

## TOKSIKOLOGIJA

1. Razložite kaj obravnava regulatorna toksikologija! Smernicam katere evropske zakonodaje mora na področju varne uporabe kemikalij slediti vsaka nacionalna zakonodaja EU držav?

Opisuje meje uporabe za določene izdelke/namene uporabe (meje so določene z zakonom).

(S pravne plati določa stopnjo tveganja, dovoljeno količino strupa v človeškem okolju). Pravila so določena z zakonom, za njihovo upoštevanje pa skrbijo inšpektorji Ministrstva za zdravje. O konkretnih vprašanih odloča komisija za strupe Ministrstva za zdravje. Smernice REACH.

2. Katere informacije lahko pridobimo iz študije akutne toksičnosti/kaj določamo z akutno toksičnostjo (za obkrožit: **LD50** in **TI**). Pojasnite, kako izvedemo takšno študijo z ustreznim validiranim toksikološkim testom!

Z dobro izvedeno študijo akutne toksičnosti lahko določimo **LD50**, **LC50** (per os, dermalno, inhalacijsko), **TI** (terapevtski indeks), pa tudi **NOAEL** (no-observed-adverse-effect-level), tarčni organ, **LOAEL** ..prag toksičnosti (**TLV**) ...

Ugotavljamo vpliv 1x izpostavljenosti na človeško zdravje (smrtnost, simptomi). Ugotavljamo kateri toksični učinki se pojavijo, razmerje dose-response, kako na to vplivajo razlike med spoloma, način aplikacije ...

Validirani toksikološki testi so UDP, ATC, FDM. Študije izvedemo tako, da imamo neko populacijo živali (glodalci), vsaki damo nek odmerek, nato pa opazujemo kje pride do učinkov in smrti. Prednost validiranih metod je da se uporablja manj živali in so te lahko tudi večkrat uporabljene, pa tudi ni nujno da pri vseh metodah žival umre, zadostujejo že opazni toksični učinki (3R : reduce, refine, replace).

3. Navedite, katere parametre potrebujete za izračun, kakšno količino kozmetične sestavine lahko vgradite v kozmetični izdelek! Prikažite tudi, kako bi tak izračun izvedli za izbrani kozmetični izdelek!

NOAEL – najvišji odmerek, pri katerem ni prišlo do opaznih neželenih učinkov [mg/kg/dan]

SED – sistemska izpostavljenost človeka snovi [mg/kg/dan]

$MOS = NOAEL / SED$

$MOS > 100$  □ ni tveganja

$SED = \text{količina snovi na dan} \cdot A/60\text{kg}$

A = absorpcija kože

4. Na primeru n-heksana razloži kako metabolizem vpliva na toksičnost spojine, kateri so reaktivni presnovki in kakšne so posledice kronične izpostavljenosti? (opišeš metabolizem in kako vpliva na toksičnost)

n-heksan se v mielinski ovojnici oksidira do 2°alkohola (citokromi), ta se pretvori oz. oksidira v keton, ki potem preureja/pretvori do diketona (dober elektrofil). To je reaktivni metabolit, ki dobro reagira s proteini in tako pride do premreževanja

proteinov. Posledica kronične izpostavitve je periferna nevropatija.

5. **Katera dišava potrjeno povzročča preobčutljivostne reakcije (alergen), za kateri tip reakcij praviloma gre in opiši mehanizem (sprožitev reakcije).**

Evgenol, geraniol, limonene ...

Tip IV – celično posredovana preobčutljivost. Gre za zakasnelo preobčutljivostno reakcijo.

**1. stik** z alergenom – interakcije APC + CD4+ → generiranje spominskih T celic

**2. stik** – aktivacija keratinocitov, spominske T celice izločajo proinflamatorne citokine, ti aktivirajo makrofage in vnetne celice, da pridejo na mesto vnosa alergena

Spojina prehaja epidermis in tvori kompleks s proteinskim prenašalcem. Ta se procesira v Lang. c., ki migrirajo v lokalne limfne vozle. APC interagirajo s CD4+ T celicami, pride do aktivacije spominskih T celic. Po 2. stiku z alergenom Lang. c. migrirajo v limfne vozle, T celice proliferirajo, migrirajo iz limfnega v sistemski obtok, ga zapustijo in se sprostijo na mesto izpostavitve z ekspresijo adhezivnih molekul in citokinov. Aktivirani keratinociti in T celice izločajo proinflamatorne citokine, ti pa privlačijo nove T celice in makrofage na mesto vnosa alergena.

Hapten (mala molekula, Ag + protein) kovalentno / kompleks (s koordinacijskimi vezmi - Cr)

6. **Kaj je lipidna peroksidacija (LP) in katere spojine to povzročajo? Navedite primer.**

Je posledica oksidativnega stresa. Pride do poškodb celic:

- **strukturna Δ v membrani** (Δ v fluidnosti in aktivnosti kanalčkov, Δ membransko vezanih signalnih proteinov, ↑ permeabilnost za ione)

- **presnovki LP tvorijo adukte z DNA in proteini**

- **direktna toksičnost produktov LP** (DNA poškodba → mutageneza;

4-hidroksironenal → malonaldehid = preprečeno membransko odvisno signaliziranje)

Povzročajo jo **ROS**, pa tudi **reaktivni nukleofili in elektrofilni**.

Spojine npr. n-heksan, CCl<sub>4</sub>, benzen, halotan, paracetamol ...

ROS v koži povzročajo poškodbe lipidov, proteinov, NK. Na lipidih z nenasičenimi vezmi lahko poteče oksidacija, nastanejo radikali (alkoksi in peroksi), ki vstopajo v nadaljne reakcije. Ti radikali povzročajo premreženje in ireverzibilno denaturacijo proteinov, vpliv na DNA. Posledice so: zgodnje staranje (gube, neelastičnost, starostne pege), vnetja, rakave Δ ..

7. **Klasifikacija kancerogenih snovi in 3 primeri.**

Klasifikacija **IARC** razdeljuje kancerogene v razrede 1, 2a, 2b, 3 in 4.

Razred I : **potrjeno** kancerogeno za ljudi (in živali)

- aflatoksini, 4-aminobifenil, azbest, benzen, benzopiren, formaldehid,

arzen + UV

Razred II a: **verjetno** kancerogeno za ljudi, kancerogeno za živali (ni dovolj podatkov za ljudi)

- benzapiren, akrilamid, kloramfenikol androgeni (anabolni) steroidi
- Razred **II b**: **možno** kancerogeno za ljudi (ni dovolj podatkov ne za ljudi ne za živali)
  - acetaldehid, acetamid, akrilonitrin, dietanolamin
- Razred **III**: **NI kancerogeno** za človeka, potencialno pa je za živali
  - 5-fluorouracil, morfolin, nylon 6, PE, PP, penicilinska kislina, PVA, PVC
- Razred **IV**: **NI kancerogeno** za ljudi
  - voda, NaCl ...

### 8. Klasifikacija genotoksičnih snovi in 3 primeri.

**FDA** – kategorije A, B, C, D, X, N:

**A** – NI dokazanega tveganja v 1./2. tromesečju

(levotiroksin, folna kislina, magnezijev sulfat, liotironin)

**B** – Ni dokaza pri testih na živalih, ni testov na nosečnicah

(metformin, hidroklorotiazid, ciklobenzaprin, amoksisilin, pantoprazol)

**C** – testi na živalih kažejo na teratogenost, ni testov na nosečnicah, v določeni primerih je

uporaba vseeno upravičena (tramadol, gabapentin, amlodipin, trazodon, prednizon)

**D** – dokazan je škodljiv učinek na plod iz tradicionalne rabe, izkušenj s trga, testov na ljudeh,

vseeno je lahko raba upravičena (lisinopril, alprazolam, losartan, klonazepam, lorazepam)

**X** – dokazano teratogene snovi – testi na živalih/ljudeh/trgu, uporaba ni upravičena

(atorvastatin, simvastatin, varfarin, metotreksat, finasterid)

**N** – FDA teh zdravil ni klasificirala (aspirin, oksikodon, hidroksizin, paracetamol, diazepam)

### 9. Kako opredelimo prag toksičnosti?

Prag toksičnosti (TLV – threshold limit value) je količina spojine, nad katero prihaja do toksičnih učinkov.

Običajno ga izračunamo kot maksimalno količino snovi, ki jo lahko zaužijemo glede na telesno težo.

Določimo ga lahko le kemikalijam, pri katerih so toksični učinki odvisni od odmerka, določata se NOAEL in LOAEL; kadar toksični učinki niso odvisni od odmerka določimo samo LOAEL (npr. kancerogeni).

### 10. Kako opredelimo AOEL (MDK)? (definicija, izračun ... )

Acceptable Operator Exposure Level = sprejemljiva raven izpostavljenosti delavca.

Opredelimo jo z izračunom:

$$AOEL = (NOAEL \cdot A) / UF$$

### 11. Vloga citokromskih encimskih sistemov.

So katalizatorji oksidativnih, reduktivnih in peroksidativnih reakcij (prostaglandini, steroidi). So družina snovi (CYP), ki imajo pomembno vlogo pri nastajanju reaktivnih/toksičnih presnovkov:

- a) reaktivni nukleofili, elektrofilni, radikali ali produkti redukcije, oksidacije, peroksidacije
- b) nastajanje reaktivnih zvrsti (ROS, NO ..)

### 12. Kaj so radikali in kakšna je njihova reaktivnost?

Radikali so visoko reaktivne zvrsti (so kratkoživi), ki imajo v svoji strukturi vsaj en nesparjen e-

Lahko so atomi, molekule, ioni ali kompleksi, ki imajo neparno število elektronov. Lahko imajo + / - naboj / so nevtralni. Visoko kemično reaktivnost radikalom dajejo neparni e - .

Nastajajo pri homolitski cepitvi vezi (elektromagnetno sevanje, termični vplivi) in pri enoelektronskih redoks reakcijah.

"radikal" / "prosti radikal" : razlika: **radikal** = spojina s funkcionalno skupino z nesparjenim elektronom; **prosti radikal** = pojavlja se samostojno, ni vezan na neko spojino.

### 13. Kako vpliva način vnosa v telo na toksičnost kemikalij?

Glede na način vnosa je toksičnost snovi običajno različna, ker pride do različnih metabolnih procesov. NAČIN VNOSA VPLIVA NA: **učinek, velikost in hitrost učinka.**

Pri tem imajo velik pomen fizikalno-kemične lastnosti kemikalije (topnost, lipo/hidrofilitnost, naboj ...), ki določajo kako se bo ta distribuirala v sistemu, kje bo vplivala/delovala in kako itd. Lažje kot se, z določenim načinom vnosa, kemikalija dostavi do tarčnega mesta, bolj bo tak način vnosa nevaren.

i.v. > inhalatorno > i.p. > subkutano > i.m. > intradernamno > oralno > dermalno  
(ta opredelitev ni nujno vedno  
pravilna)

### 14. Opiši metabolizem etanola in na tem primeru razloži vpliv metabolizma na toksičnost snovi.

Etanol se pod vplivom alkohol dehidrogenaze (ADH) pretvori v acetaldehid, pri čemer iz NAD<sup>+</sup> nastajata NADH in H<sup>+</sup>. Nato s pomočjo aldehid dehidrogenaze nastaja acetat in še več NADH in H<sup>+</sup>.



Metabolizem v tem primeru najprej pripelje do bolj toksičnega produkta (bioaktivacija) – acetaldehida, nato pa tega pretvori v acetat, ki je manj toksičen (detoksifikacija).

Kot akutna posledica je podrtje ravnovesja NADH/NAD<sup>+</sup>, poleg tega pa se

acetaldehid veže z proteini in nukleinskimi kislinami, kar se kaže kot okvarjena funkcija le-teh in mutagenost. Kaže se tudi kot pomankanje kisika v jetrih in tvorba ROS.

Kronična posledica metabolizma alkohola je znižana reakcija oksidacije MK in s tem povečano nastajanje TG v jetrih, kar vodi v sindrom zamaščenih jeter. Temu sledi vnetje, apoptoza, fibroza in končno ciroza - razpad jeter.

Citokrom CYP2E1 metabolizira etanol tudi v možganih, pljučih, srcu, makrofagih in nevtrofilcih in s tem vpliva na njihovo delovanje.

**15. Kaj opisuje mehanistična toksikologija? Česa se morajo držati Uredba evropskega parlamenta in Sveta Evrope? (oz. katerim smernicam morajo slediti evropske države?)**

Opisuje mehanizem delovanja, po katerem toksična snov vpliva na organizem, ugotavlja tarčo in molekularni mehanizem interakcije snovi z organizmom.

Držati se morajo REACH (registracija, ocenjevanje, dovoljevanje in omejevanje kemikalij).

REACH je uredba/ so smernice o registraciji, evalvaciji, avtorizaciji in omejevanju kemikalij.

**16. Česa se morajo držati uredba evropskega parlamenta in Sveta Evrope? Smernicam katere evropske zakonodaje mora na področju varne uporabe kemikalij slediti vsaka nacionalna zakonodaja evropskih držav?**

REACH (registracija, ocenjevanje, dovoljevanje in omejevanje kemikalij)

Kemikalije – ECHA, IHCP, EPA, OECD

**17. Kaj pa na področju KI?**

Uredba (ES) št. 1223/2009 evropskega parlamenta in sveta (EU)

**18. Opiši en primer akutnega testa.**

ATC – acute toxic class method;

Uporabi se 3 živali, najpogosteje podgane, vsaka žival dobi 3mg snovi/kg TT. Če žival preživi jo prenesemo v naslednjo fazo pri višjem odmerku in dozo višamo dokler ne ugotovimo kateri odmerek je toksičen (LD50).

**19. Vpliv metabolizma na učinek kemikalij.**

Metabolizem lahko kemikalijo aktivira (bioaktivacija, intoksikacija), s čimer jo naredi bolj toksično ALI pa jo detoksificira, s čimer njeno toksičnost zmanjša.

indukcija metabolizma	+ TS (netoks. presnovek)	→ zmanjšanje toksičnosti
indukcija m.	+ TS (toks. presnovek)	→ večja toksičnost
inhibicija m.	+ TS (toks. presnovek)	→ manjša toksičnost *
inhibicija m.	+ TS (netoks. presnovek)	→ večja toks. (zastajanje strupa)

\* toksični presnovek nastaja počasneje, se sproti lahko izloča

## 20. Kako organizem odstranjuje radikale iz telesa.

GSO, SOD, katalaze, vit. E in C:

Z glutationskim sistemom, superoksid dismutazo, katalazami, vitamini (E, C) ...

## 21. Etanol, akutni in kronični zapleti.

### Akutno:

- sprememba vedenja
- vpliv na CZS (evforija, sprostitiv, agresija, ↓ presoja, slabša koordinacija, govor, ravnotežje, nadzor mišic, narkotično - zaspanost, izguba zavesti, motnje dihanja, smrt ..)
- razširitev žil - rdečica, toplina (acetaldehid)
- glavobol, potenje, vročica (maček – acetaldehid)
- dehidracija, padec glukoze v krvi
- podrtje ravnovesja NADH/NAD<sup>+</sup>
- acetaldehid se veže s proteini in NK → okvarjena funkcija, mutagenost
- pomanjkanje kisika v jetrih
- tvorba ROS
- reverzibilna zamastitev jeter (če je alkohola res veliko)

### Kronično:

- znižana oksidacija MK → večje nastajanje TG → zamastitev jeter
- vnetje, apoptoza, fibroza jeter → ciroza jeter
- sprememba obnašanja (odvisnost)
- alkoholni hepatitis
- zmanjšana učinkovitost jeter (slabša presnova):
  - moški: razvoj prsi, zmanjšanje testisov, impotenca (motnje hormonov zaradi jeter)
  - zastajanje amonijaka → poškodbe možganov (izguba spomina, prividi, blodnje)
- degeneracija živcev, zmanjšan nadzor mišic (tresenje, blodnje – delirium tremens)
- degeneracija srca, mišic (odpoved srca)
- pogosta vnetja (gastritis), rane na želodcu
- rak požiralnika
- pankreatitis
- ketoza

## 22. Svinec, akutni in kronični zapleti.

### AKUTNO:

- bolečine v mišicah in v predelu trebuha, krči, zaprtje, driska, bruhanje
- lakota
- glavoboli, slepota
- slabost in bruhanje
- prizadeti sklepi (protin), oslabelost nog in rok (živci!)
- epileptični napadi, krči
- duševna obolenja
- koma

### **KRONIČNO:**

- bolečine v želodcu, slaba prebava, izguba apetita
  - okvare ledvic (nefritis, odpoved)
  - visok krvni pritisk, slabokrvnost (zavira encime za sintezo hemoglobina, uničuje eritrocite)
  - neplodnost
  - razdraženost, utrujenost, pomanjkanje energije
  - težave pri učenju, manjši IQ
  - vedenjske motnje (apatičnost)
  - slabo ravnotežje
  - upočasnjena rast (nalaganje v kosteh), slabšanje sluha
- = Vpliv na CZS

### **23. Kje se nahajajo CYP?**

Jetra, GI trakt, KOŽA, nosni epitelij, pljuča, spolni organi, ledvice, placenta  
CELICA: membrana gladkega ER, citoplazemska membrana, notranja membrana mitohondrija

### **24. Zakaj je vedno več raziskav o BPA?**

Ker je globalno onesnaževalo in se nahaja skoraj povsod. Izpostavljeni smo mu preko hrane, vode, praha, igrač.. Ker je dokaj nevaren za ljudi saj lahko vpliva na imunski sistem, je šibek estrogen, povzroča hipersenzitivnost na inzulin (poveča izločanje inzulina in zmanjša izločanje glukoze kar povzroča diabetes tipa II).

### **25. Glavne lastnosti nanodelcev.**

Majhen premer, lahko prehajanje, interakcija z biomolekulami, izogib I.S. ..

Velikost < 100 nm, izogonejo se imunskim obrambnim mehanizmom, so površinsko reaktivni - inducirajo (sprožijo) ROS. Izpostavljeni smo jim dermalno, oralno ali inhalacijsko.

### **26. Kakšne učinke lahko pričakujemo ob vnosu več različnih spojin v telo?**

Lahko pride do različnih učinkov:

- aditiven učinek (seštevanje) - benzodiazepini + alkohol
- potenciranje učinka (ojačenje)
- sinergizem (dopolnjevanje) - radon + cigaretni dim
- antagonizem (nevtraliziranje/izničenje)

### **27. Eden izmed zelo škodljivih metabolnih produktov formaldehida je tudi metanol. Zakaj je tako zelo škodljiv?**

Metanol je škodljiv, ker se v jetrih pretvori v metanojsko kislino (mravljinčno) in njene

soli, ki so strupene za CŽS. Posledice izpostavljenosti metanolu (zaužitje itd.) lahko povzroči slepoto (poškodbo vidnega živca), komo, smrt.

28. Katere tipe preobčutljivostnih reakcij poznamo? Navedi mehanizem delovanja in primer za vsakega.

Tip I, II, III, IV.

1: **Anafilaktična reakcija** (cvetni prah, proteini, hrana, produkti insektov, živalska dlaka, KI)

2: **citotoksična/citolitična reakcija** (zdravila: penicilin, heparin, cefalosporini)

3: **toksična precepitacijska reakcija** (aromatski amini, silikoni, silikagel, formaldehid)

4: **celično posredovana imunost/preobčutljivost** (halotan, KI, dišave)

29. Navedi 2 različna tipa preobčutljivostnih reakcij ter podaj primer spojine, ki povzroča posamezen tip preobčutljivostne reakcije. Napiši, ali je sama spojina odgovorna za nastanek preobčutljivosti ali je za to kriv kakšen njen metabolit, in kateri?

1: penicilin → penicilinska kisl. → tvorba kompleksa s proteinom (hapten – protein) → IgE !

2: penicilin → vezava na membrano eritrocitov → Ab (IgG/M) → liza ! (hemolitična anemija)

sulfonamid → vezava na membrano trombocitov → Ab → liza ! (trombocitopenija)

3: formaldehid + IgG → netopen kompleks (precipitacija) → odlaganje !

4: dišava (hapten) + protein → kompleks → spominske T celice → ponovni stik → reakcija !

30. Naštej prednosti in slabosti pri analizi urina za zastrupitve.

**Prednosti:**

- zadostna količina vzorca
- znana točnost/natančnost
- znani analiti
- obsežne klinične študije za interpretacijo rezultatov
- možnost testiranja 'na kraju'
- možnost avtomatiziranja
- poceni

**Slabosti:**

- težave pri pridobivanju vzorca
- možna prevelika razredčenost
- ni povezave s farmakodinamičnimi učinki
- problem pri razlikovanju med starejšo in novo zastrupitvijo

31. Prednosti in slabosti vzorca, ki ga pridobimo iz želodčne vsebine za dokazovanje toksičnosti.



**Prednosti:** notri je visoka konc. strupa, odsotnost mtb

**Slabosti:** neuporabna, če je strup inhaliran oz. intravensko apliciran in včasih so potrebni še dodatni postopki (homogenizacija, filtracija, centrifugiranje)

32. Kateri produkt benzena je toksičen? Za katere organe je toksičen? Ali je kancerogen ali genotoksičen? Kako se kaže njegovo toksično delovanje. Razloži.

p-benzokinon - je genotoksičen kancerogen. Nastane z oksidacijo, v jetrih.

Vpliva na kostni mozeg (pluripotentne celice - sinteza RNA, DNA).

Je kancerogen - povzroča **levkemijo** (akutno limfoidno levkemijo - proliferacija majhnih limfoblastov) in **hematološke neoplazme** - tumorje.

33. Obkroži: CYP hormonski sistem:

a) so mikrosomalni

b) vrsijo konjugirajo ?

c) pri reakcijah nastajajo radikali

Odgovor: c

34. Kaj je ADI, kako računamo, za kaj se uporablja. Kako iz katerih študij dobimo parameter ki je potreben za izračun ADI?

ADI (acceptable daily intake) je dnevna količina snovi (aditivov, namerno dodanih v hrani), ki jo lahko vsakodnevno vnašamo v organizem, ne da bi bili povzročeni negativni učinki (varno).

Za izračun je potreben NOAEL, ki ga dobimo s testi toksičnosti pri ponovljivih odmerkih.

$$ADI = NOAEL / VF$$

35. Kako je definirana maksimalna dopustna koncentracija (AOEL) za neko kemikalijo, ki smo ji lahko izpostavljeni na delovnem mestu?

AOEL (acceptable operator exposure level) je količina snovi, ki ji je delavec lahko izpostavljen po vseh možnih poteh vnosa in ne predstavlja upoštevanja vrednega tveganja za zdravje, tudi če ji je delavec izpostavljen vsakodnevno, čez celotno delovno dobo.

Je maksimalna dopustna koncentracija neke kemikalije, ki smo ji lahko izpostavljeni na delovnem mestu.

$$AOEL = (NOAEL \cdot A) / VF$$

### 36. Kateri so osnovni toksikološki parametri in s katerimi testi jih določimo?

LD50, LC50, NOAEL, LOAEL

- so osnova za klasifikacijo toksičnosti in določanje varnih odmerkov
- določimo jih na podlagi toksičnih testov na glodalcih (akutni) / neglodalcih (kronični)

NOAEL, LOAEL - s testi toksičnosti pri ponovljivih odmerkih (kronična toksičnost)

LD50, LC50 - s testi akutne toksičnosti

**Čas** (trajanje, pogostnost), **način izpostavljenosti**, **količina snovi**, ki smo ji izpostavljeni,

**LD50, LC50, LD100, NOAEL, LOAEL, ADI, TDI** (tolerable daily intake), **MV** (mejna vrednost), **TI, STEL** (short term exposure level), **MTC** (maximum tolerable concentration), **BMD, BMLD** (benchmark dose lower-bound), **RSD** (risk specific dose) ...

### 37. Zakaj UV in ionizirajoče sevanje povzroča poškodbo DNA?

- ker pride do inaktivacije tumor supresorskih genov - sprememb v genih, ki kontrolirajo pomembne procese
- pride do nepravilnega izražanja onkogenov
- zaradi mutagenih fotoproduktov (pirimidinski dimer (6-4), Dewerjev fotoprodukt ...)
- ker nekatere spojine reagirajo z DNA v prisotnosti UV svetlobe (8-metoksipsoralen)
- zaradi velike energije lahko to sevanje prekine kovalentne povezave v biomolekulah (direktna poškodba DNA, redko) in do nastanka ROS (indirektna poškodba DNA)

### 38. Kateri so teratogeni učinki valprojske kisline?

**Valprojska kislina** je antiepileptik, ki zdravi simptome epilepsije (božjast), tako da inaktivira napetostne natrijeve kanalčke (preprečijo vzbujenje nevrona).

Je monokarboksilna kislina, derivat maščobnih MK.

**Povzroča** nepravilnosti v razvoju živčevja ploda (spina bifida) – poškodba nevralne cevi, večja možnost za meningomielokelo.

**Mehanizem:** inhibira histonsko deacetilazo (HDAC), s tem da oponaša trihostatin A, in tako povzroči hiperacetilacijo histonov (v celični kulturi). Aktivira tudi transkripcijo raznih endogenih in eksogenih promotorjev.

**Spina bifida** – Je ena najpogostejših kongenitalnih nepravilnost. Zadajšnji lok vretenca je delno ali v celoti nezaraščen, ovojnice so izbočene iz hrbtenjače. Na koži nad spino bifido opazimo povečano poraščenost, lahko brazgotino oz. podkožni lipom. Najhujša oblika je **meningomielokela** – skozi nezaraščen lok vretenca so izbočene hrbtenjača in ovojnice; vodi v različno izraženo invalidnost otroka – prizadeta so lahko sečila, prebavila, okrnjena je lahko spolna funkcija, zmanjšana duševna razvitost ...

**Klinična slika:** zožen bifrontalni premer, visoko čelo, epikantalne gube ('nosni rob oči'), podočasne gube, telekantus ('povešeno' oko), nizek nosni most, kratek nos, antevertirane nosnice, hipoplazija srednjega dela obraza, dolg philtrum ('zg.ustnica'), ozke ustnice (thin Vermillion border), majhna usta, dolgi prsti rok in nog, kardiovaskularni defekti, hiperkonveksni nohti, razcepljena ustnica.

Upoštevati moramo, da so tudi sami epileptični napadi nevarni za plod, zato moramo

pretehtati koristi in tveganja uporabe. Priporočeno je jemanje **folne kisline**.

39. Navedi vsaj en primer spojine, ki povzroča razvojne nepravilnosti. Kako ta spojina povzroča razvojne nepravilnosti?

**Valprojska kislina** povzroča spremembe glave (premer, visoko čelo, majhna usta, kratek nos), spino bifido, invalidnost ... Deluje inhibitorno na HDAC, aktivira transkripcijo promotorjev acetilacije histonov ...

**Talidomid** v obliki izomera **S** povzroča nepravilnosti zgornjih in spodnjih okončin (odsotnost/prekratke) ploda.

Blokira integrin, krvne žile se ne razvijejo in posledično niti okončine.

Integrin (integrinski receptor) omogoča angiogenezo (razvoj krvnih žil), ta pa je ključna pri razvoju okončin.

40. Kaj povzročajo ROS biološkim molekulam? Katera spojina povzroča nastanek ROS, kakšne so posledice njeni izpostavljenosti? Navedi primer.

- oksidacijo DNA in proteinov
- lipidno peroksidacijo
- aktivacijo kemokinov (apoptoza in nekroza)

**POSLEDICE SO:**

- kardiovaskularne bolezni
- degeneracija možganov
- avtoimunske bolezni
- rak
- pospešeno staranje (propad proteinov, nepravilno delovanje celic, I.S.)
- levkemija, hematološka neoplazma (oksidacija DNA v pluripotentnih matičnih celicah v kostnem mozgu → nepravilno delovanje levkocitov)
- strukturne Δ membrane (fluidnosti, aktivnost kanalčkov, signalni proteini, prepust ionov)
- toksične snovi

**PRIMER:**

Paracetamol v pevisokih odmerkih povzroča škodljive ROS. Teh je lahko toliko, da se z glutationskim sistemom ne morejo odstraniti in poškodujejo jetra (LP, zmanjšana učinkovitost jeter, posledice tega). Lahko pride tudi do odpovedi jeter in smrti.

41. Kateri vzorci in zakaj so najprimernejši za analizo, če želimo dokazati kronično zastrupitev s težkimi kovinami?

Kaj se določa pri sumu na zastrupitev s težkimi kovinami in kateri so najprimernejši vzorci?

Najprimernejši vzorec je kri (lahko tudi urin, lasje, nohti), ker je analiza enostavna in so rezultati ob zastrupitvi jasno odstopajoči od tistih ob normalnem fiziološkem stanju.

Test vključuje pregled celotne krvne slike (complete blood cell count), test delovanja ledvic, pregled urina za proteinurijo ter študijo delovanja jeter. Težke kovine se kopičijo tudi v laseh, zato jih lahko z analizo dokažemo (določimo tudi trajanje izpostavitve ...).

**42. Kaj je kronična toksičnost? Zakaj so najprimernejše živali glodavci oziroma podgane?**

Kronična toksičnost pomeni, da snov povzroča škodljive učinke v daljšem časovnem obdobju, običajno po večkratni ali neprekinjeni izpostavljenosti.

Ker so sesalci, ki se najhitreje razmnožujejo in ker niso posebno občutljive na parjenje v sorodstvu - manjše razlike med posamezniki. Prav tako za določitev kronične toksičnosti ne porabimo toliko snovi kot bi jo npr. pri opici, psu, konju (cena) in so cenejši za vzdrževati.

**43. Kaj je fototoksičnost in katere snovi jo povzročajo?**

Fototoksičnost je toksičnost, ki se pojavi po izpostavitvi UV svetlobi, običajno zaradi razpada oz. metabolizma do fototoksične snovi. Povzročajo jo snovi iz nekaterih rastlin (orjaški dežen, bergamotka, ingver...), kot so npr. furokumarini, zdravila (sulfonamidi, tetraciklini, psoralen in fenotiazin), ... nekatere sestavine KI (nestabilni organski UV filtri ?? )

**44. Klasifikacija strupov glede na metodo izolacije.**

- izolacija iz naravnih virov (toksini)
- polysintezna in sintezna pridelava (ksenobiotiki)
  
- hlapne spremenljive (izolacija z destilacijo)
- organske nespremenljive (z nepolarnimi topili)
- kovinski toksini (z upepeljevanjem/mokro oksidacijo/encimsko hidrolizo)
- toksični anioni (z dializo)
- nenavadni strupi (zahtevajo alternativne metode izolacije)

**45. Kaj določamo pri ATC testu?**

Določamo LD50 oziroma akutno toksičnost.

**46. Posledice kronične izpostavitve formaldehidu.**

Formaldehid je alergen, kancerogen in mutagen.

Pretvori se v metanojsko kislino, ki ob kronični izpostavitvi povzroča slepoto, komo, smrt.

Kaže se kot simptomi draženja oči, nosne sluznice in grla ter težave pri dihanju.

Glede na omejene študije obstaja povezava z rakom pljuč in grla/žrela/nosne sluznice. Formaldehid je uvrščen med verjetno karcinogene snovi (skupina B1).

**47. Kakšne poškodbe povzročajo iritanti in kakšne korozivne snovi?**

Iritanti tkivo reverzibilno poškodujejo (po stiku s tkivom povzročijo vnetje),

korozivne snovi pa ireverzibilno poškodujejo (po stiku s tkivom le-tega uničijo -vidna

nekroza)

#### 48. Izračunaj MOS iz podatkov za NOAEL pa izpostavljenosti

$MOS = NOAEL / SED$

#### 49. Katere metode testiranja so že popolnoma nadomestil z alternativnimi metodami?

Metode preverjanje neposredne (ne)škodljivosti kemikalije za kožo -sestavine KI / kisline / baze ..

Testov na živalih ne moremo (še) popolnoma nadomestiti z alternativnimi (in vitro) metodami, saj ne dajejo vpogleda v kompleksen odziv celotnega organizma na snov (ne dobimo podatkov o ADME, popravljalnih mehanizmih, součinkovanju snovi v organizmu...)

Prednost pa je, da lahko v začetnih stopnjah npr. preverimo ali je spojina za tarčne celice nevarna, ali je zdravilo učinkovito (ali se veže/vstopa v tarčo, tam deluje ali ne ... ) oziroma ali ga je smiselno naprej razvijati ...

in vitro:

- na izoliranih organih (živalski/človeški)
- celičnih kulturah (hitro odmrejo)
- celične linije (rakave celice)
- bakterijske celice (za oceno mutagenosti – Amesov test)

#### 50. opiši metode za testiranje draženja kože.

#### 51. 1,4-dioksan, kaj je, kje nastaja in kakšno nevarnost za zdravje predstavlja?

Je brezbarvna spojina, ki se nahaja kot nečistota v etoksiliranih PAS.  
Je znan iritant oči in dihal. Je kancerogen, povzroča poškodbe CŽS, ledvic in jeter.  
V stiku z vodo se sprošča strupen, zelo lahko vnetljiv plin:  
Etilen oksid je toksičen z vdihavanjem LD50 pri 330 mg/kg.

dioksan: Uporablja se v mnogih KI, avtomobilskih hladilnih tekočinah in sredstvih za penjenje;

Pri zaužitju lahko povzroči zaspanost, glavobol in slabost - ne sme se izzivati bruhanja, ampak je potrebno usta izprati z vodo, spiti kozarec vode ter takoj poiskati zdravniško pomoč.

Pri vdihovanju lahko tekočina povzroči zbadanje v dihalih.

**52. Opiši toksikološki profil derivatov kafe kot UV filtrov.**

Prehajajo v sistemski obtok, so endokrini motilci, saj delujejo močno estrogeno. Povzročajo reproduktivno in razvojno toksičnost.

**53. Titanov dioksid in nevarnost za zdravje.**

Spada v razred 2B - možen kancerogen. Njegova penetracija je odvisna od same formulacije. Če preide v kožo, povzroči nastanek ROS. Je citotoksičen in genotoksičen.

(zaradi delovanja ROS na mitohondrij → celična smrt)

**54. Razvrsti topila po naraščajoči toksičnosti od 1-4, glede na MDK:**

1=diklorometan, 2=kloroform, 3=toluen, 4=benzene

**55. Vloga citokromskih encimskih sistemov (za obkrožit):**

najpomembnejša vloga pri nastajanju (reaktivnih) metabolitov

**56. Zakaj je uporaba diklorometana v nekem industrijskem obratu bolj varna kot uporaba tetraklorometana?**

Diklorometan je slabše topen v lipidih (bolj polaren), ima nižje vrelišče, je bolj hlapna in manjšo molekulsko maso. Je boljše topilo,

Tetraklorometan pa uničuje ozonski plašč, je toplogredni plin

**57. Zakaj so organofosforni insekticidi bolj škodljivi za človeka?**

Inhibirajo encim AchE, ki inhibirajo prenos živčnih impulzov.

**58. Toluen, zakaj ga je v industriji bolje uporabljati kot benzen.**

**Na katere organe benzen deluje toksično?**

Ker je toluen manj toksičen kot benzen, poleg tega je benzen znana kancerogena snov, toluen ima pa zelo nizek kancerogeni potencial.

Toksično deluje na kostni mozeg.

## TOKSIKOLOGIJA – odgovori na vprašanja iz ppt

### TOKSIKOLOGIJA

#### V literaturi poiščite najbolj odmevne zastrupitve z različnimi snovmi!

- |  |                                 |
|--|---------------------------------|
| • Sokrat   | - pegasti mišnjak               |
| • Politik Viktor Juščenko                        | - dioksin                       |
| • Nigerijci v rudniku                            | - svinec                        |
| • Bolezen Minamata                               | - živo srebro                   |
| • Pomor čebel                                    | - klotianidinom, nikotin        |
| • Meso krav                                      | - aflatoksin                    |
| • Menjava topila pri protibakterijskemu zdravilu | - sulfanilamid: dietilen glikol |
| • Zdravilo za pomirjanje pri nosečnicah          | - talidomid                     |

### Kateri so najpomembnejši faktorji, ki vplivajo na toksičnost snovi?

- **fiz-kem** lastnosti snovi (toksoforne skupine – elektrofilnost, reaktivnost ...)
- **biološki faktorji** (interakcije v organizmu, tvorba reaktivnih presnovkov)
- **odmerek** (c, količina)
- **način in trajanje** izpostavljenosti
- ...

### Zakaj je prihajalo in še prihaja do zastrupitve z različnimi snovmi?

Zaradi: neinformiranosti, pomote, nepazljivosti, nepoznavanja snovi, naklepnega umora, samomora ..

### Navedite, katere snovi so najmočnejši naravni in sintezni strupi!

Naravni: botulinus toksin, tetanospazmin, palitoksin, difteria toksin, aflatoksin.. ...

Sintezni: TCDD (dioksin), sarin, paration, Na-cianid, DDT ...

+ polonij, arzen, živo srebro ...

Principles of Biochemical toxicology poglavji 1,2

## VREDNOTENJE TOKSIČNOSTI SNOVI

### 1. Katere toksikološke parametre bi morali določiti za oceno meje varne uporabe snovi?

MoS=meja varne uporabe. Potrebujemo NOAEL in SED.

### 2. Katere toksikološke teste bi morali uporabiti za določitev parametrov za oceno varne uporabe snovi?

Teste akutne toksičnosti za določitev LD50 IN LC50.

Teste toksičnosti pri ponovljivih odmerkih za NOAEL IN LOAEL.

### 3. Zakaj je pomembno ocenjevanje varne uporabe snovi in kakšna regulativa je s tem povezana?

Zato, da ne pride do škodljivih učinkov za zdravje ljudi in ostalih organizmov, ter do neželenih vplivov na okolje. S tem je povezana uredba Evropskega parlamenta in Sveta Evrope - smernice REACH (uredba o registraciji, ocenjevanju, dovoljevanju in omejevanju kemikalij)

### 4. Kako je definiran ADI in za oceno uporabe katerih snovi ga uporabljamo?

**ADI** ali *acceptable daily intake* je največji dnevno sprejemljiv vnos/sprejemljiva dnevna doza neke snovi, pri kateri ne pride do neželenih učinkov (mg/kg TT).

Običajno se nanaša na aditive v hrani (snovi, namenoma dodane hrani).

### 5. Naloga

Učinke izpostavljenosti biocidu so določali s kronično študijo na podganah. Ugotovili so, da ima biocid nefrotoksično delovanje. NOAEL vrednost je znašala 4 mg/kg/dan, LOAEL vrednost pa 8 mg/kg/dan. V študiji je bil biocid apliciran peroralno, biološka uporabnost pa je bila 85%. Potencialna dermalna izpostavljenost pri ljudeh je 80 mg/biocida na dan, dermalna absorpcija pri ljudeh pa je 1,5%. S pomočjo AEL pristopa opredeli tveganje biocida za zdravje ljudi (povprečna telesna teža je 60 kg, povprečna površina telesa pa je 1,6 m<sup>2</sup>).



RCR = 0,59 < 1...TVEGANJE NE OBSTAJA, JE KONTROLIRANO

Literatura: Principles of Biochemical toxicology, poglavje 2 Spletne strani ICH, ECHA, OECD, EMA, FDA

## FAKTORJI, KI VPLIVAJO NA TOKSIČNOST SNOVI

### 1. Kateri so najpomembnejši faktorji, ki vplivajo na toksičnost snovi?

- **način izpostavitve** (peroralno, perkutano, z inhalacijo)
- **fiz-kem last.** (lipofilnost, velikost, kem. struktura, reaktivnost, kislost/bazičnost, kiralnost ...)
- **biološki faktorji** ( vrsta, spol, genetske last.; starost, biološki ritem, stres, prehrana, encimska indukcija/inhibicija, bolezni ...)

### 2. Zakaj je način izpostavitve pomemben za razumevanje toksičnosti snovi?

Zaradi različne encimske sestave tkiv in razlik v transportnih sistemih glede na tkiva. Sistem se različno odzove ob izpostavitvi na razl. mestih (razl. ADME - absorbcija, distribucija, metabolizem, eliminacija). Snovi so lahko bolj toksične ob nekem načinu vnosa, v primerjavi z drugimi...

Načini izpostavitve:

- perkutano (dermalno)
- z inhalacijo
- per os (peroralno)
- intravensko
- intramuskularno, subkutano ...

### 3. Zakaj so genetske razlike znotraj vrste vzrok za različen odgovor na vneseno snov. Navedite primer!

Zaradi razlik v encimski sestavi in aktivnosti – npr. nekateri presnavljajo laktozo, drugi pa ne ...

+Razlike:

- fiziološko stanje (spol, starost)
- genetski polimorfizem → vpliv na metabolizem (encimi ...)
- razlike v prehrani, izpostavljenosti snovem (indukcija, inhibicija encimov)
- obolenja (diabetes, vnetja)
- stres, cirkardialni ritem

#### 4. Zakaj je pomembno poznavanje spojin, ki inducirajo ali zavirajo encime v povezavi z razlago toksičnosti spojin?

Zato, ker lahko pride ob kombinaciji s toksično snovjo (TS) do večje/manjše presnove snovi, s tem pa do večje/manjše toksičnosti.

indukcija metabolizma + TS (netoks. presnovek) □ zmanjšanje toksičnosti  
indukcija m. + TS (toks. presnovek) □ večja toksičnost  
inhibicija m. + TS (toks. presnovek) □ manjša toksičnost \*  
inhibicija m. + TS (netoks. presnovek) □ večja toks.

\* toksični presnovek nastaja počasneje, se sproti lahko izloča

Npr. paracetamol – toksičen je presnovek, zato ob povečani aktivnosti encimov (alkoholiki, indukcija) pride do večje toksičnosti, saj toksičen presnovek hitreje nastaja, se nakopiči, se ne more lepo sproti odvajati iz organizma in poškoduje organizem.

Literatura: Introduction to Toxicology, 49-53

### REAKTIVNI PRESNOVKI IN TOKSIČNOST

#### 1. REAKTIVNI ELEKTROFILI/POSLEDICE

#### 2. RADIKALI/POSLEDICE POSLEDICE OKSIDATIVNEGA STRESA

#### 1. Na osnovi metabolične pretvorbe tetrakloroogljika (CCl<sub>4</sub>) razložite, zakaj povzroča lipidno peroksidacijo in kakšna je posledica za celice?

- TCM vstopa v organizem skozi dihala, se predvsem v jetrih pod vplivom encima Cyp 2E1 (citokrom) prevori do triklorometilnega radikala (CCl<sub>3</sub>·), ki se pod aerobnimi pogoji pretvori do triklorometilperoksilnega radikala, ki je zelo reaktiven. Kovalentno se veže na lipide (nenasičene MK v membrani hepatocitov) in pride do nastanka ROS (peroksilni radikal) in lipidne peroksidacije. To vodi do spremembe v homeostazi Ca<sup>2+</sup> v celici, kar lahko vodi v apoptozo celic.

- Tetrakloroogljik = tetraklorometan = TCM je hlapna tekočina, težja od zraka, ki v organizem vstopi z inhalacijo (običajno). Podvržen je predvsem metabolizmu v jetrih. Pri nižjih koncentracijah je pomemben encim Cyp 2E1, pri višjih pa Cyp 3A. Izoencim (običajno Cyp 2E1) katalizira reduktivno deklorinacijo TCM, pri tem nastane triklorometilni radikal (CCl<sub>3</sub>·), ki se pod

**ANAEROBNIMI POGOJI:** veže na proteine, lipide, reagira z vodikom (nastane kloroform), dimerizira

do heksakloroetana, se naprej reducira do CO.

**AEROBNI POGOJI:** reagira s O<sub>2</sub>, tvori triklorometilperoksilni radikal (CCl<sub>3</sub>-OO·). Ta je zelo reaktiven –

začne lipidno peroksidacijo ali naprej reagira do fosgena (COCl<sub>2</sub>), ki se nato s

hidrolitično deklorinacijo pretvori v CO<sub>2</sub>.

**Škodljivi presnovki:** ROS, fosgen, diklorokarben

#### 2. Na osnovi poznanih encimskih reakcij razložite, zakaj je alkohol toksičen za celice?

- etanol + ADH □ acetaldehid + ADHL □ očetna kislina/acetat (pH)

Etanol se v citosolu hepatocitov z ADH pretvori do acetaldehida. Pri tem pride do povečane konc. reducirane oblike – NADH. Enako tudi nato v mitohondriju, pri pretvorbi acetaldehida z ADHL do očetne kisline oz. acetata (odv. od pH).

Ob izpostavljenosti ↑c etanola pride do reakcije po drugi poti – MEOS s Cyp2E1.

- Alkohol je toksičen zato, ker:

- **moti Krebsov cikel** (ciklus trikarboksilnih kislin), **oksidacijo maščob** (zaradi zmanjšanja oksidirane oblike NAD<sup>+</sup>, povečanja reducirane NADH oblike), **presnovo AK**,
- **inhibira glukoneogenezo** (vodi v hipoglikemijo),
- vodi do tvorbe **ketonskih teles**,
- povečanja **c piruvata** in **oksalooacetata, glicerola** in **laktata** (acidoza).
- Glavni metabolit je acetaldehid, ki povzroča **peroksidacijo maščob** in **nekrozo hepatocitov**, kar pripelje do **fibroze**.

ADH = alkoholna dehidrogenaza

ADHL = aldehidna dehidrogenaza

MEOS = mikrosomalni etanol-oksidirajoči sistem

### 3. Kateri encimski sistemi so najpomembnejši za nastajanje reaktivnih presnovkov!

CYP, MP, PHS (citokromi, metaloproteinaze in prostaglandin H sintaze)

### 4. Zakaj je heksan nevrotoksičen?

n-heksan je alifatski ogljikovodik, ki povzroča periferno nevropatijo (poškodbo živčnih vlaken, ovojnice na periferiji).

Heksan pod vplivom CYP sistema oksidira do 2-heksanola, ki se z ADH pretvori v 2-heksanon in nato s CYP in ADH pride do enakih reakcij še simetrično na drugem C atomu. Nastane 2,5-heksandion, ki je elektrofilen, reagira z nukleofili – z mielinom v živčni obojnici (lizin), nastane imin. Ta kondenzira do pirolnega derivata (dimetil pirolil derivat), pride do proteinskega adukta(?), avtooksidacije, prečnega premreževanja proteinov in s tem do periferne nevropatije. Razlog je, da tako spremeni mielinsko obojnico, da ta ne more več prenašati signala.

### 5. Zakaj je benzen nevrotoksičen?

Benzen je lipofilna snov, deluje kot anestetik. Prehaja v kri in zaradi lipofilnost prek krvno-možganske pregrade ter se v možganih lahko tudi akumulira. Zato pride do okvar CŽS in simptomov, kot so: bledica, omotica, rdečica, lahko dispneja, stiskanje v prsih, glavobol, slabost, bruhanje, opotekanje, zaspanost, izguba zavesti, delirij, euforija, koma, smrt. (odv. od c)

Predvidevajo da gre za direkten učinek, ki ni povezan z metaboliti benzena. Vplivi se pokažejo pri izpostavljenosti nad 100ppm.

Literatura: Principles of Biochemical toxicology poglavje 5

## VREDNOTENJE TOKSIČNOSTI SNOVI

## 1. Katere toksikološke parametre bi morali določiti za oceno meje varne uporabe snovi?

LD50, LC50, NOAEL, LOAEL, TLV, BMD, HT25, LTCR, MoS, SED

- toksikokinetika (ADME)
- akutna toksičnost (LD50)
- iritacija/korozija (TER, Episkin)
- senzitivizacija (edem, eritem, rdečica; LLNA, GPMT, Buehler test)
- subkronične študije toksičnosti
- kronična toksičnost (NOAEL, LOAEL)
- karcinogenost (genotoksična/negenotoksična)
- mutagenost/genotoksičnost
- teratogenost/reproduktivna toksičnost

## 2. Katere toksikološke teste bi morali uporabiti za določitev parametrov za oceno varne uporabe snovi?

- LD50 (ATC, FDM, UDP; smernice OECD + in vitro, fiz.kem., živalske študije)
- LC50 (živalske študije)
- NOAEL (28 – 90 dnevna študija – kronična študija; živali - glodalci)
- LOAEL (enako?)
- SED (testi količine in površine nanosa, št. Aplikacij, meritve TT)
- MoS (določitev NOAEL, BMD, SED)
- ADME (in vitro, ex vivo, človeške/živalske študije, fiz.kem.parametri)
- iritacija/korozija (in vitro: TER, Episkin + človeške/živalske študije, in vitro)
- senzitivizacija indukcija, elicitacija (in vivo: LLNA, GPMT, Buehler test; 2 fazi testov:
- karcinogenost (študije na ljudeh, živalih, bakterijah)
- genotoksičnost (bakterije – Amesov test)
- reproduktivna toksičnost (ljudje – epidemiološko, prospektivno; živali – teratološka študija, 2-generacijska študija, reproduktivni/develop screening test...)

**ATC** = acute toxic dose method

**FDM** = fixed dose method

**UDP** = up and down procedure

**Episkin** = rekonstruiran človeški epidermis

**LLNA** = indukcija primarne proliferacije limfocitov v limfnih vozlih (> 3 je alergen)

**GPMT** = guinea pig maximization test, potenciranje senzitivizacije z adjuvansi (FCA), intradermalna injekcija (nad 30% je alergen)

**Buehler test** = brez adjuvansa, topikalna aplikacija (nad 15% je alergen)

**BMD** = spodnja meja statistične zanesljivosti odmerka, ki vodi do majhnega povečanja učinkov v primerjavi s kontrolno vrednostjo

**T25** = dozni deskriptor, kronični odmerek, ki povzroča pri 25% osebkih določene živalske vrste tumorje specifičnega tkiva v njihovi standardni življenjski dobi (**HT25** = za ljudi)

### **3. Zakaj je pomembno ocenjevanje varne uporabe snovi in kakšna regulativa je s tem povezana?**

Zato, da pravilno informiramo uporabnike glede uporabe (način, pogostnost...), da zagotovimo varnost izdelka tudi v široki uporabi, predvidimo in preprečimo neželene učinke, napačno uporabo...

Regulativa: Uredba 1223/2009 EU in REACH; za testiranja pa OECD, ECVAM (alternativne metode, 3R)

### **4. Kako je definiran ADI in za oceno uporabe katerih snovi ga uporabljamo?**

ADI (acceptable daily intake) je tista dnevna doza namerno dodanih snovi v hrani (aditivov), ki je varna in ne povzroča signifikantnih neželenih učinkov ob vsakdanji uporabi, celo življenje.

### **5. Učinke izpostavljenosti biocidu so določali s kronično študijo na podganah.**

**Ugotovili so, da ima biocid nefrotoksično delovanje. NOAEL vrednost je znašala 4 mg/kg/dan,**

**LOAEL vrednost pa 8 mg/kg/dan. V študiji je bil biocid apliciran peroralno, biološka uporabnost pa je bila 85%. Potencialna dermalna izpostavljenost pri ljudeh je 80 mg/biocida na dan, dermalna absorpcija pri ljudeh pa je 1,5%. S pomočjo AEL pristopa opredeli tveganje biocida za zdravje ljudi (povprečna telesna teža je 60 kg, povprečna površina telesa pa je 1,6 m<sup>2</sup>).**

Literatura: Principles of Biochemical toxicology, poglavje 2  
Spletne strani ICH, ECHA, OECD, EMA, FDA

## **GENOTOKSICNOST/KANCEROGENOST SNOVI**

### **1. Kateri del UV sevanja najbolj poškoduje DNA?**

UVB (največje spremembe bi povzročal UVC, a ga zadrži ozon).

UVA prodira globlje

## 2. Katere kemikalije povzročajo pretežno depurinacijo in katere točkovne mutacije?

Kemikalije, ki povzročajo **depurinacijo**: estrogen kinoni

Tvorba substituiranih N7- gvaninov, N3 in 7-adeninov → nestabilni produkti → depurinacija

Kemikalije, ki povzročajo **točkovne mutacije**: oksidirani gvanin

Posledica lahko tudi prekinitev verige. Izguba A ali G

## 3. Kakšna je vloga inhibitorjev apoptoze pri kancerogenezi?

Če je na tem proteinu sprememba (tumor supresorski protein) - apoptoza ne bo funkcionirala in taka celica ne bo prepoznavna kot spremenjena celica, ki bi jo moral sistem uničiti - nevarna in ne bo propadla (bo nesmrtna).

## 4. Poiščite vsaj 4 različne učinkovine, ki so kancerogene za človeka in ugotovite zakaj!

Aflatoksin → kovalentna vezava z DNA

2-naftilamin → nitrenijev ion → kovalentna vezava z DNA - rak na mehurju

8-metoksipsoralen s timidinom - interagira z DNA

Dimetilsulfat - direktno interagira z DNA

Benz(a)piren - z metabolično reakcijo se spremeni v karcinogeno snov

Dimetil sulfat- alkilirajoča kemikalija - direktno interagira z DNA

Literatura: Principles of Biochemical toxicology poglavje 6, primeri iz poglavja 7

## IMUNOTOKSIČNOST SNOVI

### 1. Bili smo večkrat izpostavljeni kemikaliji, ki je po metabolični aktivaciji sposobna tvorbe ROS. Razložite, kako lahko taka kemikalija povzroči neželene imunske reakcije!

ROS reagirajo z DNA matičnih celic kostnega mozga - nastajanje nepravilnih celic imunskega sistema - neželene imunske reakcije.

### 2. Poiščite 3 spojine v različnih izdelkih, ki povzročajo kontaktni dermatitis!

Linalol, limonen, benzil alkohol, geraniol, citronellal

### 3. Kako UV žarki vplivajo na imunski sistem?

Imunosupresivno delovanje na koži in tudi sistemsko. Učinek imajo na DNA, lipidno peroksidacijo membran. Možnost razvoja kožnega raka.

### 4. Zakaj je lahko halotan imunotoksičen?

Halotan lahko povzroča preobčutljivostno reakcijo tipa 2 ali 3?

Je plin, anestetik. Povzroča poškodbe jeter, zaradi imunotoksične reakcija. Ab reagirajo s presnovki (ROS) halotana v jetrih (trifluoroacetilirani proteini).

Halotan tako spremeni proteine jetrnih celic, te postanejo telesu tuje snovi, zato jih limfociti T prepoznajo kot tuje in nanje reagirajo- pride do lize celic in posledično do hepatitisa.

## 5. Zakaj je pomembno ravnovesje med Th1 in Th2?

Če se ravnovesje podre, zbolimo za avtoimuno boleznijo (preveč Th1) ali za rakom (preveč Th2).

Literatura: Principles of Biochemical toxicology poglavje 6, primeri poglavje 7

## HEPATOTOKSICNE/NEFROTOKSICNE SNOVI

### 1. Zakaj so jetra najpogosteje organ, kjer povzročajo spojine toksične učinke?

- ker **filtrirajo vso kri** iz telesa - jetrna arterija, vena porte(=spodnja telesna obvodnica).
- ker so **gosto** premežena s **kapilarami** - snovi dostopajo do skoraj vseh celic.
- ker so **močno metabolično aktivna** - presnavljajo toksične snovi ter nekatere netoksične snovi, ki imajo toksične metabolite

**2. Kateri od halogeniranih alifatskih ogljikovodikov kloroform, tetraklorometan ali diklorometan je po IARC klasifikaciji uvrščen kot najbolj karcinogen za človeka? diklorometan (2A) > kloroform (2B), tetraklorometan (2B)**

### 4. Zakaj je etilenglikol bolj toksičen kot glicerol?

Etilen glikol se pretvori v oksalat ali pa glikolaldehid- pride do metabolične acidoze ali pa do akutne tubularne nekroze. Pri glicerolu pa ni škodljivih presnovkov (glukoza).

Reaktivna presnovka etilenglikola sta oksalat in glikoaldehid, ki inhibirata oksidativno fosforilacijo, dihalno verigo, metabolizem glukoze, sintezo proteinov in NK, inhibirata metabolizem serotonina v ČŽS. Pojavi se tudi metabolična acidoza. Glicerol se presnovi v glukozo, ki nima elektrofilnih lastnosti.

### 5. Razložite, na katere sisteme vpliva etanol škodljivo!

Živčni sistem, GIT, reprodukcijski sistem, ledvica, kardiovaskularni sistem.

### 6. Zakaj je paracetamol hepatotoksičen in nefrotoksičen?

Paracetamol se presnavlja v jetrih in izloča z ledvicami. Del paracetamola se metabolizira s CYP do reaktivnih metabolitov, ki okvarijo jetra, prav tako ledvica. Ledvica se lahko okvarijo zaradi prevelike količine paracetamola, ki se ne more izločiti.

Literatura: Principles of biochemical toxicology, strani 308-335. Principles of clinical toxicology, 75-88

## TOKSIKOLOGIJA PRI OCENI TVEGANJA KEMIKALIJ

### TOKSIČNOST IZBRANIH ONESNAŽIL IN ADITIVOV

#### 1. Zakaj obravnavamo učinek spojin na endokrini sistem kot neželeni učinek?

Ker spreminjanje hormonskega ravnovesja privede do posledic za razvoj in zdravje ljudi.

Vnos takih snovi ni dovolj kontroliran, da bi bil varen in lahko pripelje do neželenih posledic – estrogeni: rak na dojki, materničnem vratu, rast prsi pri moških, zmanjšanje testisov idr.

## 2. Katere receptorske sisteme modulira BPA?

Receptorje AR, AhR, glukokortikoidne receptorje, estrogenskim podobne receptorje gama

## 3. Opredelite, kako varni sladili sta aspartam in saharin!

Aspartam V telesu se metabolizira – nastanek metanol, fenilalanin, aspartat (nastajanje toksičnega formaldehida, nevarnosti pri fenilketonuriji, poškodbe možgan)

Saharin se ne metabolizira. Povzroča nastanek tumorja na mehurju pri podganah (pri ljudeh niso dokazali povezave)

## 4. Kakšni so toksični učinki azo barvil in zakaj do njih pride?

Poznana je kancerogenost aromatskih aminov, zaradi nastanka reaktivnih intermediatov.

## 5. Na primeru tartrazina razložite toksične učinke azo barvi!

Tartrazin povzroča preobčutljivostne reakcije, poslabšanje astme, urtikarijo, rinitis, navzkrižne reakcije z drugimi barvili, naj bi vplival tudi na hiperaktivnost otrok.

## BENZEN

Vnos benzena v organizem je v glavnem preko zraka (zlasti kajenje cigaret) in hrane (primarno v živilu, aditivi), vnos preko vode je manj pomemben.

Po zaužitju se iz prebavil absorbira 100 %, iz vdihanega zraka 30 – 50 % ter nekaj skozi kožo. Porazdeli se po celotnem telesu, ne glede na pot vnosa. Večinoma se presnovi v fenol v jetrih in kostnem mozgu. Akutno, v višjih koncentracijah ima narkotični učinek.

### SEMINARJI 2014

59. Zakaj morajo biti delci smukca v praškasti obliki izdelkov veliki nad 5µm?

60. Kakšne pogoje mora izpolnjevati smukec, da je lahko del KI?



61. Kakšna je dovoljena konc. trietanolamina v KI in kakšna je njegova toksičnost?

Omejitev:

Je baza, povzročča kolikvacijski tip nekroze (utekočinjenje/uničenje celične membrane), nastane globoka opekline.

62. Toksičnost antrakinonov pri peroralni in dermalni uporabi!

63. Zakaj naj bi aluminijev klorohidrat domnevno povzročal raka na dojkah?

Kakšna je najvišja dovoljena konc. Al-klorohidrata v antiperspirantih?

15 - 25 %

64. Kako delujejo antiperspiranti na osnovi aluminijevih soli?

Začasno zamašijo izvodila ekrinih žlez s tvorbo gela iz aluminijevega hidroksida. S tem zmanjšajo izločanje znoja skozi izvodila žlez pod pazduho. Neprijeten vonj je zmanjšan zaradi ↓ količine vlage in posledično ↓ št. MO, ki so odgovorni za neprijeten vonj. Z zmanjšanjem vlage je tudi slabše razporejanje oz. raztapljanje apokrinega izločka in neprijetnega vonja pod pazduho.

65. Kako se absorbira aluminij v telo? Kateri način absorpcije je najnevarnejši? Zakaj?

Al se absorbira skozi kožo, peroralno ali inhalacijsko. Najnevarnejši način absorpcije je peroralno, saj ima tako Al največ možnosti, da se absorbira v prebavnem traktu, pojavijo pa se tudi iritacije v želodcu in ustih.

66. Kakšna je največja dovoljena vsebnost Al v antiperspirantih?

15 - 25%.

67. Kakšna je vloga dietilen glikola (DEG) v samoporjavitveni kremi?

Dišava, topilo ter sredstvo za uravnavanje viskoznosti.

68. Pri katerih KI je DEG že prepovedan in zakaj?

V KI za nego zob in ustne votline, ker pride pri peroralni uporabi do večje absorpcije in posledično do večje toksičnosti.

69. Kje se lahko DEG pojavlja kot nečistota?

V glicerolu ali polietilen glikolu.

70. Kakšna je problematika toksičnosti snovi mineralnega izvora, kot je npr. smukec?

Potrebno jih je očistiti, da ne vsebujejo nečistot (npr. azbest). Problem je tudi velikost decev, ker so ti tako majhni, da prehajajo tkiva.

71. Kje so dokazali, da prehajanje smukca v tkivo zvišuje možnost nastanka raka?

To so dokazali za raka jajčnikov žensk, ki so smukec nanašale na intimne predele.

72. Katere težave lahko povzroči nenamerno ali dolgotrajno vdihovanje smukca, še posebej pri otrocih?

Oteženo dihanje, uhajanje urina, vnetje ušes, očes, grla, kašelj, diareja, bruhanje,

nizek krvni pritisk, bolečine v pljučih, hitro in plitvo dihanje, omotičnost, vročina, modra obarvanost kože, ustnic in nohtov.

**73. Kakšna je vloga dietil ftalata v KI?**

Uporablja se kot topilo ali vehikel v parfumih, lahko tudi kot alkoholni denaturant.

**74. Katere vrste toksičnosti je v študijah izkazoval dietil ftalat?**

Pri reproduktivni toksičnosti je vplival na gibljivost spermijev.

**75. Kako poteka metabolizem dietil ftalata?**

Hidroliza do monoetil ftalata poteka v prebavnem traktu po peroralnem zaužitju oz. v ledvicah in jetrih po sistemski izpostavitvi.

dietilftalat → monoetil ftalat (peroralno: prebavni trakt)  
(sistemska izpostavljenost: jetra, ledvica)

**76. Kakšna je vloga homosalata in v katerih KI se predvsem uporablja?**

Organski, kemijski UVB filter, ki je zelo pogost v KI za zaščito pred soncem.

**77. Kakšna je max. dovoljena konc. homosalata v KI in za katere oblike KI to ne velja?**

10% m/m, za aerosole ne velja, saj študije inhalacijske toksičnosti niso bile izvedene.

**78. Zakaj je homosalat manj primeren v KI za otroke, kljub temu da velja za varnega?**

Ker naj bi imel blago endokrino delovanje.

**79. Kakšna je vloga fluoridnih ionov v zobnih pastah in kako delujejo?**

So KAS za preprečevanje nastanka zobne gnilobe (kariesa). Delujejo tako, da inhibirajo demineralizacijo zob, pospešijo remineralizacijo in inhibirajo bakterije v zobnem plaku.

**80. Kakšna je največja dovoljena konc. fluorida v zobnih pastah?**

0,15% (kot F-) oz 1500 ppm; v zmesih z drugimi fluorovimi spojinami.

**81. Kakšna je glavna pot izločanja fluoridov?**

Skozi ledvice. Okrog 50% se ha izloči z urinom. Manjše količine se lahko izločajo z blatom in potom.

**82. Kako se vloga tioglikolne kisline in njene soli razlikuje v depilacijskih KI in Ki za trajno kodranje las?**

V obeh primerih se uporabljata za cepitev disulfidnih vezi med cisteini v keratinu. Razlika je v nadaljnjem obravnavanju dlake/lasu. V depilacijskih KI dlako po cepitvi S-S med cisteini samo še odstranimo s površine kože, pri kodranju las pa po cepitvi S-S vezi lase naprej tretiramo z oksidantom (ta je prisoten v 2. losjonu, reducent oz. tioglikolna kislina pa je v 1.), ki ponovno vzpostavi S-S vezi med cisteini, a tokrat na drugih mestih.

**83. Ali je dovoljena uporaba tioglikolne kisline in njenih soli v KI za vihanje trepalnic? Klaj takšni izdelki povzročajo?**

100% tioglikolna kislina je jedka za oči, približno 10% raztopina pa oči samo draži. Glede na študije so KI za vihanje trepalnic dobro kompatibilni s človeško kožo in očesom, vendar pa se priporoča uporaba takšnih KI za profesionalno rabo (tukaj je dovoljena konc. do 11%).

**84. Kakšna je razlika med intraperitonealnim in intravenskim apliciranjem?**

Intraperitonealna aplikacija – snov se aplicira direktno v peritonealno votlino. Absorpcija je počasnejša kot pri intravenozni aplikaciji. Snovi, ki so aplicirane intraperitonealno gredo skozi jetrni metabolizem, preden pridejo v sistemsko cirkulacijo.

Pri intravenozni aplikaciji pa lahko damo snov akutno ali večkratno (kronično) tako, da pri tem snov ni podležena jetrnemu metabolizmu, ker se direktno aplicira v žile.

**85. Kako svinec prehaja v telo?**

Svinec v telo prehaja iz vode, hrane, zraka. V prebavilih iz hrane ali vode vsrkamo le okoli 10% svinca. Dosti učinkoviteje pa svinec vsrkamo iz zraka preko pljuč. Ker je svinec topen v maščobi, se zlahka absorbira tudi skozi kožo.

**86. Zakaj so otroci občutljivejši za zastrupitve s svincom?**

Otroci lahko vsrkajo do 5x več svinca kot odrasli, prav tako pa se njihov živčni sistem še razvija, medtem ko je pri odraslih že razvit.

**87. Zakaj šminke še vedno vsebujejo svinec, če je tako toksičen?**

Ker je konc. svinca v šminkah zelo majhna (pribl. 0,28µg) in tudi, če bi pojedli celo šminke, ta količina svinca ne bi vplivala na našo vsebnost svinca, saj smo mu vsakodnevno izpostavljeni z drugimi viri in je naša normalna konc. svinca v krvi mnogo višnja od konc. v šminki.

**88. Zakaj najdemo v KI sestavino retinil palmitat in ne vitamina A?**

Ker je retinil palmitat bolj stabilen in bolj lipofilen, zato bolje prehaja kožo.

**89. V katerem primeru so vitamin A in njegovi derivati kontraindicirani? Zakaj?**

Pri nosečnicah, ker lahko v telesu pride do kopičenja vitamina A, kar privede do previsokih konc. vit. A v telesu, kar je lahko toksično za razvijajoči se fetus (teratogenost).

**90. Zakaj je retinil palmitat še vedno dovoljen, če je dokazano fotokarcinogen pri miših?**

Ker so bile pri tej študiji uporabljene miši, ki imajo tanjši epidermis kot ljudje, kar pomeni, da UV žarki lažje in globlje prodirajo. Poleg tega so uporabljene miši naravno bolj občutljive za nastanek tumorjev.

**91. Zakaj je dovoljena najvišja konc. formaldehida v utrjevalcu za nohte 5% in ne le 0,2% kot v ostalih KI?**

Ker je formaldehid v tem KI nenadomestljiv in ker se ga skozi noht absorbira zelo malo.

92. Glede na to, da je formaldehid kancerogen, zakaj povzroča le rakava obolenja nosu, obnosnih votlin in žrela ter levkemijo, ne pa tudi ostalih rakavih obolenj?  
Ker je najbolj toksičen pri izpostavitvi z inhalacijo in prvi stik pri vdihu formaldehida so dihala, šele nato pride v krvni obtok in pri kronični izpostavljenosti povzroča levkemijo.
93. V katerih KI se še nahaja formaldehid?  
Laki za nohte, pamponi, geli za lase, nekatera mila, geli za tuširanje ...
94. Kakšna je najvišja dovoljena konc. parabenov v KI?  
Po Direktivi o KI je max. dovoljena konc. posameznega parabena v KI 0,4%, če pa gre za kombinacijo parabenov je skupna dovoljena konc. parabenov 0,8%
95. Kako dolžina alkilne verige parabenov in njena razvejanost vplivata na estrogenski potencial?  
Estrogenski potencial narašča z naraščajočo dolžino in razvejanostjo alkilne skupine parabena (metil < etil < propil < butil < izobutil)
96. Zakaj se v KI pogosteje srečamo kombinacijo razl. parabenov in redkeje samo 1 paraben?  
Ker delujejo sinergistično, če jih kombiniramo in je tako potrebna nižja konc., da dosežemo enako močan protimikrobni učinek.

#### ETERIČNO OLJE ČAJEVCA

97. Na katere zunanje dejavnike je občutljivo eterično olje čajevca?  
Predvsem na prisotnost kisika, pa tudi na izpostavljenost svetlobi in ↑ temperaturam.
98. Kakšne konc. et. olja čajevca lahko povzročajo iritacije?  
Dokazano je, da čisto olje čajevca in formulacije, ki vsebujejo 5% olja čajevca lahko povzročajo iritacijo kože. Glavna iritanta naj bi bila p-cimen in 1,8 cineol. Na iritacijo in senzibilizacijo močno vplivajo tudi produkti oksidacije (epoksidi, peroksidi).
99. Kaj so SPF podgane in zakaj na njih izvajamo študije?  
To so podgane brez specifičnih patogenov. Nimajo mikroflore na koži, v GI traktu in respiratornem traktu. So brez naravne imunosti, ker niso bile nikoli izpostavljene nobenim infekcijam. Študije na teh živalih zagotavljajo, da nobena bolezen ne vpliva na potek in rezultate študij.

#### ŠMINKA ZA USTNICE

100. Kakšna je najvišja dovoljena konc. sintetičnega fluorflogopita v šminkah?  
do 20%.
101. Ali je šminka za ustnice, ki vsebuje benzoil alkohol varna, kljub temu, da se je le-ta v nekaterih študijah izkazal za toksičnega? Na kaj je še potrebno paziti pri uporabi tovrstnih KI?  
Pri uporabi lahko pride do peroralnega vnosa. Koncentracije, uporabljene pri študijah,

so bile precej višje in najvišje dovoljene konc. benzilnega alkohola v šminki tako nizka, da je izdelek vseeno varen za uporabo.

**102. Zakaj izdelek sploh vsebuje konzervans, glede na to, da ne vsebuje vode?**

Vseeno obstaja možnost kontaminacije z MO, ker je šminka KI za ustnice in lahko po nanosu na njej ostane malo slike, zaradi česar je preventivno dodan konzervans.

**103. Katero topilo, bi lahko uporabili namesto toluena in zakaj?**

Butil acetat ali etil acetat – nista toksična.

**104. Kako poteka presnova toluena?**

Glavna presnovna pot toluena je hidroksilacija do benzilnega alkohola preko citokromov P450. Potem pride do pretvorbe benzilnega alkohola v benzaldehid. Benzaldehid se nato metabolizira do benzojske kisline z mitohondrijsko aldehyd dehidrogenazo-2 (ALDH-2), medtem ko se majhen odstotek metabolizira tudi s citosolno ALDH-1. Benzojska kislina se metabolizira bodisi v benzoil glukuronid ali hipurno kislino.

toluen --(CYP P450)--> benzilni alkohol ---> benzaldehid --(ALDH-2)--> benzojska kisl.

benzojska k. + glukuronska k.                      □ benzoil glukuronid  
benzojska k. + benzoil-CoA-sintaza   □ benzoil-CoA                      □ hipurna kisl.

Benzoil glukuronid nastane z reakcijo benzojske kisl. z glukuronsko kisl., ki predstavlja 10-20% izločanja benzojske kisline. Hipurna kisl. nastane iz benzojske k. v 2 korakih: 1. se pretvori v benzoil-CoA, z encimom benzoil-CoA-sintetaza, 2. benzoil-CoA se pretvori v hipurno kislino. Hipurna kisl. Je gl. presnovek toluena. Nastanek krezolov je nepomembna pot v presnovi toluena, saj se jih večina izloči v nespremenjeni obliki z urinom, vendar pa se nekateri p-krezoli in o-krezoli izločijo kot konjugat.

**105. Kaj je gl. tarča toksičnosti po dolgotrajni izpostavljenosti toluenu in kakšni so stranski učinki?**

Gl. tarča toksičnosti je SŽS. Posledice: akutno vdihovanje lahko povzroči sistemske učinke, kot so eforija, halucinacije, zaspanost, tresenje, oteženo dihanje, glavobol, slabost, Δ vida, otežen govor, mišične krče, omotico, izgubo koordinacije, komo in v hudih primerih tudi smrt. Izpostavljenost toluenu lahko povzroči dolgoročne, kronične škodljive učinke na CŽS, kot so zmanjšana sposobnost mišljenja, spomin, izguba sluha in barva slepota.

**106. Vpliv triklosana na ščitnične hormone?**

Zaradi zmanjšanega izločanja ščitničnih hormonov (tiroksina) pride do hipotiroidizma. Simptomi: netoleranca mraza – mrazenje, ↓ živčno-mišična vzdražnost, utrujenost, oslabelelost, oslabele mišice.

**107. Zakaj je metiltriklosan potencialno bolj toksičen od triklosana?**

Metil-triklosan je bolj stabilen in lipofilen, zato predstavlja večje tveganje kopičenja v organizmu – v jetrih in maščobnem tkivu.

108. Kako deluje triklosan?

Deluje kot biocid, saj se veže na membrane tarčnih bakterijskih celic in tam zavre sintezo MK.

## ŠAMPON PROTI PRHLJAJU

109. Kakšna je vloga cinkovega piritiona v šamponih za lase in kakšne so dovoljene konc. v KI proti prhljaju?

Zn-piriton se v šamponih za lase uporablja kot protiglivično sredstvo oz. kot KAS proti prhljaju. V teh izdelkih (proti prhljaju) je dovoljen v konc. do 1%.

110. S katerimi KAS bi lahko nadomestili Zn-piriton v šamponih?

Selenov disulfid, pirokton olamin, ciklopiroks, katran črnega premoga, keratolitiki (žveplo, salicilna kislina)

111. Zakaj se Zn-piriton ne sme vgrajevati v KI za nego zob in ustne votline?

Ker je toksičen ob zaužitju, saj izzove bruhanje, zato ga ne vgrajujemo v KI kjer bi ga lahko pogoltnili.

112. Ali je za uporabo limonena v industriji primerna sinteza ali je bolj primerno pridobivanje iz naravnih virov?

Bolj primerno je pridobivanje iz naravnih virov, ker pri sintezi nastane racemna zmes, oba izomera nimata enakih lastnosti.

113. Kakšna je verjetnost, da bo limonen v koncentracijah, ki so višje od dovoljenih oz. predpisanih, povzročal nevšečnosti oz. alergijske reakcije?

Alergične reakcije se izzovejo pri 3% pacientov z dermatitisom oz. občutljivo kožo.

114. Kaj se zgodi z limonenom po tem, ko želimo KI zavreči, a je v ovojnini še prisotno nekaj KI. Je potrebna previdnost pri takem dejanju?

Limonen sicer ne predstavlja nevarnosti za okolje, saj je biorazgradljiv, je pa sporna njegova temperatura vnetišča, ki je zelo nizka (50°C). Takšen KI bi se lahko hitro vnel, zato ga raje zavržemo v smetnjak za nevarne odpadke.

115. Zakaj so fenoksietanol kljub temu, da je dražeč za oči, vgradili v ta KI (šampon in gel za prhanje za otroke), ki po vsej verjetnosti pride v stik z njimi?

Nerazredčen fenoksietanol je zelo dražeč, vendar je pri konc. 2,2% nedražeč. Z redčenjem se ta negativna lastnost zmanjšuje, saj je konc. po vsej verjetnosti manjša od 2,2%.

116. Kakšen je namen uporabe fenoksietanola v KI?

Uporablja se kot konzervans z ozkim spektrom delovanja in se pogosto uporablja v kombinaciji z drugimi konzervansi. Na seznamu Soil Association je bil odobren za uporabo v organskih KI.

117. Kje vse, razen v KI se uporablja natrijev benzoat kot konzervans? Kaj bi naj povzročal? V kaj se lahko metabolizira?

Ne, uporablja se lahko le v hrani, vendar so izrazili skrb, da naj bi povzročal

hiperaktivnost otrok, za kar sicer ni dovolj podatkov, da bi to trditev lahko potrdili. V študiji so uporabili natrijev benzoat v kombinaciji z nekaterimi barvili, vendar ni jasno ali je za to reakcijo otrok kriva ta spojina ali kombinacija vseh. Prav tako so ugotovili, da natrijev benzoat ob prisotnosti vitamina C podleže dekarboksilaciji in se pretvori v benzen, ki pa je znan kancerogen.

**118. Katere sestavine se uporabljajo namesto hidrokinona v KI za posvetlitev kože?**  
Lahko uporabimo kojično kislino, vitamin C, azelainsko kislino.

**119. Toksičnost hidrokinona? Kaj lahko povzroča?**  
Opremljen je bil kot mutagen in klastogen. Povzročča lahko eksogeno okronozo in pri uporabi hidrokinona postane koža bolj občutljiva na svetlobo.

**120. Uporaba hidrokinona?**  
Uporablja se v medicini, za zdravljenje melazme, pridobljene hipermelanoze in v KI kot depigmentacijsko sredstvo. Prav tako se uporablja v izdelavi antioksidantov in barvil ter kot stabilizator v barvah, lakih, pogonskih gorivih in oljih.

### IZPIT 2013

1. Izračunati mos iz podatkov za noael in izpostavljenost
2. Katere metode testiranja so že popolnoma nadomestili z alternativnimi metodami?  
Opisati metode za testiranje draženja kože.
3. 1,4-dioksan, kaj je, kje nastaja in kakšno nevarnost za zdravje predstavlja?
4. Opisati toksikološki profil derivatov kafeine kot UV-filtrov.
5. Titanov dioksid in nevarnost za zdravje.
6. Nekateri naravni barvilni (seminarji) in kakšno nevarnost za zdravje lahko predstavljajo?
7. Katere vrste primarnih intermediatov so najbolj nevarne za zdravje in zakaj?
8. Živosrebreni konzervansi, našteji, kje jih uporabljamo.

V glavnem je pa večina vprašanj sestavljenih iz ene spojine ali skupine spojin, ti moreš pa opisati njihov toksikološki profil oz. nevarnost za zdravje.