερού μπορεί να υποδεικνύει πιθανή εμπλοκή των φυσικών υδάτων στη διευκόλυνση τόσο της ασυμπτωματικής όσο και της συμπτωματικής μόλυνσης από νοροϊό μέσω της άμεσης επαφής ή της κατανάλωσης μη επεξεργασμένων φυσικών υδάτων. Επιπλέον, η απουσία αξιόπιστης παροχής νερού (όπως ανέφεραν ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και η UNICEF το 2012) μπορεί να συμβάλει στην εξάπλωση των λοιμώξεων από HNoV μέσω φυσικών πηγών νερού. Η μελέτη διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός των HNoV σε διάφορες πηγές νερού ποικίλλει. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε στο νερό του ποταμού (43,5%), ακολουθούμενη από το νερό των εκβολών (30,6%), το σύνθετο νερό (27,9%), το θαλάσσιο νερό (25,9%), τα υπόγεια ύδατα (19,7%) και το νερό της λίμνης (2,2%). Τα υδάτινα οικοσυστήματα χρησιμεύουν ως σημαντικοί δημόσιοι πόροι που είναι ευαίσθητοι σε διάφορες πηγές ρύπανσης, καθιστώντας τα δεξαμενές για βακτηριακές και εντερικές ιογενείς ασθένειες (Kiulia et al., 2010- Oliveira et al., 2011). Η παρατηρούμενη υψηλή συχνότητα εμφάνισης του HNoV σε ποτάμια και εκβολικά ύδατα είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της μόλυνσης από λύματα ή ανεπαρκώς επεξεργασμένων λυμάτων.

Η πλειονότητα των αναφορών σχετικά με πηγές νερού μολυσμένες με HNoV συνήθως οδηγείται και συνδέεται με υδρόβια τρόφιμα μολυσμένα με HNoV, τα οποία συνήθως λαμβάνονται από εκβολές ποταμών και παράκτιες περιοχές που δέχονται νερά ποταμών με λύματα. Η μόλυνση των δημόσιων υδάτινων πόρων με HNoV μπορεί να συμβεί μέσω λυμάτων και γεωργικών απορροών (Walters et al., 2011- Gorski et al., 2011- Jay et al., 2007). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν επιπλέον ότι η εμφάνιση των HNoVs σε ανοικτά υδάτινα ενδιαιτήματα, όπως ποτάμια, θάλασσες, εκβολές ποταμών και θαλάσσιες περιοχές, ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τα υπόγεια ύδατα. Τα υπόγεια ύδατα είναι ένα αυτόνομο σύστημα που είναι λιγότερο ευαίσθητο στην άμεση μόλυνση από τα λύματα σε σύγκριση με άλλες πηγές νερού που δεν είναι υπόγεια ύδατα. Οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του HNoV με βάση την πηγή νερού μπορεί να επηρεάζονται από τους ειδικούς νόμους και κανονισμούς κάθε χώρας σχετικά με τη διαχείριση των υδάτινων πόρων και τα προγράμματα παρακολούθησης της ποιότητας του νερού. Η ανεπαρκής παρακολούθηση του HNoV στο φυσικό νερό στην πλειονότητα των περιοχών παγκοσμίως οδηγεί σε σημαντική υποεκτίμηση της παρουσίας του HNoV σε διάφορες φυσικές πηγές νερού (Oliveira et al., 2011).



Ενώ ο HNoV αναγνωρίζεται ως η κύρια αιτία οξείας γαστρεντερίτιδας στα παιδιά στις ΗΠΑ (Payne et al., 2013), ο επιπολασμός και οι συνέπειες των διαρροϊκών ασθενειών που προκαλούνται από HNoV είναι πιο σημαντικές στην Αφρική και την Ασία. Οι κακές συνθήκες υγιεινής, οι ανεπαρκείς πρακτικές υγιεινής και η χρήση μολυσμένων πηγών νερού από τα μέλη της κοινότητας αποτελούν παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό το ζήτημα (Boschi-Pinto et al., 2008). Ο επιπολασμός του HNoV σε πηγές νερού στην Ευρώπη (29,8%), τη Βόρεια Αμερική (27,7%) και τη Νότια Αμερική (27,1%) υποδεικνύει ότι υπάρχουν αποτελεσματικές μέθοδοι επιτήρησης για την ανίχνευση του HNoV σε πηγές νερού. Αυτό υποδηλώνει επίσης ότι υπάρχει σημαντικός κίνδυνος μετάδοσης του HNoV μέσω φυσικών συστημάτων νερού. Στα φτωχά έθνη, υπάρχει γενικά έλλειψη αποτελεσματικής παρακολούθησης του HNoV τόσο σε φυσικές πηγές νερού όσο και σε κλινικές ρυθμίσεις. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς με ήπια γαστρεντερίτιδα που προκαλείται από τον HNoV δεν αναζητούν ιατρική φροντίδα, γεγονός που συμβάλλει περαιτέρω στη συνολική υποεκτίμηση της επίπτωσής του. Ουσιαστικά, η χαμηλότερη ποιότητα της επεξεργασίας λυμάτων αυξάνει την πιθανότητα μόλυνσης από τον HNoV στις πηγές νερού. Το μέσο ποσοστό των λυμάτων που υποβάλλονται σε επεξεργασία στις χώρες υψηλού εισοδήματος (HIC), στις χώρες ανώτερου μεσαίου εισοδήματος (upper middle-income countries) και στις χώρες κατώτερου μεσαίου εισοδήματος (lower middle-income countries) είναι 70%, 38%, 28% και 8% αντίστοιχα (Nguyen et al., 2017).

Τα φυσικά ύδατα αποτελούν τις κύριες πηγές πόσιμου νερού για την πλειονότητα του παγκόσμιου πληθυσμού και έχουν αποτελέσει σημαντικό μέσο μετάδοσης πολλών υδατογενών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων ιικών παθογόνων όπως ο HNoV. Ο HNoV έχει αναγνωριστεί ως κοινή αιτία οξείας γαστρεντερίτιδας και ευθύνεται για σημαντικό ποσό θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως (Qi et al., 2018). Ο επιπολασμός αυτού του ιού στο υδάτινο περιβάλλον επηρεάζεται από τις ανθρώπινες δραστηριότητες, γεγονός που καθιστά συνεπώς αναγκαία την τακτική παρακολούθηση των υδάτινων πηγών και την ένθερμη διαχείριση κατά της ρύπανσης από τα λύματα (Kim et al., 2016). Ο HNoV είναι ο κυρίαρχος αιτιολογικός παράγοντας μεταδοτικής ιογενούς γαστρεντερίτιδας, σποραδικών και οξέων κρουσμάτων σε όλες τις ηλικίες με περισσότερους από 200.000 θανάτους/έτος μεταξύ περίπου 700 εκατομμυρίων λοιμώξεων/έτος παγκοσμίως (Bartsch et al., 2016; Todd and Tripp, 2020).

Τα ευρήματα της μελέτης των Ekundayo και συν. (2021), έδειξαν ότι η πλειονότητα των αναφορών σχετικά με τον επιπολασμό των HNoVs με βάση τις πηγές νερού προέρχονταν από χώρες υψηλού εισοδήματος (HIC) σε περιοχές όπως η Ασία, η Ευρώπη, η Βόρεια Αμερική και η Νότια Αμερική- ενώ ο μικρότερος αριθμός αναφορών ήταν από την Αφρική. Ένας πιθανός λόγος για τις παρατηρούμενες αναφορές από τις HICs και τις MICs είναι ότι περισσότερες δοκιμές HNoV σε πηγές νερού μπορεί να διεξάγονται στις HICs και, συνεπώς, περισσότερα κρούσματα HNoV αναφέρθηκαν στις HICs. Ο HNoV δεν παρακολουθείται τακτικά από προγράμματα παρακολούθησης της ποιότητας του νερού. Η μόλυνση από HNoV σε πηγές νερού δεν θα αναφερόταν γενικά εάν δεν αναφέρονταν μολύνσεις από HNoV. Επίσης, ενδέχεται να μην υπάρχουν επίσημα συστήματα επιτήρησης του HNoV ή μηχανισμοί αναφοράς



για τη μόλυνση με HNoV σε πηγές νερού σε πολλές χώρες με χαμηλό εισόδημα. Υπάρχει ένα καθιερωμένο σύστημα επιτήρησης HNoV στις χώρες με υψηλό εισόδημα σε σύγκριση με τις περιοχές με χαμηλότερο εισόδημα (Mans et al., 2016).

Οι Ekundayo και συν. (2021) διαπίστωσαν από τις προοπτικές των χωρών, ότι μελέτες επιπολασμού HNoV με βάση τις πηγές νερού αναφέρθηκαν μόνο από τη Νότια Κορέα, την Ιαπωνία, τις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ιταλία, τη Βραζιλία, την Ταϊλάνδη, την Αργεντινή, τη Φινλανδία, τη Σιγκαπούρη, τον Καναδά, την Αίγυπτο, τη Γαλλία, το Χονγκ Κονγκ, την Κένυα, τις Κάτω Χώρες, τη Νορβηγία, την Ισπανία, τη Σουηδία, το Ηνωμένο Βασίλειο, την Κύπρο, τη Γερμανία, την Πολωνία και την Πορτογαλία βάλε την αντίστοιχη βιβλιογραφία των Ekundayo και συν. (2021). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικούς νόμους ή κανονισμούς για τη διαχείριση των υδάτινων πόρων στις διάφορες χώρες. Η μελέτη τους έδειξε ότι η πλειονότητα των μελετών έγινε σε ποτάμια ύδατα και ακολούθησαν τα υπόγεια ύδατα, τα ύδατα των εκβολών, τα θαλάσσια ύδατα και τα ύδατα των λιμνών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα ποτάμια και τα υπόγεια ύδατα είναι οι συνηθέστερες πηγές γλυκού νερού που απευθύνονται για δημοτικούς και βιομηχανικούς σκοπούς και στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτούν λιγότερη πολυπλοκότητα επεξεργασίας και πόρους σε σύγκριση με άλλα που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις ανόργανων αλάτων και ενώσεων και χρησιμοποιούνται κυρίως για σκοπούς αναψυχής. Επίσης, οι περισσότερες αναφερόμενες πηγές θαλάσσιου νερού που έχουν μολυνθεί με HNoV σχετίζονταν ή υποκινούνταν από μολυσμένα θαλασσινά που συλλέγονται γενικά από εκβολές ποταμών και παράκτια ύδατα που δέχονται μολυσμένα από λύματα ποτάμια ύδατα (Campos et al., 2015). Έτσι, τα θαλάσσια και ποτάμια ύδατα μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο ως δεξαμενές και όχημα για τη διάδοση των HNoV (Boonchan et al., 2017).

Η μελέτη των Ekundayo και συν. (2021) διαπίστωσε υψηλό επιπολασμό των HNoV με βάση τις πηγές συγκέντρωσης νερού (31,7%). Προηγούμενες μετα-αναλύσεις των HNoV στη γαστρεντερίτιδα αναφέρουν συγκεντρωτικό επιπολασμό 15-18% (Ahmed et al., 2014; O’Ryan Gallardo et al., 2017; Nguyen et al., 2017) και συγκεντρωτικό επιπολασμό ασυμπτωματικού νοροϊού 7% (Qi et al., 2018). Ο υψηλότερος συγκεντρωτικός επιπολασμός HNoV με βάση την πηγή νερού θα μπορούσε να υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο των φυσικών υδάτων στην προώθηση ασυμπτωματικής και συμπτωματικής λοίμωξης από νοροϊό μέσω άμεσης επαφής ή κατανάλωσης μη επεξεργασμένων φυσικών υδάτων. Επιπλέον, η έλλειψη πρόσβασης σε ασφαλή παροχή νερού (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και UNICEF, 2012) θα μπορούσε να προάγει τις λοιμώξεις από HNoV μέσω της οδού των φυσικών υδάτων.

Από τις πηγές νερού, ο συγκεντρωτικός επιπολασμός των HNoVs στις πηγές νερού ακολούθησε τη σειρά των ποτάμιων υδάτων (43,5%), των εκβολών του ποταμού (30,6%), των σύνθετων υδάτων (27,9%), των θαλάσσιων υδάτων (25,9%), των υπόγειων υδάτων (19,7%) και των λιμναίων υδάτων (2,2%). Αυτά τα υδάτινα περιβάλλοντα είναι κυρίως δημόσιοι πόροι οι οποίοι είναι ανοικτοί σε διάφορες πηγές ρύπανσης, επομένως γίνονται δεξαμενές για βακτηριακά και εντερικά ιογενή παθογόνα (Kiulia et al., 2010; Oliveira et al., 2011). Ο καταγεγραμμένος υψηλός επιπολασμός του HNoV σε ποτάμια και εκβολικά ύδατα οφείλεται πιθανώς στη ρύπανση από λύματα



ή σε ανεπεξέργαστα λύματα (Gagliardi and Karns, 2000; Walters et al., 2011; Gorski et al., 2011; Jay et al., 2007; Kirk et al., 2002). Γενικά, υπάρχει ανεπαρκής επιτήρηση του HNoV στις αναπτυσσόμενες χώρες τόσο στα φυσικά συστήματα νερού όσο και στα κλινικά συστήματα, σε συνδυασμό με την προθυμία των ατόμων που δεν απευθύνονται σε ιατρικά κέντρα για ήπια γαστρεντερίτιδα που προκαλείται από τον HNoV, γεγονός που οδηγεί σε συνολική υποεκτίμηση του επιπολασμού του (Nguyen et al., 2017).

Ο επιπολασμός των HNoV σε πηγές νερού βρέθηκε να είναι υψηλότερος στις χώρες μεσαίου εισοδήματος (MIC) (40,6%) από ό,τι στις χώρες υψηλού εισοδήματος (HIC) (28,7%). (Ekundayo et al., 2021).

Τα πρότυπα του επιπολασμού των HNoV GI (16,4%) και HNoV GII (20,6%) στις πηγές νερού, αντικατοπτρίζουν τις αναφορές τους σε επιφανειακά ύδατα (Giuseppina La Rosa et al., 2007- Fernández et al., 2011;- Pérez-Sautu et al., 2012) και σε ανθρώπινες γαστρεντερίτιδες (Nguyen et al., 2017; O'Ryan Gallardo et al., 2017; Haddadin et al., 2020) σε πολλές προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ασυμφωνία της κυριαρχίας της GII έναντι της GI σε υπόγεια ύδατα (Jung et al., 2011), επιφανειακά ύδατα (Ricardo et al. 2014) και παραλίες εκβολών ποταμών (de Deus et al., 2019; Haddadin et al., 2020).

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα, ήταν η αξιοσημείωτη συμβολή των υπό μελέτη μεταβλητών (ομάδα GNI, τύπος υδάτινου πόρου, μέγεθος δείγματος, χώρα, μέθοδος συγκέντρωσης και μέθοδος ανίχνευσης) στη διακύμανση του επιπολασμού του HNoV σε υδάτινες πηγές. Το ποσό των διακυμάνσεων που εξηγείται από τις συγκυριακές μεταβλητές κυμαίνεται από 2,98% έως 42,6%. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν, η ομάδα GNI, ο τύπος υδάτινου πόρου, το μέγεθος του δείγματος, η χώρα, η μέθοδος συγκέντρωσης και η μέθοδος ανίχνευσης, ήταν σημαντικές πηγές διακύμανσης του επιπολασμού του HNoV στις πηγές νερού στις μελέτες. Αυτό υποστηρίζει τις θεμελιώδεις διαφορές στις συνθήκες μελέτης (τύπος υδάτινου πόρου/χώρα/ήπειρος) όσον αφορά το κλίμα και το κοινωνικοοικονομικό πλαίσιο (χώρα/ομάδα GNI, δηλαδή MIC/HIC), την τοπική νομοθεσία σχετικά με τη διαχείριση των υδάτινων πόρων/προγράμματα παρακολούθησης της ποιότητας των υδάτων, τις μεθόδους συγκέντρωσης και τη μέθοδο ανίχνευσης που υιοθετήθηκαν στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η απόδοση/αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε τεχνικής συγκέντρωσης ιού, εκχύλισης DNA/RNA και ανίχνευσης, ποικίλλει καθοριστικά ανάλογα με τον τύπο του δείγματος, τα χαρακτηριστικά της μήτρας δείγματος καθώς και τον στοχευόμενο τύπο ιού (ιός DNA/RNA, περιβάλλον ή μη περιβάλλον ιός κ.λπ.) (Ahmed et al., 2020).

2.3.1. Παραδείγματα υδατογενών επιδημιών στην Ελλάδα

Το 2004, αναφέρθηκαν πολλαπλές περιπτώσεις σε διάφορες περιοχές της Χίου, όπου το νερό κρίθηκε ακατάλληλο για κατανάλωση λόγω αυξημένων επιπέδων υδραργύρου που εντοπίστηκαν από εξειδικευμένες εξετάσεις. Το νερό δεν ήταν ασφαλές για πόση, μαγείρεμα ή άλλες χρήσεις που συνεπάγονται ανθρώπινη κατάποση. Όλες οι πηγές από



τις οποίες συλλέχθηκαν δείγματα νερού διαπιστώθηκε ότι ήταν μολυσμένες με αστικά σκουπίδια, λύματα και άλλους ρύπους. Επιπλέον, όπως και σε πολλές άλλες περιοχές της χώρας, η χωματερή δεν διέθετε υποδομές επεξεργασίας απορριμμάτων, με αποτέλεσμα την αδιάκριτη απόρριψη όλων των σκουπιδιών στο νερό (Tsiamis, 2024). Κατά τη διάρκεια μιας σημαντικής επιδημίας το 2006, η οποία αφορούσε 721 καταγεγραμμένα κρούσματα στην Ξάνθη, ο νοροϊός εντοπίστηκε σε 33 δείγματα κοπράνων. Κατά τη διάρκεια αυτής της επιδημίας, τα περισσότερα άτομα παρουσίασαν ήπια συμπτώματα που είναι χαρακτηριστικά της ιογενούς γαστρεντερίτιδας, κυρίως εμετό και διάρροια μικρής διάρκειας. Οι εργαστηριακές εξετάσεις νερού αποκάλυψαν μόλυνση από *E. coli*, ενώ δεν εντοπίστηκαν ιοί (Vantarakis, et al., 2011).

Στην Καλαμπάκα, το 2007 καταγράφηκαν περιστατικά γαστρεντερίτιδας μεταξύ μαθητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης σε εκδρομή. Η ήπια κλινική εικόνα των ασθενών, σε συνδυασμό με αρνητικές καλλιέργειες κοπράνων για κοινά εντεροπαθογόνα και θετικό αποτέλεσμα για νοροϊό GII σε ένα δείγμα κοπράνων, υπέδειξαν μια ιογενή επιδημία (Parasidis et al.). Στο πλαίσιο της επιδημιολογικής διερεύνησης της επιδημίας γαστρεντερίτιδας από *Campylobacter jejuni* το 2009 σε παιδιά στα περίχωρα των Χανίων, διεξήχθη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία αποκάλυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης νερού από το τοπικό δίκτυο ύδρευσης και της νόσου. Παρά την απουσία του παθογόνου στα δείγματα νερού από το δίκτυο παροχής, τα επιδημιολογικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι το νερό του δικτύου διευκόλυνε την επιδημία, υπογραμμίζοντας την κρίσιμη ανάγκη για μια ολοκληρωμένη επιδημιολογική διερεύνηση σε περιπτώσεις επιδημιών που μεταδίδονται με το νερό (Vantarakis, et. al., 2011).

Στην πιο πρόσφατη επιδημία νοροϊού στη Ρόδο το 2010, πέντε δείγματα κοπράνων από κατοίκους του ξενοδοχείου ήταν θετικά για νοροϊό, όπως επιβεβαιώθηκε από την ιολογική ανάλυση που διεξήχθη από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο της Ιατρικής Σχολής Αθηνών. Ο μικροβιολογικός έλεγχος της Διεύθυνσης Υγείας σε δείγματα νερού, που διενεργήθηκε από τη Χημική Υπηρεσία Ρόδου, ανίχνευσε *E. coli* σε δείγμα από την εγκατάσταση προετοιμασίας του εστιατορίου και ψευδομονάδες σε δείγματα από τη δεξαμενή νερού του δήμου και τη δεξαμενή του ξενοδοχείου. Δεν πραγματοποιήθηκε ιολογική ανάλυση του νερού. Η θεωρία για την υδάτινη προέλευση της επιδημίας στηρίχθηκε στα περιγραφικά επιδημιολογικά δεδομένα που συγκεντρώθηκαν. Εκείνη τη χρονιά σημειώθηκε μείωση του τουρισμού, η οποία συνοδεύτηκε από ανησυχίες για την πιθανή εξέλιξη σε πανδημία (Antonίου, et al., 2014).

Η κατανάλωση ωμών θαλασσινών αναγνωρίζεται ευρέως ως σημαντική ανησυχία για τη δημόσια υγεία, η οποία συχνά συνδέεται με κρούσματα ασθενειών που προκαλούνται από παθογόνα όπως ο νοροϊός, ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV) και είδη *Vibrio*, ιδίως *Vibrio parahaemolyticus* και *Vibrio cholerae*. Πρόσφατα, έχουν αναφερθεί σε όλη την Ευρώπη συστάδες γαστρεντερίτιδας από *Norovirus* που σχετίζονται με την κατανάλωση στρειδιών. Στις 19 Φεβρουαρίου 2010, το Ελληνικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΕΚΕΠΥ) έλαβε αναφορές για αύξηση των κρουσμάτων γαστρεντερίτιδας στον Άγιο Ευστράτιο, ένα απομακρυσμένο νησί



στο Βόρειο Αιγαίο Πέλαγος της Ελλάδας. Δεδομένου ότι τα ωμά θαλασσινά καταναλώνονται παραδοσιακά την Καθαρά Δευτέρα (15 Φεβρουαρίου 2010), υπήρχαν υποψίες ότι ήταν η πηγή της επιδημίας. Οι τοπικοί γιατροί σημείωσαν ότι τα συμπτώματα ήταν ήπια και συνάδουν με ιογενή λοίμωξη. Για τη διερεύνηση, χορηγήθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο τράτας σε ορισμένους ασθενείς για να προσδιοριστεί η κατανάλωση τροφίμων και νερού εντός τριών ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι το 80% (4 στους 5) των ασθενών είχαν καταναλώσει ωμά θαλασσινά που είχαν μεταφερθεί στο νησί από τη γειτονική Λήμνο, τα οποία μοιράζονταν στο πλαίσιο του εορτασμού της Καθαράς Δευτέρας. Ωστόσο, αρχικά δεν συλλέχθηκαν περιβαλλοντικά δείγματα λόγω της έλλειψης εργαστηριακών εγκαταστάσεων (Karagiannis, et. al., 2010).

Το Hellenic Centre for Diseases Control and Prevention (HCDCP) έστειλε μια ομάδα στο νησί στις 2 Μαρτίου 2010, για να διερευνήσει το κρούσμα και να συλλέξει επιδημιολογικά στοιχεία. Σύμφωνα με τον ελληνικό νόμο 3370/2005 για τη δημόσια υγεία, το HCDCP είναι εξουσιοδοτημένο να ενεργεί άμεσα κατά τη διάρκεια έκτακτων περιστατικών δημόσιας υγείας, διασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, χωρίς να απαιτούνται πρόσθετες δεοντολογικές εγκρίσεις. Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη κοορτής που περιλάμβανε ολόκληρο τον πληθυσμό του νησιού. Μεταξύ 181 συμμετεχόντων, 64 ανέφεραν συμπτώματα γαστρεντερίτιδας, με 34 να αναγνωρίζονται ως πρωτογενή περιστατικά. Διαπιστώθηκε ότι όσοι κατανάλωναν ωμά εισαγόμενα θαλασσινά είχαν 21,5 φορές περισσότερες πιθανότητες (95% ΔΕ: 8,95-51,8) να εμφανίσουν συμπτώματα εντός 72 ωρών, ενώ η κατανάλωση τοπικών θαλασσινών δεν αποτελούσε σημαντικό κίνδυνο. Παρόλο που δεν υπήρχε εργαστηριακή επιβεβαίωση, η επιδημία αποδόθηκε σε νοροϊό (Karagiannis, et. al., 2010).

Το καλοκαίρι του 2024, 163 κρούσματα ιογενούς γαστρεντερίτιδας έχουν αναφερθεί στα Χανιά, συμπεριλαμβανομένων 16 κρουσμάτων σε παιδιά. Ο πρώτος ασθενής προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου «Άγιος Γεώργιος». Ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) και οι υγειονομικές αρχές της Κρήτης παρακολούθησαν στενά τον αυξανόμενο αριθμό των κρουσμάτων. Σε απάντηση, ο ΕΟΔΥ έχει ζητήσει εξετάσεις ποιότητας νερού σε περιοχές με υψηλές συγκεντρώσεις κρουσμάτων για να αποκλειστεί πιθανή μετάδοση μέσω του νερού. Αυτό ακολουθεί ένα κρούσμα γαστρεντερίτιδας στο νησί της Γαύδου τον περασμένο Αύγουστο, το οποίο επηρέασε πολλούς τουρίστες. Προκλήθηκε διαμάχη μεταξύ των τοπικών αρχών και των κατοίκων, με τους τελευταίους να ισχυρίζονται ότι το νερό ήταν μολυσμένο με κολοβακτηρίδια και εντερόκοκκους. Κατά τη διάρκεια των Ειδικών Ολυμπιακών Αγώνων του 2011 στην Αθήνα, σημειώθηκε έξαρση κρουσμάτων γαστρεντερίτιδας μεταξύ των μελών της βρετανικής αποστολής. Η έρευνα ασθενών-μαρτύρων κατέδειξε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της αναφερόμενης προηγούμενης επαφής με ασθενείς και της εμφάνισης γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Δύο δείγματα κοπράνων έδωσαν θετικά αποτελέσματα για νοροϊό. Τα επιδημιολογικά και εργαστηριακά ευρήματα της μελέτης υπέδειξαν ένα σύμπλεγμα κρουσμάτων



γαστρεντερίτιδας από νοροϊό που προερχόταν από μία μόνο πηγή (Pavli & Maltezos, 2011).

Τον Ιανουάριο του 2012 εξετάστηκαν δύο ταυτόχρονες επιδημίες γαστρεντερίτιδας σε ένα δημοτικό σχολείο και ένα νηπιαγωγείο στη Νέα Σάντα Κυρκής. Στο δημοτικό σχολείο, η κατανάλωση νερού από τη βρύση του σχολείου ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Η υπόθεση μιας μικτής ιικής, υδατογενούς επιδημίας προερχόμενης από κοινή σημειακή πηγή, η οποία συνοδεύεται από δευτερογενή κρούσματα στο δημοτικό σχολείο, τεκμηριώθηκε α) από τη διαμόρφωση της επιδημικής καμπύλης και πρόσθετων περιγραφικών δεδομένων, β) από τα ευρήματα της πολυμεταβλητής ανάλυσης και γ) από την απομόνωση νοροϊού GI και GII σε τέσσερα κλινικά δείγματα, καθώς και αδενοϊού σε τέσσερα κλινικά δείγματα από τους μαθητές του δημοτικού σχολείου. Η καθυστέρηση στη διενέργεια εργαστηριακών ελέγχων στον νερό της σχολικής βρύσης ενδέχεται να έχει στερήσει από τους ερευνητές σημαντικές πληροφορίες. Η επιδημική πορεία των επεισοδίων γαστρεντερίτιδας στο νηπιαγωγείο υπέδειξε μετάδοση από άτομο σε άτομο. Ο αδενοϊός απομονώθηκε από το δείγμα νερού που συλλέχθηκε από τη βρύση του νηπιαγωγείου. Η πιθανή σύνδεση μεταξύ των δύο επιδημιών παραμένει ανεπιβεβαίωτη (Mellou et al., 2013).

Τον Μάρτιο του 2012, στην Ελασσόνα καταγράφηκαν 986 περιστατικά γαστρεντερίτιδας, με 552 κρούσματα να αναφέρονται από το Κέντρο Υγείας Ελασσόνας και 434 από ιδιώτες ιατρούς στην Ελασσόνα και τα περίχωρά της. Οι θεράποντες ιατροί διέγνωσαν ότι επρόκειτο για ιογενή γαστρεντερίτιδα. Από τα 45 εξετασθέντα δείγματα κοπράνων, τα 38 ήταν θετικά για ροταϊό- ωστόσο, το παθογόνο δεν ανιχνεύθηκε στο νερό. Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη έδειξε ότι η κατανάλωση νερού βρύσης αποτελεί στατιστικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Οι έντονες βροχοπτώσεις στην περιοχή, σε συνδυασμό με αναφορές ασθενών για θολό νερό και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, υποστηρίζουν την υπόθεσή μιας υδατογενούς επιδημίας (Mellou, et. al., 2014).

2.3.2. Παραδείγματα υδατογενών επιδημιών στην Ευρώπη

Στοιχεία από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) δείχνουν ότι ενώ τα υδατογενή κρούσματα από μολυσμένο πόσιμο νερό είναι συνήθως σημαντικά, η πραγματική τους συχνότητα είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί και πιθανώς υποεκτιμάται. Το 2006, αναφέρθηκαν 17 υδατογενείς επιδημίες στην Ευρώπη από 5 μόνο χώρες, γεγονός που υποδηλώνει ότι πολλές υδατογενείς επιδημίες πιθανώς δεν έχουν καταγραφεί από τα συστήματα επιτήρησης. Οι παρατηρούμενες επιδημίες αποδόθηκαν σε πολλαπλούς αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των *Campylobacter* spp., *Norovirus*, *Giardia* και *Cryptosporidium* (Vuorinen, 2007). Στις 15 Ιανουαρίου 2007, η δημοτική διοίκηση στη Δανία έλαβε πολυάριθμα παράπονα από κατοίκους σχετικά με διάρροια και εμετό. Ταυτόχρονα, πολλά άτομα εξέφρασαν παράπονα σχετικά με τον αποχρωματισμό του νερού, καθώς και αλλοιώσεις στη γεύση και την οσμή του. Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν αυξημένα επίπεδα



δεικτών βακτηριακής μόλυνσης σε ορισμένα τμήματα του δικτύου παροχής νερού. Συλλέχθηκαν δείγματα κοπράνων από 139 ασθενείς, από τους οποίους 77 βρέθηκαν θετικοί. Σε 23 από αυτά τα άτομα απομονώθηκαν 2 έως 5 παθογόνοι μικροοργανισμοί (Semenza & Nichols, 2007).

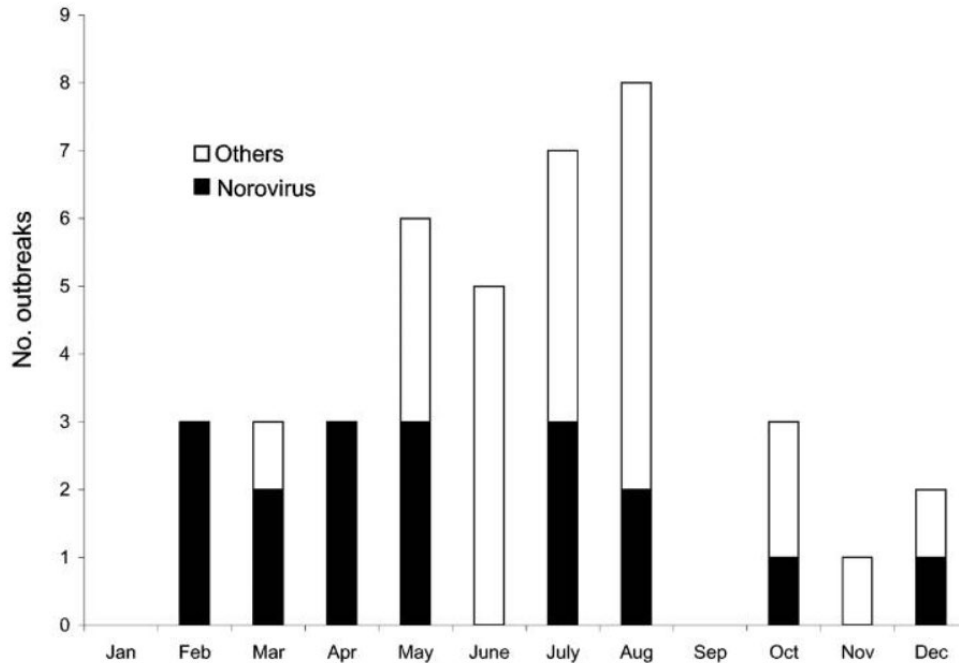
Δεκατέσσερα κρούσματα εκδηλώθηκαν στη Φινλανδία κατά τη διάρκεια του 1998 και του 1999. Καταγράφηκαν περίπου 7.300 περιπτώσεις της νόσου. Η πλειονότητα των περιστατικών συνδέθηκε με ανεπεξέργαστα υπόγεια ύδατα και εκδηλώθηκε εντός δημόσιων συστημάτων παροχής νερού. Οι τρεις σημαντικότερες επιδημίες περιλάμβαναν 6.700 περιπτώσεις ασθένειας. Η ανεπαρκής επεξεργασία του πόσιμου νερού που απέτυχε να εξαλείψει τους ιούς τύπου Norwalk οδήγησε στη μοναδική υδατογενή εστία σε εγκατάσταση επεξεργασίας επιφανειακών υδάτων. Οι κύριες αιτίες των κρουσμάτων μόλυνσης των υπόγειων υδάτων ήταν οι πλημμύρες και η επιφανειακή απορροή. Οι ιοί τύπου Norwalk ήταν υπεύθυνοι για οκτώ κρούσματα, ενώ το *Campylobacter* για τρία. Σε πολλές περιπτώσεις, το ξέσπασμα περιορίστηκε με την αλλαγή της παροχής νερού, το βράσιμο του πόσιμου νερού και την έναρξη της χλωρίωσης (Cann, et al., 2013).

Τον Αύγουστο του 1998, αναφέρθηκε σε μια περιοχή της Ελβετίας επιδημία γαστρεντερίτιδας που αποδόθηκε σε μολυσμένο πόσιμο νερό, με τους ιούς Noro να εντοπίζονται στα εξεταζόμενα δείγματα (Hafliger et al. 2000). Πολυάριθμες αναφορές υπάρχουν στο εσωτερικό της ΕΕ σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που μεταδίδονται με το νερό. Η θεμελίωσή τους βασίζεται κυρίως σε δεδομένα που συλλέγονται και τεκμηριώνονται στο εσωτερικό των κρατών μελών, συμπεριλαμβανομένων επιδημιών υδατογενών ασθενειών που συνδέονται με το πόσιμο νερό. Τα στατιστικά στοιχεία πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή λόγω των σημαντικών ανισοτήτων μεταξύ των χωρών, οι οποίες ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν με ακρίβεια την αποτελεσματικότητα των συστημάτων επιτήρησης. Τονίζουν την ανάγκη για ενισχυμένη ανάπτυξη αποτελεσματικών συστημάτων επιτήρησης της ποιότητας του πόσιμου νερού. Τα ευρήματα των μελετών δείχνουν ότι η διαθεσιμότητα επαρκούς νερού και η υποδομή υγιεινής στους διάφορους οικισμούς που υδροδοτούνται συσχετίζεται άμεσα με τη συχνότητα εμφάνισης υδατογενών λοιμώξεων (Risebro & Hunter, 2007).

Οι περισσότερες μολύνσεις από νοροϊούς σημειώθηκαν σε συστήματα υπόγειων υδάτων, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνότερα στη Φινλανδία. Σε 3 περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε επιφανειακό νερό, νερό λίμνης ή ποταμού. Από τις επιδημίες υπόγειων υδάτων, 8 συνέβησαν σε δημόσια κοινοτικά συστήματα και 7 σε ιδιωτικά φρεάτια υπόγειου νερού. Συνήθως επηρεάστηκαν ενοικιαζόμενες κατοικίες ή διάφορα είδη κάμπινγκ με δικά τους πηγάδια. Τα κρούσματα εμφανίστηκαν σε όλη τη χώρα, από το νότιο αρχιπέλαγος έως τα βορειότερα τμήματα της Φινλανδίας. Ο εποχιακός κίνδυνος για ξέσπασμα υδατογενών νοροϊών φάνηκε να είναι περίπου ίσος. Οι μισές (20 από τις 41) υδατογενείς επιδημίες εκδηλώθηκαν το καλοκαίρι, ενώ οι επιδημίες νοροϊού (11 από τις 15) ήταν συχνότερες στα τέλη του χειμώνα έως την άνοιξη. Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα κρούσματα το χειμώνα προκλήθηκαν από νοροϊούς, ενώ το καλοκαίρι προκλήθηκαν κυρίως από βακτήρια (Maunula et al., 2005). Όπως



φαίνεται στην εικόνα, η μηνιαία κατανομή των κρουσμάτων που μεταδίδονται με το νερό, συμπεριλαμβανομένων των κρουσμάτων νοροϊού, στη Φινλανδία από το 1998 έως το 2003, όπως αναφέρεται από τους Maunula et al. (2005), αναδεικνύει τα εποχικά πρότυπα και τις τάσεις αυτών των λοιμώξεων.



Εικόνα 6 Μηνιαία κατανομή των υδατογενών κρουσμάτων, συμπεριλαμβανομένων των κρουσμάτων νοροϊού, Φινλανδία, 1998-2003. Πηγή: Maunula et al. (2005).

2.3.3. Παραδείγματα υδατογενών επιδημιών στις ΗΠΑ

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο νοροϊός είναι μία από τις συχνότερα αναφερόμενες αιτίες ξεσπασμάτων ασθενειών που μεταδίδονται με το νερό. Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη από το Σύστημα επιτήρησης υδατογενών ασθενειών και επιδημιών (WBDOS) του CDC, από το 2009 έως το 2016, το 20% των υδατογενών επιδημιών συνδέθηκε με ικούς παράγοντες, με τον νοροϊό να αποτελεί την πλειονότητα (CDC, 2019). Τα κρούσματα έχουν εμφανιστεί τόσο σε δημοτικές παροχές νερού όσο και σε περιβάλλοντα νερού αναψυχής. Μια σημαντική υδατογενής εστία νοροϊού σημειώθηκε το 2004 στη λίμνη Eagle Mountain Lake του Τέξας. Πάνω από 3.000 άτομα προσβλήθηκαν αφού κολύπησαν ή κατανάλωσαν νερό από τη λίμνη, η οποία ήταν μολυσμένη με λύματα. Η έρευνα εντόπισε ως βασική αιτία τη μόλυνση με κόπρανα από συστήματα αποχέτευσης με διαρροές και ακατάλληλες πρακτικές διάθεσης αποβλήτων. Η επιδημία ανέδειξε την ανάγκη για αυστηρή εποπτεία των υδάτινων σωμάτων αναψυχής και τη σημασία των συμβουλών δημόσιας υγείας. Οι έρευνες που διεξήχθησαν μετά την επιδημία αποκάλυψαν ότι το 70% των προσβεβλημένων ατόμων είχαν γαστρεντερικά συμπτώματα, με μέση διάρκεια ασθένειας 48 ώρες (CDC, 2019). Το 2014, μια άλλη επιδημία νοροϊού εκδηλώθηκε στο Τάλεντ του Όρεγκον, όπου πάνω από 90 κρούσματα συνδέθηκαν με μολυσμένη δημοτική παροχή νερού. Οι έρευνες διαπίστωσαν ότι μια βλάβη στο σύστημα χλωρίωσης της πόλης επέτρεψε στον νοροϊό



να παραμείνει στην παροχή πόσιμου νερού. Αυτό το ξέσπασμα ώθησε τις πολιτειακές αρχές να επανεκτιμήσουν τα πρωτόκολλα επεξεργασίας νερού, ιδίως όσον αφορά τα υπολείμματα χλωρίου σε μικρότερα δημοτικά συστήματα (Zlot, et. al., 2015). Μια έρευνα μετά το ξέσπασμα αποκάλυψε ότι το 45% των κατοίκων που επλήγησαν δεν γνώριζαν για τη μόλυνση μέχρι να εμφανίσουν συμπτώματα, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για καλύτερη επικοινωνία σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης δημόσιας υγείας (Zhou, et. al., 2015).

Ο Καναδάς, όπως και οι Ηνωμένες Πολιτείες, έχει αντιμετωπίσει πολλαπλά κρούσματα νοροϊού που μεταδίδεται με το νερό, πολλά από τα οποία συνδέονται με μικρότερα, αγροτικά συστήματα ύδρευσης. Σύμφωνα με τον Οργανισμό Δημόσιας Υγείας του Καναδά (PHAC), η ιογενής γαστρεντερίτιδα, που προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από τον νοροϊό, αποτελεί σημαντική αιτία των υδατογενών επιδημιών στη χώρα. Το 2010, η Βρετανική Κολομβία βίωσε ένα αξιοσημείωτο ξέσπασμα όπου πάνω από 200 κρούσματα συνδέθηκαν με πόσιμο νερό μολυσμένο από ανθρώπινα κόπρανα. Το εν λόγω σύστημα ύδρευσης εξυπηρετούσε μια μικρή αγροτική κοινότητα και είχε υποστεί ανεπαρκή επεξεργασία. Οι έρευνες αποκάλυψαν ότι οι έντονες βροχοπτώσεις είχαν υπερφορτώσει το σύστημα φιλτραρίσματος του νερού της πόλης, οδηγώντας σε μόλυνση από τα κοντινά σепτικά συστήματα. Τα επακόλουθα οδήγησαν σε αυξημένο έλεγχο των υποδομών ύδρευσης σε αγροτικές περιοχές, ιδίως σε περιοχές ευάλωτες σε έντονες βροχοπτώσεις και απορροές (Bielska, et. al., 2015).

Μια έρευνα που διεξήχθη μεταξύ των κατοίκων που επλήγησαν στη Βρετανική Κολομβία έδειξε ότι το 90% των κρουσμάτων ήταν παιδιά και ηλικιωμένα άτομα, υπογραμμίζοντας την αυξημένη ευπάθεια αυτών των ομάδων στις λοιμώξεις από νοροϊό. Μετά από αυτό το ξέσπασμα, η καναδική κυβέρνηση εφάρμοσε αυστηρότερα πρότυπα παρακολούθησης της ποιότητας του νερού για τις μικρές κοινότητες, συμπεριλαμβανομένων των υποχρεωτικών ιικών δοκιμών (Murphy, et. al., 2016).

Το 2015, ένα κρούσμα σε ένα υδάτινο πάρκο αναψυχής στην Alberta νόσησε πάνω από 100 άτομα. Τα ανεπαρκή επίπεδα χλωρίωσης διαπιστώθηκε ότι ήταν ο κύριος παράγοντας, καθώς ο νοροϊός είναι γνωστό ότι αντιστέκεται στα χαμηλά επίπεδα χλωρίου. Η τοπική υγειονομική αρχή διεξήγαγε μελέτη για τα υδάτινα πάρκα, διαπιστώνοντας ότι το 30% των εγκαταστάσεων που εξετάστηκαν δεν διατηρούσαν επαρκή πρότυπα χλωρίωσης (WHO, 2017).

2.4. Η αξία της επιτήρησης των υδάτων

Ο ίδιος γονότυπος νοροϊού ανιχνεύθηκε τόσο σε δείγματα ασθενών όσο και σε δείγματα νερού κατά τη διάρκεια ορισμένων επιδημιών. Η μελέτη που διεξήχθη από τον Beller και τους συν-συγγραφείς του (Beller et al. 1997) ήταν η πρωτοποριακή έρευνα που τεκμηρίωσε οριστικά την άμεση σύνδεση μεταξύ μιας επιδημίας νοροϊού που μεταδίδεται μέσω του νερού (και συγκεκριμένα προκαλείται από στέλεχος GII-4) και της προέλευσής της. Αυτό επιτεύχθηκε με τη σύγκριση της γενετικής σύνθεσης των στελεχών νοροϊού που βρέθηκαν σε δείγματα κοπράνων από προσβεβλημένα άτομα με εκείνα που υπήρχαν σε δείγματα νερού. Πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω έρευνες για περαιτέρω επιδημίες, όπως τεκμηριώθηκε από τους Anderson και συν. (2003), Hewitt



και συν. (2007), Kim και συν. (2005), Maunula και συν. (2004, 2005) και Nygard και συν. (2003).

Σε προηγούμενες περιπτώσεις επιδημιών, η σύνδεση μεταξύ του νερού και της πιθανής αιτίας της ρύπανσης τεκμηριώθηκε αποκλειστικά από επιδημιολογικά στοιχεία. Μετά από μια σημαντική μόλυνση από ιό από λύματα, η μήτρα του νερού περιείχε όχι μόνο τον γονότυπο που ήταν υπεύθυνος για τη γαστρεντερίτιδα, αλλά και άλλες ομάδες γονιδίων και γονότυπους, υποδεικνύοντας σημαντική εξάπλωση του παθογόνου στο περιβάλλον. Περιέργως, φαίνεται ότι ενώ η πλειονότητα των κρουσμάτων νοροϊού προκλήθηκε από την άμεση κατανάλωση μολυσμένου νερού, ένας σημαντικός αριθμός συνδέθηκε στην πραγματικότητα με την ενασχόληση με δραστηριότητες αναψυχής στο νερό. Το πρώτο καταγεγραμμένο περιστατικό έλαβε χώρα τον Ιούνιο του 1977 σε μια κολυμβητική εγκατάσταση που χρησιμοποιούσαν μαθητές και εκπαιδευτικοί ενός δημοτικού σχολείου στο Οχάιο (Karpus et al. 1982). Η παρουσία του ιού Norwalk εντοπίστηκε στο νερό, καθώς και σε περισσότερους από 100 μαθητές που είχαν συμπτώματα συμβατά με γαστρεντερίτιδα από νοροϊό, όπως εμετούς και κράμπες στο στομάχι. Σε μεταγενέστερες εκθέσεις έχουν καταγραφεί πρόσθετες περιπτώσεις υδατογενών επιδημιών που σχετίζονται με δραστηριότητες αναψυχής, δηλαδή αφορούν κολύμπι σε πισίνες (Maunula et al. 2004) ή λίμνες (Sartorius et al. 2007), κανό (Gray et al. 1997) ή παιχνίδι σε σιντριβάνι (Hoebe et al. 2004).

2.5. Ανίχνευση νοροϊών στο νερό

Η παρουσία ανθρώπινων παθογόνων ιών σε επιφανειακά ή υπόγεια ύδατα αποτελεί πιθανό κίνδυνο μόλυνσης μέσω της χρήσης πόσιμου νερού ή τροφίμων (Moreira & Bondelind, 2016). Εντερικοί ιοί έχουν βρεθεί τόσο σε επιφανειακά όσο και σε υπόγεια ύδατα που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή πόσιμου νερού. Αυτοί οι ιοί υπάρχουν στα κόπρανα και στον εμετό μολυσμένων ατόμων σε υψηλά επίπεδα και μπορούν να βρεθούν τόσο σε επεξεργασμένα όσο και σε ανεπεξέργαστα λύματα που απελευθερώνονται σε υδάτινα περιβάλλοντα. Για να διασφαλιστεί η παροχή ασφαλούς πόσιμου νερού, είναι ζωτικής σημασίας η βαθύτερη κατανόηση της παρουσίας και των τύπων των εντερικών ιών που βρίσκονται στο νερό της πηγής. Η γνώση αυτή είναι απαραίτητη για τις συζητήσεις σχετικά με τη θέσπιση προτύπων ποιότητας του νερού και τα απαραίτητα μέτρα επεξεργασίας του νερού (Mathijs et al., 2012). Οι ιοί της γαστρεντερίτιδας βρίσκονται συνήθως στα λύματα και, ως εκ τούτου, υπάρχουν και στα επιφανειακά ύδατα. Η ακριβής αξιολόγηση του νερού που χρησιμοποιείται για πόσιμο, γεωργικό και ψυχαγωγικό σκοπό απαιτεί την ικανότητα ταχείας αξιολόγησης των μικροβιακών ρυπαντών. Οι παραδοσιακές μετρήσεις της μικροβιακής ποιότητας του νερού βασίζονται στις συγκεντρώσεις βακτηρίων-δεικτών κοπράνων, όπως κολοβακτηρίδια, *Escherichia coli* ή εντερόκοκκοι. Αυτές οι δοκιμασίες δεικτών είναι αργές, καθώς απαιτούν ολονύκτια επώαση για την εξαγωγή αποτελεσμάτων, και η παρακολούθηση αυτών των δεικτών δεν είναι πάντα αποτελεσματική για τον προσδιορισμό της μόλυνσης του νερού. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα βακτήρια-δείκτες μπορούν να εγκατασταθούν σε υδάτινα συστήματα και ιζήματα (Whitman and Nevers, 2003, Yamahara et al., 2007). Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι τα βακτήρια-δείκτες



αδρανοποιούνται ευκολότερα από ορισμένα υδατογενή παθογόνα κατά την έκθεση στο ηλιακό φως (Nasser et al., 2007) και κατά την απολύμανση των λυμάτων (Blatchley et al., 2007). Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των βακτηρίων δεικτών και των παθογόνων μικροοργανισμών εγείρει ανησυχίες σχετικά με την ικανότητα της παραδοσιακής παρακολούθησης της ποιότητας του νερού να προβλέπει με ακρίβεια τους κινδύνους για την υγεία (Boehm et al., 2009). Για την αντιμετώπιση αυτών των ανησυχιών, απαιτούνται αξιόπιστες μέθοδοι για την άμεση ανίχνευση κοινών υδατογενών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων των νοροϊών. Οι νοροϊοί μεταδίδονται κυρίως μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού και είναι εξαιρετικά μολυσματικοί. Οι Teunis και συν. (2008) εκτιμούν ότι η μέση πιθανότητα μόλυνσης για ένα μόνο πρωτότυπο σωματίδιο Norwalk είναι κοντά στο 0,5. Οι λοιμώξεις από νοροϊούς αυτοπεριορίζονται στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου, προκαλώντας πυρετό, διάρροια και εκρηκτικό εμετό που διαρκεί συνήθως 12-72 h. Οι νοροϊοί είναι επίσης εξαιρετικά ανθεκτικοί στην αδρανοποίηση και έχουν ανιχνευθεί σε επεξεργασμένα λύματα και επιφανειακά ύδατα (Ueki et al., 2005, Lodder and de Roda Husman, 2005, da Silva et al., 2007, Astrom et al., 2009). Λόγω της έλλειψης κατάλληλων συστημάτων κυτταροκαλλιέργειας, οι νοροϊοί ανιχνεύονται με μοριακές μεθόδους (Bosch et al., 2008). Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) έχει αποδειχθεί επιτυχής για την ανίχνευση των νοροϊών στο νερό (Karim et al., 2004, Lamothe et al., 2003, Huffman et al., 2003). Ωστόσο, η ακριβής ανίχνευση και ο ποσοτικός προσδιορισμός συχνά περιπλέκεται από την έλλειψη προτύπων ποσοτικού προσδιορισμού και από την παρουσία αναστολέων στα περιβαλλοντικά δείγματα. Οι ουσίες αυτές, συμπεριλαμβανομένων των πολυσακχαριτών, των χουμικών οξέων, των ταννικών οξέων, των φουλβικών οξέων και των τερπενοειδών, αναστέλλουν τη δραστηριότητα της πολυμεράσης που είναι υπεύθυνη για την ενίσχυση των νουκλεϊκών οξέων ή δεσμεύονται στα νουκλεϊκά οξέα και εμποδίζουν την ενίσχυση. Η παρουσία αυτών των ανασταλτικών ουσιών σε δείγματα νερού μπορεί να οδηγήσει ακούσια σε υποεκτίμηση των συγκεντρώσεων-στόχων ή σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (Wilson, 1997). Η μέθοδος προσρόφησης-έλυσης χρησιμοποιείται συνήθως για τη συμπίκνωση δειγμάτων επιφανειακών υδάτων, χρησιμοποιώντας είτε φίλτρο μεμβράνης είτε υαλοβάμβακα. Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ανίχνευση ιών, χωρίς να γίνεται διάκριση μεταξύ αυτών που βρίσκονται σε αιωρούμενη ή διαλυμένη μορφή. Ορισμένοι ιοί μπορούν να συνδεθούν τόσο με οργανικά όσο και με ανόργανα αιωρούμενα υλικά, συμπεριλαμβανομένων των φυκών, των πρωτόζωων, των βακτηρίων, της άμμου, της ιλύος και της αργίλου, που μπορεί να υπάρχουν στα επιφανειακά ύδατα. Άλλοι ιοί μπορεί να συνδέονται με οργανικά μόρια μικρότερα από 0,45 μm , γνωστά ως διαλυμένη οργανική ύλη, ή να υπάρχουν ως ελεύθερα κινούμενα σωματίδια (Pérez-Sautu et al., 2012). Το ηλεκτροστατικό φορτίο και η υδροφοβικότητα των καψιδιακών πρωτεϊνών των ιών αποτελούν βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν την προσρόφηση τους. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να εξηγήσουν τις διαφοροποιήσεις στην προσροφητική συμπεριφορά των ιών προς τα αιωρούμενα στερεά, η οποία επηρεάζει τελικά τη σταθερότητα και τη μεταδοτικότητα των ιών στα επιφανειακά ύδατα.



(Armanious et al., 2015). Μια πρόσφατη επιστημονική έρευνα εξέτασε τον τρόπο με τον οποίο η παρουσία οργανικών ενώσεων ή αιωρούμενων στερεών στο νερό επηρεάζει τη σταθερότητα των ιικών σωματιδίων. Συγκεκριμένα, η μελέτη επικεντρώθηκε σε εντερικούς ιούς ή βακτηριοφάγους (Waldman et al., 2017). Ωστόσο, παρατηρείται σημαντική έλλειψη *in situ* δεδομένων σχετικά με τη συσχέτιση εντερικών ιών και αιωρούμενων σωματιδίων σε επιφανειακά ύδατα, παρά την ύπαρξη περιορισμένων μελετών σε δείγματα λυμάτων (Miura, Schaeffer, et al., 2018).

Η συχνότητα αυτών των κρουσμάτων νοροϊού υπογραμμίζει την ανάγκη σχολαστικής αξιολόγησης της ύπαρξης αυτής της λοίμωξης σε ύδατα αναψυχής. Η ανάπτυξη εργαλείων για την αξιολόγηση της ποιότητας των υδάτων αναψυχής είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία της δημόσιας υγείας. Η αυξανόμενη αναγνώριση των κινδύνων που σχετίζονται με τα τρόφιμα και τους περιβαλλοντικούς κινδύνους ώθησε την επιστημονική έρευνα για την ιολογική εξέταση πιθανώς μολυσμένων ουσιών. Ωστόσο, η ανίχνευση του ιού σε περιβαλλοντικά δείγματα είναι σημαντικά πιο απαιτητική σε σύγκριση με τα κλινικά δείγματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο ιός υπάρχει σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις σε αυτά και δεν υπάρχουν κατάλληλες μέθοδοι καλλιέργειας για βιολογική ενίσχυση ρουτίνας. Έχουν δημιουργηθεί διάφορες μέθοδοι για τη συγκέντρωση του νοροϊού από δείγματα τροφίμων και νερού και έχουν αναπτυχθεί μοριακά διαγνωστικά συστήματα για την ανίχνευση συγκεκριμένων αλληλουχιών του ιικού γονιδιώματος με τη χρήση τεχνικών ενίσχυσης (RT/PCR) (Dreier et al. 2006- La Rosa et al. 2007- Le Guyader et al. 2006- Wolf et al. 2007). Η PCR πραγματικού χρόνου είναι μια τεχνική αιχμής που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση και τη μέτρηση της ποσότητας του DNA και του RNA. Η προσέγγιση αυτή χαρακτηρίζεται από μεγάλη ευαισθησία, εξειδίκευση και ευελιξία και παράγει ακριβέστερα ευρήματα σε σύγκριση με την κλασική PCR τελικού σημείου. Τελευταία, έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά για την εξακρίβωση και τη μέτρηση του νοροϊού τόσο σε κλινικά όσο και σε περιβαλλοντικά δείγματα (Wolf et al. 2007).

2.6. Επιδημιολογική επιτήρηση στα νερά- οδηγίες ελέγχου από φορείς

Η αρχική τεκμηριωμένη ταυτοποίηση των NoVs σε δείγματα νερού που σχετίζονταν με επιδημία γαστρεντερίτιδας δημοσιεύθηκε το 1997 (Beller, 1997). Η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε ήταν επαρκώς ευαίσθητη ώστε να χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση νερού. Επί του παρόντος, πολυάριθμα έθνη διαθέτουν τουλάχιστον ένα εργαστήριο εξοπλισμένο για την ανάλυση ιών σε δείγματα νερού. Το νερό αποτελεί ένα από τα πιο ενδεδειγμένα περιβαλλοντικά δείγματα για την ανάλυση ιών. Η εκτεταμένη γενετική ποικιλομορφία των NoVs επιτρέπει την εκτίμηση της πιθανότητας μετάδοσης του ιού με βάση το νερό στις περισσότερες περιπτώσεις με τη σύγκριση των νουκλεοτιδικών αλληλουχιών των ιών που μεταδίδονται με το νερό με εκείνες που εντοπίστηκαν σε δείγματα ασθενών. Κατά τη διάρκεια σημαντικών επιδημιών ή περιπτώσεων σοβαρής μόλυνσης από λύματα, αρκετοί NoVs ανιχνεύονταν συχνά σε δείγματα νερού (Maunula et al., 2004; Kim et al., 2005).

Η επιδημιολογική επιτήρηση των νοροϊών στις πηγές νερού είναι ζωτικής σημασίας για τη δημόσια υγεία. Οι βασικές κατευθυντήριες γραμμές ελέγχου από οργανισμούς



υγείας, συμπεριλαμβανομένου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), δίνουν έμφαση στην τακτική παρακολούθηση της ποιότητας του νερού για την ανίχνευση της παρουσίας νοροϊών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) και τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) τονίζουν τη σημασία της τακτικής παρακολούθησης της ποιότητας του νερού για την ανίχνευση παθογόνων όπως οι νοροϊοί. Οι βασικές κατευθυντήριες γραμμές ελέγχου περιλαμβάνουν μικροβιολογικό έλεγχο για την παρουσία κολοβακτηριοειδών κοπράνων και *E. coli*, τα οποία αποτελούν δείκτες μόλυνσης. Επιπλέον, συνιστώνται μοριακές τεχνικές όπως η PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) για την ανίχνευση του RNA του νοροϊού σε δείγματα νερού. Ο έλεγχος απαιτείται να περιλαμβάνει τόσο τις πηγές νερού αναψυχής όσο και τις πηγές πόσιμου νερού. Η εφαρμογή αποτελεσματικών πρακτικών υγιεινής, όπως η επαρκής επεξεργασία και απολύμανση των λυμάτων, είναι απαραίτητη για την πρόληψη της μόλυνσης. Οι εκστρατείες δημόσιας εκπαίδευσης προωθούν την προσωπική υγιεινή, ιδίως το πλύσιμο των χεριών, για τη μείωση των κινδύνων μετάδοσης. Οι υγειονομικές αρχές ενθαρρύνονται να συνεργάζονται με τους τοπικούς φορείς για να διασφαλίζουν την έγκαιρη αναφορά κρουσμάτων νοροϊού που σχετίζονται με πηγές νερού. Θα πρέπει να καθιερωθούν πρωτόκολλα ταχείας αντίδρασης για τη διερεύνηση πιθανών πηγών μόλυνσης και την εφαρμογή μέτρων αποκατάστασης. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες γραμμές να υποστηρίζουν τις κατάλληλες πρακτικές χειρισμού τροφίμων για την πρόληψη της μεταφοράς νοροϊών από μολυσμένο νερό σε τρόφιμα, εξασφαλίζοντας έτσι ολοκληρωμένη προστασία της δημόσιας υγείας (ΕΟΔΥ, 2022).

Οι στόχοι της επιδημιολογικής επιτήρησης των λοιμωδών νοσημάτων περιλαμβάνουν (ΕΟΔΥ, 2022):

- Η αξιολόγηση της κατανομής των ασθενειών, των προβλημάτων ή των συμβάντων, με ταυτόχρονο εντοπισμό των σχετικών παραγόντων κινδύνου.
- Εκτίμηση της επίπτωσης των ασθενειών και παρακολούθηση των τάσεων με την πάροδο του χρόνου.
- Εντοπισμός επιδημικών περιστατικών.
- Αξιολόγηση παρεμβάσεων και στρατηγικών δημόσιας υγείας.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η παρουσία του ανθρώπινου νοροϊού σε πηγές νερού αποτελεί σημαντική ανησυχία για τη δημόσια υγεία λόγω της υψηλής μολυσματικότητας και της ανθεκτικότητάς του στο περιβάλλον. Οι νοροϊοί, οι οποίοι μεταδίδονται κυρίως μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, μπορούν να μολύνουν τις πηγές νερού μέσω της απόρριψης λυμάτων, της γεωργικής απορροής και των ακατάλληλων πρακτικών υγιεινής. Μόλις βρεθούν σε υδάτινο περιβάλλον, οι νοροϊοί μπορούν να παραμείνουν για παρατεταμένες περιόδους, αυξάνοντας τον κίνδυνο επιδημιών που μεταδίδονται μέσω του νερού. Αυτές οι επιδημίες έχουν καταγραφεί παγκοσμίως, ιδίως σε περιοχές όπου η επεξεργασία του νερού και η αποχέτευση είναι ανεπαρκείς.

Η ανίχνευση των νοροϊών στις πηγές νερού είναι δύσκολη αλλά κρίσιμη για την πρόληψη των κρουσμάτων. Οι πρόσφατες εξελίξεις στις μοριακές τεχνικές έχουν ενισχύσει την ικανότητά μας να παρακολουθούμε την ποιότητα του νερού και να εντοπίζουμε έγκαιρα τη μόλυνση. Ωστόσο, η παρουσία αυτών των ιών στο νερό εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική πρόκληση. Τα προληπτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένων των αυστηρών διαδικασιών επεξεργασίας του νερού, της τακτικής παρακολούθησης και των παρεμβάσεων στη δημόσια υγεία, είναι απαραίτητα για τη μείωση του κινδύνου μετάδοσης νοροϊών μέσω του νερού. Επιπλέον, η ευαισθητοποίηση του κοινού και η εκπαίδευση σχετικά με τις ορθές πρακτικές υγιεινής μπορούν να συμβάλουν περαιτέρω στην ελαχιστοποίηση της συχνότητας των λοιμώξεων από νοροϊούς που μεταδίδονται με το νερό.

Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της εξάπλωσης των υδατογενών νοσημάτων, είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση της ποιότητας των υδάτινων πόρων και η εφαρμογή στρατηγικών διαχείρισης και αποκατάστασης των μολυσμένων υδάτων. Επιπλέον, η ευαισθητοποίηση του κοινού και η εκπαίδευση σχετικά με τη σωστή υγιεινή, ειδικά σε ευάλωτες περιοχές, μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο εξάπλωσης νοσημάτων που μεταδίδονται μέσω του νερού.

Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων υπολόγισαν ότι οι νοροϊοί μπορεί να ευθύνονται για περίπου 19-21 εκατομμύρια περιπτώσεις ετησίως στις ΗΠΑ. Τα κρούσματα εκδηλώνονται συνήθως σε χώρους με στενές συνθήκες διαβίωσης, όπως νοσοκομειακούς θαλάμους, κέντρα ημερήσιας φροντίδας, σχολεία, κρουαζιερόπλοια, εστιατόρια και γηροκομεία. Η μετάδοση γίνεται κυρίως μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού, μολυσμένων τροφίμων ή νερού και της μετάδοσης από άτομο σε άτομο μέσω αερομεταφερόμενων σταγονιδίων (Karst, 2010).

Συμπερασματικά, οι άνθρωποι νοροϊοί στις πηγές νερού αποτελούν σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία, καθιστώντας αναγκαίες ολοκληρωμένες και συνεχείς προσπάθειες στη διαχείριση του νερού, την υγιεινή και τις στρατηγικές δημόσιας υγείας για τον μετριασμό των επιπτώσεων αυτών των παθογόνων.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., Koopmans, M., & Lopman, B. A. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(8), 725–730. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4)
- Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., Koopmans, M., & Lopman, B. A. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 14(8), 725–730. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70767-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70767-4)
- Ahmed, S. M., Hall, A. J., Robinson, A. E., Verhoef, L., Premkumar, P., Parashar, U. D., ... & Lopman, B. A. (2014). Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 14(8), 725–730.
- Ahmed, W., Bertsch, P. M., Bivins, A., Bibby, K., Farkas, K., Gathercole, A., Haramoto, E., Gyawali, P., Korajkic, A., McMinn, B. R., Mueller, J. F., Simpson, S. L., Smith, W. J. M., Symonds, E. M., Thomas, K. V., Verhagen, R., & Kitajima, M. (2020). Comparison of virus concentration methods for the RT-qPCR-based recovery of murine hepatitis virus, a surrogate for SARS-CoV-2 from untreated wastewater. *Science of the Total Environment*, 739, 139960. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139960>
- Alfieri, A. A., Leme, R. A., & Alfieri, A. F. (2017). Norovirus Infection. *Springer EBooks*, 167–190. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47426-7_6
- Anderson, A. D., Heryford, A. G., Sarisky, J., Higgins, C. B., Monroe, S. S., Beard, R. W., Newport, C., Cashdollar, J. L., G. Shay Fout, Robbins, D. C., Seys, S. A., Musgrave, K., Medus, C., Vinjé, J., Bresee, J. S., Mainzer, H. M., & Glass, R. I. (2003). A *Waterborne Outbreak of Norwalk-Like Virus among Snowmobilers—Wyoming, 2001*. 187(2), 303–306. <https://doi.org/10.1086/346239>
- Antoniou, G. P., Lyberatos, G., Kanetaki, E. I., Kaiafa, A., Voudouris, K., Angelakis, A. N., & Rose, J. B. (2014). History of urban wastewater and stormwater sanitation technologies in Hellas (pp. 99–146). IWA Publishing, London, UK.
- Armanious, A., Aeppli, M., Jacak, R., Refardt, D., Sigstam, T., Kohn, T., & Sander, M. (2015). Viruses at Solid–Water Interfaces: A Systematic Assessment of Interactions Driving Adsorption. *Environmental Science & Technology*, 50(2), 732–743. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b04644>
- Ashbolt, N. J. (2015). Microbial Contamination of Drinking Water and Human Health from Community Water Systems. *Current Environmental Health Reports*, 2(1), 95–106. <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0037-5>



- Åström, J., Pettersson, T. J., Stenström, T. A., & Bergstedt, O. (2009). Variability analysis of pathogen and indicator loads from urban sewer systems along a river. *Water science and technology*, 59(2), 203-212.
- Atmar, R. L., & Estes, M. K. (2006). The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterology Clinics of North America*, 35(2), 275–290, viii. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2006.03.001>
- Atmar, R. L., Bernstein, D. I., Harro, C. D., Al-Ibrahim, M. S., Chen, W. H., Ferreira, J., Estes, M. K., Graham, D. Y., Opekun, A. R., Richardson, C., & Mendelman, P. M. (2011). Norovirus Vaccine against Experimental Human Norwalk Virus Illness. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2178–2187. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1101245>
- Atmar, R. L., Opekun, A. R., Gilger, M. A., Estes, M. K., Crawford, S. E., Neill, F. H., & Graham, D. Y. (2008). Norwalk Virus Shedding after Experimental Human Infection. *Emerging Infectious Diseases*, 14(10), 1553–1557. <https://doi.org/10.3201/eid1410.080117>
- Australia, C. D. N. (2010). Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to norovirus or suspected viral agents in Australia
- Bae, J., & Schwab, K. J. (2008). Evaluation of Murine Norovirus, Feline Calicivirus, Poliovirus, and MS2 as Surrogates for Human Norovirus in a Model of Viral Persistence in Surface Water and Groundwater. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(2), 477–484. <https://doi.org/10.1128/aem.02095-06>
- Bahk, Y. Y., Kim, M.-H., Kim, T.-S., Park, S. J., Kim, J.-M., Rhee, O.-J., & Lee, S.-S. (2020). Occurrence of four waterborne viruses at five typical raw water resources in the Republic of Korea during August 2013 to February 2019. *Journal of Microbiology*, 58(11), 915–925. <https://doi.org/10.1007/s12275-020-0231-0>
- Bartsch, S. M., Lopman, B. A., Hall, A. J., Parashar, U. D., & Lee, B. Y. (2012). The potential economic value of a human norovirus vaccine for the United States. *Vaccine*, 30(49), 7097–7104. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.09.040>
- Bartsch, S. M., Lopman, B. A., Ozawa, S., Hall, A. J., & Lee, B. Y. (2016). Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis. *PLOS ONE*, 11(4), e0151219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151219>
- Batz, M. B., Hoffmann, S., & Morris, J. G. (2012). Ranking the disease burden of 14 pathogens in food sources in the United States using attribution data from outbreak investigations and expert elicitation. *Journal of Food Protection*, 75(7), 1278–1291. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-418>
- Bayram, Y., Güdücüoğlu, H., Otlu, B., Aypak, C., Gürsoy, N. C., Uluç, H., & Berktaş, M. (2011). Epidemiological characteristics and molecular typing of *Salmonella enterica* serovar Typhi during a waterborne outbreak in Eastern Anatolia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 105(5), 359-365.



- Beller, M. (1997). Outbreak of Viral Gastroenteritis Due to a Contaminated Well. *JAMA*, 278(7), 563. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550070055038>
- Bentley, K., Dove, B. K., Parks, S. R., Walker, J. T., & Bennett, A. M. (2012). Hydrogen peroxide vapour decontamination of surfaces artificially contaminated with norovirus surrogate feline calicivirus. *Journal of Hospital Infection*, 80(2), 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.10.010>
- Bielska, I. A., Drobot, A. C., Moir, M., Nartowski, R. O., Lee, R., Lukewich, J., & Lukewich, M. K. (2015). Public health in Canada: An overview. *Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia. Zdrowie Publiczne i Zarzadzanie*, 13(2), 165.
- BITLER, E. J., MATTHEWS, J. E., DICKEY, B. W., EISENBERG, J. N. S., & LEON, J. S. (2013). Norovirus outbreaks: a systematic review of commonly implicated transmission routes and vehicles. *Epidemiology and Infection*, 141(8), 1563–1571. <https://doi.org/10.1017/s095026881300006x>
- Blackburn, B. G., Craun, G. F., Yoder, J. S., Hill, V., Calderon, R. L., Chen, N., ... & Beach, M. J. (2004). Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with drinking water—United States, 2001–2002. *MMWR Surveill Summ*, 53(8), 23–45.
- Blanco Fernández, M. D., Torres, C., Martínez, L. C., Giordano, M. O., Masachessi, G., Barril, P. A., Isa, M. B., Campos, R. H., Nates, S. V., & Mbayed, V. A. (2011). Genetic and evolutionary characterization of norovirus from sewage and surface waters in Córdoba City, Argentina. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(7), 1631–1637. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.06.005>
- Blatchley, E. R., Gong, W.-L., Alleman, J. E., Rose, J. B., Huffman, D. E., Masahiro Otaki, & Lisle, J. T. (2007). Effects of Wastewater Disinfection on Waterborne Bacteria and Viruses. *Water Environment Research*, 79(1), 81–92. <https://doi.org/10.2175/106143006x102024>
- Blevins, L. Z., Itani, D., Burns, A., Lohff, C., Schoenfeld, S., Knight, W., ... & Podewils, L. J. (2004). An Outbreak of Norovirus Gastroenteritis at a Swimming Club--Vermont, 2004. *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*, 53(34).
- Blunden, J., & Arndt, D. S. (2016). State of the climate in 2015. *Bulletin of the American Meteorological Society*, 97(8), Si-S275.
- Boehm, A. B., Ashbolt, N. J., Colford, J. M., Dunbar, L. E., Fleming, L. E., Gold, M. A., Hansel, J. A., Hunter, P. R., Ichida, A. M., McGee, C. D., Soller, J. A., & Weisberg, S. B. (2008). A sea change ahead for recreational water quality criteria. *Journal of Water and Health*, 7(1), 9–20. <https://doi.org/10.2166/wh.2009.122>
- Bok, K., Parra, G. I., Mitra, T., Abente, E., Shaver, C. K., Boon, D., Engle, R., Yu, C., Kapikian, A. Z., Sosnovtsev, S. V., Purcell, R. H., & Green, K. Y. (2010). Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(1), 325–330. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014577107>



- Bolton, S. L., Kotwal, G., Harrison, M. A., Law, S. E., Harrison, J. A., & Cannon, J. L. (2012). Sanitizer Efficacy against Murine Norovirus, a Surrogate for Human Norovirus, on Stainless Steel Surfaces when Using Three Application Methods. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(4), 1368–1377. <https://doi.org/10.1128/aem.02843-12>
- Boschi-Pinto, C., Velebit, L., & Shibuya, K. (2008). Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 710–717. <https://doi.org/10.1590/S0042-96862008000900015>
- Boschi-Pinto, C., Velebit, L., & Shibuya, K. (2008). Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 710–717. <https://doi.org/10.1590/S0042-96862008000900015>
- Bradley, B. R., Daigger, G. T., Rubin, R., & Tchobanoglous, G. (2002). Evaluation of onsite wastewater treatment technologies using sustainable development criteria. *Clean Technologies and Environmental Policy*, 4(2), 87–99. <https://doi.org/10.1007/s10098-001-0130-y>
- Brown, C. M., Cann, J. W., Simons, G., Fankhauser, R. L., W. Kelley Thomas, Parashar, U. D., & Lewis, M. P. (2001). Outbreak of Norwalk virus in a Caribbean island resort: application of molecular diagnostics to ascertain the vehicle of infection. *Epidemiology and Infection*, 126(3), 425–432. <https://doi.org/10.1017/s0950268801005556>
- Brown, D., Gray, J., MacDonald, P., Green, A., Morgan, D., Christopher, G., ... & Turcios, R. (2002). Outbreak of acute gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses among British military personnel-Afghanistan, May 2002.
- Bucardo-Rivera, F. (2008). Pediatric rotavirus and norovirus diarrhea in Nicaragua. Karolinska Institutet (Sweden).
- Bull, R. A., Tu, E. T. V., McIver, C. J., Rawlinson, W. D., & White, P. A. (2006). Emergence of a New Norovirus Genotype II.4 Variant Associated with Global Outbreaks of Gastroenteritis. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2), 327–333. <https://doi.org/10.1128/jcm.44.2.327-333.2006>
- Cann, K. F., Thomas, D. R., Salmon, R. L., Wyn-Jones, A. P., & Kay, D. (2013). Extreme water-related weather events and waterborne disease. *Epidemiology & Infection*, 141(4), 671–686.
- Carlos J.A. Campos, Avant, J., Gustar, N., Lowther, J., Powell, A., Stockley, L., & Lees, D. N. (2015). Fate of Human Noroviruses in Shellfish and Water Impacted by Frequent Sewage Pollution Events. *Environmental Science & Technology*, 49(14), 8377–8385. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b01268>
- CARRIQUE-MAS, J., ANDERSSON, Y., PETERSEN, B., HEDLUND, K.-O. ., SJÖGREN, N., & GIESECKE, J. (2003). A Norwalk-like virus waterborne community outbreak in a Swedish village during peak holiday



- season. *Epidemiology and Infection*, 131(1), 737–744.
<https://doi.org/10.1017/s0950268803008604>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Waterborne Disease & Outbreak Surveillance Report." Atlanta: CDC, 2019.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Waterborne Disease & Outbreak Surveillance Report." Atlanta: CDC, 2019.
- Chang, K.-O., Sosnovtsev, S. V., Belliot, G., King, A. D., & Green, K. Y. (2006). Stable expression of a Norwalk virus RNA replicon in a human hepatoma cell line. *Virology*, 353(2), 463–473.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.06.006>
- Chen, S., Tsai, C., Lai, M., Chen, C., Lin, K., Lin, T., & Chiu, C. (2009). Norovirus Infection as a Cause of Diarrhea-Associated Benign Infantile Seizures. *Clinical Infectious Diseases*, 48(7), 849–855.
<https://doi.org/10.1086/597256>
- Cheng, V. C., Wong, L. M., Tai, J. W., Chan, J. F., To, K. K., Li, I. W., ... & Yuen, K. Y. (2011). Prevention of nosocomial transmission of norovirus by strategic infection control measures. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 32(3), 229–237.
- Chinese Center for Disease Control and Prevention (CCDC). "Norovirus Surveillance Report." Beijing: CCDC, 2020.
- Crimmins, A., Balbus, J., Gamble, J. L., Beard, C. B., Bell, J. E., Dodgen, D., Eisen, R. J., Fann, N., Hawkins, M. D., Herring, S. C., Jantarasami, L., Mills, D. M., Saha, S., Sarofim, M. C., Trtanj, J., & Ziska, L. (2016). The Impacts of Climate Change on Human Health in the United States: A Scientific Assessment. In *NASA ADS*.
<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2016icch.book.....C/abstract>
- da Silva, A. K., Le Saux, J.-C., Parnaudeau, S., Pommepuy, M., Elimelech, M., & Le Guyader F. S. (2007). Evaluation of Removal of Noroviruses during Wastewater Treatment, Using Real-Time Reverse Transcription-PCR: Different Behaviors of Genogroups I and II. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(24), 7891–7897. <https://doi.org/10.1128/aem.01428-07>
- Dai, Y.-C., Wang, X., Zhang, X.-F., Tan, M., Xia, M., Wu, X., Jiang, X., & Nie, J. (2012). Evaluation of anti-norovirus IgY from egg yolk of chickens immunized with norovirus P particles. *Journal of Virological Methods*, 186(1-2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2012.07.002>
- de Graaf, M., van Beek, J., & Koopmans, M. P. G. (2016). Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nature Reviews Microbiology*, 14(7), 421–433. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.48>
- Donaldson, E. F., Lindesmith, L. C., LoBue, A. D., & Baric, R. S. (2010). Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), 231–241. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2296>



- Donaldson, E. F., Lindesmith, L. C., LoBue, A. D., & Baric, R. S. (2010). Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nature Reviews Microbiology*, 8(3), 231–241. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2296>
- Doultree, J. C., Druce, J. D., Birch, C. J., Bowden, D. S., & Marshall, J. A. (1999). Inactivation of feline calicivirus, a Norwalk virus surrogate. *Journal of Hospital Infection*, 41(1), 51–57. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(99\)90037-3](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(99)90037-3)
- Doyle, A., Barataud, D., Galloway, A., Thiolet, J. M., Le Guyader, S., Kohli, E., & Vaillant, V. (2004). Norovirus foodborne outbreaks associated with the consumption of oysters from the Etang de Thau, France, December 2002. *Eurosurveillance*, 9(3), 24–26. <https://doi.org/10.2807/esm.09.03.00451-en>
- Dreier, J., Stormer, M., Made, D., Burkhardt, S., & Kleesiek, K. (2006). Enhanced Reverse Transcription-PCR Assay for Detection of Norovirus Genogroup I. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(8), 2714–2720. <https://doi.org/10.1128/jcm.00443-06>
- Duizer, E., Schwab, K. J., Neill, F. H., Atmar, R. L., Koopmans, M. P. G., & Estes, M. K. (2004). Laboratory efforts to cultivate noroviruses. *Journal of General Virology*, 85(1), 79–87. <https://doi.org/10.1099/vir.0.19478-0>
- EDMONDS, S. L., McCORMACK, R. R., ZHOU, S. S., MACINGA, D. R., & FRICKER, C. M. (2012). Hand Hygiene Regimens for the Reduction of Risk in Food Service Environments. *Journal of Food Protection*, 75(7), 1303–1309. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-11-449>
- Ekundayo, T. C., Igere, B. E., Oluwafemi, Y. D., Iwu, C. D., & Olaniyi, O. O. (2021). Human norovirus contamination in water sources: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*, 291, 118164. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118164>
- Estes, M.K. and Greenberg, H.B. 2013. Rotaviruses. In Knipe, D.M. and Howley, P.M. (eds.), *Fields virology*, 6th edn., pp
- Fankhauser, Rebecca L., Monroe, Stephan S., Noel, Jacqueline S., Humphrey, Charles D., Bresee, Joseph S., Parashar, Umesh D., Ando, T., & Glass, Roger I. (2002). Epidemiologic and Molecular Trends of “Norwalk-like Viruses” Associated with Outbreaks of Gastroenteritis in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(1), 1–7. <https://doi.org/10.1086/341085>
- Friesema, I. H. M., H. Vennema, J.C.M. Heijne, C.M. de Jager, Teunis, P. F. M., van, E. Duizer, & Y.T.H.P. van Duynhoven. (2009). Differences in clinical presentation between norovirus genotypes in nursing homes. *Journal of Clinical Virology*, 46(4), 341–344. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.09.010>
- Gagliardi, J. V., & Karns, J. S. (2000). Leaching of *Escherichia coli* O157:H7 in Diverse Soils under Various Agricultural Management Practices. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(3), 877–883. <https://doi.org/10.1128/aem.66.3.877-883.2000>



- Gallay, A., De Valk, H., Cournot, M., Ladeuil, B., Hemery, C., Castor, C., Bon, F., Mégraud, F., Le Cann, P., & Desenclos, J. C. (2006). A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(6), 561–570. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01441.x>
- Gallimore, C. I., Richards, A. F., & Gray, J. J. (2003). Molecular diversity of noroviruses associated with outbreaks on cruise ships: comparison with strains circulating within the UK. *Communicable disease and public health*, 6(4), 285-293.
- Gallimore, C. I., Taylor, C., Gennery, A. R., Cant, A. J., Galloway, A., Iturriza-Gomara, M., & Gray, J. J. (2006). Environmental Monitoring for Gastroenteric Viruses in a Pediatric Primary Immunodeficiency Unit. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(2), 395–399. <https://doi.org/10.1128/jcm.44.2.395-399.2006>
- Gelting, R. J., Baloch, M. A., Zarate-Bermudez, M. A., & Selman, C. (2011). Irrigation water issues potentially related to the 2006 multistate E. coli O157:H7 outbreak associated with spinach. *Agricultural Water Management*, 98(9), 1395–1402. <https://doi.org/10.1016/j.agwat.2011.04.004>
- Gilbert Thierry Lamothe, Thierry Putallaz, Joosten, H., & Marugg, J. D. (2003). Reverse Transcription-PCR Analysis of Bottled and Natural Mineral Waters for the Presence of Noroviruses. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(11), 6541–6549. <https://doi.org/10.1128/aem.69.11.6541-6549.2003>
- Giuseppina La Rosa, Fontana, S., Antonio Di Grazia, Iaconelli, M., M. Pourshaban, & Muscillo, M. (2007). Molecular Identification and Genetic Analysis of Norovirus Genogroups I and II in Water Environments: Comparative Analysis of Different Reverse Transcription-PCR Assays. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(13), 4152–4161. <https://doi.org/10.1128/aem.00222-07>
- Giuseppina La Rosa, Fontana, S., Antonio Di Grazia, Iaconelli, M., M. Pourshaban, & Muscillo, M. (2007). Molecular Identification and Genetic Analysis of Norovirus Genogroups I and II in Water Environments: Comparative Analysis of Different Reverse Transcription-PCR Assays. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(13), 4152–4161. <https://doi.org/10.1128/aem.00222-07>
- Glass, R. I., Parashar, U. D., & Estes, M. K. (2009). Norovirus Gastroenteritis. *New England Journal of Medicine*, 361(18), 1776–1785. <https://doi.org/10.1056/nejmra0804575>
- Gorski, L., Parker, C. T., Liang, A., Cooley, M. B., Jay-Russell, M. T., Gordus, A. G., Atwill, E. R., & Mandrell, R. E. (2011). Prevalence, Distribution, and Diversity of Salmonella enterica in a Major Produce Region of California ▽. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(8), 2734–2748. <https://doi.org/10.1128/AEM.02321-10>
- Gorski, L., Parker, C. T., Liang, A., Cooley, M. B., Jay-Russell, M. T., Gordus, A. G., Atwill, E. R., & Mandrell, R. E. (2011). Prevalence, Distribution, and



Diversity of *Salmonella enterica* in a Major Produce Region of California ▽ .

Applied and Environmental Microbiology, 77(8), 2734–2748.

<https://doi.org/10.1128/AEM.02321-10>

- Graham, D. Y., Jiang, X., Tanaka, T., Opekun, A. R., H Paul Madore, & Estes, M. K. (1994). Norwalk Virus Infection of Volunteers: New Insights Based on Improved Assays. *The Journal of Infectious Diseases*, 170(1), 34–43. <https://doi.org/10.1093/infdis/170.1.34>
- Gray, J. J., Green, J., Cunliffe, C., Gallimore, C., Lee, J. V., Neal, K., & Brown, D. W. G. (1997). Mixed genogroup SRSV infections among a party of canoeists exposed to contaminated recreational water. *Journal of medical virology*, 52(4), 425–429.
- Green, K. Y. (2007). Caliciviridae: The Noroviruses. *Fields Virology*. Chapter 28.
- Green, K. Y. (2013). Caliciviridae: the noroviruses. p 949–79. *Fields virology*. 6th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
- Green, K. Y., Ando, T., Balayan, M. S., Berke, T., Clarke, I. N., Estes, M. K., Matson, D. O., Nakata, S., Neill, J. D., Studdert, M. J., & Thiel, H. J. (2000). Taxonomy of the caliciviruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 181 Suppl 2, S322–330. <https://doi.org/10.1086/315591>
- Greening, G. E., Mirams, M., & Berke, T. (2001). Molecular epidemiology of ?Norwalk-like viruses? associated with gastroenteritis outbreaks in New Zealand. *Journal of Medical Virology*, 64(1), 58–66. <https://doi.org/10.1002/jmv.1018>
- Guerrero, R. A., Ball, J. M., Krater, S. S., Pacheco, S. E., Clements, J. D., & Estes, M. K. (2001). Recombinant Norwalk Virus-Like Particles Administered Intranasally to Mice Induce Systemic and Mucosal (Fecal and Vaginal) Immune Responses. *Journal of Virology*, 75(20), 9713–9722. <https://doi.org/10.1128/jvi.75.20.9713-9722.2001>
- Guyader, L., Bon, F., DeMedici, D., Sylvain Parnaudeau, Bertone, A., Crudeli, S., Doyle, A. M., Zidane, M., Suffredini, E., Kohli, E., Maddalo, F., Monini, M., Gallay, A., Pommepuy, M., Pothier, P., & Franco Maria Ruggeri. (2006). Detection of Multiple Noroviruses Associated with an International Gastroenteritis Outbreak Linked to Oyster Consumption. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(11), 3878–3882. <https://doi.org/10.1128/jcm.01327-06>
- Haddadin, Z., Batarseh, E., Hamdan, L., Stewart, L. S., Piya, B., Rahman, H., Spieker, A. J., Chappell, J., Wikswo, M. E., Dunn, J. R., Payne, D. C., Vinjé, J., Hall, A. J., & Halasa, N. (2020). Characteristics of GII.4 Norovirus Versus Other Genotypes in Sporadic Pediatric Infections in Davidson County, Tennessee, USA. *Clinical Infectious Diseases*, 73(7), e1525–e1531. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1001>



- Häfliger, D., Hübner, P., & Lüthy, J. (2000). Outbreak of viral gastroenteritis due to sewage-contaminated drinking water. *International Journal of Food Microbiology*, 54(1-2), 123–126. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(99\)00176-2](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(99)00176-2)
- Hall, A. J., Vinjé, J., Lopman, B., Park, G. W., Yen, C., Gregoricus, N., & Parashar, U. (2011). Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep*, 60(RR-3), 1-18.
- Hansen, S., Stamm-Balderjahn, S., Zuschneid, I., Behnke, M., Rüden, H., Vonberg, R.-P. ., & Gastmeier, P. (2007). Closure of medical departments during nosocomial outbreaks: data from a systematic analysis of the literature. *Journal of Hospital Infection*, 65(4), 348–353. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.12.018>
- Hardstaff, J. L., Clough, H. E., Lutje, V., McIntyre, K. M., Harris, J. P., Garner, P., & O'Brien, S. J. (2018). Foodborne and Food-Handler Norovirus Outbreaks: A Systematic Review. *Foodborne Pathogens and Disease*, 15(10), 589–597. <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2452>
- Harrington, P. R., Vinje, J., Moe, C. L., & Baric, R. S. (2004). Norovirus Capture with Histo-Blood Group Antigens Reveals Novel Virus-Ligand Interactions. *Journal of Virology*, 78(6), 3035–3045. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.6.3035-3045.2004>
- Harris, J. P., Lopman, B. A., Cooper, B. S., & O'Brien, S. J. (2013). Does spatial proximity drive norovirus transmission during outbreaks in hospitals? *BMJ Open*, 3(7), e003060. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003060>
- Hay, S. I., Cox, J., Rogers, D. J., Randolph, S. E., Stern, D. I., Shanks, G. D., Myers, M. F., & Snow, R. W. (2002). Climate change and the resurgence of malaria in the East African highlands. *Nature*, 415(6874), 905–909. <https://doi.org/10.1038/415905a>
- Herbst-Kralovetz, M., Mason, H. S., & Chen, Q. (2010). Norwalk virus-like particles as vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 9(3), 299–307. <https://doi.org/10.1586/erv.09.163>
- Hewitt, J., Bell, D., Simmons, G. C., Rivera-Aban, M., Wolf, S., & Greening, G. E. (2007). Gastroenteritis Outbreak Caused by Waterborne Norovirus at a New Zealand Ski Resort. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(24), 7853–7857. <https://doi.org/10.1128/aem.00718-07>
- Hoebe, Christian J. P. A., Vennema, H., de Roda Husman, A., & van Duynhoven, Yvonne T. H. P. (2004). Norovirus Outbreak among Primary Schoolchildren Who Had Played in a Recreational Water Fountain. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(4), 699–705. <https://doi.org/10.1086/381534>
- Hsu, C. C., Wobus, C. E., Steffen, E. K., Riley, L. K., & Livingston, R. S. (2005). Development of a Microsphere-Based Serologic Multiplexed Fluorescent Immunoassay and a Reverse Transcriptase PCR Assay To Detect Murine Norovirus 1 Infection in Mice. *Clinical and Vaccine*



- Immunology*, 12(10), 1145–1151. <https://doi.org/10.1128/cdli.12.10.1145-1151.2005>
- Huang, P., Farkas, T., Marionneau, S., Zhong, W., Ruvoën-Clouet, N., Morrow, Ardythe L., Altaye, M., Pickering, Larry K., Newburg, David S., LePendu, J., & Jiang, X. (2003). Noroviruses Bind to Human ABO, Lewis, and Secretor Histo-Blood Group Antigens: Identification of 4 Distinct Strain-Specific Patterns. *The Journal of Infectious Diseases*, 188(1), 19–31. <https://doi.org/10.1086/375742>
- Huffman, D. E., Nelson, K. L., & Rose, J. B. (2003). Calicivirus—An Emerging Contaminant in Water: State of the Art. *Environmental Engineering Science*, 20(5), 503–515. <https://doi.org/10.1089/109287503768335968>
- Hutson, A. M., Atmar, R. L., Marcus, D. M., & Estes, M. K. (2003). Norwalk Virus-Like Particle Hemagglutination by Binding to H Histo-Blood Group Antigens. *Journal of Virology*, 77(1), 405–415. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.1.405-415.2003>
- Hutson, Anne M., Atmar, Robert L., Graham, David Y., & Estes, Mary K. (2002). Norwalk Virus Infection and Disease Is Associated with ABO Histo-Blood Group Type. *The Journal of Infectious Diseases*, 185(9), 1335–1337. <https://doi.org/10.1086/339883>
- Illingworth, E., Taborn, E., Fielding, D., Cheesbrough, J., Diggle, P. J., & Orr, D. (2011). Is closure of entire wards necessary to control norovirus outbreaks in hospital? Comparing the effectiveness of two infection control strategies. *Journal of Hospital Infection*, 79(1), 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2011.04.024>
- Isakbaeva, E. T., Widdowson, M.-A., Beard, R. S., Bulens, S. N., Mullins, J., Monroe, S. S., Bresee, J., Sassano, P., Cramer, E. H., & Glass, R. I. (2005). Norovirus Transmission on Cruise Ship. *Emerging Infectious Diseases*, 11(1), 154–157. <https://doi.org/10.3201/eid1101.040434>
- Ito, S., Takeshita, S., Nezu, A., Aihara, Y., Usuku, S., Noguchi, Y., & Yokota, S. (2006). NOROVIRUS-ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(7), 651–652. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000225789.92512.6d>
- Jay, M. T., Cooley, M., Carychao, D., Wiscomb, G. W., Sweitzer, R. A., Crawford-Miksza, L., Farrar, J. A., Lau, D. K., O'Connell, J., Millington, A., Asmundson, R. V., Atwill, E. R., & Mandrell, R. E. (n.d.). Escherichia coli O157:H7 in Feral Swine near Spinach Fields and Cattle, Central California Coast - Volume 13, Number 12—December 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [Wwwnc.cdc.gov](http://wwwnc.cdc.gov). <https://doi.org/10.3201/eid1312.070763>
- Jay, M. T., Cooley, M., Carychao, D., Wiscomb, G. W., Sweitzer, R. A., Crawford-Miksza, L., Farrar, J. A., Lau, D. K., O'Connell, J., Millington, A., Asmundson, R. V., Atwill, E. R., & Mandrell, R. E. (2007). Escherichia coli O157:H7 in Feral Swine near Spinach Fields and Cattle, Central California



Coast - Volume 13, Number 12—December 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. *Wwwnc.cdc.gov*.
<https://doi.org/10.3201/eid1312.070763>

- Jiang, X., Wilton, N., Zhong, W. M., Farkas, T., Huang, P. W., Barrett, E., Guerrero, M., G Ruiz-Palacios, Green, K. Y., Green, J., Hale, A. D., Estes, M. K., Pickering, L. K., & Matson, D. O. (2000). Diagnosis of Human Caliciviruses by Use of Enzyme Immunoassays. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S349–S359. <https://doi.org/10.1086/315577>
- Jung, J. H., Yoo, C. H., Koo, E. S., Kim, H. M., Na, Y., Jheong, W. H., & Jeong, Y. S. (2011). Occurrence of norovirus and other enteric viruses in untreated groundwaters of Korea. *Journal of Water and Health*, 9(3), 544–555. <https://doi.org/10.2166/wh.2011.142>
- Kabue, J. P., Meader, E., Hunter, P. R., & Potgieter, N. (2015). Human Norovirus prevalence in Africa: a review of studies from 1990 to 2013. *Tropical Medicine & International Health*, 21(1), 2–17. <https://doi.org/10.1111/tmi.12617>
- Kaplan, J. E., Feldman, R., Campbell, D. S., Lookabaugh, C., & Gary, G. W. (1982). The frequency of a Norwalk-like pattern of illness in outbreaks of acute gastroenteritis. *American Journal of Public Health*, 72(12), 1329–1332. <https://doi.org/10.2105/ajph.72.12.1329>
- KAPPUS, K. D., MARKS, J. S., HOLMAN, R. C., JERRI KENNICOTT BRYANT, BAKER, C., G. WILLIAM GARY, & GREENBERG, H. B. (1982). AN OUTBREAK OF NORWALK GASTROENTERITIS ASSOCIATED WITH SWIMMING IN A POOL AND SECONDARY PERSON-TO-PERSON TRANSMISSION. *American Journal of Epidemiology*, 116(5), 834–839. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113474>
- Karim, Mohammad R., Pontius, Frederick W., & LeChevallier, Mark W. (2004). Detection of Noroviruses in Water—Summary of an International Workshop. *The Journal of Infectious Diseases*, 189(1), 21–28. <https://doi.org/10.1086/380132>
- Karst, S.M. (2010). Pathogenesis of Noroviruses, Emerging RNA Viruses www.mdpi.com/journal/viruses.
- Karst, S. M. (2010). Pathogenesis of noroviruses, emerging RNA viruses. *Viruses*, 2(3), 748–781.
- Karagiannis, I., Detsis, M., Gkolfinopoulou, K., Pervanidou, D., Panagiotopoulos, T., & Bonovas, S. (2010). An outbreak of gastroenteritis linked to seafood consumption in a remote Northern Aegean island, February–March 2010. *Rural and Remote Health*, 10(4), 53–59.
- Katayama, H., Okuma, K., Furumai, H., & Ohgaki, S. (2004). Series of surveys for enteric viruses and indicator organisms in Tokyo Bay after an event of combined sewer overflow. *Water Science and Technology*, 50(1), 259–262. <https://doi.org/10.2166/wst.2004.0064>



- Kaufman, S. S., Chatterjee, N. K., Fuschino, M. E., Morse, D. L., Morotti, R. A., Magid, M. S., Gondolesi, G. E., Florman, S. S., & Fishbein, T. M. (2005). Characteristics of Human Calicivirus Enteritis in Intestinal Transplant Recipients. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 40(3), 328–333. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000155182.54001.48>
- Kawada, J. I., Arai, N., Nishimura, N., Suzuki, M., Ohta, R., Ozaki, T., & Ito, Y. (2012). Clinical characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Japan. *Microbiology and immunology*, 56(11), 756-759.
- Kazushi Motomura, Yokoyama, M., Ode, H., Nakamura, H., Mori, H., Kanda, T., Oka, T., Katayama, K., Noda, M., Tanaka, T., Takeda, N., & Sato, H. (2010). Divergent Evolution of Norovirus GII/4 by Genome Recombination from May 2006 to February 2009 in Japan. *Journal of Virology*, 84(16), 8085–8097. <https://doi.org/10.1128/jvi.02125-09>
- Kendall, M. E., Mody, R. K., Mahon, B. E., Doyle, M. P., Herman, K. M., & Tauxe, R. V. (2013). Emergence of Salsa and Guacamole as Frequent Vehicles of Foodborne Disease Outbreaks in the United States, 1973–2008. *Foodborne Pathogens and Disease*, 10(4), 316–322. <https://doi.org/10.1089/fpd.2012.1328>
- Khan, R. R., Lawson, A. D., Minnich, L. L., Martin, K., Nasir, A., Emmett, M. K., ... & Udall Jr, J. N. (2009). Gastrointestinal norovirus infection associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 48(3), 328-333.
- Kim, M. S., Koo, E. S., Choi, Y. S., Kim, J. Y., Yoo, C. H., Yoon, H. J., Kim, T.-O., Choi, H. B., Kim, J. H., Choi, J. D., Park, K.-S., Shin, Y., Kim, Y.-M., Ko, G., & Jeong, Y. S. (2016). Distribution of Human Norovirus in the Coastal Waters of South Korea. *PLOS ONE*, 11(9), e0163800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163800>
- Kim, S.-H., Cheon, D.-S., Kim, J., Dong Ho Lee, Won-Hwa Jheong, Young Jin Heo, Chung, H.-M., Jee, Y., & Joo Myung Lee. (2005). *Outbreaks of Gastroenteritis That Occurred during School Excursions in Korea Were Associated with Several Waterborne Strains of Norovirus*. 43(9), 4836–4839. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.9.4836-4839.2005>
- Kim, M. S., Koo, E. S., Choi, Y. S., Kim, J. Y., Yoo, C. H., Yoon, H. J., Kim, T.-O., Choi, H. B., Kim, J. H., Choi, J. D., Park, K.-S., Shin, Y., Kim, Y.-M., Ko, G., & Jeong, Y. S. (2016). Distribution of Human Norovirus in the Coastal Waters of South Korea. *PLOS ONE*, 11(9), e0163800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163800>
- Kirk, J. H., Holmberg, C. A., & Jeffrey, J. S. (2002). Prevalence of Salmonella spp in selected birds captured on California dairies. *Javma-Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(3), 359–362. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.359>



- Kiulia, N. M., Netshikweta, R., Page, N. A., Van Zyl, W. B., Kiraithe, M. M., Nyachio, A., Mwenda, J. M., & Taylor, M. B. (2010). The detection of enteric viruses in selected urban and rural river water and sewage in Kenya, with special reference to rotaviruses. *Journal of Applied Microbiology*, 109(3), 818–828. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04710.x>
- Kiulia, N. M., Netshikweta, R., Page, N. A., Van Zyl, W. B., Kiraithe, M. M., Nyachio, A., Mwenda, J. M., & Taylor, M. B. (2010). The detection of enteric viruses in selected urban and rural river water and sewage in Kenya, with special reference to rotaviruses. *Journal of Applied Microbiology*, 109(3), 818–828. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04710.x>
- Ko, G., Jiang, Z.-D., Okhuysen, P. C., & DuPont, H. L. (2006). Fecal cytokines and markers of intestinal inflammation in international travelers with diarrhea due to Noroviruses. *Journal of Medical Virology*, 78(6), 825–828. <https://doi.org/10.1002/jmv.20630>
- Koopmans, M., Bonsdorff, von, Vinjé, J., Medici, de, & Monroe, S. (2002). Foodborne viruses1. *FEMS Microbiology Reviews*, 26(2), 187–205. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2002.tb00610.x>
- Kotwal, G., & Cannon, J. L. (2014). Environmental persistence and transfer of enteric viruses. *Current Opinion in Virology*, 4, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.12.003>
- Kukkula, M., Maunula, L., Silvennoinen, E., & von Bonsdorff, C. (1999). Outbreak of Viral Gastroenteritis Due to Drinking Water Contaminated by Norwalk-like Viruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 180(6), 1771–1776. <https://doi.org/10.1086/315145>
- Lamhoujeb, S., Fliss, I., Ngazoa, S. E., & Jean, J. (2009). Molecular Study of the Persistence of Infectious Human Norovirus on Food-Contact Surfaces. *Food and Environmental Virology*, 1(2), 51–56. <https://doi.org/10.1007/s12560-009-9010-0>
- Lay, M. K., Atmar, R. L., Guix, S., Bharadwaj, U., He, H., Neill, F. H., K. Jagannadha Sastry, Yao, Q., & Estes, M. K. (2010). *Norwalk virus does not replicate in human macrophages or dendritic cells derived from the peripheral blood of susceptible humans*. 406(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.07.001>
- LeBaron, C. W., Furutan, N. P., Lew, J. F., Allen, J. R., Gouvea, V., Moe, C., & Monroe, S. S. (1990). Viral agents of gastroenteritis. Public health importance and outbreak management. MMWR. Recommendations and Reports: Morbidity and Mortality Weekly report. Recommendations and Reports, 39(RR-5), 1-24.
- Leclerc, H., Schwartzbrod, L., & Dei-Cas, E. (2002). Microbial Agents Associated with Waterborne Diseases. *Critical Reviews in Microbiology*, 28(4), 371–409. <https://doi.org/10.1080/1040-840291046768>
- Lindesmith, L. C., Donaldson, E. F., LoBue, A. D., Cannon, J. L., Zheng, D.-P., Vinje, J., & Baric, R. S. (2008). Mechanisms of GII.4 Norovirus



- Persistence in Human Populations. *PLoS Medicine*, 5(2), e31. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050031>
- Lindesmith, L. C., Moe, C. L., LePend, J., Frelinger, J. A., Treanor, J. J., & Baric, R. S. (2005). *Cellular and Humoral Immunity following Snow Mountain Virus Challenge*. 79(5), 2900–2909. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.5.2900-2909.2005>
- Lindesmith, L., Moe, C., Marionneau, S., Ruvoen, N., Jiang, X., Lindblad, L., Stewart, P., LePend, J., & Baric, R. (2003). Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine*, 9(5), 548–553. <https://doi.org/10.1038/nm860>
- LIU, P., JAYKUS, L.-A., WONG, E., & MOE, C. (2012). Persistence of Norwalk Virus, Male-Specific Coliphage, and Escherichia coli on Stainless Steel Coupons and in Phosphate-Buffered Saline. *Journal of Food Protection*, 75(12), 2151–2157. <https://doi.org/10.4315/0362-028x.jfp-12-197>
- Lodder, W. J., & de Roda Husman, A. M. (2005). Presence of Noroviruses and Other Enteric Viruses in Sewage and Surface Waters in The Netherlands. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(3), 1453–1461. <https://doi.org/10.1128/aem.71.3.1453-1461.2005>
- Lopman, B. A., Brown, D. W., & Koopmans, M. (2002). Human caliciviruses in Europe. *Journal of Clinical Virology*, 24(3), 137–160. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(01\)00243-8](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(01)00243-8)
- Lopman, B. A., Reacher, M. H., Vipond, I. B., Sarangi, J., & Brown, D. W. G. (2004). Clinical Manifestation of Norovirus Gastroenteritis in Health Care Settings. *Clinical Infectious Diseases*, 39(3), 318–324. <https://doi.org/10.1086/421948>
- Lopman, B., Gastañaduy, P., Park, G. W., Hall, A. J., Parashar, U. D., & Vinjé, J. (2012). Environmental transmission of norovirus gastroenteritis. *Current Opinion in Virology*, 2(1), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2011.11.005>
- Lopman, B., Vennema, H., Kohli, E., Pothier, P., Sanchez, A., Negredo, A., Buesa, J., Schreier, E., Gray, J., Gallimore, C., Bottiger, B., Hedlund, K.-O., Torvén, M., von Bonsdorff, C.-H., Maunula, L., Poljsak-Prijatelj, M., Zimsek, J., Reuter, G., Szűcs, G., & Melegh, B. (2004). Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *The Lancet*, 363(9410), 682–688. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)15641-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)15641-9)
- Lynch, M., Painter, J., Woodruff, R., & Braden, C. (2006). Surveillance for Foodborne-disease Outbreaks: United States, 1998--2002.
- M. Boonchan, K. Motomura, Inoue, K., Ode, H., Chu, P. Y., Lin, M., Y. Iwatani, K. Ruchusatsawat, R. Guntapong, R. Tacharoenmuang, S. Chantaroj, Tatsumi, M., Takeda, N., & S. Sangkitporn. (2017). Distribution of norovirus genotypes and subtypes in river water by ultra-



- deep sequencing-based analysis. *Letters in Applied Microbiology*, 65(1), 98–104. <https://doi.org/10.1111/lam.12750>
- M. Sugieda, Nagaoka, H., Y. Kakishima, T. Ohshita, Nakamura, S., & Nakajima, S. (1998). Detection of Norwalk-like virus genes in the caecum contents of pigs. *Archives of Virology*, 143(6), 1215–1221. <https://doi.org/10.1007/s007050050369>
- M. Boonchan, K. Motomura, Inoue, K., Ode, H., Chu, P. Y., Lin, M., Y. Iwatani, K. Ruchasatsawat, R. Guntapong, R. Tacharoenmuang, S. Chantaroj, Tatsumi, M., Takeda, N., & S. Sangkitporn. (2017). Distribution of norovirus genotypes and subtypes in river water by ultra-deep sequencing-based analysis. *Letters in Applied Microbiology*, 65(1), 98–104. <https://doi.org/10.1111/lam.12750>
- Mans, J., Armah, G. E., Steele, A. D., & Taylor, M. B. (2016). Norovirus Epidemiology in Africa: A Review. *PLOS ONE*, 11(4), e0146280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146280>
- Marionneau, S., Ruvoën, N., Le Moullac-Vaidye, B., Clement, M., Cailleau-Thomas, A., Ruiz-Palacois, G., Huang, P., Jiang, X., & Le Pendu, J. (2002). Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*, 122(7), 1967–1977. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33661>
- Mathijs, E., Ambroos Stals, Baert, L., Botteldoorn, N., Denayer, S., Axel Mauroy, Scipioni, A., Daube, G., Katelijne Dierick, Herman, L., Els Van Coillie, Mieke Uyttendaele, & Thiry, E. (2012). A Review of Known and Hypothetical Transmission Routes for Noroviruses. *Food and Environmental Virology*, 4(4), 131–152. <https://doi.org/10.1007/s12560-012-9091-z>
- Matsuno, S., Sawada, R., Kimura, K., Suzuki, H., Yamanishi, S., Shinozaki, K., ... & Hasegawa, A. (1997). Sequence analysis of SRSV in fecal specimens from an epidemic of infantile gastroenteritis, October to December 1995, Japan. *Journal of medical virology*, 52(4), 377–380.
- Mattner, F., Sohr, D., Heim, A., Gastmeier, P., Vennema, H., & Koopmans, M. (2006). Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(1), 69–74. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01299.x>
- Maunula, L. (2007). Waterborne norovirus outbreaks. *Future Virology*, 2(1), 101–112. <https://doi.org/10.2217/17460794.2.1.101>
- Maunula, L., & Von Bonsdorff, C.-H. . (2005). Norovirus genotypes causing gastroenteritis outbreaks in Finland 1998–2002. *Journal of Clinical Virology*, 34(3), 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.03.004>
- Maunula, L., Kalso, S., Bonsdorff, C.-H. . V., & Pönkä, A. (2004). Wading pool water contaminated with both noroviruses and astroviruses as the source of a gastroenteritis outbreak. *Epidemiology & Infection*, 132(4), 737–743. <https://doi.org/10.1017/S0950268804002249>



- Maunula, L., Miettinen, I. T., & von Bonsdorff, C.-H. (2005). Norovirus Outbreaks from Drinking Water. *Emerging Infectious Diseases*, 11(11), 1716–1721. <https://doi.org/10.3201/eid1111.050487>
- McKnight, K. L., & Lemon, S. M. (2018). Hepatitis A Virus Genome Organization and Replication Strategy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(12), a033480. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033480>
- Mead, P. S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L. F., Bresee, J. S., Shapiro, C., Griffin, P. M., & Tauxe, R. V. (1999). Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 5(5), 607–625. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2627714/>
- Melhem, N. M., Zaraket, H., Kreidieh, K., Ali, Z., Hammadi, M., Ghanem, S., ... & Dbaibo, G. (2016). Clinical and epidemiological characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Lebanon. *World Journal of Gastroenterology*, 22(48), 10557.
- Mellou, K., Katsioulis, A., Potamiti-Komi, M., Pournaras, S., Kyritsi, M., Katsiaflaka, A., ... & Hadjichristodoulou, C. (2014). A large waterborne gastroenteritis outbreak in central Greece, March 2012: challenges for the investigation and management. *Epidemiology & Infection*, 142(1), 40-50.
- Mellou, K., Sideroglou, T., Potamiti-Komi, M., Kokkinos, P., Ziros, P., Georgakopoulou, T., & Vantarakis, A. (2013). Epidemiological investigation of two parallel gastroenteritis outbreaks in school settings. *BMC Public Health*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-241>
- Mesquita, J. R., Costantini, V. P., Cannon, J. L., Lin, S., Nascimento, M. S. J., & Vinjé, J. (2013). Presence of Antibodies against Genogroup VI Norovirus in Humans. *Virology Journal*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1743-422x-10-176>
- Miranda de Graaf, J., van Beek, H., Vennema, H., Podkolzin, A. T., Hewitt, J., Filemon Bucardo, Templeton, K., Mans, J., Nordgren, J., Reuter, G., Lynch, M., Lasse Dam Rasmussen, Nobuhiro Iritani, Martin C.W. Chan, Martella, V., Ambert-Balay, K., Vinjé, J., White, P. A., & Koopmans, M. (2015). Emergence of a novel GII.17 norovirus – End of the GII.4 era? *Eurosurveillance*, 20(26). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.26.21178>
- Miura, F., Matsuyama, R., & Nishiura, H. (2018). Estimating the Asymptomatic Ratio of Norovirus Infection During Foodborne Outbreaks With Laboratory Testing in Japan. *Journal of Epidemiology, adypub*. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20170040>
- Miura, T., Gima, A., & Akiba, M. (2018). Detection of Norovirus and Rotavirus Present in Suspended and Dissolved Forms in Drinking Water Sources. *Food and Environmental Virology*, 11(1), 9–19. <https://doi.org/10.1007/s12560-018-9361-5>
- Miura, T., Schaeffer, J., Le Saux, J.-C., Le Mehaute, P., & Le Guyader, F. S. (2018). Virus Type-Specific Removal in a Full-Scale Membrane



- Bioreactor Treatment Process. *Food and Environmental Virology*, 10(2), 176–186. <https://doi.org/10.1007/s12560-017-9330-4>
- Moe, C. L. (2007). Waterborne transmission of infectious agents. *Manual of environmental microbiology*, 222-248.
- Moreira, N. A., & Bondelind, M. (2016). Safe drinking water and waterborne outbreaks. *Journal of Water and Health*, 15(1), 83–96. <https://doi.org/10.2166/wh.2016.103>
- Mounts, Anthony W., Ando, T., Koopmans, M., Bresee, Joseph S., Noel, J., & Glass, Roger I. (2000). Cold Weather Seasonality of Gastroenteritis Associated with Norwalk-like Viruses. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(s2), S284–S287. <https://doi.org/10.1086/315586>
- Murphy, H. M., Thomas, M. K., Schmidt, P. J., Medeiros, D. T., McFadyen, S., & Pintar, K. D. M. (2016). Estimating the burden of acute gastrointestinal illness due to Giardia, Cryptosporidium, Campylobacter, E. coli O157 and norovirus associated with private wells and small water systems in Canada. *Epidemiology & Infection*, 144(7), 1355-1370.
- Naim Montazeri, Dorothee Goettert, Achberger, E. C., Johnson, C. N., Witoon Prinyawiwatkul, & Janes, M. E. (2015). Pathogenic Enteric Viruses and Microbial Indicators during Secondary Treatment of Municipal Wastewater. *Applied and Environmental Microbiology*, 81(18), 6436–6445. <https://doi.org/10.1128/aem.01218-15>
- Nainan, O. V., Xia, G., Vaughan, G., & Margolis, H. S. (2006). Diagnosis of Hepatitis A Virus Infection: a Molecular Approach. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(1), 63–79. <https://doi.org/10.1128/cmr.19.1.63-79.2006>
- Nasser, A. M., Lital Telser, & Yeshayahu Nitzan. (2007). Effect of sunlight on the infectivity of *Cryptosporidium parvum* in seawater. *Canadian Journal of Microbiology*, 53(9), 1101–1105. <https://doi.org/10.1139/w07-043>
- Nenonen, N. P., Hannoun, C., Svensson, L., Torén, K., Andersson, L. M., Westin, J., & Bergström, T. (2014). Norovirus GII. 4 detection in environmental samples from patient rooms during nosocomial outbreaks. *Journal of clinical microbiology*, 52(7), 2352-2358.
- Nguyen, G. T., Phan, K., Teng, I., Pu, J., & Watanabe, T. (2017). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Medicine*, 96(40), e8139. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008139>
- Nguyen, G. T., Phan, K., Pu, J., Teng, I., & Watanabe, T. (2017). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries.
- Nguyen, G. T., Phan, K., Teng, I., Pu, J., & Watanabe, T. (2017). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Medicine*, 96(40), e8139. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000008139>



- Nygård, K., Torvén, M., Ancker, C., Siv Britt Knauth, Hedlund, K., Giesecke, J., Andersson, Y., & Svensson, L. (2003). Emerging Genotype (GGIIb) of Norovirus in Drinking Water, Sweden. *Emerging Infectious Diseases*, 9(12), 1548–1552. <https://doi.org/10.3201/eid0912.030112>
- O’Ryan, M., Riera-Montes, M., & Lopman, B. (2017). Norovirus in Latin America. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(2), 127–134. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001369>
- Oliveira, M., Usall, J., Viñas, I., Solsona, C., & Abadias, M. (2011). Transfer of *Listeria innocua* from contaminated compost and irrigation water to lettuce leaves. *Food Microbiology*, 28(3), 590–596. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.11.004>
- Oliveira, M., Usall, J., Viñas, I., Solsona, C., & Abadias, M. (2011). Transfer of *Listeria innocua* from contaminated compost and irrigation water to lettuce leaves. *Food Microbiology*, 28(3), 590–596. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.11.004>
- Parasidis, T., Vorou, E., Theodoropoulou-Rodiou, G., Katsantridou, G., Stamatopoulou, G., & Vantarakis, A. (2008). Outbreak of gastroenteritis occurred in North-Eastern Greece associated with several waterborne strains of noroviruses. *International Journal of Infectious Diseases*, 12, e104-e105.
- PARK, G. W., BARCLAY, L., MACINGA, D., CHARBONNEAU, D., PETTIGREW, C. A., & VINJÉ, J. (2010). Comparative Efficacy of Seven Hand Sanitizers against Murine Norovirus, Feline Calicivirus, and GII.4 Norovirus†. *Journal of Food Protection*, 73(12), 2232–2238. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-73.12.2232>
- Park, G. W., & Sobsey, M. D. (2011). Simultaneous Comparison of Murine Norovirus, Feline Calicivirus, Coliphage MS2, and GII.4 Norovirus to Evaluate the Efficacy of Sodium Hypochlorite Against Human Norovirus on a Fecally Soiled Stainless Steel Surface. *Foodborne Pathogens and Disease*, 8(9), 1005–1010. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0782>
- Parrino, T. A., Schreiber, D. S., Trier, J. S., Kapikian, A. Z., & Blacklow, N. R. (1977). Clinical Immunity in Acute Gastroenteritis Caused by Norwalk Agent. *New England Journal of Medicine*, 297(2), 86–89. <https://doi.org/10.1056/nejm197707142970204>
- Party, N. W. (2012). Guidelines for the management of norovirus outbreaks in acute and community health and social care settings. *London: Public Health England*.
- Patel, M. M., Widdowson, M.-A., Glass, R. I., Akazawa, K., Vinjé, J., & Parashar, U. D. (2008). Systematic Literature Review of Role of Noroviruses in Sporadic Gastroenteritis. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), 1224–1231. <https://doi.org/10.3201/eid1408.071114>
- Pavli, A., & Maltezou, H. C. (2011). Travelling to Greece for the summer 2011 Special Olympics. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 9(3), 135-141.
- Payne, D. C., Vinjé, J., Szilagyi, P. G., Edwards, K. M., Staat, M. A., Weinberg, G. A., Hall, C. B., Chappell, J., Bernstein, D. I., Curns, A. T., Wikswo,



- M., Shirley, S. H., Hall, A. J., Lopman, B., & Parashar, U. D. (2013). Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1121–1130. <https://doi.org/10.1056/nejmsa1206589>
- Payne, D. C., Vinjé, J., Szilagyi, P. G., Edwards, K. M., Staat, M. A., Weinberg, G. A., Hall, C. B., Chappell, J., Bernstein, D. I., Curns, A. T., Wikswo, M., Shirley, S. H., Hall, A. J., Lopman, B., & Parashar, U. D. (2013). Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *New England Journal of Medicine*, 368(12), 1121–1130. <https://doi.org/10.1056/nejmsa1206589>
- Pérez-Sautu, U., Sano, D., Guix, S., Kasimir, G., Pintó, R. M., & Bosch, A. (2011). Human norovirus occurrence and diversity in the Llobregat river catchment, Spain. *Environmental Microbiology*, 14(2), 494–502. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02642.x>
- Pérez-Sautu, U., Sano, D., Guix, S., Kasimir, G., Pintó, R. M., & Bosch, A. (2011). Human norovirus occurrence and diversity in the Llobregat river catchment, Spain. *Environmental Microbiology*, 14(2), 494–502. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02642.x>
- Prasad, B. V., Hardy, M. E., Dokland, T., Bella, J., Rossmann, M. G., & Estes, M. K. (1999). X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. *Science*, 286(5438), 287–290.
- Prüss, A., Kay, D., Fewtrell, L., & Bartram, J. (2002). Estimating the burden of disease from water, sanitation, and hygiene at a global level. *Environmental Health Perspectives*, 110(5), 537–542. <https://doi.org/10.1289/ehp.110-1240845>
- Qi, R., Huang, Y., Liu, J., Sun, Y., Sun, X., Han, H.-J., Qin, X.-R., Zhao, M., Wang, L., Li, W., Li, J., Chen, C., & Yu, X.-J. (2018). Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2-3, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.001>
- Qi, R., Huang, Y., Liu, J., Sun, Y., Sun, X., Han, H.-J., Qin, X.-R., Zhao, M., Wang, L., Li, W., Li, J., Chen, C., & Yu, X.-J. (2018). Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2-3, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.09.001>
- Rao, S., Scattolini, N., L. Brett Caram, Frederick, J., Moorefield, M., & Woods, C. W. (2009). Adherence to Self-Quarantine Recommendations during an Outbreak of Norovirus Infection. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 30(9), 896–899. <https://doi.org/10.1086/598346>
- Rha, B., Burrer, S., Park, S., Trivedi, T., Parashar, U. D., & Lopman, B. A. (2013). Emergency Department Visit Data for Rapid Detection and Monitoring of Norovirus Activity, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1214–1221. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130483>



- Richards, G. P. (2012). Critical review of norovirus surrogates in food safety research: rationale for considering volunteer studies. *Food and Environmental Virology*, 4(1), 6–13. <https://doi.org/10.1007/s12560-011-9072-7>
- Richardson, C., Bargatze, R. F., Goodwin, R., & Mendelman, P. M. (2013). Norovirus virus-like particle vaccines for the prevention of acute gastroenteritis. *Expert Review of Vaccines*, 12(2), 155–167. <https://doi.org/10.1586/erv.12.145>
- Risebro, H. L., & Hunter, P. R. (2007). Surveillance of waterborne disease in European member states: a qualitative study. *Journal of Water and Health*, 5(S1), 19–38.
- Robilotti, E., Deresinski, S. and Pinsky, B. A. (2015) ‘Norovirus’, *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), pp. 134–164. doi: 10.1128/CMR.00075-1
- Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015). Norovirus. *Clinical microbiology reviews*, 28(1), 134–164.
- Rockx, B., de Wit, M., Vennema, H., Vinjé, J., de Bruin, E., van Duynhoven, Y., & Koopmans, M. (2002). Natural History of Human Calicivirus Infection: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 35(3), 246–253. <https://doi.org/10.1086/341408>
- Rodrigues, D., Dielle Monteiro Teixeira, Cristina, Vanessa Cavaleiro Smith, Renato, Monteiro, A., Lillian, L., Hugo Reis Resque, & Yvone Benchimol Gabbay. (2019). Occurrence of norovirus genogroups I and II in recreational water from four beaches in Belém city, Brazilian Amazon region. *Journal of Water and Health*, 17(3), 442–454. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.304>
- Sartorius, B., Andersson, Y., Velicko, I., Birgitta de Jong, Löfdahl, M., Hedlund, K.-O., Gorel Allestam, Claes Wångsell, Bergstedt, O., Horal, P., Ulleryd, P., & Söderström, A. (2007). *Outbreak of norovirus in Västra Götaland associated with recreational activities at two lakes during August 2004*. 39(4), 323–331. <https://doi.org/10.1080/00365540601053006>
- Scallan, E., Hoekstra, R. M., Angulo, F. J., Tauxe, R. V., Widdowson, M.-A., Roy, S. L., Jones, J. L., & Griffin, P. M. (2011). Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging Infectious Diseases*, 17(1), 7–15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>
- Seitz, S. R., Leon, J. S., Schwab, K. J., Lyon, G. M., Dowd, M., McDaniels, M., Abdulhafid, G., Fernandez, M. L., Lindesmith, L. C., Baric, R. S., & Moe, C. L. (2011). Norovirus Infectivity in Humans and Persistence in Water. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(19), 6884–6888. <https://doi.org/10.1128/aem.05806-11>
- Semenza, J. C., & Nichols, G. (2007). Cryptosporidiosis surveillance and water-borne outbreaks in Europe. *Eurosurveillance*, 12(5), 13–14.
- Shaheed, A., Orgill, J., Montgomery, M. A., Jeuland, M. A., & Brown, J. (2014). Why? Improved? Water sources are not always safe. *Bulletin of the World Health Organization*, 92, 283–289.



- Siebenga, J. J., Vennema, H., Zheng, D. P., Vinjé, J., Lee, B. E., Pang, X. L., ... & Koopmans, M. (2009). Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of norovirus GII. 4 variants, 2001–2007. *The Journal of infectious diseases*, 200(5), 802–812.
- Sips, G. J., Dirven, M. J. G., Donkervoort, J. T., Kolfshoten, F. M., Schapendonk, C. M. E., Phan, M. V. T., Bloem, A., Leeuwen, A. F., Trompenaars, M. E., Koopmans, M. P. G., Eijk, A. A., Graaf, M., & Fanoy, E. B. (2020). Norovirus outbreak in a natural playground: A One Health approach. *Zoonoses and Public Health*, 67(4), 453–459. <https://doi.org/10.1111/zph.12689>
- Sun, X., Wang, L., Qi, J., Li, D., Wang, M., Cong, X., Peng, R., Chai, W., Zhang, Q., Wang, H., Wen, H., Gao, G. F., Tan, M., & Duan, Z. (2018). Human Group C Rotavirus VP8*s Recognize Type A Histo-Blood Group Antigens as Ligands. *Journal of Virology*, 92(11). <https://doi.org/10.1128/jvi.00442-18>
- Sydnor, E. R. M., & Perl, T. M. (2011). Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(1), 141–173. <https://doi.org/10.1128/cmr.00027-10>
- Tan, M., & Jiang, X. (2010). Norovirus Gastroenteritis, Carbohydrate Receptors, and Animal Models. *PLoS Pathogens*, 6(8), e1000983. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000983>
- Tan, M., & Jiang, X. (2011). Norovirus–host interaction: Multi-selections by human histo-blood group antigens. *Trends in Microbiology*, 19(8), 382–388. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.05.007>
- Teunis, P. F. M., Moe, C. L., Liu, P., Miller, S. E., Lindesmith, L., Baric, R. S., Le Pendu, J., & Calderon, R. L. (2008). Norwalk virus: how infectious is it? *Journal of Medical Virology*, 80(8), 1468–1476. <https://doi.org/10.1002/jmv.21237>
- Thorne, L. G., & Goodfellow, I. G. (2014). Norovirus gene expression and replication. *Journal of General Virology*, 95(2), 278–291. <https://doi.org/10.1099/vir.0.059634-0>
- Thornton, S. A., Sherman, S. S., Farkas, T., Zhong, W., Torres, P., & Jiang, X. (2005). Gastroenteritis in US Marines during Operation Iraqi Freedom. *Clinical Infectious Diseases*, 40(4), 519–525. <https://doi.org/10.1086/427501>
- Thuener, J. (2017). Hepatitis A and B infections. *Prim. Care* 44, 621– 629.
- Todd, K. V., & Tripp, R. A. (2020). Exosome-mediated human norovirus infection. *PLoS ONE*, 15(8), e0237044–e0237044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237044>
- Todd, K. V., & Tripp, R. A. (2020). Exosome-mediated human norovirus infection. *PLoS ONE*, 15(8), e0237044–e0237044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237044>
- Treanor, J. J., & Dolin, R. (2000). Norwalk virus and other caliciviruses. Mandell GL, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2, 1949–56.



- Tsiamis, C. (2024). Historical Epidemiology of the Medieval Eastern Mediterranean. *A Companion to the Environmental History of Byzantium*, 13, 109.
- Tu, E. T.-V. ., Nguyen, T., Lee, P., Bull, R. A., Musto, J., Hansman, G., White, P. A., Rawlinson, W. D., & McIver, C. J. (2007). Norovirus GII.4 Strains and Outbreaks, Australia. *Emerging Infectious Diseases*, 13(7), 1128–1130. <https://doi.org/10.3201/eid1307.060999>
- Turcios-Ruiz, R. M., Axelrod, P., St. John, K., Bullitt, E., Donahue, J., Robinson, N., & Friss, H. E. (2008). Outbreak of Necrotizing Enterocolitis Caused by Norovirus in a Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Pediatrics*, 153(3), 339–344. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.04.015>
- Ueki, Y., Sano, D., Watanabe, T., Akiyama, K., & Omura, T. (2005). *Norovirus pathway in water environment estimated by genetic analysis of strains from patients of gastroenteritis, sewage, treated wastewater, river water and oysters*. 39(18), 4271–4280. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.06.035>
- UNICEF, W., World Health Organization, & UNICEF. (2012). Progress on drinking water and sanitation: 2012 update. United States: WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply and Sanitation.
- UNICEF, W., World Health Organization, & UNICEF. (2012). Progress on drinking water and sanitation: 2012 update. United States: WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply and Sanitation.
- Vantarakis, A., Mellou, K., Spala, G., Kokkinos, P., & Alamanos, Y. (2011). A gastroenteritis outbreak caused by noroviruses in Greece. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(8), 3468-3478.
- Vantarakis, A., Mellou, K., Spala, G., Kokkinos, P., & Alamanos, Y. (2011). A gastroenteritis outbreak caused by noroviruses in Greece. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(8), 3468-3478.
- Vashist, S., Bailey, D., Putics, A., & Goodfellow, I. (2009). Model systems for the study of human norovirus biology. *Future Virology*, 4(4), 353–367. <https://doi.org/10.2217/fvl.09.18>
- Velasquez, L. S., Hjelm, B. E., Arntzen, C. J., & Herbst-Kralovetz, M. M. (2010). An Intranasally Delivered Toll-Like Receptor 7 Agonist Elicits Robust Systemic and Mucosal Responses to Norwalk Virus-Like Particles. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(12), 1850–1858. <https://doi.org/10.1128/cvi.00230-10>
- Vinje, J., Hamidjaja, R. A., & Sobsey, M. D. (2004). Development and application of a capsid VP1 (region D) based reverse transcription PCR assay for genotyping of genogroup I and II noroviruses. *Journal of Virological Methods*, 116(2), 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2003.11.001>
- Vinje, J., Vennema, H., Maunula, L., von Bonsdorff, C.-H., Hoehne, M., Schreier, E., Richards, A., Green, J., Brown, D., Beard, S. S., Monroe, S. S., de Bruin, E., Svensson, L., & Koopmans, M. P. G. (2003). International Collaborative Study To Compare Reverse Transcriptase PCR Assays for



- Detection and Genotyping of Noroviruses. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(4), 1423–1433. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.4.1423-1433.2003>
- Vuorinen, H. S. (2007). The emergence of the idea of water-borne diseases. *Environmental History of Water—Global Views on Community Water Supply and Sanitation*; Juuti, P., Katko, T., Vuorinen, H., Eds, 103–115.
- Waldman, P., Meseguer, A., Lucas, F., Moulin, L., & Wurtzer, S. (2017). Interaction of Human Enteric Viruses with Microbial Compounds: Implication for Virus Persistence and Disinfection Treatments. *Environmental Science & Technology*, 51(23), 13633–13640. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03875>
- Walters, S. P., Thebo, A. L., & Boehm, A. B. (2011). Impact of urbanization and agriculture on the occurrence of bacterial pathogens and stx genes in coastal waterbodies of central California. *Water research*, 45(4), 1752–1762.
- Walters, S. P., Thebo, A. L., & Boehm, A. B. (2011). Impact of urbanization and agriculture on the occurrence of bacterial pathogens and stx genes in coastal waterbodies of central California. *Water Research*, 45(4), 1752–1762. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.11.032>
- Wang, J., & Deng, Z. (2012). Detection and forecasting of oyster norovirus outbreaks: Recent advances and future perspectives. *Marine Environmental Research*, 80, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2012.06.011>
- Weber, D. J., Rutala, W. A., Miller, M. B., Huslage, K., & Sickbert-Bennett, E. (2010). Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens: Norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. *American Journal of Infection Control*, 38(5), S25–S33. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2010.04.196>
- Westhoff, T., Vergoulidou, M., Loddenkemper, C., Schwartz, S., Hofmann, J., Schneider, T., Zidek, W., & van der Giet, M. (2008). Chronic norovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(3), 1051–1053. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn693>
- White, P. A., Hansman, G. S., Li, A., Dable, J., Isaacs, M., Ferson, M., McIver, C. J., & Rawlinson, W. D. (2002). Norwalk-like virus 95/96-US strain is a major cause of gastroenteritis outbreaks in Australia. *Journal of Medical Virology*, 68(1), 113–118. <https://doi.org/10.1002/jmv.10177>
- Whitman, R. L., & Nevers, M. B. (2003). Foreshore Sand as a Source of *Escherichia coli* in Nearshore Water of a Lake Michigan Beach. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(9), 5555–5562. <https://doi.org/10.1128/aem.69.9.5555-5562.2003>
- Widdowson, M.-A., Cramer, E. H., Hadley, L., Bresee, J. S., Beard, R. S., Bulens, S. N., Charles, M., Chege, W., Isakbaeva, E., Wright, J. G., Mintz, E., Forney, D., Massey, J., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2004). Outbreaks of Acute Gastroenteritis on Cruise Ships and on Land:



- Identification of a Predominant Circulating Strain of Norovirus—United States, 2002. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(1), 27–36. <https://doi.org/10.1086/420888>
- Wilson, I. G. (1997). Inhibition and facilitation of nucleic acid amplification. *Applied and Environmental Microbiology*, 63(10), 3741–3751. <https://doi.org/10.1128/aem.63.10.3741-3751.1997>
- Wobus, C. E., Karst, S. M., Thackray, L. B., Chang, K.-O., Sosnovtsev, S. V., Belliot, G., Krug, A., Mackenzie, J. M., Green, K. Y., & Virgin, H. W. (2004). Replication of Norovirus in Cell Culture Reveals a Tropism for Dendritic Cells and Macrophages. *PLoS Biology*, 2(12), e432. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020432>
- Wobus, C. E., Thackray, L. B., & Virgin, H. W. (2006). Murine Norovirus: a Model System To Study Norovirus Biology and Pathogenesis. *Journal of Virology*, 80(11), 5104–5112. <https://doi.org/10.1128/jvi.02346-05>
- Wobus, C. E., Thackray, L. B., & Virgin, H. W. (2006). Murine Norovirus: a Model System To Study Norovirus Biology and Pathogenesis. *Journal of Virology*, 80(11), 5104–5112. <https://doi.org/10.1128/jvi.02346-05>
- Wolf, S., Williamson, W. M., Hewitt, J., Rivera-Aban, M., Lin, S., Ball, A., Scholes, P., & Greening, G. E. (2007). Sensitive Multiplex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay for the Detection of Human and Animal Noroviruses in Clinical and Environmental Samples. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(17), 5464–5470. <https://doi.org/10.1128/aem.00572-07>
- World Health Organization. (2017). Global learning laboratory for quality universal health coverage: fourth global symposium on health systems research, 14 November 2016, Vancouver, Canada (No. WHO/HIS/SDS/2017.4). World Health Organization.
- World Health Organization. (2017). Guidelines for drinking-water quality: first addendum to the fourth edition.
- Wu, X., Lu, Y., Zhou, S., Chen, L., & Xu, B. (2016). Impact of Climate Change on Human Infectious diseases: Empirical Evidence and Human Adaptation. *Environment International*, 86(86), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.007>
- Wyn-Jones, A. P., & Sellwood, J. (2001). Enteric viruses in the aquatic environment. *Journal of Applied Microbiology*, 91(6), 945–962. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2001.01470.x>
- Yamahara, K. M., Layton, B. A., Santoro, A. E., & Boehm, A. B. (2007). Beach Sands along the California Coast Are Diffuse Sources of Fecal Bacteria to Coastal Waters. *Environmental Science & Technology*, 41(13), 4515–4521. <https://doi.org/10.1021/es062822n>
- Yee, E. L., Palacio, H., Atmar, R. L., Shah, U., Kilborn, C., Faul, M., Gavagan, T. E., Feigin, R. D., Versalovic, J., Neill, F. H., Panlilio, A. L., Miller, M., Spahr, J., & Glass, R. I. (2007). Widespread Outbreak of Norovirus



- Gastroenteritis among Evacuees of Hurricane Katrina Residing in a Large “Megashelter” in Houston, Texas: Lessons Learned for Prevention. *Clinical Infectious Diseases*, 44(8), 1032–1039. <https://doi.org/10.1086/512195>
- Yoder, J. S., Hlavsa, M. C., Craun, G. F., Hill, V., Roberts, V., Yu, P. A., ... & Beach, M. J. (2008). Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water use and other aquatic facility-associated health events—United States, 2005–2006. *MMWR Surveill Summ*, 57(9), 1-29.
- Zheng, D.-P., Ando, T., Fankhauser, R. L., Beard, R. S., Glass, R. I., & Monroe, S. S. (2006). Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 346(2), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.11.015>
- Zhou, X., Li, H., Sun, L., Mo, Y., Chen, S., Wu, X., ... & Yang, X. (2012). Epidemiological and molecular analysis of a waterborne outbreak of norovirus GII. 4. *Epidemiology & Infection*, 140(12), 2282-2289.
- Zlot, A., Simckes, M., Vines, J., Reynolds, L., Sullivan, A., Scott, M. K., ... & Hlavsa, M. C. (2015). Norovirus outbreak associated with a natural lake used for recreation—Oregon, 2014. *American Journal of Transplantation*, 15(7), 2001-2005.
- Δήμητρα Τριανταφύλλου. (2024, October 18). Στο μικροσκόπιο του ΕΟΔΥ η νέα έξαρση νοροϊού στην Κρήτη. Η ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ; Η Καθημερινή. <https://www.kathimerini.gr/life/health/563279113/sto-mikroskopio-toy-eody-i-nea-exarsi-noroioy-stin-kriti/>
- ΕΟΔΥ. (2022, May 10). Επιδημιολογικά - Στατιστικά Δεδομένα - Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας. <https://eody.gov.gr/epidimiologika-statistika-dedomena/>



«Παρουσία ανθρώπινων νοροϊών σε πηγές ύδρευσης»