

# Prevalenca protiteles anti-HAV med krvodajalci v Sloveniji

Prevalence of anti-HAV antibodies among Slovenian blood donors

Petra Jovanovič, Snežna Levičnik Stezinar

Zavod republike Slovenije za transfuzijsko medicino, Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana

## Korespondenca/ Correspondence:

Petra Jovanovič,  
Zavod RS za transfuzijsko medicino, Štajmerjeva 6, 1000 Ljubljana,  
tel.: 01/5438153,  
e-mail: petra.jovanovic@ztm.si

## Ključne besede:

virus hepatitisa A,  
prevalenca, krvodajalci

## Key words:

hepatitis A virus,  
prevalence, blood donors

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81 supl 2: II-274–80

Prispelo: 7. mar. 2012,  
Sprejeto: 2. jul. 2012

## Izvleček

**Izhodišča:** Virus hepatitisa A se prenaša po fekalno-oralni poti in je vzrok za najpogostejši akutni hepatitis v svetu. Prekuženost z virusom hepatitisa A je prisotna predvsem v manj razvitem svetu. Opisani so le redki primeri prenosa virusa hepatitisa A s transfuzijo. Do takega prenosa lahko pride, če odvzem krvi opravimo neposredno pred pojavom bolezni, ko se virus nahaja v krvnem obtoku. V prispevku obravnavamo, kakšna je prekuženost z virusom hepatitisa A med slovenskimi krvodajalci in kakšen delež ljudi je dovzeten za okužbo.

**Metode:** Testirali smo 1000 krvodajalcev na prisotnost protiteles HAV IgG, ki kažejo na prebolelo okužbo. V študijo smo enakomerno v okviru nabora krvodajalskih akcij v izbranem terminu vključili krvodajalce vseh starostnih skupin iz večine regij v državi. Protitelesa smo določali s testom CMIA na napravi Architect z reagenti HAVAb IgG. Rezultate smo primerjali z rezultati, ki smo jih leta 1995 prav tako pridobili na vzorcu 1000 krvodajalcev z napravo AxSYM.

**Rezultati:** Leta 1995 smo ugotovili 55-odstotno (95 % interval zaupanja (IZ); 52–58 %) prevalenco protiteles HAV IgG med krvodajalci. Leta 2012 se je prevalenca znižala na 28 % (95 % IZ; 25–31 %). Delež prekuženosti s HAV je pri starejših osebah večji kot pri mlajših, predvsem po 45. letu starosti (53 % (95 % IZ; 47–58 %) pri starejših od 45 let ter 14 % (95 % IZ; 11–17 %) pri osebah, starih 45 let ali manj;  $p < 0,0001$ ).

**Zaključki:** Več kot 80 % krvodajalcev, mlajših od 45 let, je dovzeten za okužbo s HAV. Možnost prenosa HAV s transfuzijo lahko zmanjšamo s cepljenjem ogroženih skupin ljudi, z začasno zavrnitvijo krvodajalcev, pri katerih obstaja sum na prenos virusa, in z učinkovitim inaktiviranjem virusa pri predelavi plazme.

## Abstract

**Aims:** Hepatitis A virus is transmitted via the faecal-oral route and is the most common cause of acute viral hepatitis in the world. Anti-HAV seroprevalence is higher in less developed regions of the world. Transmission of HAV by transfusion is rare. It may occur if the blood is donated in the short time of viremia before the onset of symptoms. The aim of our study was to determine the prevalence of HAV IgG in Slovenian blood donors, and associated with that the susceptibility rate of donor population for HAV infection.

**Methods:** The presence of HAV IgG antibodies was determined in 1000 blood donors from different regions in Slovenia. The testing was performed with CMIA assay on the Architect platform with HAVAb IgG reagents. The results were compared to the results obtained in 1995 on the AxSYM testing system.

**Results:** In 1995 we got 55 % (95 % confidence interval (CI): 52 % to 58 %) prevalence of HAV IgG in blood donors. In 2012, the prevalence was only 28 % (95 % CI: 25 % to 31 %). In older population, the prevalence was higher than in younger population, especially before 45 years of age (53 % (95 % CI: 47 % to 58 %) in individuals aged > 45, and 14 % (95 % CI: 11 % to 17 %) in individuals aged ≤ 45 years;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** More than 80 % of Slovenian blood donors before 45 years of age are susceptible to HAV infection. The incidence of transfusion transmitted HAV infection can be prevented by vaccination of risk groups, careful donor selection procedures and efficient virus inactivation during manufacture of plasma derivatives.

## Uvod

Virus hepatitisa A se prenaša po fekalno-oralni poti in je vzrok najpogostejšega akutnega hepatitisa v svetu. Prenos poteka s človeka na človeka zaradi neustrezne higiene ali preko onesnažene hrane ali vode. Prekuženost z virusom hepatitisa A je prisotna predvsem v manj razvitem svetu. Bolezen je endemična v Afriki, Južni in Srednji Ameriki, na Bližnjem Vzhodu in v južnem delu Azije, prekuženost pa je visoka tudi v jugovzhodni Aziji.<sup>1</sup> V teh krajih hepatitis prebolijo že v otroštvu, protitelesa pa ostanejo celo življenje, zato je prekuženost odraslih skoraj 100 %. V območjih z nizko prekuženostjo lahko pride do izbruhov bolezni zaradi neustreznih sanitarno-higienskih pogojev, onesnažene vode in stika z okuženimi posamezniki. V stik z virusom lahko pridejo tudi potniki v endemična območja in delavci v zdravstvu, komunali, prehranski industriji, ljudje v dnevnih centrih, moški, ki imajo odnose z moškimi in intravenski uživalci drog.<sup>1-3</sup>

Pri nas program imunoprofilakse in kemoprofilakse opredeljuje, da je cepljenje proti hepatitisu A obvezno za vse osebe, ki so pri svojem delu izpostavljene okužbi z virusom HAV (zaposleni pri čiščenju kanalizacije, praznjenju greznic, odstranjevanju smeti ter drugih odpadnih snovi iz naselij). Obvezno je tudi za osebe, ki zaradi dela potujejo v območja z večjim tveganjem za okužbo. Cepljenje priporočamo tudi hemofilikom, osebam s kronično boleznijo jeter ter osebam s HIV/AIDS, osebam pred presaditvijo organov ali kostnega mozga in popotnikom, ki potujejo v kraje, kjer je tveganje za okužbo z virusom hepatitisa A večje.<sup>4</sup>

Virus hepatitisa A je sferične oblike in velik 27 nm, nima ovojnice in vsebuje linearno molekulo pozitivno polarne enovijačne RNA. RNA nosi zapis za strukturne (VP1, VP2, VP3 in VP4) in nestrukturne proteine, ki so povezani z namnoževanjem. Uvrščamo ga v rod *Hepatovirus* in družino *Picornaviridae*.<sup>3,5</sup> Poznamo le en serotip virusa, kar pomeni, da so si vsi štirje poznani sevi HAV (I, II, III, VII), s katerimi se lahko okuži človek, antigeno podobni.<sup>6</sup> Virus se namnožuje v hepatocitih in povzroča vnetje jeter. Okužba

v otroštvu navadno mine brez simptomov, v odrasli dobi pa lahko pride do zapletov. Po inkubacijski dobi se najprej pojavijo simptomi, podobni gripi, sledita jim obdobje zlatenice in obdobje okrevanja. Redko pride do fulminantnega hepatitisa in smrtnih primerov.<sup>2,7</sup> Ozdravitev traja več tednov ali tudi mesecev, če se bolezen ponovi ali podaljša. Obstaja le akutna oblika hepatitisa A s tvorbo protiteles, ki doživljenjsko ščitijo osebo pred ponovno okužbo.<sup>7,8</sup>

Tveganje za prenos virusa hepatitisa A s transfuzijo je majhno, ker kronične oblike bolezni ni, obdobje viremije pa je kratko. Do prenosa pride v času inkubacije virusa, ki traja od 10–50 dni. V tem času simptomi še niso prisotni, zato oseba ne ve, da je okužena, v darovani krvi pa je virus prisoten v visoki koncentraciji.<sup>2,9</sup> Opisani so primeri prenosa s krvjo, trombociti, plazmo in z eritrociti.<sup>9,10</sup> Znani so primeri okužbe s HAV preko transfuzije pri novorojenčkih in majhnih otrocih, ki so zaradi prebolevanja brez simptomov prenesli virus na starše in osebje v bolnišnici.<sup>9,11</sup> V 90. letih je bilo več primerov prenosa hepatitisa A s koncentri faktorjev strjevanja krvi pri hemofilikih v Evropi<sup>12-14</sup> in Ameriki<sup>7</sup>. Prenos HAV so odkrili tudi pri zdravljenju rakavih bolnikov z interleukinom-2.<sup>15</sup> Metoda topilo-detergent ni inaktivirala virusov brez ovojnice, kamor uvrščamo HAV, zato so v izdelavo produktov iz plazme uvedli dodatne postopke za inaktiviranje predvsem virusa HAV, ki se je izkazal za obstojnejšega tudi med pikornavirusi. Učinkovito inaktiviranje virusa HAV dosežejo s suho toplotno obdelavo pri 100 °C za 30 min, ki ji sledi liofilizacija,<sup>16</sup> ali s segrevanjem s paro.<sup>17</sup>

Osebe, ki so prebolele hepatitis A, so zaščitene doživljenjsko in se s transfuzijo ne okužijo oziroma zanje okužba ni nevarna. Zanima nas, kakšna je prekuženost z virusom hepatitisa A med slovenskimi krvodajalci, ki je specifična skupina zdravih oseb obeh spolov, v življenjskem obdobju 18–65 let, in kakšen delež krvodajalcev je dovzeten za okužbo.

## Metode

V januarju leta 2012 smo 1000 krvodajalcev iz različnih regij v državi in različnih starostnih skupin testirali na prisotnost protiteles IgG HAV. Glede na razpored krvodajalskih akcij v tem obdobju smo izbirali vzorce iz različnih regij v Sloveniji, tako da smo zajeli čim širše geografsko območje. Po posameznih regijah je bil delež testiranih krvodajalcev naslednji: Ljubljana z okoli 15 % (150 krvodajalcev), Dolenjska 12 % (115), Gorenjska 26 % (261), osrednja Štajerska 13 % (133), Koroška 8 % (80), Obala 11 % (113), Primorska 15 % (148). Po starostnem merilu smo izoblikovali številčno primerljive skupine. V starostni skupini od 18–25 let smo testirali 208 krvodajalcev, 26–35 let 209, 36–45 let 217, 46–55 let 211 in v starostni skupini 56–65 let 155 krvodajalcev.

Kri krvodajalcev, ki smo jo odvzeli v epruvete z EDTA, smo pred testiranjem centrifugirali 15 min na 3000 g. Testiranje smo izvedli z napravo Architect i2000 (Abbott, Wiesbaden, Germany) z reagenti Architect HAVAb IgG. Gre za kemiluminiscentni imunski test z mikrodenci (CMIA) za kvalitativno odkrivanje anti-HAV IgG v serumu ali plazmi.

Podatke o rezultatih testiranja za izbrano odvzeto enoto krvi smo pridobili iz informacijskih sistemov Architect 7.0 (Abbott, Wiesbaden, Germany), podatke o številki donacije, spolu, starosti dajalca in regiji, iz katere izhaja krvodajalec, pa iz transfuzijskega informacijskega sistema DATEC.

Pridobljene podatke smo primerjali z rezultati testiranja 1000 krvodajalcev iz več slovenskih regij na prisotnost protiteles IgG HAV, ki smo jih pridobili leta 1995. Takrat smo v starostni skupini od 18–25 let testirali 116 krvodajalcev, 26–35 let 287, 36–45 let 345, 46–55 let 214 in v starostni skupini 56–65 let 38 krvodajalcev. Testiranje smo opravili leta 1995 z encimsko-imunskim testom z mikrodenci (MEIA) z reagenti HAVAB-G z napravo AxSYM (Abbott).

Prevalenco protiteles HAV IgG med krvodajalci smo prikazali kot ocenjene deleže s pripadajočimi 95-odstotni intervali zaupanja (IZ). Primerjavo med deleži smo izvedli s Pearsonovim testom hi-kvadrat. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri  $p < 0,05$ . Podatke smo obdelali s programskim jezikom R (R Development Core Team, 2008).<sup>18</sup>

## Rezultati

Med 1000 krvodajalci, ki smo jih testirali na HAV IgG, je bilo 71 % moških in 29 % žensk. Pri moških je bila prisotnost protiteles HAV IgG 31 % (95 % IZ; 28–35 %), pri ženskah pa 21 % (16–26 %) ( $p = 0,002$ ).

Porazdelitev prevalence IgG HAV pri krvodajalcih po pokrajinah prikazujemo na Sliki 1. Razlika v deležih prekuženih s HAV med pokrajinami ni statistično značilna ( $p = 0,185$ ).

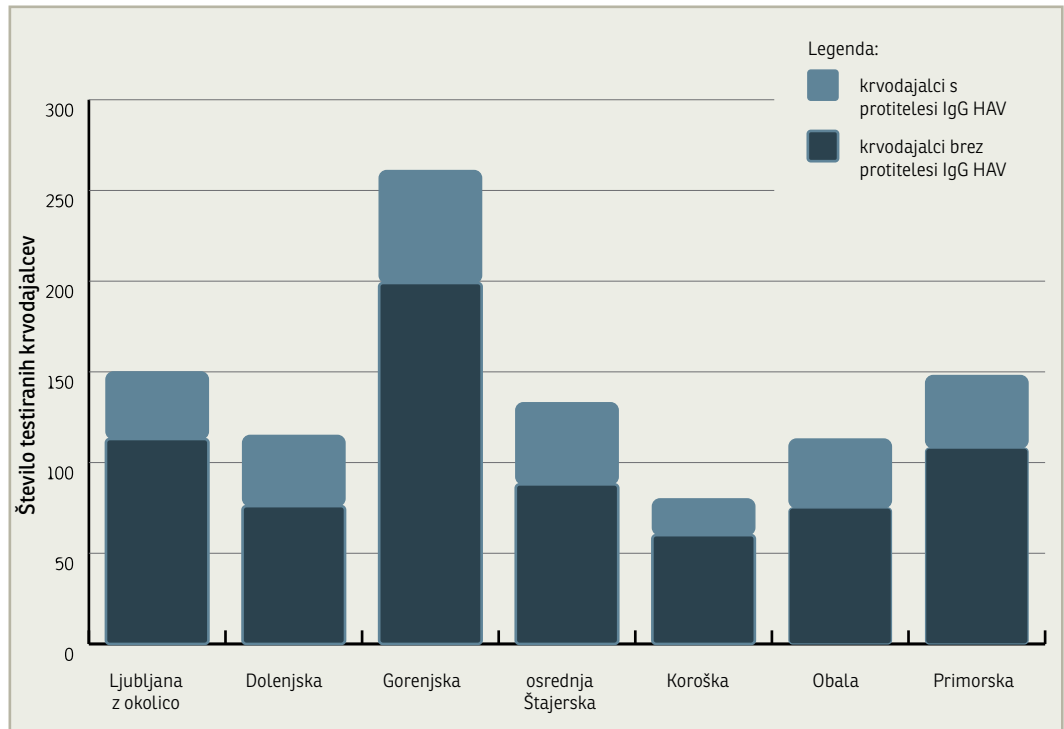
V raziskavi prevalence protiteles HAV IgG smo leta 1995 ugotovili 55-odstotno prisotnost (95 % IZ; 52–58 %) protiteles med krvodajalci. V raziskavi leta 2012 se je delež znižal na 28 % (95 % IZ; 25–31 %). V obeh

**Tabela 1:** Krvodajalci s protitelesi HAV IgG v raziskavi v letu 1995 in letu 2012.

Krvodajalci s protitelesi HAV IgG	Starost krvodajalcev (leta)				
	18–25	26–35	36–45	46–55	56–65
<b>Leta 1995</b>					
n	15/116	98/287	226/345	178/214	36/38
% [95 % IZ]	13 [7, 20]	34 [29, 40]	66 [60, 71]	83 [77, 88]	95 [82, 99]
<b>Leta 2012</b>					
n	17/208	34/209	37/217	85/211	108/155
% [95 % IZ]	8 [5, 13]	16 [12, 22]	17 [12, 23]	40 [34, 47]	70 [62, 77]

HAV=virus hepatitisa A; IZ=interval zaupanja

**Slika 1:** Prikaz prevalence protiteles IgG HAV pri krvodajalcih po pokrajinah.



raziskavah je delež krvodajalcev s protitelesi s starostjo naraščal (Tabela 1, Slika 2) ( $p < 0,0001$ ). Delež prekuženih s HAV je pri osebah, starejših od 45 let, večji (53 %, 95 % IZ; 47–58 %) kot pri osebah, starih 45 let ali manj (14 %, 95 % IZ; 11–17 %) ( $p < 0,0001$ ).

## Razpravljanje

V primerjavi z rezultati iz leta 1995 opažamo občuten padec prekuženosti populacije krvodajalcev v vseh starostnih skupinah. V zadnji starostni skupini (56–65 let) se je pred 17 leti prekuženost približala 100 %, medtem ko je danes prekuženost 70 %. Tudi v primerjavi s prevalenco protiteles HAV IgG, ki so jo v letih 2004–2005 ugotovili med krvodajalci v Mariboru,<sup>19</sup> je prevalenca protiteles HAV IgG med krvodajalci v naši raziskavi manjša pri vseh starostnih skupinah. V vseh omenjenih raziskavah opažamo trend padanja prevalenca protiteles HAV IgG.

Po pokrajinah se prevalenca IgG HAV protiteles pri krvodajalcih ni bistveno razlikovala, iz česar lahko sklepamo, da se v nobeni od pokrajin delež prebolevnikov ni povečeval.

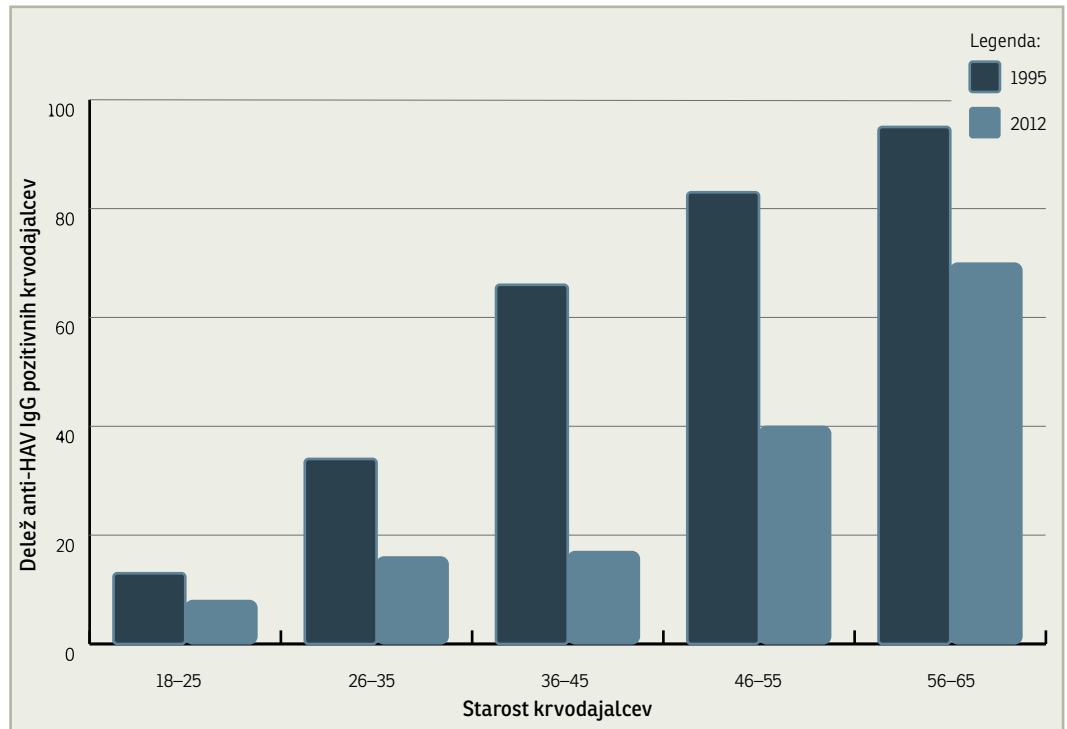
Nekaj večjo prevalenco protiteles ugotovljamo pri moških kot pri ženskah. Tudi v raziskavi v Mariboru ugotavljajo, da je med

moškimi prevalenca protiteles nekoliko višja.<sup>19</sup> V poročilu WHO navajajo, da med moškimi in ženskami po svetu ni bistvenih razlik v prekuženosti s HAV.<sup>20</sup>

Naša raziskava ne navaja podatkov o cepljenih krvodajalcih, kar pomeni, da je verjetno med krvodajalci zajet tudi kakšen krvodajalec, ki ima protitelesa zaradi cepljenja in ne zaradi prebolele okužbe. Po podatkih IVZ naj bi se v zadnjih letih na leto proti hepatitisu A cepilo približno 5000 oseb, največ zaradi potovanj, nekaj pa zaradi izpostavljenosti pri delu in epidemiološke indikacije. Največ oseb je cepljenih med 21. in 40. letom.<sup>21</sup>

Delež prekuženosti s HAV je v splošni populaciji verjetno večji, ker so krvodajalci osebe, stare 18–65 let, prekuženost pa je pri starejši populaciji večja. Poleg tega so krvodajalci zdrava populacija. V mariborski regiji so v letih 1996–2000 ugotovili 58-odstotno prekuženost bolnikov.<sup>22</sup> Ta delež je bil v letih 2004–2005 med testiranimi bolniki v Centru za transfuzijsko medicino Maribor zelo podoben, in sicer je znašal 57,7%.<sup>19</sup> Med potniki, starimi od 18–57 let, ki so prišli na cepljenje v potniško ambulanto, so v letu 1999 opravili testiranje na protitelesa anti-HAV. Ugotovili so 55,6-odstotno prisotnost protiteles anti-HAV pri potnikih, rojenih pred

**Slika 2:** Delež krvodajalcev s protitelesi IgG HAV v letih 1995 in 2012.



letom 1962. Pri osebah, rojenih v letu 1971 in kasneje, pa je bila prekuženost manjša od 10 %. Prekuženost celotne skupine je bila 31,4 %.<sup>23</sup>

Tako v Sloveniji<sup>24</sup> kot tudi drugod po svetu<sup>1</sup> je v zadnjih desetletjih predvsem zaradi razvoja, ureditve sanitarno-higienskih razmer, dostopa do čiste vode, višjega standarda in boljše izobraženosti ljudi prišlo do znižanja prekuženosti s HAV. Po podatkih, ki smo jih pridobili v raziskavi, se uvrščamo med srednjeevropske države, kot so Avstrija, Nemčija, Češka, Madžarska, v katerih se prekuženost populacije dvigne nad 50 % po 40. ali 50. letu starosti.<sup>1,20</sup> Najnižja prekuženost je v severnoevropskih državah, kjer je prekuženost populacije, mlajše od 30 let, manjša od 10 %.<sup>1,20</sup>

Z zmanjšanjem prevalece protiteles v populaciji se poveča delež ljudi, ki so dovzetni za okužbo s HAV tudi preko transfundiranih enot krvi. V primeru, da ima prejemnik s HAV okužene komponente krvi prisotna protitelesa HAV IgG, se bolezen ne razvije, lahko pa pride do povečanja titra protiteles HAV IgM/IgG pri prejemniku zaradi hitrega humoralnega imunskega odziva na virusno namnoževanje.<sup>9</sup> Zaradi majhnega tveganja za prenos HAV rutinskega testiranja z metodo NAT (Nucleic acid Ampli-

fication Testing) za neposredno določanje virusov na donacijah po svetu ne izvajajo.<sup>25</sup> Ob izbruhu okužbe s HAV v populaciji se incidenca potransfuzijske okužbe s HAV lahko močno poveča.<sup>26</sup> V letu 2008 je prišlo da izbruhu okužbe s HAV v Latviji<sup>27</sup>, na Češkem<sup>28</sup> in Slovaškem<sup>29</sup>, 2011 pa v Estoniji<sup>30</sup>. Prav tako so opisani primeri izbruhov okužb v Srbiji, kjer je leta 2007 prišlo do večjega izbruha v Nišu in njegovi okolici.<sup>31</sup> Slabe sanitarne in higienske razmere so bile tudi vzrok za izbruhe v Bosni in Hercegovini.<sup>32</sup>

Možnost prenosa HAV s transfuzijo lahko zmanjšamo s cepljenjem ogroženih skupin ljudi, kot so potniki v območja z višjim tveganjem za okužbo, komunalni delavci in nekatere druge skupine ljudi,<sup>28,29</sup> kar v Sloveniji tudi izvajamo.<sup>21</sup> Pozornost moramo posvetiti tudi izboru darovalcev<sup>9,26</sup> na podlagi vprašalnika o nalezljivih boleznih (zlatenica in hepatitis), morebitnemu stiku z obolelimi za zlatenico v obdobju pred darovanjem krvi in območju potovanja. Krvodajalci morajo biti seznanjeni z nujnostjo, da bolezen po darovanju krvi prijavijo transfuzijski službi, ki odpokliče komponente in opravi ustrezno študijo *look-back*,<sup>9,10</sup> če je dajalec ali prejemnik krvi razvil simptome, podobne zlatenici. V predelavo plazme so že uvedeni dodatni postopki inaktivira-

nja virusa hepatitisa A. NAT testiranje zlitij plazme na HAV pa je predpisana kontrola v procesu predelave plazme.<sup>25</sup>

## Zaključki

Od leta 1995 pa do leta 2012 je prišlo do zmanjšanja prevalence protiteles HAV IgG v vseh starostnih skupinah med krvodajalci. Več kot 80 % krvodajalcev, mlajših od 45 let, je dovzetnih za okužbo z virusom hepatitisa A. Ta delež je verjetno podoben tudi v celotni populaciji.

Možnost prenosa HAV s transfuzijo lahko zmanjšamo s cepljenjem ogroženih skupin ljudi, z začasno zavrnitvijo krvodajalcev, pri katerih obstaja sum za prenos virusa, in z učinkovitim inaktiviranjem virusa pri predelavi plazme.

V Sloveniji nismo zabeležili nobenega primera prenosa virusa HAV s transfuzijo.

## Literatura

- Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analyses 2004; 132: 1005–22.
- Dwyre DM, Holland PV. Hepatitis Viruses. In: Barbara JAJ, Regan FAM, Contreras MC. *Transfusion Microbiology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 9–23.
- Lemon SM. Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clinical Chemistry* 1997; 43(8): 1494–99.
- Zakon o nalezljivih boleznih. Ur l 33/2006; Pravilnik o določitvi Programa imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 2009. Ur l 24/2009; Program imunoprofilakse in kemoprofilakse za leto 2009.
- Previsani N, Lavanchy D, Siegl G. Hepatitis A. In: Mushahhwar I.K. *Viral hepatitis: Molecular Biology, Diagnosis, Epidemiology and Control. Perspectives in Medical Virology* 2004; 10: 1–30
- Costa-Mattioli M, Di Napoli A, Ferre V, Billaudel S, Perez-Bercoff R, Cristina J. Genetic variability of hepatitis A virus. *Journal of General Virology* 2003; 48: 3191–201.
- Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clinical Microbiology Reviews* 2001: 38–58.
- Marolt Gomilšček M, Radsel Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram; 2002.
- Gowland P, Fontana S, Niederhauser C, Taleghani B, Molecular and serologic tracing of a transfusion-transmitted hepatitis A virus. *Transfusion* 2004; 44: 1555–61.
- Diwan AH, Stubbs JR, Carnahan GE, transmission of hepatitis A via WBC-reduced RBCs and FFP from single donation. *Transfusion* 2003; 43: 536–40.
- Noble RC, Kane MA, Reeves SA, Roeckel I. Posttransfusion Hepatitis A in a Neonatal Intensive Care Unit. *JAMA* 1984; 252(19): 2700–15.
- Vermynen J, Peerlinck K. Review of the hepatitis A epidemics in hemophiliacs in Europe. *Vox Sang* 1994; 67 Suppl 4: 8–11.
- Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. *Ann Intern Med* 1994; 120: 1–7.
- Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, McCausland B, Neidhold S, Robertson BH; et al. A new cluster of hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. *Journal of Medical Virology* 1999; 57: 91–9.
- Weisfuse IB. An outbreak of hepatitis A among cancer patients treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *J Infect Dis* 1990; 161: 647–52.
- Kim IS, Choi YW, Kang Y, Sung HM, Shin JS. Dry-heat treatment process for enhancing viral safety of an antihemophilic factor VIII concentrate prepared from human plasma. *J Microbiol Biotechnol.* 2008; 18(5): 997–1003.
- Barrett PN, Meyer H, Wachtel I, Eibl J, Dörner F. Inactivation of hepatitis A virus in plasma products by vapor heating. *Transfusion* 1997; 37: 215–20.
- R Development Core Team (2008).
- Dosegljivo na: <http://www.R-project.org>.
- Majcen Vivod B. Prevalenca protiteles proti virusu hepatitisa A med krvodajalci in bolniki v UKC Maribor. *Zdrav Vestn* 2008; 77:I-183–6.
- World Health Organization. The Global Prevalence of Hepatitis A Virus Infection and Susceptibility: A Systemic Review. 2009. Dosegljivo na: <http://www.who.int/vaccines-documents/>.
- Inštitut za varovanje zdravja. Analiza izvajanja cepljenja 2007, 2008, 2009, 2010, 2011. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/>.
- Turk K. Cepljenje proti hepatitisu A – prve izkušnje v mariborski regiji. *Infektološki simpozij Celje 2001*: 149–56.
- Sočan M, Kraigher A, Fišer-Marinič N. Hepatitis A seroprevalence in Slovene travellers. *European Journal of Epidemiology* 2001; 17: 925–6.
- Inštitut za varovanje zdravja. Epidemiološko spremljanje nalezljivih boleznih v Sloveniji- Letna poročila. Dosegljivo na: <http://www.ivz.si/>.
- Tabor E, Epstein JS. NAT screening of blood and plasma donations: evolution of technology and regulatory policy. *Transfusion* 2002; 42: 1230–7.
- Perevoščikovs J, Lenglet A, Lucenko I, Steinerte A, Hallstrom LP, Coulombier D. Assessing the risk of a community outbreak of hepatitis A on blood safety in Latvia, 2008. *Eurosurveillance* 2010; 15: 2–6.
- Perevoščikovs J, Lucenko I, Magone S, Brila A, Curikova Y, Vennema H. Community-wide outbreak of hepatitis A in Latvia in 2008- an update. *Eurosurveillance* 2009; 14: 7–10.
- Castkova J, Beneš C. Increase in hepatitis A cases in Czech Republic in 2008- an update. *Eurosurveillance* 2009; 14: 4–6.
- Hrivniakova L, Slačikova M, Kolcunova S. Hepatitis A outbreak in a Roma village in eastern Slovakia, August-November 2008. *Eurosurveillance* 2009; 14: 11–13.
- Dontšenko I, Kerbo N, Pullmann J, Plank S, Voželevska N, Kutsar K. Preliminary report on an ongoing outbreak of hepatitis A in Estonia, 2011. *Eurosurveillance* 2011; 16: 7–9.
- Petrovic B, Velickovic Z, Tiodorovic B. Ongoing outbreak of hepatitis A in Nis, Serbia: a preliminary report. *Euro Surveill* 2007; 12: E071220.4.
- Uzunovic-Kamberovic S, Durmisevic S, Tandir S. Environmental risk factors for hepatitis A infection in the Zenica-Doboj Canton, Bosnia in Herzegovina. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 145–7.