

Encefalitis zapadnog Nila – Postoji li opasnost od ove re-emergentne bolesti u Hrvatskoj?

**Marica MILETIĆ-MEDVED¹⁾, doc. dr. sc.,
dr. med., specijalist epidemiolog
Petra SVOBODA²⁾, dipl. ing. biol.,
znanstveni novak
Alemka MARKOTIĆ²⁾, prof. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**

¹⁾Zavod za javno zdravstvo Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod

²⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Ključne riječi

*Virus encefalitisa zapadnog Nila
komarci
Culex
ptice selice
konji*

Key words

*West Nile virus
encephalitis
mosquito
Culex
migratory birds
horses*

Primljeno: 2011–11–21

Received: 2011–11–21

Prihvaćeno: 2011–12–08

Accepted: 2011–12–08

Uvod

Encefalitis zapadnog Nila je bolest koja se prenosi komarcima i široko je rasprostranjena na istočnoj hemisferi. Autohtona je u Africi, Srednjem Istoku, jugozapadnoj Aziji, Europi i Australiji [1, 2].

Virus encefalitisa zapadnog Nila je poznat od 1937. godine kao uzročnik akutne febrilne bolesti s osipom, po-

Pregledni rad

Encefalitis zapadnog Nila je bolest koja se prenosi komarcima i široko je rasprostranjena na istočnoj hemisferi. Autohtona je u Africi, Srednjem Istoku, jugozapadnoj Aziji, Europi i Australiji. Virus encefalitisa zapadnog Nila (WNV) je poznat kao uzročnik akutne febrilne bolesti s osipom, poliartropatijom, limfadenopatijom i encefalitisom ponekad praćenim upalom jetre ili gušterače. Infekcija u ljudi je najčešće subklinička. Dvostruko su učestalije subkliničke naspram kliničkih manifestacija, a meningoencefalitis se pojavljuje u svega 0,7 % inficiranih. Najveći čimbenik rizika za ozbiljne neurološke poteškoće i smrtni ishod je podmakla dob preko 70 godina, te imunokompromitiranost. Virus uobičajeno cirkulira između ptica selica i komaraca te slučajno prelazi na ljude i konje. Povremeno ili sezonski, bolest se može pojaviti u obliku epidemija izvan svojih prirodnih žarišta, a uzročnik tada prelazi interkontinentalne barijere putovima ptica selica i/ili vektorima komarcima putem avionskog prometa. Epidemije WNV u ljudi su opisane u Egiptu, Izraelu, Južnoj Africi, Europi i Aziji. Virus je proširen u cijeloj Europi. Kao i u ostalih zoonoza, u rizične skupine ubrajamo populaciju koja je zbog boravka u prirodi, češće izložena prijensnicima ovog virusa.

West Nile encephalitis – does this reemerging disease pose a threat in Croatia?

Review article

West Nile encephalitis is a disease transmitted by mosquitoes and is widely distributed in the eastern hemisphere. It is native to Africa, the Middle East, Southwest Asia, Europe and Australia. West Nile virus is known to cause an acute febrile illness with rash, poliartropathy, lymphadenopathy and encephalitis sometimes accompanied by inflammation of the liver or pancreas. Infection of humans is usually subclinical. Twice as frequent are subclinical versus clinical manifestations, and meningoencephalitis occurs in only 0.7 % infected people. The greatest risk factor for severe neurological problems and death is older age (over 70 years) and immunocompromised state. The virus normally circulates between mosquitoes and migratory birds, and is accidentally transferred to humans and horses. Occasionally or seasonally, the disease can occur in an epidemic form outside its natural foci, and the agent then crosses intercontinental barriers by routes of migratory birds and/or vector mosquitoes by aircraft traffic. Epidemics of WNV in humans have been described in Egypt, Israel, South Africa, Europe and Asia. The virus is expanded throughout Europe. As in other zoonoses, populations in close contact with nature are at higher risk to become exposed to vectors of this virus.

liartropatijom, limfadenopatijom i encefalitisom ponekad praćenim upalom jetre ili gušterače. Najčešće je infekcija subklinička. Procjenjuje se da jedna od pet inficiranih osoba razvija febrilnu bolest, a jedna od 150 inficiranih razvija sliku meningitisa ili encefalitisa. Najveći čimbenik rizika za ozbiljne neurološke poteškoće i smrtni ishod je podmakla dob preko 70 godina, te imunokompromitiranost [3, 4].

Virus uobičajeno cirkulira između ptica i komaraca te slučajno prelazi na ljude i konje [5]. Povremeno ili sezonski, bolest se može pojaviti izvan svojih prirodnih žarišta, a uzročnik tada prelazi interkontinentalne barijere putovima ptica selica i/ili vektorima komarcima putem avionskog prometa [6].

Etiologija

Virus encefalitisa zapadnog Nila (WNV) pripada obitelji *Flaviviridae* rodu *Flavivirus*.

Rod obuhvaća više od 70 antigenski srodnih RNA virusa podijeljenih u nekoliko grupa, a WNV se nalazi u skupini virusa japanskog encefalitisa (JE) uz Murray Valley i virus St. Louis encefalitisa, Kunjin virus i još nekoliko manje važnih virusa. Virus JE danas je najčešći uzročnik encefalitisa.

Čestice WNV su male, 45 do 50 nm promjera, sadrže ikozaedarnu nukleokapsidu s jednolančanom (+) RNA. Genom sadrži do 12 000 nukleotida i kodira 10 proteina od kojih su tri strukturna: C- (nukleokapsidni protein), M- (membranski protein) i E- glikoproteinski izdanak. Imunološki najvažniji je strukturni protein E – glikoprotein, koji potiče stvaranje neutralizirajućih antitijela [7, 8]. Zbog serološke srodnosti među flavivirusima, imunost stečena prema jednom virusu može štititi od infekcije drugim flavivirusom. Genom kodira i sedam nestrukturnih proteina (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b i NS5) [7].

WNV se može podijeliti u dva genska koljena (roda). Samo jedno koljeno je povezano s bolestima ljudi i konja širom svijeta, od Srednjeg Istoka (Izraela) do Sjeverne Amerike što je utvrđeno sekvenciranjem i filogenetskom analizom [9] te istočne Europe (Rumunjska) do Azije i Australije, dok drugo koljeno sadrži sojeve iz Afrike [9–12].

Patogeneza

Tijekom uboda inficirana ženka komarca, unosi viruse slinom u krv kralježnjaka koji dolaze u dodir s primjrljivim ciljnim stanicama (stanice endotela kapilara, makrofagi, monociti i stanice retikuloendotelno sustava) i u njima se umnožavaju. Početnu viremiju prati umnožavanje virusa, a očituje se općim simptomima sličnim influenci tijekom tri do sedam dana od početka infekcije. Neki od tih simptoma mogu se pripisati djelovanju interferona, koji nastaju kao odgovor na infekciju ciljnih stanica. Većina infekcija nakon toga završava ozdravljenjem. Ako je visoka razina virusa u stanicama retikuloendotelno sustava, nastaje sekundarna viremija i širenje virusa u druge ciljne organe kao što su mozak, jetra, koža i sl.

Mikrobiološka dijagnostika

U rutinskoj dijagnostici se najčešće koriste serološki testovi: enzimski imunotest (ELISA) IgM i IgG [13], indirektna imunofluorescenca (IFA), inhibicija hemaglutinacije (IH) i neutralizacijski test redukcije "plakova" (PRNT) [14, 15]. Izravne virusološke i molekularno-biološke tehnike, koje se koriste su izolacija virusa na staničnoj kulturi te test reverzne transkripcije lančane reakcije polimerazom (RT-PCR) [16].

Klinička slika

Infekcija ljudi s WNV često protiče asimptomatski. Dvostruko su učestalije subkliničke naspram kliničkih manifestacija, a meningoencefalitis se pojavljuje u svega 0,7 % inficiranih [2, 3, 17]. Inkubacija traje od dva do 14 dana [1], [14].

Nekomplicirana WNV-vrućica obično počinje iznenadno, s tjelesnom temperaturom iznad 39 °C, a ponekad je praćena zimicom. Javlja se glavobolja, najčešće frontalna, s mišićnim bolovima često povezanim s gastrointestinalnim simptomima. Akutna bolest obično traje tjedan dana, ali se nastavlja s umorom, poremećajima koncentracije pa se sve više encefalitis zapadnog Nila dokumentira kao mnogo ozbiljnija bolest nego li se prije vjerovalo [18]. U 22 do 50 % bolesnika može se javiti rozeolarni ili makulopapulozni osip te u 5 % limfadenopatija. U tri zadnje WNV epidemije 58 do 69 % bolesnika imalo je encefalitis ili meningoencefalitis i promjene mentalnog statusa. U 15 % slučajeva cerebralna disfunkcija progredirala je do kome s pratećim mišićnim bolovima, mlohavom klijenuti i respiratornim poremećajima. Dvije značajke imaju jak utjecaj na ishod liječenja: jedno je mišićna slabost do mlohavih klijenuti, a drugo zahvaćenost kranijalnih živaca i malog mozga [19]. Prisutni su još uvijek različiti kliničko-epidemiološki kriteriji i zato postoje poteškoće u usporedbama.

Epidemiologija

Izolacija WNV, detekcija RNA ili WNV antigena je do sada učinjena u 43 vrste komaraca kako je prikazano u tablici 1. [2].

Najčešći vektori su komarci roda *Culex* i *Aedes*. U Africi i Srednjem Istoku glavni vektor je *Cx. univittatus*. U Europi su to: *Cx. pipiens*, *Cx. modestus*, *Ae. cantans* i drugi. U Aziji *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. tritaeniorhynchus*. Transovarijalni prijenos virusa prikazan je u *Cx. tritaeniorhynchus*, *Ae. aegypti* i *Ae. albopictus*. Eksperimentalni prijenos virusa je također demonstriran u tvrdih i mekih krpelja u Aziji i Africi.

Glavni domaćini WNV u SAD su divlje ptice selice koje imaju dugotrajnu viremiju (virus je izoliran u više od

Tablica 1. Vrste komaraca u kojima je izoliran virus encefalitisa zapadnog Nila**Table 1.** Mosquito species with isolated West Nile encephalitis virus

Komarci* (43 vrste) s izolacijom WNV ili RNA / Mosquitos (43 species) with isolated WNV or RNA			
Rod/Genus <i>Aedes</i>	<i>Aedes albopictus</i>	<i>Aedes aegypti</i>	<i>Aedes vexans</i>
	<i>Aedes cinereus</i>		
Rod/Genus <i>Anopheles</i>	<i>Anopheles barberi</i>	<i>Anopheles atropos</i>	<i>Anopheles crucians/bradleyi</i>
	<i>Anopheles punctipennis</i>	<i>Anopheles walkeri</i>	<i>Anopheles quadrimaculatus</i>
Rod/Genus <i>Coquillettidia</i>	<i>Coquillettidia perturbans</i>		
Rod/Genus <i>Culiseta</i>	<i>Culiseta inornata</i>	<i>Culiseta melanura</i>	
Rod/Genus <i>Culex</i>	<i>Culex erraticus</i>	<i>Culex nigripalpus</i>	<i>Culex pipiens</i>
	<i>Culex quinquefasciatus</i>	<i>Culex restuans</i>	<i>Culex salinarius</i>
	<i>Culex tarsalis</i>	<i>Culex territans</i>	
Rod/Genus <i>Deinocerites</i>	<i>Deinocerites cancer</i>		
Rod/Genus <i>Ochlerotatus</i>	<i>Ochlerotatus atropalpus</i>	<i>Ochlerotatus atlanticus/tormentor</i>	<i>Ochlerotatus canadensis</i>
	<i>Ochlerotatus cantator</i>	<i>Ochlerotatus dorsalis</i>	<i>Ochlerotatus fitchii</i>
	<i>Ochlerotatus infirmatus</i>	<i>Ochlerotatus japonicus</i>	<i>Ochlerotatus provocans</i>
	<i>Ochlerotatus sollicitans</i>	<i>Ochlerotatus sticticus</i>	<i>Ochlerotatus stimulans</i>
	<i>Ochlerotatus taeniorhynchus</i>	<i>Ochlerotatus triseriatus</i>	<i>Ochlerotatus trivittatus</i>
Rod/Genus <i>Orthopodomyia</i>	<i>Orthopodomyia signifera</i>		
Rod/Genus <i>Psorophora</i>	<i>Psorophora ciliata</i>	<i>Psorophora columbiae</i>	<i>Psorophora ferox</i>
	<i>Psorophora howardii</i>		
Rod/Genus <i>Uranotaenia</i>	<i>Uranotaenia sapphirina</i>		

*iz kojih je virus WNV izoliran, i/ili detektirana WNV RNA, ili WNV antigen upotrebom raznih dijagnostičkih testova / from which WNV is isolated, and/or WNV RNA detected, or WNV antigen detected by various diagnostic tests.

Prema/According to: CDC. West Nile virus 2002 CCA. Centers for Disease Control and Prevention. Dostupno na URL adresi: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/mosquitoSpecies.htm>

200 vrsta) i na sebi vektorske parazite [20], a mnogo manju važnost imaju mali sitni glodavci. Konji i lemuri, koji podržavaju cirkulaciju WNV, mogu razviti bolest, ali ne pridonose širenju infekcije. Sličnost izolata iz epidemije u New York-u, s onima iz Izraela, sugerira na zaključak kako je virus u Sjevernu Ameriku importiran sa Srednjeg Istoka (Izraela) [7, 9, 11]. Prve WNV infekcije u SAD-u su opisane u New York-u 1999. godine [21, 22]. Virus se širio među životinjama i nije se registriralo oboljelih ljudi tijekom 2000. i 2001. godine, zatim je tijekom 2002. oboljelo 4156 ljudi, od čega je 284 umrlo [4, 23].

U Europi je WNV detektiran 1958. godine u dva Albanca s dokazanim specifičnim antitijelima [2], a također je potvrđen u dva bazična ciklusa i ekosistema: ruralni (silvatički) s divljim pticama močvaricama i ornitofilnim komarcima te urbani ciklus sa sinantropnim pticama i komarcima – *Cx. p. pipiens* [24].

Epidemije se javljaju sezonski u kasno ljeto i ranu jesen (od kolovoza do sredine listopada), a seroepidemiološka ispitivanja potvrđuju da virus npr. u Izraelu stalno cirkulira [9]. Kao i u ostalih zoonoza, u rizične skupine ubrajamo populaciju koja je zbog boravka u prirodi, češće izložena prijenosnicima ovog virusa [3, 25].

Epidemije WNV u ljudi su opisane u Egiptu, Izraelu, Južnoj Africi, Europi i Aziji. Virus je proširen u cijeloj Europi [2, 3]. U Rusiji je u području Volgograda 1999. godine izbila epidemija s 826 potvrđenih bolesnika u kojoj je od 84 bolesnika s meningoencefalitisom 40 njih umrlo. Virus izoliran u Volgogradu blizak je onomu iz rumunjske epidemije što govori u prilog širokoj rasprostranjenosti uzročnika i visokom epidemijskom potencijalu [26]. Prva je u Hrvatskoj dokazala prisutnost ovog patogena prof. dr. sc. Jelka Vesenjaka Hirjan 1980. godine, kada je u sjeveroistočnoj Hrvatskoj zabilježena prokuženost od 1,2 %, dok je u Dalmaciji zabilježeno 3,4 % pozitivnih ispitanika [27], te prof. dr. sc. Ropac i suradnici metodom inhibicije hemaglutinacije u 0,79 % ispitanika u Bosni i Hercegovini [28]. Potom, seroepidemiološka istraživanja nisu sustavno provedena niti je kod nas izoliran virus ili dokumentirana bolest u ljudi. Ipak, u Istočnoj Slavoniji i Dalmaciji možemo očekivati infekcije ovim virusom. Ono što će pobuditi sumnju je pojava encefalitisa kod starijih ljudi u ljetnim mjesecima, te pojava encefalitisa s izraženom mišićnom slabošću [3]. Kada govorimo o interhumanom prijenosu WNV onda u prvom redu mislimo na prijenos putem transfuzije krvi, donorstva organa, a trudnice mogu infekciju prenijeti na fetus [6]. Liječenje je suportivno

simptomatsko, a terapija ribavirinom i interferonom alfa-2-b nije bila uspješna [3, 6]. Određeni terapijski uspjesi u Izraelu postižu se davanjem anti-WNV imunoglobulina i.v. u dozi 0,4g/kg s titrom antitijela 1:1600 [29, 30].

Prevenција i kontrola ove bolesti ovisi, osobito u urbanim zonama, o efikasnoj kontroli populacije komaraca koja uključuju larvicidne i adulticidne tretmane. Preventivne aktivnosti će reducirati mogućnost razvoja larvi u vodama stajaćicama i različitim vlažnim prostorima pogodnim za razvoj komaraca isušivanjem, hermetičkim zatvaranjem, te preko bioloških kemijskih larvicidnih mjera [31]. U provedbi ovih mjera osobite su poteškoće u gradovima sa siromašnom infrastrukturom.

Za osobnu zaštitu treba na pogodne načine izbjegavati ubode komaraca nošenjem dugih rukava i hlača. Upotrebljavaju se repelenti protiv komaraca, najčešće putem raspršivanja, pri čemu treba izbjegavati lice, od kojih je najučinkovitiji DEET (N, N-dietil-3-metilbenzoamid). Repelente treba koristiti s oprezom, a djeca ispod 12 godina ne bi trebala biti izložena DEET-u u koncentracijama većim od 10 %. Ne bi ga trebalo koristiti niti kod dojenčadi mlađe od šest mjeseci. Poznato je da preparati koji sadrže 23,8 % DEET-a štite od uboda komarca tijekom pet sati, a oni s koncentracijom 4,7 % svega 90 minuta. Permetrin se ne bi trebao koristiti direktno na kožu [32]. Potrebno je izbjegavati kontakt s uginulim pticama.

Zaključak

Najčešći vektori za WNV su komarci roda *Culex* i *Aedes*, a glavni domaćini su divlje ptice selice. U većini europskih zemalja, osobito u Italiji, Španjolskoj, Francuskoj, Slovačkoj i Rumunjskoj, je dokazana infekcija WNV-om. U Hrvatskoj, posebno u istočnom dijelu (Baranja, Kopački rit) slijeću i prelijeću potencijalno zaražene ptice selice iz raznih dijelova Europe i Afrike te se mogu očekivati infekcije navedenim uzročnikom u budućnosti.

Konji su, baš kao i ljudi, "slijepa ulica" kao domaćini, što znači da dok su zaraženi, ne šire infekciju. Simptomatske infekcije u konja su rijetke i uglavnom blage, ali mogu uzrokovati neurološku bolest, uključujući kobni encefalomijelitis.

Pošto WNV epidemije na životinjama prethode ljudskim slučajevima, uspostava aktivnog sustava za nadzor zdravlja životinja za otkrivanje novih slučajeva u ptica i konja je bitna kao rano upozorenje za veterinarsko i javno zdravstvo.

Poznato je kako uzročnik WNV može u ljudi uzrokovati vrlo blage, gripi slične bolesti, ali i vrlo ozbiljne poremećaje centralnog živčanog sustava s teškim posljedicama i nerijetko smrtnim ishodom, što ovisi i o imunološkom sustavu domaćina.

U redukciji rizika infekcije WNV potrebno je provoditi edukaciju, opće i specijalne mjere sanitacije naselja te poboljšati provedbenu legislativu koja će definirati oblike kontrole i nadzora gustoće i vrsta populacije komaraca.

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

Literatura

- [1] Campbell G, Marfin A, Lanciotti R, Gubler D. West Nile virus. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 519–29
- [2] Hubalek Z, Halouzka J. West Nile fever—a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 643–50
- [3] Baršić B, Santini M, Čajić V, Markotić A. Novi encefalitis. *Infektol Glasn* 2002; 22: 5–12
- [4] West Nile virus encephalitis -NY. *MMWR* 1999; 48: 944–6
- [5] Weir E. West Nile fever heads north. *CMAJ* 2000; 163: 878
- [6] Murray S, Weir E. West Nile virus. *CMAJ* 2005; 173: 484
- [7] Petersen L, Roehrig J. West Nile virus: a reemerging global pathogen. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 611–4
- [8] Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai T, Cernescu C. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassay in serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Clin Microb* 2000; 38: 2232–9
- [9] Hindiyeh M, Shulman L, Mendelson E, Weiss L, Grossman Z, Bin H. Isolation and characterization of West Nile virus from the blood of viremic patients during the 2000 outbreak in Israel. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 748–50
- [10] Lanciotti R, Roehrig J, Deubel V, et al. Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the Northeastern United States. *Science* 1999; 17: 2333–7
- [11] Giladi M, Metzker-Cotter E, Martin D, et al. West Nile encephalitis in Israel, 1999: The New York connection. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 659–61
- [12] Jia X, Briese T, Jordan I, et al. Genetic analysis of West Nile New York 1999 encephalitis virus. *Lancet* 1999; 354: 1971–2
- [13] Roehrig J, Nash D, Maldin B, et al. Persistence of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 376–9
- [14] Murray S, Weir E. West Nile virus. *CMAJ* 2005; 173: 484
- [15] Tardei G, Ruta S, Chitu V, Rossi C, Tsai T, Cernescu C. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassay in serologic diagnosis of West Nile virus infection. *Clin Microb* 2000; 38: 2232–9
- [16] Lanciotti R, Kerst A, Nasci R, et al. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4066–71
- [17] Shieh W, Guarner J, Layton M, Fine A, Miller J, Nash D. The role of pathology in an investigation of an outbreak of West Nile encephalitis in New York, 1999. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 370–2
- [18] Watson J, Pertel P, Jones R, et al. Clinical characteristic and functional outcomes of West Nile fever. *Ann Intern Med* 2004; 141: 360–5

- [19] Weiss D, Carr D, Kellachan J, et al. Clinical findings of West Nile virus infection in hospitalized patients, New York and New Jersey, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 654–8
- [20] Gea-Banacloche J. West Nile Virus: Pathogenesis and Therapeutic Options. *NIH Conference Ann Inter Med* 2004; 140: 545–53
- [21] CDC. Outbreak of West Nile-like viral encephalitis–New York. *MMWR* 1999; 48: 845–9
- [22] Nash D, Mostashari F, Fine A, et al. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001; 344: 1807–14
- [23] West Nile virus 2002 CCA. Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&control/CaseCount02.htm 2003
- [24] Savage H, Ceianu C, Nicolescu G, et al. Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania in 1996 with serologic and molecular characterization of a virus isolate from mosquitoes. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 600–11
- [25] Hubalek Z, Halouzka J, Juricova Z. West Nile fever in Czechland. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 594–5
- [26] Platonov A, Shipulin G, Tyutyunnik E, et al. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 128–32
- [27] Vesenjaj-Hirjan J. Arboviruses in Mediterranean countries. Arboviruses in Yugoslavia. *Zent bl Bacteriol* 1980; suppl 9:165–77
- [28] Ropac D, Punda V. Istraživanje prokuženosti arbovirusima u Jugoslaviji. *Liječn Vjesn* 1985; 107: 1–5
- [29] Hamdan A, Green P, Mendelson E, Kramer M, Pitlik S, Weinberger M. Possible benefit of intravenous immunoglobulin therapy in a lung transplant recipient with West Nile virus encephalitis. *Transplant Infect Dis* 2002; 4: 160–2
- [30] Secko D. Immunotherapy for West Nile virus infection. *CMAJ* 2005; 173: 591
- [31] CDC. Guidelines for surveillance, prevention, and control of West Nile virus infection--United States. *MMWR* 2000; 49: 25–8
- [32] Public Health Agency of Canada. Safety tips on using personal insect repellents. www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/wn-no/repelnts-insectifuge_html 2005