

Infekcije virusom hepatitisa E u konja, pasa i mačaka na području Republike Hrvatske

Hepatitis E Virus Infections in Horses, Dogs and Cats in the Republic of Croatia

Lucija, R.^{1*}, V. Stevanović², I. Benvin², P. Jeličić³, Lj. Barbić²



Sažetak

Hepatitis E je emergentna zoonoza sa sve većom javnozdravstvenom važnošću u svijetu. U posljednjem je desetljeću ustanovljena u ljudi na području Republike Hrvatske (RH), a visoka seroprevalencija dokazana je u divljih i domaćih svinja. U RH su istraživane i mogućnosti infekcija drugih vrsta životinja, među kojima je virus dokazan u žutogrlom mišu, dok su druge istraživane vrste bile negativne. Konji, psi i mačke dosad nisu pretraživani te je cilj ovog istraživanja bio po prvi put istražiti prisutnost i seroprevalenciju infekcije virusom hepatitisa E u konja i kućnih ljubimaca u RH. U tu svrhu ukupno su pretražena 264 uzorka seruma konja, 308 uzoraka seruma pasa te 88 uzoraka seruma mačaka primjenom indirektnog imunoenzimnog testa. Svi su pretraženi uzorci seruma konja i mačaka bili negativni, dok je infekcija virusom hepatitisa E potvrđena u jednog psa, tako da je seroprevalencija u pasa 0,3 %. Negativni rezultati u konja dokazuju nisku proširenost uzročnika u okolišu, a negativni rezultati u mačaka, kao i niska seroprevalencija u pasa da su kućni ljubimci u urbanim sredinama zanemarivo izloženi virusu hepatitisa E te stoga ni nemaju važnu ulogu u javnom zdravstvu. S druge strane, u serološki pozitivnog psa kliničko očitovanje i laboratorijski nalazi odgovarali su onima u ljudi oboljelih od hepatitisa E. Stoga je u kliničkoj praksi u slučaju hepatitisa u pasa potrebno isključiti i ovog emergentnog zoonotskog uzročnika radi razjašnjavanja kliničke važnosti infekcija HEV-a u pasa kao i potencijalnog rizika za javno zdravstvo.

Abstract

Hepatitis E is an emerging zoonosis and of growing public health importance worldwide. In the last decade, it has been established itself in humans in the territory of the Republic of Croatia (RH), and a high seroprevalence has been proven in wild boars and pigs. In the Republic of Croatia, the possibilities of infection of other animal species were also investigated. The virus was detected in yellow-throated mice, while the other species studied were negative. Horses, dogs and cats have not been investigated so far, and the aim of this study was to investigate for the first time the presence and seroprevalence of hepatitis E virus infection in horses and pets in the Republic of Croatia. For this purpose, a total of 264 horse serum samples, 308 dog serum samples and 88 cat serum samples were tested using an indirect enzyme-linked immunosorbent assay. All the tested serum samples from horses and cats were negative, while hepatitis E virus infection was confirmed in one dog so that the seroprevalence in dogs was 0.3%. The negative results in horses indicate the low prevalence of the pathogen in the environment, and the negative results in cats, as well as the low seroprevalence in dogs, indicate that pets in urban areas have negligible exposure to the hepatitis E virus and consequently do not play a significant role in public health. On the other hand, in serologically positive dogs, the clinical manifestations and laboratory findings corresponded to those in people with hepatitis E. Therefore, in clinical practice, in cases of hepatitis in dogs, it is necessary to exclude this emerging zoonotic pathogen to monitor the clinical significance of HEV infections in dogs and the potential risk to public health.

¹Lucija Rogić, dr. med. vet.
²doc. dr. sc. Vladimir Stevanović,
 Iva Benvin, dr. med. vet., prof.
 dr. sc. Ljubo Barbić, Zavod za
 mikrobiologiju i zarazne bolesti
 s klinikom, Veterinarski fakultet
 Sveučilišta u Zagrebu
³Pavle Jeličić, dr. med., univ.
 mag. admin. sanit., Hrvatski
 zavod za javno zdravstvo,
 10000 Zagreb

*e-adresa: lrogic09@gmail.com

Ključne riječi: hepatitis E,
 seroprevalencija, konj, pas,
 mačka, Republika Hrvatska

Key words: hepatitis E,
 seroprevalence, horse, dog,
 cat, Republic of Croatia

UVOD

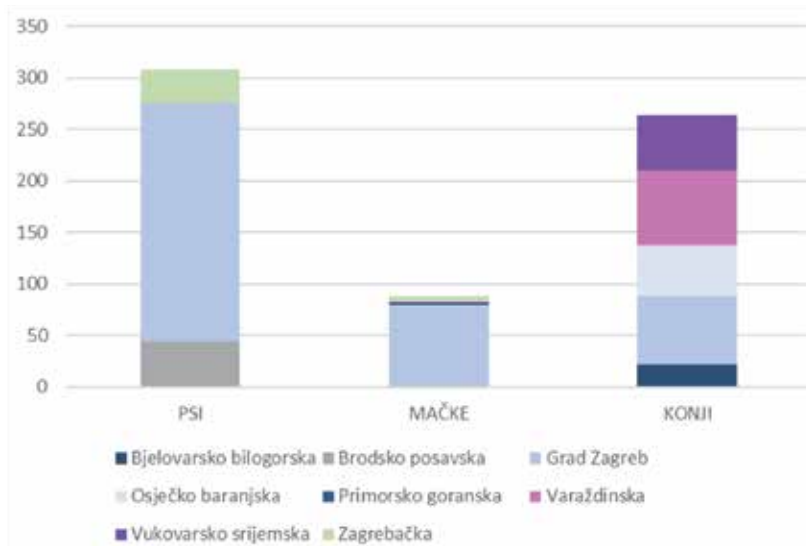
Virus hepatitisa E (HEV) uzročnik je hepatitisa E u ljudi širom svijeta. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) svake se godine bilježi približno 20 milijuna infekcija virusom hepatitisa E (HEV), što rezultira s oko 3,3 milijuna kliničkih oboljenja, a približno je jedna trećina svjetskog stanovništva izložena HEV-u (Von Wulffen i sur., 2018.). Virus hepatitisa E pripada porodici Hepeviridae, rodu *Orthohepevirus* te vrsti *Orthohepevirus A* koja obuhvaća osam genotipova, među kojima genotipovi 3 (HEV GT-3) i 4 (HEV GT-4) imaju zoonotska svojstva i mogu se širiti sa životinja na ljude (Smith i sur., 2016.). Najčešći je način širenja HEV-a između oboljelih i prijemljivih ljudi fekalno-oralni prijenos. No posljednjih je godina HEV otkriven u raznih životinjskih vrsta poput domaćih svinja, divljih svinja, goveda, mačaka, zečeva, glodavaca i pasa. Potvrđeno je da konzumacija mesa ili mesnih proizvoda te izravan ili neizravan kontakt sa svinjama može biti važan način zoonotskog prijenosa HEV-a (Kanai i sur., 2012.). Upravo je zoonotsko širenje razlog da je hepatitis E, za razliku od početnog povezivanja pojave bolesti s državama s lošim infrastrukturnim i sanitarnim uvjetima, danas sve proširenija bolest i u razvijenim državama. Stoga je HEV, zbog izloženosti velikog dijela stanovništva te posljedično i znatnog broja oboljelih, danas jedna od važnijih ugroza javnom zdravstvu na globalnoj razini (He i sur., 2018.), uključujući i područje Europe (Colson i sur., 2010.). Domaća svinja, divlja svinja i jelen smatraju se najvažnijim vrstama za prijenos HEV-a na ljude, a izloženost HEV-u potvrđena je i u nekih drugih vrsta, uključujući goveda, mačke, kuniće, pse i konje (Huang i sur., 2016.). U Republici Hrvatskoj infekcija HEV-om potvrđena je u više od 10 % ljudi s kliničkim očitovanjem hepatitisa negativnih na hepatitis A – C (Đaković Rode i sur., 2014.). Seroprevalencija je u različitim skupina opće populacije varirala, s dokazano učestalijim infekcijama u starijoj dobnoj skupinama, ruralnim i prigradskim naseljima, višebrojnima obiteljima te u kućanstvima koja nisu spojena na vodovodni i kanalizacijski sustav (Vilibić Čavlek i sur., 2016., Mrzljak i sur., 2019.). Istraživanja infekcija HEV-a u životinja na području RH dosad su pokazala visoku seroprevalenciju, iznad 30 %, u domaćih i divljih svinja (Jemeršić i sur., 2017.),

te infekciju HEV-om u žutogrlog miša (Prpić i sur., 2019.). Od drugih su vrsta istraživana goveda, divlji preživači i divlji mesojedi te školjkaši, koji su svi bili negativni (Prpić i sur., 2015.). U svijetu, uključujući i Europu, dokazivane su infekcije HEV-om u konja i kućnih ljubimaca (García-Bocanegra i sur., 2019., Li i sur., 2020.). Istraživanja su u ovih vrsta još uvijek vrlo rijetka, iako su upravo one u bliskom i stalnom suživotu s ljudima zbog čega imaju posebno značenje za javno zdravstvo. Na području naše države istraživanja infekcije HEV-om u konja i domaćih mesojeda nikad dosad nisu provedena, stoga je cilj ovoga rada bio po prvi put odrediti prisutnost infekcija HEV-om u ovih vrsta na području Republike Hrvatske.

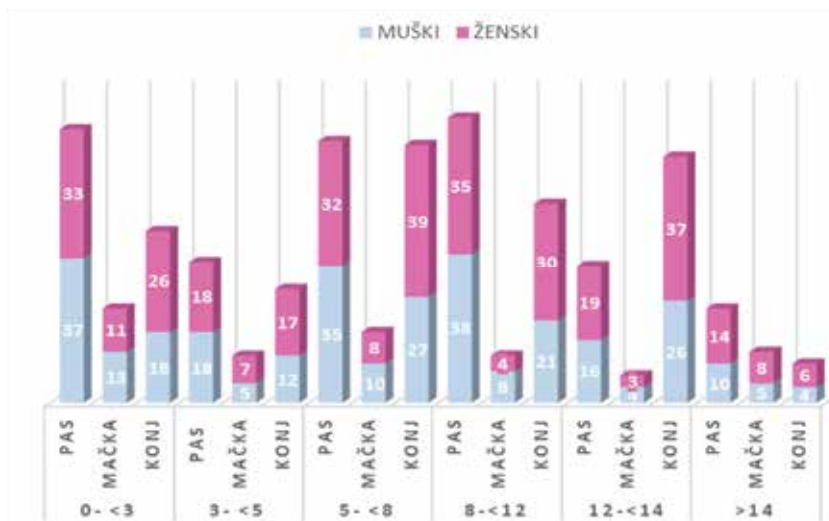
MATERIJALI I METODE

U svrhu dokaza infekcija HEV-om ukupno su pretražena 264 uzorka seruma konja, 308 uzoraka seruma pasa i 88 uzoraka seruma mačaka. Svi pretraživani uzorci seruma uzeti su nasumičnim odabirom iz arhive Virološkog laboratorija Zavoda za mikrobiologiju i zarazne bolesti, gdje su bili pohranjeni pri -20°C nakon provođenja dijagnostičkih postupaka u druge svrhe. Uzorci seruma konja potjecali su od životinja iz pet županija RH: Grada Zagreba, Bjelovarsko-bilogorske, Osječko-baranjske, Varaždinske i Vukovarsko-srijemske županije (slika 1). Među pretraživanim životinjama bilo je 59 % ženskih te 41 % muških, a raspon dobi bio je od 18 mjeseci do 15 godina (slika 2). Od 308 uzoraka seruma pasa pretraženi su serumi životinja s područja triju županija: Grada Zagreba, Brodsko-posavske i Zagrebačke županije (slika 1). Prema spolu pretraženo je 51 % muških te 49 % ženskih životinja u dobi od 2 mjeseca do 17 godina (slika 2). Mačke pretražene u ovom istraživanju primarno su bile s područja Grada Zagreba, a nekoliko životinja iz Zagrebačke i Primorsko-goranske županije te jedan iz Varaždinske županije (slika 1). Prema spolu pretraženo je 51 % muških i 49 % ženskih životinja u dobi od 2 mjeseca do 18 godina (slika 2).

Svi uzorci seruma pretraženi su indirektnim imunoenzimnim testom (ELISA) u kojemu se kao antigen koristi rekombinantni protein kapside HEV GT-3 (ID Screen Hepatitis E Indirect Multi-species, ID.vet, Grabels, Francuska). Pretraživanje je provedeno prema uputi proizvođača,



Slika 1. Konji, psi i mačke pretraženi radi dokaza infekcije HEV-om prema županijama.



Slika 2. Dobna i spolna struktura konja, pasa i mačaka pretraženih radi dokaza infekcije HEV-om.

a rezultati određeni očitavanjem apsorbancije uzorka automatskim čitačem Sunrise (Tecan, Männedorf, Švicarska) te izračunavanjem kompeticijskog postotka pojedinog uzorka u usporedbi s pozitivnim kontrolnim serumom, koji je sastavni dio dijagnostičkog kompleta.

REZULTATI

Od pretražena 264 uzorka seruma konja s područja pet županija RH svi su rezultati bili negativni. Negativni su rezultati dobiveni i pretraživanjem 88 uzoraka seruma mačaka. Pretraživanjem 308 seruma pasa s područja triju županija, u jednog su psa iz županije Grad Za-

greb dokazana protutijela za HEV, tako da je seroprevalencija u pasa iznosila 0,3 % (tablica 1).

Uvidom u karticu pacijenta pozitivni je pas bio mužjak, križane pasmine, u dobi od 16 godina. U Sveučilišnu veterinarsku bolnicu Veterinarsko-ga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu zaprimljen je zbog akutnog gastroenteritisa. Prema anamnestičkim podacima pas je taj dan počeo povraćati te je povratio pet puta. Defecirao je dva puta, uz neformiran izmet, te odbijao hranu i bio potišten. Životinja je zbog lošega općeg stanja zadržana na stacionarnom liječenju te su provedene hematološke i biokemijske pretrage. Od hematoloških pretraga ustanovljena je leukocitoza $27,8 \times 10^9/L$. Biokemijski pokazatelji upućivali su na

Tablica 1. Rezultati pretraživanja konja, pasa i mačaka na infekcije HEV-om.

ŽUPANIJA	VRSTA ŽIVOTINJA					
	KONJI		PSI		MAČKE	
	Pretraženo	Pozitivno	Pretraženo	Pozitivno	Pretraženo	Pozitivno
Bjelovarsko-bilogorska	22	0	-	-	-	-
Brodsko-posavska	-	-	44	0	-	-
Grad Zagreb	66	0	232	1	80	0
Osječko-baranjska	50	0	-	-	-	-
Primorsko-goranska	-	-	-	-	2	0
Varaždinska	72	0	-	-	1	0
Vukovarsko-srijemska	54	0	-	-	-	-
Zagrebačka	-	-	32	0	5	0
Ukupni broj uzoraka / Seroprevalencija (%)	264	0	308	0,3	88	0

patologiju jetre (ukupni bilirubin 43,3 $\mu\text{mol/L}$, aspartat-aminotransferaza 308 U/L, alkalna fosfataza 759 U/L) te se posumnjalo na leptospirozu koja je isključena serološkom pretragom. Rendgenskom pretragom nisu uočene patološke promjene u probavnom sustavu. Stacionarno liječenje oboljelog psa trajalo je ukupno šest dana nakon čega se potpuno oporavio te je otpušten iz Sveučilišne veterinarske bolnice.

RASPRAVA

Virus hepatitisa E (HEV) emergentni je zoonotski uzročnik zarazne bolesti ljudi koja dobiva sve veće značenje diljem svijeta. Razlog je dokaz da se HEV GT-3 i HEV GT-4 mogu prenijeti na ljude sa životinja, što se potvrđuje sve češćim oboljenjima u razvijenim državama za razliku od ranijih povezivanja oboljenja sa zemljama u razvoju s lošim higijenskim standardima. Zbog relativno nedavnog dokaza zoonotskog prijenosa još uvijek su nedostatna znanja o epidemiologiji i epizootologiji ove emergentne zoonoze.

Od svih životinjskih vrsta poznato je da najveću važnost, kao izvori infekcije za ljude, imaju domaće i divlje svinje. Istraživanjima učestalosti infekcija HEV-om protutijela su dokazana u 20 –

54,5 % domaćih svinja u Srbiji (Lupulović i sur., 2013.), 29,2 – 50 % u Bugarskoj (Pismisheva i sur., 2018.), zatim 38,94 – 50 % u Rumunjskoj (Savuta i sur., 2007.), a visoka seroprevalencija, od 31,1% do čak 91,7 %, zabilježena je i u RH. Seroprevalencija u divljih svinja bila je do 10,3 % u Rumunjskoj (Porea i sur., 2016.) te trostruko veća i ujednačena u Sloveniji (30,3 %) (Žele i sur., 2016.) i Hrvatskoj (31,1 %) (Mrzljak i sur., 2019.).

Osim domaćih i divljih svinja, dobro poznatih rezervoara HEV-a, protutijela za HEV dokazana su i u različitim pasmina goveda, poput žutih goveda (Yan i sur., 2016.), holštajnsko-frizijskih goveda (Huang i sur., 2016.) te ostalih pasmina mliječnih goveda (El-Tras i sur., 2013.). Uz goveda, od domaćih životinja protutijela za HEV dokazivana su i u malih preživača, ovaca i koza. Tako je istraživanje provedeno u Egiptu dokazalo seroprevalenciju HEV-a u koza od 9,4 % te ovaca od 4,4 % (El-Tras i sur., 2013.). U Sjedinjenim Američkim Državama HEV protutijela dokazana su u 16 % koza (Sanford i sur., 2013.).

Sve veći broj životinjskih vrsta s dokazanim infekcijama HEV-om, koje mogu biti izvor infekcije za ljude, otvorio je i pitanje mogućnosti infekcija konja te domaćih mesojeda ovim uzročnikom. Upravo su moguće infekcije ovih vrsta

dodatan rizik za javno zdravstvo zbog njihova bliskog i intenzivnog suživota s ljudima. Iako malobrojna, dosadašnja istraživanja su potvrdila moguće infekcije i u ovih životinjskih vrsta. Tako je istraživanjem konja u Egiptu ustanovljena seroprevalencija od 13 %, a autori zaključuju da su konji slučajni domaćini HEV-a, ali možda i rezervoari (Saad i sur., 2007.). Sličan je rezultat postignut istraživanjem mogućnosti infekcije konja HEV-om u istočnoj Kini, s dokazanom seroprevalencijom od 17,8 % te potvrdom RNA HEV GT-3 u 2 % pretraženih životinja (Zhang i sur., 2008.).

Za razliku od ovih istraživanja, pretraživanjem konja s područja RH nismo dokazali infekcije HEV-om. To može biti zbog različita načina držanja konja ili znatno manje kontaminacije okoliša u usporedbi s navedenim državama. U populaciji pretraženoj ovim istraživanjem, pretežno sportskih i rekreacijskih konja, rizik je od infekcije HEV-om zanemariv, kao i njihova moguća uloga u javnom zdravstvu. No za konačnu ocjenu važnosti infekcija konja HEV-om na području RH bilo bi potrebno dodatno pretražiti i ekstenzivno držane konje s područja Lonjskoga polja koji se uzgajaju za meso, a koji su zbog specifična načina držanja izloženiji kontaktu s drugim vrstama domaćih i divljih životinja.

Istraživanja seroprevalencije HEV-a u pasa provedena su u nekoliko država, uključivši i neke europske države. Primjerice u Nizozemskoj je provedeno serološko istraživanje mogućnosti infekcija HEV-om u pasa te je dokazana seroprevalencija od 18,52 % (Li i sur., 2020.). Slična su istraživanja, u europskim državama, provedena i u Njemačkoj te Velikoj Britaniji. U Njemačkoj je seroprevalencija HEV-a u pasa bila čak 56,6 % (Dahnert i sur., 2018.), dok je u Velikoj Britaniji bila znatno manja i iznosila je 0,8 % (McElroy i sur., 2015.). Seroprevalencija u pasa od 0,3 % u našem je istraživanju slična rezultatima iz Velike Britanije, a znatno manja od one u Nizozemskoj i Njemačkoj. Razlog može biti ciljano pretraživanje pasa kućnih ljubimaca iz urbanih sredina koji nemaju doticaj s domaćim ili divljim svinjama. Stoga, uz jasan zaključak da psi u urbanim sredinama nisu znatnije izloženi infekciji HEV-om te ne predstavljaju javnozdravstveni rizik, bilo bi zanimljivo u sljedećim istraživanjima obuhvatiti pse iz ruralnih područja, pogotovo lovačke pse, kako bismo upotpunili ove rezultate.

Važno opažanje za kliničku praksu proisteklo iz ovog istraživanja jest da je jedini serološki pozitivan pas pokazivao kliničke znakove akutnoga gastroenteritisa uz vrijednosti biokemijskih pokazatelja koji potvrđuju patologiju jetre. Ovakav je klinički i laboratorijski nalaz sličan kliničkom očitovanju hepatitisa E u ljudi te, iako nemamo pouzdanu potvrdu da je njegovo zdravstveno stanje rezultat infekcije HEV-om, naglašava potrebu za pretraživanjem životinja s ovakvim kliničkim znakovima na HEV kako bismo razjasnili mogućnost kliničkog očitovanja ove infekcije u pasa.

Osim pasa u Nizozemskoj je istraživana i seroprevalencija infekcije HEV-om u mačaka. Ovim istraživanjem, prvim ovakvim u Europi, infekcija HEV-om serološki je dokazana u sedam od 47 pretraženih mačaka, tako da je seroprevalencija iznosila 14,89 % (Li i sur., 2020.). Istraživanja seroprevalencije HEV-a u mačaka provedena su i u Aziji te je dokazana seroprevalencija od 6,28 % u Kini (Liang i sur., 2014.), 8,1 % u Južnoj Koreji (Song i sur. 2010.) te čak 33 % u Japanu (Okamoto i sur., 2004.). Za razliku od navedenih istraživanja, sve su pretražene mačke u našem istraživanju bile negativne. Razlog ponovno može biti što smo istraživanje usmjerili na kućne ljubimce u urbanim sredinama, kako bismo prije svega istražili značenje njihovih infekcija za javno zdravstvo. Drugi razlog može biti i potencijalna razlika u rezervoarima u različitim državama, prije svega mogućnosti da su mišoliki glodavci rezervoari na nekim područjima, što je potrebno dodatno istražiti.

Hepatitis E je sve važnija zoonoza, prisutna i na području RH, za koju su primarni životinjski rezervoari domaće i divlje svinje na koje bismo primarno trebali usmjeriti protuepidemijske mjere. Uloga drugih vrsta životinja nedovoljno je istražena, tako da su prikazani rezultati prvo istraživanje mogućnosti infekcija konja, pasa i mačaka HEV-om na području RH. Rezultati potvrđuju da je izloženost infekcijama HEV-om u skupinama životinja obuhvaćenim ovim istraživanjem vrlo niska te da one ne predstavljaju znatan rizik za javno zdravstvo. No kako se radi o sportskim i rekreacijskim konjima te domaćim mesojedima kućnim ljubimcima, ovaj je zaključak pouzdan za urbane sredine. Za potpune epidemiološke i epidemiološke spoznaje uloge ovih vrsta u infekcijama HEV-om te konačne zaključ-

ke potrebno je nastaviti istraživanje u ekstenzivno držanih konja, kao i domaćih mesojeda iz ruralnih područja, skupinama životinja koje su znatno izložnije kontaktu s domaćim i divljim svinjama, kao i ostalim divljim životinjama. Klinička slika u serološki pozitivnog psa naglašava potrebu da doktori veterinarske medicine u kliničkom radu trebaju u slučaju akutnih gastroenteritisa i hepatitisa diferencijalnodijagnostički razmotriti i mogućnost infekcije pasa HEV-om.

ZAHVALA

Iskreno zahvaljujemo dr. sc. Snježani Kovač i Alenki Škrinjarić, bacc. med. lab. diagn., djelatnicama Virološkog laboratorija Zavoda za Mikrobiologiju i zarazne bolesti s klinikom, na tehničkoj pomoći pri pripremi uzoraka i primjeni dijagnostičkih metoda u provedbi ovog istraživanja.

LITERATURA

- COLSON, P., P. BORENTAIN, B. QUEYRIAUX, M. KABA, V. MOAL, P. GALLIAN, L. HEYRIES, D. RAOULT, R. GEROLAMI (2010): Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J. Infect. Dis.* 202, 825-834.
- DAHNERT, L., F. J. CONRATHS, N. REIMER, M. H. GROSCHUP, M. EIDEN (2018): Molecular and serological surveillance of hepatitis E virus in wild and domestic carnivores in Brandenburg, Germany. *Transb. Emerg. Dis.* 65, 1377-1380.
- ĐAKOVIĆ RODE, O., L. JEMERŠIĆ, D. BRNIĆ, N. PANDAK, R. MIKULIĆ, J. BEGOVAC, A. VINCE (2014): Hepatitis E in patients with hepatic disorders and HIV-infected patients in Croatia: is one diagnostic method enough for hepatitis E diagnosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 33, 2231-2236.
- EL-TRAS, W. F., A. A. TAYEL, N. N. EL-KADY (2013): Seroprevalence of hepatitis E virus in humans and geographically matched food animals in Egypt. *Zoon. Pub. Healt.* 60, 244-251.
- GARCIA-BOCANGERA, I., A. RIVERO, J. CABALLERO-GOMEZ, P. LOPEZ-LOPEZ, D. CANO-TERRIZA, M. FRIAS, S. JIMANEZ-RUIZ, M. A. RISALDE, J. C. GOMEZ-VILLAMANDO, A. RIVERO-JUAREZ (2019): Hepatitis E virus infection in equines in Spain. *Transb. Emerg. Dis.* 66, 66-71.
- HE, W., Y. WEN, Y. XIONG, M. ZHANG, M. CHENG, Q. CHEN (2018): The prevalence and genomic characteristics of hepatitis E virus in murine rodents and house shrews from several regions in China. *BMC Vet. Res.* 14, 414. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-0181746-z>. (12.3.2021.)
- HUANG, F., Y. LI, W. YU, S. JING, J. WANG, F. LONG, Z. HE, C. YANG, Y. BI, W. CAO, C. LIU, X. HUA, Q. PAN (2016): Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology* 64, 350-359.
- JEMERŠIĆ, L., T. KEROS, L.J. MALTAR, L.J. BARBIĆ, T. VILIBIĆ ČAVLEK, P. JELIČIĆ, O. ĐAKOVIĆ RODE, J. PRPIĆ (2017): Differences in hepatitis E virus (HEV) presence in naturally infected seropositive domestic pigs and wild boars – an indication of wild boars having an important role in HEV epidemiology. *Vet. Arhiv.* 87, 651-663.
- KANAI, Y., S. MIYASAKA, S. UYAMA, S. KAWAMI, Y. KATO-MORI, M. TSUJIKAWA, M. YUNOKI, S. NISHIYAMA, K. IKUTA, K. HAGIWARA (2012): Hepatitis E virus in Norway rats (*Rattus norvegicus*) captured around a pig farm. *BMC Res. notes* 5, 4. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-4>. (12.3.2021.)
- LI, Y., C. QU, B. SPEE, R. ZHANG, L. C. PENNING, R. A. DE MAN, M. P. PEPPELENBOSCH, H. FIETEN, Q. PAN (2020): Hepatitis E virus seroprevalence in pets in the Netherlands and the permissiveness of canine liver cells to the infection. *Ir. Vet. J.* 73, 6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13620-020-00158-y>. (12.3.2021.)
- LIANG, H., J. CHEN, J. XIE, L. SUN, F. JI, S. HE, Y. ZHENG, C. LIANG, G. ZHANG, S. SU, S. LI (2014): Hepatitis E virus serosurvey among pet dogs and cats in several developed cities in China. *PLoS One* 9:e98068. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098068>. (12.3.2021.)
- LUPULOVIC, D, Z. GRGIC, G. LAZIC, J. PRODANOV-RADULOVIC, A. POTKONJAK, S. LAZIC, T. PETROVIC (2013): Detection of hepatitis E virus antibodies in blood and meat juice samples in slaughtered pigs in Serbia. *Proceedings of the 16th International Symposium on the World Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians (WAVLD)*, 5-8 June. Berlin, Germany. str. 372.

- MCELROY, A., R. HIRAIDE, N. BEXFIELD, H. JALLAL, J. BROWNLIE, I. GOODFELLOW, S. L. CADDY (2015): Detection of hepatitis E virus antibodies in dogs in the United Kingdom. *PLoS One* 10:e0128703. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128703>. (12.3.2021.)
- MRZLJAK, A., P. DINJAR-KUJUNDŽIĆ, L. JEMERŠIĆ, J. PRPIĆ, LJ. BARBIĆ, V. SAVIĆ, V. STEVANOVIĆ, T. VILIBIĆ-ČAVLEK (2019): Epidemiology of hepatitis E in South-East Europe in the "One Health" concept. *W. J. Gastroenterol.* 25, 3168-3182.
- OKAMOTO, H., M. TAKAHASHI, T. NISHIZAWA, R. USUI, E. KOBAYASHI (2004): Presence of antibodies to hepatitis E virus in Japanese pet cats. *Infection* 32, 57-58.
- PISMISHEVA, M., M. BAYMAKOVA, E. GOLKOCHIEVA-MARKOVA, T. KUNDURZHIEV, R. PEPOVICH, G. T. POPOV, I. TSACHEV (2018): First serological study of hepatitis E virus infection in pigs in Bulgaria. *C. R. Acad. Bulg. Sci.* 71, 1001-1008.
- POREA, D., A. ANITA, A. PASLARU, G. SAVUTA (2016): Wild boar hepatitis E seroprevalence in hunting funds from Buzau and Galati counties. *Bul. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj-Napoca, Anim. Sci. Biotechnol.* 73, 44-48.
- PRPIĆ, J., S. ČERNI, D. ŠKORIĆ, T. KEROS, D. BRNIĆ, Ž. CVETNIĆ (2015): Distribution and molecular characterization of Hepatitis E virus in domestic animals and wildlife in Croatia. *Food. Environ. Virol.* 7, 195-205.
- PRPIĆ, J., T. KEROS, M. VUCELJA, L. BJEDOV, O. ĐAKOVIĆ RODE, J. MARGALETIĆ, B. HABRUN, L. JEMERŠIĆ (2019): First evidence of hepatitis E virus infection in a small mammal (yellow-necked mouse) from Croatia. *PLoS One* 14:e0225583. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225583>. (12.3.2021.)
- SANFORD, B. J., S. U. EMERSON, R. H. PURCELL, R. E. ENGLE, B. A. DRYMAN, T. E. CECERE, V. BUECHNER-MAXWELL, D. P. SPONENBERG, X. J. MENG (2013): Serological evidence for a hepatitis E virus-related agent in goats in the United States. *Transbound. Emerg. Dis.* 60, 538-545.
- SAAD, M. D., H. A. HUSSEIN, M. M. BASHANDY, H. H. KAMEL, K. C. EARHART, D. J. FRYAUFF, M. YOUNAN, A. H. MOHAMED (2007): Hepatitis E virus Infection in Work Horses in Egypt. *Infect. Genet. Evol.* 7, 368-373.
- SAVUTA, G., A. ANITA, D. ANITA, L. LUDU, N. PAVIO (2007): Preliminary epidemiological investigations regarding hepatitis E virus infection in swine from the North-east of Romania. *Bul. Univ. Agric. Sci. Vet. Med. Cluj-Napoca, Anim. Sci. Biotechnol.* 64, 356-358.
- SMITH, D. B., P. SIMMONDS, J. IZOPET, E. F. OLIVEIRA-FILHO, R. G. ULRICH, R. JOHNE, M. KOENIG, S. JAMEEL, T. J. HARRISON, X. J. MENG, H. OKAMOTO, W. H. M. VAN DER POEL, M. A. PURDY (2016): Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J. Gen. Virol.* 97, 537-542.
- SONG, Y. J., H. J. JEONG, Y. J. KIM, S. W. LEE, J. B. LEE, S. Y. PARK, C. S. SONG, H. M. PARK, I. S. CHOI (2010): Analysis of complete genome sequences of swine hepatitis E virus and possible risk factors for transmission of HEV to humans in Korea. *J. Med. Virol.* 82, 583-591.
- VILIBIĆ ČAVLEK, T., M. VILIBIĆ, B. KOLARIĆ, L. JEMERŠIĆ, J. KUČINAR, LJ. BARBIĆ, A. BAGARIĆ, V. STEVANOVIĆ, I. TABAIN, M. SVIBEN, V. JUKIĆ, G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ (2016): Seroepidemiology of Hepatitis E in Selected Population Groups in Croatia: A Prospective Pilot Study. *Zoon. Pub. Health.* 63, 494-502.
- VON WULFFEN, M., D. WESTHOLTER, M. LUTGEHETMANN, S. PISCHKE (2018): Hepatitis E; Still Waters Run Deep. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 6, 40-47.
- YAN, B., L. ZHANG, L. GONG, J. LV, Y. FENG, J. LIU, L. SONG, X. QING, A. XU (2016): Hepatitis E virus in Yellow Cattle, Shandong, Eastern China. *Emerg. Infect. Dis.* 22, 2211-2212.
- ZHANG, W., Q. SHEN, J. MOU, G. GONG, Z. YANG, L. CUI, J. ZHU, G. JU, X. HUA (2008): Hepatitis E virus infection among domestic animals in Eastern China. *Zoon. Pub. Health.* 55, 291-298.
- ŽELE, D., A. F. BARRY, R. W. HAKZE-VAN DER HONING, G. VENGUŠT, W. H. VAN DER POEL (2016): Prevalence of Anti-Hepatitis E Virus Antibodies and First Detection of Hepatitis E Virus in Wild Boar in Slovenia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 16, 71-74.