CRYPTOSPORIDIUM: ULTRASTRUCTURAL EXAMINATION OF JEJUNAL BIOPSY

(Received 15 March, 1996)

T. Şan, Ph.D.* / F. Ercan, Ph.D * / Ş. Özdamar, M.D****

* *Assistant Professor, Department of Histology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.*
** *Assistant Professor, Department of Pathology, Gülhane Military Medical Academy, Istanbul, Turkey.*
*** *Specialist, Department of Histology, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.*

ABSTRACT

The present case report describes a 6-year-old boy with cellular immunodeficiency who developed cryptosporidiosis of the jejunum. The patient had been admitted to the hospital with abdominal pain, diarrhea, nausea, jaundice and respiratory disorders. Pathological work-up of the intestinal biopsy revealed cryptosporidiosis, which was confirmed by transmission (TEM) and scanning electron microscopic (SEM) examinations.

Both the SEM and TEM examinations showed that a large number of cryptosporidia were loosely attached to the brush border of intestinal cells. The extracytoplasmic membrane - bounded microorganisms were shown to inhibit the microvillar structure at the attachment zone of the epithelial cells of the intestines. In addition to this usual localization, a second type of localization of parasite was also identified deep within the cytoplasm of the intestinal cells.

In chronic diarrhea of unknown origin, the examination of jejunal biopsy material is also an important investigational tool as shown in this study. Despite the presence of chronic diarrhea, there was no obvious alteration in the histological architecture of the jejunum but we were able to detect the presence of the parasite in the biopsy material in two different localizations. To confirm the pathologic findings, a high resolution microscopic technique can be used. It is a sensitive technique both for providing evidence for the presence of the infection and detecting the localization of the parasite, especially at an unusual localization, which could otherwise not have been discovered by routinely available techniques.

Key Words: Cryptosporidiosis, Jejunum, Ultrastructural examination

INTRODUCTION

The aim of this study was to visualize the localization of the *Cryptosporidium* in the jejunal biopsies by using a high resolution microscopy technique. *Cryptosporidium* is a protozoon that inhabit at the intestinal mucosal epithelium in a variety of vertebrates including man (1-3). It has been known as a cause of disease in various species of animals (1,4-7). The gastrointestinal tract is the main target for many of the cryptosporidia. This opportunistic intestinal infection caused by cryptosporidia is implicated as a frequent cause of intestinal diseases. The first case of human cryptosporodiosis was described in 1976 by Meisel et al. (8). Cryptosporodia may cause self limited illness in normal adults (9), but it is usually a marker of fatal illness in AIDS (10).

CASE REPORT

In september 1995, a 6-year-old boy was admitted to the pediatric department with abdominal pain, diarrhea, nausea, jaundice, respiratory disorders and weight loss of 4 kg. Physical examination and laboratory results revealed a chronic diarrhoea, growth retardation and disseminated molluscum contagiosum infection. By further investigations, cellular immunodeficiency was also detected. Pathological results of jejunal biopsy showed cryptosporidia infection. Because of the increased levels of the hepatic enzymes and the presence of the jaundice, a needle biopsy of the liver was performed and cholangitis was diagnosed at light microscopic level. No cryptosporidia were detected in the biliary tract.

Material and Methods

Jejunal biopsies taken for ultrastructural investigations were fixed in 2.5% cacodylate buffered glutaraldehyde for 18 hours at 4°C. Then the biopsy

materials were prepared separately for transmission (TEM) and scanning (SEM) electron microscopic examinations.

For TEM investigations jejunal tissue pieces were postfixed in cacodylate buffered OsO4 for one hour at 4°C. After dehydration in ascending series of ethanol, biopsy materials were embedded in Epon 812 resin. Thick sections were taken to specify the mucosal surface of the jejunum, thin sections were then performed, stained with uranyl acetate and lead citrate. The biopsy materials were examined with JEOL 1200 EX II Transmission Electron Microscope.

For SEM investigations the prefixed tissue pieces were dehydrated in ascending series of ethanol, dried in liquid CO2 in critical point dryer, coated with gold and examined with JEOL 5200 JSM Scanning Electron Microscope.

Results

Light microscopic (LM) investigation revealed small, spherical cryptosporidial organisms, attached to the brush border of epithelial cells. They end-lined the mucosal surface of the jejunum and extended into the intestinal crypts. Jejunal villi were in the normal appearance (Fig.1). Moderate increase in the plasma cells located in the lamina propria was observed.

SEM examinations showed regular intestinal topography. Both the mucosal surface and the villar morphology were found to be intact with smooth appearance. But the mucosal surface was invaded by numerous disc-shaped cryptosporidial microorganisms nested both on the epithelial layer and the opening of the crypts. The parasites were approximately 3 μm in diameter. (Fig. 2).

Although no free zoites (sporozoite or merozoite) and oocysts were encountered, electron microscopic results commonly revealed cryptosporodia at different developmental stages, being early trophozoites and microgametocytes. Fine structural organization of the early trophozoites consisted of double-layered cell membrane representing the outer envelope and the inner parasite plasma membrane, well developed apical reticular structures, large nucleus and nucleolus. All early forms were identified by their ovoid shapes with a diameter of 3 to 5 μm (Fig. 3a,b).

Ultrastructural examinations showed that, numerous cryptosporidia were loosely attached to the intestinal mucous coat, whereas few were strongly associated with the jejunal epithelial cells. The latter were observed as membrane-bounded microorganisms attached to the epithelial cells and caused important degree of microvilli absence at the attachment site (Fig. 3b).

Some of the cryptosporidia were also found under the microvilli border. Microgametocytes were seen obviously to be infiltrated in the epithelial cell whereas trophozoites were localized at the luminal surface of the epithelial cells. Both the trophozoites and microgametocytes were in a parasitophorous sac. The microgametocytes present in this sac, were identified by the presence of microgametes and some times by the residual bodies in addition to microgametes. (Fig.4).

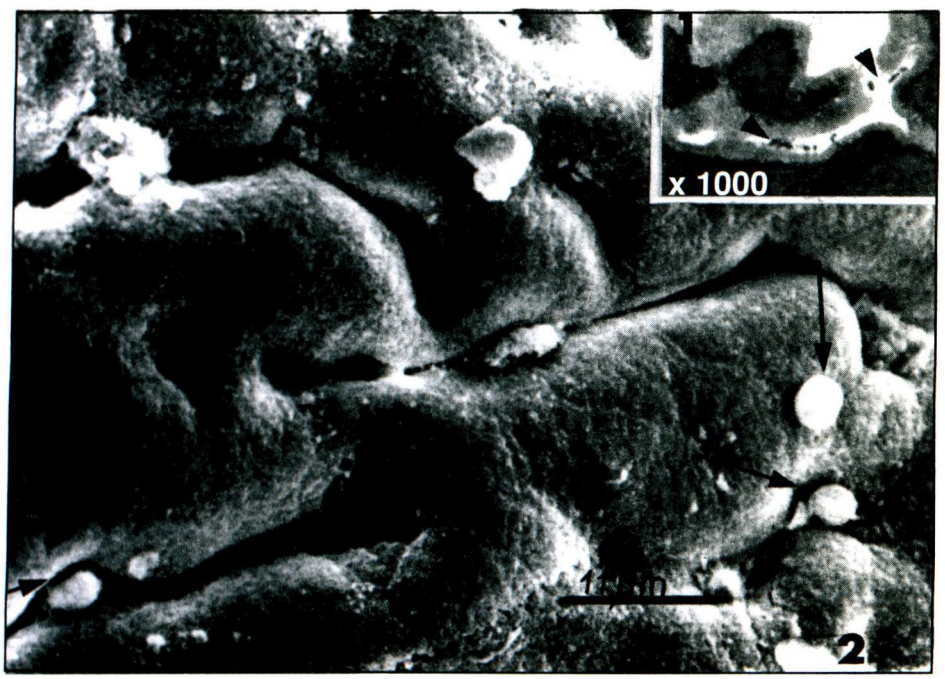


Fig. 1: *Cryptostporidiosis shown by light microscope. The cryptosporidia are found near the brush border and in the crypt (▲). Azur - B, X1000*

Fig. 2: *Scanning electronmicrograph (SEM) showing the spread of cryptospo-ridia on the intestinal mucosa (↘).*

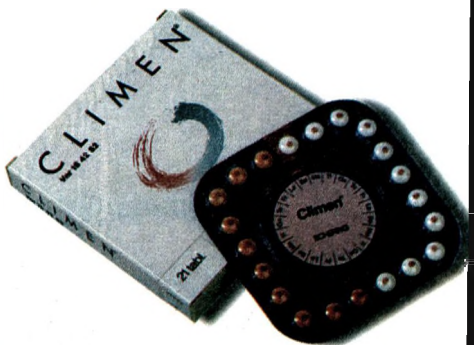
Tedaviye Premenopozda Başlayın!

Farklı gestageni ile mükemmel bir lipid profili sağlar.

- ✔ **Klimakterik semptomları hızla iyileştirir**
- ✔ **Osteopoz ve KVH' a karşı mükemmel proflaxi sağlanır**

CLIMEN®

Estradiol valerat + siproteron asetat



SCHERING

CLIMEN

Formül: Ambalajda, beraberinde 2 mg Estradiol - 17 - valerat içeren 11 beyaz drajе ve 2 mg Estradiol - 17 - valerat ve 1 mg Siproteron asetat içeren 10 pembe renkli drajе bulunur. **Farmakolojik özellikleri:** Klimakterumda overde folikül ve korpus luteum hormonlarının yapımı giderek azalarak kesilir. Bu durum kendini sadece menstuel siklusların sona ermesiyle değil, aynı zamanda sıcaklık ve ter basmaları, uyku bozuklukları, depresif ruh halleri ve metabolik fonksiyonlara olumsuz etkiler gibi subjektif şikayetler ile birlikte seyir eksiklik semptomlarıyla gösterir. Bu meyanda kemik dokusunda bir azalmaya yol açan kemik metabolizması bozukluğu özellikle önemlidir. Estradiol valerat, vücutta estradiol - 17 ß kaybını telafi etmektedir. Climen'de yer alan progestagen Siproteron asetat antiandrogen özellikleri sahiptir ve serum lipoprotein düzeylerini etkilemez. Bu nedenle estradiol, kardiyovasküler sistemde arteriosklerotik değişiklikler bakımından bir avantaj oluşturan yağ metabolizması üzerindeki olumlu etkisini tümüyle gösterebilir. Estrogen'in endometrium üzerindeki metojenik etkisini baskılamak amacıyla Estradiol valerat, Siproteron asetat ile siklik olarak kombine edilir. Bu uygulamadan endometrium karsinomuna karşı koruyucu bir etki beklenmektedir. **Endikasyonlar:** Klimakterik şikayetlerde hormonal replasman tedavisi, deri ve üroganital traktüsün involüsyonunda, klimakterumda depresif ruh halleri, karsinomatöz olmayan hastalıklar nedeniyle yapılan overektomi sonrası eksiklik belirtileri, postmenopozal osteoporozun önlenmesi; primer ve sekonder amenore (bir gebeliğin mevcut olmadığı kesinleştikten sonra); diğer siklus düzensizlikleri. **Kontrendikasyonlar:** Gebelik, süt verme dönemi, karaciğerin ağır fonksiyon bozuklukları, önceki gebeliklerde ortaya çıkan sarılık ya da sürekli kaşıntı, geçirilmiş ya da mevcut karaciğer tümörleri; rahim, over ya da meme tümörleri veya şüphesi, endometriosis, mevcut ya da geçirilmiş tromboembolik süreçler, damar değişiklikleri gösteren ağır diabet, orak hücreli anemi, yağ metabolizması bozuklukları, anamnezde Herpes gestationis, önceki gebeliklerde şiddetlenen otoskleroz. **Uyarılar/Önlemler:** Climen gebelikten koruyucu bir ilaç değildir. Uygulamaya ara verilen 7 günlük süreler içinde bir kanamanın oluşmamasına, Climen ile tedavi süresi uzadıkça daha sık rastlanır. Eğer bir gebeliğin mevcut olması olasılığı varsa drajе alımına kesin teşhise kadar ara verilmesi gerekir. Estrogen içeren preparatlarda tedavinin yarar/ bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Estrogen içeren preparatlarda tedavinin yarar/ bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Estrogenlerin klimakterumda yüksek dozlarda ve uzun süre tek başına uygulanması, endometrium hiperplazisine ve bu meyanda artan bir endometrium karsinomu insidansına sebep olabilir. Böyle bir riska karşı en iyi önlem, Climen tedavisinde olduğu gibi, ek olarak bir gestagenin verilmesidir. Gestagen ilavesiyle endometrium'un transformasyonu ve dolayısıyla bir gerileme kanaması sağlanır. Diabet, hipertoni, varis, otoskleroz, multipl skleroz, epilepsi, porfiri, tetani ve chorea minör gibi hastalıklardan hekim haberdar edilmelidir. Bütün bu durumlarda ve daha önceden geçirilmiş flebitlerde dikkatli bir müşahade gerekmektedir. Climen'in içerdiğine benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, ileri derecede nadir olgularda da ciddi intraabdominal kanamalara sebep olabilecek bahis karaciğer değişiklikleri gözlemlenmiştir. Bu nedenle, alışılmamış ciddi batın yakınmalarında ve bunlar kendiliğinden kısa bir sürede geçmiyorsa hekim haberdar edilmelidir, zira bu durumlar ilacın kesilmesini gerektirebilir. **Yan etkiler/advers etkiler:** Nadiren, göğüslerde gerginlik hissi, ara kanamalar, mide şikayetleri, bulantı, vücut ağırlığının ve libidonun etkilenmesi görülebilir. Tek tük vakalarda ödem, başağrıları ve depresif ruh hali ortaya çıkabilir. Uygulamaya ara verilen 7 günlük süreler içinde bir kanamanın oluşmamasına, Climen ile tedavi süresi uzadıkça daha sık rastlanır. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde doktorunuza başvurunuz. **İlaç etkileşmeleri:** Oral antidiabetiklere ve insüline gerekirsin değişebilir. **Kullanım şekli ve dozu:** Climen ambalajı, bir çember biçiminde yerleştirilmiş 11 beyaz ve 10 pembe drajе içerir. Drajе alımına dair "başlangıç" ibaresini taşıyan gözden başlanmalı ve ok istikametinde gidersek, her gün bir drajе alınmalıdır. Yani önce beyazlar, sonra da pembe drajeler, çiğnenmeden bir miktar mayi ile yutulmalıdır. Climen alımına siklusun 5. günü başlanmalıdır. (Kanamanın 1. günü=siklusun 1. günü). "Adet kanaması mevcut olmayan ya da kanaması çok düzensiz olan hastalar, hekimin tavsiye ettiği tedaviye hemen başlayabilirler; ancak önce bir gebeliğin mevcut olmadığı kesinlik kazanmalıdır. 21 drajeyi de kullandıktan sonra 7 günlük bir ara verilir. Verilen arada son drajenin alımından itibaren 2-4 gün sonra, adet kanamasına benzer bir kanama husule gelir. Verilen bu 7 günlük aradan sonra, yeni bir Climen ambalajına başlanır. bu yeni ambalaja başlama günü, bundan evvelki ambalaja başlanan güne tekabül edecektir.

Schering AG İlaç Bölümü Almanya tarafından imal edilmiştir. Reçete ile satılır, ayrıntılı bilgi firmamızdan temin edilebilir. Ocak 1995 itibariyle perakende satış fiyatı 448,900 TL Schering Alman ve Ecza Limited Şirketi P.K. 119 80222 Şişli-İstanbul Tel:(212) 232 51 94

Opraks®

Naproksen Sodyum 275 mg - 550 mg film tablet

ANALJEZİK - ANTİENFLAMATUAR

ÜRÜN BİLGİSİ

Formül: Opraks Tablet 275 mg Naproksen Sodyum, Opraks Fort Tablet 550 mg Naproksen Sodyum içerir. **Farmakolojik özellikleri:** Naproksen Sodyum, analjezik ve antipiretik etkilere sahip nonsteroid antienflamatuar bir ilaçtır. Prostoglandin sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Naproksen Sodyum merkezi sinir sistemi depresanı olmayıp, metabolizma enzimlerini aktive etmez. Oral yolla alındığında gastrointestinal kanaldan hemen absorbe olur. Plazma doruk konsantrasyonuna alındıktan 1-2 saat sonra ulaşır. 3-4 dozdan sonra kararlı denge durumuna ulaşılır. Naproksen Sodyum, terapötik konsantrasyonlarda %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve plazma yarı ömrü 13 saattir. Dozun yaklaşık %95'i naproksen, 6-0 dezmetil naproksen ve bunların konjugatları halinde idrarla atılır. Alınan dozun feçeste görülen miktarı %3 'den daha azdır. İlacın idrarla atılım hızı, plazmadan kaybolma hızıyla aynıdır. **Endikasyonları: Nöralojide:** Migren profilaksisi ve akut migren krizi tedavisi, nevralji siyatalji, **Romatizmal hastalıklarda:** Romatoid artrit, ankilozan (ankiloz-yapıcı) spondilit, osteoartrit (dejeneratif eklem hastalığı), psöriyatik artrit'te antienflamatuar ve analjezik olarak, **İskelet-kas sistemi hastalıklarında:** Eklem dışı romatizmalardan bursit, tendinit, tendosinovit, siyatik ve fibromyozitte analjezik olarak, **Cerrahi ve travmatolojide:** Burkulma, gerilme, post-operatif analjezik olarak. **Enfeksiyon hastalıklarında:** Spesifik tedaviye ek olarak antipiretik, analjezik amaçla, **Jinekolojide:** Dismenorede analjezik olarak, **Ayrıca:** Bezi eğrinar (diş çekimi, ağız içi emeliyatlar, episiyotomi), akut gut, migren ve K.B.B.'de analjezik olarak kullanılır. **Kontrendikasyonlar:** Naproksen, Naproksen Sodyuma aşırı duyarlı olanlarda. -Aspirin ve yalancı etkili antienflamatuarlara karşı astım, ürtiker gibi allerjik reaksiyon gösteren hastalarda kullanılmamalıdır. -Mide ve duodenum ülseri olanlarda kullanılmamalıdır. -İleri derecede hepatoselüler hasarı olan ve böbrek yetmezliği görülen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Naproksen içeren preparatlarla aynı zamanda kullanılmamalıdır. Çocuklarda etkinliği ve dozu henüz tam olarak belirlenmediği için pediatride kullanılmamalıdır. Daha büyük çocuklarda ise yalnızca juvenil Artrite 2,5 -5 mg/kg'ı olarak ve günlük doz 15 mg/kg'ı aşmayacak biçimde verilmelidir. Aktif peptik ülseri bulunan hastalara verilmemelidir. Gastrointestinal hastalık anamnezi bulunan hastalara yakın takip altında verilmelidir. İleri yaştaki hastalarda ihtiyatla kullanılarak elde edilen bulgulara göre doz azaltılabilir. Yaşlılarda yüksek doz uygulanöğında, serbest naproksen oranının plazma konsantrasyonu (total plazma konsantrasyonu sabit kalmasına rağmen) iki katına çıkabilir. Yine yaşlı hastalarda böbrek eliminasyonu azaldığında doz azaltılmalıdır. Kalp fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, koroküer fonksiyon bozukluğu ve sodyum kısıtlamasının söz konusu olduğu hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. **Gebelikte kullanımı:** Hayvanlarda yapılan çalışmalarda teratojen etki görülmemesine rağmen; -Muhtemel bir teratojen riskini tamamen ortadan kaldırmak için, gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır. -Hamileliğin ilk üç ayında doğumu geciktirebilir ve fetus kardiyovasküler sistemini etkileyebileceği için kullanılmamalıdır. **Emziren Annelerde Kullanımı:** Naproksen Sodyum, plazma konsantrasyonun %11 oranında anne sütüne geçer. Prostoglandin sentezini inhibe eden ilaçlarla yeni doğanda istenmeyen etkileri nedeniyle, emziren annelerde kullanılmamalıdır. **Çocuklarda Kullanımı:** 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. **Yan Etkiler:** Bulantı ve kusma, karın ağrısı şeklinde gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Daha seyrek ve hafif olmakla beraber hafif peröferal ödem, kulak çınlaması, baş dönmesi gibi yan etkiler görülebilir. Çok daha seyrek %1'den daha düşük insidanste okopesi, hematolojik, gastrointestinal kanama veya perforasyon, granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi, allerjik deri reaksiyonları, uyku hali, vertigo, işitme bozukluğu görülebilir. **İlaç Etkileşimleri:** NaproksenSodyum,oral antikoagülanlar ve heparinle alındığında bu ilaçların antikoagülan etkisini arttıracağından birlikte alınması tavsiye edilmez. Hidantoin, sülfonamid veya sülfonilüreler gibi yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçları alan kişilerde, Naproksen Sodyum bu ilaçların proteinlere bağlanmasını azaltarak etkilerini arttırabilir. Böyle durumlarda gerekirse yeniden doz ayarlaması yapılmalıdır. Naproksen Sodyum, metotreksat'la verildiğinde metotreksatın tübüler sekresyonu azalacağından metotreksatın hematolojik toksisitesi artar. Naproksen Sodyum, diüretiklerin ve beta blokerlerin antihipertansif etkisini azaltabilir. Lityumla alındığında renal lityum klerensini inhibe ederek, plazma lityum konsantrasyonunu arttırabilir.Naproksen Sodyum tedavisine, sitrenal fonksiyon testlerinden 48 saat önce geçici olarak ara verilmelidir. İdrarda 17-ketasteroid ve 5-hidroksi indolasetik asit (5HIAA) test sonuçlarını etkileyebilir. **Doz/ Uygulama:** Hafif orta derecede ağrı, primer dismenore, akut tendinit ve bursit tedavisinde; başlangıç dozu olarak 2 adet 275 mg'dır. (veya 1 adet 550 mg). Bu dozu takiben her 6 - 8 saatte bir 275 mg'lık tablet şeklindedir, Günlük toplam doz 1375mg'ı geçmemelidir. Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitte; başlangıç dozu 2 tane 275mg'lık tablet veya bir adet sabah. 2adet akşam 275 mg'lık tablet şeklindedir. Uzun süreli tedavide bu doz klinik yanıta göre azaltılıp, arttırılabilir; günlük dozda 1100 mg'nın üzerine çıkmamalıdır. Artrite semptomatik iyileşme genelde iki hafta içinde başlar. İki hafta içinde iyileşme görülmediği takdirde, tedaviye iki hafta daha devam edilmelidir. Akut gut tedavisinde tavsiye edilen başlangıç dozu 3 adet 275 mg'lık tablet, bunu takiben ateş geçinceye kadar her 8 saat bir 275mg'lık tablet şeklindedir. **Doz Aşımı:** Belirgin bir doz aşımında baş dönmesi, hazımsızlık, mide yanması, bulantı ve kusma görülür. Doz aşımı halinde septomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır. Naproksen yüksek oranda proteine bağlandığından, hemodiyalizle plazma konsantrasyonu azalmaz. **Saklama Koşulları:** Işıktan uzakta 25° C'nin altında kuru bir yerde saklayınız. **Ticari takdim şekli ve ambalaj miktarı:** 10-20 tabletlik blister ambalajlarda. **Piyasada mevcut farmasötik doz şekilleri ve KDV'li fiyatı:** Opraks 10 tb. 103.800TL., Opraks 20 tb 183.700 TL., Opraks fort 10 tb. 179.700 TL., Opraks fort 20 tb. 319.400 TL. (Ekim 1995) Reçete ile satılır.

TASARIM

TOPRAK İLAÇ

TOPRAK İLAÇ VE KİMYEVİ MADDELER SAN. TİC. A.Ş.

Büyükdere Caddesi, Yapı Kredi Plaza C Blok Kat 7 Levent 80620 İstanbul Tel: 0. 212. 281 33 87-88/280 19 86/279 01 47 Fax: 0. 212. 279 25 26

LUCRIN DEPOT® 3,75 mg

Leuprolide Acetate

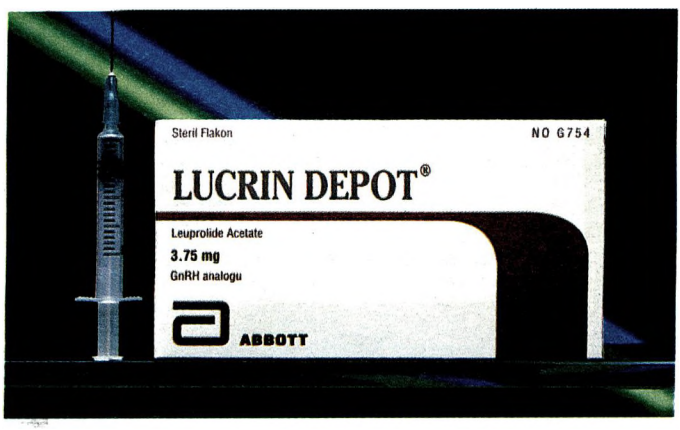
İLERLEMİŞ
PROSTAT
KANSER
TEDAVİSİNDE

- **Testosteron üretimini en az orşidektomi kadar etkili olarak kastrasyon seviyesine düşürür.**
- **Testosteron'un devamlı olarak baskılanmasını sağlar.**
- **Olağanüstü cevap oranları ve daha iyi yaşam kalitesi sağlar.**
- **Orşidektomiye bağlı fiziksel ve duygusal travmadan kaçınmaya yardımcı olur.**
- **Hasta uyumunu kolaylaştıran basit, kolay, aylık bir injeksiyondur.**
- **Ülkemizde çağdaş tedavi için ekonomik bir seçenektir.**

İlerlemiş Prostat Kanseri Tedavisinde Kanıtlanmış Seçenek

AMERİKA'DA
1 NUMARA

ABBOTT



Leuprolide acetate

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ: Lucrin Depot, intramüsküler veya subkutan enjeksyon olarak kullanılan leuprolide acetate'in steril liyofize mikrosferlerinden oluşmuşlur. Lucrin Depot'nun aktif maddesi olan leuprolide acetate, doğal olarak oluşan gonadotropin serbestleyici hormonun (GnRH veya LH-RH) sentetik, nonapeptid bir analogudur. Analogu doğal hormondan daha güçlü bir etki yapar. **KLİNİK FARMAKOLOJİ**: Bir GnRH agonisti olan leuprolide acetate, sürekli ve terapotik dozlarda verildiğinde gonadotropin sekresyonunun güçlü bir inhibitörüdür. İlaç tedavisi kesildiğinde bu etki reversibildir. Leuprolide acetate'in insanlardaki metabolizması, dağılımı ve atılımı tam olarak anlaşılmamıştır. **ENDİKASYONLARI**: Lucrin Depot, ilerlemiş prostat kanserinin palyatif tedavisinde ve 6 aylık bir süreye kadar uterus miyomu ile endometriosis tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLARI**: Lucrin Depot, leuprolide acetate veya benzer nonapeptidlere karşı bilinen aşırı hassasiği olan kişilerde kontrendikedir. İzole anaflaksi vakaları rapor edilmiştir. Lucrin Depot, hamilelerde veya ilacı alırken hamile olabilecek kadınlarda kontrendikedir. **UYARİLAR/ÖNLEMLER**: Prostat Kanseri; LH-RH analogları ile tedavinin ilk haftalarında semptom ve işaretlerin kötüleştiği izole vakalar rapor edilmiştir. Vertebral metastazlı ve/veya üriner obstrüksiyonlu hastalar tedavinin ilk birkaç haftasında yakından takip edilmelidir. Leuprolide acetate'a yanıtları testosteron ve asit fosfatazın serum düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Jinekolojik Kullanım: Tedavinin erken safhalarında, seks steroidleri geçici olarak normal seviyelerin üstüne çıkar. Fertilitenin bozulması: Fertilite baskılanmasının tamamiyle reversibil olduğu gösterilmiştir. Hamilelerde Kullanım: Lucrin Depot hamilelerde veya ilacı kullanırken hamile kalabilecek olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Emziren Anneler: Lucrin Depot emziren bir anneye uygulanmamalıdır. **ADVERS ETKİLER**: Vertebral metastazlı ve/veya üriner obstrüksiyonlu veya hematürili hastalarda tedavinin ilk birkaç haftasında semptom ve işaretlerin alevlenmesi ihtimali vardır. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA DANIŞINIZ. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU**: Liyofize mikrosferler önerilen şekilde sulandırılır ve aylık tek intramüsküler veya subkutan enjeksiyon olarak uygulanır. Her ne kadar ilacın sulandırıldıktan sonra 24 saat stabil olduğu gösterilmişse de, ilaç herhangi bir koruyucu içermediğinden hemen kullanılmazsa atılmalıdır. Enjeksiyon yeri periyodik olarak değiştirilmelidir. **DOZ AŞIMI**: Rattarda tavuşa edilen insan dozunun 250-500 katının subkutan uygulanması dispne, aktivite azalması ve enjeksiyon yerinde lokal irritasyon ile sonuçlanmıştır. İki yıl boyunca günde 20 mg gibi yüksek dozlarda uygulanan leuprolide acetate ile yapılan daha önceki klinik çalışmalarda, bu doz günde 1 mg ile görülenlerden farklı bir yan etkiye neden olmamıştır. **SAKLAMA KOŞULLARI**: Lucrin Depot flakonu ve çözücü ampulü oda sıcaklığında muhafaza edilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve AMBALAJ MUHTEVASI**: Lucrin Depot kutusunda; Biodegradable kopolimer mikrosferler içinde 3.75 mg leuprolide acetate içeren bir flakon, çözücü içeren bir ampul ve 22G iğne içeren bir enjektör bulunur. **Reçete ile satılır. Doktor denetimi altında kullanılır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. Ruhsat No:** 86/7 **Ruhsat Tarihi:** 29 Kasım 1994 **Ruhsat Sahibi:** Abbott Lab. İth. İhr. ve Tic. A.Ş. **İmal Yeri:** Takeda Chemical Industries Ltd. Japonya'da imal edilmiş; Abbott İspanya'da ambalajlanmıştır. **Ağustos 1995** tarihi itibari ile **KDV** dahil **Per. Sat. Fiyatı: 19.400.000 TL**

birgi Sanayi A.Ş. P.O.B. 22 - Kartal TR-81410 İstanbul Tel:(216)306 48 90 Tlx:36560 BIR TR Fax:(216)374 46 30

mefar İlac Sanavii Anonim Sirketi P.O.B. 117 Kartal TR-81410 İstanbul Tel:(216)306 48 90 Fax:(216)374 46 30

LİVİAL®

tibolon 2,5 mg. tablet

Postmenopozal kadınlarda Günde 1 tablet ile

Vazomotor semptomları giderir

Libido ve ruhsal durumu düzeltir

Osteoporozu önler

Kanamasız tedavi sağla

Organon

LİVİAL TABLET: 1 Tablet 2,5 mg. tibolon içerir.

Farmakolojik Özellikler: Tibolon sentetik bir steroiddir. Tibolon klimakterikte over fonksiyonlarının kaybolmasından sonra hipotalamik-hipofizer sistemi stabilize eder. Bu santral etki, tibolon'un hormonal özelliklerinin aşağıdaki etkilerle gösterilen, estrojenik, progestagenik ve zayıf androjenik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Tibolon günde 2,5 mg. dozda postmenopozal kadınlarda gonadotrofin duzeylerini baskılar ve fertil kadınlarda ovülasyonu inhibe eder. Yine aynı dozda, Tibolon postmenopozal kadınlarda endometriumda uyarıya neden olmaz. Aynı zamanda vajinal mukoza üzerinde uyarıcı etki de görülmüştür. Tibolon'un aynı dozda postmenopozal kemik kaybını inhibe ettiği; menopozal şikayetler, özellikle ateş basması ve terleme gibi vazomotor şikayetleri giderdiği, Libido ve ruh halini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. ***Endikasyonları:*** Doğal ve cerrahi menopoz sonrası oluşan şikayetler. ***Kontrendikasyonları:*** Gebelik veya laktasyon, hormonlara bağlı tümör varlığı veya şüphesi, kardiovasküler veya serebrovasküler bozukluklar, veya özgeçmişte bunların tanımlanması, etiolojisi bilinmeyen vajinal kanama, ağır karaciğer bozuklukları. ***Uyarılar/Önlemler:*** Tibolon kontrasebtif amaçla kullanılmaz, önerilenden yüksek dozlar vajinal kanamaya neden olabilir. Tibolon son adet kanamasının üzerinden bir yıl (12 ay) geçmeden alınmamalıdır. Bu süre geçmeden alınırsa düzensiz menstrüel kanama oluşabilir. HRT için başka bir preparattan Tibolon'a geçiliyorsa, endometrium evvelce uyarılmış olabileceğinden, bir progestagen yardımıyla çekilme kanaması indüksiyonu önerilir. ***Yan etkiler/advers etkiler:*** Tibolon'a tahammül iyidir ve tedavi esnasındaki yan etki insidansı düşüktür. Seyrek olarak şu yan etkiler gözlenmiştir: Vücut ağırlığında değişme, baş dönmesi, seboreik dermatoz, vajinal kanama, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlık, pretibial ödem. ***İlaç etkileşimleri:*** Fenitoin, karbamazepin ve rifampisin gibi enzim indüksiyonu yapan ilaçlar Tibolon metabolizmasını hızlandırabilir ve sonuçta aktivitesini düşürebilir. ***Kullanım şekli ve dozu:*** Tabletler tercihan günün aynı saatinde çiğnenmeden bir miktar sıvı ile yutulmalıdır. Doz günde 1 tablettir ve kesintisiz uzun süre kullanılabilir. Bir kaç hafta içinde semptomlarda düzelme görülür, ama optimal sonuçlar tedaviye en az 3 ay devam ettikten sonra alınır. ***Takdim şekli ve fiyatı:*** 28 tabletlik strip içeren kutularda % 15 KDV'li P.S.F. 1.040.000-TL (22/2/1995) ***Ruhsat tarihi ve no:*** 22/3/1994-168/41 (Recete ile satılır) Ayrıntılı bilgi için: **ORGANON İLAÇLARI A.Ş** PK.432, 34434 Sirkeci-İstanbul

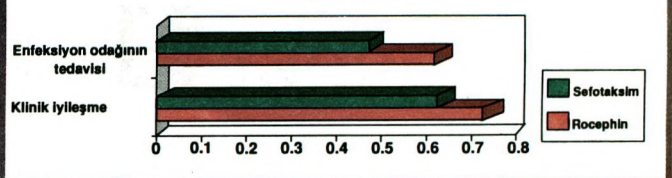
Dünyanın 1 Numaralı Enjektabl Sefalosporini İle

CERRAHİDE TEK ENJEKSİYONLA PROFİLAKSİ

GÜNDE TEK DOZLA TEDAVİ

Rocephin yüksek antibakteriyel etkinliği, mükemmel sistemik toleransı ile septisemi tedavisinde etkin, güçlü ve ekonomik bir seçenektir.

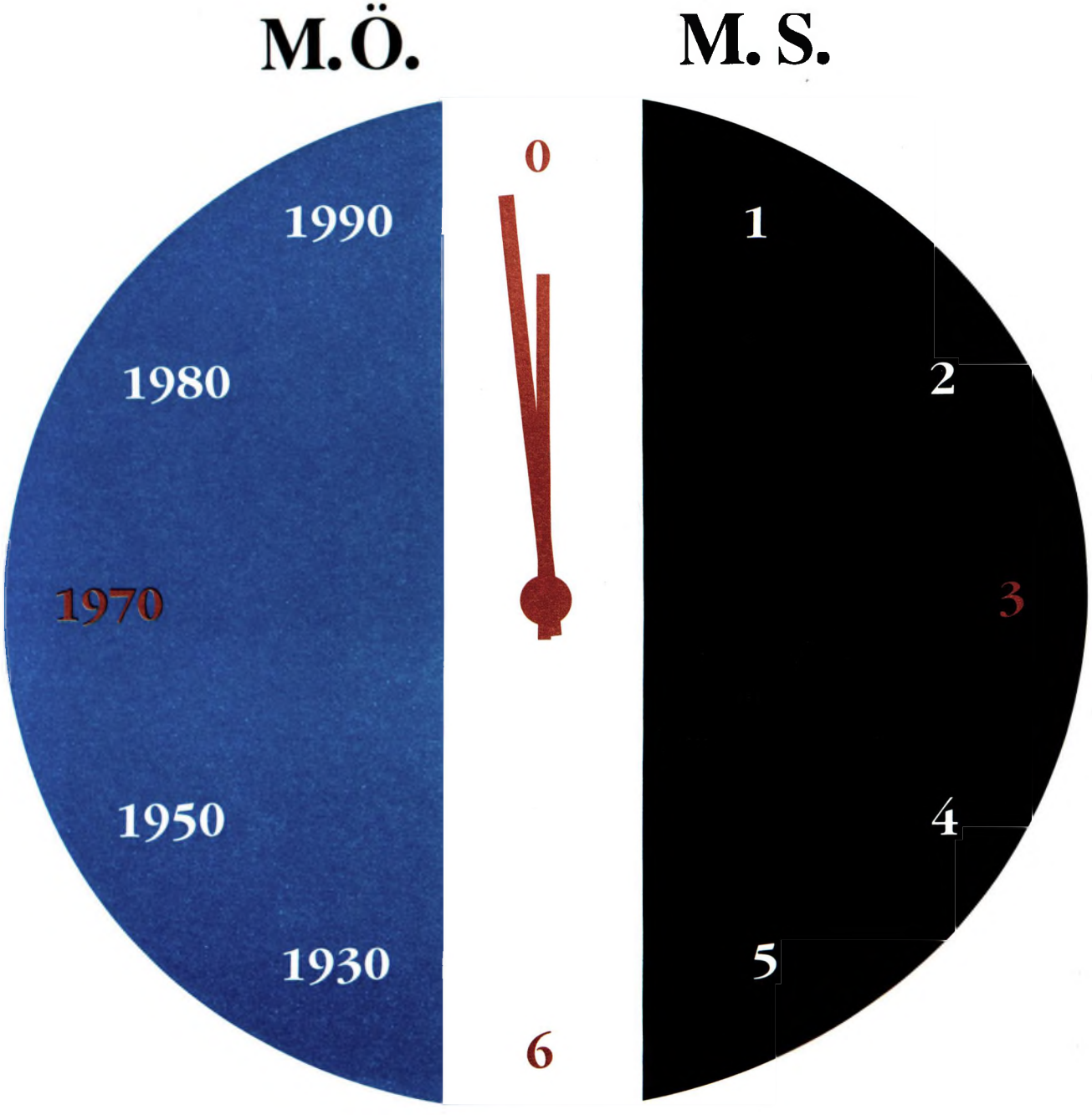
Rocephin ve sefotaksim'in 60 hastada karşılaştırıldığı bir çalışmada 10-15 gün boyunca günde bir kez 2-4 uygulanan Rocephin, günde 3 kez 2 g uygulanan sefotaksim'e göre daha etkin ve ekonomik bulunmuştur.



Referans: Ferencz A, Prinz G, Szalka A, Ban E. Chemotherapy 1989;35 (Suppl 2):5-8

Rocephin®
seftriakson
Roche

Bileşimi: Seftriakson **Özellikleri:** Seftriakson geniş spektrumlu, gram (-) ve gram (+) bakterilerin büyük kısmına bakterisid etkili, uzun yarılanma ömürlü 3. jenerasyon sefalosporindir. **Endikasyonları:** Duyarlı patojenlerin neden olduğu abdomen, kemik-eklem-cilt ve yumuşak doku, ürogenital sistem, solunum sistemi enfeksiyonları, immün yetmezliklerde gelişen enfeksiyonlar, sepsis, menenjit, cerrahi profilaksi. **Doz ve Uygulama:** Genellikle 24 saatte bir 1-2 g (yeni doğanlar: 20-50 mg/kg/gün),maksimum 4 g/gün tek dozda parenteral olarak uygulanır. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporin duyarlılığı **Uyarılar:** Penisilinler ile çapraz alerjik reaksiyon görülebilir. Kesin endikasyon olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır. **Yan Etkiler:** Genellikle iyi tolere edilir. Geçici yan etkilere rastlanılabilir. **Ticari Şekil:** Parenteral uygulama için 0.5 g IM, 0.5 g IV, 1 g IM, 1 g IV flakon. Şubat 1995/KDV Dahil Per.Sat.Fi.: 0.5 g IM-IV 276.000 TL , 1 g IM-IV 558.000 TL Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. Daha detaylı bilgi firmamızdan temin edilebilir. ®Tescilli Marka. Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. P.K. 16-80622 Levent/İstanbul



Hoechst

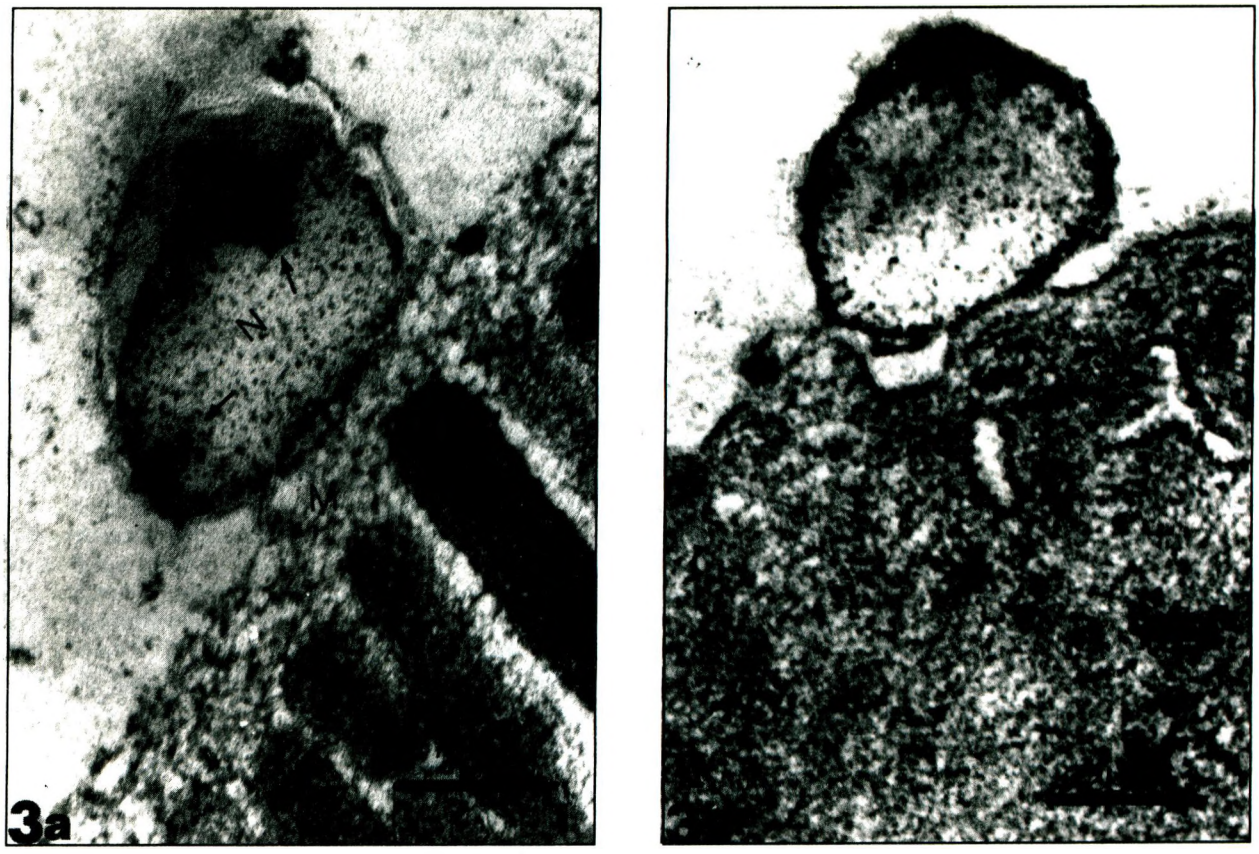


Fig. 3: *Transmission electronmicrograph (TEM) of the trophozoit stage of cryptosporidia:* ***a-*** *localized or mucous (M) and N: nucleus, (→): nucleolus.* ***b-*** *localized on the epithelial surface (e).*

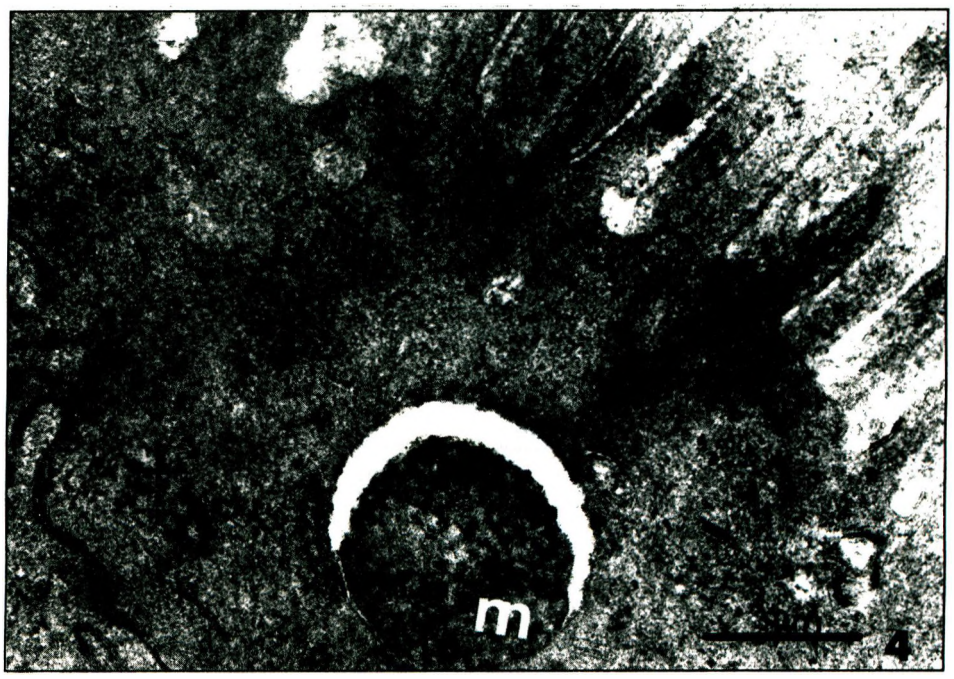


Fig. 4: *Transmission electronmicrograph (TEM) of the microgametocyte (m) within the epithelial cell.*

DISCUSSION

In the present study we have tried to investigate the jejunal biopsy material of an infected child by light, scanning and transmission electron microscopy in terms of *Cryptosporidium* localization.

Several organisms we observed on LM and SEM were free in the lumen of the intestines as noted by others (11, 12). Many organisms were frequently localized on the mucous coat of the intestinal epithelial cells. But the epithelial cells on which the cryptosporidia were tightly attached showed an obvious microvillar atrophy at EM level and this was also observed in many electron microscopic studies (7, 11-16). Although the presence of villar atrophy, flattening on the intestinal surface or epithelial injury is being pointed out in some of the cryptosporidiosis cases (11,12,15,17) our observations revealed no prominent disturbance in the intestinal villus architecture of jejunum as stated before (12,13) . We think that this morphological aspect could be related to the moderate amount of cryptosporidia which were tightly attached on the villus epithelium. But it must be noticed that physiological abnormalities such as diarrhoea may be due to villar atrophy at the other intestinal regions of this patient. It may also imply to another clinical manifestation such as cholangitis (17). No satisfactory explanation exists for preferential organ involment of cryptosporidium, a phenomenon similar to that found in nonhuman hosts (18). One theory suggests that various *Cryptosporidium* species target different anatomic sites, but speciation based on host specificity has been controversial (19). Anatomic distribution of *Cryptosporidium* organisms in the human body has not been well studied, nor have the pathologic consequences been explored. Furthermore, other factors such as, toxin elaboration by cryptosporodia or other organisms may be involved in the pathogenesis of the diarrhoea of this patient .

Cryptosporidia seen in the jejunal lumen were observed surrounded by a two-layered pellicle at the early trophozoite stage of their life cycle. The stages were defined according to the criteria established in other studies where similar morphology was seen (7, 11, 13-15). Cryptosporidial macrogametes with polysacharide granules and schizont with inner merazoites were not found in the very small punch biopsy specimen in question. As noted, the plasma membrane of the absortive cell might form the outermost membrane surrounding the organism. It is indicated that the number of membranes enveloping the various phases of cryptosporodia range from one to six (11,15). We could not see neither the detailed layers of the surrounding membrane nor the feeder organelle mentioned of cryptosporidia at the tight attachment sites to the epithelial cells (1,7,13,15,20).

The organism which is inside the absorptive cell cytoplasm is probably at the microgametocyte stage of the life cycle. Even though, the mechanism by which cryptosporidiosis enters the cell is not clearly defined, we can speculate that it could be endocytosed by the luminal absorptive cell or the parasite itself could dissolve the host cell membrane to attain entry into the cell. But clearly defined endothelial cell membrane injury was not found. Our observation about the intracellularly localized *Cryptosporidium* were similar with the findings pointing out the localization of cryptosporodia inside the "M" cells (15) or degenerated *Cryptosporidium* inside the intestinal epithelial cells (13). Concept about intracellular (3,4) and extracellular (20) *Cryptosporidium* localization were widely discussed, where intracellular and extracytoplasmic localization concepts were defined as the same intramicrovillar localization. However we need to point out that the intracellular localizations of parasites within our biopsy material would not be interpreted as an extracytoplasmic localization since in our study they were clearly shown to be localized apically within the host cell's cytoplasm.

Cryptosporidium may cause self limited illness in normal adults (9). But it is usually pathogenic and fatal in AIDS patients (10). Infections has been reported to involve intestine (8, 11, 12, 17, 21-23), stomach (17, 24), biliary tract and gallbladder (17,25), pancreas (26, 27), respiratory tract (23, 26), liver (28), lung (29), appendix (14) of human. The case presented in our study is of special interest being a rare report of cryptosporodiosis case since *Cryptosporidium* is not only a dangerous disease in AIDS, but also a frequent cause of illness in immunocompetent individuals including children and travelers (21).

It is therefore important to examine carefully the endoscopic biopsies of these patients at EM level but unfortunately, the small size of the parasites makes them difficult to be detected in faeces or tissue sections. Electron microscopic observations, in addition to confirming parasitologic techniques used by the pathologists and microbiologists, also tend to expand the knowledge about the relationship between the immunodeficient patient and the parasite of *Cryptosporidium*.

Acknowledgement
We thank Prof. Güner Söyletir, M.D. for valuable discussion.

REFERENCES

1. *Tzipori S. Cryptosporidiosis in animals and humans. Microbiol Rev 1983;47;84-96.*

2. Navin TR, Juranek DD. Cryptosporidiosis: clinical, epidemiologic and parasitologic review. Rev Infect Dis 1984;6:313-327.
3. Bird RG, Smith MD. Cryptosporidiosis in man: Parasite life cycle and fine structural pathology. J Pathol 1980;132:217-233.
4. Vetterling JM, Takeuchi A, Madden PA. Ultrastructure of Cryptosporidium wreiri from the guinea pig. J Protozool 1971;18:248-260.
5. Pearson GR, Logan EF. Scanning and transmission electron microscopic observations on the host-parasite relationship in intestinal cryptosporidiosis of neonatal calves. Res Vet Sci 1983;34:149-154.
6. Tham VL, Kneisberg S, Dixon BR. Cryptosporidiosis in quails. Avian Pathol 1982;11:619-626.
7. Itakura C, Nakamura H, Umemura T, Goryo M. Ultrastructure of cryptosporidial life cycle in chicken host cells. Avian Pathol 1985;14:237-249.
8. Meisel JL, Perera DR, Meligro C, Rubin CE. Overwhelming watery diarrhea associated with a Cryptosporidium in an immunosuppressed patient. Gastroenterology 1976;70:1156-1160.
9. Current WL, Reese NC, Ernst JV, Bailey WS, Heyman MB, Weinstein WM. Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons: studies of an outbreak and experimental transmission. N Engl J Med 1983;308:1252-1257.
10. Schultz MG. Emerging zoonoses. N Engl J Med 1983;308:1285.
11. Dobbins WO III, Weinstein WM. Electron microscopy of the intestine and rectum in acquired immunodeficiency syndrome. Gastroeterology 1985;88:738-749.
12. Kotler DP, Francisco ABS, Clayton F, et al. Small intestinal injury and parasitic diseases in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:444-449.
13. Lefkowitch JH, Krumholz S. Cryptosporidiosis of the human small intestine: A light and electron microscopic study. Hum Pathol 1984;15:746-752.
14. Oberhuber G, Lauer E, Stolte M, Borchard F. Cryptosporidiosis of the appendix vermiformis: A case report. Z Gastroenterol 1991;29:606-608.
15. Marcial MA, Madara JL. Cryptosporidium: Cellular localization, structural analysis of absorptive cellparasite membrane-membrane interactions in guinea pigs, and suggestion of protozoan transport by M cells. Gastroenterology 1986;90:583-594.
16. Beier TV. Sidorenko NV. Electron microscopic research on cryptosporidia. Parasite-host relations. Tsitologiia 1991; 33(1): 18-23.
17. Thomas A. Godwin MD. Cryptosporidiosis in the acquired immunodeficiency syndrome: a study of 15 autopsy cases. Hum Pathol 1991;22:1215-1224.
18. Fayer R, Ungar BL. Cryptosporidium spp. and cryptosporidiosis. Microbiol Rev 1986;50;458-483.
19. Ma P. Cryptosporidiosis and immune enteropathy: A review. Curr Clin Top Infect Dis 1987;8:99-153.
20. Pohlenz J, Bemric WJ, Moon HW, Cheville NF. Bovine cryptosporidiosis. A transmission and scanning electron microscopic study of some stages in the life cycle and of the host-parasite relationship. Vet Pathol 1978;15;417-427.
21. Nime FA, Burek JD, Page DL, Holscher MA, Yardley JH. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan Cryptosporidium. Gastroenterology 1976;70: 592-598.
22. Connolly GM, Ellis DS, Williams JE, Tovey G, Gazzard BG. Use of electron microscopy in examination of faeces and rectal and jejunal biopsy specimens. J Clin Pathol 1991;44:313-316.
23. Forgacs P, Tarshis A, Ma P. Intestinal and bronchial cryptosporidiosis in an immunodeficient homosexual man. Ann Intern Med 1983;99:793-794.
24. Garone MA, Winston BJ, Lewis JH. Cryptosporidiosis of stomach. Am J Gastroenterol 1986;81:465-472.
25. Blumberg RS, Kelsey B, Perrone T, Dickersin R, Laquaglia M, Ferruci J. Cytomegalovirus and Cryptosporidium- associated acalculous gangrenous cholecystitis. Am J Med 1984;76:1118-1123.
26. Gross TL, Wheat J, Bartlett M, O'Connor KW. AIDS and multiple system involvement with Cryptosporidium. Am J Gastroenterol 1986; 81:456-458.
27. Hawkins SP, Thomas RP, Teasdale C. Acute pancreatitis: a new finding in cryptosporidium enteritis. Br Med J 1987;294:483-487.
28. Dolmatch BL, Laing FC, Ferderle MP, Jeffrey RB, Cello J. AIDS-related cholangitis: radiographic findings in nine patients. Radiology 1987;163:313-316.
29. Brady EM, Margolis ML, Lorzentiowski OM. Pulmonary cryptosporidiosis in acquired immunodeficiency syndrom. JAMA 1984;252;89-91.
30. Crawford FC, Vermund SH. Human cryptosporidiosis. Crit Rev Microbiol 1988;16: 113-159.