جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله میکروب شناسی پزشکی ایران
سال ۱ شماره ۲ تابستان ۱۳۸۶، صفحات ۶۱- ۶۶

ارتباط میزان بالای ویروس BK در نمونه ادرار بیماران Graft - Versus – Host با عفونت خونریزی دهنده ی مثانه پس از پیوند سلول های هماتوپوئتیک

پرویز کوخایی ، علی جزایری مقدس* ، بیژن صدیقی مقدم
گروه میکروب شناسی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
نویسنده رابط: علی جزایری مقدس، گروه میکروب شناسی و ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان
تلفن : ۳۳۳۲۰۸۰- ۰۲۳۱ sa_jazayery@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۴/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۷/۲

چکیده:

زمینه و اهداف: عفونت با ویروس BK معمولا درکودکی رخ می دهد وموجب نهفتگی ویروس می شود. فعال شدن این ویروس در افرادی که پیوند سلول های بنیادی هماتوپوئتیک انجام داده اند بنظرمی رسد با عفونت تاخیری خونریزی دهنده مثانه مرتبط باشد. این خونریزی ممکن است به صورت میکروسکوپی یا ماکروسکوپی همراه با لخته و انسداد مجرای ادرار وایجاد مشکلات قابل توجه برای بیمار شود.

روش بررسی: در این مطالعه گذشته نگر اطلاعات مربوط به ۳۱ دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک شامل ۱۸کودک و۱۳ بالغ که درسال های ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳ دربیمارستان دانشگاه هودینگ (Hudding University) مورد پیوند قرارگرفته بودند وداوطلب شرکت دراین مطالعه بودند بررسی گردید ودرمجموع ۱۲۷ نمونه ادرار از یک هفته قبل از دریافت سلول های بنیادی هماتوپوئتیک تا ۱۲ ماه پس از آن گردآوری شد و با روش Nested PCR از نظر وجود DNA ویروس BK مورد آزمایش قرارگرفت. تمام نمونه های BK مثبت با روش Real Time PCR کمی از نظر تعداد کپی های ویروس BK دریک میکرولیتر ادرار مورد بررسی قرار گرفت ونتایج با استفاده از تست کای اسکور آنالیزآماری شدند.

یافته ها: DNA ویروسBK به کمک روش های Nested PCR و Q-RT-PCR درنمونه ادرار۱۶ نفر از ۳۱ نفر(۵۲٪) افراد دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک نشان داده شد. ۵ نفر از ۶ نفری که از نظر ویروس BK مثبت بودند وعفونت خونریزی دهنده مثانه داشتند قبل از شروع عفونت دارای ویروس BK در ادرار بودند. در صورتی که ویروس BK فقط درادرار ۱۰ نفر از ۲۵ نفری که مبتلا به عفونت نشدند دیده شد که حاکی از تفاوت معنی دار وجود ویروس BK در ادرار مبتلایان با غیر مبتلایان به عفونت خونریزی دهنده مثانه است (P=0.04).

نتیجه گیری: وجود ویروس BK در ادرار افرادی که سیستم ایمنی شان تضعیف شده است نشان فعال شدن این ویروس است که درهر دو گروه بیماران عفونت خونریزی دهنده و غیر بیماران مشاهده میشود و به تنهایی برای پیش بینی وقوع این عفونت کافی نیست و بدین منظور می توان از مشاهده بیش از 10^6 ویروس در یک میکرولیتر ادرار با روش Q-RT-PCR استفاده کرد. این مطالعه حاکی از این است که میزان DNA ویروس BK و بویژه وجود بیش از 10^6 ویروس در یک میکرولیتر ادرار فرد دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک ممکن است توانایی پیش بینی عفونت خونریزی دهنده مثانه را داشته باشد این ارتباط وقتی بیشتر می شود که وجود 10^6 ویروس در یک میکرولیتر ادرار همراه با بیماری Graft - Versus – Host (GVH) حاد باشد.

کلید واژه ها: ویروس BK ، Graft - Versus – Host ، سلول های هماتوپوئتیک ، عفونت مثانه

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه:

عفونت با ویروس BK معمولاً در کودکی رخ می دهد و موجب نهفتگی ویروس می شود (۳-۱). فعال شدن این ویروس در افرادی که پیوند سلول های بنیادی هماتوپوئتیک انجام داده اند به نظر می رسد با عفونت تاخیری (بیش از ۲هفته) خونریزی دهنده مثانه مرتبط باشد (۶-۴). این خونریزی ممکن است به صورت میکروسکوپی (درجه ۱) یا ماکروسکوپی (درجه ۲ تا ۴) همراه با لخته و انسداد مجرای ادرار و ایجاد مشکلات قابل توجه برای بیمار شود (۷) .

شیوع عفونت خونریزی دهنده مثانه در افراد دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک بین ۵ تا ۴۰ درصد گزارش شده است در حالی که عفونت ویروسی BK در ادرار، پس از پیوند سلول های بنیادی هماتوپوئتیک در ۵۰ تا ۱۰۰ درصد بیماران نشان داده شده است (۶ و۱۲-۸). بنابراین عفونت ویروسی BK به تنهایی دلیل اصلی عفونت خونریزی دهنده ، مثانه نیست و عوامل دیگری از قبیل بیماری GVH* حاد ، رژیم غذایی، عفونت اولیه BK و زیر گونه ویروس BK که دارای موتاسیون C→G در محل SP_1 به نظر می رسد با این عفونت مرتبط باشند (۷و۱۰و۱۶-۱۳).

به هر حال اخیرا نشان داده شده است که افراد دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک که مبتلا به عفونت خونریزی دهنده مثانه می شوند، مقدار بیشتری از ویروس BK را در ادرار نسبت به افرادی که به این عفونت مبتلا نمی شوند ترشح می کنند (۸ و۱۰و۱۷).

با این وجود تغییرات زیادی در میزان ویروس BK در افرادی که عفونت خونریزی دهنده مثانه ندارند و همچنین افرادی که به این عفونت مبتلا هستند دیده می شود (۱۸).

در این مطالعه نمونه ادرار بیماران دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک در زمان های مختلف پس از پیوند جمع آوری گردید تا ارتباط بین عفونت خونریزی دهنده مثانه با وجود ویروس BK در ادرار ، بیماری GVH مشخص شود .

مواد و روش ها :

در این مطالعه که مطابق با مصوبه هلسینکی در مورد اخلاق پزشکی در تحقیق به انجام رسیده اطلاعات مربوط به ۳۱ دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک شامل ۱۸ کودک و ۱۳ بالغ که در سال های ۲۰۰۳و ۲۰۰۲ در بیمارستان دانشگاه هودینگ مورد پیوند قرار گرفته بودند و داوطلب شرکت در این مطالعه بودند بررسی گردید و در مجموع ۱۲۷ نمونه ادرار از یک هفته قبل از دریافت سلول های بنیادی هماتوپوئتیک تا ۱۲ ماه پس از آن گرد آوری شد .

۶۰ بیمار شواهدی دال بر عفونت خونریزی دهنده مثانه داشتند که بر اساس معیار Bedi و همکاران طبقه بندی شدند (۷). تشخیص بیمار، جنس، وجود و درجه بیماری GVH (۱۹) ، عفونت خونریزی دهنده مثانه و وضعیت ویروس BK مورد بررسی قرار گرفت. نمونه های ادرار با روش Nested PCR برای DNA ویروس BK مورد آزمایش قرار گرفتند (۲۰و۲۱). تمام نمونه های BK مثبت با روش Real Time PCR کمی از نظر تعداد کپی های ویروس BK در یک میکرو لیتر ادار مورد بررسی قرار گرفته و نتایج با استفاده از تست کای اسکور آنالیز آماری شدند.

طراحی DNA استاندارد برای Real Time PCR :

به منظور تهیه DNA استاندارد با تعداد معین، یک نمونه مثبت از ویروس BK با استفاده از پرایمر اختصاصی برای ناحیه کد کننده آنتی ژن T کوچک و جزء کوچک آنتی ژن T بزرگ تکثیر شد. برای هر واکنش PCR از بافر taq man، MgCl2 بمیزان ۱/۵ mM، ۲۰ پیکو مول پرایمر Sense(BK-S) ،۲۰ پیکو مول پرایمرَ Anti sense(BK-AS) ، dNTPs بمیزان ۰/۶ mM ، ۳ واحد DNA *Taq* Gold پلی مراز، آب مقطردو بار تقطیرو µ l ۱۰ از ویروس BK کنترل شده در حجم کل µl ۵۰ استفاده شد. مراحل تکثیر PCR متشکل بود از: $96\,^{o}C$ برای ۲ دقیقه،۳۰سیکل $92\,^{o}C$ برای ۳۰ ثانیه، $60\,^{o}C$ برای ۳۰ ثانیه، $72\,^{o}C$ برای ۳۰ ثانیه و در پایان $72\,^{o}C$ برای ۵ دقیقه. قطعه تکثیر شده به طول ۲۷۲ جفت باز از ژل جدا شده و با استفاده از کیت QIAquik از ژل استخراج شد. قطعه ی استخراج شده به وکتور pGEM-T منتقل شد و به میزبان JM 109 که یک باکتری است ترانسفورم شد.باکتری در محیط LB که دارای آمپی سیلین ۱۰۰µg/ml است و قبلا با IPTG و X-Gal تیمار شده است کشت داده شد. ۵ کلنی مثبت پلاسمید انتخاب شد و مجددا در LB آگار کشت داده شد.پلاسمید با استفاده از کیتQIAprep استخراج شد و با استفاده از سیستم ABI PRISM 310 (Applied Biosystem) سکانس شد. برای تعیین ترادف BK-S، BK-AS و Big Dye همانگونه که قبلا توضیح داده شد استفاده شد.برای تایید ترادف قطعه تکثیر شده با ۲۷۲ جفت باز (bp)ترادف مذکور با ترادف موجود در GenBank مقایسه شد و تطابق آن ترادف ویروس BK با شماره دسترسی VO 118 , VO 01110 , JO 2038 , NC 001538 است.

Real Time PCR : از Real Time PCR برای تعیین میزان ویروس BK در نمونه های ادرار استفاده شد. نمونه های ادرار و

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

نمونه بدن الگو به عنوان کنترل منفی (NTC) و دقت سریال از مقادیرمتفاوت استاندارد DNA ویروس BK با استفاده از دستگاه Real Time PCR در یک ABI PRISM 7700 مورد بررسی قرار گرفت. هر ۲۵ µ l از واکنش PCR حاوی ۲µ l از نمونه، بافر Taqman ، ۰.۸mM از dNTPs ، ۲ mM از Mgcl2 ، ۷/۵ پیکو مول از BK-S ، ۷/۵ پیکو مول از BK-AS ، ۷/۵ پیکو مول از BK-Probe ، ۱/۲۵ واحد آنزیم Taq Gold DNA polymerase و آب مقطر می باشد. همانگونه که قبلا ذکر شد پرایمرها از نواحی ابتدایی نوکلئوتیدهای نشان داده شده در جدول ۱ استفاده شدند.

همه نمونه ها به صورت duplicates مورد بررسی قرار گرفتند و با درپوش های اپتیک پوشانده شدند و ابتدا در ۵۰ درجه به مدت ۲دقیقه و سپس در ۹۵ درجه به مدت ۱۰ دقیقه و در ادامه ۴۰ سیکل که شامل باز شدگی دو رشته بود وسپس در ۹۵ درجه به مدت ۱۵ ثانیه و سپس در ۶۰ درجه به مدت ۱ دقیقه قرار داده شد. میزان فلورسانس به صورت اتوماتیک در طول هر PCR اندازه گیری شد و فلورسانس حاصل از سیکل اول PCR به عنوان حد پایه میزان فلورسانس threshold cycle (Ct) در نظر گرفته شد و میزان فلورسانس در سیکلهای بعدی نسبت به میزان پایه سنجیده شد.

آنالیزآماری:

آزمون Man-Whitney برای تعیین تفاوت معنی دار در تعداد ویروس BK در نمونه های ادرار گروه های مختلف استفاده شد وشامل موارد ذیل است:

بیماران با HC با موتاسیون C →G در ناحیه ی SP1 و بیماران با HC بدون موتاسیون C →G در ناحیه ی SP1 و همه ی بیماران با HC و بدون HC. میزان p value<0/05 به عنوان مرز معنی دار تعیین شد.

جدول ۱: ترادف الیگونوکلئوتید استفاده شده در Real-Time PCR

Primer	Sequence 5'-3'	Nucleotide positions
BK-S	GCAATCTATCCAAACCAAGGGCTCTT	4746-4771
BK-AS	GGGGCGACGAGGATAAAATGAAGA	4994-5017
BK-Probe	6-Fam-TTTTTGGAACAAATAGGCCA TTCCTTGCAG-TAMRA	4834-4872

یافته ها:

DNA ویروس BK به کمک روش های Nested PCR و Q-RT-PCR در نمونه ادرار ۱۶ نفر از ۳۱ نفر (۵۲٪) افراد دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوئتیک نشان داده شد .شش نفر از این افراد که همگی از نظر ویروس BK مثبت بودند عفونت خونریزی دهنده مثانه را نشان دادند (جدول ۲) برای یکی از افراد مبتلا به عفونت خونریزی دهنده مثانه نمونه ادرار مربوط به قبل از این عفونت یا در طول آن در دسترس نبود ولی DNA ویروس BK در نمونه ای که پس از عفونت گرفته شد با استفاده ازروش PCR آشکار گردید . همه پنج نفر دیگر قبل از شروع عفونت خونریزی دهنده مثانه دارای ویروس BK در ادرار بودند در صورتی که ویروس BK فقط در ۱۰ نفر از ۲۵ نفری که مبتلا به عفونت خونریزی دهنده مثانه نشدند دیده شد ، که حاکی از تفاوت معنی دار وجود ویروس BK در ادرار مبتلایان با غیر مبتلایان به عفونت خونریزی دهنده مثانه است (P=۰/۰۴).

جدول ۲: حضور HC، BKV، viral load و GVHD در بیماران آلوژنیک SCT

	Patients	BKV	BKV load $>10^6$	GVHD	BKV load + GVHD $>10^6$
HC	6/31	6/6	4/5*	6/6	4/5*
Non HC	25/31	10/25	3/25	12/25	2/25
Total	31/31	16/31	7/30*	18/31	6/30*

بحث:

وجود ویروس BK در ادرار افرادی که سیستم ایمنی شان تضعیف شده است نشان فعال شدن ویروس BK است که در هر دو گروه بیماران عفونت خونریزی دهنده و غیر بیماران مشاهده می شود و به تنهایی برای پیش بینی وقوع عفونت خونریزی دهنده مثانه کفایت نمی کند (۱۱-۶ و ۱۶-۱۳).

برای پیش بینی وقوع عفونت خونریزی دهنده مثانه می توان از مشاهده بیش از $۱۰^۶$ ویروس در یک میکرولیتر ادرار با روش Q-RT-PCR استفاده کرد .

چهار نفر از پنج نفر بیمار مبتلا به عفونت خونریزی دهنده مثانه ۲ تا ۱۳ روز پیش از شروع عفونت بیشتر از این مقدار ویروس را نشان می دادند و فقط سه نفر از ۲۵ نفر که مبتلا به این عفونت نبودند این میزان ویروس را نشان دادند (P=۰/۰۱) (جدول ۲) . نفر پنجم از مبتلایان به عفونت دو نمونه مثبت از نظر ویروس BK داشت که قابل مشاهده با روش Q-RT-PCR نبود. نمونه هایی که در طول عفونت جمع آوری شدند دارای بیش از $۱۰^۶$ کپی از ویروس BK در یک میکرولیتر از ادرار بودند. بنابراین در کلینیک میزان ویروس می تواند مفید تر از نشان دادن صرف وجود آن باشد. این مطالعه با سایر مطالعات که حضور میزان زیاد ویروس BK را در بیماران عفونت خونریزی دهنده مثانه نشان داده بودند مطابقت دارد (۸و۱۰و۱۷و۱۸) .

طی این مطالعه بیماری GVH حاد درجه ۲ تا ۴ در افراد مبتلا به عفونت خونریزی دهنده مثانه (۵ نفر از ۶ نفر) نسبت به افراد غیر مبتلا به این عفونت (۵ نفر از ۲۵ نفر) (P=۰/۰۰۸) و همچنین نسبت به افراد غیر مبتلا به عفونت که دارای BK ویروس هستند (۳ نفر از ۲۵ نفر) (P=۰/۰۱۴) بیشتر بود ولی رابطه بین عفونت خونریزی دهنده مثانه و بیماری GVH درجه ۱ تا ۴ معنی دار نبود (P= ۰/۱۸)

ارتباط بین عفونت خونریزی دهنده مثانه و بیماری GVH حاد قبلا ذکر شده است ولی برای پیش بینی عفونت خونریزی دهنده مثانه در کلینیک مفید نیست (۱۶ و۲۲).

ارتباط معنی داری (P=۰/۰۰۳) بین وجود بیش از $۱۰^۶$ویروس BK در یک میکرولیتر ادرار و بیماری GVH حاد درجه ۱ تا ۴ در مبتلایان عفونت خونریزی دهنده مثانه (۴ نفر از ۵ نفر) و غیر مبتلایان به این عفونت (۲ نفر از ۲۵ نفر) یافت شد . این موضوع برای یک بیمار مبتلا به عفونت خونریزی دهنده مثانه در نمودار یک نشان داده شده است.

چهار نفر از پنج نفر مبتلایان عفونت خونریزی دهنده مثانه بیش از $۱۰^۶$ ویروس BK در یک میکرولیتر از ادرارقبل از شروع عفونت داشتند و سه مورد از آنها ۵ تا ۱۹ روز قبل از شروع عفونت مبتلا به بیماری GVH حاد بودند . چهارمین بیمار عفونت خونریزی دهنده مثانه مبتلا به GVH درجه ۲ در روز شروع عفونت بود . پنجمین بیمار که میزان ویروس BK قبل از شروع عفونت در وی مشخص نشده بود یک هفته قبل از عفونت به GVH حاد درجه ۲ مبتلا شده بود .

در مجموع ارتباط پیش بینی کننده معنی داری (P=۰/۰۲) بین میزان ویروس BK بیش از $۱۰^۶$ در یک میکرولیتر ادرار قبل از شروع عفونت خونریزی دهنده مثانه در مبتلایان این عفونت (سه مورد از پنج مورد) با GVH حاد درجه ۱ تا ۴ در مقایسه با غیر مبتلایان عفونت (۲ مورد از ۲۵ مورد) مشاهده گردید. علاوه بر آن حضور ویروس BK بدون در نظر گرفتن مقدار آن قبل از شروع بیماری همراه با GVH حاد در بیماران عفونت خونریزی دهنده مثانه و افراد غیر مبتلا به این عفونت به طور معنی دار متفاوت است (P=۰/۰۲) .

چنین به نظر می رسد درمان علیه GVH با دارو های سرکوب کننده سیستم ایمنی موجب فعال شدن ویروس BK وافزایش میزان آن شود .رژیم غذایی و زمان پیوند اثری بر وقوع عفونت خونریزی دهنده مثانه ندارند .

نتیجه گیری:

این مطالعه حاکی از این است که میزان DNA ویروس BK و به ویژه وجود بیش از $۱۰^۶$ ویروس در یک میکرولیتر ادرار افراد دریافت کننده سلول های بنیادی هماتوپوتیک ممکن است توانایی پیش بینی عفونت خونریزی دهنده مثانه را داشته باشد این ارتباط وقتی بیشتر می شود که وجود $۱۰^۶$ ویروس در یک میکرولیتر ادرار همراه با بیماری GVHحاد باشد .یکی از مشکلات این مطالعه وجود عوامل باز دارنده PCR در ادرار بود که با تهیه رقت های ادرار تا حدودی برطرف گردید.

فهرست مراجع:

1. Vogeli TA, Peinemann F, Burdach S, Ackermann R. Urological treatment and clinical course of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis in children after bone marrow transplantation. *Eur Urol.* 1999; 36:252-257.
2. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD. Bone-marrow transplantation (second of two parts). N Engl J Med. 1975; 292:895-902.
3. Dorries R, Imrich H, Hein A, Czub S, Schwender S. The impact of the intracerebral antibody response on the clinical course of a virus-induced demyelination in a rat model system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994; 57 Suppl:18-20.
4. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virus: a clinical review. Clin Infect Dis. 2001;33:191-202.
5. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. N Engl J Med. 1986; 315:230-234.
6. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. J Infect Dis. 1983; 147:676-684.
7. Azzi A, Fanci R, Bosi A, Ciappi S, Zakrzewska K, de Santis R, Laszlo D, Guidi S, Saccardi R, Vannucchi AM, et al. Monitoring of polyomavirus BK viruria in bone marrow transplantation patients by DNA hybridization assay and by polymerase chain reaction: an approach to assess the relationship between BK viruria and hemorrhagic cystitis. Bone Marrow Transplant. 1994;14:235-240.
8. Apperley JF, Rice SJ, Bishop JA, Chia YC, Krausz T, Gardner SD, Goldman JM. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. Transplantation. 1987; 43:108-112.
9. Leung AY, Suen CK, Lie AK, Liang RH, Yuen KY, Kwong YL. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. Blood. 2001; 98:1971-1978.
10. Biel SS, Held TK, Landt O, Niedrig M, Gelderblom HR, Siegert W, Nitsche A. Rapid quantification and differentiation of human polyomavirus DNA in undiluted urine from patients after bone marrow transplantation. J Clin Microbiol. 2000; 38:3689-3695.
11. Bogdanovic G, Brytting M, Cinque P, Grandien M, Fridell E, Ljungman P, Lönnqvist B, Hammarin A-L. Nested PCR for detection of BK Virus and JV Virus DNA. Clinical and Diagnostic Virology. 1994; 2:211-220.
12. Leung AY, Mak R, Lie AK, Yuen KY, Cheng VC, Liang R, Kwong YL. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002; 29:509-513.
13. Childs R, Sanchez C, Engler H, Preuss J, Rosenfeld S, Dunbar C, van Rhee F, Plante M, Phang S, Barrett AJ. High incidence of adeno- and polyomavirus-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow allotransplantation for hematological malignancy following T cell depletion and cyclosporine. Bone Marrow Transplant. 1998; 22:889-893.
14. Seber A, Shu XO, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following SCT. Bone Marrow Transplant. 1999; 23:35-40.
15. Jin L, Pietropaolo V, Booth JC, Ward KH, Brown DW. Prevalence and Distribution oc BK Virus Subtypes in Healthy People and Immunocompromised Patients Detected by PCR-Restriction Enzyme. Clinical and Diagnostic Virology. 1995; 3:285-295.
16. Priftakis P, Bogdanovic G, Kalantari M, Dalianis T. Overrepresentation of point mutations in the Sp1 site of the non-coding control region of BK virus in bone marrow transplanted patients with haemorrhagic cystitis. J Clin Virol. 2001; 21:1-7.
17. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, Goodman S, Ambinder RF, Charache P, Arthur RR, Jones RJ. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1995; 13:1103-1109.
18. Priftakis P, Bogdanovic G, Kokhaei P, Mellstedt H, Dalianis T. BK virus (BKV) quantification in urine samples of bone marrow transplanted patients is helpful for diagnosis of hemorrhagic cystitis, although wide individual variations exist. J Clin Virol. 2003; 26:71-77.

19. Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, Pirskanen R, Morfeldt L, Grandien M. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. J Clin Microbiol. 1996; 34:2929-2932.
20. Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, Zakrzewska K, Ciappi S, De Santis R, Fanci R, Pesavento G, Calore E, Bosi A. Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. J Clin Virol. 1999; 14:79-86.
21. Bogdanovic G, Priftakis P, Taemmeraes B, Gustafsson A, Flaegstad T, Winiarski J, Dalianis T. Primary BK virus (BKV) infection due to possible BKV transmission during bone marrow transplantation is not the major cause of hemorrhagic cystitis in transplanted children. Pediatr Transplant. 1998; 2:288-293.
22. Ost L, Lonnqvist B, Eriksson L, Ljungman P, Ringden O. Hemorrhagic cystitis--a manifestation of graft versus host disease? Bone Marrow Transplant. 1987; 2:19-25.
23. Bogdanovic G, Ljungman P, Wang F, Dalianis T. Presence of human polyomavirus DNA in the peripheral circulation of bone marrow transplant patients with and without hemorrhagic cystitis. Bone Marrow Transplant. 1996; 17:573-576.
24. Holman CJ, van Burik JA, Hinrichs SH, Balfour Jr HH, Jr. Specific detection of human BK polyomavirus in urine samples of immunocompromised patients. Clin Diagn Lab Immunol. 2003; 10:66-69.