

# 제 8 장

## 황 열

황열 (yellow fever, YF)은 플라비바이러스속에 속하는 황열 바이러스 (yellow fever virus, YFV)에 의한 질환으로 주로 아프리카와 남아메리카의 밀림지역에서 발생한다. 황열은 모기에 의해서 전파되며 고열과 황달 및 출혈로 인한 심장, 간, 신장 이상으로 사망에 이를 수도 있다. 17세기 중반 멕시코의 Yucatan 반도에서 처음 발병이 보고되었으며 아메리카의 열대지역에서는 17세기부터 20세기에 걸쳐 도시에서 대 발생이 있었고 18세기에는 이탈리아, 프랑스, 스페인, 영국에서 발생보고가 있었다. 19세기 중반부터 모기가 매개체로 의심되었으나 이를 뒷받침할 증거를 찾지 못하다가 1900년 Walter Reed가 환자의 혈액에서 원인 병원체를 확인하고 황열이 *Aedes aegypti* (*Ae. aegypti*) 종의 모기에 의해 전파됨을 증명하였다 [3, 4, 5, 11]. 황열은 *A. aegypti* 외에도 *Aedes* sp.와 *Haemogogus* sp. 등 여러 종의 모기에 의해 전파되기 때문에 이들 모기가 서식하고 있는 지역은 질병이 발생할 가능성이 큰 지역이라 할 수 있다 [6, 9, 10].

황열은 예방접종으로 예방할 수 있다. 따라서 황열 유행지역으로 여행을 떠날 경우 출발 10일 전에는 반드시 예방접종을 하여야 한다. 예방접종자의 90%에서 항체가 생기고 생성된 항체는 최소한 10년 이상 유지된다. 황열이 발생하는 아프리카와 남아메리카 대부분의 나라들에서는 모든 입국자에게 황열 예방접종증명서를 요구한다 [1, 2, 7].

## 병원체

황열 바이러스는 직경의 18~25 nm이며, 유전자는 비분절 단일가닥 (+) RNA로 크기는 약 11 kb 정도로 알려져 있다. 다른 플라비바이러스속과 마찬가지로 5'과 3'말단에 각각 약 100개의 염기와 약 600개 염기의 noncoding region (NCR)을 가지고 있다. 바이러스의 단백질은 하나의 open reading frame (ORF)에 의해 발현된다. 전사 시작과 함께 후전사 과정 (post-translation processing)이 일어나 3개의 구조 단백질 (capsid (C), premembrane (prM), envelope (E))과 7개의 비구조 단백질 (NS1, N2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b, NS5)이 만들어지며 NS1, NS3, NS5 등 일부 단백질을 제외하고는 단백질의 특성이 자세히 밝혀져 있지 않다.

바이러스는 4°C 혈액 중에서 1개월, 0°C의 50% 글리세롤 중에서 3개월, -70°C에서 수년간 보존되며, 동결 건조 후 0°C에서도 수년간 생존할 수 있다. 황열 바이러스는 물리·화학적 자극에 매우 불안정하고 생리식염수 내에서 빨리 사멸한다. 또한 60°C에서 10분 간 가열하면 불활화되며 0.1% 포르말린에서도 쉽게 활성을 잃는다.

황열 바이러스는 마우스, 기니픽 등의 실험동물에서 잘 증식하며 3주령 된 마우스의 뇌에 바이러스를 직접 접종할 경우 뇌염 증세를 보인다. 또한 생후 24시간 이내의 마우스에서는 피하접종이나 복강 내 접종에 의해서도 뇌염 증세를 보인다. 실험동물이나 사람에게 감염된 바이러스는 혈중을 순환하고 간장, 신장, 기타 장기 내에서 증식이 잘 되며 강한 병원성을 보인다 [4, 5]. 사람이나 모기 등에서 분리한 바이러스 주는 마우스, 기니픽 및 원숭이 등에 모두 감염력을 갖는다 (Pantropic strain).

## 임상증상

황열의 잠복기는 3~6일로 알려져 있으며 임상증세는 무증상 또는 가볍게 지나는 경우에서부터 중증으로 발전하는 경우까지 다양하게 나타난다. 중증으로 발전하는 환자는 약 3일 정도 발열, 오한, 두통 및 오심, 구토 등의 증세를 보이다가 발병 후 4일 정도가 지나면 발열과 맥박이 100 이상으로 빨라지며 구토가 잦아지고 이로 인한 탈수가 생기면서 황달이 나타나는 등 진전된다. 이 시기 환자의 경우 뚜렷한 단백뇨와 출혈 증상이 나타나며 구토물은 파괴된 혈액으로 인해 검게 변색되고 림프구 감소도 보이며 20~50%가 발병 후 7~10일 이내에 사망에 이른다. 증상의 경중에 관계없이 회복될 경우 후유증은 없는 것으로 알려져 있다 [7, 8].

체내에 감염된 바이러스는 국소 림프절에 퍼져 증식하고 림프절로부터 바이러스가 혈류로 들어가 간, 비장, 신장, 골수 등에서 수일간 존재한다. 황열의 병변은 특정 장기에 바이러스가 국한되어 증식함으로써 일어나게 되는데 간, 신장 등의 괴사성 변화가 죽음을 유발하는 것으로 생각된다. 실제 증독기 환자의 간을 부검해 보면 간 실질 세포는 거의 완전히 파괴되어 있음을 알 수 있다. 즉, 반점 모양의 괴사가 소엽의 중심부에서 주로 관찰된다. 괴사는 유리모양으로 세포질에 국한되어 나타나는데 이 부분은 eosin 색소에 염색이 잘 되며 이를 councilman 소체라 한다. 또한 위 유문부 점막에서는 출혈이 빈발하는 것으로 알려져 있다. 신장에서는 출혈 요인의 2차적 변화라 생각되는 세뇨관 상피의 지방변성이 있다 [4, 7, 11].

## 역학

황열은 적도 및 아메리카 대륙 일부지역의 경우 풍토병적으로 발생하다가 주기적으로 유행적 발생을 보인다. 20세기 이전 까지 황열은 유럽, 카리브섬, 및 중북미 지역에서 집단적 발생이 있었다. 현재 이 지역들은 황열이 발생하지 않지만 황열이 발생할 위험성이 높은 잠재지역이라 할 수 있다. 현재 아프리카 대륙 33개국 5억 8백만 명이 황열의 감염 위험에 노출되어 있으며 지정학적으로 적도 부근의 북위 15°와 남위 15° 사이의 국가들이다. 아메리카의 경우 카브리군도, 볼리비아, 브라질, 콜롬비아, 에콰도르 및 페루 등 9개 국가가 황열 발생위험이 높은 지역이다.

황열은 전파 양식에 따라 야생형 황열 (sylvatic YF, SYF), 중간형 황열 (intermediate YF, IYF), 도시형 황열 (urban YF, UYF) 등으로 나뉘어 진다. 야생형 황열은 모기와 사람 이외의 영장류 사이에서 나타나는 황열로 정글 순환형이라 표현하기도 한다. 야생형 황열은 아프리카와 라틴아메리카의 열대지역 (페루, 에콰도르, 콜롬비아, 볼리비아, 브라질 등) 등에서 주로 발생하며 바이러스에 감염된 야생 모기에 의해 원숭이에게 전파되며 감염된 원숭이들은 바이러스의 증폭숙주 역할을 한다. 그러나 야생형 황열이 유행하는 지역이라 하더라도 삼림이나 개간지에서 일하는 지역 노동자의 경우 감염된 원숭이의 혈액을 흡혈한 매개 모기에 물려 야생형 황열에 감염되고 그 숫자는 연간 수백여 명에 달한다. 그러나 야생형 황열은 주로 인간이 아닌 영장류 숙주 사이에서 여러 종류의 모기에 의해 전파되는 동물의 바이러스 풍토병 (enzootic viral disease)이다 [12]. 중간형 황열은 도시형 황열과 달리 아프리카의 아열대시기후에서 소규모의 발생을 특징으로 한다. 지역적으로 멀리 떨어져 있는 마을에서 동시에 발생하

며 야생 및 집에서 서식할 수 있는 모기들을 통해서 원숭이나 사람이 감염된다. 이러한 지역은 황열 발생의 위험지역으로 이곳에서는 사람과 모기와의 접촉가능성이 커 질병의 발생을 증가시킨다. 중간형 황열의 전파 양식은 최근 10여 년간 아프리카에서 발생하는 황열의 가장 주된 전파양식이지만 집모기와 예방접종을 하지 않은 사람들이 있을 경우와 같은 적당한 환경이 주어지면 도시형 황열로 전파양식이 변할 수 있다. 도시형 황열은 주로 아프리카와 남미의 열대지방에서 발생하는데 인구밀집지역 등에 바이러스가 유입되어 갑작스럽게 대규모로 발생 한다. 이 때 매개 모기인 *Ae. aegypti*는 감염된 사람으로부터 다른 사람으로 바이러스를 전파할 수 있으며 인간과 매개모기 사이에서의 전파 순환 고리가 형성되어 유지된다. 도시형 황열의 경우 주로 발생한 곳에서 외곽으로 번지면서 넓은 지역으로 전파되어 나간다. 아시아에서는 매개모기인 *Ae. aegypti*가 많이 서식함에도 불구하고 17세기 중반 최초 발병이 보고된 이래 황열의 발생은 보고되지 않고 있다. 아프리카지역에서는 위에서 살펴본 세 가지 형태의 황열 전파 양식이 모두 존재하지만 남미지역에서는 야생형과 도시형 황열만 발생하고 있다.

## 예방 및 관리

황열에 대한 특별한 치료제 및 치료법은 알려져 있지 않으며, 대증요법으로 환자의 상태를 유지시켜주는 것이 최선이다. 환자를 특별히 격리 수용할 필요는 없다. 환자는 회복될 때까지 모기에게 물리지 않도록 하는 것이 중요하다. 이는 환자의 입장에서 볼 때 황열 바이러스 및 모기에 의해 매개하는 다른 바이러스에 의한 감염을 예방하는데 중요하며, 다른 하나는 환자가 보유하고 있는 바이러스가 모기의 흡혈과정을 통하여 다른 사람에게 전파되는 것을 방지하는데 중요하다. 황열을 예방하는 또 하나의 방법은 모기 서식지역을 제거함으로써 모기에 의한 황열의 전파를 차단하는 방법이 있다. 우림 지역에서 모기의 구제를 통해서 질병의 전파를 차단하는 것은 비실용적이기는 하지만, 살충제를 살포해서 매개체와 매개모기를 죽이는 것은 질병이 유행하는 동안 바이러스의 전파를 일시적으로 차단하여 예방접종을 통한 질병의 면역력을 획득하기까지 시간을 벌어주는 방법이라고 할 수 있다 [7, 8]. 따라서 황열 예방에서 가장 우선시 되는 방법은 예방접종이다.

황열 예방 백신은 백신주인 17D 주를 이용한 생백신이 개발되어 있으며 예방접종의 효과는 매우 양호하다. 예방접종 효과는 접종 10일 후부터 나타나서 10년간 지속되므로 매 10년마다 재접종을 실시해야 한다. 황열 예방접종은 황열 발생이 공식적으로 보고

되어있는 남미나 아프리카 지역을 여행하거나 거주하는 사람 및 황열 예방접종을 요구하는 나라로 여행하는 사람에 대하여 위험지역에 도착하기 10일 전에 접종하도록 되어 있다. 접종방법은 0.5 ml을 피하주사로 1회 접종하고 추가접종은 매 10년마다 하여야 한다 [7, 10]. 우리나라에서는 황열 유행 지역을 여행하는 사람을 대상으로 검역소에서 예방접종을 실시하고 있다.

황열 예방 접종시는 다음의 주의 사항을 준수하여야 한다. 6개월 미만의 영아에게는 예방접종을 하지 않고, 황열에 노출 위험이 크지 않는 한 임신 중에는 접종하지 않는다. 계란에 과민반응이 있는 사람도 접종해서는 안 되며 선천적 혹은 후천적으로 체내 면역기능이 저하되어 있는 경우는 백신을 접종하지 않는다. 또한 일부 연구에 의하면 홍역, BCG, B형 간염 백신과는 함께 투여해도 항체형성에 방해를 받지 않으며 면역글로불린과 함께 주사해도 백신의 효과는 영향을 받지 않으나 장티푸스, 콜레라 백신과는 적어도 4주 이상의 간격을 두고 접종하는 것이 효과가 좋다고 보고되어 있다.

## 실험실 진단

황열 바이러스 감염 여부를 확인하는 방법으로는 혈액에서 바이러스 분리 및 유전자 검출시험, 혈청에서의 항체 검출방법 등이 있다. 바이러스 유전자 검출 검사는 급성기 검체에서 혈청학적 검사가 음성일 경우 최근 바이러스에 감염되었는지의 여부를 확인하는 목적으로 사용된다.

### 1. 검체

검체의 종류는 바이러스 분리 및 유전자 검출을 위한 검체와 혈청학적 검사를 위한 검체로 구분할 수 있다. 바이러스 분리 및 유전자 검출을 위한 검체는 황열 환자의 혈액을 사용할 수 있다. 혈액 및 뇌척수액은 5~6일 이내 (발열기, 해열 이전)의 것이 바람직하다. 유전자 검출을 위한 혈액검체는 PCR 반응을 저해하는 헤파린 처리 시험관 대신에 EDTA 처리 시험관에 채혈 후 0~4°C로 보존하여 검사실로 즉시 수송한다. 혈청학적 검사를 위하여 일반적으로 급성기 혈청은 발병 직후에 회복기 혈청은 발병 후 10~14일 사이에 채취한다. 채취된 검체는 소량씩 나누어 보존하고 냉동 및 해동을 반복하는 것은 좋지 않다.

## 2. 검사 방법

### 1) 혈액 및 뇌척수액에서 바이러스 분리

- ① 혈액은 급성기의 환자로부터 무균적으로 채취한다.
- ② 혈액을 생후 24시간 이내의 마우스 뇌에 약 0.02 ml 씩 접종한다. 일반적으로 혈액은 희석하지 않고 사용하나 때로는 실험동물에 이중 단백질에 의한 이상 반응을 초래할 수 있으므로 0.01 M 인산완충용액 (pH 7.2)로 10배 희석하여 접종하기도 한다.
- ③ 접종 후 3~5일이 지난 후 이상 증세를 보이는 마우스의 뇌를 죽기 직전에 채취하여 뇌의 1/2을 이용하여서는 역전사 증합효소연쇄반응 (RT-PCR)에 의해 바이러스 유전자가 검출되는지 확인하고 나머지 뇌는 유제액을 만들어 동물실험과 세포배양에 의해 바이러스 감염을 확인한다.
- ④ 뇌염 증상을 보이는 마우스의 뇌와 세포 배양액은 따로 취하여  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관한다.
- ⑤ 검체를 접종한 마우스가 이상 증세를 보이지 않더라도 최소 검체 접종 후 14일까지 관찰한다.
- ⑥ 이상 증상을 보이는 마우스의 경우 죽기 직전에 뇌를 채취하여 적당한 용기에 옮겨 분리 동정에 대비하여  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관한다.
- ⑦ 바이러스 분리일지에는 환자 성명, 주민등록번호, 거주지, 발병일, 검체 채취일, 임상 증세, 검체명, 검체 접종일, 특이사항 (마우스의 상태), 이상 증세를 보이는 마우스 마리 수 등을 기록하여 둔다.

### 2) 세포배양에 의한 바이러스 분리

황열 바이러스 분리 및 증식을 위해서는 일반적으로 원숭이 신장 유래 세포인 Vero 세포주를 가장 많이 이용한다.

- ① Multi-웰 플레이트 (6-웰을 주로 사용)에 세포를 70~80%까지 성장하도록 단층 배양한다.
- ② 배양액을 제거하고 세포배양용 인산완충용액으로 1회 세척하고 마우스 뇌 유제액을 만들어 0.2 ml 첨가하여  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  배양기에서 1 시간 흡착한다 (15분마다 한번 씩 흔들어서 바이러스가 고루 감염되도록 한다).
- ③ 감염이 끝난 후 뇌 유제액을 제거한 후 세포 배양용 인산완충용액으로 1회 세척하고 유지 배양액 (2% 우태아혈청 포함 배양액)를 첨가한 후  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  배양기에서

7~10일 간 배양하면서 세포의 병변현상이 나타나는지 확인한다.

- ④ 세포의 병변현상이 확인되면 웰 플레이트를  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 얼린 후 해동하여 세포를 수거한 후 3,000 rpm,  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 5분 간 원심하여 상층액만 취한다.
- ⑤ 상층액은 소량씩 분주하여  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 보관하고 이후 실험에 사용한다.

### 3) 혈청학적 검사

황열 바이러스 감염에 대한 혈청학적인 진단 방법은 혈구응집억제시험법 (haemagglutination inhibition test, HI), 보체결합시험법 (complement fixation test, CF), 중화항체역가측정시험법 (plaque reduction neutralization test, PRNT), 면역형광항체시험법 (immunofluorescence assay, IFA), IgM-포획효소면역측정법 (IgM-capture enzyme linked immunosorbent assay, MAC-ELISA), IgG ELISA 등이 있다. 이중 가장 특이도가 높은 방법으로는 중화항체역가측정시험법이 있지만 이 시험법은 판정까지의 시간이 많이 걸린다는 단점이 있어 일반적인 진단법으로 사용하기는 어렵다. 앞에서 기술한 여러 가지 혈청학적 진단법 중 항체 진단을 위한 효소면역측정법은 다음과 같다.

#### (1) ELISA 플레이트 제작

- ① 정제된 항원 단백질 (prM~E 단백질 사용)을 0.04 M 인산완충용액 (pH 9.6)으로 희석하여 96-웰 플레이트 웰에 100  $\mu\text{l}$ 씩 첨가하여  $4^{\circ}\text{C}$ 에서 하룻밤 정치한다.
- ② 0.05%의 Tween 20이 포함된 인산완충용액 (PBS-Tween 20)을 이용하여 3회 세척한다.
- ③ 3% 우태아혈청이 포함된 PBS-Tween 20 용액 (pH 7.2)으로 2시간 동안 blocking 시킨 후 PBS-Tween 20 용액 (pH 7.2)을 사용하여 3회 세척한다.

#### (2) 항체 검사 과정

- ① 혈청 검체를 인산완충용액 (pH 7.2)으로 1 : 100, 1 : 300으로 희석하여 ELISA 플레이트 웰 당 100  $\mu\text{l}$ 씩 첨가한다.
- ②  $37^{\circ}\text{C}$ 에서 1~2시간 반응시킨다.
- ③ PBS-Tween 20 용액 (pH 7.2)으로 3회 세척한다.
- ④ 양성 대조군은 이전에 환자 양성으로 판정된 혈청을 희석하여 사용하고 음성 대조군은 정상혈청을 사용한다.

- ⑤ Alkaline phosphatase (AP)-conjugated goat anti-human IgG 또는 IgM을 0.1% BSA를 포함한 PBS-Tween 20 용액 (pH 7.2)으로 웰 당 100  $\mu$ l씩 첨가한다.
- ⑥ 37°C에서 2시간 반응시킨다.
- ⑦ PBS-Tween 20 용액 (pH 7.2)으로 4회 세척한다.
- ⑧ 발색제는 p-nitrophenyl phosphate disodium salt (PNPP) tablet (Pierce, USA) 2개를 기질 용액에 녹여 100  $\mu$ l씩 넣고 어두운 실온에서 30분간 반응시킨다.
- ⑨ 2 N NaOH 용액을 100  $\mu$ l씩 첨가하여 반응을 정지시킨다.
- ⑩ 자동 ELISA 판독기를 이용하여 405 nm 파장에서 흡광도를 측정한다 (650 nm의 reference 파장).
- ⑪ Cut off 값은 음성대조의 평균 흡광도 + (3 × Standard deviation) 또는 음성대조의 평균 흡광도 + (2 × Standard deviation)로 구한다.

#### 4) 유전자 검사 (RT-PCR)

황열 바이러스 감염 여부를 확인하기 위해서 5' noncoding region (NCR)부터 prM 단백질 부분의 특이 유전자인 21~550 염기 부분을 사용하는데 이 부분은 비교적 변이가 적어 황열 바이러스 유전자 검출에 유용하다.

- ① 환자 검체 100  $\mu$ l를 취하여 Trizol LS (GibcoBRL, USA)를 이용하여 RNA를 추출한다.
- ② 검체에서 추출한 RNA 10  $\mu$ l에 황열 바이러스 3' 말단 특이 유전자 부분의 primer (3'NCR : 10 pmol/ $\mu$ l) 2  $\mu$ l, 5X Superscript RT buffer 4  $\mu$ l, 10 mM dNTPs 4  $\mu$ l, 0.1 M DTT 1  $\mu$ l, RNaseOut 1  $\mu$ l, Superscript RT 1  $\mu$ l를 넣고 42°C에서 1시간 동안 cDNA를 합성한다 (표 1).
- ③ 1차 PCR은 cDNA 5  $\mu$ l, 10X PCR buffer 5  $\mu$ l, 10 mM dNTP 2  $\mu$ l, primer (YF-21F : 10 pmol/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l, primer (YF-550R : 10 pmol/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l, Taq polymerase 0.5  $\mu$ l를 넣고 증류수로 50  $\mu$ l를 맞춘다. PCR 반응은 94°C 3분으로 변성시킨 후 94°C 1분, 52°C 1분, 72°C 2분으로 30회 반복하고 72°C 10분간 연장시킨다 (표 1).
- ④ 2차 PCR은 1차 PCR 산물 5  $\mu$ l, 10X PCR buffer 5  $\mu$ l, 10 mM dNTP 2  $\mu$ l, primer (YF-131F : 10 pmol/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l, primer (YF-350R : 10 pmol/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l, Taq polymerase 0.5  $\mu$ l를 넣고 증류수로 50  $\mu$ l를 맞춘 후 1차 PCR과 동일한 조건으로 실시한다 (표 1).
- ⑤ 1% 아가로스 겔로 바이러스 유전자 증폭 여부를 확인한다. 1차 PCR 산물은 전기영

동에서 확인되지 않으며, 2차 PCR 산물은 확인 할 수 있다.

표 1. 황열 바이러스 진단을 위한 primer

표적 유전자	Primer	용도	염기서열 (5'→3')	산물 크기 (bp)
	3'-NCR	cDNA 합성	AGTGGTTTTGTATTTGTCATC CAAAGGTCTGC	
5'NCR~prM	YF-21F YF-550R	1차 PCR	TGAGGTGCATTGGTCTG GAATGTTTTCCCGAGGTC	530
prM	YF-131F YF-350R	2차 PCR	AAAGCTCAGGGAAAAAC GACTTTTCCTTAGAACAG	220

## 참고문헌

- 1) Arya SC. Yellow fever vaccine safety : a reality or a myth. *Vaccine* 2002, 20(31-32):3627-3628.
- 2) Baize S, Marianneau P, Georges-Courbot MC and Deubel V. Recent advances in vaccines against viral haemorrhagic fevers. *Curr Opin Infect Dis* 2001, 14(5):513-518.
- 3) Chiaravalloti-Neto F, Dibo MR, Barbosa AA and Battigaglia M. *Aedes albopictus* (S) in the region of Sao Jose do Rio Preto, SP, Brazil : a study of its infestation in an area where *Aedes aegypti* was already established and a discussion of its role as a possible vector of dengue and yellow fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002, 35(4):351-357.
- 4) De Hart RL. Health issues of air travel. *Annu Rev Public Health* 2003, 24: 133-151.
- 5) Farley MF. Stranger's fever. *S C Hist Illus* 1970, 1(1):54-61.
- 6) Kubota RL, de Brito M and Voltolini JC. Sweeping method to scan breeding places fordengue and urban yellow fever vectors. *Rev Saude Publica* 2003, 37(2):263-265.

- 7) Marchevsky RS, Freire MS, Coutinho ES and Galler R. Neurovirulence of yellow fever 17D vaccine virus to rhesus monkeys. *Virology* 2003, 10 : 316(1):55-63.
- 8) Makris M, Conlon CP and Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2003, 9(5):541-546.
- 9) Morlais I and Severson DW. Intraspecific DNA variation in nuclear genes of the mosquito *Aedes aegypti*. *Insect Mol Biol* 2003, 12(6):631-639.
- 10) Ravel S, Herve JP, Diarrassouba S, Kone A and Cuny G. Microsatellite markers for population genetic studies in *Aedes aegypti* (Diptera : Culicidae) from Cote d'Ivoire : evidence for a microgeographic genetic differentiation of mosquitoes from Bouake. *Acta Trop* 2002, 82(1):39-49.
- 11) Tavares-Neto J, Freitas-Carvalho J, Nunes MR, Rocha G, Rodrigues SG, Damasceno E, Darub R, Viana S and Vasconcelos PF. Serologic survey for yellow fever and other arboviruses among inhabitants of Rio Branco, Brazil, before and three months after receiving the yellow fever 17D vaccine. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004, 37(1):1-6.
- 12) World Health Organization. Yellow fever vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2003, 78(40):349-359.