

Bloktoets : **5DT02 determinanten 2: chemische factoren**
Datum : 26 februari 2010
Aanvang : 13.00 uur

Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen
Het ANDERE deel ingevuld inleveren bij uw surveillant(e)

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

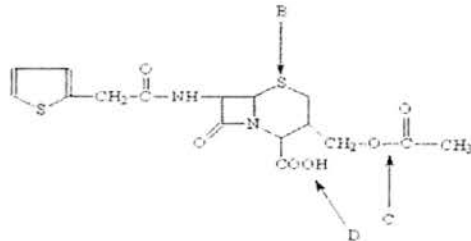
- Dit tentamen bestaat uit **9** open vragen.
- De beschikbare tijd is **2** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig alvorens uw antwoord te formuleren.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk; vermijd onnodige uitweidingen.
- Voor beantwoording van de vragen eventueel de achterkant van het formulier gebruiken, niet het commentaarformulier!
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen, het gebruik van een potlood is ongewenst.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.
- Het gebruik van alle audiovisuele en technische hulpmiddelen is niet toegestaan, tenzij expliciet vermeld elders op dit voorblad. Mocht u dergelijke apparatuur toch gebruiken, dan zal dit als fraude worden aangemerkt.

IFMSA

Nijmegen

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!



- 3) De belangrijkste biotransformatiestap van bovenstaand antibioticum is hydrolyse.
- Geef aan welke plaats in het molecule (B, C of D) het meest gevoelig is voor hydrolyse en motiveer je antwoord. (2)
 - Leg uit waarom hydrolyse tot de fase I-biotransformatiereacties behoort. (2)
 - Indien dit antibioticum oraal wordt toegediend, waar verwacht je dan de meeste hydrolyse: in maag, darm, lever of bloed? Motiveer je antwoord. (2)
 - Welk effect zal hydrolyse op de lipofiliteit van de stof hebben? Motiveer je antwoord. (2)
 - Welke fase II-biotransformatiereactie zou het onveranderde antibioticum direct kunnen ondergaan en op welke plaats? (2)
- (Russel: 10 punten)

- 4) Onderstaande tabel geeft een aantal fysisch-chemische en toxicokinetische eigenschappen weer van drie stoffen:

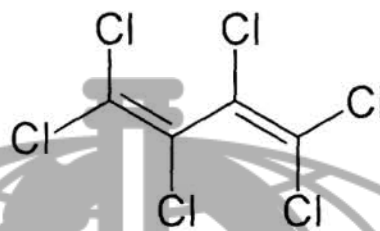
Eigenschappen	X	Y	Z
Polariteit van ongeïoniseerde vorm	polair	apolair	apolair
pKa	3.0	9.0	geen zuur of base
Dosering (mg)	250	500	450
V (L)	50	200	300
%Eiwitbinding in plasma	99.9	99.0	85
t _{1/2} (h)	1	14	8
Hoeveelheid onveranderd uitgescheiden in urine (mg)	5	100	50

Beantwoord de volgende vragen en beargumenteer uw antwoord:

- Welke stof heeft de laagste plasma klaring? (2)
- Welke stof heeft de hoogste renale klaring (neem aan dat de biologische beschikbaarheid 1 is)? (2)

- c) Voor welke stof is de renale klaring het meest gevoelig voor veranderingen in urine pH? (2)
- d) Voor welke stof is de maximale plasmaconcentratie het hoogst na intraveneuze toediening van 100 mg. (2)
- e) Welk stof passeert de placenta waarschijnlijk het minst tijdens zwangerschap?(2)

(Russel: 10 pnt)



- 5) Hexachloorbutadien wordt gebruikt als oplosmiddel voor andere gechloreerde verbindingen. De stof wordt in de lever gebiotransformeerd door glutathionconjugatie, en deze metaboliet wordt verder omgezet tot een cysteineconjugaat. Dit laatste conjugaat is zeer toxisch voor de nier.
 - a) Betreft dit selectieve toxiciteit? Verklaar uw antwoord.
 - b) Beschrijf het toxische werkingsmechanisme van hexachloorbutadien in de nier op moleculair en cellulair niveau.
 - c) Wat zijn de klinische symptomen van hexachloorbutadien-gemedieerde nierschade?
 - d) Hoe zou hexachloorbutadien-gemedieerde nierschade voorkomen kunnen worden?

(Masereeuw 10 pnt)

Vraag 6

- a) Op welke vier manieren kan iemand in contact komen met een allergeen? (4)
- b) The tuberculine test (Mantoux test) wordt gebruikt om te kijken of iemand is geïnfecteerd met *Mycobacterium tuberculosis*.
 - b1) Hoe werkt deze tuberculine test en beschrijf bondig het immunologische mechanisme? (4)
 - b2) Hoe wordt het immunologische mechanisme van deze tuberculine test genoemd? (1)
- c) Geef een voorbeeld van een chemische stof die een allergische reactie volgens hetzelfde immunologische mechanisme initieert als de tuberculine test. (1)

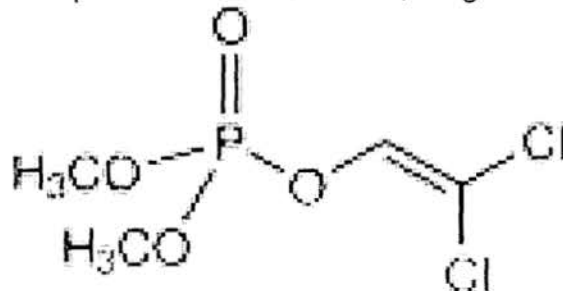
(vdVlag, Wagener 10 pnt)

7) Echtbaar X overweegt aan kinderen te beginnen en wil natuurlijk graag één of meer gezonde kinderen krijgen. Maar ze zijn bezorgd dat hun kind geboren zou kunnen worden met een aangeboren afwijking, omdat een tante van mevrouw X een 'Softenon-kind' is. Ook maken ze zich zorgen over een mogelijke invloed van het werk van meneer X op de afdeling Medische Oncologie van een ziekenhuis, waar hij regelmatig met cyclofosfamide (een cytostaticum) in aanraking komt. Over hun leefgewoonten hoeven ze zich echter niet druk te maken: ze eten gezond, mevrouw X slikt dagelijks een dubbele dosis multivitaminen en ze zijn van plan allebei te stoppen met roken en drinken zodra mevrouw X zwanger is.

- Is het terecht dat echtbaar X zich zorgen maakt over het feit dat er Softenon-gerelateerde aangeboren afwijkingen voorkomen in de familie? Verklaar uw antwoord. (2)
- Kan het werk van meneer X leiden tot een kind met een aangeboren afwijking? Of zijn er andere reproductietoxische effecten te verwachten van blootstelling aan cyclofosfamide? In hoeverre speelt de bloed-testis barriere hierbij een rol? Beargumenteer uw antwoord. (3)
- Stel dat uw antwoord op zowel vraag a als vraag b 'nee' is, maar echtbaar X toch een kind met aangeboren afwijkingen (open ruggetje en ledemaatafwijkingen) krijgt. Kunnen deze afwijkingen gerelateerd zijn aan hun leefgewoonten? En is hier dan sprake van directe of indirecte toxiciteit? Verklaar uw antwoord. (3)
- Voor de zwangerschap van hun tweede kind laat echtbaar X zich uitgebreid voorlichten en doet alles om een herhaling van de problemen bij hun eerste kind te voorkomen. Maar door de stress beginnen ze halverwege deze zwangerschap weer met roken en drinken. Kan dit gevolgen hebben voor de gezondheid van hun kind? Verklaar uw antwoord. (2)

(Roeleveld 10 pnt)

- 8) De chemische structuur die hieronder is weergegeven is van dichlorvos. Dit middel wordt in Nederland gebruikt voor de bestrijding van motten in kleding. Gegeven is dat de oplosbaarheid in water 0,1 mg/L bedraagt.



- Tot welke klasse van bestrijdingsmiddelen behoort dichlorvos? (1)
- Wat is het werkingsmechanisme? Verklaar uw antwoord aan de hand van een schema? (3)
- Wat kunt u op grond van de chemische structuur zeggen over de *bioconcentratie* in de mens? (2)

- d) Wat kunt u op grond van de chemische structuur zeggen over het risico van *biomagnificatie* in het ecosysteem? (2)
- e) Dichlorvos wordt onder meer gebruikt voor de bestrijding van vliegen in de fruitteelt. Bedenk een voorbeeld van *biomagnificatie* gerelateerd aan deze toepassing. (2)

(Scheepers 10 pnt)

- 9) Stel u bent toxicologisch onderzoeker en betrokken bij de uitvoering van dierproeven met ratten. U bent thuis niet opgegroeid met huisdieren want zowel uw vader als moeder waren allergisch voor katten en honden.
- a) Vormt de aanleg voor de allergie van uw beide ouders een risicofactor voor proefdierallergie?
- b) Wat zijn de bronnen van proefdierallergenen in een proefdierlaboratorium? Noem er tenminste drie.
- c) Hoe kunt u zich het beste beschermen?
- d) Welke handelingen leiden tot de hoogste blootstelling?

(Scheepers 10 pnt)

