

مقایسه اثر درمانی ریبا ویرین با و بدون ایمنوگلوبولین وریدی در درمان تب خونریزی دهنده کریمه-کنگو (CCHF)

حسن صالحی (M.D.)*

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به بازپدید CCHF در ایران و مرگ و میر بالای آن، یافتن درمان‌های کمکی علاوه بر داروهای ضد ویروس می‌تواند در کاهش مرگ و میر آن موثر باشد. هدف از این مطالعه، بررسی نقش گاماگلوبولین وریدی (IVIG) همراه با ریباویرین در کاهش عوارض و مرگ و میر این بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: از مجموع ۴۰ نفر بیمار مبتلا به CCHF که با آزمون‌های سرولوژی به اثبات رسیدند، ۱۲ نفر (۳۰ درصد) ریباویرین به اضافه گاماگلوبولین وریدی دریافت نمودند (گروه مورد)، و ۲۸ نفر (۷۰ درصد) تنها درمان استاندارد ریباویرین را دریافت نمودند (گروه شاهد) و به مدت ۸ هفته از نظر قطع تب و سایر علائم بالینی و همچنین بهبودی علائم آزمایشگاهی WBC، شمارش پلاکت، آزمون‌های کبدی و همچنین میزان مرگ و میر، پیگیری و مقایسه شدند.

یافته‌ها: متوسط زمان قطع تب و سایر علائم بالینی در گروه مورد، ۴/۶ روز و در گروه شاهد، ۵/۳ روز بود که تفاوت معنی‌دار نبود ($P=0/27$) متوسط زمان طبیعی شدن WBC در گروه مورد، ۳/۶ روز و در گروه شاهد، ۵/۸ روز بود که تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/002$) متوسط زمان طبیعی شدن آزمون‌های کبدی SGOT و SGPT در گروه مورد، ۳/۹ روز و در گروه شاهد، ۷/۵ روز بود و تفاوت معنی‌دار بود ($P=0/001$) میزان مرگ و میر در هر دو گروه، سه مورد بود و تفاوت معنی‌دار نبود ($P=0/24$) (آزمون K^2).

استنتاج: با توجه به این که تزریق گاماگلوبولین در کوتاه کردن دوره بیماری و کاهش علائم، موثر بوده، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان مرگ و میر به وجود نمی‌آورد و همچنین با توجه به گرانی این دارو، کاربرد آن در بیماری‌های ویروسی خونریزی دهنده، نیاز به مطالعات بیش‌تر دارد.

واژه‌های کلیدی: تب کنگو، تب خونریزی دهنده، ریباویرین، ایمنوگلوبولین وریدی

مقدمه

بیماری تب کریمه-کنگو یک بیماری حاد تب دار	منتقل می‌شود و گاهی در اثر تماس با خون و ترشحات
و خونریزی دهنده شدید و گاهی کشنده می‌باشد که	فرد مبتلا ایجاد می‌شود (۱).
عامل آن ویروسی از گروه Nairo virus و از خانواده	بعد از طی دوره نهفته ۳ تا ۱۰ روز، بیماری با علائم
Bunyaviridea می‌باشد که از طریق گزش کنه هیالوما	مشابه آنفلونزا به صورت تب، سردرد شدید و دردهای

* متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ☐ اصفهان: خیابان صفه- بیمارستان الزهرا- صندوق پستی ۸۴۰

تاریخ دریافت: ۸۲/۹/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۱۱/۲۶ تاریخ تصویب: ۸۳/۲/۱۶

تجویز ایمنون پلاسما که از افراد مبتلا شده قبلی به دست آمده باشد، در مراحل اولیه این بیماری توصیه می‌شود. در مجموع به نظر می‌رسد ریاویرین در درمان CCHF، داروی شناخته شده‌ای است. ولی نقش داروهای کمکی و همراه، مورد بحث می‌باشد. هدف این مطالعه، مقایسه اثر ریاویرین با و بدون ایمنوگلوبولین وریدی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی یک سوکور و کنترل شده بود و جمعیت مورد مطالعه، کلیه بیماران مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا(س) اصفهان از فروردین ماه سال ۷۹ لغایت اسفند ۸۱ دارای همه گیری شناسی، علایم بالینی و پیرامون بالینی مطرح کننده CCHF، بودند که با آزمون‌های سرولوژی به اثبات رسیدند و بیماران ارجاعی که تب و خونریزی داشتند، ولی از نظر معیارهای CCHF با این بیماری مطابقت نداشتند و آزمون‌های تایید آزمایشگاهی آن را به اثبات نرسانده بود، از مطالعه خارج شدند. آزمایش‌های سرولوژی برای کلیه بیماران با روش الیزا، برای جستجوی IgM و IgG اختصاصی در آزمایشگاه مرجع تهران صورت گرفت که در همه بیماران مثبت بود، ولی با توجه به این که تا تعیین آزمون‌های سرولوژی جهت تایید بیماری، زمانی طول می‌کشید، کلیه بیماران دارای همه گیری شناسی، علایم بالینی و پیرامون بالینی مثبت از نظر این بیماری، در مطالعه وارد و همه آن‌ها تحت درمان‌های استاندارد ضد ویروس ریاویرین و همچنین درمان‌های حمایتی شامل اصلاح آب و الکترولیت، کالری، استفاده از تب بر و بدن شویه و در موارد لزوم، اکسیژن و مکش ترشحات ریوی قرار گرفتند. تعدادی از بیماران به صورت تصادفی تحت درمان جانبی تزریق IVIG قرار گرفتند. تعداد کل بیماران مورد بررسی ۶۰

عضلانی شروع شده، سپس بیمار دچار خونریزی‌های شدید پوستی و مخاطی، شوک، انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)، کاهش پلاکت، خونریزی مکرر و شدید می‌شود. ویروس عموماً سیستم رتیکولوآندوتلیال را درگیر می‌کند. ابتلا سلول‌های کبدی، اغلب شدید و گسترده می‌باشد که منجر به التهاب کبد و زردی می‌گردد (۲). مرگ و میر در این بیماری بین ۲۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد. تشخیص قطعی با جدا کردن ویروس از خون می‌باشد. روش‌های تشخیصی دیگر شامل نشان دادن IgM و یا افزایش سطح IgG در خون به روش الیزا می‌باشد. با توجه به این که کشت ویروس، زمان لازم دارد و امکانات تشخیص آزمایشگاهی نیز اغلب در دسترس نمی‌باشد، تشخیص اغلب با در نظر گرفتن علایم همه گیری شناسی، بالینی و پیرامون آن می‌باشد. Shepered و همکاران (۱۹۸۹) برای اولین بار این بیماری را در سال ۱۹۷۰ در ایران گزارش کردند (۳) و در سال ۵۳-۱۳۵۰ نیز تعداد ۶۰ مورد از این بیماری در آذربایجان گزارش شد (۴). در همه گیری جدید، ابتدا در سیستان و بلوچستان و سپس در استان اصفهان و به صورت تک گیر در بیش تر شهرها گزارش شد. درمان در این بیماری، اغلب حمایتی است و شامل جایگزین کردن پلاکت خون و مراقبت از شوک خونریزی و همچنین التهاب رعد آسای کبد می‌باشد. در مورد کاربرد داروهای ضد ویروسی نظیر ریاویرین، مطالعات کنترل شده که اثر آن را به اثبات برسانند، وجود ندارد (۵) ولی تجارب بالینی و مقایسه مطالعات گذشته نگر نشان می‌دهد که کاربرد آن مفید می‌باشد (۶) مطالعات حیوانی اثر درمانی ریاویرین را نیز در درمان CCHF و تب دره ریفت (RVF) به اثبات رسانده است (۷). اضافه کردن داروهای بالا برنده سطح ایمنی بدن نظیر ایمنوگلوبولین‌ها و فعال کننده‌های ماکروفاژها می‌تواند در بهبودی تاثیر داشته باشد. نقش کورتیکواستروئیدها در درمان این بیماری هنوز مبهم است و بعضی محققین در درمان بیماری شدید آن را توصیه می‌کنند (۷، ۸).

یافته ها

۴۰ بیمار مورد مطالعه از نظر جنس، ۲۶ نفر (۶۵ درصد) مرد و ۱۴ نفر (۳۵ درصد) زن بودند که در گروه شاهد، ۱۸ نفر مرد و ۱۰ نفر زن و در گروه مورد، ۸ نفر مرد و ۴ نفر زن بودند. از نظر سن، اکثر بیماران بین ۲۱ تا ۵۰ سال بودند که با انتخاب تصادفی بر حسب مراجعه در دو گروه، توزیع سنی مناسب داشتند. در این مطالعه فقط ۲ مورد، سابقه تماس و یا گزش کهنه را متذکر شده بودند و اغلب نیز ساکن شهرها بوده اند که یا به طور مستقیم و از طریق شغلی با خون و ترشحات دام آلوده تماس داشته اند و یا به طور غیرمستقیم و در زنان خانه دار و افرادی که به طور تصادفی با دام و خون و ترشحات دامی تماس یافته اند، انتقال صورت گرفته است. شایع ترین علائم بالینی بیماران مورد مطالعه به ترتیب شیوع، تب، درد عضلات، خونریزی از اندام های مختلف، ضعف و بی حالی، خونریزی زیر پوستی (پتشی و پورپورا) خونمردگی و زردی بود که تعداد و درصد فراوانی در هر گروه در جدول شماره ۱ آورده شده است. شروع بیماری در تمام بیماران به صورت ناگهانی و طول مدت مرحله غیر خونریزی دهنده بیماری بین ۳ تا ۸ روز متغیر بود. محل خونریزی در بیمارانی که دچار این عارضه شده بودند به ترتیب، لثه دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی - ادراری بود.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی بیماران CCHF بر حسب شایع ترین علائم بالینی

علائم بالینی	تعداد (درصد)	
	شاهد	مورد
تب	۲۸ (۱۰۰)	۱۲ (۱۰۰)
درد عضلات	۲۲ (۷۸)	۱۰ (۸۳)
خونریزی از عضو	۱۹ (۶۸)	۸ (۶۷)
ضعف و بی حالی	۱۹ (۶۸)	۸ (۶۷)
خونریزی زیر پوستی	۹ (۳۲)	۳ (۳۳)
خونمردگی	۶ (۲۱)	۳ (۲۵)
زردی	۲ (۷)	۲ (۱۶)

نفر بودند که تنها ۴۰ نفر معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و به طور تصادفی ۱۲ نفر (۳۰ درصد) نامزد دریافت IVIG شدند. روش جمع آوری اطلاعات از طریق پرسشنامه، شامل مشخصات دموگرافیک، علائم بالینی موقع مراجعه، آزمایش ها و سیر علائم بالینی و آزمایشگاهی بود و پس از شروع درمان و در معاینات دوره ای تکمیل شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۱ و ۲ تقسیم شدند و همه بیماران ریبایرین به میزان ۳۰ mg/kg به عنوان دوز اولیه و ۱۶ mg/kg هر ۶ ساعت به مدت ۴ روز و ۸ mg/kg هر ۸ ساعت به مدت ۶ روز (دوره کامل درمان ۱۰ روز بود) دریافت کردند. بیماران گروه ۱ علاوه بر ریبایرین به مقدار ۳۰-۵۰ گرم IVIG به صورت دوز اولیه دریافت نمودند و بیماران گروه دوم تنها ریبایرین دریافت نمودند. در بیماران روزانه و موقع ترخیص و یک هفته پس از ترخیص، معاینه و آزمون های مربوطه انجام شد.

قطع تب، به عنوان پاسخ درمان بالینی در نظر گرفته شد، و بیمارانی که کاهش گلبول سفید ($WBC > 3000$ در میلی لیتر) و یا افزایش گلبول سفید ($WBC > 10000$ در میلی لیتر) داشتند، پیدایش WBC در طیف حدود ۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ در میلی لیتر، همچنین افزایش پلاکت ها به میزان بیش تر از ۱۰۰/۰۰۰ در میلی لیتر و طبیعی شدن آزمون های کبدی SGOT و SGPT نسبت به مقادیر استاندارد طبیعی نیز به عنوان پاسخ آزمایشگاهی در نظر گرفته شد و میانگین روزهای پاسخ بالینی و آزمایشگاهی و همچنین میزان مرگ و میر در هر دو گروه، تعیین و با همدیگر مقایسه شدند. با توجه به این که این بیماری در صورت بهبودی و ترخیص، عوارض بعدی و مرگ و میر ندارد، میزان بیمارگنی و مرگ و میر بر روی بیماران بستری، بررسی شد. نتایج با نرم افزار SPSS و به روش آماری کای دو تجزیه و تحلیل شد.

۴/۸ روز و در گروه شاهد، ۶ روز بود که در این مورد نیز تفاوت معنی دار وجود دارد ($P=0.049$). میانگین زمان لازم جهت طبیعی شدن آزمون کبد، در گروه مورد مطالعه، ۳/۹ روز و در گروه شاهد، ۷/۵ روز بود که در این مورد نیز تفاوت معنی دار وجود دارد ($P<0.001$) و میزان مرگ و میر در گروه مطالعه و گروه شاهد، هر دو مساوی و در هر گروه، ۳ مورد بود که با توجه به میزان مرگ و میر مساوی بین دو گروه، تفاوت معنی دار وجود ندارد ($P=0.24$) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳: فراوانی نسبی بیماران CCHF در دو گروه برحسب میانگین روزهای پاسخ بالینی، آزمایشگاهی و مرگ و میر

گروه	گروه مورد	گروه شاهد
شاخص‌های مورد بررسی	میانگین زمان/روز	میانگین زمان/روز
پاسخ بالینی	۴/۶ روز	۵/۳ روز
طبیعی شدن WBC	۳/۶ روز	۵/۸ روز
طبیعی شدن پلاکت‌ها	۴/۸ روز	۶ روز
طبیعی شدن LFT	۳/۹ روز	۷/۵ روز
مرگ و میر	۳ مورد	۳ مورد

بحث

با توجه به این که بیماری CCHF اغلب توسط گزش کنه منتقل می‌شود، بیش‌تر ساکنین روستاها را مبتلا می‌کند؛ ولی در مطالعه حاضر، اغلب بیماران در شهرها سکونت داشته‌اند که بیش‌تر از طریق تماس با دام و محصولات و ترشح دام آلوده مبتلا شده‌اند که می‌تواند بیان‌گر اهمیت رعایت استانداردهای بهداشتی در مواقع ذبح حیوانات باشد و کشتار دام با ابتلا از طریق شخص به شخص و یا تماس با خون و ترشحات آلوده نیز بوده است. انتقال در بین کارکنان پزشک در مطالعه Fisher Hoch (۱۹۹۵) نیز گزارش شده است (۱۰) همه بیماران به طور متوسط یک دوره اولیه بیماری که مرحله

شایع‌ترین علائم آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه به ترتیب شیوع: کاهش پلاکت (کم‌تر از ۱۰۰۰۰۰ میلی‌لیتر)، افزایش ترانس آمینازهای کبدی شامل AST و ALT (بیش از ۳ برابر طبیعی)، افزایش CPK (بیش از دو برابر طبیعی)، کاهش گلبول سفید (گلبول سفید کم‌تر از ۳۰۰۰)، کاهش هموگلوبین (کم‌تر از ۱۰ گرم در دسی‌لیتر)، پروتئین اوری (بیش از ۱+)، اختلال PT و PTT (بیش از دو برابر طبیعی)، لکوسیتوز (گلبول سفید بیش‌تر از ۱۰۰۰۰ در میلی‌لیتر)، افزایش Bun و کراتنین (Bun بیش از ۲۵ و Cr بیش از ۱/۵)، در دو گروه طبق جدول شماره ۲ مشاهده شد.

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی بیماران CCHF برحسب شایع‌ترین علائم آزمایشگاهی

علائم بالینی	تعداد (درصد)	شاهد	مورد
کاهش پلاکت	۲۸ (۱۰۰)	۱۲ (۱۰۰)	
افزایش AST و ALT	۱۹ (۲۷)	۷ (۵۸)	
افزایش CPK	۱۷ (۶۱)	۷ (۵۸)	
کاهش گلبول سفید	۱۲ (۶۱)	۶ (۵۰)	
کاهش هموگلوبین	۹ (۳۲)	۴ (۳۳)	
پروتئین اوری	۶ (۲۱)	۲ (۲۵)	
اختلال PT و PTT	۳ (۱۹)	۳ (۲۵)	
افزایش گلبول سفید	۳ (۱۰)	۳ (۲۵)	
افزایش Bun و کراتنین	۲ (۷)	۲ (۱۶)	

میانگین زمان پاسخ بالینی در گروه مورد مطالعه، ۴/۶ روز و در گروه شاهد، ۵/۵ روز بود که مقایسه میانگین زمان پاسخ بالینی در دو گروه، تفاوت معنی دار ندارد ($P=0.27$) میانگین زمان مورد نیاز جهت طبیعی شدن گلبول‌های سفید در گروه مورد مطالعه، ۳/۶ روز و در گروه شاهد، ۵/۸ روز بود که در این مورد، بین دو گروه تفاوت معنی دار وجود دارد ($P=0.002$) میانگین زمان لازم جهت طبیعی شدن پلاکت‌ها در گروه مورد مطالعه،

نیارود، ولی باعث کاهش مرگ و میر از ۸۰ درصد به ۱۲/۵ درصد شد (۱۵).

در همه گیری ابولا در کنگو در سال ۱۹۹۵، خون بیماران در دوره نقاهت، به بیماران مبتلا تزریق شد و با توجه به مرگ و میر نسبتاً بالا، تنها عامل اصلی در بهبودی، سن بیماران بود ولی در مجموع آنالیز سن، جنس و تعداد روزهای ابتلا قبل از تزریق، تفاوت آماری بین دو گروه دریافت کننده و گروه شاهد، مشاهده نشد ($PV=0/171$) (۱۶)، در این مطالعه هم در مجموع اضافه کردن گاماگلوبولین، تفاوت معنی داری در مرگ و میر با گروه بدون گاماگلوبولین به وجود نیاروده است. تزریق سرم ایمنی به موش قبل از آلوده کردن آنها به ابولا باعث بقاء ۱۰۰ درصد آنها شده است و نشان می دهد که آنتی بادی به تنهایی می تواند از کشندگی این بیماری جلوگیری کند و ممکن است نیاز به دیگر اجزا ایمنی نباشد (۱۷).

در مجموع با توجه به نتیجه مطالعه حاضر به نظر می رسد تزریق گاماگلوبولین در کوتاه کردن دوره بیماری و کاهش علائم موثر بوده ولی عقاید ضد و نقیض در مورد تفاوت میزان مرگ و میر وجود دارد، و با در نظر گرفتن گرانی IVIG کاربرد آن در بیماری های ویروسی خونریزی دهنده نیاز به مطالعات بیش تر دارد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه و مرکز تحقیقات عفونی اصفهان و همکاران محترم بخش عفونی که در انجام این مطالعه همکاری نموده اند، تشکر و قدردانی می شود.

پرودرم یا غیر خون ریزی دهنده نامیده می شود را طی نمودند که به طور متوسط حدود ۵ روز بود که با مطالعه Swanepoel و همکاران مطابقت دارد (۱۱). در تمام بیماران، اولین نمونه سرم که در اواخر هفته اول جهت یافتن IgM اختصاصی با روش الیزا مورد آزمایش قرار گرفته بود و همچنین نمونه سرم هفته دوم به بعد جهت یافتن IgG اختصاصی به روش الیزا مثبت بود که با مطالعه Shepered ja و Lcaman PA (۱۹۸۹) هم خوانی دارد (۳).

دوره نهفته بیماری بین ۱ تا ۱۳ روز متغیر بود که به دنبال آن تب ناگهانی، سردرد شدید، بی اشتها و تهوع استفراغ، درد عضلات و سپس تظاهرات خونریزی به صورت پتشی، پورپورا و خونریزی در اندام های مختلف بروز کرد که با مطالعه قبلی مطابقت داشت (۱۲). مطالعات حیوانی نشان می دهد که تزریق آنتی بادی غیر اختصاصی از اسب می تواند باعث کاهش مقدار ویروس ابولا (ویروس های خونریزی دهنده) در میمون بشود؛ هر چند برای درمان موثر در انسان نیاز به آنتی بادی اختصاصی تری نسبت به سرم های اسبی وجود دارد (۱۳). البته در این مطالعه هم گاماگلوبولین توانسته است تا حدودی از شدت علائم بکاهد. ترکیب ایمنوگلوبولین و اینترفرون در میمون، قبل از ابتلا به ابولا باعث به تاخیر افتادن و همچنین مرگ به مدت چندین روز شده است. هر چند درمان قطعی نیاز به ترکیب این دارو با داروهای ضد ویروس، جهت جلوگیری از تکثیر ویروس دارد (۱۴).

تزریق سرم بیماران دوره نقاهت ابولا، به بیماران مبتلا تغییر واضحی در علائم بالینی بیماران به وجود

فهرست منابع

1. Peters CJ, Le Jw Bunny viridae. Bunyavirus pheleviruses, and relact viruses in belshe RB, ed *textbook of human virology*. St louis: Mosby- year book: 1991: 571.
2. Burt FJ, Swanepoel R. Immuno histochemical and insitu locatization of

- crinnea congo-helorrhagic fever (CCHF). Virus in human tissues and pathogenic implications *Arch patho lab med* 1997; 121: 839.
3. Shepred AJ, Swanpoel R. Antibody responses in Crimean- congo hemorrghi fever. *Rev infect dis.* 1989; 11(suppl 4): S801-6.
۴. دکتر ولی الله آصفی ۶۰ مورد بیمار مبتلا به سندرم خونریزی دهنده در استان آذربایجان شرقی. *مجله نظام پزشکی* سال چهارم، شماره ۳ سال ۱۳۵۳.
5. CDC update: Management of patient with suspected viral hemorrghagic fever *USA. MMWR* 1995; 44: 475.
6. Peters CJ. Management of patients with high-hazard viruses. *Arch virol*, 11(suppl): 141.
7. Peters CJ, Reynold JA prophylaxis of rift valley fever and CCHF with antiviral Drugs, immuno cerum, and interferon inducer and a macrophage activator antiviral. *Rev inf. Dis.* 1986; 6: 285.
8. Robert B. Tcsh: crimcan congo hemorrhagic fever Chafft: 191 feigin-cherry *textbook of ped infect. Diseases* Edit 4, London: saunders, Volume 1. P 2160-1.
9. Chapman LF, Wilson ML. Risk factors for Crimean- congo hemorrhagic fever in rural northem Senegal Divison of viral and ricketisial disease, CDC, Atlanta GA 30333. *J Infect Dic* 1991; 164(4): 686-92.
10. Fisher Hoch SP, khan JA. Crimean congo hemorrhagic fever trcated with oral Ribaverin. *The lancet* 1995; 346. (8973): 427-5.
11. Swanpole R, Gill DE. The Clinical pathology of crimcan congo hemonhagic fever.
۱۲. مصطفوی زاده. ک. صالحی ح و همکاران گزارش ابتدایی اپیدمی تب کریجه کنگو در اصفهان. *پژوهش در پزشکی* شماره ۱ بهار ۱۳۸۱، ۷۸-۷۹.
13. Jahrling PB, Geisber J. Passive immunization of Ebola virus- in fected monkeys, with immunoglobulin from immune horses, *Arch virol suppl.* 1996; 11: 135-40.
14. Geisbert-a for treatment of experimental virus infections. *J infect Dis.* 1999 Feb; 179 suppl 1: s 224-34.
15. Mupapa K, Massambe M, treatment of Ebola hemorrhagic Fever with blood transfudion from convalecent patients. *J infect Dis.* 1999 Feb suppl 1: s 18- 23.
16. Sadek RF, khan As Ebola hemorrhagic fever determination of survival *J infect Dis* 1999 179 suppl. 24-77.
17. Gupta. M. mahany's passivc transfer of antibodies protects immunocompetent and immuno deficient micc against lethal virus infection without complete inhibition of viral replication. *J. viral.* 2001 May; 75(10): 4649- 54.