Archive of SID

پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره پانزدهم، شماره ۴۸، مهر و آبان، ۱۳۸۴ (۵۷ - ۵۱)

مقایسه ترشح آدنوویروس در ادرار بیماران دریافت کننده مغز استخوان قبل و بعد از پیوند

حوریه صادری(Ph.D.)* **پرویز اولیاء**(Ph.D.)* **کامران علی‌مقدم**(M.D.)**
بابک بهار،(M.D.)** **سقراط فقیه زاده**(Ph.D.)***

چکیده

سابقه و هدف : در سال‌های اخیر، مطالعه در زمینه اهمیت آدنوویروس‌ها در ایجاد عفونت و بیماری در افراد دریافت‌کننده پیوند مغز استخوان شروع شده است. به‌نظر می رسد این افراد به دلیل مصرف دارو برای جلوگیری از رد پیوند، استعداد بیش‌تری برای عفونت آدنوویروسی داشته باشند. این مطالعه به منظور مقایسه شیوع ترشح آدنوویروس در ادرار قبل و بعد از پیوند صورت گرفت. همچنین ارتباط متغیرهای فردی بیماران (سن، جنس، علت و نوع پیوند) با میزان عفونت آدنوویروسی بررسی شد.

مواد و روش‌ها :. از ۲۰ آبان ۱۳۸۱ تا ۲۲ خرداد ۱۳۸۲ در مرکز تحقیقات خون‌شناسی، تومورشناسی(Oncology) و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران ۹۱ بیمار پیوند مغز استخوان دریافت نمودند که از این تعداد از ۷۲ بیمار دو نمونه ادرار قبل از پیوند و ٤ هفته بعد از پیوند به‌دست آمد. در دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، بعد از استخراج DNA از نمونه‌های ادرار با روش فنل-کلروفرم و تغلیظ آن با استات سدیم و اتانول،آزمایش PCR با استفاده از بتونه‌های(Primers) تکثیر دهنده قطعه ۱۳٤ جفت بازی در منطقه ژن هگزون همه آدنوویروس‌های انسانی انجام شد.

یافته‌ها : در ۳۹ بیمار (۵٤/۲درصد) قبل از پیوند و در ۳۷ بیمار (۵۱/٤درصد) در طی هفته چهارم بعد از پیوند، DNA آدنوویروس در ادرار بیماران نشان داده شد. هر دو نمونه ادرار قبل و بعد از پیوند در ۲۱ بیمار منفی و در ۲۵ بیمار مثبت بود، در حالی که در ١٤ بیمار فقط نمونه قبل از پیوند و در ۱۲ بیمار فقط نمونه بعد از پیوند مثبت بود. آزمون آماری مک نمار(Mc Nemar) تفاوت معنی‌داری را بین نمونه‌های ادرار قبل و بعد از نظر ترشح آدنوویروس در ادرار نشان نداد. همچنین آزمون تی تفاوت معنی‌داری را بین متوسط سن افرادی که دارای آدنوویروس در ادرار بودند با افراد فاقد آن نشان نداد. آدنوویروس در ادرار افراد مذکر، دارای بدخیمی و پیوند از نوع آلوژن بیش‌تر دیده شد، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P< ۰/۰۵$).

استنتاج : این بررسی، افزایش عفونت آدنوویروسی را در بیماران دریافت کننده پیوند مغز استخوان نشان نداد. همچنین ارتباطی بین متغیرهای فردی و شیوع آدنوویروس در ادرار دیده نشد. مطالعه بیش‌تر در زمینه شیوع آدنوویروس در این بیماران برای جلوگیری از عواقب مرگ بار این عفونت ها با روش‌های پیشگیری و همچنین درمان با داروهای ضد ویروسی و یا قطع داروهای کاهش دهنده سیستم ایمنی توصیه می شود.

واژه های کلیدی : آدنوویروس، پیوند مغز استخوان، PCR.

* متخصص میکروب‌شناسی عضو هیأت علمی(استادیار) دانشگاه شاهد، * تهران: بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده، پلاک ۲۹،دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه میکروبشناسی.
** فوق تخصص جراحی عضوهیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی تهران،
*** دکترای آمار حیاتی عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه تربیت مدرس

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

E تاریخ دریافت : ۸۳/۶/۲۸ تاریخ انجام اصلاحات: ۸۳/۱۰/۱۳ تاریخ تصویب: ۸۳/۱۲/۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

مقدمه

آدنـوویروس‌هـا ویـروس‌هـایی بـا ژنـوم DNA دورشته‌ای، کپسید بیست وجهی و فاقد پوشش هستند که تاکنون حدود 49 سروتیپ از آنها شناخته شده است. عفونت‌های آدنوویروسی درافراد سالم از نظر ایمنی به صورت‌های مختلفی دیده می‌شود، ولی معمولاً موضعی و خود محدود شونده است، در حالی که در افراد مبتلا به نقص ایمنی از جمله افراد دریافت‌کننده پیوند مغز استخوان علاوه بر این نوع عفونت‌ها، عفونت‌های منتشر و یا عفونت در اعضایی نظیر کبد که محل معمولی برای عفونت‌های آدنوویروسی نیست نیز ممکن است ایجاد شود که گاهی شدید و حتی مرگ‌آور می‌باشد(1). علاوه بر عفونت های دارای علائم بالینی، عفونت بدون علائم نیز در این بیماران دیده می‌شود که هر دو در نتیجه کسب عفونت جدید و یا فعال شدن ویروس مخفی شده به علت کاهش ایمنی می‌باشد(2). ترشح آدنوویروس در ادرار بیماران مبتلا به ایدز، بیش‌تر از افراد سالم دیده شده است(3) ولی تاکنون مطالعه ای در زمینه مقایسه ترشح آدنوویروس در ادرار افراد دریافت کننده مغز استخوان، قبل و بعد از پیوند صورت نگرفته است. چنین مطالعه‌ای می تواند اثر نقص ایمنی این بیماران را که تا حدودی مربوط به مصرف داروهای به‌کار رفته جهت جلوگیری از رد پیوند است را در میزان عفونت آدنوویروسی نشان دهد. پژوهش حاضر به منظور بررسی این مسأله صورت گرفت. به‌علاوه متغیرهای فردی بیماران از جمله سن، جنس، علت و نوع پیوند نیز مورد بررسی قرار گرفت تا ارتباط آن‌ها با میزان عفونت آدنوویروسی تعیین گردد. چنین مطالعاتی می تواند در اتخاذ روش‌های مناسب پیشگیری از عفونت آدنوویروسی بعد از پیوند و همچنین درمان بیماران کمک نماید.

مواد و روش ها

نمونه‌گیری: از 20 آبان 1381 تا 22 خرداد 1382 در مجموع 91 بیمار در مرکز تحقیقات خون‌شناسی، تومورشناسی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران، پیوند مغز استخوان دریافت نمودند. از 72 بیمار امکان تهیه دو نمونه ادرار یکی قبل از پیوند و دیگری در هفته چهارم بعد از پیوند به‌وجود آمد که به همراه پرسشنامه حاوی اطلاعات فردی از جمله سن، جنس، علت و نوع پیوند بلافاصله به آزمایشگاه ویروس‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد منتقل و در آن‌جا مورد بررسی قرار گرفت.

آزمایش PCR و شناسایی DNA تکثیر شده: ابتدا نمونه‌های ادرار با دور 1000 g سانتریفوژ گردید و از مایع روئی DNA با روش فنل - کلروفرم استخراج و سپس با استات سدیم و اتانول تغلیظ گردید (4). 2 میکرولیتر از محلول DNA استخراج شده به 48 میکرولیتر از مخلوط تریس - Hcl [pH 8.3] 10 میلی مولار، 50 Kcl میلی‌مولار، 1/5 Mgcl2 میلی مولار، 2/5 واحد Taq DNA Polymerase و 200 میکرومولار از هر یک از چهار dNTP (همه مواد از شرکت Promega) و 0/2 میکرومولار از هر یک از جفت پرایمرها (از شرکت Genset/Oligos) که توالی آن ها در جدول شماره 1 نشان داده شده و سبب تکثیر قطعه 134 جفت بازی در منطقه ژن هگزون همه آدنوویروسهای انسانی می شود اضافه و با برنامه زیر در دستگاه ترموسایکلر (TouchgeneGradient، شرکت Techne) PCR

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

صورت گرفت: ۳۰ چرخه، مرحله اول °C ۹۴ به‌مدت ۴۵ ثانیه (در چرخه اول ۱۰ دقیقه)، مرحله دوم °C ۵۲ بمدت ۲۰ ثانی‌ه و مرحله سوم °C ۷۲ بمدت ۴۵ ثانیه (در چرخه آخر ۱۰ دقیقه). برای شناسایی DNA تکثیر شده الکتروفورز روی ژل ۲درصد آگارز دارای اتیدیوم برماید با استفاده از بافرتریس استات صورت گرفت و برای مشاهده باند DNA و عکس‌برداری از آن‌ها از دستگاه ژل داکومنتیشن (از شرکت UVitec) استفاده شد. در طی هر بار آزمایش شاهد مثبت (نمونه دارای آدنوویروس) و شاهد منفی (نمونه فاقد آدنوویروس) نیز به کار برده می شدند(۵).

جدول شماره ۱ : توالی پرایمرهای به کار رفته برای شناسایی آدنوویروس

نام پرایمر	توالی نوکلئوتیدی
A2H/pcr 4R	ATG ACT TTT GAG GTG GAT CCC ATG GA -3' 5' -
A2H/pcr 1	5'- GCC GAG AAG GGC GTG CGC AGG TA -3'

یافته‌ها

مشخصات فردی ۷۲ بیمار که دارای هر دو نمونه ادرار قبل و چهار هفته بعداز پیوند بودند در جدول ۲ بیان شده است. سن این بیماران بین ۳ تا ۵۹ سال (میانگین ۲٤ سال) و در اکثریت آنها (۶۸/۱ درصد) بالاتر از ۱۸ سال بود. ٤۲ نفر از این بیماران (۵۸/۳درصد) مذکر بودند. بدخیمی در ۵۵ نفر (۷۶/٤درصد) و بیماری‌های غیربدخیم در ۱۷ نفر (۲۳/۶درصد) عامل پیوند مغز استخوان بود که در ۵۳ مورد (۷۳/۶درصد) Allogen(مشتق از فریدگر) ۱۹ مورد (۲۶/٤درصد) از نوع Autologous(مشتق از خود فرد) بود.

نتیجه آزمایش PCR برای ۷۲ بیمار که هر دو نمونه ادرار قبل و هفته چهارم بعداز پیوند از آن‌ها گرفته شده، بود در جدول ۳ بیان شده است. در ۳۹ بیمار (۵٤/۲درصد) قبل از پیوند و در ۳۷ بیمار (۵۱/٤درصد) در طی هفته چهارم بعد از پیوند DNA آدنوویروس در ادرار بیماران نشان داده شد. هر دو نمونه ادرار قبل و بعد از پیوند در ۲۱ بیمار منفی و در ۲۵ بیمار مثبت بود در حالی که در ۱٤ بیمار فقط نمونه قبل از پیوند و در ۱۲ بیمار فقط نمونه بعد از پیوند، مثبت بود. برای بررسی این فرضیه که پیوند مغز استخوان منجر به افزایش شیوع آدنوویروس در ادرار بیماران می‌گردد، آزمون مک نمار (McNemar's test) انجام گرفت که با توجه به مقدار P (P=0.84) تفاوتی بین نمونه‌های قبل و بعداز پیوند نشان داده نشد. بنابراین می‌توان این‌طور نتیجه گرفت که دراین بررسی، پیوند مغز استخوان اثری در شیوع آدنوویروس در ادرار بیماران نشان نداده است.

جدول شماره ۳ : نتیجه آزمایش PCR بر روی نمونه‌های ادرار قبل و چهار هفته بعداز پیوند در ۷۲ بیمار دریافت کننده مغز استخوان

نمونه قبل پیوند / نمونه بعد پیوند	مثبت	منفی	مجموع
مثبت	۲۵	۱۲	۳۷
منفی	۱٤	۲۱	۳۵
مجموع	۳۹	۳۳	۷۲

جدول شماره ۲ : مشخصات فردی ۷۲ بیمار دارای هر دو نمونه ادرار قبل و بعداز پیوند مغز استخوان

مشخصات		تعداد(درصد)
جنس	مذکر	٤۲(۵۸/۳)
	مؤنث	۳۰(٤۱/۷)
نوع پیوند	آلوژن	۵۳(۷۳/۶)
	اتولوگ	۱۹(۲۶/٤)
علت پیوند	بدخیمی	۵۵(۷۶/٤)
	غیربدخیمی	۱۷(۲۳/۶)

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

در این مطالعه افرادی که در ادرار آدنوویروس را ترشح می‌کردند (قبل و یا بعداز پیوند و یا در هر دو) که ما در این‌جا برای سهولت آن‌ها را افراد آدنوویروس مثبت، می‌نامیم (۵۱ نفر) با افرادی که در هیچ‌یک از نمونه‌های ادرار آن‌ها آدنوویروس وجود نداشت(۲۱ نفر) از نظر مشخصات فردی شامل جنس، سن، نوع پیوند و بیماری زمینه‌ای منجر شونده به پیوند مغز استخوان با یکدیگر مقایسه شدند(جدول شماره ٤). متوسط سن افراد آدنوویروس مثبت ٢٤ و در افراد آدنوویروس منفی ٢١/٧ بود که با استفاده از آزمون t این اختلاف معنی‌دار نبود (P=0.349). عفونت آدنوویروسی در ادرار افراد مذکر، دارای بدخیمی و پیوند از نوع آلوژن بیش‌تر بود، ولی اختلاف معنی‌دار از نظر آماری بین دو گروه آدنوویروس مثبت و منفی از نظر این متغیرها دیده نشد (مقادیر P به ترتیب ٠/٨٩٥ ، ٠/٥٢٥ و ٠/٧٨٧).

جدول شماره ٤ : فراوانی هریک مشخصات فردی در گروه آدنوویروس مثبت و آدنوویروس منفی

مشخصات	آدنوویروس‌مثبت (٥١ نفر)	آدنوویروس منفی (٢١نفر)	مقدار P
متوسط سن	٢٤	٢١/٧	٠/٣٤٩
جنس			
مذکر	٣٠	١٢	٠/٨٩٥
مؤنث	٢١	٩	
نوع پیوند			
آلوژن	٣٨	١٥	٠/٧٨٧
اتولوگ	١٣	٦	
نوع بیماری زمینه‌ای			
بدخیمی	٤٠	١٥	
غیربدخیمی	١١	٦	٠/٥٢٥

بحث

با وجود مطالعات زیاد در زمینه عفونت آدنوویروسی در افراد دریافت کننده مغز استخوان در کشورهای مختلف تا قبل از این بررسی، مطالعه‌ای در ایران صورت نگرفته بود. مطالعات در بیماران دارای نقص ایمنی ناشی از ویروس HIV نشان دهنده افزایش شیوع آدنوویروس در ادرار این افراد نسبت به افراد سالم است(٣). در بیماران دریافت کننده مغز استخوان نیز به منظور جلوگیری از رد پیوند، شیمی درمانی و اشعه دهی صورت می‌گیرد. این امر با کاهش ایمنی می تواند سبب افزایش عفونت در این افراد گردد ولی تاکنون مطالعه‌ای برای مقایسه شیوع آدنوویروس در ادرار قبل از پیوند و بعداز پیوند انجام نشده است. دراین مطالعه بیمارانی که در بزرگ‌ترین مرکز پیوند مغز استخوان درایران (مرکز تحقیقات خون‌شناسی، تومورشناسی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران) مورد پیوند قرار می‌گرفتند، از نظر شیوع آدنوویروس در ادرار قبل و بعد از پیوند مورد بررسی قرار گرفتند. در مدت ٧ ماه (٢٠ آبان ١٣٨١ تا ٢٢ خرداد ١٣٨٢) از ٧٢ بیمار نمونه‌های ادرار تهیه و باآزمایش PCR وجود آدنوویروس در آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. این بررسی نشان داد شیوع ترشح آدنوویروس در هر دو نمونه این بیماران نسبتاً بالا است (به‌ترتیب ٤٨/٢درصد و ٥١/٤ درصد). مطالعات دیگر انجام شده در سایر کشورها وجود آدنوویروس را در ادرار بعداز پیوند تعداد زیادی از افراد گیرنده مغز استخوان مورد بررسی قرار داده‌اند(٦تا١٣)؛ برای مثال شیوع آدنوویروس در یک مطالعه ٢٠/٩درصد(٢) و در مطالعه دیگر ١٢درصد(١٣) بوده است، ولی نمونه‌های قبل از پیوند کم‌تر مورد توجه بوده‌اند. در بررسی Echavarria و همکارانش(١٩٩٩) وجود آدنوویروس در ادرار به‌دست آمده در ٤ روز قبل از پیوند یک بیمار نشان داده شده بود(٥). Howard و همکارانش(١٩٩٩) نیز نشان دادند نمونه‌های ادرار برخی از بیماران حتی ٩ ماه قبل از پیوند نیز دارای آدنوویروس

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

بودنـــد(۱۳). در بررســـی Hale و همکـــارانش نیـــز آدنوویروس در برخی از نمونه‌های ادرار قبل از پیوند نشان داده شده بود(۱۴) ولی هیچیک ازاین بررسی‌ها همانند این مطالعه تعداد زیادی از بیماران را از نظر وجودآدنوویروس در ادرار قبل از پیوند موردمطالعه قرار نداده بود. در ایـن بررسی هرچند شیوع آدنوویروس در ادرار قبل و بعداز پیوند متفاوت بود، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. حتی برخی از افراد که قبل از پیوند آدنوویروس را در ادرار ترشح می‌کردند، بعد از پیوند منفی شده بودند که نشان می‌دهد پیوند مغز استخوان و کاهش ایمنی به‌وجود آمده درآن منجر به افزایش عفونت‌های آدنوویروسی در این بیماران نمی شود. متأسفانه مطالعه مشابهی در این زمینه صورت نگرفته تا بتوان نتایج حاصل ازاین بررسی را با آن مقایسه نمود. در واقع مطالعات جدید مؤید آن است که ویروس‌ها ممکن است در هر دو مرحله قبل و بعد از پیوند در ادرار ترشح شوند، ولی مقدار ترشح ویروس در ادرار متفاوت و در ادرار بعد از پیوند بسیار بالاتر است که به‌علت کاهش سیستم ایمنی می‌باشد. این مسأله در مورد ویروس BK که یکی دیگر از عوامل ایجاد کننده عفونت ادراری در این بیماران است با روش PCR کمّی نشان داده شده است(۱۵). آزمایش این فرضیه نیازمند به کارگیری روش PCR کمّی بر روی نمونه‌های ادرار قبل و بعد از پیوند افرادی است که در هر دو مرحله دارای آدنوویروس بوده‌اند که پیشنهاد می‌شود مورد بررسی قرار گیرد.

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که عفونت آدنوویروسی در کودکان گیرنده مغز استخوان بیش‌تر از بزرگسالان رخ می‌دهد، هرچند تفاوتی از نظر میزان بیماری در دو گروه نشان داده نشده است(۲، ۱۳، ۱۴، ۱۶). به‌علاوه این مطالعات و یک مطالعه دیگر(۱۷) نشان داده‌اند که احتمال ایجاد عفونت، بیماری و حتی مرگ با آدنوویروس‌ها در بیماران دارای پیوند آلوژن نسبت به سایر انواع پیوند بیش‌تر است همچنین حداقل در یک مطالعه(۱۴) نشان داده شده است که عفونت آدنوویروسی بیش‌تر در افرادی دیده می‌شود که به‌علت بدخیمی، پیوند مغز استخوان دریافت نموده‌اند. در بررسی Seber و همکارانش(۱۹۹۹) بر روی ۱۹۰۸ بیمار که در سال‌های ۱۹۷٤ تا ۱۹۹۳ میلادی در دانشگاه مینه سوتای آمریکا پیوند مغز استخوان دریافت نموده بودند، اکثریت با افراد مذکر (۵۹درصد) ، بیماران دارای بدخیمی (۸٤/۳درصد) و پیوند از نوع آلوژن (٦٥/٤درصد) بوده است(۸). در بررسی Flomenberg و همکارانش(۱۹۹٤) بر روی ۲۰۱ فرد دریافت کننده پیوند مغز استخوان در سال‌های ۱۹۸۷ تا ۱۹۹۰ میلادی در دو مرکز پیوند کودکان و بزرگسالان نیز نشان داده شد که اغلب بیماران مذکر می‌باشند (به‌ترتیب ٦۲/۷درصد و ۵۹/۳درصد) و بدخیمی (بترتیب ۸۰/۹درصد و ۹۵/۸درصد) و پیوند از نوع آلوژن (به‌ترتیب ۸۲درصد و ۸۸/۱درصد) شایعتر می‌باشد(۲). دراین بررسی فراوانی افراد مذکر، دارای بدخیمی و پیوند از نوع آلوژن در گروه آدنوویروس مثبت بالاتر بود (بترتیب ۵۸/۳، ۷۶/۴ و ۷۳/۶ درصد) ولی آزمون‌های آماری تفاوت معنی‌داری را بین گروه آدنوویروس مثبت و منفی از نظر این متغیرها نشان نداد. به‌علاوه اختلاف معنی‌داری بین متوسط سن دو گروه نیز دیده نشد. پیشنهاد می‌شود برای بررسی اثر این متغیرها، تعداد بیش‌تری از افراد مورد مطالعه قرار گیرند.

شیوع ترشح آدنوویروس در ادرار بیماران مورد مطالعه نسبت به بررسی‌های مشابه نسبتاً بالاتر بوده است که می‌توان این مسأله را به کاربرد روش حساس‌تر برای شناسایی آدنوویروس یعنی PCR در مقایسه با روش جداسازی در کشت که در سایر بررسی‌ها به کار رفته بود، نسبت داد. دلیل دیگر می‌تواند بالا بودن میزان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

عفونت آدنوویروسی در افراد مورد مطالعه باشد، زیرا معلوم شده است که شیوع آدنوویروس در جوامع مختلف با یکدیگر متفاوت است و متأسفانه اطلاعات زیادی در مورد همه‌گیری شناسی این عفونت‌ها در ایران وجود ندارد که امید است نتایج مطالعه حاضر بتواند زمینه‌ساز مطالعات بیش‌تر در این زمینه و کمک به درمان این بیماران باشد.

سپاسگزاری

انجام این پژوهش مرهون همکاری صمیمانه مسؤولین، پزشکان و کارکنان مرکز تحقیقات خون‌شناسی، تومورشناسی و پیوند مغز استخوان دانشگاه علوم پزشکی تهران و معاونت پژوهشی دانشگاه شاهد تامین بودجه طرح است که بدین وسیله از همه آن‌ها قدردانی می‌شود.

فهرست منابع

1. Horwitz MS. Adenoviruses. In: Knipe DM, Howley PM. Editors. ***Fields Virology.*** 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins Pub.; 2001. P 2301-26,
2. Flomenberg P, Babbitt J, Drobyski WR, Ash RC, Carrigan DR, Sedmak GV, et al. Increasing incidence of adenovirus disease in bone marrow transplant recipients. ***J. Infect. Dis.*** 1994; 169: 775-81.
3. De Jong PJ, Valderrama G, Spigland I, Horwitz MS. Adenovirus isolates from urine of patients with acquired immunodeficiency syndrome. ***Lancet*** 1983; 1(8337) i: 1293-6.
4. McDonough M, Kew O, Hierholzer J. PCR detection of human adenoviruses. In: Persing DH. editor. ***Diagnostic molecular microbiology: Principles and applications.*** Rochester: Mayo Foundation; 1993. P 389-93.
5. Echavarria MS, Ray SC, Ambinder R, Dumler JS, Charache P. PCR detection of adenovirus in a bone marrow transplant recipient: Hemorrhagic cystitis as a presenting manifestation of disseminated disease. ***J. Clin. Microb.*** 1999; 37(3): 686-9.
6. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, Corey L, Meyers JD. Adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation. ***N. Engl. J. Med.*** 1985; 312(9): 529-33.
7. Ambinder RF, Burns W, Forman M, Charache P, Arthur R, Beschorner W, et al. Hemorrhagic cystitis associated with adenovirus infection in bone marrow transplantation. ***Arch. Intern. Med.*** 1986; 146: 1400-1.
8. Seber A, Shu X, Defor T, Sencer S, Ramsay N. Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. ***Bone marrow Transplant.*** 1999; 23: 35-40.
9. Kondo M, Kojima S, Kato K, Matsuyama T. Late-onset hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

transplantation in children. ***Bone marrow Transplant.*** 1998; 22:995-8.

10. Akiyama H, Kurosu T, Sakashita C, Inoue T, Mori S, Ohashi K, et al. Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. ***Clin. Infect. Dis.*** 2001; 32:1325-30.
11. Russell SJ, Vowels MR, Vale T. Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: An association with infective agent, GVHD and prior cyclophosphamide. ***Bone marrow Transplant.*** 1994; 13(5): 533-9.
12. Childs R, Sanchez C, Engler H, Preuss J, Rosenfeld S, Dunbar C, et al. 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(9): 889-93.
13. Howard DS, Phillips Π GL, Reece DE, Munn RK, Henslee-Downey J, Pittard M, et al. Adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. ***Clin. Infect. Dis***. 1999; 29: 1494-501.
14. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK, Patrick CC. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. ***Bone Marrow Transplant.*** 1999; 23(3): 277-82.
15. 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(6): 1971-8.
16. Baldwin A, Kingman H, Darville M, Foot AB, Grier D, Cornish JM, et al. Outcome and clinical course of 100 patients with adenovirus infection following bone marrow transplantation. ***Bone Marrow Transplant***. 2000; 26(12): 1333-8.
17. La Rosa AM, Champlin RE, Mirza N, Gajewski J, Giralt S, Rolston KV, et al. Adenovirus infections in adult recipients of blood and marrow transplants. ***Clin. Infect. Dis.*** 2001; 32: 871-76.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-24]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com