

BK Virusu İnfeksiyonlarının Hematopoetik Kök Hücre Transplantı Alıcılarında Araştırılması

Investigation of BK Virus Infections in Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Nazlı Nida Kaya¹, İbrahim Bayram², Buket Şeflek¹, Serhan Küpeli², Deniz Özdoğru-Sağdıç¹, Gülay Sezgin², Fügen Yarkın¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda, BK virüsü (BKV)'yla ilişkili hemorajik sistit, yaygın ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu çalışmada, HKHT yapılan çocuk hastalardaki BKV enfeksiyonu insidansının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya Temmuz 2014 ile Temmuz 2015 tarihleri arasında izlenen yaşları 7 ay ve 16 yaş arasında değişen toplam 21 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 19'una alojenik, 2'sine otoplog HKHT yapılmıştır. BKV DNA'sının idrar ve kan örneklerinde tespiti için artus® BK Virus RG PCR Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılmıştır.

Bulgular: 21 hastanın 10 (%47)'unda BKV enfeksiyonu tespit edildi. Hastaların 4 (%19)'ünde BKV'ye bağlı sistit gelişti. Hemorajik sistitin nakilden medyan 23 gün sonra ortaya çıktığı gözlemlendi. Hemorajik sistit gelişmeden önceki haftada idrarda viral yük >10⁸ kopya/µl bulundu ve prognostik bir gösterge olarak kabul edildi. Buna karşılık kandaki viral yük değerleri sistitin başlangıcından 21-28 gün sonra >10⁴ kopya/µl düzeyine yükseldi. Sistit gelişen vakaların tamamı alojenik HKHT yapılan ve hazırlık rejiminde myeloablative tedavi (yüksek yoğunluklu rejim) alan hastalardı.

Sonuçlar: HKHT hastalarının BKV enfeksiyonu, özellikle virüri yönünden izlenmesi, hemorajik sistit için yüksek risk altındaki hastaların prediktif tanısının konulması ve tedavilerinin daha iyi yönetilebilmesi açısından önemlidir.

Klimik Dergisi 2018; 31(2): 148-52.

Anahtar Sözcükler: BK virüsü, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, hemorajik sistit, "real-time" polimeraz zincir reaksiyonu.

Abstract

Objective: Haemorrhagic cystitis associated with BK virus (BKV) is a common and life-threatening complication in patients with haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In this study, we aimed to investigate the incidence of BKV infection in children with HSCT.

Methods: A total of 21 patients aged 7 months to 16 years followed between July 2014 and July 2015 were included in the study. 19 of the patients received allogeneic HSCT and 2 received autologous HSCT. artus® BK Virus RG PCR Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Germany) was used for detection of BKV DNA in urine and blood samples.

Results: BKV infection was detected in 10 (47%) of 21 patients. Cystitis due to BKV developed in 4 (19%) of the patients. Haemorrhagic cystitis was observed to appear at a median of 23 days after HSCT. Urinary viral load was found to be >10⁸ copies/µl within the previous week before the development of cystitis, and this finding has been accepted as a prognostic indicator. On the other hand, viral load in blood increased to >10⁴ copies/µl after 21-28 days from the onset of cystitis. All patients with cystitis were allogeneic HSCT recipients under myeloablative therapy (high-intensity regimen) for conditioning regimen.

Conclusions: Screening of HSCT recipients for BKV infection, especially for viruria, is important for establishing the predictive diagnosis of patients at high risk for haemorrhagic cystitis and for better management of their treatment.

Klimik Dergisi 2018; 31(2): 148-52.

Key Words: BK virus, haematopoietic stem cell transplantation, haemorrhagic cystitis, real-time polymerase chain reaction.

Cite this article as: Kaya NN, Bayram İ, Şeflek B, et al. [Investigation of BK virus infections in haematopoietic stem cell transplant recipients]. *Klimik Derg.* 2018; 31(2): 148-52. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Fügen Yarkın, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta/E-mail: fugeny@yahoo.com

(Geliş / Received: 5 Ekim / October 2017; Kabul / Accepted: 30 Mart / March 2018)

DOI: 10.5152/kd.2018.35



Giriş

BK virüsü (BKV) ya da polyomavirus hominis 1, Polyomaviridae ailesinden, zarfsız, sirküler genomu olan bir DNA virüsüdür. BKV ilk olarak 1971'de üreter stenozu gelişen bir renal transplantasyon hastasının idrarından izole edilmiştir ve hastanın isminin baş harfleriyle adlandırılmıştır. BKV enfeksiyonları genellikle erken çocukluk döneminde asemptomatik olarak görülür veya ateş ve hafif üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarıyla karakterizedir. BKV'nin solunum yolu veya oral yolla bulaştığı ileri sürülmektedir. Primer enfeksiyon sonrası viremi gelişir ve virüs birçok organa yayılır. Primer enfeksiyon iyileştikten sonra virüs lenfositler ve özellikle üroepitel hücreler içinde latent kalır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise reaktif olarak komplikasyonlara sebep olur. BKV enfeksiyonları genellikle immünoşüpresif tedavi alan böbrek nakli ve alojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda ortaya çıkmaktadır. BKV'nin genitoüriner epitele tropizmi sebebiyle transplantasyon alıcılarında en sık genitoüriner hastalıklar görülür. BKV, HKHT hastalarında, asemptomatik hematüri, hemorajik sistit, üreter stenozu ve interstisyel nefrit gibi çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir (1). BKV, HKHT ve solid organ transplantasyonu sonrasında kemoterapisi devam eden hastalarda immün sistem baskılandığında reaktif olur ve hemorajik sistit gelişir. Hemorajik sistit, mesane mukozasının ağırlı inflamasyonudur ve hematüriyle karakterizedir. Alojenik HKHT sonrasında hastalarda BKV enfeksiyonu yaygın morbidite ve mortalite sebebiyle, otolog HKHT hastalarında nadiren görülür (2). Çalışmamızın amacı HKHT yapılan çocuk hastalarda BKV enfeksiyonu ve BKV'yle ilişkili hemorajik sistit insidansının araştırılmasıdır.

Yöntemler

Çalışmaya Temmuz 2014 ile Temmuz 2015 tarihleri arasındaki 1 yıllık sürede prospektif olarak incelenen, yaşları 7 ay

ve 16 yaş arasında değişen ve 19'una alojenik 2'sine otolog HKHT uygulanan toplam 21 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların 17'sine myeloablatif, 4'üne de düşük yoğunluklu hazırlama rejimi verildi. Hastalardan nakilden önceki hafta içinde 1 kez ve nakil sonrası ilk 3 ay haftada bir, sonrasında 1 yıla kadar ayda bir olmak üzere idrar ve kan örnekleri alındı. İdrar ve kan örneklerinden BKV DNA elde edilmesi için yapılan ekstraksiyon işlemi EZ1 Virus Mini Kit v2.0 (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanıldı. BKV DNA viral yükünün idrar ve kanda kantitatif tespiti için artus® BK Virus RG PCR Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanıldı. Her bir hasta örneği için 9 µl RG Master, 3 µl magnezyum solüsyonu ve 1.5 µl internal control (IC)'den oluşan karışım üzerine örneğe ait DNA ekstraktından 15 µl eklendi. Üretici firmanın protokolüne uyularak amplifikasyon 95°C'de 10 dakika 1 döngü, 95°C'de 15 saniye, 65°C'de 30 saniye, 72°C'de 20 saniye 45 döngü olmak üzere Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Mortlake, NSW, Avustralya) cihazında gerçekleştirildi. Ayrıca eşzamanlı olarak hastaların kan örneklerinde kantitatif sitomegalovirus (CMV) viral yük ölçümü için artus® CMV RG PCR Kit (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanıldı.

BKV gelişen ve gelişmeyen hastalar HLA uyumluluğu, myeloablatif tedavi alımı, "graft versus host" hastalığı gelişimi ve antitimosit globulin (ATG) kullanımı açısından karşılaştırılmış, istatistiksel analizde Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak 0.05'in altındaki *p* değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 16'sı erkek ve 5'i kız olmak üzere 21 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve diğer bilgileri Tablo 1'de belirtildi. Hastaların 17'si myeloablatif tedavi (13 hastaya siklofosfamid, İV busulfan; 2 hastaya siklofosfamid, fludarabin, İV busulfan; 1 hastaya melfalan, busulfan;

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	Sayı (%)	Özellik	Sayı (%)
Cinsiyet		HLA Uyumluluğu	
Erkek	16 (76)	Uyumlu	19 (90)
Kız	5 (24)	Haploidantik (kısmi uyumlu)	2 (10)
Yaş		Kök Hücre Kaynağı	
0-5 yaş	9 (43)	Kemik iliği	19 (90)
6-10 yaş	8 (38)	Periferik kan	2 (10)
11-16 yaş	4 (19)	Hazırlama Rejimi	
Hastalık		Myeloablatif	17 (81)
Thalassemia major	6 (28)	Düşük yoğunluklu	4 (19)
Fanconi aplastik anemisi	4 (19)	"Graft versus Host" Hastalığı	
İmmün yetmezlik sendromu	4 (19)	Gelişmeyen	20 (95)
Lenfoma	3 (14)	Gelişen	1 (5)
Akut myeloid lösemi	2 (10)	Antitimosit Globulin	
Osteopetroz	1 (5)	Verilmeyen	16 (76)
Nöroblastom	1 (5)	Verilen	5 (24)

HLA: "human leukocyte antigen".

Tablo 2. Hemorajik Sistit Gelişen Hastaların Kanda ve İdrarda BK Virusu Kopya Sayılarına Ait Bilgiler

Hasta No.	Viral Yük		Hemorajik Sistit Gelişme Zamanı
	Nakil Öncesi	Nakil Sonrası	
1	İdrar: 2.2×10 ² kopya/ml Kan: 3.7×10 ² kopya/ml	İdrar: 2. hafta; 10 ⁹ kopya/ml İdrar: 3. hafta (20. gün); 4.4×10 ⁸ kopya/ml	20. gün
2	İdrar: 1.0×10 ⁴ kopya/ml Kan: negatif	İdrar: 2. hafta; 10 ⁹ kopya/ml İdrar: 3. hafta (21. gün); 4×10 ⁹ kopya/ml Kan: 7. hafta (42. gün) 2×10 ⁴ kopya/ml	21. gün
3	İdrar: negatif Kan: negatif	İdrar: 5. hafta; 3×10 ⁸ kopya/ml İdrar: 9. hafta; 7×10 ⁸ kopya/ml Kan: 9. hafta; 4×10 ⁵ kopya/ml	37. gün
4	İdrar: negatif Kan: negatif	İdrar: 3. hafta; 2.4×10 ¹⁰ kopya/ml	25. gün

Tablo 3. BK Virusu İnfeksiyonu Gelişen ve Gelişmeyen Hastalara Ait Verilerin Karşılaştırılması

	İnfeksiyon Gelişenler (n=10)	İnfeksiyon Gelişmeyenler (n=11)	p
HLA uyumluluğu	10	9	0.476
Myeloablatif tedavi alımı	8	9	1
GVHD gelişimi	1	0	0.476
ATG kullanımı	3	2	0.635

HLA: "human leukocyte antigen", GVHD: "graft versus host" hastalığı, ATG: antitimosit globülin.

1 hastaya ATG, fludarabin, siklofosfamid, İV busulfan verilirken, 4 hastaya düşük yoğunluklu (3 hastaya ATG, fludarabin, siklofosfamid, 1 hastaya ATG, fludarabin, İV busulfan) hazırlama rejimi uygulandı. Toplam 21 hastanın alojenik HKHT yapılan 19'unun 10 (%47)'ünde BKV enfeksiyonu tespit edildi. Hastaların 4 (%19)'ünde BKV'ye bağlı hemorajik sistit gelişti. Hemorajik sistitin nakilden medyan 23 gün sonra ortaya çıktığı gözlemlendi.

Hemorajik sistit gelişen hastaların tamamı myeloablatif tedavi alan hastalardı. Nakil sonrası 1. hastada 20. günde, 2. hastada 21. günde, 3. hastada 37. günde, 4. hastada 25. günde hemorajik sistit gelişti. 3. hasta 11. haftada hemorajik sistit komplikasyonu sebebiyle kaybedildi. Dördüncü hastada 5. haftada CMV enfeksiyonu (kanda CMV viral yükü 6.6×10⁹ kopya/ml) ve akut GVHD de gelişmiş olup 10. haftada hasta (kanda CMV viral yükü 3.4×10⁴ kopya/ml) kaybedildi. Diğer hastalarda CMV enfeksiyonu görülmedi. Hastalara ait kanda ve idrarda BKV kopya sayılarına ait bilgiler Tablo 2'de belirtildi.

BKV enfeksiyonu olan 10 hastanın 6'sı asemptomatikti. Bu 6 hastanın 4'ü myeloablatif tedavi almıştı. Bunlarda nakil sonrası idrarda en yüksek viral yük değerleri 10³-10⁶ kopya/ml arasında bulunmuş olup hemorajik sistit gelişmesi yönünden risk göstergesi olarak bildirilen idrarda >10⁷ kopya/ml'den düşüktü. Asemptomatik BKV enfeksiyonu olan diğer 2 hastaya düşük yoğunluklu tedavi verilmiştir. Bu hastalarda nakil sonrası idrarda BKV viral yükünün pik değerleri sırasıyla 14. günde 1.3×10⁸ kopya/ml ve 18. günde 1×10⁹ kopya/ml olup >10⁷ kopya/ml'den yüksek olmasına rağmen sistit gelişmedi.

Asemptomatik 6 vakanın 5'inde nakil öncesi idrarda BKV viral yükü 10²-10⁴ kopya/ml olarak düşük düzeylerde tespit edildi; ancak bu vakaların hiçbirinde nakil öncesi ve sonrası kanda BKV pozitifliği gözlenmedi.

BKV gelişen ve gelişmeyen hastaların HLA uyumluluğu, myeloablatif tedavi alımı, "graft versus host" hastalığı gelişimi ve ATG kullanımı açısından karşılaştırılması Tablo 3'te belirtildi. Ancak hem olgu sayılarının azlığı hem de oranların yakınlığı nedeniyle gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (p>0.05).

İrdeleme

Genel popülasyonun yaklaşık %90'ı BKV'yle enfekte olmuştur (3). BKV enfeksiyonları genellikle çocukluk çağında görülür ve üriner sistemde latent olarak kalır (4). İmmüno-süpresyon durumunda BKV reaktivasyonu görülür. Bu hastalarda yapılan çalışmalara göre %40-87 oranında BKV virüsü ve %17-67 oranında BKV viremisi görülmektedir (5-8). Ülkemizde 2013 yılında yapılan ve 142 renal transplantasyon hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %80.3'ünde BKV enfeksiyonu, %47.9'unda BKV viremisi saptanmıştır (9).

BKV virüsü enfeksiyonu alojenik transplantasyon sonrası hemorajik sistit gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Mesane mukozasının hemorajik inflamasyonuna bağlı hematüriyle karakterize olan hemorajik sistitte, dizüri, sık idrara çıkma ve suprapubik hassasiyet söz konusudur (4,10). HKHT yapılan hastalarda hemorajik sistit %6.5-25 arasında bildirilmiş olup yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (6,7,11).

Hemorajik sistit başlangıç zamanlarına göre erken başlangıçlı (engrafman öncesi) ve geç başlangıçlı (engrafman sonrası) olarak ayrılır. Erken başlangıçlı tipi siklofosfamid gibi kemoterapötik ajanların kullanımına, engrafman öncesi trombositopeni varlığına veya pelvik alana ışınlamaya bağlı olarak gelişebilir (4,12). Geç başlangıçlı tipinde etken olarak BKV'nin yanı sıra JC virusu (JCV), adenovirus ve CMV gibi viruslar da tespit edilmiştir (12-15).

BKV enfeksiyonu dışında hemorajik sistit gelişmesiyle ilişkili diğer önemli risk faktörleri arasında uyumsuz akraba donör, yüksek yoğunluklu hazırlama rejimi (ATG, siklofosfamid, İV busulfan) ve radyoterapi yer alır (16,17). Ayrıca BKV reaktivasyonunda eşlik eden CMV viremisinin de etkili olduğu bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda sistit gelişen vakaların tamamı alojenik kök hücre nakli yapılan ve hazırlık rejiminde myeloablative tedavi alan hastalardı. Düşük yoğunluklu tedavi alan 4 hastanın 2'sinde idrarda viral yükün pik değeri sırasıyla 1.3×10^8 kopya/ml ve 1×10^9 kopya/ml olmasına rağmen sistit gelişmemiştir. Çalışmamızda 21 HKHT hastasının 10 (%47)'ünde BKV enfeksiyonu tespit edilmiş, 4 (%19)'ünde BKV'ye bağlı hemorajik sistit gelişmiştir. Gorczynska ve arkadaşları (18), 102 alojenik HKHT hastasının 48 (%47)'inde virüri ve 21 (%20)'inde BKV'yle ilişkili hemorajik sistit saptamıştır. Bu sonuçlar çalışmamızdaki bulgulara benzerdir. Park ve arkadaşları (19)'nın yaptıkları çalışmada alojenik HKHT uygulanan 69 hastanın 18 (%26)'inde nakilden medyan 22 gün sonra BKV'yle ilişkili hemorajik sistit gelişmiştir. Sistit görülme süresi çalışmamızdakine (medyan 23 gün) benzer iken hemorajik sistit oranı çalışmamızdakinden daha yüksek bulunmuştur. Diğer bir çalışmada Silva ve arkadaşları (17), alojenik HKHT yapılan 209 hastanın 96 (%46)'sında BKV virüsü ve 25 (%12)'inde hemorajik sistit tespit etmiştir. Myeloablative hazırlama rejimi alanlarda, düşük yoğunluklu hazırlama rejimi alanlara göre, hemorajik sistit gelişme insidansı yüksek ve sistit gelişen hastalarda idrardaki ortalama viral yük 1.2×10^8 kopya/ml bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde hemorajik sistit gelişmesinden önceki haftada idrarda viral yük 10^8 kopya/ml bulunmuştur. Virüri oranı çalışmamızdakine benzerken, sistit oranı çalışmamızdakinden daha düşük bulunmuştur. Myeloablative tedavinin sistit gelişimi açısından risk faktörü olduğu çalışmamızda da görülmüştür. Mori ve arkadaşları (20) da 266 alojenik HKHT hastasının yer aldığı araştırmada 16 (%6) hastada BKV'yle ilişkili hemorajik sistit saptamıştır ki bu oran bizim çalışmamıza göre daha düşüktür. Pérez-Huertas ve arkadaşları (21)'nin alojenik HKHT yapılan 29 çocuk hastada yaptığı çalışmada 6 (%20) hastada nakilden medyan 24 gün sonra BKV'yle ilişkili hemorajik sistit; yine Cesaro ve arkadaşları (22)'nin çalışmasında 107 hastadan oluşan HKHT yapılan çocuk hasta popülasyonunda 20 (%18) hastada nakilden medyan 25 gün sonra BKV'yle ilişkili hemorajik sistit görülmesi çalışmamızla uyumludur. Ayrıca hemorajik sistit gelişenlerle asemptomatik hastalar kıyaslandığında, idrarda BKV viral yükünün belirgin olarak yüksek olduğu; hemorajik sistit gelişmesi yönünden risk göstergesi olarak, kanda viral yükün $>10^3$ kopya/ml olmasının %100 duyarlılık ve %86 özgüllüğünün, idrarda viral yükün $>10^7$ olmasının ise %86 duyarlılık ve %60 özgüllüğünün olduğu bildirilmiştir (22). Bazı araştırmalarda da hemorajik sistit için risk göstergesinin kanda $>10^4$ kopya/ml olduğu belirtilmiştir (5). Çalışmamızda ise sistit gelişmesinden önceki haftada idrarda viral yük $>10^8$ - 10^{10} kopya/ml arasında idi. Buna karşılık kandaki viral yük değerleri, sistitin başlangıcından ancak 21-28 gün sonra $>10^4$ kopya/ml düzeyine yükselmiştir. Sonuç olarak hemorajik sistit gelişmesinden önceki haftada idrarda viral yük $>10^8$ kopya/ml bulunmuş olup prognostik bir gösterge olarak tespit edilmiştir.

HKHT yapılan hastalarda BKV enfeksiyonu gelişimi açısından BKV virüsünün takibi hemorajik sistit için yüksek risk altındaki hastaların prediktif tanısının konulmasında önemlidir. Buna karşılık, BKV'yle ilişkili hemorajik sistit profilaksisine yönelik standard bir kılavuz henüz oluşturulmamıştır. Ayrıca BKV virüsü ve viremi gelişen asemptomatik HKHT hastalarının preemtif tedavisi için kinolon ve sidofovir kulla-

nımını destekleyen veriler yetersizdir. Bu sebeple günümüzde sadece hemorajik sistit belirtileri ortaya çıktıktan sonra hastanın kliniğine göre değişen terapiler uygulanmaktadır (23). İmmünoşüpresif tedavi dozunun azaltılması, sidofovir, oral levofloksasin, İV immün globülin ve mesane irigasyonu gibi yaklaşımlar denenmektedir (24). BKV'yle ilişkili hemorajik sistit için prediktif tanı ve preemtif tedaviye yönelik gelecekte yapılacak daha fazla prospektif çalışma HKHT alıcılarındaki transplantasyona bağlı BKV'yle ilişkili hemorajik sistit gibi komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olabilir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an over view and update. *Am J Transplant.* 2006; 6(9): 2000-5. [CrossRef]
2. Berber İ, Erkurt MA, Yetkin F, et al. BK virus in allogeneic and autologous bone marrow transplantation: review article. *Am J Med Sci.* 2014; 2(5): 85-8. [CrossRef]
3. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3(10): 611-23. [CrossRef]
4. Han SB, Cho B, Kang JN. BK virus-associated hemorrhagic cystitis after pediatric stem cell transplantation. *Korean J Pediatr.* 2014; 57(12): 514-9. [CrossRef]
5. Erard V, Kim HW, Corey L, et al. BK DNA viral load in plasma: evidence for an association with hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2005; 106(3): 1130-2. [CrossRef]
6. Brugieres L, Hartmann O, Travagli JP, et al. Hemorrhagic cystitis following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation in children with malignancies: incidence, clinical course, and outcome. *J Clin Oncol.* 1989; 7(2): 194-9. [CrossRef]
7. Sencer SF, Haake RJ, Weisdorf DJ. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation risk factors and complications. *Transplantation.* 1993; 56(4): 875-9. [CrossRef]
8. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, et al. BK virus infection is associated with hematuria and renal impairment in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(9): 1038-48. [CrossRef]
9. Mutlu D, Sağlık İ, Koyun M, et al. Pediatik renal transplant alıcılarında BK virus enfeksiyonları. *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(3): 461-71. [CrossRef]
10. Azzi A, Cesaro S, Laszlo D, et al. Human polyomavirus BK (BKV) load and haemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation patients. *J Clin Virol.* 1999; 14: 79-86. [CrossRef]
11. Bedi A, Miller CB, Hanson JL, et al. Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1995; 13(5): 1103-9. [CrossRef]
12. Dropulic LK, Jones RJ. Polyomavirus BK infection in blood and marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(2): 11-8. [CrossRef]
13. Cesaro S, Facchin C, Tridello G, et al. A prospective study of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in paediatric patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41(4): 363-70. [CrossRef]
14. Giraud G, Bogdanovic G, Priftakis P, et al. The incidence of hemorrhagic cystitis and BK viruria in allogeneic hematopoietic stem cell recipients according to intensity of the conditioning regimen. *Haematologica.* 2006; 91(3): 401-4.

15. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, *et al.* Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32(9): 925-31. [\[CrossRef\]](#)
16. Hayden RT, Gu Z, Liu W, *et al.* Risk factors for hemorrhagic cystitis in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015; 17(2): 234-41. [\[CrossRef\]](#)
17. Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM, *et al.* Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica.* 2010; 95(7): 1183-90. [\[CrossRef\]](#)
18. Gorczyńska E, Turkiewicz D, Rybka K, *et al.* Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11(10): 797-804. [\[CrossRef\]](#)
19. Park YH, Lim JH, Yi HG, Lee MH, Kim CS. BK virus-hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation: Clinical characteristics and utility of leflunomide treatment. *Turk J Hematol* 2016; 33(3): 223-30. [\[CrossRef\]](#)
20. Mori Y, Miyamoto T, Kato K, *et al.* Different risk factors related to adenovirus- or BK virus-associated hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(3): 458-65. [\[CrossRef\]](#)
21. Pérez-Huertas P, Cueto-Sola M, Escobar-Cava P, *et al.* BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the pediatric population. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2017; 34(1): 13-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Cesaro S, Tridello G, Pillon M, *et al.* A prospective study on the predictive value of plasma BK virus-DNA load for hemorrhagic cystitis in pediatric patients after stem cell transplantation. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015; 4(2): 134-42. [\[CrossRef\]](#)
23. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009; 15(10): 1143-238. [\[CrossRef\]](#)
24. Lin R, Liu Q. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2013; 6: 94. [\[CrossRef\]](#)