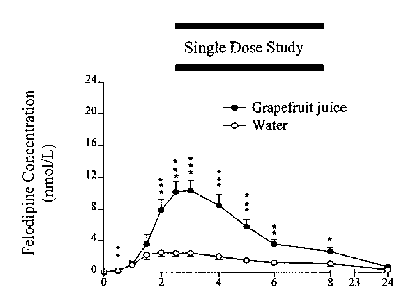
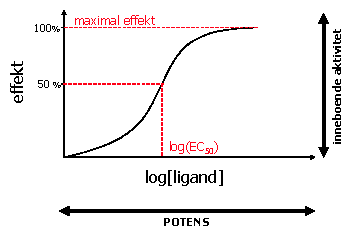
**Tenta – 141020**

1. ** I diagrammet ovan visas plasmakoncentrationen efter intag av 5 mg felodipin tillsammans med samtidigt intag av 250 ml grapefruktjuice alternativt 250 ml vatten. Förklara varför ytan under kurvan (AUC) för felodipin blir så mycket större vid samtidigt intag av grapefruktjuice. (2p)**

Grapefruktjuice innehåller ämnen (flavinoider) som hämmar CYP3A4 (i tarm och lever) vilket leder till kraftigt ökad biotillgänglighet pga. minskad 1:a passagemetabolism.

1. **Man kan dela in LM-biverkningar i två typer. Hur skiljer sig dessa LM-biverkningar åt? (2p)**

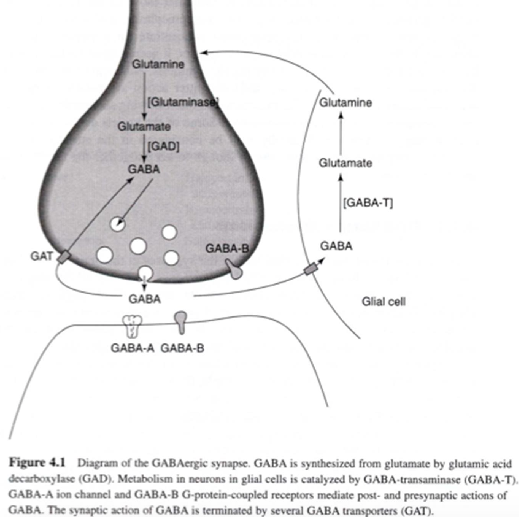
* Typ A:
  + Dosberoende, förutsägbar
* Typ B:
  + Dosoberoende, ej förutsägbar, kan involvera immunsystemet

****

1. **Förklara begreppen efficacy (inneboende aktivitet) och potens. (5p)**

* Efficacy: mått på effektens amplitud (y-axeln i dos-effektgraf)
  + (inneboende aktivitet) efficacy – inneboende förmågan av ett läkemedel att åstadkomma ett fysiologiskt svar
* Potens: mått på koncentration som krävs för att ex nå EC50 (x-axeln i dos-effektgraf).
  + Potens – ett mått för läkemedlets aktivitet, med avseende på den koncentrationen eller mängden som krävs för att åstadkomma en definerad effekt (t ex halvmaximal effekt)
  1. **Vilken (hur stor) inneboende aktivitet har en neutral antagonist, en full antagonist, en partiell agonist och en invers agonist?**
* Neutral antagonist – 0
* Full antagonist – 1
* Partiell agonist - >0 och <1
* Invers agonist - <0
  1. **Vad betyder pluridimensionell efficacy och vilket sort ligander anses ha en pluridimensionell efficacy?**

Partiska ligander som är agonister på samma receptor men inducerar olika signaleringsprofiler (ex β-arrestin vs. G-proteinsignalering)

1. ** Redogör för GABA-erg transmission med hjälp av en skiss (syntes, frisättning, eliminering, metabolism, receptorer). (5p)** 
   1. **Vilka är de viktigaste målproteinerna (targets) för farmakologisk påverkan av GABA-signalering? Ange två olika typer av LM som påverkar GABA-erg neurotransmission, förklara deras resp. verkningsmekanism och redogör för deras kliniska användning.**

* GABAA-receptor
  + Benzodiazepiner – allosteriska modulatorer av GABAA-receptor 🡪 ökat inflöde av Cl--joner vilket hyperpolariserar nervcellen.
  + Lorazepam, oxazepam, diazepam, clonazepam, alprazolam, chlordiazapoxid: ångest, lungnande (ataraktika)
  + Nitrazepam, flinitrazepam, triazolam, midazolam: sömnsvårigheter, kramplösande och muskelavslappnande; vid depression (ex lorazepam) tillsammans med SSRI
  + Oxazepam: alkoholmissbruk, delirium tremens
  + Barbiturater: pentobarbital; hexobarbital, tiopental – intravenös anestesi – används endast av sjukvårdspersonal med utbildning i anestesiologi.
* GABAB-receptor-agonist – baclofen – mot spasm vid MS, CP-behandling, alkoholism
* Epilepsi
  + Benzodiazapiner – clonazepam
  + GABA-transaminashämmare – vigabatrin
  + GABA-upptagshämmare – tiagabin

1. **Ange tre LM (grupper av LM) med olika verkningsmekanismer som används för farmakologisk behandling av bipolär sjukdom. (3p)**

* Litium
* Antipsykotika LM (quatiapine, olanzapine i kombination med fluoxetin)
* Antiepileptika

1. **Vilka olika typer av extrapyramidala biverkningar uppkommer när schizofrena patienter får typiska antipsykotika (neuroleptika)? Vilka biverkningar är mer associerade med atypiska antipsykotika (ex klozapin)? (3p)**

* EPS (dystoni, Parkinsonism, Tardiv dyskinesi, akatesi)
* Atypiska: Agranulocytos, viktökning

(0,5p för varje rätt symptom, finns även andra biverkningar)

1. **Ge exempel på tre olika preparat som används för att farmakologiskt behandla Parkinsons sjukdom och redogör i detalj för deras verkningsmekanism. (6p)**

* L-DOPA: förstadium till dopamin och ger efter enzymatisk konversion till dopamin ökat påslag på dopaminreceptorer via synaptisk transmission.
* Carbidopa/Benzerazid: perifer hämning av DOPA-dekarboxylas, vilket ökar den mängd L-DOPA som når hjärnan och bidrar på så sätt till ökad dopaminerg transmission.
* Entakapon: hämmare av COMT vilket ökar mängden L-DOPA som når CNS.
* Selegelin: MAO-B-hämmare, vilket hämmar central nedbrytning av dopamin.
* Bromokriptin/Parmipexol: stimulerar dopaminreceptorer direkt.

1. **Utöver opioider, NSAID, paracetamol och lokalanastetika, används ett antal andra LM/grupper av LM för att behandla smärta. Ange 4 sådana med principiellt skilda verkningsmekanismer. (2p)**

* Antidepressiva medel: särskilt vid kronisk neuropatisk smärta (ex amitriptylin)
* Antiepileptika: också särskilt vid kronisk neuropatisk smärta (ex gabapentin, pregabalin, carbamazepin)
* Migränmedel: triptaner (ex sumatriptan och zomitriptan) och ergotarminderivat endast vid migrän
* Cannabinoider: i Sverige endast vid behandling av MS-patienter.
* α2-agonister: (ex clonidin) – intrathekalt vid svår smärta.
* Capsaicin: topikalt vid neuropatisk smärta.

1. **Varför krävs höga halter (partialtryck) av lustgas jmf med andra narkosgaser för att få effekt? (1p)**

Låg fettlöslighet.

1. **I vilken ordning påverkas nedanstående modaliteter av (en ökande koncentration) lokalanestetika? (2p)**
   1. **Motorisk funktion, beröring, smärta, temperatur, djup beröring.**

Smärta > temperatur > beröring > djup beröring > motorisk funktion.

1. **Ange kortfattat verkningsmekanismen för mannitols diuretiska effekt. (2p) Ange också hur mannitol administreras (1p)**

Är en osmotiskt aktiv molekyl (monosackarid) som filtreras fritt i glomerulus men som inte kan resorberas. Det ges intravenöst.

1. **Ange en principiellt viktig likhet i verkningsmekanismerna för resiner resp. kolesterolsynteshämmare, som resulterar i en effektiv sänkning av S-LDL-kolesterol. (1p)**

Båda ger ökat hepatiskt uttryck av LDL-receptorer vilket leder till ökad clearance.

1. **Vilket enzym kan bryta ner ett blodkoagel? (1p)**

Plasmin.

1. **Vilken är det vanligaste administreringsvägen för insulin? (1p)**

Subkutan injektion.

1. **Vilka huvudsakliga användningsområden (indikationer) finns för kort- resp. långverkande nitrater vid stabil ischemisk hjärtsjukdom? Hur administreras kortverkande nitrater och varför? Beskriv och förklara mekanismer bakom både gynnsamma hemodynamiska effekter och biverkningar av nitrater. (6p)**

Indikationer (2p):

* Kortverkande nitrat: behovsmedicinering vid angina-anfall
* Långverkande nitrat: daglig dosering – anginaprofylax

Administration (2p):

* Kortverkande nitrat administreras subling/bucc: för att uppnå en snabb effekt, dessutom uttalad 1:a passage-effekt.

Effekter/bieffekter (2p):

* Framför allt venös vasodilatation (via NO) och minskning av preload ger minskat hjärtarbete och därmed minskat syrebehov i myokardiet.
* Arteriell vasodilatation vid högre doser kan ge huvudvärk, hypotension och reflexogen takykardi.

1. **Klargör kort för följande mikrobiologiska begrepp. (3p)**
   1. **Fimbriae:** Ett proteinutskott hos bakterier som förmedlar adhesion, ex till värdceller.
   2. **Biofilm:** En extracellulär massa som producerats av bakterier, och i vilken bakterier kan ligga skydda mot ex antibiotika.
   3. **Kapsid:** Virusets ”proteinskal” vilket täcker dess arvsmassa.
   4. **Vektor:** En organism som överför infektioner, ex fästingar, löss, myggor.
   5. **Värdtropism:** Vilken typ av värdorganism en mikrob kan infektera.
   6. **Zoonos:** En infektionssjukdom som sprids från djur från människa.
2. **Representanter för den normala mikrofloran kan ibland orsaka allvarliga infektioner. Hur kan en bakterie som i vanliga fall är harmlös eller t.o.m. nyttig orsaka sjukdom? Nämn två exempel på sådana bakteriearter. (3p)**

* Sammansättningen av den normala mikrobiologiska floran störs vid ex antibiotikabehandling – överväxt av annars ”stillsam” bakterie/svamp (ex. Cl. difficile/candida albicans)
* Bakterien hamnar på ”fel ställe”, ex från tarmen in i urinvägarna (ex UPEC)
* Skador/störningar i normala barriärer (trauma, sår, inflammation, immunsuppression)
* (teoretiskt: förvärv av virulensfaktorer via ex transduktion (difteri) – *finns flera andra exempel…*

1. ***Vibrio cholerae* och enterotoxigena *E. Coli* orsakar båda svåra diarréer. Beskriv hur dessa två patogener orsakar diarré (toxin, verkningsmekanism) och hur man behandlar patienter (vilken behandling samt kortfattat mekanismen för varför det fungerar). (4p)**

Det är två AB5-toxiner, CT och LT som båda är ADP-ribosyltransferaser vilket leder till aktivering av Gs-proteiner och ökning av intracellulärt cAMP. Detta leder till deaktivering av jonkanaler, framför allt CFTR, vilket leder till utsöndring av Cl-joner och därefter Na+ och vatten.

Behandling består av oral rehydration: sockersaltlösning. Detta fungerar eftersom upptag av Na+ är kopplat till glukosupptag i tarmen, vilket återställer saltupptag och därefter vattenupptag i cellerna.

1. **De obesläktade bakterierna *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* och vissa stammar av *Haemophilus influenzae* har en gemensam virulensfaktor, vilken? vilken medicinsk applikation har denna faktor? (2p)**

Den gemensamma virulensfaktorn är att de har en kapsel, och den medicinska applikationen är vaccin.

1. **Vilken bakterie orsakar kikhosta? Ange två virulensfunktioner hos denna bakterie. (2p)**

*Bordetella pertussis*.

* FHA
* Pertussistoxin m.fl.

Bordertella pertussis är en liten, Gramnegativ, aerob, stavformad bakterie. Spridningen sker genom utandningsluften. Den är strikt human och har en kapsel. Bakterien hindrar cilierna på epitelcellerna i nasopharynx att fungera som de ska, de slutar röra på sig. För att sedan skada cilierna så använder bakterien toxin som ex adenylatcyklastoxin och trachealt cytotoxin.

Virulensfaktorer är ex adhesiner som ex filamentöst hemaggglutinin (FHA), fimbriae och pertactin, vilket gör så att bakterien kan binda till epitelcellerna i nasopharynx.

1. **Förklara begreppet CNS (på svenska oftast KNS) i bakteriologin. Vad betyder förkortningen, vad står den gör och varför används den? (2p)**

*Coagulase Negative Staphylococci* (alt. KoagulasNegativa Staphylokocker), står för alla staphylokocker som inte är koagulaspositiva, dvs. inte är den mest patogena arten *S.aureus*; används istället för att bestämma exakt art (ex *S.epidermis, S.capitis*) utan man är nöjd med att det inte är S.aureus. CNS finns som normalflora på huden, och har därför troligen mindre betydelse i t ex ett sår.

1. **Förklara kort på vilket sätt beta-laktamantibiotika och glykopeptider (vankomycin) hindrar peptidoglykansyntesen. (3p)**

Betalaktamer binder sig till penicillinbindande proteiner (PBP) som är transpeptidaser, vilka krävs för att bilda korsbryggor mellan NAM-molekyler (N-acetyl-muraminsyra) och på så vis bygga peptidoglykaner som finns i cellväggen. Glykopeptider binder sig till D-Ala-D-Ala i peptidkedjan som är kopplat till NAM och förhindrar på så sätt att PBP kan komma åt regionen där korsbryggan ska bildas.

1. **Förklara begreppen ESBL, MRSA och VRE när vi talar om bakterier. Vad avser förkortningarna och vilka bakterier berörs? (3p)**

Antibiotikaresistens.

* ESBL: **E**xtended **S**pectrum **B**eta-**L**actamase (enzym) – olika enterobakterier
* MRSA: **M**ethicillin-**R**esistent **S**taphylococcus **A**ureus
* VRE: **V**ancomycin-**R**esistenta **E**nterococcer

1. **Alla virus med negativa RNA-genom bär med sig ett speciellt enzym, vilket? Varför gäller detta inte virus med +RNA-genom? (2p)**

RNA-beroende RNA-polymeras. Detta enzym finns inte i värdcellen. Positiva RNA-virus kan istället fungera direkt som mRNA i värdcellen.

1. **Infektiös hepatit kan orsakas av flera olika virus. Nämn tre typiska sådana hepatitvirus, och ange om dessa är DNA- eller RNA-virus. (3p)**

* Hepatit A – picorna; RNA
* Hepatit B – hepadna; DNA
* Hepatit C – flavivirus; RNA
* Hepatit D – ”deltavirus”/HBV-beroende – RNA
* Hepatit E – calicivirus-lik - RNA

1. **Vilka cancerformer finns det idag förebyggande vaccin mot? (2p)**

* Hepatit B-orsakad levercancer
* HPV-orsakad cancer i cervix, vulva, vagina (penis?)

1. **Vilken virusfamilj är den vanligaste orsaken till övre luftvägsinfektioner? Hur kommer det sig att man kan få dessa infektioner så många gånger under en livstid? (2p)**

*Rhinovirus* som tillhör picornavirusfamiljen. Dessa orsakar förkylningar som man kan få många gånger. Detta beror delvis på att immuniteten i luftvägarna, som domineras av IgA, inte är fullgod samt på förekomst av flera (100-tals) olika typer av viruset.

1. **Nämn tre olika sätt på vilka virus kan ta sig in i CNS och ange ett virus för varje sätt. (3p)**

* Retrograd spridning via nerverna – ex HSV, rabies- och poliovirus
* Över BBB via endotelceller – ex polio- och TBE-virus
* Genom att infektera celler i plexus choroideus – ex parotit- och TBE-virus
* (Över blod/CSF-barriären)

1. **Det är snart dags för årets (VT14) influensavaccination. Influensavirus förändras via två huvudsakliga principer, vad kallas dessa? Vilken av dessa är mest betydelsefull för årets vaccination? Är influensavaccinet levande eller avdödat? (3p)**

Drift och shift. Avdödat vaccin.

Virus kan även förändras genom antigenic drift (orsakas av mutationer) och antigenic shift (två olika serotyper av ett virus kombineras och får en ny blandning av antigen på sin yta)

”Antigenic drift” är små genförändringar som sker kontinuerligt under tiden som viruset replikeras. Vanligtvis liknar de producerade virusen de tidigare, vilket kan ses som närhet till varandra på ett fylogenetiskt träd. Immunförsvaret känner oftast igen de här nya varianterna och kan svara. Men dessa små genetiska förändringar kan ansamlas över tid och leda till virus som är antigenetiskt annorlunda (längre bort på fylogenetiska trädet). När detta händer kan det bli så att immunförsvaret inte känner igen viruset. Detta är huvudorsaken till att personer kan få influensan fler än en gång. Det är även därför som influensavaccinet måste förnyas varje år.

”Antigenic shift” är en plötslig, stor förändring hos influenza A-viruset, vilket leder till en ny hemagglutinin och/eller ny hemagglutinin och neuroaminidas-proteiner hos influenzavirus som infekterar människor. Shift leder till en ny influenza A-subtyp/-virus som urspringer från djur som är så annorlunda från människa-subtypen vilket innebär att de flesta människor inte har immunitet mot det nya viruset. En sådan ”shift” hände 2009, när ett nytt H1N1-virus med en ny genkombination började infektera människor och snabbt spred sig, vilket orsakade en pandemi.

Drift sker hela tiden, medan shift bara sker ibland. Typ A kan genomgå båda förändringarna, medan typ B bara kan genomgå drift.

1. **Parasiter indelas i tre huvudgrupper, vilka? En av de tre delas in i undergrupper, vilken och vilka är undergrupperna? (2p)**

* Leddjur (atropoder)
* Maskar (helminter)
  + Trematoder, cestoder, nematoder
* Urdjur (protozoer)

1. **Nämn en tarmparasit som har orsakat stora utbrott av gastroenterit i Sverige under de senaste åren. Ange ytterligare två tarmparasiter som är vanliga orsaker till gastroenterit hos människan (genus räcker). (2p)**

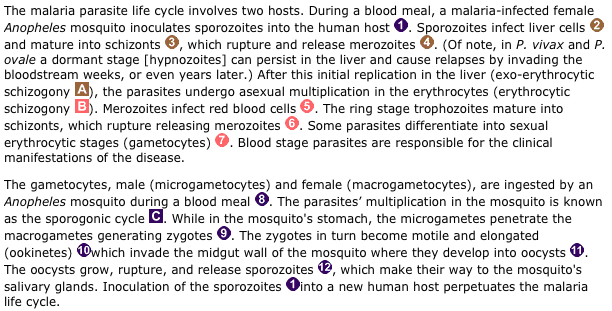
* Cryptosporidium
* Entamoebae
* Giardia

1. **Ge två exempel på svampar som är vanliga orsaker till lunginflammation hos immunsupprimerade. (2p)**

* Pneumocystis
* Aspergillus

1. **Beskriv kort livscykeln för malariaparasiten i människa. Vilket steg i livscykeln för malariaparasiten skulle du välja som angreppspunkt om du skulle vilja utveckla ett malariavaccin? Beskriv även varför. (4p)**

Sporozoit 🡪 levermerozoit 🡪 schizont 🡪 merozoit, och en del blir gameocyter till att åter infektera en Anopheles-mygga. Kanske sporozoitfasen, möjligen en utvecklingsfas i Anophelesmyggan som injiceras i människan. Eftersom myggorna i malarianendemiska delarna i världen ofta även bär på andra virala och parasitsjukdomar kan det vara bra att hitta något som påverkar vektorn.

Malariaparasiten infekterar två värdar; människan och Anophelesmygghonor. Hos människan växer parasiten och delar sig först i levern och sen i röda blodkroppar. I blodet kommer parasiten växa inne i RBC och förstöra dem och frisätter dotterparasiter (merozoiter) som fortsätter cykeln genom att invadera nya RBC. Vissa kommer utvecklas till gameocyter som sedan tas upp av anopheles-honmyggan och startar en ny cykel i myggan. Efter 10-18 dagar ses parasiten som sporozoiter i myggans salivkörtlar, och när myggan suger blod från en ny människa injiceras sporozoiterna via saliven och startar en ny cykel i människan.

****

1. **Beskriv kortfattat vad Ebola är, dess livscykel och hur det sprids. (4p)**

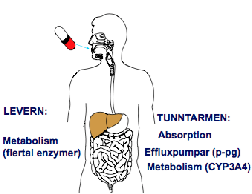
Ebolavirus orsakar ebolafeber, en hemorragisk feber med hög dödlighet. Det tillhör familjen Filiviridae och är ett stavformat negativt enkelsträngat RNA-virus. Det är zoonotiskt och kan smitta människor och djur via blod och kroppsvätskor. Fladdermöss är den naturliga värden för ebola. Det finns fem kända arter av ebolavirus:

* Zaire-
* Sudan-
* Côte d’Ivore-
* Reston-
* Bundubugyo-

Filovirusets replikationscykel börjar med att viruset fäster till värdcellen med hjälp av en receptor och sedan endocyteras viruset genom membranet genom att aktinfilament binder in viruset till värdcellen. Viruset måste bära med sig enzymet RNA-beroende RNA-polymeras för att översätta –RNA till +RNA (mRNA). Ebolaviruset attackerar främst endotelceller. Vid infektion fäster virusets glykoproteiner till endotelceller som transporterar ut viruset i kroppen via blodet och orsakar infektion och nekros av celler i lymfkörtlar, lever, mjälte och lungor. Sprids mellan människor via direkt kontakt (genom sår eller mukösa membran) via blod, sekret, organ eller andra kroppsvätskor hos infekterade människor, men även via ytor och material (ex sängkläder mm) som kontaminerats med dessa vätskor.

Inkubationstid är 2-21 dagar. Människor är inte smittsamma förrän de utvecklar symptom. De första symptomen är plötsligt insättande feber, muskelsmärta, huvudvärk och halsont. Detta följs av kräkningar, diarré, utslag och symptom på försämrad njur- och leverfunktion. I vissa fall ses både inre och yttre blödningar. Labfynd är ex låga LPK och TPK och förhöjda leverenzymvärden.

Diagnostisering sker mha ELISA (enzymkopplad immunabsorberande analys), PCR eller genom virusisolation från blodprov.

**Tenta – 141120 (rest)**

1. **Vad innebär biotillgänglighet? Beskriv hur biotillgängligheten kan bestämmas och vilka faktorer som påverkar den. (3p)**

Hur stor andel av ett peroralt administrerat LM som når systemkretsblodomloppet. Efter intravenös administrering fås 100 % biotillgänglighet. Biotillgängligheten kan bestämmas med AUC (p.o)/AUC (i.v.). Faktorer som påverkar den är:

* Absorption
* Effluxpumpar (ex p-glykoprotein – p-gp)
* 1:a passagemetabolism (i tarm – CYP3A4, i levern – flera olika, cytP450)

1. **Det finns uttalade interindividuella skillnader i känslighet för kodein. Beskriv två olika problem som kan förekomma hos patienter som behandlas med kodein för smärta. (2p)**

* Långsamma metaboliserare (PM) som saknar CYP2D6 kan inte bilda den analgetiskt aktiva metaboliten morfin.
* För ultrasnabba metaboliserare (UM) är risken att alltför mycket morfin bildas och risk för biverkningar/(gallsmärta)/intoxikation (jmf fall med spädbarn ammande mamma).

1. **Redogör för olika typer av agonister och antagonister, ge kliniskt betydelsefulla exempel! (6p)**

Agonist: binder receptorn och åstadkommer en effekt

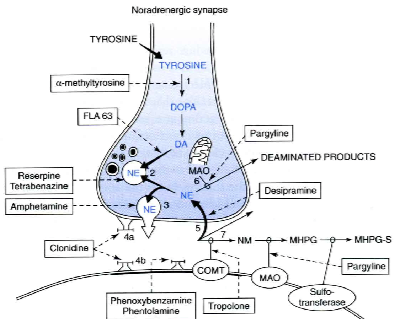
* Full agonist: har en hög efficacy = 1
* Partiell agonist: submaximal efficacy = 0<X<1
* Exempel: adrenalin, β-blockare med intrinsic activity

Antagonist: binder receptorn utan att åstadkomma en effekt.

* Kompetitiva antagonister binder till samma bindningställe som agonisten, har efficacy = 0, men kan ”tävlas” bort av agonist om den binder reversibelt (inte om den binder irreversibelt)
* Icke-kompetitiva antagonister binder till det orthosteriska bindningstället utan till det allosteriska.
* Inversa agonister: till skillnad mot antagonister har dessa agonister en negativ efficacy, de binder kompetitivt reversibelt/irreversibelt och ger en förminskad basalaktivering i receptorn. De binder till orthosteriska bindningsstället.
* Allosteriska modulatorer: ett samspel mellan två bindningställen för två olika moleyler på samma receptorkomplex. Dessa modulatorer binder inte till allosteriska stället och kan därför inte vara kompetitiva mot allosteriska liganden. Däremot kan inbindningen indirekt påverkas till orthosteriska bindningsstället (som vid inbindning av O2 till Hb). Efficacy kan också påverkas (finns alltså positiv och negativ allosterism). β-arrestin kan vara ett exempel på en allosterisk modulator.
* Partiska ligander: kan t ex förhindra G-proteinsignalering men stimulera β-arrestin. Man förutsätter att receptorn har olika aktiveringstillstånd men också att man kompetitivt måste binda till receptorn mot liganden.
  + α1-adrenerga receptorer kan höja blodtrycket via GPCR men kan också ha positiva effekter via β-arrestin. Genom att a en partisk ligand som bara orsakar aktivering av β-arrestin kan man förhindra blodtryckshöjningen men aktivera β-arrestin.

Exempel på agonister:

* Pilocarpine: en partiell agonist som kan användas vid glaukom och muntorrhet. Verkar främst på M3-receptorer.  
  Exempel på antagonister:
* Atropin: kan användas på M2-receptorer för att relaxera muskler i ögat så att pupillen förstoras.
* Muskarinreceptorantagonister kan bl.a. ges vid bradykardi, hypersekretion, som bronkodilaterande.

1. **Redogör för noradrenerg transmission (syntes, frisättning, metabolism, receptorer) med hjälp av en skiss. Ange minst 2 indikationer (psykiatriska, neurologiska sjukdomar) där LM som påverkar noradrenalinsignalering, förklara verkningsmekanism bakom dessa LM och ge exempel på minst ett LM som påverkar noradrenerg transmission i CNS. (5p)**

Noradrenalin är den viktigaste neurotransmittorn i det sympatiska autonoma PNS. Locus Coeruleus producerar noradrenalin i CNS.

* Syntes: Tyrosin bildas av fenylalanin eller fås från kosten. Tyrosin bildar DOPA med hjälp av enzymet tyrosinhydroxylas. DOPA kan sedan omvandlas till dopamin mha enzymet DOPA-dekarboxylas. Noradrenalin är nästa steg i reaktionskedjan efter enzymatisk omvandling av enzymet dopamin-β-hydroxylas. Efter frisättning verkar NA på α- eller β-adrenerga receptorer, därefter kan det ske transport tillbaka till neuronet via NAT (transportör) eller enzymal degradering i synapsklyftan. MAO och COMT metaboliserar till MHPG som kan konjugeras och utsöndras.
* Depression, ångest.
  + NET/SERT-hämmare: venlafaxin, duloxetin
  + Alpha2, 5-HT2, 5-HT3-antagonist: mirtazapine
* ADHD
  + DAT/NET-hämmare: methylphenidate
  + NET-hämmare: atomoxetine
  + Alpha2-receptor-agonist: clonidine, guanfacine
* Neuropatisk smärta:
  + Alpha2-receptoragonist: clonidine
* Migrän:
  + Profylaktisk behandling: beta-blockare: propranolol

1. **Odansetron är en 5-HT3-receptorantagonist som används i samband med kräkningar som uppstår vid behandling av cancer. Förklara mekanismen bakom denna behandling. (2p)**

Vid kemoterapi och strålbehandling av cancer frigörs stora mängder av serotonin från tarmslemhinnan (det enteriska systemet). 5-TH i sin tur aktiverar kemoreceptorerna i *area postrema,* kräkcentrum. Det upptäcker toxiner i blodet och CSF och inducerar kräkning.

1. **Beskriv tre kliniska och biokemiska observationer som är för och/eller emot monoaminhypotesen vid depression. (3p)**

* För: antidepressiva LM höjer monoaminnivåerna (noradrenalin och serotonin) i hjärnan och ger klinisk effekt.
* Mot: det tar två veckor tills effekt på symptom trots omedelbar höjning av monoaminnivåerna; motsägelsefulla resultat vad gäller mätningar av metaboliter i olika vätskor (CSF, blod, urin) från patienter; amfetamin och kokain ger inte antidepressiva effekter trots att dessa droger kraftfullt höjer halterna av monoaminer i hjärnan.

1. **Bensodiazepiner används som anxiolytika och hypnotika.** 
   1. **Vad har bensodiazepiner för verkningsmekanism? (2p)**

Binder till ett särskilt site på GABAA-receptorn och förstärker GABAerg transmission.

* 1. **Nämn två biverkningar som man förknippar med behandling av bensodiazepiner. (1p)**
* Sömnighet/sedation Konfusion
* Hangover Abstinens
* Ataxi Kognitiva svårigheter
* Tolerans och beroende
  1. **Vilka andra grupper av LM kan användas vid ångest och sömnstörningar? (2p)**
* SSRI/SNRI, 5-HT 1A-agonist (partiell)
* Antihistamin, propiomazin

1. **Vad kan man använda opioidreceptorantagonister som naloxon och naltrexon till, dvs. vilka är indikationsområdena? (2p)**

Överdosering med opioider (naloxon) och alkoholmissbruk (naltrexon).

1. **Vad är den farmakologiska mekanismen bakom den sömngivande effekten av barbiturater och propofol? (2p)**

Faciliterar GABA-transmission.

1. **Vilket av följande diuretikum kan användas för att minska Ca2+ halten i urinen? (1p)**
   1. K+-sparande diuretika
   2. Mannitol
   3. Loopdiuretika
   4. **Tiaziddiuretika**
2. **Vilka LM minskar risken för hjärtinfarkt hos patienter med angina pectoris? (2p)**

ASA och statiner.

1. **Vilken grupp av lipidsänkare har en bra effekt trots att de inte absorberas från tarmen? (1p)**

Resiner/gallsyrabindande och/eller Ezetimib.

1. **Beskriv sulfonylurea-preparatens verkningsmekanism. Vilken process aktiveras för att normalisera B-glukosnivåerna hos DM-typ II-patienter? (3p)**

Sulfonylurea blockerar receptorer i KATP-kanalen i β-celler vilket leder till insulinfrisättning. SU binder SUR vilket leder till att KATP-kanalen stängs.

1. **Redogör för de kompensationsmekanismer som slås på vid hjärtsvikt med nedsatt kammarfunktion och sänkt CO. Vilka LM ger symptomlindring och minskad mortalitet genom att motverka dessa mekanismer? (6p)**

* Renin-angiotensin-aldosteron-systemet: ger ökad afterload pga. arteriell vasokonstriktion (AT-II) och ökad preload pga. minskad diures (aldosteron).
* Sympatiska nervsystemet: ger ökad afterload pga. arteriell vasokonstriktion (NA via α-receptorer), ökad hjärtfrekvens (β-receptoraktivering), ökad reninfrisättning (β-receptorer i njure)
* Läkemedel: β-blockare, ACE-hämmare/Angiotensinreceptor-blockare, aldosteronreceptor-blockare.

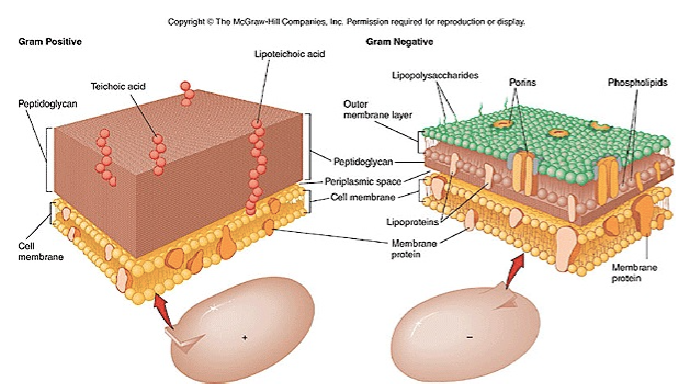
1. **En del bakterie-, virus- och eukaryota parasitinfektioner sprids via vektorer. Ange en infektionssjukdom som sprids via var och en av följande vektorer. (3p)**
   1. ***Anopheles*-myggan:** Malaria
   2. **Tigermyggan (*aedes albopticus*):** Dengue m.fl.
   3. ***Ixodes*-fästing:** Borrelia, TBE
   4. **Loppor:** Pest
   5. **Klädlusen (*Pediculus humanus*):** Ricketsios (tyfus)
   6. **Tsetse-flugan:** Trypanosoma brucei (sömnsjuka)
2. **Virus är obligata intracellulär parasiter som förökar sig i våra celler. Men även bakterier och eukaryota parasiter kan replikera intracellulärt. Nämn tre bakteriearter som typiskt gör detta. (3p)**

T ex *mycobacterium tuberculosis, salmonella enterica, Shigella sp, ricketsier, Chlamydia/Chlamydophila*

1. **Ange tre tänkbara orsaker till att tuberkulos fortsätter att vara ett problem. (3p)**

* HIV-pandemin
* Resistens och multiresistens mot användbara antimikrobiella medel
* Avsaknad eller sammanbrott av nationella kontrollprogram
* Migration

1. **Jämför i korthet uppbyggnaden av cellväggen hos Gram-positiva bakterier, Gram-negativa bakterier och mykobakterierna. Hur kan bakteriens cellvägg bidra till antibiotikaresistens? (2p)**

Samtliga tre grupper har en cytoplasmamembran och ett peptidoglykanlager. De Gram-negativa har ytterst ett yttermembran med liposackarid. Mykobakterierna har utanför peptidoglykerna ett lager att fettsyror och arabinogalaktan.

Yttermembranet hos de Gram-negativa bakterierna, samt mykobakteriernas tjocka cellvägg bidrar till att vissa antibiotika inte kan tränga in i cellen.

1. **Vilken typ av mikroorganism är *Haemophilus influenzae*, och vilka infektioner kan detta agens orsaka? (2p)**

Det är en Gram-negativ stavformad bakterie. Den finns i normalfloran i nasopharynx, men kapselbärande stammar kan orsaka otit, sinusit, epiglottit och meningit.

1. **En staphylokock som producerar beta-laktamas uppvisar vid resistensbestämning med lappmetoden alltid resistens mot B-penicillin. Men motsatsen gäller inte alltid, dvs. en B-penicillinresistent staphylokock kanske inte bildar beta-laktamas. Förklara hur detta hänger ihop. (2p)**

Produktion av beta-laktamas gör att B-penicillinet alltid bryts ned, men en penicillinresistent bakterie kan vara resistent pga. andra mekanismer, t ex förändring av ett PBP (penicillinbindande protein).

1. **Alla virus med negativa RNA-genom bär med sig ett speciellt enzym. Vilket är enzymet? Varför gäller detta inte virus med RNA-genom av positiv polaritet? (2p)**

Detta enzym som heter RNA-beroende RNA-polymeras finns inte hos värdcellen. Genomet hos positiva RNA-virus kan istället direkt fungera som mRNA i värdcellen. Hos +RNA sker proteintranslation direkt från virusets genom. Detta gör att virusets proteinproduktion kommer igång extremt snabbt efter att viruset tagit sig in i cellen. Men för att kopiera upp sitt genom måste även +RNA omvandla sitt +RNA 🡪 -RNA som sedan fungerar som mall för nya +RNA-molekyler. Även detta steg kräver enzymet, som alltså inte finns i värdcellen och som viruset därför kodar för.

1. **Hur kommer det sig att vissa HIV-LM är aktiva mot hepatit B-virus? Till vilken grupp av HIV-LM hör dessa preparat? (2p)**

HBVs polymeras har reverse transcriptase-funktion, skriver om HBV-RNA pre-genom till partiellt dsDNA-genom. Nukleosidanaloger eller mer exakt *nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI).*

Två eller flera NRTI ingår nästan alltid i HIV-behandlingen. Det hämmar HIV-enzymet omvänt transkriptas (reverse transcriptase - RT) att omvandla HIV-RNA till DNA. Detta sker genom att LM byggs in i nukleinsyran istället för de naturliga nukleosiderna, varvid transkriptionen avbryts.

1. **Nämn två HIV-enzymer och beskriv deras funktion, samt ange om någon av dessa fungerar som mål för HIV-behandling. (3p)**

* Omvänt transkriptas
* Proteas
* Integras alla dessa fungerar som mål för HIV-behandling!

1. **Vilken är HIVs primära cellreceptor, och vilka är dess co-receptorer? (2p)**

CD4+ och dess co-receptorer är CCR5 och CXCR4.

1. **Det svenska vaccinationsprogrammet innefattar barnsjukdomar som ex mässling och påssjuka. Vilken/vilka virusfamilj(er) tillhör dessa virus? Ange tänkbara orsaker till varför man vaccinerar mot dessa virus. (4p)**

Paramyxo. De kan komma med komplikationer, ex encefalit och lunginflammation; meningoencephalit samt orchit vid påssjuka.

1. **Ange vilka två typer av humana papillomavirus som är viktigaste orsaken till cervixcancer. Beskriv möjliga åtgärder för prevention. (2p)**

* HPV-16,18.
* Det är en sexuellt överförbar smitta, och vaccination är en möjlig preventionsåtgärd. Även att använda skydd vid samlag.

1. **Nämn två olika sätt som man kan ställa diagnos på malaria i den akuta situationen. (2p)**

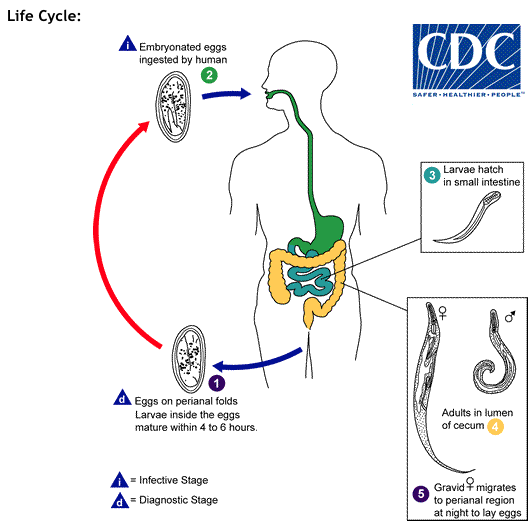
* Mikroskopisk diagnos: blodutstryk och färgas innan, ofta med Giemsa så att man ska se parasiterna tydligt. Är ”gold standard” för laboratorisk konfirmation av malaria.
* Klinisk diagnos: baseras på patientens symptom och på fysiologiska undersökningsfynd. De första symptomen vid malaria (ofta feber, frossa, svettningar, huvudvärk, muskelsmärta, kräkning och yrsel) är ofta ospecifika och kan ses vid många andra sjukdomar. Bra att bekräftas i laboratoriet.
* Antigendetektion: Immunologiska test som oftast använder en ”dipstick/snabbtest” och ger resultat efter 2-15 min. Dessa ”rapid diagnostic tests - RDTs” är ofta väldigt användbara i situationer där tillförlitlig mikroskopisk diagnos inte är möjlig.

1. **Förklara vad en dimorf svamp är och ge ett exempel. (2p)**

En dimorf svamp kan anta båda morfologierna i naturen – mögel och jäst. Morfologin är ofta temperaturberoende. Exempelvis *Histoplasma casulatum* – mögel i naturen och jäst i människa. Andra exempel är *candida albicans*

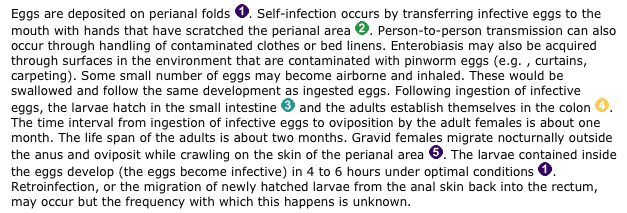
1. **Vad är skabb? Smittar det från djur?**

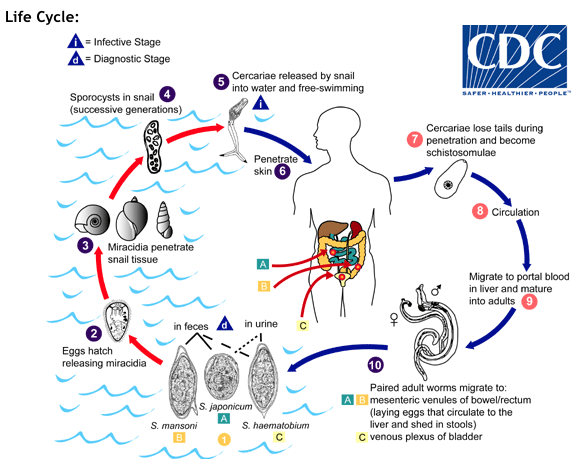
Orsakas av ett kvalster som heter *Sarcoptes scabiei.* Det gräver gångar i huden, i vilka honan lägger ägg. Ur dessa mognar larver. Parningen sker i huden varefter hannen dör. Det smittar inte från djur.

1. **I Sverige kan man plocka bär och svamp och äta utan att koka dem. I många andra länder kan inte göra det pga. en eukaryot parasit, vilket? (1p)**

*Echinococcus multioccularis*.

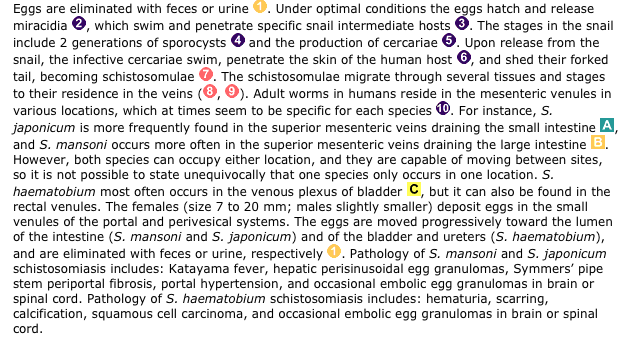
* 1. **Vilken maskinfektion är vanligast i Sverige? (1p)**

Springmask (*Enterobius vermicularis*).

* 1. **Du har just varit på semester i Afrika och du kunde inte låta bli att bada i Victoriasjön när du var där. Du har nu diffusa symptom, men känner dig inte särskilt sjuk, men blir orolig när andra resenärer berättar att de fått diagnostiserat maskinfektion efter att också ha badat i Victoriasjön. Vilken mask misstänker du kan ha infekterat dig och dina medresenärer?**

*Schistosoma/Snäckfeber/Bilharzia.*

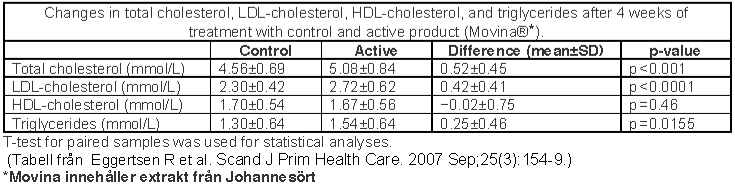
Mer än 200 miljoner människor infekteras i hela världen, vilket gör den till den näst mest förödande parasitsjukdomen (efter malaria). Symptomen orsakas inte av maskarna utan av kroppens reaktion mot äggen. De kan ansamlas i tarmen eller blåsan, vilket kan orsaka inflammation eller ärrbildning. Barn som får upprepade infektioner kan utveckla anemi, malnutrition och inlärningssvårigheter. Efter år av infektion kan parasiten även skada levern, tarm, mjälte, lungor och blåsan.

 De flesta har inga symptom när de infekteras. Men inom några dagar kan de utveckla klåda eller kliande hud. Inom 1-2 månader kan symptom som feber, frossa, hosta och muskelsmärta utvecklas.

Schistosomiasis är vanligast på ställen med dålig hygien (sanitet). Barn i skolåldern har störst risk eftersom de både badar och simmar i kontaminerade sötvatten. Områden där humant schistosomiasis finns:

* *Schistosoma mansoni:* finns i hela Afrika: risk för infektion i sötvatten i södra och sub-sahara Afrika inkl stora sjöar och floder, men även mindre vattenansamlingar. Överföring sker även i Nilen i Sudan och Egypten. Finns även i Sydamerika (inkl Brasilien, Surinam och Venezuela). Låg risk finns i Karibien (inkl Dominikanska Republiken, Guadalupe, Martinique & Saint Lucia).
* *Schistosoma haematobium:* finns i hela Afrika: samma som ovan i Afrika + Mahgrebregionen i norra Afrika. Dessutom i områden i mellanöstern.
* *Schistosoma japonicum:* finns i Indonesien och delar av Kina och sydöstra Asien.
* *Schistosoma mekongi:* finns i Kambodja och Laos (mekongfloden)
* *Schistosoma intercalatum:* finns i Central- och Västafrika.

**Tenta - 140210**

**Ovanstående tabell visar resultatet av ett test med johannesörtextrakt på 24 patienter som behandlas med ett statin-LM (somvastatin) sedan minst 3 månader tillbaka. Patienterna fick tillägg av johannesörtinnehållande tabletter (”Active”) under 4v och under ytterligare en 4v-period fick de tillägg av ”kontroll-tabletter” som inte innehöll johannesörtextrakt (”Control”). Tabellen visar pt kolesterolvärden i slutet av resp. period samt skillnaden mellan värdena och signifikansnivåerna. Som framgår i tabellen försämrades patienternas kolesterolvärden, både totalkolesterol och LDL-kolesterol, under tilläggsbehandlingen med johannesörtextrakt.**

1. **Ge en rimlig förklaring till varför johannesörtextrakt försämrar effekten av statinbehandling. (2p)**

Den försämrade efffekten av simvastatin kan förklaras av att johannesört inducerar CYP3A4 i lever och tarmvägg och effluxproteinet P-glykoproteiner (p-gp) i tarmslemhinnan.

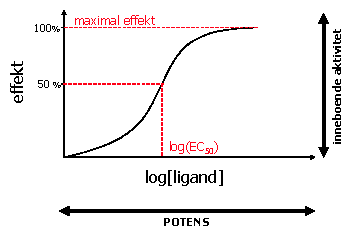
(Induktionen sker via att en komponent i johannesört aktiverar PXR). CYP3A4 är det enzym som huvudsakligen metaboliserar simvastatin och p-gp motverkar absorptionen av simvastatin i tarmen.

* 1. **Ge även en kortfattad beskrivning av statiners verkningsmekanism. (2p)**

Statiner är kolesterolsynteshämmare: hämmar HMG-CoA-reduktas, vilket leder till minskad kolesterolkoncentration intracellulärt och därmed ökad LDL-receptorsyntes, varför LDL ”clearas” från blodet.

1. **600 mg av ett LM administreras i.v. till en patient som väger 60 kg. LM elimineras enligt 1:a ordningens kinetik och C0 (dvs. den extrapolerade koncentrationen vid tiden 0) är 1 mg/liter. Baserat på denna information, vilken av följande slutsatser är korerkt för detta LM? (1p)**
   1. Har hög plasmaproteinbindning.
   2. Är till stor del i joniserad form vid fysiologiskt pH.
   3. Har en skenbar distribueringsvolym som motsvarar totala kroppsvattnet.
   4. **Har hög vävnadsbindning.**
   5. Har förmodligen hög 1:a passagemetabolism vid p.o. administrering.
2. **Hur kan man påskynda eliminering av acetylsalicylsyra? Förklara även den bakomliggande mekanismen. (3p)**

För att påskynda eliminationen kan urinen alkaliseras. Detta leder till ökad joniseringsgrad av salicylat i urinen, vilket leder till försvårad återresorption (”ion trapping”, jonfälla) och snabbare utsöndring. Detta kan åstadkommas med ex natriumbikarbonat.

1. **Förklara begreppen efficacy (inneboende aktivitet) och potens. (4p)**

* Efficacy: mått på effektens amplitud (y-axeln i dos-effekt-graf)
  + Inneboende förmågan av ett LM att åstadkomma ett fysiologiskt svar (från slide)
* Potens: mått på koncentration som krävs för att ex nå EC50 (x-axeln i dos-effekt-graf).
  + Ett mått för LMs aktivitet, med avseende på den koncentration eller mängden som krävs för att åstadkomma en definierad effekt (ex halvmaximal effekt) (från slide)
  1. **Vilken inneboende aktivitet har en neutral antagonist, en full agonist, en partiell agonist och en invers agonist?**
* Neutral antagonist = 0
* Full agonist = 1
* Partiell agonist = >0 och <1
* Invers agonist = <0

1. **Lokal injektion av botulinumtoxin (Botox) används bl.a. för behandling av olika spasmiska tillstånd, ex kronisk spasm vid av vissa ansiktsmuskler eller oönskad stängning av ögonlock (blepharospasm). Vilken signalsubstans påverkas och hur verkar Botox? (2p)**

Acetylcholin (det somatiska nervsystemet). Botox blockerar vesikulär frisättning av Ach – minskar kolinerg (över)stimulering av muskeln.

1. **Odansetron är en 5-TH3-receptor-antagonist som används i samband med kräkningar som uppstår vid behandling av cancer. Förklara bakgrunden till användandet av 5-TH3-antagonister som antiemetika i samband med cancerbehandling. (2p)**

Vid kemoterapi och strålbehandling av cancer frigörs stora mängder av serotonin från tarmslemhinnan (det enteriska systemet). 5-TH i sin tur aktiverar kemoreceptorer i *area postrema*.

1. **Beskriv tre grupper av olika antidepressiva LM och kortfattat deras verkningsmekanismer. (3p)**

* TCA – hämmar återupptaget av serotonin och noradrenlin
* SSRI - hämmar selektivt återupptaget av serotonin
* NRI – selektiva noradrenalinupptagshämmare
* SNRI – serotonin- och noradrenalinupptagsgämmare
* Atypiska antidepressiva – höjer serotonin- och noradrenalinhalter genom att blockera α2-receptorer
* MAO-hämmare.

1. **Ange två principiellt olika verkningsmekanismer somk an utnyttjas för att förhindra ett epileptiskt anfall samt ge preparatförslag. (2+1p)**

* Blockad av Na+- och Ca2+-kanaler – fenytoin, karbazepin
* Inhibition av GABA-nedbrytning – valproat
* Hämmad frisättning av glutamat - lamotrigin

1. **Ange 5 olika farmakologiska behandlingsprinciper för att behandla Parkinsons sjukdom. Svaret ska inkludera kortfattad beskrivning av verkningsmekanismerna. (5p)**

* L-DOPA + perifer dekarboxylashämmare (karbidopa) – Madopark®
* MAO-B-hämmare – selegiline
* COMT-hämmare – entakapon
* DA-agonist – bromokriptin
* Antikolinergika, ex biperiden (Akineton®)

1. **Morfin och loperamid (Imodium) är båda opioidreceptoragonister, men används till helt olika saker (har helt olika indikationer). Vad används loperamid till och hur kan det komma sig att det till skillnad från morfin säljs receptfritt? (2p)**

Loperamid används mot diarré. Medlet nåt inte in i hjärnan ger således inga CNS-effekter (medlet genomgår mycket kraftig 1:a passage-metabolism och passerar inte BBB).

1. **Om ett lokalanestetikum för snabbt kommer in i blodbanan kan vissa organsystem påverkas så att livet för patienten hotas, vilket organsystem är det? (2p)**

CNS, hjärna och kärl.

Först CNS-excitation, senare CNS-depression. Vid stora doser kan snabbt debuterande kramper vara första symptomet. Oro, yrsel, synstörningar, periorala parestesier, illamående. Därefter ataxi, hörselförändringar, eufori, förvirring, talsvårigheter, blekhet, svettning, tremor, kramper, koma, andningsstillestånd. Arytmier ffa bradyarytmier, men vid stora doser även ventrikeltakykardi, ventrikelflimmer, QRS-breddökning, AV-block. Hjärtsvikt, blodtrycksfall. (*Methemoglobinemi i beskrivet enstaka fall*). Vasodilatation, minskat sympaticus.

1. **Vilken typ av diuretika kan öka risken för gikt? Förklara kortfattat mekanismen bakom denna biverkan. (3p)**

Tiaziddiuretika. Tiazider tävlar med urat om utsöndring i proximala tubuli. Urat blir kvar i blodet och ackumuleras. Högt urat ökar risken för gikt.

1. **Vilken är verkningsmekanismen för heparin? (2p)**

Heparin accelererar antitrombins inaktivering av faktor Xa och trombin. (LMW-heparin accelererar endast antitrombins effekt på faktor Xa, LMW = low molecular weight).

1. **Vilket peroralt anti-diabetiskt LM ger störst risk för hypoglykemi? (1p)**

Sulfonureider. De gör så att pancreas producerar och utsöndrar mer insulin, vilket gör ger risk för hypoglykemi. Det fungerar bäst de första åren efter att man har fått diagnosen DM typ II. Då har man ofta en relativt bra egen produktion av insulin. När den egna insulinproduktionen börjar avta, minskar också effekten av medicinen. För att undvika hypoglykemi måste man vara noga med att äta regelbundna måltider och ta medicinen strax före måltiden. Man kan även få hypoglykemi om man tar detta LM och har en dålig lever, använder alkohol eller om man kombinerar med höga soser acetylsalicylsyra, ex Treo, Magnexyl osv. Viktuppgång är en vanlig biverkning.

1. **Redogör för den farmakologiska behandlingen (inkl kortfattad beskrivning av verkningsmekanismer) under det akuta skedet av hjärtinfarkt (6p).**

Nitrater, morfin, högdos ASA.

Om möjligt (i tidigt förlopp):

* Trombolys (alternativt akut PCI med antitrombotisk behandling i form av trombocytaggregationshämmare, som ex abciximab (Reopro®, en glykoprotein IIb/IIIa-receptorblockare) och klopidogrel (Plavix®, en ADP-receptorantagonist).
* β-blockad om takykardi och/eller högt blodtryck föreligger.

Klopidogrel är en prodrug, och en av dess metaboliter är en trombocytaggreagtionshämmare. Klopidogrel måste metaboliseras av CYP450-enzymer för att bilda en aktiva metaboliten som hämmar trombocytaggregation. Den aktiva metaboliten hämmar selektivt bindningen av ADP till dess trombocyt-P2Y12-receptor och efterföljande ADP-medierad aktivering av glykoprotein GP11b/IIIa-komplex, och hämmar på så vid trombocytaggegation. Eftersom bindningen är irreversibel påverkas exponerade trombocyter för resten av sin livslängd (7-10 dagar) och återhämtning av normal trombocytfunktion sker med en hastighet som motsvarar trombocytomsättningen.

Farmakodynamisk effekt: upprepade doser om 75 mg/dag resulterade i en väsentlig hämning av ADP-inducerad trombocytaggregation från första dagen: denna ökade progressivt och steady state uppnåddes mellan dag 3-7. Vid steady state var den observerade graden av hämning med en dos om 75 mg/dag mellan 40-60 %. Trombocytaggregation och blödningstid återvände gradvis till utgångsvärdena, vanligtvis inom 5 dagar efter utsättande av behandling.

En ny mer potent trombocythämmare, ticagrelor (Brilique), har i en stor studie signifikant visats minska risken för kardiovaskulä död, hjärtinfarkt eller stroke jämfört klopidogrel och är nu förstahandsbehandling.

Handläggning och behandling på sjukhus:

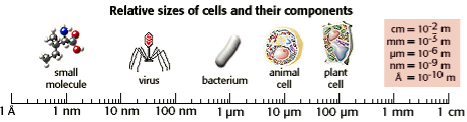
* Om EKG visar ST-höjningar eller nytillkommet vänster grenblock (LBBB) inom 12 timmar från symptomdebut föreligger indikation för omedelbar reperfusionsbehandlng, med primär PCI (perkutan coronar intervention) eller farmakologisk trombolys. Så kallad ”door-to-balloon time” bör ligga på under 60 min.
* Trombolys/fibrinolys bör ges omedelbart om transporttiden är > 2 timmar till ett PCI-center, helt redan på akutmottagningen. Behandlingen bör om möjligt inledas prehospitalt. Absoluta kontraindikationer för trombolys, ex tidigare intracerebral blödning, stroke senaste 2 mån, intracerebral tumör, misstänkt aortadissektion och pågående GI-blödning. Dessa bör behandlas med primär PCI.

På HIVA:

* Sedvanlig övervakning med vektor-EKG, puls- och blodtryckskontroller. Syrgas.
* Inkomstprover inkl normalt Troponin-T/-I (ev CK-MB), Hb, LPK, TPK, PK-INR, APTT, elektrolyter, kreatinin, fullständigt lipidstatus.
* Dubbel trombocythämning ska normalt ges 12 månader. Ge laddningsdos av ASA 320 mg p.o. om patienten tål ASA-preparat kombinerat med klopidogrel 300-600 mg (högre dosen före primär PCI) p.o.
* Om tecken till svikt elelr lungödem föreligger ges furosemid 40-80 mg i.v. Kan upprepas.
* Antiischemisk behandling med β-blockerare p.o., nitrater (isosorbidmononitrat p.o. eller nitroglycerin i.v.) och ev kalciumantagonist. β-blockare minskar mortalitet och morbiditet medan nitrater/kalciumantagonister främst har symptomlindrande effekt.
* Om nedsatt vänsterkammarfunktion (< 40 % EF) påvisas med ekokardiografi eller om kliniska svikttecken föreliggare ska ACE-hämmare sättas in. Dostitrering är viktig, görs ofta via hjärtsviktsmottagning.
* Vid förhöjda lipidvärden bör statiner sättas in tidigt.
  1. **Efter hjärtinfarkt (profylax för att förebygga ytterligare hjärtinfarkter).**
* ASA och β-blockare och statiner till alla (i frånvaro av kontraindikationer).
* ACE-hämmare vid hjärtsvikt och/eller diabetes och/eller hypertoni

β-blockerare i slow-release-beredning p.o. (ex Seloken ZOC 50-200 mg/dag). ASA ges som fortsatt underhållsdos, 75 mg p.o. dagligen. Dubbel trombocythämning (ASA + klopidogrel/ticagrelor/prasugrel) bör ges under upp till 12 månader, oavsett stent. Klopidogrel ger som underhållsdos 75 mg/dag p.o., därefter ges enbart ASA. ACE-hämmare med måldos 5-10 mg/dygn, ges alltid om vänsterkammarfunktionen är nedsatt (< 40 % EF), samt vid kliniska tecken på svikt. ACE-hämmare rekommenderas som sekundärpreventiv behandling vid hög kardiovaskulär risk även då VK-funktionen bedöms vara normal. Lipidsänkande behandling med statiner, ex simvastatin 20-80 mg 1x1 t.n. eller atorvastatin 20-80 mg/dygn enligt gällande riktlinjer. Fysisk träning under ledning av sjukgymnast bör initieras efter ett par veckor och erbjuds vanligen under tre månader. Fortsatt egen fysisk aktivitet. Fysisk träning efter hjärtinfarkt minskar risken för kardiell död med ca 25 %.

1. **Ange kort ungefärlig storlek på a) ett virus, b) en bakterie, c) en parasit och d) en patogen svamp. (2p)**

* Ett virus: 10 – 100 nM
* En bakterie: 0,4 – 2 μM
* En parasit: från 10 μM till en meter beroende på utvecklingsfas.
* En patogen svamp: från 10 μM eller mer beroende på hyfbildning elle inte.

1. **Det är inte ovanligt att en infektionssjukdom klassas som zoonotisk. Vad menas med en zoonos? Vilka tre av följande agens är inte zoonotiska; *Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori, Shigella dysenteriae, Treponema pallidum,* varicella-zoster-virus, Epstein-Barr-virus, *Toxoplasma gondii*.**

En zoonos är en smitta vilken sprids från djur till människa men inte nödvändigtvis tillbaka. Följande är inte zoonotiska:

* *Treponema pallidum*
* Varicella-zoster
* Epstein-Barr

1. **Vad menas med en vektor när vi talar om infektionssjukdomar? Ge ett exempel på en vektor i samband med a) en bakterieinfektion, c) en virusinfektion och d) en parasitinfektion. (2p)**

Något (vanligtvis litet djur) som överför smitta.

* En bakterieinfektion: ex fästingar, loppar, klädlöss
* En virusinfektion: ex fästingar, myggor, (sprutor)
* En parasitinfektion: ex myggor, flugor.

1. **Ange två särdrag för Chlamydia-bakterier som särskiljer dessa från de flesta andra bakterier samt två sjd som orsakas av dessa bakterier. (2p)**

Den är en obligat intracellulär parasit, men dock inte ett virus. Förekommer som en extracellulär elementarkropp, samt som en replikativ intracellulär retikularkropp. Kan möjligen även förekomma som en ”dormant” intracellulär form.

Den orsakar ögonsjukdomen trakom (*C. trachomatis*), STDs (andra typer av *C. trachomatis*), pneumoni, ÖLI (*C. pneumoniae*), samt papegojsjukan (psittakos; *C. psittaci*)

1. **Vad är en campylobakterinfektion för något, vad orsakas den av och vilka är de vanligaste smittovägarna? (3p)**

Tarminfektioner orsakade av släktet *campylobacter*. Den vanligaste inhemska bakteriella tarminfektionen i Sverige. Smittar främst från fåglar (kyckling), vatten. En typisk zoonos, med relativt låg smittdos. Den smittar via oralt intag av förorenad föda och vatten.

1. **Vilka tre av följande infektionssjukdomar är typiska toxikoser (toxinsjukdomar)? Mot vilken/vilka av dessa toxikoser ingår det vaccin i det svenska barnvaccinationsprogrammet? (3p)**
   1. Mononukleos
   2. **Difteri Vi vaccinerar mot difteri.**
   3. Salmonella gastroenterit
   4. **Kolera** *Är ett ”resevaccin”*
   5. Sorkfeber
   6. **Botulism**
2. **Man talar om koagulas-positiva och –negativa staphylokocker. Till vilken av gruppen hör *Staphylococcus epidermidis?* Nämn två infektionstyper som associerar med *S. epidermidis?* Är detta en ovanlig bakterie hos människan? (2p)**

Den är koagulas-negativ och associeras med implantatinfektioner, neonatal septikemi, peritonit (och endokardit). Den är mycket vanlig och ingår i hudens normalflora.

Koagulas är ett proteinenzym som produceras av flera mikroorganismer och gör om fibrinogen till fibrin. I labbet används det för att särskilja olika typer av staphylokocker. *S. aureus* är generellt koagulas-positiv, vilket innebär att ett negativt test vanligtvis innebär att det inte är *S. aureus.*

1. **Vad är scharlakansfeber och vilken bakterie orsakas tillståndet av? Varför ser vi idag sällan den tidigare så vanliga scharlakansfebern i Sverige? (2p)**

En tidigare vanlig ”barnsjukdom” som uppkom som en komplikation av ”halsfluss” med rött hudutslag (och röd tunga). Den orsakas av *Streptococcus pyogenes*-stammar, vilka producerar ett särskilt exotoxin. Halsfluss botas numera effektivt med antibiotika innan scharlakansfeber hinner utvecklas.

1. ***Haemophilus influenzae* kan bära kapselantigen eller sakna detta antigen. Ange två konsekvenser av detta. (2p)**

De med kapsel har potential att orsaka allvarligare infektion, ex epiglottit, meningit. De kapselbärande kan delas upp i olika typer beroende på basen av kapselantigen (a-f), varav kapseltyp b i praktiken är den viktigaste. Vaccin mot kapseltyp b används för att skydda småbarn mot de allvarligare formerna av *haemophilus*-infektioner.

1. **Spiroketer rör sig med hjälp av kontraktiva fibriller/flageller. Var hos bakterien sitter dessa? (1p)**

De sitter periplasmatiskt, dvs. bakterierna är Gram-negativa och fibrillen är placerad mellan det inre och yttre cellmembranet.

1. **Ange tre herpesvirus som kan orsaka (meningo)encephalit. (3p)**

* HSV-1, HSV-2
* Varicella-zoster
* CMV
* HHV-6
* EPV

1. **HIV-infektionen kan idag inte botas. Vilka egenskaper hos HIV är den viktigaste orsaken till detta? Kan du föreslå och motivera någon metod för HIV-bot som du tycker borde provas? (2p)**

HIV integreras i värdcellens kromosomer. Vissa av de infekterade cellerna är mycket långlivade (ffa CD4+ T-minnesceller).

* Bryta latens med aktivering av latent infekterade celler.
* Genterapi mot CCR5-hjälpreceptorn.
* Benmärgstransplantation mot CCR5-negativ benmärg.

1. **Det finns två huvudprinciper för virusvacciner vilket bäst illustreras av de två typerna av poliovirusvaccin. Vilka är dessa huvudprinciper och vad skiljer dem åt? För vilken räcker det ofta med en vaccination och för vilken krävs upprepade vaccinationer? Vad beror denna skillnad på? (4p)**

Levande försvagade vaccin och avdödade vaccin.

* Levande försvagade replikerar, medan avdödade inte gör det.
* Levande försvagade kan räcka med en vaccination. De replikerar och kommer därmed att aktivera alla delar av immunsystemet enligt samma principer som naturliga virusinfektioner.

1. **Till skillnad från hepatit B & C sprids hepatit A-virus huvudsakligen fekalt-oralt via vatten och skaldjur, vilket leder till det emellanåt orsakar utbrott. Nämn två egenskaper hos virionen som troligen bidrar till detta. (1p)**

Det är ett typiskt naket virus: stabilt mot lågt pH och beständigt i miljön (vatten). Skaldjur kan därtill anrika infektiösa viruspartiklar. Det tål även detergenter. Patienterna är smittsamma både före och efter symptomen.

1. **Nya varianter av influensavirus uppstår via två skilda mekanismer. Ange namnet på och beskriv principen för dessa två mekanismer. (3p)**

Antigenic shift och antigenic drift.

”Antigenic drift” är små genförändringar som sker kontinuerligt under tiden som viruset replikeras. Vanligtvis liknar de producerade virusen de tidigare, vilket kan ses som närhet till varandra på ett fylogenetiskt träd. Immunförsvaret känner oftast igen de här nya varianterna och kan svara. Men dessa små genetiska förändringar kan ansamlas över tid och leda till virus som är antigenetiskt annorlunda (längre bort på fylogenetiska trädet). När detta händer kan det bli så att immunförsvaret inte känner igen viruset. Detta är huvudorsaken till att personer kan få influensan fler än en gång. Det är även därför som influensavaccinet måste förnyas varje år.

”Antigenic shift” är en plötslig, stor förändring hos influenza A-viruset, vilket leder till en ny hemagglutinin och/eller ny hemagglutinin och neuroaminidas-proteiner hos influenzavirus som infekterar människor. Shift leder till en ny influenza A-subtyp/-virus som urspringer från djur som är så annorlunda från människa-subtypen vilket innebär att de flesta människor inte har immunitet mot det nya viruset. En sådan ”shift” hände 2009, när ett nytt H1N1-virus med en ny genkombination började infektera människor och snabbt spred sig, vilket orsakade en pandemi.

Drift sker hela tiden, medan shift bara sker ibland. Typ A kan genomgå båda förändringarna, medan typ B bara kan genomgå drift.

1. **Ge exempel på virala faktorer som påverkar risken för resistensutveckling.**

* Mutationsfrekvens (högst hos RNA-virus)
* Generationstid
* Antal mutationer som krävs för höggradig resistens (genetisk barriär)
* Förmåga att tåla mutationer – ”fitnesskostnad”

1. **Vad är Tamiflu och hur fungerar det? (2p)**

Oseltamivir, trade mark Tamiflu, är ett antiviralt LM mot influenza A och B, och tas oralt. Det är en hämmare av influensa-neuroaminidas = neuroaminidashämmare. Neuroaminidas är ett enzym i virusets hölje som klyver sialinsyra, influensas receptor, på cellytan. Neuroaminidas hjälper virusfrisättning och motverkar ihopklumpning.

Oseltamivir är en prodrug, men när de hydrolyseras i levern blir det sin aktiva metabolit – fritt oseltamivir-karboxylas. Det är en kompetitiv hämmare av det virala neuroaminidas-enzymet. Genom att blocka aktiviteten hindrar LM nya viruspartiklar att frisättas.

Utmaningar med neuraminidashämmare:

* Måste startas snabbt (<48h)
* Ställer krav på snabb vård, diagnostik och behandling
* Måttlig effekt (i medeltal 1,5 dagar kortare sjd), men inte ibland livräddande.
* Inläggningsfall bör behandlas, kanske inte de som har influensa och stannar hemma.

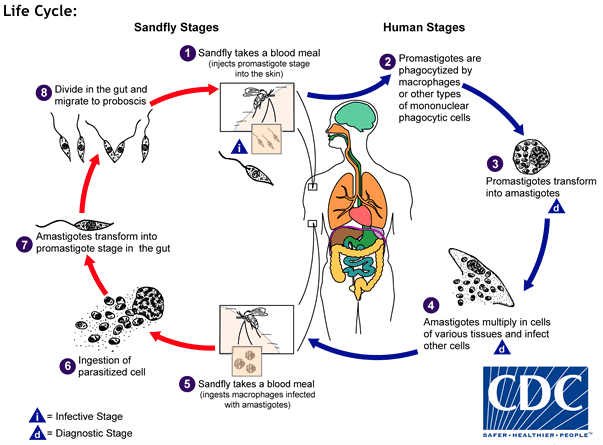
1. **Hur skulle du definiera en eukaryot parasit, och i vilka huvudgrupper indelas dylika humanmedicinskt betydelsefulla parasiter? I vilka huvud- och undergrupper indelas maskarna? Nämn ett ex av varje huvud- och undergrupp. (4p)**

* Eukaryot parasit: en parasit är en organism som lever på, i eller med en annan levande organism från vilken den får sin näring. Till eukaryota parasiter hör leddjur (artropoder), maskar (helminter) och urdjur (protozoer)
* Maskarna delas in i: Plattmaskar (platyhelminter) och rundmaskar (nematoder). Plattmaskarna indelas i flundror (trematoder) och bandmaskar (cestoder).

1. **Vad är en dermatofyt? (1p)**

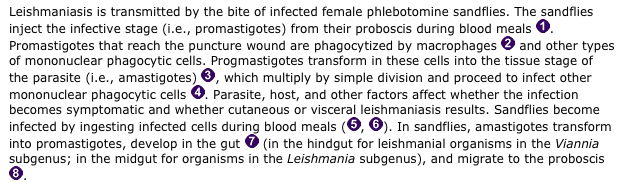
Det är svampar som angriper keratin (hud, hår, naglar). (Triaden *Thricopython, Microsporum & Epidermophyton* duger även.)

1. **Vilka av kroppens försvarsbarriärer eller immunförsvarsgrenar tror du bidrar till resistens mot svampinfektioner? Ange tre. (3p)**

* Intakta barriärer
* Lågt pH där det ska vara det
* Cilier i andningsvägarna
* Neutrofiler, T-celler
* IL-17 vid *candida*-infektion.

1. **Vilka tre former av infektion kan *Leishmania*-parasiten orsaka i människokroppen? (1,5p)**

* Cutaneous infektion
* Mucosal infektion
* Visceral infektion

Hudutslagen vid kutan infektion brukar vanligtvis läka av sig själv, även utan behandling. Men det kan ta månader-år, och såren kan ge fula ärr. Några typer av parasiten, i delar av Latinamerika, kan sprida sig från huden och orsaka sår i mukösa membran i näsan (vanligast), munnen eller halsen. Denna typ kanske inte upptäcks förrän år efter de primära såren läks. Det bästa sättet att undvika den mukösa infektionen är att få bra behandling mot den kutana infektionen. Om det inte behandlas, kan allvarliga former av viscerala infektioner ses och de är ofta fatala.

Leishmania är en vektorburen sjukdom som överförs via sandflugor (honor) och orsakas av en obligat intracellulär protozo av Leishmania. Infektion av människa kan orsakas av 21 av de 30 arter som infekterar däggdjur. De olika arterna kan skiljas åt med iso-enzymanalys, molekylära metoder eller monoklonala antikroppar.

1. **Du har rest till Malawi med en resebyrå som arrangerar ryggsäcksturism. Under andra veckan av resan har du haft chansen att bada i olika sötvattenssjöar och några timmar efter sista badet har du upplevt ganska obehagliga kliande utslag över hela kroppen. Baserad på epidemiologin och symptomen, vilken parasit kan du ha blivit smittad av? (1p)**

Schistosoma.

1. **Nämn tre olika parasiter som påverkar levern eller orsakar leversjukdom. (1,5p)**

*Echinoccus Toxocara Entamoeba histolytica*

*Leishmania Shistosoma Fasciola m.fl…*

**Tenta – 131021**

1. **Ge exempel på två toxinsjukdomar. Beskriv kortfattat toxinernas verkningsmekanismer på cellulär nivå och förklara hur dessa effekter leder till sjukdomssymptomen. (4p)**

Difteri, kolera, TSS/sepsis, gasbrand, tetanus, botulism mm.

* Difteritoxin: hämmar proteinsyntes pga. ADP-ribosylering av EF-2. Drabbar nerver och hjärta i första hand och leder till förlamning och hjärtstillestånd. Även svalginfektion/inflammation och krupp.
* Koleratoxin: ökar mängden intracellulärt cAMP pga. ADP-ribosylering av Gs-proteinet som reglerar aktiviteten hos adenylatcyklas. Gs-proteinet ”fryses” i aktiv konformation. Ökad halt av cAMP leder till ökad sekretion hos kryptcellerna och hämmar absorption hos cellerna på toppen av villi.
* Superantigen: genom att binda samtidigt till en T-cellsreceptor och en MHC-II-molekyl på en annan cell aktiverar superantigen T-celler ospecifikt. Detta leder till kraftig och okontrollerad överproduktion av ett antal cytokiner, ex IL-1 och IL-2.
* Membranskadande toxiner: (ffa fosfolipas C) hos gasbrandsbakterien *Clostridium perfringens* bryter ner vävnader, inkl muskelvävnad och lyserar dessutom cellerna i blodet (röda och vita).
* Tetanus (stelkramp): uppstår när stelkrampsbakteriens neurotoxin hämmar exocytosen av transmittorsubstans i inhibitoriska synapser i CNS. Detta leder till okontrollerad muskelkontraktion och spasm.
* Botulism: orsakas av neurotoxinet *botulinumtoxin* som producerats i livsmedel. Toxinet tas upp i tunntarmen. Det verkar perifert, blockerar frisättning av acetylcholin vid motorändplattan. Därmed hämmas muskelstimuleringen, vilket leder till slapp paralys.

1. **Beskriv kort varför vi kan få symptom av tarmbakterier som inte producerar enterotoxin. Ge ett exempel på en sådan tarmpatogen. (2p)**

En del orsakar stark inflammation i tarmslemhinnan, t ex på grund av invasivitet. Typiska sådana är:

* Shigella, Salmonella, EIEC, campylobacter (vissa stammar).

Även destruktion av villi kan bidra (EPEC). Mängden vätska i tarmen kan även öka pga. att sensoriska nerver via submucosa nervplexa ger upphov till ökad sekretion i kryptcellerna.

1. **I en del fall kan sjukdomsbilden påverkas om patienten är samtidigt infekterad med flera agens. Kan du ge två ex på sådana dubbelinfektioner? (2p)**

* Pneumokockpneumoni – influenza
* HIV – TB
* HIV – pneumocystis
* HIV – HHV8 (Kaposis sarkom)
* Mässling – bakteriell superinfektion
* Malaria – EBV – Burkitts lymfom

1. **En del bakterie-, virus- och parasitinfektioner sprids via vektorer. Ange en infektionssjukdom som sprids via var och en av följande vektorer. (3p)**

*Anopheles* – myggan 🡪 malaria

*Culex* – myggan 🡪 WNV encephalit (mm)

*Ixodes* – fästing 🡪 borrelia, TBE

Loppor 🡪 pest

Klädlusen (*Pediculus humanus*) 🡪 ricketsios (tyfus)

Sand-(tsetse-)flugan 🡪Trypanosoma brucei (sömnsjuka)

1. **Uppgifterna om BCG-vaccinets skyddseffekt varierar avsevärt. Ge några förklaringar härtill. (2p)**

* Svårt att mäta skyddseffekten i i-land med ett fåtal fall
* Svårt att mäta effekten hos resande till tuberkulosområden, eftersom både resande och områdena varierar
* Svårt att mäta skyddseffekten hos population i tuberkulosområde eftersom basal immunitet hos individerna varierar.

1. **Vilken typ av mikroorganism är *Haemophilus influenzae*, och vilka infektioner kan detta agens orsaka? Har vi vaccin mot *H. influenzae*? (3p)**

Det är en Gram-negativ stavformad bakterie. Finns i normalfloran i nasopharynx, men kapselbärande stammar kan orsaka otit, sinusit, epiglottit, meningit. Vaccin finns mot kapseltyp B, som är associerad med meningit hos småbarn.

1. **En staphylokock som producerar beta-laktamas uppvisar vid resistensbestämning med lappmetoden alltid resistens mot B-penicillin. Men motsatsen gäller inte alltid, dvs. att en B-penicillinresistent staphylokock kanske inte bildar beta-laktamas. Förklara dessa två fakta. (1p)**

Produktion av beta-laktamas gör att B-penicillinet alltid bryts ned, men en penicillinresistent bakterie kan vara resistens pga. andra mekanismer, ex förändring av ett PBP (penicillinbildande protein).

1. **Alla virus med negativa RNA-genom bär med sig ett speciellt enzym. Vilket är det och varför gäller detta inte virus med RNA-genom av positiv polaritet? (2p)**

Detta enzym som heter RNA-beroende RNA-polymeras finns inte hos värdcellen. Genomet hos positiva RNA-virus kan istället direkt fungera som mRNA i värdcellen. Hos +RNA sker proteintranslation direkt från virusets genom. Detta gör att virusets proteinproduktion kommer igång extremt snabbt efter att viruset tagit sig in i cellen. Men för att kopiera upp sitt genom måste även +RNA omvandla sitt +RNA 🡪 -RNA som sedan fungerar som mall för nya +RNA-molekyler. Även detta steg kräver enzymet, som alltså inte finns i värdcellen och som viruset därför kodar för.

1. **Årets influensavaccination (2013) inleds snart. Influensavirus förändras via två huvudsakliga principer. Vad kallas dessa? Vilken av dessa är mest betydelsefull för årets vaccination? Är influensavaccinet levande eller avdödat? (3p)**

Drift och shift – i år (2013) är shift mest viktig. Vaccinet är avdödat.

1. **Det svenska vaccinationsprogrammet innefattar barnsjukdomar så som mässling och påssjuka. Vilken/vilka grupp(er) tillhör dessa virus, och ange tänkbara orsaker varför man vaccinerar mot dessa virus. (4p)**

Paramyxo. De kan komma med komplikationer som encephalit, lunginflammation. Vid påssjuka även meningoencephalit och orchit.

1. **Hepatitvirus har fått sitt namn pga. att de har ett gemensamt målorgan, levern, snarare än att de utgör en strukturell enhetlig grupp. Beskriv skillnader och likheter mellan hepatit A, B och C-virusen vad gäller struktur, smittspridning och patogenes. (3p)**

* Hepatit A (picorna-virus): icke-höljebärande, +RNA-virus. Faecal-oral (sexuell) smitta. Självläkande (oftast).
* Hepatit B (hepadna-virus): Höljebärande DNA-virus. Smittar parenteralt och sexuellt. Risk för kronisk infektion, levercirrhos, hepatocellulär carcinom.
* Hepatit C (flavivirus): Höljebärande +RNA-virus. Parenteral (och sexuell smitta). Risk för kronisk infektion, levercirrhos och hepatocellulär carcinom.

1. **För vilka hepatitvirus har vi vaccin? (1p)**

HAV, HBV

1. **Hur överförs följande virus till människa? (2p)**
   1. **Herpes zoster:** Luftburet.
   2. **Herpes simplex:** via slemhinnor.
   3. **Influensavirus:** Luftburet.
   4. **Hantavirus (sorkfeber):** ”luftburet” via ffa. sorkurin.
2. **Vad menas med konjugatvaccin? Varför används konjugerat pneumokockvaccin till barn medan vuxna får okonjugerat? (3p)**

En kapselkolhydratpolymer, vilken konjugerats kovalent till ett immunogent bärarprotein – T-cell assistance. Anledningen till att barn får konjugerat är att barn < 2 år behöver det eftersom de inte kan bilda ett bra vaccinsvar mot enbart polysackarid (pneumokock-kapseln). Vuxna däremot svarar bra mot enbart polysackarid, och det är dessutom billigare.

1. **Parasiter indelas i tre huvudgrupper, vilka? En av de tre indelas i undergrupper, vilken och vilka är undergrupperna? (2p)**

* Leddjur (atropoder)
* Maskar (helminter)
  + trematoder, cestoder & nematoder
* Urdjur (protozoer).

1. **Nämn två exempel på tarmparasiter (genus räcker) som är vanliga orsaker till diarré hos människa, samt ett på en som har orsakat stora utbrott av diarré i Sverige under de senaste åren. (2p)**

Exempel på tarmparasiter som är vanlig orsak till diarré:

* Entamoebae, Giardia

Exempel på en som har orsakat stora utbrott av diarré i Sverige är *Cryptosporidium.*

1. **Ge två exempel på svampar som är vanliga orsaker till lunginflammation hos immunsupprimerade. (2p)**

*Pneumocystis, Aspergillus.*

1. **I FASS-texten för rifampicin, LM mot tuberkulos, finner man bl.a. följande information under rubriken ”interaktioner”. Vad är betydelsen av den mycket kraftiga reduktionen av AUC för nifedipin, simvastatin och warfarin när det ges tillsammans med rifampicin? Ge förslag på rimlig förklaring till varför rifampicin ger så kraftig reduktion av AUC för dessa tre LM. (4p)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Läkemedel** | **Effekt av rifampicin på LM** | **Rekommendation för samadministrering med rifampicin** |
| Nifedipin | AUC minskar med 97 % | Kombinationen är kontrainducerad |
| Simvastatin | AUC minskar med 87 % | Kombinationen bör undvikas |
| Warfarin | AUC minskar med 85 % | Kombinationen bör undvikas |

AUC = ”area under curve”, dvs. ett diagram som illustrerar plasmakoncentrationen av ett LM vid olika tidpunkter efter administrering. Minskat AUC innebär minskad biologisk tillgänglighet.

Biologiska tillgängligheten minskar kraftigt vid samtidig exponering för rifampicin och med tanke på den kraftiga minskningen kommer dessa LM förmodligen inte kunna ge någon effekt.

Induktion av läkemedelsmetaboliserande enzymer (via aktivering av PXR), ex CYP3A4, CYP2C9 m.fl. enzymer samt även induktion av P-glykoprotein, effluxprotein i bl.a. tarmepitelet.

1. **De ”avgiftade enzymen” kan också bioaktivera LM. Ge två exempel. (1p)**

Kodein 🡪 morfin.

Acetylsalicylsyra 🡪 salicylsyra.

1. **Förklara vad som menas med ”partiska ligander” eller ”signaling trafficking” och vilka fördelar ligander som är ”partiska” skulle kunna ha som framtida LM. (3p)**

Fenomenet beskriver observationen att vissa ligander kan föredragsvis aktivera (eller blockera i fall av antagonister) vissa signalvägar. Ex kan agonister aktivera β-arrestin-beroende signaler utan att aktivera G-proteinberoende signaler. Ett LM som är ”biased” agonist skulle kunna visa mindre oönskade bieffekter och mer specifikt angriper den terapeutiskt betydelsefulla signalvägen.

1. **Beskriv noradrenerg transmission (biokemi, receptorer). Ange även två kliniska områden där noradrenerga LM används och verkningsmekanismer för dessa. (5p)**

* Syntes: Tyrosin (tyrosinhydroxylas) 🡪 DOPA (DOPA-dekarboxylas) 🡪 Dopamin (beta-hydroxylas) 🡪 Noradrenalin
* Eliminering: Noradrenalin (MAO, aldehydreduktas) 🡪 DOPEG (COMT) 🡪 MOPEG (MHPG)
* Receptorer:
  + α1 – exciterande, vasokonstriktion
  + α2 – inhiberande, autoreceptorer
  + β1 – ökar hjärtfrekvensen, ökad slagkraft hos hjärtat
  + β2 – dilaterar blodkärl och bronker
  + β3 – lipolys
* Kliniska exempel:
  + β-blockare (blodtryck, angina, hjärtsvikt)
  + α1-agonist (fenylefrin, mydriatikum)
  + β2-agonist (astma)

1. **Redogör för depression: (5p)**
   1. **Funktionella störningar av vilka signalsubstanser anses vara bakomliggande orsaker för uppkomsten av depression?**

* Minskad neurotransmission: 5-TH, noradrenalin, dopamin
* Ökad funktion: glutamat
  1. **Vilka är de vanligaste målproteinerna (targets) för antidepressiva LM och vilka är verkningsmekanismerna av dessa LM?**

Blockad/hämning av 5-HT, noradrenalin, (delvis dopamin)-transportörer:

* MAO-A-hämmare;
* α2-adrenerg receptorantagonist
* 5-HT1A, 1B-partiell agonist
* 5-HT3-receptorantagonist
  1. **Ange minst två argument som stödjer monoaminhypotesen och minst två som talar emot den.**
* Argument som talar för:
  + Farmakologisk sänkning av monoaminerg transmission med ex reserpin leder till uppkomsten av depressiva symptom. Liknande sker hos remitterade patienter (men inte friska individer) vid intag av en ”cocktail” med aminosyror men utan tryptofan
  + LM som ökar 5-HT och noradrenerg transmission (extracellulära halter), ex SSRI, NSRI, TCA visar en antidepressiv effekt.
* Argument som talar emot:
  + Den kliniska effekten av antidepressiva LM är fördröjd med 2-4 v, ca 30 % av patienter svarar inte på behandling
  + Substanser som frisätter 5-HT (ex fenfluramin) eller NA och DA (ex amfetamin) har inte någon antidepressiv effekt
  + Det finns antidepressiva LM som inte verkar genom en direkt ökning av monoaminerg transmission, ex agomelatin (melatoninreceptor); ketamin (NMDA-receptor)

1. **L-DOPA används för behandling av symptomen vid Parkinsons sjukdom. L-DOPA administreras alltid tillsammans med ett annat LM, vilket? Motivera varför. (2p)**

DOPA-dekarboxylashämmare, carbidopa eller benzerazide – för att minska perifer metabolism av L-DOPA så att tillräckliga nivåer av L-DOPA når hjärnan.

1. **Namnge minst tre grupper av antiemetika och för vilken svårighetsgrad av emesis (kräkning) de används. (2p)**

* Antikolinergika/antihistaminergika: lättare illamående
* Dopamin D2-receptorantagonister: måttligt illamående
* 5-HT3-receptorantagonister: svårt illamående
* Kortikostereoider: måttligt illamående
* Benzodiazepiner: lättare illamående
* Substans P/neurokinin-1-receptorantagonister: måttlig och svår emesis

1. **Nämn två transmittorsystem i hjärnan av central betydelse för behandling av schizofreni. (1p)**

Framför allt dopaminerga & glutaminerga, (men även serotinerga och noradrenerga)

1. **Ange de cellulära effekterna av morfin på: (2p)**
   1. **cAMP-syntes:** minskar
   2. **K+-kanaler:** ökad frekvens öppna K+-kanaler
   3. **Ca2+-flöde:** Minskar
   4. **Membranpotentialen, dvs. innebär effekten av morfin depolarisering eller hyperpolarisering av cellmembranet?** Hyperpolarisering.
2. **Bensodiazepiner används som anxiolytika och hypnotika. Vad har de för verkningsmekanism? (1p)**

De binder till ett särskilt site på GABAA-receptorn och förstärker därmed GABAerg transmission.

1. **Ketamin används som narkosmedel av många internationella hjälporganisationer och militära sjukvårdsenheter under enklare förhållanden. Nämn tre egenskaper hos Ketamin som gör att den lämpar sig för denna typ av användning. Endast tre svar beaktas! (1,5p)**

* Både anestetisk och analgetisk effekt.
* Inget blodtrycksfall.
* Bibehållen luftväg.
* Ingen andningsdepression.
* Kan ges intramuskulärt för induktion.

1. **Vad är ”use-dependent” block för lokalanestetika? (2p)**

Ökande effekt i nerver med frekventa AP (hög aktivitet) jämfört med passiva eftersom fler Na+-kanaler exponeras för LA-molekylerna och LA binder både starkare och längre till en inaktiverad kanal (efter AP) än till en vilande.

1. **Ange en principiellt viktig likhet i verkningsmekanismerna för resiner och kolesterolsynteshämmare som resulterar i en effektiv sänkning av S-LDL-kolesterol. (1p)**

Båda ger ökat hepatiskt uttryck av LDL-receptorer vilket leder till ökad clearance.

1. **Var i nefronet verkar loopdiuretika och vilken jonpump påverkas? (2p)**

Ascenderande tjocka delen av Henles slynga via hämning av Na+/K+/2 Cl--cotransporter.

1. **Varför har man velat ersätta det perorala LM warfarin (Waran) med andra perorala LM? (2,5p)**

* Svårt att ställa in rätt dos.
* Doseringen påverkas både av genetiska faktorer, CYP2C9 och VKORC1, samt även av dieten – K-vitamininnehåll.

1. **Beskriv de tre typerna av s.k. anfallsprofylaktisk behandling vid angina (LM som ska minska frekvens av angina-anfall) och deras resp. verkningsmekanismer (dvs. hur d minskar anfallsfrekvens). (5p)**

* Långverkande nitrater: framför allt venös vasodilatation (via NO) och minskning av preload ger minskat hjärtarbete.
* β-blockare: framför allt minskat hjärtarbete via minskad hjärtfrekvens och kontraktilitet.
* Ca2+-flödeshämmare: framför allt minskat hjärtarbete via minskad hjärtfrekvens och kontraktilitet (verapamil/diltiazem) och/eller minskad afterload (verapamil/diltiazem samt kärlselektiva kalciumblockare).

1. **Nämn två farmaka som påverkar prognos vid hjärtsvikt. (1p)**

ACE-hämmare, ARB, betablockare, aldosteronreceptorblockare (1p/rätt svar)

1. **Hur verkar metformin för att normalisera B-glukos? (2p)**

Det reducerar glukosproduktion i levern och ökar glukosupptag i muskeln.

**Tenta – VT13 – Medicinsk mikrobiologi**

1. **Nämn a) tre olika infektioner som typiskt associeras med *Staphylococcus aureus*, samt b) tre olika infektioner som typiskt associeras med *Streptococcus pneumoniae*. (3p)**

* *Staphylococcus. aureus:*
  + Hud- och sårinfektioner Abscesser
  + Endokardit Septicemi, (nekrotiserande) lunginflammation
  + Osteomyelit/septisk artrit Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)
  + Toxic Shock Syndrome (TSS) Matförgiftning
* *Streptococcus pneumoniae:*
  + Lunginflammation otit, sinusit
  + Meningit bakteriemi

1. **Vilken bakterie orsakar gastrit och magsår, och på sikt medverkar till uppkomsten av magsäckscancer? Hur lyckas bakterien infektera magsäcken? (2p)**

Helicobacter Pylori. H. Pylori producerar ureas vilket klyver urea till CO2 och ammonium-joner. Det senare har en buffertverkan mot magsäckens låga pH. Därtill söker sig bakterien med hjälp av sin flagell till slemlagret som skyddar magslemhinnan, och där pH:t är mer neutralt. Sedan kan bakterien även adherera till slemhinnan.

1. **Du har fått höra mycket om cellväggen hos de Gram-positiva och Gram-negativa bakterierna. Men a) hur ser cellväggen ut hos *Mycobacterium tuberculosis* och hur den ut hos *Mycoplasma pneumoniae*, samt b) hur påverkar dessa bakteriers resp. cellvägg möjligheterna till antibiotikabehandling? (4p)**

* Cellväggen hos *m.tuberculosis* påminner lite om den hos Gram-positiva. Dock innehåller cellväggen ytterligare komponenter, som ex arabinogalakatan, lipoarabinomannan, mykolsyror.
* *M.pneumoniae* saknar yttermembran och peptidoglykan.

Av detta följer att cellväggen hos mycobakterier förhindrar flera antibiotika att tränga in i bakteriecellen, och att m.pneumoniae per definition är resistenta mot medel som hämmar peptidoglykansyntesen.

1. **Chlamydiabakterierna har ett relativt litet genom och är obligata intracellulära parasiter. Ändå verkar dessa bakterier kunna genomgå differentieringar som leder till åtminstone två huvudsakliga typer av chlamydiaceller. Vad kallas dessa, och vad karakteriseras dessa av? (2p)**

* Elementärkropp: är metaboliskt ”inaktiv” men utgör smittoformen.
* Retikulärkropp: är inte smittsam, men utgör den metaboliskt aktiva replikativa formen.

1. **Beskriv kort fyra olika verkningsmekanismer för antibiotika som finns i kliniskt bruk. (2p)**

* Cellväggssyntesen (peptidoglykansyntesen)
  + Olika typer av beta-laktam antibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbopenemer) och glykopeptider (vankomycin, teikoplanin)
* Bakteriell proteinsyntes
* Bakteriellt DNA-topoisomeras (gyras) hämmar DNA-replikation
* Bakteriellt RNA-polymeras
* Folsyrasynteshämmare
* Mykosyrasyntes (TB)
* (LPS)

1. **Markera de alternativ som är korrekta (ett/flera) till följande påståenden om antibiotika. (3p)**
   1. **Resistenta bakterier selekteras fram när vi använder:**
      1. Antibiotika på rätt sätt
      2. Antibiotika i onödan
      3. Även om inte använder antibiotika
      4. Antivirala medel
      5. Cytostatika
      6. Vissa desinfektionsmedel
   2. **Resistens mot ett antibiotikum:**
      1. Uppkommer vanligen genom spontana mutationer under behandlingen
      2. Kan sprida sig mellan bakterier genom att gener överförs genom transduktion
      3. Kan sprida sig på plasmider mellan olika arter av bakterier
      4. Kan selekteras fram hos en bakteriepopulation genom behandling av ett annat antibiotikum pga. att bådas resistensgener sitter på samma plasmid.
      5. Försvinner alltid ur populationen om antibiotikan ifråga inte används under ett par år.
   3. **Behandling med antibiotika kan:**
      1. Störa den normala bakteriefloran
      2. Ge upphov till ökad känslighet för bakteriella infektioner
      3. Ge upphov till ökad känslighet för virala infektioner
      4. Ge upphov till ökad känslighet för svampinfektioner
      5. Ge upphov till ökad mutationsfrekvens i normalfloran så att resistenta bakterier bildas.
2. ***Förståelsefråga.* Som du har lärt dig under denna kurs i mikrobiologi är vi alla omgivna av både ”snälla” och mer eller mindre patogena mikroorganismer av många olika slag och arter, och vi är ofta också bärare av patogena mikroorganismer. Trots detta är de flesta av oss någorlunda friska och när vi insjuknar pga. infektioner blir vi i de flesta fall friska igen med eller utan hjälp av antibiotika/antiviraler. Förklara a) varför vi vanligen är fria från infektioner och b) ange några mekanismer som bidrar till att vi tillfrisknar (utan antibiotika/antiviral behandling) efter att ha insjuknat i en infektionssjukdom. (4p)**

*Svar ges ej (se immunologiboken och seminariet i infektionsimmunologi).* Dock förväntas under a) en genomgång av det ospecifika immunsvaret som hindrar infektioners uppkomst och b) en genomgång av det specifika (adaptiva) immunförsvaret och dess komponenter som kan eliminera olika patogena mikroorganismer i kroppen. Under a) kan också diskuteras betydelsen av vaccinationer, övrig hälsa, normalflora och smittoreducerande åtgärder (hygien) i samhället.

1. **Till vilken virusfamilj hör HIV? Denna virusfamilj har fått sitt namn efter ett unikt steg i replikationscykeln, vilket steg? (2p)**

Retrovirus och har fått sitt namn pga. omvänd transkription.

1. **Vilka hepatitvirus kan orsaka cancer? Vilka hepatitvirus sprider sig fekalt-oralt? (4p)**

* Kan orsaka cancer: Hepatit B, C och autoimmun hepatit.
* Sprider sig fekalt-oralt: HAV, HEV

1. **Beskriv kort fyra olika verkningsmekanismer för antiviraler. (2p)**

* Blockering av bindning till receptor
* Blockering av penetration/uncoating
* Hämning av nukelinsyrareplikation
* Hämning av transkription/translation
* Hämning av avknoppning

1. **Vi skiljer på säsongsinfluensa och pandemisk influensa. Vad kallas de former av antigenisk variation som kännetecknar dessa två former av influensa? (2p)**

Antigenisk drift resp. antigeniskt skifte (segmenterat genom).

1. **Kvällstidningarna skriver att man har hittat spår av rabies i fladdermöss i södra Sverige. Hur sprids rabies? Vad är samlingsnamnet för sådana infektioner? Hur sprids rabies i kroppen efter inträdet? Vilken typ av behandling tillämpar man vid rabies? Svara kortfattat. (4p)**

Typisk zoonos, finns hos vilda djur. I princip en letal infektion, men fladdermöss kan överleva. Viruset utsöndras i djurens saliv och kan således spridas via bett, genom att saliv kommer in i skråmor eller t.o.m. via aerosol (ovanligt, typ bara på labb). Binder till receptor på nervceller och kan sitta där rätt länge – lång inkubationstid. Dock, så småningom retrograd axonal transport till ryggrad och hjärna. Encephalit. Lång inkubationstid medger aktiv immunisering (vaccin) och hyperimmunglobulin (passiv immunisering) som behandling.

1. **Flera så kallade ”barnsjukdomar” med utslag är orsakade av virus. Nämn tre sådana utslagssjukdomar samt namnge motsvarande virus. (3p)**

* Mässling – paramyxo (*mobrillivirus*)
* Röda hund (rubella) – *Rubellavirus*
* ”tredagarsfeber” (roseola, exantema subitum, fjärde sjukan) – *HHV6*
* Erythema infectiosum (femte sjukan) – *Parvovirus*
* Vattkoppor (varicella) – *Alpha-herpescvirus*

1. **Nämn ett exempel på en: (som förekommer i Sverige)**
   1. **Humanpatogen jästsvamp:** Candida albicans
   2. **Humanpatogent mögel:** Aspergillus fumigatus (A. niger)
   3. **Protozo (urdjur):** Giardia intestinalis, trichomonas vaginalis, toxoplasma gondii, cryptosporidium parvum
   4. **Mask:** enterobius vermicularis, ascaris lumbricoides, diphyllobotorium latum.
2. **Protozoer som *Giardia intestinalis, Plasmodium falciparum* och *Trypanosoma brucei* är bra på att undvika det adaptiva immunförsvaret. Vilken gemensam strategi har dessa urdjur för detta? (3p)**

Dessa kan variera sina ytantigener och på så sätt undkomma igenkännandet av immunsystemet; antigenisk variation. Denna variation kan upprätthållas ffa. genom att parasiterna har stora genfamiljer, vilka kodar för dessa antigen och genom att uttrycket av dessa gener kan varieras.

1. **Ge två tips om hur man bör skydda sig mot malaria om man reser i endemiska områden. (2p)**

Myggnät, myggsticka, heltäckande kläder, ev. profylax.

1. **Beskriv i korthet strukturen för en cellvägg i en typisk svamp. (2p)**

Cytoplasmat omges av ett cytoplasmamembran. Denna i sin tur omgiven av ett ”kitinskal” samt av komplexa glukaner/mannaner.

**Tenta – VT12 (rest mikrobiologi)**

1. **På vilka sätt påverkar kroppens immunsvar och kroppens normalflora varandra? ge tre exempel. (3p)**

Normalfloran konkurrerar med potentiella patogener, normalfloran kan positivt stimulera och justera immunförsvaret (kanske bidra med antigen som bildar korsreagerande antikroppar?), produktion av ämnen som dödar andra bakterier (ex lågt pH, coliciner osv).

1. **Vad är difteri och vad orsakar sjukdomen? Hur kan den förebyggas? (3p)**

Det är en *Corynebacterium diptheriae* bakterieinfektion (i svalget). Det som orsakar sjukdomen är difteriatoxinet och den kan förebyggas med vaccination.

1. **Du har en patient som du misstänker lider av en lunginflammation orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*. Vad måste du ta i beaktande när du väljer behandling? (1p)**

Bakterien saknar peptidglukan (mureinsyra) och är därför resistent mot antibiotika som hämmar cellväggssyntesen, så som beta-laktamer.

1. **Nämn två likheter mellan bakterierna *Treponema pallidum* och *Borrelia burgdorferi*. (ej patogenes eller symptombild). (2p)**

* Båda är så kallade Spiroketer.
* Korvskruvformade, tunna svåra att se i mikroskop, svåra eller omöjliga att odla.

1. **Varför ingår det socker (glukos/sackaros) i den orala vätskeersättningen vid diarrésjukdom? Förklara vad som sker på cellulär nivå. (2p)**

Ofta är tarmepitelets absorptionsförmåga avstängd/nedsatt vid tarminfektionen. Tarmepitelcellerna tar dock in sockermolekyler via en fortfarande aktiv membranpump, vilken samtidigt tar in Na+-joner. Därvid följer negativa joner med in och därmed också vattenmolekylerna.

1. **Nämn tre riskgrupper som uppvisar ökad känslighet för infektioner orsakade av pneumokocker (*Streptococcus pneumoniae*). (3p)**

* Små barn och äldre vuxna.
* Immunsupprimerade
* Splenektomerade
* Tidigare virusinfektion som ex influensa.

1. **Vad menas med ett superantigen? Ge ett exempel och beskriv hur ett dylikt toxin fungerar. (2p)**

Ett ”toxin” som binder ihop en T-cellsreceptor med en MHC-II-molekyl utan krav på antigensspecificitet. Leder till aktivering av ett stort antal T-celler.

Exempel TSST och enterotoxin hos S.aureus, värmekänsliga (pyrogena) toxiner hos S.pyrogenes.

1. **Beskriv vad granulomatös inflammation är och hur tuberkulos-bakterien inducerar ett sådant svar. (3p)**

Granulom kan uppkomma vid en rad olika sjukdomstillstånd, både infektiösa och icke-infektiösa. Immunförsvaret försöker avgränsa partiklar som det uppfattar som främmande men som inte kan elimineras. Vid tuberkulosinfektion drivs granulombildning av modifierade Mtb-infekterade makrofager (DTH-svar) som aggregerar på infektionsstället, ex lungan och vidare genom cytokin- och kemokinsvar attraherar olika typer av immunceller (lymfocyter, neutrofiler). Granulom bildas för att försöka avgränsa samt begränsa infektionsförloppet.

1. **En del bakterier har förmågan att tränga in i våra celler via en process som kallas invasion. Beskriv för två principiella strategier bakterierna använder sig för att invadera. (2p)**

* Genom att binda till receptorer på värdcellen som interagerar med värdcellens aktinpolymerisering – ”zipper-mekanismen”
* Genom att aktivera direkt ex GTPaser vilka i sin tur leder till att det sker en modulering av aktinpolymerisering – ”trigger-mekanismen”.

Båda strategierna leder till att cellen utför en temporär fagocytos av bakterien, vilken då kommer in i cellen.

1. **Vad är resistensmekanismen för: (2p)**
   1. **Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus:***

Meticillinresistent hos *S.aureus* beror oftast inte på beta-laktamaser. I bakteriens cellvägg finns strukturer som kallas penicllinbindande protein (PBP). Det är vid dessa beta-laktam-antibiotika fäster det ska angripa bakterien genom att förstöra bakteriens cellvägg. *S.aureus* har fyra stycken PBP (1-4). Det viktigaste av dessa kallas för PBP2 och *S.aureus* har detta i dubbel upplaga, ena har väldigt låg ”vilja” att fästa till beta-laktam-antibiotika och det skapas därför resistens.

När man ska undersöka om ett bakterieprov innehåller MRSA letar man efter två gener med PCR-teknik. De är *mecA* (nu även *mecC*), som ger MRSA dess meticillinresistens, och nuc vilket är en unik gen hos *S.aureus*.

(cefalosporiner 5: generationen kan binda till den nya alternativa PBP)

* 1. **Vankomycinresistenta enterokocker:**
* Höggradig plasmidburen vankomycinresistens: *vanA*, *vanB*.
* Gemensamt: kodar för enzymer som ändrar D-Ala 🡪 D-Lac eller -Ser

VanA och VanB är ligaser som orsakar syntes av en peptidoglykanprekursor (peptidkedja) till vilken glykopeptiden binder ersätts av en ändrad slutaminosyra (D-Ala-D-Lac istället för D-Ala-D-Ala). Detta leder till en mer än 100 gånger sämre affinitet för vankomycin. Vankomycin är i princip det enda som finns mot enterokocker.

1. **Nämn tre principer för hur ett antibiotikum fungerar, samt tre principer för hur ett antiviralt medel kan fungera. (3p)**

* Antibiotika: hämning av peptidoglykansyntes, hämning av bakteriell proteinsyntes, hämning av DNA-syntes (folsyrasynteshämmare), blockering av DNA- eller RNA-polymeras.
* Antiviraler: blockera bindning till receptor på värdcellen, blockera uppbyggnad (nukleosidanaloger, proteashämmare), blockera frisättning (neuraminidashämmare), biologisk interferens – interferoner, passiv immunisering, terapeutisk immunisering

1. **Hur definieras ESBL (extended-spectrum beta-laktamas)-producerande tarmbakterier och ungefär hur många fall ses i Sverige per år? a) 100-500 b) 500-1000 c) 1000-3000 d) 3000-5000 e) 5000-7000 (2p)**

Förvärvad beta-laktamas som orsakar nedbrytning av cefalosporiner med utvidgat spektrum (3:e och 4:e generationens cefalosporiner eller karbapenemer). Kan hämmas med olika beta-laktamashämmare, bland annat klavulansyra.

I Sverige ser man knappt 6000 fall/år. Ett stort problem, 1/10 av E.coli (ffa samhällspatogen) i blodbanan har den här resistensen. De flesta är äldre patienter, måste bli bättre på att kartlägga patienter som har bakterier med det här enzymet. *K.pneumoniae* (ffa sjukhuspatogen) med ESBL-resistens är inte lika vanligt i Sverige, men väldigt vanligt i sydeuropa.

1. **Vad kallas sjukdomarna encephalit och meningit på svenska? Ange minst två virus som är vanliga orsaker till resp. tillstånd. (3p)**

* Encephalit = hjärninflammation: direkt skada på neuron – HSV-1, picorna-virus (ffa poliovirus), rabiesvirus (dessutom vissa toga, flavi och bunya-encephalitvirus)
* Meningit = hjärnhinneinflammation: inflammation och svullnad i hjärnhinnorna – HSV-2, parotitvirus, picorna-virus (dvs. enterovirus)

1. **Vilken mask lägger ägg runt analöppningen, till vilken huvudgrupp hör den? Var i Sverige är den endemisk? (3p)**

*Enterobius vermicularis* som tillhör huvudgruppen rundmaskarna (nematoder). Den är endemisk på dagis.

1. **Du har rest till Malawi med en resebyrå som arrangerar ryggsäcksturism. Under andra veckan av resan har du haft chansen att bada i olika sötvattenssjöar och några timmar efter sista badet har du upplevt ganska obehagliga kliande utslag över hela kroppen. Baserad på epidemiologin och symptomen, vilken parasit kan du ha blivit smittad av? (1p)**

Schistosoma.

1. **Vilken typ av sjukdom kan svampen *Aspergillus* orsaka hos människa? (1p)**

Aspergillos är en infektion som orsakas av *Aspergillus*, en vanlig mögelsvamp som lever både ute- och inomhus. Det är något man andas in varje dag utan att bli sjuk, men personer med försvagat immunsystem eller lungsjukdomar har högre risk att utveckla problem till följd av *Aspergillus*. Ex på problem är allergiska reaktioner, lunginfektioner och infektioner i andra organ.

**Tenta – 121022**

1. **Ange kort ungefärlig storlek på: (2p)**
   1. **Ett virus:** 10-100 nM
   2. **En bakterie:** 0,4 – 2 μM
   3. **En parasit:** 10 μM till en meter beroende på utvecklingsfas.
   4. **En patogen svamp:** 10 μM eller mer beroende på hyfbildning eller inte.
2. **Det är inte ovanligt att en infektionssjukdom klassas som zoonotisk. Vad menas med en zoonos? Vilka tre av följande agens är inte zoonotiska: *Borrelia burgdorferi, Campylobacter jejuni, Treponema pallidum,* varicella-zoster-virus, Epstein-Barr-virus, *Toxoplasma gondii*? (2p)**

Med zoonos menas en smitta som sprids från djur till människa men inte nödvändigtvis tillbaka. De tre som inte är zoonotiska är *Treponema pallidum*, varicella-zoster och Epstein-Barr.

1. **Vad menas med pandemi när vi talar om infektionsepidemiologi? Nämn en mikroorganism som i modern tid har orsakat en pandemi. (2p)**

Pandemi = en epidemi med global täckning. Ex är influensa, kolera, HIV.

1. **Chlamydier är obligata intracellulära parasiter vilka kräver eukaryota celler för sin förökning. Skulle du klassa organismen som ett virus, en bakterie eller en parasit? Motivera. (2p)**

* Detta är en bakterie eftersom den har en typisk Gram-negativ cellvägg, egen proteinsyntes, DNA- och RNA-syntes osv.
* Svarar på antibiotika som biter på bakteriell proteinsyntes (*makrolider, vanligaste medel erytromycin & azitromycin*)
* Byggs ihop via syntes och inte ”assembly”.
* Saknar organeller och cellkärna.

1. **Vattnig diarré kan bero på att bakterier eller virus skadat tarmepitelet i tunntarmen så att absorptionen av vätska inte fungerar korrekt. Men mängden diarré är dock ofta större än vad som skulle förväntas av enbart försämrad absorption. Ange två olika förklaringar till detta. (2p)**

* Skadade celler ger inflammation som ger ökat läckage ut i tarmen.
* Inflammation i villi ger nervimpulser som ger ökad sekretion i kryptorna.
* Cytotoniskt enterotoxin ger förhöjd cAMP-halt som i kryptan ger ökad sekretion.

1. **Gram-negativa stavformiga bakterier, vilka till synes artmässigt är obesläktade, kan i vissa fall ge tarminfektioner med förvånansvärt lika symptom, varför? Ge ett exempel. (2p)**

De använder sig av likadana virulensmekanismer:

* V.cholerae och ETEC via adhesin och enterotoxin
* Shigella och EIEC via typ III-sekretionssystem vilka förmedlar invasion
* Shigella och EHEC ger HUS via shiga och shiga-likt toxin.

1. **Vad menas med konjugatvaccin? Varför används konjugerat pneumokockvaccin till barn medan vuxna får okonjugerat? (3p)**

Konjugatvaccin: en kapselkolhydratpolymer, vilken konjugerats kovalent till ett immunogent bärarprotein – T-cellsassistans.

* Barn < 2 år behöver konjugerat vaccin eftersom de inte kan bilda ett bra vaccinsvar mot enbart polysackarid (pneumokockkapseln)
* Vuxna svarar bra mot enbart polysackarid, vilket dessutom är billigare.

1. **Spiroketer rör sig med hjälp av så kallade kontraktiva fibriller. Var hos bakterien sitter dessa? (1p)**

De sitter periplasmatiskt, dvs. bakterierna är Gram-negativa och ”flagellen” är placerad mellan det inre och yttre cellmembranet.

1. **Spiroketinfektioner kan vara särskilt svåra att diagnostisera, varför? (2p)**

* De är svårodlade eller går inte att odla.
* De är tunna och kan inte ses med vanlig mikroskopi.
* Ibland svårtolkad/ospecifik serologi.
* Föreliggande lång kronisk infektion – svårt att fastställa smittotillfälle och smittoväg.

1. **Under laborationen i bakteriologi användes olika diagnostiska test för att komma fram till genus och species. Ge exempel på två dikotoma test och ett som bygger på numerisk analys. (2p)**

* Gramfärgning, DNA-test, Mannitol-test, hemolys, laktosjäsning, beta-laktamas m.fl (ej odling, selektiva medier, streptokockagglutination, antibiotikaresistensbestämning)
* API – analytical profile index

1. **Hur kan du härleda namnet Staphylococcus aureus för denna ”art” av Gram-positiva bakterier? (1p)**

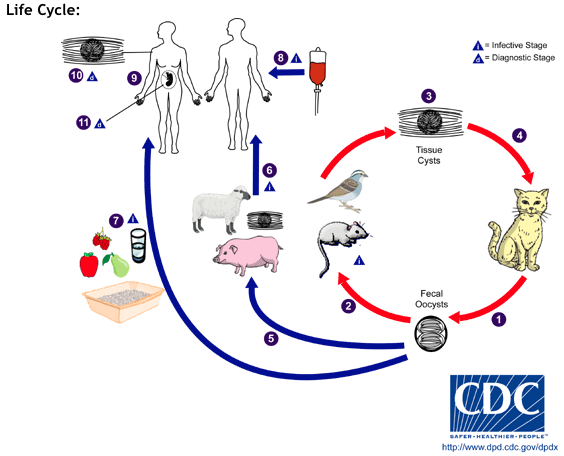
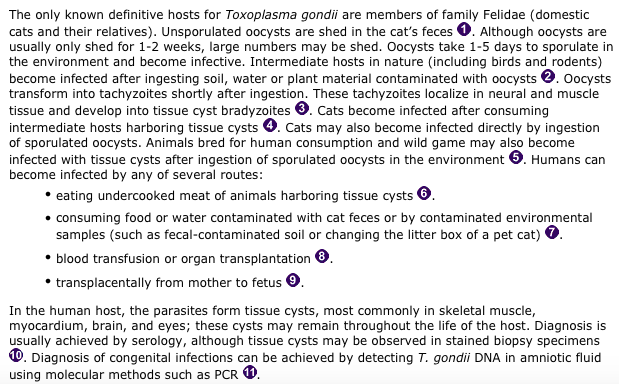
* Staphylos = druva (grekiska) och staphylokocker ligger i druvklaseliknande formationer i mikroskopet.
* Kocker = runda bakterier
* Aureus = gul(d)-färgad koloni

1. **Hur skulle du definiera en eukaryot parasit, och i vilka huvudgrupper indelas dylika humanmediciniskt betydelsefulla parasiter? I vilka huvud- och undergrupper indelas maskarna? Nämn ett exempel av varje huvud- och undergrupp. (2p)**

En parasit är en organism som lever på, i eller med en annan levande organism från vilken den får sin näring. Till parasiterna hör:

* Leddjur (artropoder)
* Maskar (helminter)
  + Plattmaskar (platyhelminter) – delas in i flundror (trematoder) och bandmaskar (cestoder)
  + Rundmaskar (nematoder)
* Urdjur (protozoer)

1. **Beskriv kort livscykeln för *Toxoplasma gondii* i samband med infektion hos människa. (2p)**

Den huvudsakliga smittokällan utgörs av katter som utsöndrar oocystor i sin avföring. Människor kan då få i sig infektiva cystor, vilka kan orsaka en akut eller kronisk infektion eller cystor i vävnaden. Kan spridas till fostret. Mamman behöver inte ha symptom, men det kan få allvarliga konsekvenser för fostret, ex skador på nervsystem och ögon. Katten själv kan bli smittad genom att äta infekterad vävnad (ex fåglar, möss). Kan spridas via tre generella vägar:

* Via mat
* djur🡪människa (zoonotisk)
* mamma🡪barn (kongenital)
* Det kan ske, men är väldigt ovanligt, att man smittas via organtransplantation om donatorn bar på infektionen.

1. **Varför förekommer ett så stort antal humana hemoglobinopatier (ex HbS, thalassemier), i malaria-endemiska områden? (1p)**

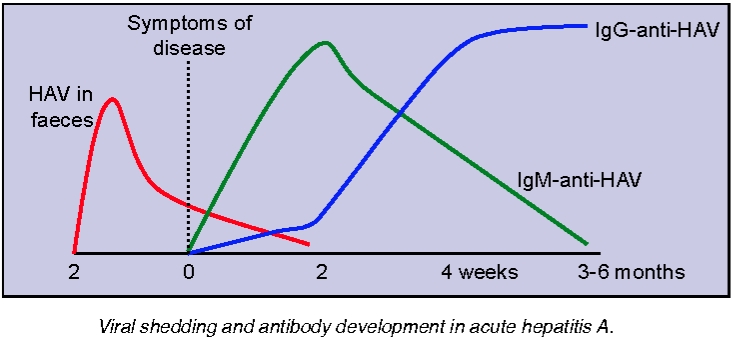
Aberrenta röda blodkroppar skyddar mot uppkomsten av svår malaria; parasiten är tydligen kräsen och kräver bästa miljö för replikation. Därför har individer med hemoglobinopatier en evolutionär fördel i dessa områden, trots sin defekt.

1. **Hur skiljer sig populationsdynamiken hos maskar i förhållande till andra infektiösa organismer och hur påverkar detta: (3p)**
   1. **Infektionsbördan:** Vuxna maskar multiplicerar inte i sin värd, antalet maskar i en individ är kopplat till antalet infektiösa partiklar (ägg), vilket är kopplat till graden av exponering.
   2. **Patologin:** Infektionsnivån bestämmer graden av patologi – klinisk sjukdom
   3. **Smittspridning:** Antalet vuxna maskar i en individ är direkt kopplat till förmågan att sprida masken vidare, dvs. antalet ägg som läggs.
2. **Vad kommer namnet arbovirus ifrån? Vad är speciellt med dessa virus? Ange två stycken. (3p)**

”**Ar**thropod-**bo**rne viruses”: sprids via artropod-vektorer (fästingar, myggor). Symptom ses 3-15 dagar efter exponering av viruset och håller i sig 3-4 dagar.

* Denguevirus
* Japansk encephalitvirus
* Gula febernvirus

1. **Ange tre principer för antivirala LM. (3p)**

* Blockera ett viralt enzym (ex nukleosidanaloger, proteashämmare, neuramidashämmare)
* Blockera viral proteinsyntes (ex antisense RNA)
* Blockera receptorbindning (ex fusionshämmare)
* Blockera virusfrisättning (ex neuramidashämmare)
* Modulera immunreaktioner mot virus (ex interferon)

Angreppspunkter för antivirala LM följer replikationscykeln.

1. **Vilka utmaningar finns med antivirala LM? (2p)**

* Virus är intracellulära parasiter. Det är svårt att utveckla hämmare som är selektiva, dvs. inte påverkar cellen vilken ökar risken för biverkningar.
* Symptomen utvecklas ofta efter att virusförökningen kulminerat.

1. **I Sverige tillämpas något som kallas barnvaccinationsprogrammet. Räkna upp tre virala sjukdomar, de virala agens, som omfattas av detta program till en ålder av upp till åtta år. (3p)**

* Mässling (paramyxovirus)
* Påssjuka (paramyxovirus)
* Röda hund (togavirus)
* Polio (picornavirus)
* (hepatit B; hepadna)

1. **Det finns två huvudprinciper för virusvacciner vilket bäst illustreras av de två typerna av poliovirusvaccin, vilka är de och vad skiljer dem åt? För vilken räcker det ofta med ett vaccin och för vilken krävs upprepade vaccinationer? Vad beror denna skillnad på? (4p)**

Levande försvagade vaccin och avdödade vaccin.

* Levande försvagade replikerar, avdödade gör det inte.
* Levande försvagade kan räcka med en vaccination medan avdödade behöver minst tre vaccinationstillfällen.
* Levande försvagade replikerar och kommer därmed att aktivera alla delar av immunsystemet enligt samma principer som naturliga virusinfektioner.

1. **HIV-infektionen kan idag inte botas. Vilka egenskaper hos HIV är den viktigaste orsaken till detta? Kan du föreslå och motivera någon metod för HIV-bot som du tycker borde provas? (2p)**

HIV integreras i värdcellens kromosomer. Vissa av de infekterade cellerna är mycket långlivade (framför allt CD4+ T-minnesceller).

* Bryta latens med aktivering av latent infekterade celler.
* Genterapi mot ex CCR5-hjälpreceptorn.
* Benmärgstransplantation med CCR5-negativ benmärg.
* Integrashämmare?

1. **Vad ska man tänka på vid dosering av den semisyntetiska aminoglykosiden amikacin vid behandling av spädbarn under nyföddhetsperioden? Motivera. (2p) Som ledtråd kommer här delar av ”Farmakokinetik”-avsnittet i FASS för detta LM:**

**Amikacin absorberas snabbt efter intramuskulär administrering. Doser på 250 mg och 500 mg intramuskulärt ger maximala serumkoncentrationer på ca 12 μm/ml resp. 21μm/ml efter 1 timme. Efter 10 timmar är serumkoncentrationen ca 0,3 μm/ml resp. ca 2,1 μm/ml.**

**Vid intravenös infusion av 500 mg (7,5 mg/kg) under 30 min erhålles omedelbart efter infusionen en maximal serumkoncentration på i medeltal 38 μm/ml samt 30 min efter avslutad infusion en koncentration på 24 μm/ml. Vid infusion av 15 mg/kg är motsvarande koncentrationer 77 μm/ml resp. 47 μm/ml.**

**Proteinbindningen av amikacin är låg. Beroende på använd metodik varierar värdet från 0-11 %. Distributionsvolymen är ungefär 24 liter hos en vuxen eller ca 28 % av kroppsvikten. Amikacin fördelar sig snabbt till olika vävnader efter parenteral tillförsel. Amikacin passerar över i likvor i små mängder vid intakta meninger, medan BBB penetreras lättare vid meningit. Det sker ingen ackumulering vid upprepad dos.**

**Amikacin metaboliseras inte och utsöndras i aktiv form nästan fullständigt genom glomerulär filtration. Vid normal njurfunktion är halveringstiden ca 2 timmar och 92 % av en given dos utsöndras oförändrad i urinen inom 8 timmar och 98 % inom 24 timmar.**

**Vid nedsatt njurfunktion är utsöndringen avsevärt fördröjd.**

Dosen av dessa LM bör reduceras genom förlängt dosintervall och/eller lägre dos.

* Nyfödda (prematurer i synnerhet) har omogen njurfunktion (låg filtration).
* Lägre clearance av LM som elimineras renalt.
* Snabba förändringar efter födseln. (vecka 1-2)

1. **Skenbar distribueringsvolym (Vd). Hur påverkas skenbar distribueringsvolym för ett LM vid kraftigt minskad plasmaproteinbindningsgrad? (2p)**

Den ökar.

* 1. **Beskriv varför den skenbara distribueringsvolymen kan anta värden som är större än kroppens totala volym.**

Vd kan i princip bli hur stor som helst (flera tusen liter), vilket i så fall tyder på att LM har lämnar plasman och ansamlats i ett/flera organ/vävnader (ex fettlösliga LM ansamlas i fettväv).

1. **Förklara vad som menas med ”partiska ligander” eller ”signaling trafficking” och vilka fördelar ligander som är ”partiska” skullek unna ha som framtida LM. (3p)**

Fenomenet beskriver observationen att vissa ligander kan föredragsvis aktivera (eller blockera om det är antagonister) vissa signalvägar. Ex kan agonister aktivera β-arrestinberoende signaler utan att aktivera G-proteinberoende signaler.

Ett LM som är en ”biased” agonist skulle kunna visa mindre oönskade bieffekter och mer specifikt angriper en terapeutiskt betydelsefull signalväg.

1. **Lokal injektion av botulintoxin (Botox) används bl.a. för behandling av olika spasmiska tillstånd, ex kronisk spasm av vissa ansiktsmuskler eller oönskad stängning av ögonlock (blepharospasm). Vilken signalsubstans påverkas och hur verkar Botox? (2p)**

Acetylkolin (det somatiska nervsystemet). Botox blockerar vesikulär frisättning av Ach, vilket minskar kolinerg (över)stimulering av muskeln.

1. **Beskriv dopaminhypotesen i samband med schizofreni. (2p)**

* Hög dopaminerg transmission i nucleus accumbens,
* Låg dopaminerg transmission i prefrontalcortex. (tentasvar)

Dopaminhypotesen: Störningar i hjärnans dopaminbanor genererar symptom. (från sliden)

* Indirekt farmakologisk evidens (initialt)
  + Amfetamin, DA-agonister kan framkalla psykos
  + Reserpin och DA-receptorantagonister motverkar psykotiska symptom.
* Nu mer direkt evidens:
  + Imaging-studier talar för ökad dopaminerg aktivitet i striatum och limbiska systemet i samband med psykotiska symptom.
  + Biokemistudier talar för brist på dopamin (ökad katabolism) i prefrontala cortex vid schizofreni.

1. **Beskriv verkningsmekanismen med vilken nikotin förstärker den dopaminerga transmissionen. (2p)**

* Nikotin modulerar fyrningsmönstret hos DA-celler i VTA (ventral tegmental area).
* Ökar fyrningshastigheten och inducerar ”burst”-fyrning via aktivering av nAChR.
* Ökar också frisättningen av DA i nucleus accumbens.

1. **Ange två vanliga antidepressiva LM-grupper, deras verkningsmekanism samt en betydande biverkan för resp. grupp. (6p)**

* SSRI: selektiv serotoninåterupptagshämmare – ökar koncentrationen av serotonin i synapsklyftan.
  + Vanliga biverkningar: ex sömnbesvär, GI-besvär, viktförändringar, minskad libido, initial ångestökning
* NRI: selektiva noradrenalinsåterupptagshämmare – alternativ vid svår depression som inte svarat på SSRI.
  + Vanliga biverkningar: muntorrhet och förstoppning
* SNRI: hämmar återupptaget av serotonin och noradrenalin – ökar koncentrationerna i synapsklyftan.
  + Vanliga biverkningar: ex illamående, nattsvettningar, viktminskning, hypertoni, sömnbesvär.
* Presynaptisk α2-blockerare: blockerar presynaptiska α2-receptorer och hämmar på så vis feedbackhämningen presynaptiskt.
  + Vanliga biverkningar: ex sömnighet och viktökning.
* TCA: tricykliska antidepressiva – hämmar framför allt återupptaget av serotonin och noradrenalin – ökar koncentrationerna i synapsklyftan.
  + Allvarlig biverkan framför allt vid överdosering: kardiotoxicitet.
* MAOi: monoaminooxidasinhibitorer: hämmar monoaminooxidas som bryter ned serotonin, NA och dopamin. Nu används selektiva, reversibla MAO-A-inhibitorer och har således liten effekt på dopaminnedbrytning (MAO-B)

Poäng ges även för MAOI eller RIMA, med kortare förklaring av verkningsmekanism.

(1p/angiven LM-grupp, 1p för kortare beskrivning av resp. verkningsmekanism samt 1p för betydande biverkning för resp. grupp.)

1. **Vilka är de fyra farmakologiska strategierna för att behandla epilepsi? (4x0,5p)**

* Enhancement of GABA action
* Inhibition of Na+ channel function
* Inhibition of Ca2+ channel function
* Inhibition of glutamatergic transmission

1. **Vid Parkinsons sjukdom degenererar huvudsakligen en typ av nervceller. Behandlingen syftar till att öka transmissionen i detta transmittorsystem. Ange de två huvudsakliga sätt detta görs på. Ange fördelar och nackdelar med dessa. (4p)**

* L-DOPA: tillförsel av prekursor ökar omvandling till dopamin. Fördelen är att L-DOPA har bäst effekt på de motoriska symptomen. Nackdelen är den korta halveringstiden och det faktum att patienterna utvecklar L-DOPA-inducerade biverkningar (motoriska biverkningar som är mycket besvärande) efter några års behandling.
* Dopaminagonister: genom att binda in till postsynaptiska receptorer och aktivera dessa ökar de transmissionen. Fördelen är att agonisterna har en mycket längre halveringstid än L-DOPA, vilket medför längre doseringsintervall och dessutom en betydligt lägre grad av motoriska biverkningar under långtidsbehandling. Nackdelen är att det inte i samma grad förbättrar de motoriska symptomen.

1. **De beredningar för perkutan administrering av opioidanalgetika som ofta kallas ”morfinplåster” innehåller egentligen inte morfin utan en annan opioid, ofta fentanyl. Ange två egenskaper som skiljer fentanyl från morfin och som gör att fentanyl är så mycket mer lämpat för denna administreringsform. (2p)**

Fentanyl har högre potens och högre fettlöslighet än morfin. (tentasvar)

* Mycket mer potent än morfin.
* Kort halveringstid (1-2 timmar) (slides)
* Ges i.v. vid kirurgiska ingrepp i kombination med droperidol för s.k. neurolept-anestesi.
* Kan även ges i plåster pga. den höga potensen och höga fettlösligheten.

1. **Vilken farmakologisk verkan har de medel som används för att reversera icke-depolariserande muskelrelaxantia? (1p)**

Hämning av acetylkolinesteras.

1. **Vad innebär en differentierad blockad av lokalanestetika? (2p)**

En kraftigare sensorisk blockad än motorisk, beroende på nervernas arrangemang i den perifera nerven, samt olika känslighet för olika nerver för påverkan av lokalanestetika, bl.a. pga. tjocklek och myelinisering.

1. **Lokalanestetika i toxiska plasmakoncentrationer drabbar framför allt två organsystem, vilka och varför? (2x0,5p)**

CNS och hjärtat (kardiovaskulära systemet) på grund av hög perfusion av dessa organsystem.

1. **Var i nefronet verkar loopdiuretika och vilken jonpump påverkas? (2p)**

Ascenderande tjocka delen av Henles slynga, via hämning av Na+/K+/2 Cl--cotransporter.

1. **En grupp lipidsänkare verkar genom att aktivera enzymet lipoproteinlipas varefter serumhalten av triglycerider och LDL sänks medan HDL ökar. Vilken grupp av lipidsänkare avses? (1p)**

Fibrater.

Används framför allt om man har mycket höga halter triglycerider. Fibrater kan också användas om man inte kan ta statiner, ex pga. besvärande biverkningar. Ibland används fibrater tillsammans med statin.

Man ska inte använda fibrater om levern eller njurarna fungerar dåligt. Om man får muskelvärk som inte går över inom några dagar ska man berätta det för läkaren, särskilt om man även har feber. Ibland kan det vara tecken på muskelsönderfall (ovanligt).

En del kan få ont i magen, bli illamående eller få diarré. Fibrater ökar även risken för gallsten.

Andra LM-grupper:

* Statiner: sänker det totala kolesterolvärdet genom att minska tillverkningen av kolesterol i levern. Framför allt minskar det skadliga kolesterolet LDL, men även triglycerider minskar något. Det nyttiga HDL ökar något. Statiner används i första hand vid de flesta typer av blodfettsrubbningar.
* Resiner: binder gallsyror i tarmen så att gallsyrorna försvinner ur kroppen med avföringen, istället för att tas upp i blodet. Då används kroppens överskott av kolesterol för att bilda nya gallsyror, och på så sätt minskar kolesterolhalten i blodet. Resiner minskar mängden LDL-kolesterol. Kan användas om man inte kan ta statiner, ex pga. besvärande biverkningar.
* Kolesterolupptagshämmare: är en ganska ny LM-grupp, som gör att mindre kolesterol tas upp i blodet från tarmen. Medicinen sänker LDL-kolesterol, speciellt om den används tillsammans med statiner.

1. **Nämn två biverkningar utöver hyperthyreos som kan uppkomma som resultat av överdosering vid behandling av hypothyreos. (2p)**

Hjärtsjukdom och osteoporos.

1. **Nämn de LM, och deras huvudsakliga verkningsmekanismer, som används vid stabil ischemisk hjärtsjukdom (angina pectoris) för att: (6p)**
   1. **Behandla angina-attack (anfallskupering):**

Kortverkande nitrat (nitroglycerin): framför allt vasodilatation (via NO) och minskning av preload ger minskat hjärtarbete och därmed minskat syrebehov i myokardiet.

* 1. **Förebygga angina (anfallsprofylax):**
* Ca2+-flödeshämmare: hämmar Ca2+-influx (L-typen av Ca2+-kanal) i hjärtats/kärls glatta muskulatur, ger minskat hjärtarbete genom minskad CO (om verapamil/diltiazem) samt sänkt afterload genom minskad perifer resistens (arteriell vasodilatation).
* Beta-blockare: är β-receptorantagonister och ger minskat hjärtarbete genom:
  + Sänkt hjärtminutvolym pga. sänkt hjärtfrekvens och slagvolym (betablockad hjärtat)
  + Sänkt afterload genom hämning av sympaticus och reninfrisättning.
* Långverkande nitrat: framför allt venös vasodilatation (via NO) och minskning av preload ger minskat hjärtarbete och därmed minskat syrebehov i myokardiet.
  1. **Förebygga hjärtinfarkt (infarktprofylax):**
* ASA: hämmar TXA2 vilket leder till minskad trombocytaggregation
* Statiner: hämmar HMG-CoA-reduktas vilket leder till sänka LDL-nivåer, även andra effekter av statiner kan vara viktiga.

**Tenta - 120305**

1. **En del tarmpatogena virotyper av *Escherichia coli* har en sjukdomsbild som påminner om gastroenteriter orsakade av andra tarmpatogena bakteriearter. Nämn två sådana virotyper av *E.coli*. Beskriv även kort de virulensfaktorer hos dessa *E.coli*-typer som är av betydelse för likheterna. (4p)**

* Enterotoxigen E.coli (ETEC): påminner om kolera (*V.cholerae*); bägge har fimbriella adhesin och ett liknande enterotoxin.
* Enteroinvasiv E.coli (EIEC): påminner om shigellos (*Shigella spp.*); bägge utnyttjar en plasmidburen typ III-sekretionssystem för att orsaka invasion och inflammation.
* Enterohemorragisk E.coli (EHEC): påminner om *Sh.dysenteriae* så till vida att EHEC kodar för ett shiga-likt toxin 🡪 risk för HUS.

1. ***Helicobacter pylori* och *Campylobacter jejuni* är bägge Gram-negativa humpatogener med rätt lika utseende under mikroskopet. Nämn två egenskaper som dessa patogener har gemensamt, samt två som skiljer dem åt. (2p)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Gemensamma egenskaper** | **Åtskiljande egenskaper** |
| ***Helicobacter pylori*** | - ”Skruvformade” stavar med polar flagelluppsättning  - Mikroaerofila och har hög AT-halt i genomet  - Infektionerna kommer med inflammation | - Är humanspecifik  - Infekterar magsäcken |
| ***Campylobacter jejuni*** | - typiskt zoonotisk  - infekterar tarmen |

1. **De obesläktade bakterierna** ***Neisseria meningitidis, Streptococcus pyogenes* och vissa stammar av *Haemophilus influenzae* har en gemensam virulensfaktor. Vilken är denna, och vilken medicinsk betydelse har denna faktor? (2p)**

Kapsel, vaccin.

1. **Båda humanpatogena spiroketerna ger liknande problem för sjukvården. (4p)**
   1. **Vad heter de viktigaste två arterna och vilka sjukdomar orsakar de?**

* *Treponema pallidum* orsakar syfilis
* *Borrelia burgdorferi* orsakar borrelios/Lyme’s disease.
  1. **Vilka likheter i sjukdomsbild över tid uppvisar de?**
* Primär infektion (sår resp. hudaffektion)
* Sekundärt stadium med hudförändringar
* Tertiärt stadium med ledbesvär, neurologiska besvär m.fl.
  1. **För båda infektionerna kan det vara viktigt att ta serologiska prover för diagnostik vid många olika sjukdomssymptom, varför? Ge två olika anledningar.**
* Det är mycket diffusa symptom, varför många sjukdomsbilder kan passa in.
* Det är olyckligt att missa en pågående infektion pga. de svåra tertiära komplikationerna, som vid det laget inte går att eliminera.
* Patienten vet ofta inte om att hen har varit utsatt för smitta och anamnesen blir mycket osäker lång tid bakåt.

1. **Vad menas med impetigo, och vilka bakterier orsakar tillståndet? (2p)**

Svenska benämningen är ”svinkoppor”. Smittsam hudinfektion som orsakas av *S.aureus* och grupp A-streptokocker.

1. **Vad menas med förkortningarna ESBL, MRSA och VRE när vi talar om bakterier? Vilka bakterier berörs av dessa förkortningar? (3p)**

* ESBL – extended spectrum betalactamase (enterobakterier)
* Meticillinresistenta *S.aureus*
* VRE – vankomycin-resistenta enterokocker

1. **Risken för matförgiftning/livsmedelsburen smitta av bakterier ökar om maten förvaras vid felaktig temperatur, ex *S.aureus, Cl.perfringens, S.enteritidis*. Detta gäller dock inte virus, ex calicivirus. Förklara detta för matförgiftning resp. livsmedelsburen smitta. (2p)**

De flesta bakterier kräver tillväxt (helst vid lämplig temperatur) i födoämnet för att uppnå infektionsdos-koncentrationer. Tillväxt krävs förstås också för att bilda performerat toxin, dvs. orsaka matförgiftning. Virus ger ingen matförgiftning och de kan inte heller tillväxa i föda för att uppnå infektionsdos-koncentrationer.

1. **Konjugerad vacciner är idag viktiga vid vaccination av barn < 2 år. Äldre över 75 år som uppmanas låta vaccinera sig mot pneumokockinfektion erhåller oftast dock bara okonjugerad kapselsubstans. Varför denna skillnad? (1p)**

Konjugerade vacciner krävs i första hand för barn under 2 år, eftersom deras immunsystem ännu inte kan ge ett gott svar och ett immunologiskt minne för polysackarider.

1. **Olli Toivanen som du mötte i skärgården hade en svår sårinfektion i foten orsakad av *S.aureus*. (3p)**
   1. **Varför behandlade du inte med vanligt B-penicillin?**

De allra flesta *S.aureus*-stammar bildar beta-laktamas.

* 1. **Vilka komplikationer fruktade du i första hand?**

Osteomyelit, sepsis, metastaser.

* 1. **Vilken del av det adaptiva infektionssvaret var i första hand ansvarig för utläkningen (tillsammans med antibiotikabehandlingen)?**

Neutraliserande och opsoniserande antikroppar (B-lymfocyter)

1. ***Plasmodium falciparum* orsakar den allvarligaste formen av malaria och flest dödsfall. Nämn 2 egenskaper hos denna parasit som gör att den kan orsaka allvarlig malaria (jmf med de andra malariaparasiterna). (2p)**

* Kan infektera erytrocyter av alla åldrar.
* Hög multiplikationsgrad (en parasit blir väldigt många nya parasiter i varje livscykel)
* Rosettering
* Sekvestrering

1. **Nämn två olika sätt på vilka man kan ställa diagnosen malaria i den akuta situationen. (2p)**

* Mikroskopi
* Dipstick/Rapid test/snabbtest

1. **I vilka tre huvudgrupper indelas (för människa) infektiösa maskar? Ge ett ex på en mask ur varje undergrupp. (3p)**

* Trematoder (flundror) – ex *Schistosoma*
* Cestoder (bandmaskar) – ex *Taenia, Echinococcus, Diphyllobotrium*
* Nematoder (rundmaskar) – ex *Enterobius, ascaris, trichiuris, strongyloides*
* Filarier (loa loa, brugia malayi, onchocerca)

1. **Förklara vad en dimorf svamp är, och ge ett exempel. (3p)**

Kan anta båda morfologierna, i naturen – mögel, i människa – jäst. Ex *Histoplasma capsulatum.*

Morfologi är ofta temperaturberoende. Mögel i naturen – jäst i människa.

1. **Till vilken virusfamilj hör HIV? Denna virusfamilj har fått sitt namn från ett unikt steg i replikationscykeln, vilket? Vad sker i detta steg? (3p)**

Retrovirus. Omvänd transkription. RNA 🡪 DNA-syntes

1. **Nämn minst två zoonotiska virusinfektioner som sprids i Sverige. (2p)**

* TBE – fästingburen encephalit
* Nefropatia epidemica – sorkfeber
* Ockelbosjukan

1. **Nukleosidanaloger är en viktig grupp av antivirala LM. Vilka virusproteiners funktion hämmas av dessa LM? På vilket sätt hämmas dessa virusproteiner? (2p)**

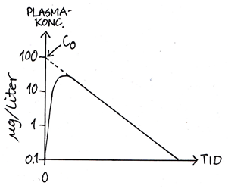
DNA-polymeraser. De hämmas via ”chain termination”.

1. **På vilket sätt är organisationen av genomet viktig för uppkomst av pandemisk influensa? Vad kallas den form av antigenvariation som kännetecknar pandemisk influensa? Vad kallas den form av antigenvariation som kännetecknar ”vanlig” säsongsinfluensa? (3p)**

* Segmenterat genom
* Pandemisk influensa – antigenic shift
* Säsongsinfluensa – antigenic drift

1. **Poliovirusinfektion kan orsaka karakteristiska CNS-symptom. (4p)**
   1. **Vad kännetecknar symptomen?** Slapp, asymmetrisk pares utan känselbortfall
   2. **Hur tar sig virus till CNS?** Retrograd axonal transport
   3. **Vilka är målcellerna i CNS?** Ventralhornsceller i ryggmärgen
   4. **Hur orsakas CNS skadan?** Direkt cellskada (cytolys)
2. **Nämn minst en fördel och två nackdelar med avdödade vacciner jämfört med levande försvagade vacciner. (3p)**

* Fördelar: säkrare, kan ges till gravida, immunsupprimerade, små barn
* Nackdelar: flera doser krävs ofta; adjuvans behövs oftast, dyrare

1. **Ewa, 45 år och 60 kg, har deltagit som försöksperson i en farmakokinetisk studie av ett LM. Hon fick en engångsdos med 200 mg av LM XY i tablettform. Upprepade plasmakoncentrationsbestämningar har gjorts och man har kommit fram till att biotillgängligheten är 50 % och att C0 är 100 μg/liter. (2p)**
   1. **Hur stor är den skenbara distribueringsvolymen (Vd)?**

Vd =0,5 × 200 mg/0,1 mg/l = 1000 liter

* 1. **Vad säger det värde du fick fram på Vd om läkemedlets egenskaper och distribuering i kroppen?**

En stor distribueringsvolym indikerar att läkemedlet är ackumuleras i någon av kroppens vävnader, mest sannolikt är det ett mycket fettlösligt ämne som ackumuleras i fettväven.

1. **Vad ska man tänka på när man ordinerar ett så kallat hög-lever-”clearance”-LM till en patient med hjärtsvikt? (vad är problemet? Varför?) (3p)**

För dessa LM är blodflödet till levern hastighetsbestämmande. Hjärtsvikt innebär lägre blodflöde, vilket kommer att innebära långsammare metabolism. Detta kommer i sin tur orsaka en högre plasmakoncentration av LM (jämfört med en hjärtfrisk patient.)

1. **Redogör för molekylen beta-arrestin och dess uppgifter. (4p)**

* Scaffoldprotein.
* Binder agonistbunden och fosforylerad receptor.
* Förmedlar receptorinternalisering, G-proteindesensitisering samt G-proteinoberoende signaler.

1. **Lokal injektion av botulintoxin (Botox) används bl.a. för behandling av olika spasmiska tillstånd, ex kronisk spasm av vissa ansiktsmuskler eller oönskad stängning av ögonlock (blepharospasm). Vilken signalsubstans påverkas och hur verkar Botox? (2p)**

Acetylkolin påverkas (det somatiska nervsystemet). Botox blockerar vesikulär frisättning av ACh, vilket minskar kolinerg (över)stimulering av muskeln.

1. **Beskriv skillnader mellan s.k. första generationens (typiska) och andra generationens (atypiska) antipsykotiska LM med avseende på kliniska effekter och receptoraffiniteter. Ge exempel på LM i varje grupp. Vilken av dessa grupper ger generellt sett mindre eps-biverkningar? (5p)**

* Typiska: hög D2-receptorblockering, ger EPS-biverkningar. Blockering av dopamin i limbiska systemet, inte cortex, men påverkar också i striatum.
  + EX: Chlorpromazin: blockering av D1 och D2. Bieffekter blir laktation då dopaminhämningen på prolaktinfrisättning hämmas. Även antikolinerga effekter kan ses.
* Atypiska: mindre D2-receptorblockering, andra receptorer inblandade i den antipsykotiska effekten (5-HT-receptorer, ex 5-HT-2,6). Dessa atypiska faciliterar också NMDA-transmission i prefrontalcortex. Mindre EPS-biverkningar. Ytterligare verkan genom dopaminfrisättning i prefrontala cortex för stimulering av D1-receptorer och därigenom ökad kognitiv förmåga.
  + EX: Clozapin: den mest potenta antipsykotiska LM, också mycket potent α2-antagonist. Den stimulerar dopaminsignalering i prefrontalcortex, och förstärker NMDA-signalering. Det är även en 5-HT2-antagonist. Kan ge agranulocytos varför blodstatus ska övervakas.

1. **Beskriv mekanismerna bakom hur amfetamin och kokain ökar extracellulärt dopamin i hjärnan. (2p)**

* Amfetamin: hämmar upptag av dopamin i vesiklar, dopamin frisätts via DAT.
* Kokain: hämmar återupptaget via DAT.

1. **Ange två skäl att rekommendera en patient mirtazapin vid depression. (2p)**

* Motverkar viktnedgång/motverkar aptitminskning
* Ger ofta hjälp för sömnen.

1. **Odansetron är en 5-HT-receptorantagonist som används i samband med kräkningar som uppstår vid behandling av cancer. Förklara varför denna typ av LM fungerar bra som antiemetika i detta sammanhang. (2p)**

Vid kemoterapi och strålbehandling av cancer frigörs stora mängder av serotonin från tarmslemhinnan (det enteriska systemet), 5-HT i sin tur aktiverar kemoreceptorer i area postrema.

1. **Nämn minst en fördel och en nackdel med att använda ketamin (Ketalar®) som induktionsmedel. (2p)**

* Fördel: olika administreringsvägar möjliga, analgetiskt, bronkolytiskt, bibehållen spontanandning, ej hypotension
* Nackdel: hallucinogent, ökad salivering, ökar ICP/IGP

1. **Vilka är de två olika grupperna av perifert verkande muskelrelaxantia? (1p)**

* Depolariserande: partiella ACh-receptorantagonister. Binder ACh-receptorn och håller den sedan öppen, vilket förhindrar ytterligare depolarisering.
* Icke-depolariserande: Kompetitiv antagonist på ACh-receptorn på motorändplattan. (curare-liknande)

1. **Vilka effekter har adrenalintillsats i lokalbedövningsmedel? (2p)**

* Minskar blodcirkulationen kring injektionsstället.
* Minskad kirurgisk blödning
* Långsammare upptag av lokalanestetika
* Lägre risk för toxicitet.

1. **Var och hur utövas den smärthämmande effekten av opioider? (4p)**

* I ryggmärgens dorsalhorn:
  + Neuron med uppåtgående projektion till thalamus hyperpolariseras (minskad retbarhet)
  + (frisättning av transmittorer från primärafferenternas terminaler hämmas (ex glutamat och substans P) – dock osäkert hur mycket denna mekanism bidrar vid systemisk administrering av opioider.)
  + Frisättning av hämmande transmittorsubstanser från nervändar stimuleras (ex adenosin och GABA)
* I förlängda märgen (rostral ventral medulla, RVM):
  + Aktivering av nedåtgående smärthämmande bansystem (ffa 5-HT-neuron)
* I mellanhjärnan (periakveduktal grå, PAG):
  + Aktivering av nedåtgående smärthämmande bansystem, möjligen via disinhibition av GABA-neuron i PAG.
* I det limbiska systemet inkl. främre delen av cortex cinguli:
  + Påverkar den affektiva delen av smärtupplevelsen
* (perifert vid inflammation:)
  + My-receptorer på nervändar blir tillgängliga för påverkan av exogena opioider (och endogena opioider som frisätts från celler som deltar i det inflammatoriska svaret – oklar betydelse)

1. **Vilket/vilka av följande påståenden är korrekta resp. felaktiga vad avser lipidsänkande medel? (2p)**
   1. Resiner kan minska absorptionen av p.o. antikoagulantia – RÄTT!
   2. Fibrater binder gallsyror i tarmen
   3. Kolesterolsynteshämmare leder till uppreglering av antalet LDL-receptorer i levern – RÄTT!
   4. Nikotinsyrapreparat höjer HDL-nivåerna i plasma – RÄTT!
2. **Ange kortfattat verkningsmekanismen för tiaziders diuretiska effekt. (2p)**

De hämmar Na+/Cl--cotransport i första delen av distala tubuli – joner stannar i tubuli och håller kvar vatten 🡪 diures.

1. **Varför kan det diuretiska preparatet mannitol inte ges p.o.? (1p)**

Det absorberas inte.

1. **Redogör för de kompensationsmekanismer som slås på vid hjärtsvikt med nedsatt kammarfunktion och sänkt hjärtminutvolym. Vilka LM ger symptomlindring och minskad mortalitet genom att motverka dessa mekanismer? (6p)**

* Renin-angiotensin-aldosteron-systemet: Ger ökad afterload pga. arteriell vasokonstriktion (AT-II) och ökad preload genom minskad diures (aldosteron).
* Sympatiska nervsystemet: ger ökad afterload pga. arteriell vasokonstriktion (NA via α-receptorer), ökad HF (β-receptoraktivering), ökad reninfrisättning (β-receptorer i njuren).
* Läkemedel:
  + Betablockare
  + ACE-hämmare/AT-receptorblockare
  + Aldosteronreceptorblockare

1. **Vilken är den primära fördelen med meglitinider jmf med sulfonylurea? (1p)**

Lägre risk för hypoglykemi.

1. **Vid vilket tillstånd ges thyreostatika? Hur verkar det? (2p)**

Det ges vid hyperthyreos och reducerar thyroideahormon, huvudsakligen genom att det inhiberar thyreoperoxidas.

**Tenta – 111128 (rest)**

1. **I Sverige kan man drabbas av maskinfektioner, även om de inte är vanliga, genom att bada. Vilken grupp maskar tillhör den? (3p)**

Fågeltrematoder.

* 1. **Genom att äta rå eller dåligt kokt fisk. Vilken mask är det och vilken grupp tillhör den? Vilka fiskarter över masken till människan och hur skyddar man sig mot att infekteras?**

*Diphyllobotrium latum*, fiskbinikemasken, som tillhör cestoderna eller bandmaskarna.

Gös, gädda, gärs eller lake. Genom att tillaga fisken genom upphettning (> 70°C), salta fisken, eller genom att frysa den innan tillagning (-18°C, > 48 timmar).

1. **Vilka medicinska tillstånd kan svampar förknippas med? Nämn två. (2p)**

*Två sätt att besvara frågan:*

* Svampar kan vara infektiösa, orsaka allergi eller förgiftningar.
* Olika kliniska situationer: typiska svampinfektioner (slemhinna, hud), typiska underliggande tillstånd (immunsuppression).

1. **En del infektioner smittar inte direkt utan kräver en vektor. Vad menas med detta, och ge ex på två vektorburna infektioner. (3p)**

Något som förmedlar smittan; typiska exempel:

* Myggor – malaria
* Fästingar - TBE

1. **Beskriv i korthet cellväggens struktur hos *Mycobacterium tuberculosis*. Vilka konsekvenser har denna cellvägg för bakterien? (3p)**

Innerst ett cytoplasmamembran följt av ett peptidglykanskikt. Dessutom innehåller cellväggen lipoarabinomannan, arabinogalaktan och särskilda fettsyror, vilket gör att cellväggen blir rätt ”beständig”. Det medför resistens mot flera antibiotika, miljöfaktorer och komplement. Bidrar sannolikt med överlevnad/tillväxt i makrofager.

1. **Vad menas med taxonomi när vi talar om bakterier? Vad har den för medicinsk nytta? Ge två exempel. (3p)**

Ett försök att dela upp bakterier enligt ett ”Linné-mönster”, dvs. tilldela bakterierna släkt- och artnamn. Det är till nytta vid diagnos och val av antibiotika.

1. **Vad menas med ett endotoxin, enterotoxin och ett exotoxin? Ge ett ex på vardera. (3p)**

* Endotoxin: i regel syftar man på bakteriens lipopolysackarid (LPS), dvs. något toxiskt som sitter fast i bakterien.
* Enterotoxin: ett (exotoxin) som verkar i tarmkanalen.
* Exotoxin: ett toxin som typiskt utsöndras.

1. **Beskriv i korthet infektionspatogenesen för *Vibrio cholerae*. En *Escherichia coli*-bakterie som typiskt orsakar turistdiarré har en mycket liknande infektionspatogenes. Vad kallas dylika *E.coli*-stammar? (3p)**

*V.cholerae* binder sig till tamepitelet med särskilda fimbrier, så kallade TCP (toxin-coregulated pili). Därtill har de toxinproduktion, ffa produktion av koleratoxin som rubbar aktiviteten av adenylatcyklas inne i cellen. Detta leder till utsöndring av joner och sedan vatten in i tarmlumen.

*Enterotoxisk E.coli (ETEC)* bär även på adhesiner och enterotoxiner.

Ganska lik sjukdomsbild, om än mildare.

1. ***Streptococcus pyogenes* går även under ett annat namn, vilket? Nämn tre sjukdomar som denna streptokock orsakar. (4p)**

Den kallas även grupp A-streptokock. Typiska sjukdomar:

* Faryngit
* Scharlakansfeber
* Nekrotiserande fascit
* Streptococcal toxic shock syndrome (STSS)
* Reumatisk feber
* Glomerulonefrit m.fl.

1. **Nämn minst två viktiga orsaker till att göra antibiotikakoncentrationsbestämning. (2p)**

* Minimera toxicitet (aminoglukosider, vankomycin)
* Utreda uteblivet terapeutiskt svar
* Utreda ovanlig metabolisering
* Utreda om patienten tar sin medicin
* För att optimera dosering

1. **Vilka av följande anmälningspliktiga resistenser (enligt smittskyddslagen) är plasmidburna? (2p)**
   1. ESBL – extended spectrum beta-laktamaser
   2. PNSP – penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* (Penicillinresistenta pneumokocker)
   3. VRE - Vankomycinresistenta enterokocker
   4. MRSA – Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*
2. **Nämn tre viktiga skillnader mellan retrovirusen HIV och HTLV (humant T-lymfotrofiskt virus). (3p)**

* HIV-1 är inte onkogent HTLV-1 är onkogent
* HIV-1 stimulerar ej celltillväxt HTLV-1 stimulerar celltillväxt
* HIV-1 orsakar celldöd HTLV-1 orsakar inte celldöd
* HIV (obehandlad) genererar rätt många viruspartiklar HTLV-1 generar rätt få viruspartiklar
* HIV-1 har konisk nukleokapsid HTLV-1 har rund nukleokapsid

1. **Ange minst tre virusinfektioner ur olika virusfamiljer som kan behandlas med antivirala LM (3p)**

* HIV – lentivirus
* HBV – hepadnavirus
* HCV – flavivirus
* Flera herpesvirus
* Influenza ortomyxo

1. **Rotavirus orsakar gastroenterit. I vilken grupp av patienter? Beskriv kort hur och varför symptomen uppkommer vid rotavirusinfektion. (4p)**

Patientgruppen är småbarn.

* Inkubationstiden är 2-4 dagar.
* Replikerar främst i tunntarmsepitelet.
* Selektiv förlust av mogna enterocyter och ökad kryptsekretion leder till malabsorption.
* Stor produktion av viruspartiklar.
* Ett virusprotein, icke-strukturella proteinet NSP4, fungerar därtill som ett enterotoxin, vilket orsakar förhöjd halt av cAMP.
* Leder även till stimulering av tarmmotilitet.
* Extraintestinala manifestationer förekommer som viremi, encephalit, myokardit, förhöjda leverenzymer.
* Symptom är diarreé och/eller kräkning, feber.
* Varaktighet 2-8 dagar. Utsöndring av virus kan pågå i veckor.

1. **Nämn två onkogena DNA-virus och ett onkogent RNA-virus. (3p)**

* Papillomavirus – DNA
* HBV – DNA
* HCV – RNA
* Epstein-Barr – DNA
* HHV-8 – DNA
* HTLV-1 – RNA
* (adenovirus - DNA)

1. **En del mikroorganismer är mycket värdspecifika, medan andra kan infektera både människor och djur. Beskriv kort tänkbara orsaker till detta. (3p)**

*Flera typer av svar är möjliga:*

* Värden (värdcellen) saknar receptorer för adhesion
* Värdcellen (organismen) tillåter inte replikation (biokemisk inkompatibilitet, saknad av särskilda substanser osv)
* Mikroben är inte anpassad för värdorganismens immunförsvar eller anatomiska försvarsbarriärer.

1. **Du jobbar på VC i Jordbro. Din första patient är en 25-årig kvinna som har sårskador. (2p)**
   1. **Hur tar du prover för odling?** Tvätta med NaCl, lyft på eventuella skorpor, tvätta igen. Ta prov i gränsen mellan död och levande vävnad.
   2. **Vilken bakterie är vanligast förekommande vid sårinfektioner?** *S.aureus.*
2. **Maja har haft 4 behandlingskrävande urinvägsinfektioner senaste 8 månaderna. Sista urinvägsodlingen som gjordes för tre månader sedan visade växt av grupp B-streptokocker. Hon besöker dig på VC. Hon har dysuri och täta trängningar. Hon vill att du ska göra ett snabbtest och ge henne antibiotika. (3p)**
   1. **Nämn ett snabbtest som du kan göra på VC:** Nitrittest.
   2. **Nämn den viktigaste fördelen:** Det har hög specificitet.
   3. **Varför vill du inte bara använda detta test?** Därför att hon har recidiverande infektion, då krävs det odling.
3. **Vilket/vilka prov tas för att ställa diagnosen neuroborrelios? (3p)**

Serum och likvor.

* Utredning: Diskutera med infektionsläkare. Lumbalpunktion bör utföras tidigt vid misstanke om neuroborrelios. Intrathekal antikroppsproduktion påvisbar efter ca 2 veckor. Serumprov kan dröja 4-8 veckor innan positivt fynd. I likvor höjt cellantal av mononukleära celler. S-IgM är ett ospecifikt prov på vuxna.
* Differentialdiagnoser: Serös meningit, hjärntumör, lumbago ischias, cervikal rizopati, kardiella besvär, gallbesvär, herpes zoster, fibromyalgi, kroniskt trötthetssyndrom, B12-brist, hypothyreos, diabetes, depression, Rickettsiainfektion.
  1. **Vilken analys kommer laboratoriet att utföra?** Serologi av samtidigt taget likvor- och serumprov.
  2. **Varför används denna metod?** Borrelia kan inte odlas fram, därför måste man använda en indirekt metod som serologi.

1. **Tre veckor för tidigt född pojke, ett dygn efter förlossningen oregelbunden andning, cyanos och buktande fontanell. Du misstänker bakteriell meningit. (4p)**
   1. **Skriv de tre vanligaste bakterier som orsakar meningit hos nyfödda.**

* E.coli
* GBS (grupp B streptokocker)
* Listeria monocytogenes
  1. **Vilka prover tar du?**
* Likvorprov för odling och direktmikroskopi
* Blododling x2,
* Odling från ursprungsfokus

1. **38-årig kvinna söker pga. svullnad och värk i vänster knä samt hög feber.**
   1. **Diagnosförslag? (1p)**

Septisk/bakteriell artrit.

Symptom: Oftast akut insättande värk och svullnad i en led (monoartrit), feber, ev. frossa och allmänpåverkan. Oftast stora leder (knä, höft, fot, axel).

* 1. **Vilka prover tar du? (2p)**
* Ledpunktion
  + Odling (max 5 ml ledvätska sprutas i blododlingsflaska)
  + Direktmikroskopi (metylenblå- och Gramfärgning)
  + Ledvita
  + Ledsocker (+ blodsocker)
  + Ledlaktat
  + Kristallanalys (kalcium-pyrofosfat, urat)
* Blododling x2
* Urinodling, sårodling (eventuellt)
* Blodprover (SR, vita, CRP, B-glukos, S-urat)
  1. **Vilken bakterie är sannolik orsak till denna infektion? (1p)**

*S.aureus* är vanligaste orsaken (>50 %).

1. **Du träffar Linus, 26 år. Efter en kort anamnes misstänker du att han har en chlamydiainfektion. (2p)**
   1. **Vilka prover tar du?**

Första portionen urin.

* Kvinnor: vaginalprov, ibland tillsammans med urinprov.
* Män: urinprov.

Det är viktigt att den första portionen urin skickas för undersökning. För att få ett tillförlitligt prov bör det gå minst en vecka efter smittexposition, tidigare vid symptom.

* 1. **Vilken metod används på labbet för laboratoriediagnostik av dessa infektioner?**

PCR.

Chlamydia diagnostiseras med molekylärbiologisk teknik, NAAT (nukleinsyraamplifiering, ex PCR).

1. **På din vårdavdelning insjuknar 10 patienter med häftiga kräkningar och diarré under loppet av fyra dagar. Även två undersköterskor insjuknar. Du beslutar dig för att snabbt ta tag i saken och bl.a. ordinerar du provtagning för att reda på vad som kan vara orsaken.** 
   1. **Vilket virus misstänker du i första hand? (1p)**

Norovirus/calicivirus (vinterkräksjukan).

Vinterkräksjukan orsakas av RNA-virus inom gruppen *calici*, där *norovirus* är en undergrupp. Människan är den enda kända reservoaren. Den är väldigt smittsam. Smittade personer kan sprida smitta upp till två dygn, ibland längre, efter att de tillfrisknat.

Calicivirus är den vanligaste orsaken till gastroenteriutbrott på sjukhus, både patienter och personal drabbas. Sjukdomen förekommer oftast i nov-april med en topp i jan-mars, därav namnet vinterkräksjukan.

Calicivirus tillhör familjen *Caliciviridae.* Storleken är 27-32 nm i diameter, men saknar hölje. Det är ett enkelsträngat positivt RNA-virus som replikerar i enterocyternas cytoplasma. Många genotyper och stor antigenvariabilitet.

* 1. **Vilket provmaterial skickar du? (1p)**

Faeces.

PCR-metod finns på viruslab för påvisning av calicivirus från avföringsprov (ca 2 ml). Är oftast endast aktuellt initialt vid ett utbrott. ”pinnprov” är lika bra som ”skopa” med faeces. Ta prover från några akut sjuka för att försöka hitta orsaken. Ta då även standardodling faeces för att utesluta de vanligaste bakteriella patogenerna.

* 1. **När du läser remissen blir du förvirrad över alla rutor man kan kryssa i. Till slut hittar du en som heter ”virusodling”. Varför ska du inte använda den? (2p)**

Virus som orsakar gastroenterit kan vanligtvis inte växa i virusodling.

* 1. **Endast fem av dina elva patienter blir positiva för det virus du misstänkte. Hur tolkar du detta? Vad har de andra sex patienterna troligen haft? (2p)**

Virusmängderna sjunker snabbt, och därför blir sensitiviteten låg. Sannolikt har de senaste insjuknande blivit positiva. Alla elva har troligen haft norovirusinfektion.

* 1. **Hur ser den kliniska bilden av calicivirus ut? (2p)**
* Kort inkubationstid: 1-2 dygn
* Akut insjuknande, explosiva kräkningar
* Andra symptom: illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor, huvudvärk, yrsel och feber.
* Sjukdomen är självläkande inom några dygn, men vätskebehandling kan ibland behöva ges. Dödsfall förekommer i u-länder.
* Mycket smittsamt. Virus är motståndskraftigt mot inaktivering.

1. **En 65-årig kvinna söker med hög feber, muskelvärk, huvudvärk och torrhosta i början av november. Du misstänker influensa.**

Det finns två influensavirustyper, A och B, som ger upphov till den typiska influensasjukdomen. Ytmolekylerna hemagglutinin och neuraminidas (H och N) är avgörande för immunförsvarets möjlighet att känna igen och bekämpa viruset och därmed smittsamheten. Det finns många olika undertyper av H och N hos influensa A och olika influensa A-virus benämns därför t.ex. influensa A (H2N3) eller A(H1N1). Ytstrukturerna förändras ofta lite mellan varje säsong och därmed skyddar inte alltid ens immunitet man fått från tidigare influensainfektioner med samma undertyp. Man kan därför insjukna i influensa många gånger under livet.

* 1. **Hur tar du reda på om det cirkulerar influensa i samhället just nu? (2p)**

Folkhälsomyndighetens hemsida. (gamla smittskyddsinstitutet)

* 1. **Vilket prov tar du för att påvisa influensa hos denna patient? (2p)**

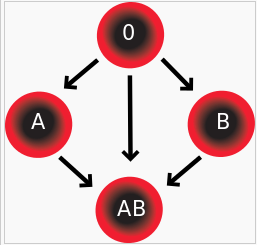
Nasopharynxaspirat.

Diagnosen ställs vanligen utifrån klinisk bild och den aktuella influensasituationen. Kan påvisas i prov taget från övre svalget via näsan (nasopharynxprov). Provtagning under en epidemi är viktigt för att virus ska kunna karakteriseras avseende vaccinlikhet och resistens mot antivirala medel.

* 1. **Nämn två laboratoriemetoder som kan användas för att diagnostisera influensa i provet. (2p)**

PCR, immunflourescens (IF), virusodling.

1. **Beskriv hur AB0-systemet ser ut med avseende på antigen och antikroppar, samt vilka ”transfusionsregler” som gäller för erytrocyter och plasma.**

Inom AB0-systemet finns antikroppar mot de antigener man själv saknar. Antigen på erytrocyterna bestämmer vilken AB0-grupp man tillhör.

* Blodgrupp A har A-antigen på sin yta och anti-B i plasma.
* Blodgrupp B har B-antigen på sin yta och anti-A i plasma.
* Blodgrupp AB har A- och B-antigen på sin yta och saknar antikroppar i plasma.
* Blodgrupp 0 saknar antigen på sin yta och har anti-A och anti-B i plasma.

Transfusionsreglerna blir då att transfunderade erytrocyter ska sakna de antigen som patienten har antikroppar mot och transfunderad plasma ska sakna de antikroppar som riktar sig mot patientens erytrocytantigen. *Dessa principer kan förklaras på många olika sätt, ex accepteras bilder med pilar som rätt svar.*

(till detta kommer Rh-systemet vilket innebär att Rh-positiv bara kan ge blod till Rh-positiv medan den som är Rh-negativ kan ge blod till både Rh-positiv och till Rh-negativ.)

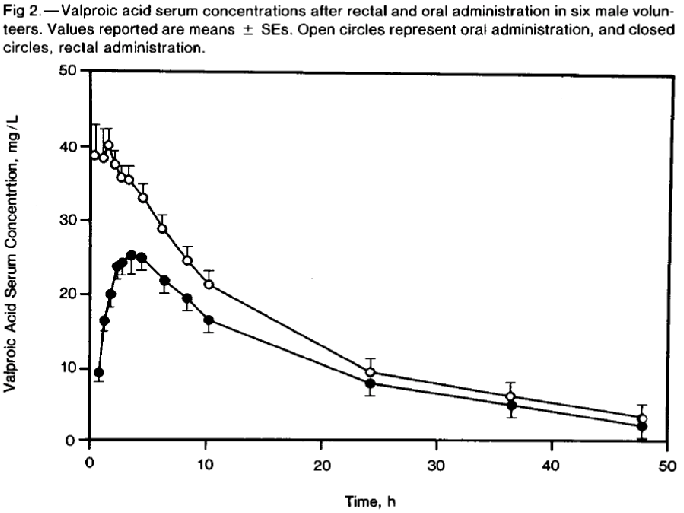
1. **När görs ett BAS-test och vad består det av?**

Det görs före aktuell blodtransfusion. Det består av blodgruppskontroll och antikroppsscreening. Blodgruppskontroll av AB0 för att man ska kontrollera att blodgruppen stämmer med blodgrupperingens AB0 och antikroppsscreening för att kontrollera att inga irreguljära erytrocytantikroppar finns. Om det finns gäller inte BAS-test, då måste man göra MG-test; mottagar-givar-test.

**Tenta – 111017 (LM-frågor)**

1. **Penicillin har en hög proteinbindningsgrad (ca 80 %), men har ändå en mycket effektiv utsöndring via urinen. Vad är mekanismen bakom den effektiva renala elimineringen av penicillin? (1p)**

Mycket effektiv tubulär sekretion. Trots en hög transportproteinbindning till penicillin, kan transportproteiner i njuren nästan uppnå maximal plasmaclearance. Endast liten del via glomerulära filtration (sista meningen - Står globulär filtrering i tentasvar?)

1. **Bilden visar plasmakoncentrationen av Valproat (antiepilektikum) i 6 frivilliga försökspersoner efter p.o. resp. rektal administrering. Med ledning av figuren, resonera kring vilken kinetik Valproat elimineras med, och vad tror du om Valproats biologiska tillgänglighet efter p.o. tillförsel? (4p)**

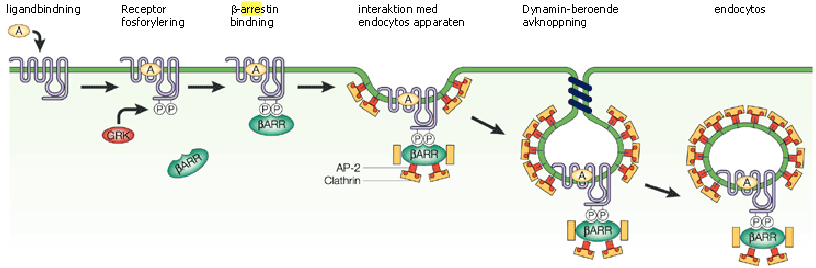
Ur kurvan kan man grafiskt utläsa att Valproat i dessa försökspersoner har en halveringstid på ca 12-14 timmar (1:a ordningens kinetik). Även att kurvan inte är linjär talar mot 0:te ordningens kinetik.

Den rektala plasmakoncentrationskurvan har lägre AUC än den perorala vilket innebär att p.o. administrering ger högre biotillgänglighet än rektal. Eftersom rektal administration utgör ett sätt att kringgå 1:a passagemetabolism kan man resonera att den p.o. administrationen sannolikt ger hög biotillgänglighet men för att veta exakt måste man jämföra med intravenös administrering.

FASS:

- Ex *Ergenyl Retard* granulat är en beredningsform med kontrollerad frisättning av valproat, vilket minskar fluktuationerna i plasmakoncentrationen över dygnet och säkerställer en jämnare nivå

Vid p.o. absorberas 85-100 % av given dos. Halveringstiden hos de flesta patienter 8-20 timmar, men kan vara betydligt längre. Sambanden mellan given dos och effekt resp. plasmakoncentration och effekt är ofullständigt utredda. Jämviktskoncentration uppnås i regel efter 3-5 dagars behandling.

1. **Redogör för molekylen beta-arrestin och dess uppgifter. (3p)**

Det är ett så kallat ”scaffold-protein”, binder agonistbunden och fosforylerad receptor. Förmedlar:

* Receptorinternalisering – förmedlar kontakt med clathrin-coated pits 🡪
* G-proteindesensitisering
* G-proteinoberoende signaler.

1. **Hur behandlas Myastenia gravis? Ange vilken neurotransmittor och vilket målprotein som förmedlar den terapeutiska effekten. Ge ett exempel på preparat och förklara verkningsmekanismen. (2p)**

MG är en autoimmun sjukdom med abnorm muskulär uttröttbarhet som i 85 % av fallen är orsakad av antikroppar riktade mot nAChR (nAChR-ak) i motoriska ändplattor. Av de som saknar dessa antikroppar har 40 % antikroppar riktade mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK-ak). I Sverige finns drygt 1000 pers med MG, 2/3 kvinnor mellan 20-40 år (män är ofta äldre än 50 år). Okulära symptom (dubbelseende, ptos) är vanliga debutsymptom, men i flertalet fall generaliseras symptom till ffa proximal muskulatur (svårighet att hålla huvudet upprätt, gå i trappor samt hålla ut armar). Pt med MuSK-ak har ofta fokal muskelsvaghet i ansikts- (ffa tuggmusk.), nack-, eller svalgmuskulatur.

MG behandlas med kolinesterashämmare (undantag MuSK-ak-positiva), ex neostigmin eller pyridostigmin. Minskad muskeltrötthet kan också uppnås med adrenerga β2-receptoragonister (terbutalin). Accentuerad muskelsvaghet kan vara uttryck för ökad sjukdomsaktivitet (myasten kirs), men kan också vara en konsekvens av övermedicinering (kolinerg kris).

1. **Förklara verkningsmekanism av ondansetron (antiemetika-LM = illamående och kräkning). (1p)**

Antiemetika och medel mot illamående. Det är en serotonin (5-HT3)-receptorantagonist. Det blockerar 5-HT3-receptorer:

* Centralt i nucleus tractus solitarius (NTS) och area postrema
* Perifert genom att 5-HT-frisättning från tarmslemhinnan (enterokromaffincellerna) blockeras vid vagala afferenta nervändar i tunntarmen.

1. **Ange två alternativa farmakologiska behandlingar du skulle kunna rekommendera en patient med djupare depression? Verkningsmekanismen bör framgå av svaret. (2p)**

* NRI – selektiva noradrenalinåterupptagshämmare
  + Alternativ vid svår depression som inte svarar på SSRI. Ex Reboxetin - edronax®)
* SNRI – selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare
  + Alternativ vid depression som inte svarar på SSRI. Annan kemisk struktur än TCA, därför bättre biverkningsprofil.
* TCA – tricykliska antidepressiva
  + Hämmar återupptaget av serotonin och/eller noradrenalin (SERT & NET) och ökar nivåerna i synapsklyftan. Används mindre idag pga. biverkningarna, men används som vid specialistvård vid svårbehandlad depression.
* SSRI + mirtazapin (presynaptisk α2-receptorantagonist)
  + Dessa receptorer utövar normalt en negativ feedback på frisättningen av NA och 5-HT. LM blockerar dessa. Kan ha antihistaminerg effekt (sedation), vilket kan vara bra vid sömnproblem.

Svårare depressioner ska behandlas med LM gärna tillsammans med samtalsstöd och senare KBT. Vid tydliga ångestsymptom kan även här behandlingsvalet i första handvara SSRI. En signal på behandlingssvar bör komma efter ca 2 veckor. Vid uteblivet behandlingssvar kan SNRI, venlafaxin eller duloxetin, provas. I de svåraste fallen rekommenderas ECT-behandling (electroconvulsive therapy).

1. **Beskriv tre principiellt olika verkningsmekanismer för antiepileptika, samt i detalj hur diazepam motverkar status epilepticus. (4p)**

* Stimulans av inhibition genom ökad affinitet för GABA vid GABAA-receptor
* Ökad GABA-syntes
* Inhibition av excitation av Na+-kanaler eller T-typ Ca2+-kanaler.

Diazepam tillhör bensodiazepingruppen (endast för att bryta akuta anfall). Binder GABAA-receptorn och ökar affiniteten för GABA. Även ökad klorid-konduktans.

Epilepsi är en grupp tillstånd som kännetecknas av minst två epileptiska anfall som uppträtt spontant. Anfallen kan delas upp i tre grupper:

* Fokala anfall: med/utan medvetandepåverkan, med utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall (1:a val - Karbamazepin)
* Generaliserade anfall (med samtidig start i båda hemisfärerna): tonisk-kloniska, absenser, atypiska absenser, myokloniska, toniska, kloniska, atoniska. (1:a val – tonisk-kloniska: valproat, absenser: etosuximid, myokloniska: valproat, atoniska & toniska: valproat)
* Anfall som inte kan klassificeras.

Definitionen av status epilepticus är pågående anfallsaktivitet > 30 minuter, alternativt två/flera anfall under motsvarande tidsperiod utan återställt medvetande däremellan. I praktiken ska beslut om behandling fattas redan efter att anfallet pågått i 5-10 minuter, eftersom stauts epilepticus blir svårare att behandla och risken för bestående skador ökar ju längre anfallet pågår.

* Valproat (Ergenyl®) ökar GABA genom att inhibera nedbrytningsenzym.
* Karbamazepin (Tegretol®) blockerar spänningsstyrda Na+-kanaler
* Bensodiazepimer förstärker GABA-effekt.
* Etosuximid (Suxinutin®) hämmar Ca2+-kanaler

1. **Symptomen vid schizofreni kan delas in i tre grupper. Beskriv dessa och relatera dem till olika dopaminerga nervbanor i hjärnan. (3p)**

* Positiva symptom (mesolimbiska banan): ex hallucinationer, vanföreställningar, tankestörningar
* Negativa symptom (mesokortikala banan): anhedoni (oförmåga att uppleva njutning, likgiltighet), social apati mm.
* Kognitiva symptom (mesokortikala banan): störningar i olika minnesfunktioner som ex arbetsminnet, störning i uppmärksamhet mm.

1. **Vid Parkinsons sjukdom degenererar huvudsakligen en typ av nervceller. Behandlingen syftar till att öka transmissionen i detta transmittorsystem. Ange de två huvudsakliga sätt detta görs på. Ange fördelar och nackdelar med dessa. (4p)**

* L-DOPA: tillförsel av prekursor ökar omvandling till dopamin.
  + Fördelen är att L-DOPA har bäst effekt på de motoriska symptomen.
  + Nackdelen är den korta halveringstiden och det faktum att patienterna utvecklar L-DOPA-inducerade biverkningar (motoriska biverkningar som är mycket besvärande) efter några års behandling.
* Dopaminagonister: genom att binda in till postsynaptiska receptorer och aktivera dessa ökar de transmissionen.
  + Fördelen är att agonisterna har en mycket längre halveringstid än L-DOPA, vilket medför längre doseringsintervall och dessutom en betydligt lägre grad av motoriska biverkningar under långtidsbehandling.
  + Nackdelen är att de inte i samma grad förbättrar de motoriska symptomen.

1. **Beskriv lokalanestetikas verkningsmekanism i nervcellen. (1p)**

Lokalanestetika (LA) verkar genom att stänga Na+-kanaler på insidan av nervceller. LA är lipofila baser som kan diffundera genom plasmamembranet. Intracellulärt sker en jonisering av LA som då blir aktivt. De binder då till Na+-kanalerna och blockerar inifrån. Na+-kanalerna har tre möjliga tillstånd (öppen, stängd eller inaktiv) och LA stabiliserar kanalerna i inaktivt tillstånd, därefter lämnas kanalen och samma LA-molekyl kan inaktivera flera kanaler. Efter en tid släpper effekten och kanalen kan öppnas igen.

Beroende på nervtyp sker anestesin olika. Aδ-fibrer påverkas mest då de har viss mängd myelin (bra med fettlösliga LA) men också eftersom det finns Ranviers noder, det gör att LA inte behöver verka över hela axonet utan bara vid noderna.

* 1. **Förklara varför pH spelar roll för effekten av lokalanestetika. (1p)**

Lokalanestetika är baser som har effekt när de är joniserade och har ett pKa på 7,6 – 8,9. De är svårlösliga i vatten och finns därför i sura lösningar för att då är protoniserade. Ju högre pKa en LA har desto mer joniserat, dessutom mer joniserat i en sur miljö och det är ju som joniserade de har effekt. Lägre pKa ger snabbare anslagstid.

Eftersom den icke-protoniserade LA passerar över membranet kan effekten av LA utebli om man tillsätter direkt till inflammerat område eftersom det är surt. LA blir direkt protoniserad och kan inte passera över membranet.

Alla LA är fettlösliga pga. den aromatiska ringen, vilket är till nytta:

* Ökad potens
* Längre duration
* Långsammare anslag: detta eftersom LA hinner fastna på vägen i ex myelin.

1. **Varför får 5-10 % av Sveriges befolkning inte någon smärtstillande effekt av kodein? (2p)**

De saknar den variant av cytokrom P540 (CYP2D6) som omvandlar kodein till morfin, som är den metabolit som står för den analgetiska effekten.

1. **Var utövas den smärthämmande effekten av opioider? Nämn minst fyra lokalisationer i centrala och perifera nervsystemet. (4 x 0,5p, max 2p)**

* Perifert på de nociceptiva nervändarna (speciellt vid inflammation)
* I ryggmärgens dorsalhorn
* I förlängda märgen (rostral ventral medulla)
* I mellanhjärnan (PAG – periaqueductal gray – har enkefalinproducerande celler som hämmar smärta)
* I det limbiska systemet, inkl. främre delen av cortex cinguli.

1. **En grupp av lipidsänkare verkar genom att aktivera enzymet lipoproteinlipas varefter serumhalten av TAG (triacylglycerider) och LDL sänks medan HDL ökar. Vilken grupp av lipidsänkare avses? (1p)**

Fibrater. Det sänker triglyceriderna och höjer HDL-kolesterol genom aktivering av cellkärnreceptorn PPARα. Indikation för fibrater är patienter med svår hypertriglyceridemi eller uttalad kombinerad hyperlipidemi, eventuellt i kombination med statin. Indikationer för fibrater är i övrigt dåligt dokumenterade, men visst stöd finns för att fibrater kan ha en roll hos patienter med hypertriglyceridemi och lågt HDL. Mag-tarmbiverkningar är vanliga och det föreligger också en ökad risk för gallsten.

1. **Varför bör man vara försiktig med tiazidbehandling hos patienter med risk för gikt? Förklara mekanism. (1p)**

Tiazider ökar risken för gikt genom att tävla med urat om utsöndring i tubuli.

Det har god dokumentation när det gäller att minska kardiovaskulär sjukdom vid behandling av diastoliskt och även isolerad systolisk hypertoni. Det hämmar återabsorptionen av Na+ och Cl- i distala tubuli och därmed ökad även utsöndringen av vatten. Det kan ge upphov till hypokalemi, stegring av urinsyra med risk för gikt samt, hos särskilt predisponerade individer, försämrad glukostolerans. I enstaka fall kan en lätt stegring av S-Ca2+ ses men tiaziddiuretika motverkar å andra sidan osteoporos.

1. **Nämn två skäl till att det är viktigt att påbörja behandlingen av en ventrombos med heparin och warfarin (vitamin K-antagonister - AVK) samtidigt. (2p)**

Det tar 3-4 dagar för warfarin att utöva sin effekt. Utöver att hämma aktivering av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer, så hämmar Warfarin även aktiveringen av protein C, som fungerar som ett endogent antikoagulatium. Warfarin kan därför i ett initialt skede, paradoxalt nog, stimulera koagulation om det ges i avsaknad av heparinpreparat. LMH (lågmolekylärt heparin) är effektivare och säkrare än ofraktionerat heparin vid DVT och är därför att föredra. Tack vare god biotillgänglighet med subkutana injektioner och att dosjusteringen endast sker i förhållande till kroppsvikt (vid normal njurfunktion) krävs ingen monitorering av koagulationsparametrar och behandlingen kan skötas i hemmet. Behandling med LMH ges i fulldos under 5-6 dygn, och till dess att terapeutiskt PK-värde uppnåtts i minst 1 dygn. Full effekt av warfarin inträder först när INR-värdet är ≥ 2,0 två dagar i rad, och utsättning av heparin innan dess innebär risk för trombosprogress.

Orsakerna till venös tromboembolism kan alltid hänföras till en eller flera av komponenterna i Virchows triad – försämrat blodflöde, förändringar i blodets sammansättning och i kärlväggen.

1. **Hur verkar GLP-1-analoger för att reducera blodglukoskoncentrationen hos en typ 2-diabetiker? (2p)**

* Stimulerar insulinproduktionen.
* Hämmar glukagonproduktion
* Långsammare ventrikeltömning (reducerar födointag) och ökar mättnadskänsla.

Inkretiner, av vilka de mest studerade är GIP (gastric inhibitory polypeptide, även kallat glucose-dependent insulinotropic peptide) och GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1), frisätts från L-celler i tunntarm och colon och förstärker det glukosstimulerade insulinsvaret vid måltid. GLP-1 bryts ned mycket snabbt, halveringstid 1-2 minuter av enzymet DPP-4. För inkretinbaserad behandling har två alternativ utvecklats. Det ena är det DDP4-resistenta GLP-1-analogerna exenatid, liraglutid och lixisenatid. (det andra är DDP4-hämmare).

Den sista punkten bidrar till en flackare glukoskurva efter måltid, men orsakar också illamående och kräkningar, särskilt vid GLP-1-analoger (ska därför betraktas som alternativa möjligheter när glukoskontroll inte uppnåtts med andra medel).

1. **Ange fyra olika LM-klasser som används vid behandling av hypertoni, beskriv kortfattat deras verkningsmekanismer. (6p)**

Lämpliga LM att starta behandlingen med är ACE-hämmare med tillägg av kalciumhämmare och/eller tiaziddiuretikum därefter, vilka alla har en väldokumenterad effekt. Till detta kan sedan beta-blockad med fördel läggas till om inte målblodtrycket uppnås.

* ACE-hämmare: minskar aktiviteten i RAAS (renin-angiotensin-aldosteronsystemet) (diuretisk effekt) samt ökar halten av kärlvidgande bradykinin (arteriell vasodilatation).
* Diuretika: Tiaziddiuretika hämmar återabsorptionen av Na+ och Cl- i distala tubuli. Arteriell vasodilatation (sänkt perifer resistens). Minskad natriumhalt i blodkärlens glatta muskelceller förklarar sannolikt det sänkta kärlmoståndet och kärlens minskade retbarhet.
* Kalciumantagonister: verkar vasodilaterande genom blockad av kalciumflödet över cellmembran, vilket leder till minskat tonus i arteriol och därmed minskad perifer resistens. Hämmar kalcium-influx (L-typen av Ca2+-kanal) i hjärta/kärls glatta muskulatur, ger minskad hjärtminutvolym (om verapamil/diltiazem [huvudtyp 1/2]). Verapamil har förutom blodtryckssänkande effekt även antiarytmisk effekt, särskilt vid supraventrikulära arytmier, och ska i regel inte kombineras med betablockad pga. risk för bradyarytmi.
* Betareceptorblockerare: Beta-1-selektiv blockad rekommenderas, ex metoprolol depåberedning 50-100 mg i gång dagligen eller bisoprolol 5-10 mg 1 gång dagligen. Betareceptor-antagonister ger sympaticusdämpande effekt i CNS/perifert, sänkt hjärtminutvolym, minskad reninfrisättning, ökad känslighet i baroreceptorer. Betablockerare rekommenderas inte som förstahandspreparat, då de andra har kraftfullare riskminskning (om inte andra fördelar med betablockare kan ses hos den enskilde patienten).
* Angiotensin II-receptorblockerare: Verkningsmekanism liknar den för ACE-hämmare, men man ser ingen ansamling av bradykinin. Blockad av AT-II typ 1-receptorer ger kompensatorisk stegring av AT-II vilket i sin tur kan verka på den farmakologiskt oblockerade AT-II typ 2-receptorn som möjligen har vasodilaterande och antiproliferativa egenskaper. Har sannolikt en njurskyddande effekt som kan vara oberoende av blodtryckssänkningen.
* Mineralkortikoidreceptorantagonister: Aldosteronantagonisten spironolakton kan övervägas som alternativ till vanliga diuretika. Primärpreventiv effekt på kardiovaskulär sjuklighet vid hypertoni saknas, men LM har väldokumenterade sådana effekter vid hjärtsvikt. Bör ej ges vid dålig njurfunktion eftersom risken för hyperkalemi då ökar.
* Alfablockerare: alfablockad leder till sänkt blodtryck genom hämning av vasokonstriktionen. I Sverige finns doxazosin. Som monoterapi rekommenderas den dock inte, pga. biverkningar (”ALLHAT-studien – incidens för stroke och hjärtsvikt högre än dem som behandlades med tiaziddiuretika). Som tilläggsterapi är det helt rimligt att fortsätta förskriva doxazosin, särskilt vid samtida prostatabesvär (ha dock i åtanke hjärtsvikt eller risk för sådan).

**Tenta – 110819 (rest medicinsk mikrobiologi [1-30] + klinisk mikrobiologi)**

1. **Vad är scharlakansfeber och vilket agens orsakar detta? (2p)**

En ”bieffekt” vid infektion med grupp A streptokocker (S. pyogenes) stammar som producerar erytrogeniskt toxin i patienter som saknar antikropp mot toxinet. Utslag.

1. **Två bakteriella clostridiumarter kan orsaka tarminfektioner. Nämn dessa och beskriv kort etiologin/patogenesen vid infektionsförloppet. (4p)**

* *Clostridium difficile*: antibiotika-associerad diarré, pesudomembranös kolit. Enterotoxin (toxin A) och ett cytotoxin (toxin B)
* *Clostridium perfringens:* är typisk orsakade av matförgiftning (typ A, enterotoxin). Den basiska miljön i tunntarmen stimulerar sporbildning, toxinet frigörs med sporerna.
* *(Clostridium botulinum:* botunilism; botulinumtoxin)

1. **Beskriv vad granulomatös inflammation är och hur tuberkulosbakterien inducerar ett sådant svar. (3p)**

Granulom kan uppkomma vid en rad olika sjukdomstillstånd, både infektiösa och icke-infektiösa. Immunförsvaret försöker avgränsa partiklar som det uppfattar som främmande, men som inte kan elimineras. Vid tuberkulosinfektion drivs granulombildning av modifierade Mtb-infekterade makrofager (DTH-svar) som aggregerar på infektionsstället, ex lungan, och vidare genom cytokin- och kemokinsvar attraherar olika typer av immunceller (lymfocyter, neutrofiler). Granulom bildas för att försöka avgränsa samt begränsa infektionsförloppet.

1. **Flera bakteriella tarminfektioner är zoonoser. Vad menas med detta, och ge ex på dylika två bakteriearter. (3p)**

Spridningen av en zoonos går i princip till så att sjukdomen förekommer bland en infekterad djurpopulation och överförs från denna till människa via direkt kontakt, via vektor eller via av djur förorenat vatten eller livsmedel. Vanligen sprids sjukdomen inte vidare från människa till människa.

Exempel på infektionssjukdomar som sprids från djur till människa är tuberkulos (*Mycobacterium tuberculosis*), salmonella, pest, tularemi, mjältbrand (anthrax, *Bacillus anthracis*) och papegojsjuka (*Chlamydophila psittaci)*

1. **Beskriv kort skillnaden, och likheten, i toxin- och inflammationsmedierad bakteriell gastroenterit. (3p)**

* I en rent toxinmedierad enterit beror symptomen på ett eller flera av de toxiner som bakterien utsöndrar (ex *Vibrio cholera* eller enterotoxigenisk *E.coli*).
* I en inflammatorisk enterit är det kroppens reaktion mot mikroben som utgör huvudorsaken till symptom (*H.pylori,* shigellos, salmonellos).
* Likheter: i vissa fall genererar toxinet inflammation (*Cl.difficile* enterotoxin, *S.aureus enterotoxin*). Vissa inflammatoriska agens producerar även toxin som kan ge andra typer av symptom (ex shigatoxin)

1. **Maskar kan orsaka kroniska infektioner.**
   1. **Vilken bandmask kan orsaka neurologiska skador och epilepsi? (1p)** Taenia solium.
   2. **Hur överförs de infektiösa formerna av masken till människan? (1p)** Genom att äta dåligt kokt griskött eller att få i sig äggen (fekal-oral smitta).
   3. **En liknande mask finns hos nötkreatur, vad heter den? (1p)** Tania saginata.
   4. **En grupp rundmaskar som förekommer ffa i tropiska områden kan infektera människan genom bett av olika insekter, vilken grupp maskar är det? (1p)** Filarier.
   5. **Nämn tre olika delar av människokroppen som kan vara dessa maskars huvudsakliga lokalisation. (3p)** Lymfsystemet, huden och blodet.
2. **Vad kallas sjukdomarna encefalit och meningit på svenska? Vad är deras patogenes? Ange minst två virus som är vanliga orsaker till resp. tillstånd. (3p)**

* Encephalit – hjärtinflammation: direkt skada på neuron.
  + Herpes simplex typ 1 (HSV-1)
  + Picornavirus (ffa poliovirus)
  + Rabiesvirus
  + (dessutom toga, flavi och bunyaencefalitvirus)
* Meningit – hjärnhinneinflammation: inflammation och svullnad av hjärnhinnorna.
  + Herpes simplex typ 2 (HSV-2)
  + Parotitvirus
  + Picornavirus (dvs. enterovirus)

1. **Rotavirus är en vanlig orsak till diarré hos barn. Beskriv hur rotavirus orsakar sjukdom. (2p)**

Villusatrofi i tunntarmen genom selektiv förlust av mogna enterocyter och ökad kryptsekretion. Icke-strukturella proteinet NSP4 fungerar som ett enterotoxin som stimulerar sekretoriska och motilitetsreflexer i enteriska nervsystemet via kemokiner.

1. **Ett bra vaccin ska bla ge en god ”adjuvanseffekt”, vad betyder detta? (1p)**

Adjuvans är ett ämne som ökar aktiviteten av en annan substans. I detta sammanhang är adjuvans ett ämne som tillsätts i vaccinet för att öka vaccinantigenets immunogenicitet, dvs. vaccinets adjuvanseffekt ämnar öka effekten på vaccinet. Vissa mikrobantigener har adjuvanseffekt i sig själva. Det är den optimala presentationen och uppnås bäst med levande attenuerade vacciner.

1. **De egentliga hepatitvirusen är grupperade alfabetiskt (HAV till HGV). Det finns dock skillnader i klassificering och infektionsprocessen för dessa virus. Jämför i korthet strukturen, spridningsvägen och patogenesen för HAV, HBV och HCV. (3p)**

* Hepatit A-virus: smittar fekalt-oralt. ”lindrig”. Ger inte upphov till kronisk infektion. PicoRNAvirus.
* Hepatit B-virus: Smittar via blod/serum (sekret; sexuell smitta). Kan vara mer allvarlig sjukdom. Ger upphov till kronisk infektion med association till levercirrhos och levercancer. HepaDNAvirus
* Hepatit C-virus: Smittar via blod/serum (sekret; sexuell smitta). Ofta subklinisk men ger oftare upphov till kronisk infektion med association till levercirrhos och levercancer. Flavivirus.

1. **Flera sk. ”barnsjukdomar” är orsakade av virus. Nämn tre sådana sjukdomar samt namnge motsvarande virus. (3p)**

* Erythema infectiosum – Parvovirus
* Mässling – paramyxo (mobrillivirus)
* ”tredagarsfeber” (roseola, exanthem subitum) – HHV-6
* Röda hund (rubella) – Rubellavirus
* Påssjuka – Paramyxo
* Vattkoppor (varicella) – α-herpesvirus
* (polio - picorna)

1. **Beskriv kort sammansättningen på följande vaccin som de används idag i Sverige. (4p)**

* Tetanus – toxoid
* Difteri – toxoid
* *Haemophilus influenzae typ B* (Hib) – konjugerad kapselantigen
* *Tuberculos* (BCG) – attenuerad bakterie

En toxoid är ett bakterietoxin (vanligtvis ett exotoxin) vars toxinitet har blivit inaktiverad eller supprimerad, antingen kemiskt eller med värme. Andra egenskaper, ffa immunogenicitet, behålls. På så vis kommer en immunrespons ske och man får ett immunminne mot dessa molekylära markörer hos toxoiden, dvs. ett inaktiverad men immunogent toxin.

Konjugerad kapselantigen riktar sig mot kapseln för underlättande av opsonisering. Kapselantigenet måste konjugera för att ett kombinerat T- och B-cellssvar.

Attenuerad bakterie. Vid tuberkulos är vaccinet M.bovis som egentligen infekterar kossor. Injicering sker intrakutant, har dock dålig effektivitet mot pulmonär, men bättre mot den systemiska.

1. **Vårt immunsystem kan grovt delas in i det medfödda och förvärvade immunförsvaret. Beskriv i korthet vad som kännetecknar dessa två försvarsgrenar, samt för- och nackdelar hos dessa. (4p)**

Det medfödda består dels av:

* Celler (dendritiska celler, makrofager, neutrofiler, epitelceller)
* Plasmaprotein (komplementsystem, CRP, delvis koagulationsfaktorer)

Vilka snabbt kan känna igen mikrobiella komponenter och därmed utlösa försvarsåtgärder (fagocytos, produktion av antimikrobiella substanser).

Det förvärvade försvaret består av celler (B- och T-celler) vilka måste inläras för att effektivt kunna medverka i immunförsvaret.

* Fördelen med medfödda responsen är att den kan agera nästintill omedelbart på mikrobintrång, nackdelen är att den inte är absolut specifik, dvs. den kan även skada egen vävnad.
* Fördelen med förvärvade är en hög specificitet, nackdelen att det tar tid att mobilisera denna försvarsgren.

1. **Beskriv kort fyra olika av kroppens försvarsbarriärer eller försvarsmekanismer som skyddar slemhinnan mot infektioner. (2p)**

* Slemlager (mucin) Peristaltik
* Antimikriobiella substanser (lysozym, antimikrobiella peptider) lågt pH
* Gallsyror sekretoriska antikroppar
* Normalfloran osv osv osv

1. **Beskriv i korthet vad som menas med följande bakteriekomponenter, samt vilka funktioner dessa utför: (4p)**
   1. **Flagell:** en flexibel proteinpolymer som sticker ut från bakteriens cellvägg. Rörelseorgan, känns igen av TLR5 och kan därmed bidra till att inducera inflammation.
   2. **Fimbrie/pili:** något tunnare och mer rigid proteinpolymer som sticker ut från bakteriens cellvägg. Adhesion till värdceller, bindning till andra bakterier (konjugation), biofilmformation, (rörelseorgan)
   3. **Lipopolysackarid:**En komplex glykolipid som utgör en huvudkomponent i de Gram-negativa bakteriernas yttermembran. Gör detta membran kemiskt motståndskraftig. Känns igen av TLR4, vilket gör att LPS starkt bidrar till inflammatoriska processer.
   4. **Kapsel:** En kolhydratpolymer som täcker bakterieytan. Förhindrar fagocytos och kan skydda bakterien mot torka.
2. **I vilka former kan bakterien utnyttja DNA som genetisk information? (2p)**

Kromosomen, plasmider, bakteriefager, (transposoner).

1. **Vid flera bakteriella infektioner kan bakteriella toxiner vara huvudorsaken till symptomen. Nämn 3 toxiner. (3p)**

* Botulinumtoxinet – *Clostridium botulinum*
* Difteritoxinet – *Corynebacterium diptheriae*
* Koleratoxinet – *Vibrio cholerae*
* Tetanustoxinet – *Clostridium tetani*

1. **Vad menas med en bakteriespor? Vilken medicinsk signifikans har sporen? (2p)**

En slags viloform av bakteriecellen. Metaboliskt inaktiv, ny typ av cellvägg, innehåller rikligt med dipikolinsyra. Står emot både värme och kemikalier. Detta medför att sporer är svåra att avlägsna från ex kirurgiska instrument – kräver därför autoklavering.

1. **Ungefär hur stora är bakterier, och ange fyra detaljer en minimalistisk bakterie bör innehålla. (2p)**

Cirka 0,4 – 2 μm. En mykoplasma har sitt genom, cytoplasma med ribosomer, nukleinsyrareplikerande enzym, plasmamembran.

1. **Ungefär hur stora är virus, och vad måste virionen alltid innehålla? (2p)**

Cirka 20 – 300 nm. Viruspartikeln (virionen) består (minst) av en nukleokapsid med en sorts nukleinsyra, DNA eller RNA, samt ett proteinskal. Det kan dessutom finnas ett hölje och ibland enzymer, som polymeraser.

1. **Nämn tre funktioner för virushöljet. (3p)**

* Skyddar nukleokapsiden, särskilt viktigt för helikala nukleokapsider.
* Binder till värdcellens yta (virus attachment proteins, VAPs).
* Tillåter virusfrisättning utan att skada värdcellen.
* Ger möjlighet att inkorporera virala och värdcellsglykoproteiner.

1. **Vilka konsekvenser för cellen kan en virusinfektion orsaka? Nämn tre. (3p)**

* Abortiv: ingen effekt
* Cytolytisk: celldöd.
* Persisterande: cellåldrande
* Transformerande: immortalisering.

1. **Hur kan virus undvika eller motverka värdens immunförsvar? Nämn två. (2p)**

* Antigenvariation
* Inhibera medfödd immunitet
* Inhibera CTL.

1. **Ange två karakteristiska egenskaper för retrovirus. (2p)**

* Höljebärande sfärisk virion, kapsid med två kopior av +RNA.
* RNA-beroende DNA-polymeras (omvänt transkripas) och enzymet integras transporteras i virionen.
* Replikation sker via en DNA-intermediär kallad provirus. Det integreras i värdcellens kromosom och fungerar som en cellulär gen.

1. **Nämn två humanpatogena retrovirus. (2p)**

* HIV – human immunodeficiency virus (HIV-1, HIV-2)
* HTLV – human T-lymphotropic virus (HTLV-1, HTLV-2)

1. **En av huvudprinciperna för antimikrobiella medel är att dessa har en selektiv verkan på mikroben. Nämn två molekylära mål för antibakteriella medel, och för två antivirala medel. (2p)**

* Bakteriella: cellväggssyntesen (PBPs), proteinsyntesen (ribosomen), DNA-replikation (topoisomeras/gyras), transkription (RNA-polymeras) m.fl.
* Virus: blockera ett viralt enzym (ex nukleosidanaloger, proteashämmare, neuraminidashämmare). Blockera viral proteinsyntes (ex antisense RNA). Blockera receptorbindning (ex fusionshämmare). Blockera virusfrisättning (ex neuraminidashämmare). Modulera immunreaktioner mot virus (ex interferoner)

1. **Vad menas med endo- och ektoparasiter? (1p)**

* Endoparasit: en parasit som lever inuti värdorganismen.
* Exoparasit: en parasit som lever utanpå värdorganismen (ex loppor, löss, fästing)

1. **Vilka fem arter av *Plasmodium* infekterar människor och vilken är farligast? (3p)**

* *Pl.falciparium –* FARLIGAST!
* *Pl.*knowlesi
* *Pl.*malariae
* *Pl.*ovale
* *Pl.*vivax

1. **Vissa individer är bättre genetiskt anpassade till malaria, hur? (2p)**

Erytrocytrubbningar: thalassemi-sickle-cellanemi, HbC, HbE m.fl. Malariaparasiten är väldigt kräsen när det gäller röda blodkroppar helt enkelt.

1. **Du jobbar på VC i Jordbro. Din första patient är en 25-årig kvinna som är sårskador. Hur tar du prover för odling och vilken bakterie är vanligast förekommande vid sårinfektioner? (2p)**

Jag tvättar med NaCl, lyfter på eventuella sårskorpor och tvättar igen. Tar prov i gränsen mellan död och levande vävnad. Den bakterie som är vanligast förekommande vid sårinfektioner är *S.aureus.*

1. **Du träffar Barbro, 62 år, på VC. Hon säger att hon mår jättedåligt och känner sig frusen, temp. 38,5°C. Hon berättar att hon haft purulent hosta och andningskorrelerad bröstsmärta sedan 3 dagar. Du misstänker samhällsförvärvad pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae*. (3p)**
   1. **Nämn två prover du bör ta för att säkerställa den mikrobiologiska diagnosen.**

Blododling, nasopharynx- eller sputumodling (*blododling måste finnas med*).

* 1. **Varför behöver man mikrobiologisk diagnostik vid infektioner med pneumokocker?**

Risk för penicillinresistenta pneumokocker.

* 1. **Hur kan man förebygga pneumoni hos riskindivider?**

Vaccination.

1. **10-årig flicka som inkommer med ett knappt dygns anamnes på högersidig facialispares. Hon har tillbringat sommaren i Stockholms skärgård och fått flera fästingbett. Du misstänker att hon har en neuroborrelios. (4p)**
   1. **Vilket/vilka mikrobiologiska prov tas för att ställa denna diagnos?**

Samtidigt taget serum och likvor.

* 1. **Vilken analys kommer laboratoriet att utföra?**

Serologi av samtidigt taget likvor- och serumprov.

* 1. **Varför används denna metod?**

Borrelia kan inte odlas fram, därför måste man använda en indirekt metod som serologi.

* 1. **Hur lång tid tar det innan du får svar?**

Några dagar. (rätt svar kan vara upp till en vecka)

1. **Tre veckor för tidigt född pojke, efter några dygn får han oregelbunden andning, cyanos och buktande fontanell. Du misstänker bakteriell meningit. (4p)**
   1. **Vilka är de tre vanligaste bakterier som orsakar meningit hos nyfödda?**

* *E.coli*
* *GBS*
* *Listeria monocytogenes*
  1. **Vilka prover tar du och vilka analyser begär du för att finna orsakande bakterie? Ange noga vilken analys som du begär på vilket prov.**
* Likvorprov för odling och direktmikroskopi
* Blododling x1
* Odling från ursprungsfokus

1. **Johan har besvär av rinnsnuva och klåda i ögonen på våren (april-maj). vilket allergen misstänker du och hur kan du ta reda på detta (vilket test/analys)? (2p)**

Björk. Tar reda på det med pricktest eller ImmunoCAP (*ok att skriva RAST*).

1. **Vid autoimmun sjukdom ger autoreaktiva antikroppar eller autoreaktiva T-lymfocyter upphov till påverkan eller vävnadsskada med funktionella konsekvenser för det angripna målorganet och därmed sjukdom. Ge ex på två organ- och två icke-organspecifika autoimmuna sjukdomar. (2p)**

* Organspecifika: DM typ-1, Addisons sjukdom, Graves thyreoroxikos, Hashimotos thyreodit
* Icke-organspecifika: SLE, RA, Sjögren

1. **Vad betyder begreppet ”titrerstegring” inom mikrobiologisk serologi? (1p)**

Att man ser en ökande mängd antikroppar över tiden. Det kräver att man tar minst två prov och jämför.

1. **Vilka är de tre vanligaste virusen som orsakar gastroenterit och vilken metod används för att diagnostisera dessa virus? Beskriv en fördel och nackdel med resp. metod. (5p)**

* Calicivirus: RT-PCR.
* Rotavirus: snabbtest baserat på antigendetektion.
* Adenovirus: snabbtest baserat på antigendetektion.

RT-PCR:

* Fördel: specifik, känslig.
* Nackdel: tar tid, dyr.

Snabbtest:

* Fördel: snabb, billig.
* Nackdel: ospecifik, okänslig.

1. **En patient insjuknar i magsjuka och ringer dig som läkare på en vårdcentral. Patient har just kräkts hemma och önskar träffa en läkare. Vilket av följande alternativ rekommenderar du och varför? (2p)**
   1. Komma in till vårdcentralen för provtagning
   2. **Stanna hemma och vänta 1-2 dygn. Patienten får höra av sig om ej bra inom 1-2 dygn.**

Stanna hemma och vänta, de flesta med denna typ av magsjuka blir bra inom 1-2 dygn. Inte åka, varken till VC eller akuten då risk för att smitta av andra överhängande. *För full poäng krävs rätt alternativ och en förklaring till varför man inte ska åka iväg.*

1. **Vilket herpesvirus ger alltid upphov till kliniska besvär? Vilka sjukdomar orsakar det och när? (3p)**

Varicella-Zostervirus (VZV). Vid primärinfektion vattkoppor (varicellae) och vid reaktivering bältros (herpes zoster).

1. **På din vårdavdelning insjuknar 10 patienter med häftiga kräkningar och diarré under loppet av fyra dagar. Även två undersköterskor insjuknar. Du beslutar dig för att snabbt ta tag i saken och bl.a. ordinerar du provtagning för att ta reda på vad som kan vara orsaken. (6p)**
   1. **Vilket virus misstänker du i första hand? (1p)**

Norovirus/calicivirus (vinterkräksjukan).

Vinterkräksjukan orsakas av RNA-virus inom gruppen *calici*, där *norovirus* är en undergrupp. Människan är den enda kända reservoaren. Den är väldigt smittsam. Smittade personer kan sprida smitta upp till två dygn, ibland längre, efter att de tillfrisknat.

Calicivirus är den vanligaste orsaken till gastroenteriutbrott på sjukhus, både patienter och personal drabbas. Sjukdomen förekommer oftast i nov-april med en topp i jan-mars, därav namnet vinterkräksjukan.

* 1. **Vilket provmaterial skickar du? (1p)**

Faeces.

PCR-metod finns på viruslab för påvisning av calicivirus från avföringsprov (ca 2 ml). Är oftast endast aktuellt initialt vid ett utbrott. ”pinnprov” är lika bra som ”skopa” med faeces. Ta prover från några akut sjuka för att försöka hitta orsaken. Ta då även standardodling faeces för att utesluta de vanligaste bakteriella patogenerna.

* 1. **När du läser remissen blir du förvirrad över alla rutor man kan kryssa i. Till slut hittar du en som heter ”virusodling”. Varför ska du inte använda den? (2p)**

Virus som orsakar gastroenterit kan vanligtvis inte växa i virusodling.

* 1. **Endast fem av dina elva patienter blir positiva för det virus du misstänkte. Hur tolkar du detta? Vad har de andra sex patienterna troligen haft? (2p)**

Virusmängderna sjunker snabbt, och därför blir sensitiviteten låg. Sannolikt har de senaste insjuknande blivit positiva. Alla elva har troligen haft norovirusinfektion.

**Tenta – 110426 (rest mikrobiologi [1-9] + klinisk mikrobiologi)**

1. **Varför kan streptokockinfektioner ofta sprida sig över stora områden, och till och med bryta ner vävnader? (”köttätande bakterier”) (2p)**

De bildar stora mängder spridningsfaktorer, som ex DNas, hyaluronidas, lipas, streptokinas, proteas (*superantigen enbart är inte korrekt*).

De invasiva streptokockerna tillhör alla en speciell art, *Streptococcus pyogenes* – betahemolyserande streptokocker grupp A – GAS. En invasiv infektion med GAS kan leda till en allvarlig typ av mjukdelsinfektion med kraftig lokal muskelsmärta. Sjukdomstillståndet kallas nekrotiserande fasciit eftersom den leder till sönderfall av muskelvävnad. Förstörelsen av vävnad kan bli mycket omfattande och kräver snabb kirurgisk behandling. Är livshotande.

1. **Vilken viktig virulensfaktor är dagens pneumokockvaccin baserade på? Ge exempel på två problem med dagens pneumokockvaccin. (3p)**

Bakteriens huvudsakliga reservoar är nasopharynx (NPH). Bärarskap av pneumokocker i NPH är åldersberoende och är mycket vanligt hos förskolebarn, tämligen vanligt hos skolbarn och vuxna med småbarn, men ovanligare bland vuxna utan barn.

Den viktigaste virulensfaktorn hos *S.pneumoniae* är polysackaridkapseln, eftersom den skyddar mot fagocytos. Kapseln fungerar också som en målstruktur för skyddande antikroppar. Baserat på antigena olikheter i kapselns struktur har över 90 olika serotyper identifierats.

Detta är också två problem med dagens vaccin: det täcker bara in ett begränsat antal serotyper, skyddar inte mot alla pneumokockinfektioner. Serotyp replacement/shift.

Det 23-valenta pneumokockpolysackaridvaccinet (PPV23) består av kapselmaterial från 23 pneumokockserotyper som historiskt har orsakat 75-85 % av pneumokocksjukdomarna hos barn och vuxna. Vaccinet ger ett 50-60 % skydd mot invasiv pneumokocksjukdom hos vuxna och äldre individer.

1. **Nämn två olika bakteriearter som orsakar tarminfektioner hos människa, och redogör i korthet för infektionspatogenesen. (4p)**

* Enterotoxigenisk *Escherichia coli* (ETEC) och/eller *Vibrio cholera*. Baserar sig på adhesion (fimbrier/pili) och toxinproduktion.
* *Shigella spp* och/eller *Salmonella enterica*. Invasion, typ III-sekretion, induktion av inflammation
* *Clostridium difficile*. Antibiotikamedierad diarré, toxiner.

1. **Varför är endast personer med aktiv tuberkulos smittsamma men inte personer som bär på en latent tuberkulosinfektion? (2p)**

Patienter som har en öppen, aktiv tuberkulos bär oftast höga mängder aktivt replikerande bakterier i lungan som hostas ut i luften och kan infektera andra individer. Balansen mellan immunförsvaret och bakterien har rubbats och granulomen kan inte längre effektivt avgränsa bakterierna.

Vid latent tuberkulos är bakterierna istället metaboliskt inaktiva och replikerar inte. Produktiva granulom vid infektionsstället kapslar in infektionen och hindrar både smittspridning och aktiv sjukdom.

1. **Vilka av följande (enl. smittskyddslagen) anmälningspliktiga resistenser är plasmidburna? (2p)**
   1. ESBL – extended-spektrum beta-laktamaser
   2. PNSP – penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* (Penicillinresistenta pneumokocker)
   3. VRE - Vankomycinresistenta enterokocker
   4. MRSA - Meticillinresistent *Staphylococcus aureus.*
2. **En av de vanligaste humana parasitinfektionerna orsakar också det största antalet dödsfall. (2p)**
   1. **Vilken är parasiten, och till vilken grupp av parasiter tillhör den?**

Plasmodium falciparum – protozoer.

* 1. **Vilken är den huvudsakliga mekanismen i infektionspatogenesen som ligger bakom det höga dödstalet parasiten orsakar?**

Infekterade erytrocyter binder till det vaskulära endotelet och till normala röda blodkroppar och blockerar därmed blodcirkulationen i ex hjärnan. Även blodbrist orsakad av lys av erytrocyter.

1. **Beskriv kort influensa A och B-virusen och deras naturliga värdorganismer. Vilken av dessa orsakar pandemier och varför? (4p)**

* Influenza A: Sjöfåglar utgör den naturliga värdorganismen, men särskilda linjer vilka infekterar människa, svin, häst har uppkommit via fågelsmitta.
* Influenza B: Människa.

Influenza A kan orsaka pandemier eftersom olika varianter cirkulerar mellan olika arter. En pandemi kan starta via omsortering av H-segmentet i en cirkulerande variant eller genom direkt smitta.

Shift leder till en ny influenza A-subtyp/-virus som urspringer från djur som är så annorlunda från människa-subtypen vilket innebär att de flesta människor inte har immunitet mot det nya viruset. En sådan ”shift” hände 2009, när ett nytt H1N1-virus med en ny genkombination började infektera människor och snabbt spred sig, vilket orsakade en pandemi.

Drift sker hela tiden, medan shift bara sker ibland. Typ A kan genomgå båda förändringarna, medan typ B bara kan genomgå drift.

1. **Nämn två vägar som virus kan ta sig in i CNS. (2p)**

* Retrograd rörelse i perifera nerver – ex HSV, poliovirus, rabiesvirus
* Över BBB – genom att infektera endotelceller (poliovirus och TBE) eller transcytos av infekterade leukocyter.
* Infektion av celler i plexus choroideus – ex parotitvirus och TBE
* Genom ögon (n.opticus) och näsan (n.olfactorius)

1. **Vilka är de två vanligaste virala tarmpatogenerna? (2p)**

* Rotavirus (typ A hos spädbarn)
* Calicivirus (som delas in i norovirus och sapovirus) (vanligast hos barn och vuxna)

1. **I vilket fall kan man ställa diagnosen för en UVI med bara snabbtester utan att skicka urinprover till kliniskt mikrobiologiskt laboratorium för odling? (2p)**

Urinprov från icke-gravida kvinnor med sporadisk, okomplicerad, nedre UVI.

1. **78-årig man, tidigare i stort sett frisk, söker vård för långdragen feber, sjukdomskänsla, anorexi och viktnedgång. Sedan cirka en månad även börjat känna sig orkeslös, varm och svettig. Inga symptom från luftvägar eller buk. Vid undersökningen konstaterar du att patienten har takykardi och en temp. På 37,5°C. Du hör ett mjukt diastoliskt blåsljud vid sternum. I övrigt finner du dålig tandstatus, men annars inget patologiskt. Du misstänker bakteriell endokardit.**

Symptom och kliniska fynd:

* **Feber**
* Nytillkommet **blåsljud** – cirka 33 % av alla fall. Lika vanligt är ett oförändrat blåsljud. Vid akut endokardit utvecklas inte blåsljud i 20 % av fallen.
* Tecken på **embolisering** – 40 % av alla fall. Symptom beroende på drabbat organ; hjärnan drabbas i 20 % av alla fall.
* Nytillkommen **hjärtsvikt** – 40 % av alla fall.
* **Hudutslag** – emboliska och immunologiska förändringar. Typiskt förekommande i nagelbädd, handflata, perifert på extremiteter.
* **Viktnedgång** – vid långvarig subakut endokardit.
  1. **Vilka bakterier är vanligaste orsaken till denna infektion? (1p)**
* *S.aureus* (ca 38 %)
* *Alfa-streptokocker* (ca 25 %)
* *Enterokocker* (ca 13 %)

*S.aureus* (m.fl) ger upphov till akut endokardit, medan övriga mikroorganismer vanligen orsakar subakut endokardit.

* 1. **Vilka prover skickar du till kliniskt mikrobiologiskt lab och vilka analyser kommer de att utföra? OBS att för varje prov du anger måste det tydligt framgå vilken analys som ska utföras. (1p)**

Blododling x3, förlängd odling.

Blododling ska göras på alla riskpatienter med feber > 1 vecka utan säker orsak. Vid protesendokarditmisstanke är förlängd odlingstid (2v) önskvärd.

* 1. **Vad skriver du på remissen? (1p)**

Endokardit?

1. **Rasmus, 26 år, har legat på KS efter en motorcykelolycka. Hans djupa sår blev infekterade och han behandlades med bredspektrumantibiotika. Fem dagar efter antibiotikabehandling får han en svår diarré. Vilken bakterie är sannolikt orsak till hans diarré? (1p)**

*Clostridium difficile.* Cirka 20 % av fall med antibiotika-associerad diarré (AAD) och nästan alla fall med AAD och påvisad kolit orsakas av *Cl.difficile*. Alla antibiotika kan utlösa *Cl.difficile*-associerad diarré men framför allt bör cefalosporiner, klindamycin och fluorokinoloner användas med försiktighet.

* Orsak/förlopp:

*Cl.difficile* koloniserar tarmen 🡪 antibiotika undertrycker normalfloran 🡪 *Cl.difficile* växer till och producerar toxinerna A & B 🡪 inflammation av colonslemhinnan, ev pseudomembranet 🡪 diarré 🡪 bakteriesporer kan spridas till omgivningen, ex via sjukvårdspersonal 🡪 vårdrelaterad smittspridning.

* 1. **Vilka metoder används på labbet för att identifiera denna bakterie? (1p)**

Odling och toxintest, eventuellt PCR.

1. **Britt-Lis, 70 år, kommer till din VC. Hon har hög feber, 39°C, och frossa. Hon hostar och får tungt att andas. Hon har dåligt allmäntillstånd. Samtidigt noterar du tydliga rassel över höger lungfält. Vad misstänker du? (1p)**

Pneumoni.

* 1. **Vilket/vilka prov tar du för att verifiera dina misstankar? (2p)**

Blododling x2, nasopharynx- eller sputumodling (inte svalgodling – blododling måste vara med)

* 1. **Nämn den vanligaste sannolika infekterade mikroorganismen. (1p)**

*Streptococcus pneumoniae*.

1. **Vilka två hepatitvirus ökar risken för cancer? (1p)**

Hepatit B och C (HBV & HCV)

1. **I vilken ålder leder HBV-smitta nästan alltid till kronisk infektion? (1p)**

Vid födseln.

1. **Beskriv sjukdomsmekanismen och orsaken till de kliniska symptomen vid Graves sjukdom/thyreotoxikos. (2p)**

Sjukdomen orsakas av autoantikroppar som binder TSH-receptorn och stimulerar denna, vilket ger ökad produktion av thyroideahormon.

1. **BAS-test är en förenlighetsprövning. Vad innebär det? (2p)**

BAS-test innebär kontroll av AB0-gruppen och antikroppsscreening.

* 1. **Vad gör man om BAS-testen blir positiv? (2p)**

Om AB0 överensstämmer med tidigare blodgruppering och antikroppsscreeningen är negativ gäller BAS-test i 4 dygn. Under denna period kan blodkomponenter lämnas ut direkt.

Om antikroppsscreeningen blir positiv ska antikroppsidentifiering utföras och blod väljas som saknar motsvarande antigen samt mottagar-givar-test (MG-test) utföras, dvs. patientens plasma ska testas mot varje tilltänkt blodenhet.

*(för full poäng räcker det att man svarar kontroll av AB0-grupp och antikroppsscreening samt antikroppsidentifiering och MG-test).*

**Tenta – 110215 (medicinsk mikrobiologi)**

1. **Varför har vi en ökande mängd fall av staphylokock-sepsis med samma letalitet som på 1930-talet i Sverige? (1p)**

Allt fler patienter med dåligt immunförsvar, stora sår/operationer, längre livslängd med en ”svagare” befolkning. Trots behandlingsmöjligheter är det ofta svårt att klara dessa svåra patienter.

*(resistensutveckling är inte korrekt, eftersom dessa fåtal fall inte slår igenom i statistiken).*

1. **Vad är resistensmekanismen för: (2p)**
   1. **Meticillinresistena *Staphylococcus aureus*, MRSA:**

Kan vara förvärvad, alternativt PBP2b.

Meticillinresistent hos *S.aureus* beror oftast inte på beta-laktamaser. I bakteriens cellvägg finns strukturer som kallas penicllinbindande protein (PBP). Det är vid dessa beta-laktam-antibiotika fäster det ska angripa bakterien genom att förstöra bakteriens cellvägg. *S.aureus* har fyra stycken PBP (1-4). Det viktigaste av dessa kallas för PBP2 och *S.aureus* har detta i dubbel upplaga, ena har väldigt låg ”vilja” att fästa till beta-laktam-antibiotika och det skapas därför resistens.

När man ska undersöka om ett bakterieprov innehåller MRSA letar man efter två gener med PCR-teknik. De är *mecA* (nu även *mecC*), som ger MRSA dess meticillinresistens, och nuc vilket är en unik gen hos *S.aureus*.

(cefalosporiner 5: generationen kan binda till den nya alternativa PBP)

* 1. **Vankomycinresistenta enterokocker, VRE:**
* Höggradig plasmidburen vankomycinresistens: *vanA*, *vanB*.
* Gemensamt: kodar för enzymer som ändrar D-Ala 🡪 D-Lac eller -Ser

VanA och VanB är ligaser som orsakar syntes av en peptidoglykanprekursor (peptidkedja), till vilken glykopeptiden binder, ersätts av en ändrad slutaminosyra (D-Ala-D-Lac istället för D-Ala-D-Ala). Detta leder till en mer än 100 gånger sämre affinitet för vankomycin. Vankomycin är i princip det enda som finns mot enterokocker.

1. **Nämn två likheter mellan bakterierna *Treponema pallidum* och *Borrelia burgdorferi*. (ej patogenes/symptom) (2p)**

* Båda är spiroketer (spiralformade)
* Aktiv rörlighet med flageller
* Svårodlade på labbet.

1. **Varför ingår det socker (glukos/sackaros) i den orala vätskeersättningen vid diarrésjukdom? Förklara på cellulär nivå. (2p)**

Ofta är tarmepitelets absorptionsförmåga avstängd/nedsatt vid tarminfektionen. Tarmepitelcellerna tar dock in sockermolekyler via en fortfarande aktiv membranpump, vilken samtidigt tar in Na+-joner. Därvid följer negativa joner med in och därmed också vattenmolekylerna.

1. **Nämn tre riskgrupper som uppvisar ökad känslighet för pneumokockinfektion. (3p)**

* Små barn och äldre
* Immunsupprimerade
* Tidigare virusinfektion, ex influensa

1. **Beskriv vad granulomatös inflammation är och hur tuberkulosbakterien inducerar ett sådant svar. (3p)**

Granulom kan uppkomma vid en rad olika sjukdomstillstånd, både infektiösa och icke-infektiösa. Immunförsvaret försöker avgränsa partiklar som det uppfattar som främmande men som inte kan elimineras. Vid TBC-infektion drivs granulombildning av modifierade Mtb-infekterade (Mtb = Mycobacterium tuberculosis) makrofager (DTH-svar) som aggregerar på infektionsstället, ex lungan, och vidare genom cytokin- och kemokinsvar attraherar olika typer av immunceller (lymfocyter, neutrofiler).

Granulom bildas för att försöka avgränsa samt begränsa infektionsförloppet.

1. **Hur definieras ESBL-producerande tarmbakterier och ungefär hur många fall ses i Sverige per år? (2p)**

Förvärvad betalaktamas som orsakar nedbrytning av cefalosporiner med utvidgat spektrum (3:e och 4:e generationens cefalosporiner) eller karbapenemer. Det kan hämmas med olika betalaktamashämmare, ex klavulansyra.

Ca 5000 anmälningar i Sverige/år. ESBL-resistens hos tarmbakterier är den vanligaste resistenstypen av de anmälningspliktiga.

1. **Hur definieras begreppen resistens, intermediär känslighet och vildtyp när vi talar om antibiotika? (1p)**

* Resistens: hög sannolikhet för terapisvikt.
* Intermediär känslighet: osäker terapeutisk effekt.
* Vildtyp: den delen av bakteriepopulationen som saknar förvärvad resistens.

1. **Nämn minst två viktiga anledningar till att göra antibiotikakoncentrationsbestämning i blodet. (2p)**

* Minimera toxicitet (aminoglykosider och vankomycin)
* Utreda uteblivet terapisvar
* Utreda ovanlig metabolisering
* Utreda compliance (tar patienten medicinen?)
* För att optimera dosering vid förekomst av multiresistens

1. **Vilken mask lägger ägg runt analöppningen, till vilken huvudgrupp hör den & var i Sverige är den endemisk? (3p)**

Masken är *Enterobius vermicularis*, tillhör huvudgruppen rundmaskarna (nematoder) och den är endemisk på dagis.

1. **Vilka behandlingsalternativ finns vid akut och kronisk hepatit C-infektion? (3p)**

Ribavirin (nukleosidanalog) och Pegylated Interferon Alpha som förhindrar virusreplikation och stimulerar immunförsvaret.

* 1. **Vilka biverkningar kan uppstå?**

Biverkningar vid behandling är vanliga. Många avbryter behandling och dosjusteringar är ofta nödvändiga, främst till följd av anemi och neutropeni. Adherens till behandling är väldigt viktigt, men upp till en tredjedel av patienterna avbryter behandling pga. biverkningarna. 50-60 % kan uppleva självbegränsande influensalika symptom pga. interferonbehandlingen. Ca 30 % upplever depression, emotionell instabilitet eller ilska.

* 1. **Varför är biverkningarna fler och uppstår oftare än vid behandling av herpesvirusgruppen eller HIV?**

Behandlingarna är inte virusspecifika och påverkar immunförsvaret vilket ger upphov till biverkningar.

1. **Beskriv en fördel och en nackdel med: (2p)**
   1. **Levande attenuerade vacciner:**

* Fördel: billigare, immunsvaret liknar det efter en naturlig infektion, en dos räcker ofta, ger långvarigt skydd
* Nackdel: kan utgöra en risk för immunsupprimerade patienter.
  1. **Inaktiverade vacciner:**
* Fördel: Säkrare (kan ges till gravida, immunsupprimerade, små barn)
* Nackdel: Flera doser krävs ofta, adjuvans behövs ofta.

1. **Varför finns inget influensavaccin som skyddar mot både säsongsinfluensan och ev. pandemiska influensor? (1p)**

Det är en extremt hög genetisk variabilitet hos influensavirus. Det går inte att förutspå vilket virus som kommer spridas vid en pandemi så det kan inte inkluderas i det vanliga säsongsvaccinet.

Man har ännu inte lyckats göra ett vaccin som stimulerar ett immunsvar som korsreagerar mellan många olika influensastammar.

1. **Vad kallas sjukdomarna encefalit och meningit på svenska? Vad är deras patogenes? Ange minst två virus som är vanliga orsaker till resp. tillstånd. (3p)**

* Encephalit – hjärninflammation: direkt skada på neuron.
  + Herpes simplex typ i (HSV-1), picornavirus (ffa poliovirus), rabiesvirus, (dessutom vissa toga, flavi och bunya-encephalitvirus)
* Meningit – hjärnhinneinflammation: inflammation och svullnad i hjärnhinnorna.
  + HSV-2, parotitvirus, picornavirus (dvs. enterovirus)

*(TBE är svårplacerad. Kan ge bägge, men tonvikt på meningit).*

1. **Beskriv kort hur rotavirus orsakar sjukdom. (2p)**

* Villusatrofi i tunntarmen genom selektiv förlust av mogna enterocyter och ökad kryptsekretion.
* Icke-strukturella proteinet NSP4 fungerar som ett enterotoxin som stimulerar sekretoriska och motilitetsreflexer i enteriska nervsystemet via kemokiner.

**Tenta – 101109 (rest medicinsk mikrobiologi)**

1. **Förklara varför implantatassocierade infektioner med koagulas-negativa staphylokocker ofta är svårbehandlade med antibiotika.**

Produktion av ”slime” försvårar penetrationen av antibiotika. *(antibiotikaresistens duger inte som svar)*.

1. ***S.aureus* har på sin yta ett protein med förmåga att binda till fibrinogen/fibrin. På vilka sätt påverkar detta protein infektionsprocessen? Nämn två.**

Bakterien kan därmed fästa till en såryta och förhindra bortspolning. Vid de tillfällen bakterien befinner sig fritt i blodbanan kan lösligt fibrinogen bindas till bakterien, vilket avsevärt försvårar fagocytos. *(försvårande av opsonisering godkänns också som svar)*.

1. **Vad är exotoxin, endotoxin resp. enterotoxin?**

* Exotoxin: lösliga kemiska substanser som utsöndras av mikroorganismer. Förstör celler och/eller deras metabolism.
* Endotoxin: finns naturligt i cellväggen hos patogena bakterier och utsöndras därför inte till skillnad från exotoxiner. Toxin frigörs ffa när bakterien lyseras och dör.
* Enterotoxin: proteintoxin som frigörs av mikroorganismer lokalt i tarmen; orsakar sjukdom i tarmen.

1. **Förklara skillnaden mellan en tarminfektion (livsmedelsburen smitta) och matförgiftning.**

En infektion innebär att bakterierna växer i tarmen och orsakar skada, medan matförgiftning innebär att man konsumerat ett i födan tidigare producerat gift.

* 1. **Vilka bakterier orsakar ofta matförgiftning i Sverige? (ange två olika)**

*S.aureus, Cl.perfringens, B.cereus.*

1. **Resistensutveckling och definitioner av resistens. Beskriv två principiella mekanismer för resistensutveckling.**
   1. **Vilken/vilka faktorer är viktigast för resistensutvecklingen?**
   2. **Hur mäter man en bakteries känslighet för antibiotika?**
2. **En familj av maskar infekterar människan under bad i sötvatten, vilken? Vilket organ skadar de huvudsakligen i kroppen? I Sverige finns en relaterad sjukdom. Vad kallas den och vilka drabbas av den?**

*Schistosomiasis*. De skadar huvudsakligen levern. I Sverige kallas en relaterad sjukdom ”simmarklåda” – swimmers itch, som drabbar ffa de som badar i insjöar.

1. **Beskriv de fundamentala skillnaderna mellan inaktiverade och levande/attenuerade vacciner; risker vs fördelar.**

* Inaktiverade vaccin (subunit-vaccin eller toxin) är oftast mindre immunogena och måste ges tillsammans med adjuvans (ämne som stimulerar det ospecifika immunsvaret samt förlänger antigenpresentation). Svaret som uppkommer är också mindre långlivat och därför krävs fler immuniseringar för att vaccinet ska bli effektivt.
* Levande/attenuerade vaccin har en fördel i att de framkallar ett starkt, långlivat immunsvar vid endast en immunisering, men nackdelen är att ev. infektiösa organismer i preparationen kan orsaka sjukdom (speciellt hos immunsupprimerade individer och gravida). Attenuerade organismer kan revertera.

1. **Hur många HIV-infekterade människor räknar man med att det finns i världen idag? Hur många smittas med HIV varje dag i världen? Hur många HIV-smittade räknar vi med finns i Sverige? (2010)**

* Cirka 33 miljoner.
* Cirka 3 miljoner/dag.
* Cirka 6000 i Sverige.

1. **Hur fungerar anti-HIV-stoppmediciner, dvs. vilka är resp. angreppspunkter i virusreplikationen? Ange minst fyra olika typer av anti-HIV-medel.**

* Fusionshämmare
* RT-hämmare (omvänt transkriptas-hämmare) av typen nukleosidanaloger
* RT-hämmare som inte är nukleosidanaloger
* Integrashämmare
* Proteashämmare

1. **Vilka virus orsakar de mest allvarliga luftvägsinfektionerna hos barn? Vilken virusfamilj tillhör de?**

Antingen respiratoriskt syncytievirus (RSV) och/eller parainfluensavirus. Båda tillhör paramyxovirusfamiljen.

* 1. **Vilka biologiska egenskaper hos dessa virusfamiljer har en avgörande betydelse för virusspridning och immunitet?**

Alla har ett fusionsprotein som har avgörande betydelse för hur virus tar sig in i cellen, att virus kan smitta från cell till cell.

* 1. **Vilket immunologiskt svar är därför särskilt viktigt vid just dessa infektioner?**

Antikroppar mot fusionsproteinet är viktigt utöver neutraliserande antikroppar, då de kan förhindra cell-till-cell-spridning, vilket inte de neutraliserande antikropparna kan.

1. **Varför uppstod polio när hygienen blev bättre? Vad kallas sådana sjukdomar?**

Pga. införandet av bättre hygien när man införde vattentoaletter inträffade infektionen i högre åldrar, där benägenheten att få sjukdomen var större. Sådana sjukdomar kallas civilisationssjukdomar.

* 1. **Vilken relation finns mellan virusinfektion med poliovirus och sjukdomen polio?**

Virusinfektionen som inträffar hos barn leder endast i undantag till sjukdomen polio. Sjukdomen drabbar omkring 1/1000 av de infekterade.

* 1. **I vilka delar av världen finns fortfarande sjukdomen polio?**
* Polio förekommer fortfarande i länder runt Nigeria, pga. utebliven vaccination av politiska skäl
* I Egypten pga. spridning av en vaccinvariant som reverterat
* I Indien och Pakistan, där det fortfarande förekommer endemiskt inom vissa områden, där det visat sig svårt att nå ut med vaccination till alla.
* Tajikistan, där ett stort utbrott inträffat utan känd orsak.

**Tenta – 100928 (medicinsk mikrobiologi)**

1. **Vad innehåller vaccinet mot pneumokocker för äldre? Varför skyddar det inte mot alla pneumokockinfektioner hos äldre? Varför skyddar det inte i alla åldrar? (4p)**

Innehåller (23 olika) kapselpolysackarider. Det skyddar bara mot dessa 23 serotyper bland 92 olika. Barn under två år har inte ett färdigutvecklat immunsystem för att få ett immunologiskt minne mot polysackaridantigen (som inte är konjugerat).

1. **Vilken bakterie orsakar kikhosta? Ange två virulensfaktorer hos denna bakterie. (3p)**

*Bordetella pertussis*. Två virulensfaktorer är FHA, pertussistoxin m.fl.

1. **Efter en genomgången infektion med *S.aureus* kan en patient inom kort till återfå infektionen. Varför är man inte skyddad av antikroppar på samma sätt som efter vissa andra infektioner? (2p)**

Antikroppar bildas visserligen, men inte mot de för infektionen viktiga strukturerna/funktionerna. *(rätt svar är även att antikroppsnivån kan vara för låg)*

1. **Olika arter av vissa tarmpatogena bakterier delar virulensstrategi för att orsaka symptom: nämn ett sådant par, och beskriv med en eller två meningar de berörda virulensfaktorerna. (2p)**

* *V.cholerae & ETEC* – toxin och adhesin.
* *Shigella & EIEC* – typ III-sekretion för invasion
* *Shigella* dysenteriae & EHEC – Shiga och shiga-likt toxin.

1. **Antibiotika som påverkar bakteriens cellvägg. (4p)**
   1. **Vilka huvudgrupper finns det av sk. betalaktam-antibiotika? Varför kallas de för betalaktamer?**

Penicilliner, cefalosporiner, karbapenemer – gemensam betalaktamring.

* 1. **Hur påverkar betalaktam-antibiotika cellväggssyntesen?**

Binder sig till PBP och förhindrar att PBP syntetiserar kryssbroar i peptidoglykanet.

* 1. **Vilken annan viktig grupp av antibiotika påverkar cellväggssyntesen?**

Glykopeptider, ex Vankomycin.

* 1. **Varför kan inte cellväggsantibiotika användas för behandling av mycoplasma, chlamydia och chlamydophila?**

Även om de har begränsad grad av peptidoglykan är denna inte essentiell för funktionen. Det får därför ingen större konsekvens att hämma peptidoglykansyntesen.

1. **Bland plattmaskarna finns det en art som kan ge upphov till svåra skador. Vilken är masken? Till vilken undergrupp hör den? Vilket organ är särskilt svårt drabbat? (3p)**

* *Taenia solium*
* Bandmaskarna – cestoderna
* Hjärnan.

1. **Vad är septisk chock, kliniskt och immunologiskt? (3p)**

Livshotande blodtrycksfall som orsakas av en kraftig inflammatorisk reaktion med massivt pådrag av proinflammatoriska cytokiner, ffa TNF-α, IL-1 och IL-6. Blodkärlen vidgas vilket leder till blodtrycksfall och organsvikt. Traditionell chockbild, ex kall, blek och svettig hud. sepsis induceras huvudsakligen av bakteriella superantigen som har en förmåga att binda in till MHC-II-molekyler utanför den peptidbindande klyftan, samt till variabla regioner av T-cellsreceptorn; detta leder till att så många som 20 % av alla T-celler blir aktiverade och kan leda till systemisk frisättning av cytokiner.

1. **På vilket sätt kan både ett T-cellssvar samt ett antikroppssvar vara till hjälp vid en virusinfektion? (1p)**

CTL eliminerar virusinfekterade celler via granule-medierad cytolys (perforin + granzymer) medan immunoglobuliner ex IgG kan binda in till extracellulära viruspartiklar och på så sätt förhindra intercellulär spridning och propagering av virusinfektionen.

1. **Vilka cancerformer finns det idag förebyggande vaccin mot? (2p)**

* HBV-orsakad levercancer
* HPV-orsakad cancer i cervix, vulva, vagina.

1. **Vilken är receptorn och co-receptorerna för HIV? (2p)**

* CD4+
* CXCR4 & CCR5

1. **Vilken virusfamilj är den vanligaste orsaken till ÖLI? Hur kommer det sig att man kan få om dessa infektioner så många gånger under en livstid? (2p)**

Den vanligaste orsaken är rhinovirus, som tillhör picornavirusfamiljen.

De orsakar förkylningar, som man kan få om många gånger. Det beror dels på att immuniteten i luftvägarna inte är fullgod, då den domineras av IgA, dels på det stora antalet av virus (100-tals).

1. **Nämn tre olika sätt som virus kan ta sig in i CNS och ange något ex för varje sätt. (3p)**

* Retrograd i nerverna: HSV, rabies, poliovirus
* Över BBB via endotelceller: polio, TBE
* Över/genom att infektera celler i plexus choroideus: påssjukevirus (parotit, mumps), TBE
* Över blod-CSF-barriären: *(tyvärr inget exempel)*

1. **Ange några prionsjukdomar hos människa (minst 2) och på olika sätt för hur de kan förvärvas (minst 2). (2p)**

* Creutzfeldt-Jakobs sjukdom & Kuru

De kan förvärvas genom arv, iatrogent (medicinska instrument), kannibalism, föda (galna kosjukan), sporadiska mutationer.

1. **Ange minst 3 olika smittvägar för olika hepatitvirus. Ange även namn på virus och virusfamiljen, samt viruspartikelns karakteristika. (6p)**

* Hepatit A: picornavirus, ssRNA utan hölje smittar framför allt som matburen smitta – har även förekommit smitta mellan homosexuella män (*ovanligt, men måste godkännas*)
* Hepatit B: hepadnavirus, delvis dsDNA med hölje (HBSAg) med en ikosahedral kapsid, bär med sig omvänt transkriptas, då virusreplikationen går via RNA tillbaka till DNA. Smittar framför allt via blod, men även sexuellt och till barn under förlossningen.
* Hepatit C: flavivirus, ssRNA med hölje och ikosahedral kapsid. Smittar också via blod och i mindre utsträckning sexuellt än HBV.
* Hepatit D: har ingen familj. Smittar bara mellan HBV-infekterade individer.

**Tenta – 100326 (rest medicinsk mikrobiologi)**

1. **Vad står SARS för? Vilket virus gäller det och till vilken familj hör det? (2p)**

SARS = Svår Akut Respiratorisk Sjukdom (severe acute respiratory syndrome) och är ett coronavirus. Coronavirus infekterar primärt över luftvägar och GI-kanalen hos däggdjur och fåglar.

1. **Beskriv skillnaden mellan influensavirustyp A och typ B avseende benägenhet att orsaka pandemier och vad beror skillnaden på? (2p)**

Influensa typ A är en zoonos, vilket möjliggör utväxling av helt främmande gensegment, vilket inte får samma betydelse vid typ B-infektion, som bara förekommer hos människor.

1. **Ange minst tre virus från olika familjer som kan ge upphov till cancer och vilka dessa är. (5p)**

* HBV från hepadnafamiljen 🡪 primär levercancer
* HCV flavivirusfamiljen 🡪 primär levercancer
* EBV 🡪 Burkitt lymfom, nasopharynxcancer, lymfom.
* HHV-8 🡪 Kaposis sarkom
* HPV-16,18 🡪 Cervixcancer

1. **Matcha *Clostridium*-arten med den numrerade beskrivningen. (3p)**
   1. ***Clostridium tetani –*** Sjukdomen orsakad av denna bakterie förebyggs genom vaccinering med en toxoid.
   2. ***Cl.botulinum –***
   3. ***Cl.perfringens –*** Ansvarig för en ofta dödlig infektion i livmodern (endometrit) som förekommer i samband med ex illegal abort. Kliniska symptom för sjukdom av denna art inkl. illamående, kräkningar, magsmärtor och diarréer, men INTE blodiga diarréer eller feber (ses ffa hos *Cl.difficile*). Dess enterotoxin orsakar matförgiftning. Producerar flera cytotoxiner, den viktigaste är alpha-toxin som hydrolyserar lecitin och sphingomyeli.
   4. ***Cl.difficile –*** Vanlig kolonisationsresistens hos normalfloran hämmar normalt denna bakterie.

*Cl.difficile* är en del av den normala tarmfloran hos friska individer. De orsakar bara sjukdom när varianter uppstår i populationen, ex pga. antibiotikaanvändning.

*Cl.perfringens* kan infektera endometriet

1. ***Mycobacterium tuberculosis* och *Streptococcus pneumoniae* orsakar båda allvarlig sjukdom i lungorna. Förklara varför antibiotikabehandlingen av dessa tar så olika lång tid. Ange minst två olika skäl. (2p)**

De skiljer sig åt vad gäller:

* Generationstid
* Intracellulär resp. extracellulär tillväxt
* Kemisk komposition av cellväggen.

*M.tuberculosis* replikerar väldigt långsamt (generationstid ca 24h) jämfört med *S.pneumoniae* (30-60min). Den senare växer extracellulärt och är tillgängligt för antibiotika medan *M.tuberculosis* växer intracellulärt. *M.tuberculosis* har en väldigt speciell lipidrik och hård cellvägg.

1. **Din patient, en pressfotograf, ska resa runt i två veckor i centrala Afrika. Mot vilka bakterier skulle du vilja rekommendera henne att vaccinera sig alt. kontrollera sin immunstatus? Ange minst fyra olika. (*2p*)**

* *Vibrio cholerae/ETEC*
* *Corynebacterium diphteriae*
* *Clostridium tetani*
* *Neisseria meningitidis*
* *Streptococcus pneumoniae*
* *Salmonella typhi*

1. ***Neisseria gonorrhoeae* och *Chlamydia trachomatis* orsakar båda viktiga sexuellt överförda sjukdomar. Beskriv deras olika verkningsmekanismer och hur detta påverkar deras behandling. (3p)**

*N.gonorrhoeae* replikerar extracellulärt. *C.trachomatis* kan bara replikera intracellulärt och har en komplex replikationscykel som är beroende av ATP från värdcellen.

1. **Vilka virus kan: (2p)**
   1. **Smitta fostret intrauterint? Minst 3 exempel.**

Rubellavirus, CMV, HIV, parvovirus

* 1. **Smitta genom amning? Ge minst 2 ex.**

CMV, HIV, HTLV typ I

1. **Jämför orthomyxovirusfamiljen och paramyxovirusfamiljen och ange på vilket sätt virus inom orthomyxovirusfamiljen och paramyxovirusfamiljen är lika resp. olika (minst tre egenskaper) (4p)**

Likheter:

* Negativsträngad RNA-nukleinsyra
* Helikal symmetri
* Bär med sig ett eget polymeras i viruspartikeln.
* Har ett hölje
* Har två höljeproteiner
* Kan orsaka allvarliga luftvägsinfektioner

Olikheter:

* Orthomyxo har segmenterat genom, paramyxo har det inte.
* Paramyxo har några medlemmar som ger systemisk infektion med livslång immunitet, vilket inte orthomyxo har
* De har olika storlek, orthomyxo är ca 100 nm och paramyxo ca 300 nm, trots att de har ungefär lika många proteiner.
* Penetration genom endocytos för orthomyxo och genom fusion för paramyxo.

1. **Vilket virus, som orsakar diarré, orsakar störst morbiditet och mortalitet? Beskriv sammansättning och replikation, samt patogenes. (3p)**

Rotavirus. Det är den vanligaste orsaken till gastroenterit hos små barn, såväl i Sverige som globalt. Framför allt i U-länder är rotavirus en vanlig ”barnadödare”, WHO räknar med att cirka en halv miljon barn årligen dör i rotavirusinfektioner. Det finns fem olika arter; A, B, C, D, E, där A är vanligast och står för ca 90 % av alla infektioner hos människan. Viruset är mycket smittsamt och i princip alla människor smittas tidigt i livet. Immuniteten efter genomgången infektion är ganska dålig och man kan drabbas flera gånger i livet. Men den blir bättre efter varje gång, varför den första infektionen också har störst risk för allvarlig sjukdom (ofta under första levnadsåret).

Inkubationstiden är 2-4 dagar, varefter man insjuknar med kräkningar, feber och frekventa vattentunna diarréer. Symptomen kvarstår ca 5-8 dagar, i enstaka fall längre. Magsjuka under så många dagar hos ett litet barn medför risk för komplikationer, som ex intorkning och elektrolytrubbningar, vilket i sin tur kan leda till kramper.

Rotavirusinfektioner uppvisar en mycket tydlig säsongsvariation och brukar ha en kraftig topp under februari-mars (precis som många andra säsongsinfektioner, ex RS-virus, calici och influenza)

Det är ett dsRNA-virus och överförs fekal-oralt. Det infekterar och skadar epitelceller i tunntarmen. Malabsorption pga. destruktion av enterocyter. Det toxiska rotavirusproteinet NSP4 inducerar kloridsekretion och påverkar SGLT1-transportörmedierad reabsorption av vatten.

Lennart Svensson, Profesor i molekylär virologi, m.fl. har föreslagit en hypotes att 5-HT och VIP tillsammans med det enteriska nervsystemet är huvudorsak till vätskeutsöndringen vid rotavirusdiarré, en hypotes som fått stort vetenskapligt genomslag och acceptans. De har visat att rotavirus kan stimulera enterokromaffina celler (EC-celler) i tarmen och frisätta 5-HT (en mekanism som också skulle kunna förklara kräkningar vid norovirusinfektioner).

1. **Beskriv kortfattat immunitet och vaccin mot rotavirus. (2p)**

* Immunitet framför allt IgA-medierad.
* Relativt god immunitet efter en infektion. Förbättras efter re-infektion med andra rotavirustyper.
* Barn har risk för allvarlig förstagångsinfektion. Re-infektioner förekommer, men är mildare.
* Rotavirusvaccin (levande försvagat) ger bra skydd (Rotarix – en stam, Rotateq – flera stammar)
* Vaccinskyddet visar att korsimmunitet uppstår
* Inte (ännu) i svenska vaccinationsprogrammet, men SLL började 1 mars 2014. (Rotateq)

1. **Ange ett hepatitvirus som a) inte brukar ge en kronisk infektion och b) minst ett som kan ge kronisk infektion. Ange vilken familj resp. virus tillhör och struktur hos partikeln. (2p)**

* HAV brukar inte ge kronisk infektion. HAV är ett icke-höljebärande virus och tillhör picoRNAvirusfamiljen, ca 27-29 nm stort.
* HBV kan ge kronisk infektion. HBV är ett höljebärande virus som tillhör hepaDNAvirusfamiljen. Har ett DNA-polymeras med reverse transcriptase-aktivitet.
* HCV kan ge kronisk infektion. HCV är ett litet, höljebärande enkelsträngat positivt RNA-virus. Tillhör flavivirusfamiljen (genus: hepacivirus)

1. **Ett bra vaccin ska bland annat ge en god ”adjuvanseffekt”. Vad betyder det? (1p)**

En förhöjd förmåga hos vaccinet att bilda antikroppar. (vaccinet resulterar i en aktivering av makrofager och dendritiska celler – vilket ofta krävs för att få en effektiv immunisering med produktion av minnesceller).

1. **Nämn två skillnader mellan de B-celler/antikroppar som agerar när immunologiskt minne föreligger vid ett sekundärsvar (ex om man är vaccinerad), och de B-celler/antikroppar som agerar vid ett primärt svar. (2p)**

IgG när immunologiskt minne föreligger och IgM (+ IgG senare) vid ett primärt svar.

1. **Förklara varför implantat-associerade infektioner med koagulasnegativa staphylokocker ofta är svårbehandlade med antibiotika (förutom att bakterierna kan vara antibiotikaresistenta). (1p)**

Produktion av ”slime” försvårar penetrationen av antibiotika.

1. ***S.aureus* har på sin yta ett protein med förmåga att binda till fibrinogen/fibrin. På vilka sätt påverkar detta protein infektionsprocessen? Nämn två. (2p)**

* Bakterien kan därmed vidhäfta till en såryta och förhindrar bortspolning.
* Vid de tillfällen bakterien befinner sig fritt i blodbanan kan lösligt fibrinogen bindas till bakterien, vilket avsevärt försvårar fagocytos.
* *(försvårande av opsonisering godkänns också som svar.)*

1. **Du är på en trädgårdsfest i Sollentuna i gassande sommarsol, och ute står en mångsidig buffé med lockande tallrikar. Där finns importerade ostar, hemmalagad konserv med fisk och grönsaker, kycklingsallad och biff med bearnaisesås gjord på råa ägg. (4p)**
   1. **Som medicinare kan du dock inte låta bli att tänka på möjliga bakteriesmittor som kunde finnas i dessa rätter. Nämn tre exempel på rätt och tarmbakterie som du kommer att tänka på.**

* Konserv – *Clostridium botulinum*
* Importerade ostar – *Listeria monocytogenes*
* Kycklingsallad – *Campylobacter jejuni* alternativt *Salmonella*.
* Bearnaisesås – *Salmonella* (ägg)
  1. **Två dagar senare ringer värdinnan och frågar hur du mår, flera av gästerna har blivit magsjuka med feber, magont och slemmig diarré. En del känner även av illamående. Kan detta vara tecken på en bakterieinfektion som kanske spreds från buffén? I så fall vilken/vilka bakterie(r) kan du tänka dig som orsak?**

Sannolikt är det *Salmonella* eller *Campylobacter jejuni.*

1. **Nämn två ex på tillfällen då kroppens metabolism, inkl. upptag och utsöndring, av ett antibiotikum kan vara avgörande för dess användning vid en viss sjukdom. (2p)**

* Utsöndras aktivt i urinen – väsentligt vid UVI.
* Utsöndras aktivt i tarm och/eller galla – väsentligt vid behandling av tarminfektion.
* Tas inte upp i tarmen – väsentligt vid ”lokal” behandling av tarmbakterier.
* Tål inte magsäckens sura pH – väsentligt för att kunna ges peroralt.

1. **Hur kan diarrésymptom uppkomma pga. infektion? Ange fysiologiska och patologiska fenomen som kan ligga bakom. Observera att frågan inte gäller enstaka mikroorganismer, utan patologiska principer. (2p)**

Om mer vätska kommer från tunntarmen till colon än den senare klarar av att absorbera blir avföringen alltför lös, dvs. symptomet diarré. Kan bero på minskad absorption och/eller ökad sekretion i tunntarmen, eller på minskad förmåga till absorption i tjocktarmen. Sådana situationer orsakas av tarmpatogena mikroorganismer och deras virus, genom att skada tunn- resp. tjocktarm. Även ökad tarmperistaltik kan försämra absorption i tarmen, liksom ett kraftigt överdrivet oralt vätskeintag.

1. **Ange fullständigt namn på två medicinskt viktiga spiroketer och ange deras resp. huvudsakliga smittväg. (2p)**

* *Treponema pallidum:* sexuellt överförd smitta (ex syfilis)
* *Borrelia burgdorferi:* via fästingar.

Spiroketer är Gram-negativa, oftast spiralformade bakterier. De skiljer sig från andra bakterier med placering av deras flagell, som går mellan inre och yttre membranet i det periplasmatiska rummet.

Efter fästingbett kan lokala infektioner i huden uppträda, vanligen erytema migrans. Det börjar som en homogen ljusröd eller blåröd rodnad 1-4 veckor efter fästingbett. Efter en tid klarnar rodnaden centralt och antar en ringform, som långsamt växer i storlek. Bakterien, *Borrelia burgdorferi*, kan spridas till nervsystemet även utan föregående klinisk hudinfektion och orsaka neuroborrelios.

1. **Protozoer, maskar och svampar kan infektera immunsupprimerade. Vilka infektioner är vanliga vid: (4p)**
   1. **Transplantation:**

*Aspergillus fumigatus, toxoplasma gondii, pneumocystis spp.*

* 1. **När i transplantationsförloppet ser man vanligtvis dessa infektioner?**

Efter några veckor.

* 1. **Glukokortikoidbehandling, strålning och cytostatika:**

*Aspergillus fumigatus & Candida albicans.*

* 1. **Vilken protozo är vanlig hos patienter med hårcellsleukemi?**

*Toxoplasma gondii.*

Hårcellsleukemi är en sällsynt tumörsjukdom som utgår från B-lymfocyter och räknas till gruppen lågmaligna lymfom.

1. **Vilken är den vanligaste barntumören i Afrika och med vilka två mikrober är den associerad? Vilken celltyp drabbas av tumöromvandling? (2p)**

Burkitts lymfom drabbar lymfocyter… *Plasmodium falciparum &* EBV.

**Tenta – 090929 (medicinsk mikrobiologi)**

1. **På vilket sätt kan både ett T-cellssvar samt ett antikroppssvar vara till hjälp vid en virusinfektion? (2p)**

CTL eliminerar virusinfekterade celler via granule-medierad cytolys (perforin + granzymer), medan ett IgG-svar kan binda in till extracellulära viruspartiklar och på så sätt förhindra intercellulär spridning och propagering av virusinfektionen.

1. **Infektionspatogenesen för olika arter av Gram-negativa magtarmbakterier är varierande, men å andra sidan påminner patogenesmekanismerna i vissa fall om varandra ganska mycket. Para ihop listade bakterier, och beskriv med en eller två meningar vad som enar bakterierna när det gäller förmågan att orsaka symptom. (2p)**

* *Shigella dysenteriae*
* *Salmonella enterica* (serovar Typhimurium)

Shigella och Salmonella orsakar bägge en invasiv proinflammatorisk reaktion på tarmslemhinnan.

* *Vibrio cholerae*
* Enterotoxigen *Escherichia coli* (ETEC)

V.cholerae och ETEC baserar sin patogenes på att uttrycka relaterade toxin och fimbrieliknande adhesiner. Ingen av dessa är invasiv utan symptomen uppkommer i huvudsak från toxinernas verkan.

1. ***Staphylococcus aureus* kan binda till sig lösligt fibrinogen i blodbanan. Förklara vilken betydelse detta har för bakteriens förmåga att orsaka infektion. (3p)**

* Bindning sker även till olösligt fibrin vilket bidrar till bakteriens förmåga att adherera till ex sårvävnad.
* I samband med bakteriemi eller sepsis binder bakterien till sig lösligt fibrinogen vilket försvårar makrofagers och neutrofilers förmåga att ta upp och avdöda bakterien.

1. **Vilken funktion har slime? Var och när bildas det? (2p)**

Bildas runt adherenta bakterier, ex koagulasnegativa som adhererat på en kateteryta. Slime förhindrar antibiotika och antikroppar att nå fram till bakterien.

1. **Nämn en viktig grupp av ämnen som ingår i de barriärer som först förhindrar ex olika patogena bakterier från att invadera vår kropp. Varför och på vilket sätt är dessa ämnen viktiga och vad stimulerar dess bildning? (3p)**

Hud- och slemhinnor omsluter alla våra celler och är av vital betydelse för vår hälsa. Dessa barriärer utgör en väldigt stor yta där det bla. Utsöndras viktiga antimikrobiella peptider (AMP) som hindrar invasion av bakterier. AMP frigörs av epitel/endotel och granulocyter efter TLR-stimulering i hud och slemhinna.

1. **Vilka kliniska symptom kan uppstå vid en borreliainfektion? (ex tre faser) (2p)**

Mångfasetterad sjukdomsbild, men några typiska symptom är:

* Tidig lokaliserad sjukdom: (erythema migrans, >5 cm diameter)
* Tidig systemisk sjukdom: trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk, lymfadenit, ansiktsförlamning
* Sen systemisk sjukdom: artrit, CNS-påverkan, hudsjukdom (acrodermatitis)

1. **HPV-typerna 16,18 klassas som maligna och HPV-typerna 6,11. Vilka sjukdomar orsakar de olika virusen? (2p)**

* HPV-16,18: cellförändringar (förstadier till cervixcancer), cervixcancer, analcancer, vulvacancer, vaginacancer, peniscancer, tonsillcancer
* HPV-6,11: Kondylom.

1. **Varför har vi inte lyckats eliminera polio med alla massvaccineringar, när vi lyckades utrota smittkoppor? Ange egenskaper hos virus, hos människa och i miljön, som påverkar utgången. (3p)**

Smittkoppor ger synliga och allvarliga symptom hos alla, varför smittspårning är enklare än vid poliovirusinfektion, där färre än 1 % får förlamningssymptom. Polio kan överleva länge i vatten. Smittkoppor kan visserligen spridas ganska långt i luften, men har inte samma hållbarhet som polio utanför en värd. Den höga dödligheten i smittkoppor motiverade även länder att medverka i utrotningsstrategier. Det räcker med ett vaccineringsstillfälle, för polio krävs tre vaccineringar.

1. **Virusinfektioner under graviditet och förlossning kan orsaka svåra eller viktiga virusinfektioner hos barnet. (4p)**
   1. **Vilka virusinfektioner kan smitta fostret?**

* Rubella
* CMV
* HIV
* Parvovirus
* HBV
* (HSV & varicella ffa vid förlossningen)
  1. **Vad krävs för att virus ska komma över placenta?**

Virus diffunderar inte. Det måste infektera sig igenom placentaceller eller komma över med infekterade celler, som tar sig igenom på något sätt, ev kan virus komma över via Fc-receptorer om de har antikroppar bundna vid sig.

* 1. **Vilka virusinfektioner är viktiga i samband med förlossningen?**

Herpes simplex virus, varicella, HBV, HIV, CMV.

* 1. **Vilka tester utförs/kan utföras på gravida kvinnor för att undersöka förekomsten av dessa infektioner?**

Rubellaimmunitet, screening för hepatit B surface antigen (HBSaG), immunitet mot varicella vid risk för exponering av det nyfödda barnet. CMV testas inte för i Sverige.

1. **För att bilda infektiösa influensaviruspartiklar är viruset beroende av ett cellulärt enzym, vilket och vad gör det? (3p)**

Tryptase Clara som klyver Hemagglutinin (HAO till HA)

* 1. **Hur påverkar enzymet virusets replikationsförmåga och spridningsförmåga? (2p)**

För att viruset ska kunna infektera en cell krävs att Hemagglutinin har kluvits och kan mediera fusion med det endosomala membranet. Humant hemagglutinin (H1 och H3) klyvs extracellulärt av tryptase clara som produceras av Claraceller i de övre luftvägarna. Virus frigörs i det slem som täcker slemhinnan och sprids vidare genom att virus finns i de vätskepartiklar som sprids via hosta och nysningar (aerosol).

1. **Vad menas med sk konjugatvacciner? (1p)**

Konjugerad kapselsubstans, dvs. bivalent kopplad proteinmolekyl till kapselns polysackarid (ger ett bra immunsvar även hos barn < 2 år.)

1. **Vilka komponenter finns i följande vacciner. Ange också vilket av dessa vacciner som har mest biverkningar. (4p)**
   1. **Pneumokockvaccin för äldre:** kapselsubstans
   2. **Pneumokockvaccin för små barn:** konjugerad kapselsubstans
   3. **Koleravaccin:** (B)subunit-toxin (toxoid) + hela döda celler
   4. **Difterivaccin:** Toxoid
   5. **Haemophilus influenzae vaccin:** Konjugerad kapselsubstans
   6. **Tuberkulosvaccin (BCG):** Attenuerade bakterier

De levande bakterierna (f) ger klart mer biverkningar än de icke-levande vaccinerna.

**Tenta – 090421 (rest medicinsk mikrobiologi)**

1. **Varför är man: (3p)**
   1. **Mindre mottaglig för en ny virusinfektion under akutfasen av en pågående?** Interferonproduktion inducerad.
   2. **Mindre mottaglig för en ny bakteriell infektion i ett infekterat sår?** Inflammationssvaret är aktiverat.
   3. **Mer mottaglig för en bakteriell infektion under en pågående antibiotikabehandlig?** Normalfloran är störd.
2. **Vissa antikroppssvar är T-cellsoberoende, ex de som är riktade mot sk TI-2-antigen, som riktas mot höggradigt repeterade kolhydratstrykturer. Dessa svar är dåligt utvecklade hos barn, som ofta inte svarar bra på vaccinationer med subkomponentvacciner baserade på kolhydratstrukturen. Hur kan man lösa detta genom att modifiera vaccinet? Förklara också kortfattat varför detta kommer att lösa problemet? (2p)**

Man kopplat kolhydraten till ett protein (en ”carrier”) som kan framkalla ett T-hjälparsvar. B-cellen tar genom sin antikropp, som känner igen kolhydraten, även upp proteinet, och kan i sina MHC-II presentera peptider från detta för T-hjälparcellen. Därmed har man förvandlat antigenet till ett T-cellsberoende, som fungerar bra även hos barn. *(1p för kopplin till protein/carrier, 0,5p för T-cellshjälp, 0,5p för MHC-II-presentation av protein/carrier)*

1. **Beskriv två sätt på vilka naturliga mördarceller (NK-celler) kan skydda mot virusinfektioner. (2p)**

* Döda virusinfekterade celler, ex för att de saknar MHC
* Döda virusinfekterade celler med hjälp av antikroppar (ADCC)
* Producera cytokiner som aktiverar andra delar av immunsvaret eller verkar antiviralt, ex TNFα och IFNγ

1. **Nämn fyra icke-adaptiva immunologiska mekanismer som är av avgörande betydelse vid virusinfektioner. (2p)**

* Interferoner (α, β, γ)
* NK-celler
* Fagocytos (naturliga antikroppar?)
* Syreradikaler
* NO
* Perforiner

1. **Nämn två celltyper som ingår i fördröjda överkänslighetsreaktioner och granulom. (1p)**

* Makrofager
* T-celler

1. **Namnge de tre viktigaste protozoerna som orsakar diarré hos människa. Beskriv dess livscykel. Vad kallas det sjukdomsframkallande resp. infektiösa stadiet? (3p)**

* Giardia, Cryptosporidium, Entamoeba.

Infektion av cystformen 🡪 excystering i tunntarmen 🡪 differentiering till trophozoiter 🡪 Encystering i tjocktarmen och utsöndring som cystor. Infektiösa cystor och sjukdomsframkallande trophozoiter.

1. **Hur diagnostiseras vanligen tarminfektioner orsakade av protozoer och maskar? (1p)**

Mikroskopisk undersökning av faecesprov, vanligen efter koncentrering av provet.

1. **Cirkulerande antikroppar har mycket liten skyddande effekt mot tuberkulos resp. kolera. Förklara varför. (2p)**

* *M.tuberculosis* i huvudsak intracellulärt i makrofager – nås inte av antikroppar.
* Kolerabakterien är inte invasiv, finns i tarmen, nås inte av cirkulerande antikroppar.

1. **Beskriv kortfattat patogenesen vid *Cl.difficile*-orsakad diarré. (3p)**

*Cl.difficile* orsakar diarré och pseudomembranös kolit i samband med antibiotikabehandlig. Bredspektrumantibiotika kan störa den normala tarmfloran varvid *Cl.difficile*, som kan finnas i lågt antal i normalfloran, kan tillväxa och producera toxiner. Symptomen diarré och pseudomembranös kolit på tjocktarmen orsakas två samverkande (glukosyltransferas) toxiner, kallade A och B. kan behandlas med metronidazol eller vankomycin, men återfall är vanliga.

1. **Förklara hur immuniteten mot influensavirus gång på gång bryts igenom för nya epidemier och globala pandemier. (2p)**

Nya virustyper och kombinationer av dessa uppstår ständigt i virusreservoaren i Asien. Det segmenterade genomet kan utväxla gensegment mellan olika influensavirus, så att olika antigena varianter av H(A) och N(A)-proteinerna kombineras ihop på olika sätt, vilket kallas antigent skifte. Ett antal olika antigena varianter av H och N finns i naturen, främst hos reservoaren av influensavirus i andfåglar. Nya typer uppstår också genom mutationer, antigen drift.

1. **Hur sker smittöverföringen vid ÖLI, ex förkylning? (1p)**

Luftsmitta (aerosol/dammsmitta), men även via kontakt (händer!)

1. **Vilken typ av pneumokockinfektion är vanligast hos barn? Vilken av den huvudsakliga smittkällan? (1p)**

Öroninflammation (otitis media). Bakterier från det egna svalget.

1. **Vilka är HIVs viktigaste målceller och vad har de gemensamt? Vilket HIV-protein medierar bindning till cellens receptorer? (2p)**

CD4+ T-hjälparceller och monocyter/makrofager. CD4. Gp 120.

1. **UVI är vanligare hos kvinnor än hos män. Ge en riklig förklaring till detta samt nämn vilken bakterie som dominerar. (2p)**

Överförs lättare till urinvägarna hos kvinnor pga. närheten mellan tarm och urinrör. Urinröret är dessutom kortare – bakterier kommer lättare upp i blåsan. Bakterien som dominerar är *Escherichia coli (E.coli)*.

1. **Vaccination innebär vissa särskilda medicinetiska problem jmf med vanlig terapi, ex antibiotikaterapi. Förklara skillnaden. (2p)**

Behandling av en frisk, kanske hel årskull, innebär strängare krav på frihet från biverkningar än terapi av redan sjuk person. Svårare att beräkna sjukdomsvinster.

1. **Förklara varför vaccination mot mässling-rubella-parotit sker först vid 18 månaders ålder. (1p)**

Maternella antikroppar kan motverka vaccinationens effektivitet. De har dock helt försvunnit vid 18 månaders ålder.

1. **Uppföljning av nya virusvacciners effektivitet är av stor betydelse. Vilket serologiskt test visar ofta bäst samstämmighet med skydd mot sjukdom? (1p)**

Virusneutralisation.

**Tenta – VT09**

1. **Tre sjukdomar som orsakas av *Staphylococcus aureus* är direkt relaterade till bildning av resp. toxin. Vilka är dessa tre toxiner? (3p)**

* *Toxic shock syndrome (TSST-1)* (superantigen)
* *Scalded skin syndrome* orsakad av exofoliation
* Epidermolytiskt toxin.
* Matförgiftning av enterotoxiner.

1. **Förklara några skillnader i patogenes vid toxinmedierad resp. inflammationsmedierad bakteriell gastroenterit. Ge ett ex på bakterie som använder resp. patogenetiska mekanism. (4p)**

* Cytotoniska toxiner orsakar minskad absorption och ökad utsöndring av elektrolyter/vatten i tunntarmen. Colon kan inte ta hand om all vätska. Ex: *V.cholerae, enterotoxinbildande E.coli (ETEC)*
* ”Matförgiftningstoxiner” kan verka som superantigen och via cytokinfrisättning orsaka elektrolytutsöndring och ökad peristaltik. Ex: *S.aureus, B.cereus*
* Cytotoxiska toxiner: orsakar cellskada på epitelet och därmed inflammation, som i sin tur ger vätskeläckage, ökad utsöndring, försämrad absorption, ökad peristaltik osv. Kan ske både i tunntarm och i colon (kolit). Ex: *Cl.perfringens, B.cereus, Cl.difficile*.
* Inflammatorisk enterit kan också orsakas direkt av bakterierna via aktivering av cellreceptorer och/eller via invasionsmekanismer. Ex: *Salmonella, Shigella, (Campylobacter*)
* Kombinationer av cytotoniska toxiner och inflammatoriska enteriter förekommer också. Ex: *Shigella, enterohämorragiska E.coli (EHEC)*

1. **Nämn tre orsaker till de ökade globala folkhälsoproblemen pga. tuberkulos. (2p)**

* Dubbelinfektioner HIV/TB
* Ökad antibiotikaresistens (MDR-XDR)
* Nedmontering av nationella TB-kontrollsystem (ex forna Sovjet)
* Migration

1. ***Staphylococcus aureus* har på sin yta ett flertal olika proteiner med förmåga att binda till plasma och vävnadsproteiner såsom fibrinogen, vitronektin och kollagen. Nämn tre olika sätt som dessa ytlokaliserade proteiner påverkar bakteriens förmåga att orsaka infektion. (3p)**

* Ger bakterien en förmåga att vidhäfta till vävnadsytor, skadade och intakta.
* Ger bakterien en förmåga att bina till sig plasmaproteiner då bakterien finns i blodbanan.
* Bakterien ”klär ut sig” och ser mindre artfrämmande ut.
* Kan ha antifagocytär effekt och försvårar även komplementsinbindning.

1. **Flera bakterier som orsakar meningit producerar en polysackaridkapsel. Namnge tre sådana bakterier och förklara hur man har använt denna kunskap i profylaktiskt syfte. (3p)**

* *Neisseria meningitidis*
* *Streptococcus pneumoniae*
* *Haemophilus influenzae*
* *Streptococcus agalactiae* (grupp B-strep.)

Utveckling av vacciner baserade på kapselpolysackarid.

1. **När en bakteriell infektion är etablerad i kroppen, ex i ett sår, vilken är då den relativa rollen mellan T-lymfocyter (mördarceller) och B-lymfocyter för att häva infektionen? (2p)**

B-lymfocyter producerar antikroppar som kan neutralisera toxiner och opsonisera. Aktiverade T-mördarceller har inte någon direkt aktivitet mot bakterier, möjligen genom att aktivera leukocyter till effektivare avdödning.

1. **Till samma grupp parasiter som ex malariaparasiten hör också flera arter som kan orsaka magbesvär, ex diarré. Nämn två av dessa arter. Vilket är det vanligaste hjälpmedlet man använder för att diagnostisera dessa sjukdomar? (3p)**

Giardia lamblia, Entamoebae histolytica och Cryptosporidium parvum. Vanligaste hjälpmedlet är mikroskop.

1. **Giardia lamblia-infektioner är relativt vanliga i Sverige. Hur sprids denna parasit här? (1p)**

Via dricksvatten kontaminerat med Giardiacystor.

1. **På vilka sätt kan virus ta sig in i nervsystemet? Ange tre sätt och ge ex på virusfamiljer för var och en. (3p)**

* Retrograd rörelse i nervceller: ex herpesvirus och rhabdovirus (rabies), poliovirus
* Ta sig igenom BBB (infektion av endoteliala celler): ex poliovirus och TBE-virus
* Ta sig igenom blod/CSF-barriären:
* Ta sig igenom plexus choroideus: ex mumps och TBE-virus

1. **Koppla ihop följande herpesvirus med varsin CNS-relaterad sjukdom: (2p)**
   1. **HSV-1 –** encephalit
   2. **HSV-2 –** meningit
   3. **CMV –** retinit
   4. **EBV –** lymfom
   5. **VZV –** zoster opthalmicus
2. **Hur är förhållandet mellan infektion och sjukdom (kliniska symptom) vid poliovirusinfektion resp. mässling? (2p)**

Sjukdomen polio med förlamning förekommer i ca 1:1000 fall av infektionen. Symptom på mässling förekommer i 100 % av fallen, men encephalit förekommer i ungefär 1:1000.

1. **Ange tre olika sätt som kan man få en prionsjukdom på. (2p)**

* Genom arv
* Genom spontan mutation
* Genom smitta i sjukvården med hjälp av kontaminerade instrument (svåra att inaktivera)
* Genom kontaminerad mat (galna ko-sjukan) (genom association med ferritin)
* Kannibalism

1. **Varför får barn fler luftvägsinfektioner än vuxna? Ange två skäl. (1p)**

* De är naiva (inget tidigare immuniseringstillfälle) för infektionerna
* Mer utsatta för kontaktsmitta via lek och lever tätt tillsammans på dagis.

1. **Hur kommer det sig att både vuxna och barn får flera, upprepade (virala) luftvägsinfektioner? Ange tre skäl. (3p)**

* Många olika virus orsakar ÖLI.
* Vissa virusfamiljer har flera serotyper
* Förändring via antigenisk drift, alt. för influensa skift.
* Ingen långvarig immunitet (IgG har kortare halveringstid, vissa infektioner är väldigt lokala och snabba, vilket inte stimulerar bra immunologiskt svar)
* Nya virus sprids från djur, ex fågelinfluensa, SARS osv.

1. **Vad är skillnaden mellan högvirulenta influensavirus jmf med ”normala” influensavirus ur patogenetisk synpunkt? (2p)**

Normala influensavirus kan bara replikeras i luftvägarna hos människa (i tarmen hos fåglar) där tryptas-lika enzymer utsöndras extracellulärt, vilka kan spjälka hemagglutininet. högvirulent influensavirus har insertioner av polybasiska aminosyror i hemagglutininets klyvnings-site, vilket tillåter spjälkning av intracellulärt av furin, och detta enzym finns i alla olika slag av vävnader. Eftersom hemagglutininet måste spjälkas för att infektionen ska kunna ske kan högpatogena influensavirus replikeras i andra organ än ”normala” influensavirus kan.

**Tenta – 080226 (mikrobiologi & immunologi)**

1. **En av de vanligaste humana parasitinfektionerna orsakar också det största antalet dödsfall:**
   1. **Vilken är parasiten och till vilken grupp tillhör den? (2p)**

Plasmodium falciparum som tillhör protozoerna (urdjuren).

* 1. **Vad ä den huvudsakliga molekylära mekanismen bakom de höga dödstal parasiten orsakar? (3p)**

Infekterade erytrocyter binder till det vaskulära endotelet och till normala erytrocyter och blockerar därmed blodcirkulationen i ex hjärnan, men ger även anemi orsakad av lys av erytrocyter.

* 1. **Hur överförs det till människan? (1p)**

Med Anopheles honmyggor.

* 1. **Det finns ytterligare fyra arter av denna parasit – vad heter dessa? (1p)**

*P.vivax, P.malariae, P.ovale, P.knowlesi*

* 1. **Till samma grupp parasiter som a) hör också flera arter som kan orsaka magbesvär, bla diarré. Nämn två av dessa och till vilka organismundergrupper de tillhör. (2p)**

Giardia lamblia, Entamoebae histolytica. Giardia tillhör flagellaterna (eller Sarcomastigophora och Mastigophora). Entamoebae tillhör amöborna (eller sarcodina).

* 1. **Vilket är det vanligaste hjälpmedlet man använder för att diagnostisera alla dessa sjukdomar? (1p)**

Mikroskop.

1. **Varför är mikrobinducerat uttryck av co-stimulatoriska molekyler på dendritiska celler viktigt för att sätta igång immunologiska reaktioner? (1p)**

Co-stimulatoriska molekyler (CD80/86) krävs för aktivering av naiva T-celler = signal 2. Om en T-cell specifik för autoantigen träffar på en antigenpresenterande cell (APC) som presenterar autoantigenet på MHC (= signal 1), men som inte uttrycker co-stimulatoriska molekyler blir T-cellen inte aktiverad. Istället blir den anergisk.

* 1. **Vad kallas de mikrobiella strukturer med ett samlingsnamn som aktiverar dendritiska celler i vävnaden? (1p)**
* PAMP: Pathogen associated molecular pattern.
  1. **Vad kallas de receptorer (samlingsnamn) på dendritiska celler som aktiveras genom ligering till dessa mikrobiella strukturer? (1p)**
* PRR: Pattern recognition receptors, TLR, NOD.

1. **Förklara varför det är viktigt för ett effektivt immunsvar att en B-cell switchar. (1p)**

Switch ger produktion av IgG/IgA/IgE istället för IgD eller IgM. IgG/A/E har effektorfunktioner som skiljer sig från IgM/D, ex mastcell- och basofilaktivering. IgA i mukus. Det finns olika subtyper av IgG med olika funktion: IgG1 och IgG3 är bra på opsonisering och aktivering av komplementsystemet.

* 1. **Det finns en sjukdom som orsakas av mutationer i genen som kodar för CD40L. Hur tror du denna sjukdom påverkar Ig-nivåer i serum? (1p)**

Ingen switch, dvs. höga IgM-nivåer, låga IgG-nivåer.

* 1. **Vad är den molekylära mekanismen bakom B-cellens switch? (1p)**

Den konstanta delen av den tunga kedjan i antikroppen byts ut genom att B-cellen rekombinerar sitt DNA: genen för den konstanta delen av tunga kedjan i IgM och IgD skärs bort och genen för den variabla delen placeras istället i anslutning till ex genen för den konstanta delen av tunga kedjan i IgA eller IgE.

1. **En antikroppsepitop i ett protein kan skilja sig strukturellt från en T-cellsepitop. Förklara hur den tertiära strukturen av proteinet kan påverka antikroppens affinitet, medan den inte påverkar T-cellsreceptorns affinitet. (1p)**

T-celler aktiveras av linjära peptider som presenteras på MHC; dessa epitoper bildas efter spjälkning av proteinet och är inte beroende av dess tertiärstruktur. B-cellen/antikroppen kan binda till nativa proteiner, ofta genom epitoper som inte ligger linjärt i primärsekvensen, men som bildas genom proteinets veckning i tertiärstrukturen.

* 1. **Förklara hur en B-cell riktad mot en viss mikroorganism kan få hjälp från en T-cell som visserligen är riktad mot samma mikroorganism, men som känner igen en helt annan epitop än B-cellen. (1p)**

Det viktiga är att båda epitoperna är fysiskt sammankopplade i samma antigen (mikroorganism, partikel eller molekyl). B-cellen binder till antigenet (epitop nr.1) och endocyterar via sin ytbundna antikropp hela antigenet och bryter ner det till peptider. Dessa peptider presenteras sedan på MHC-II (epitop nr.2) för T-hjälparcellen.

1. **Ge tre förklaringar till varför nyfödda barn kan försvara sig hyggligt mot infektioner redan innan deras immunförsvar är fullt utvecklade. (3p)**

* Det konstitutiva immunförsvaret (barriärer, komplementsystem, cytokiner, akutfasproteiner mm) är i princip helt utvecklat vid födseln. Detta kan ensamt klara av de flesta mikrobiella attackerna.
* IgG-passage från modern genom placenta.
* Bröstmjölk med antikroppar och flera andra antimikrobiella substanser.

1. **Varför är det farligt när det bildas stora immunkomplex i kroppen, ffa när de finns i blodet? (1p)**

Binder till kärlväggar, aktiverar komplement, bildar mediatorer (C3a, C5a) som rekryterar neutrofiler m.fl. Inflammationsreaktion.

* 1. **Nämn och beskriv ett sjukdomstillstånd som utlöses av stora immunkomplex. (1p)**

Ex vid serumsjuka, vaskulit, SLE.

1. **Ett stort antal LM används idag inom praktisk medicin som antingen stärker eller försvagar immunsystemets aktivering eller effektorfunktioner, och som kan användas i preventivt eller terapeutiskt syfte. Ange fyra sådana typer av LM, samt ange när de kommer till användning. (2p)**

* Kortison – starkt antiinflammatoriskt
* NSAID – antiinflammatoriskt, ex acetylsalicylsyrapreparat
* Cellgifter – cytotoxiska/antiproliferativa LM, ex vid cancer.
* Passiva vacciner – ex antitoxiner
* Immunglobulin – ofta i.v., ex vid B-cellsbrister
* Antihistamin – vid allergier
* Anti-TNF – vid RA och andra mot andra cytokiner
* Antikroppar mot olika celltyper eller cellytemolekyler, ex anti-T, anti-B, ant-VLA.

1. **Vad är Graves sjukdom? Beskriv hur sjukdomen uppkommer genom att ange vilka celler, molekyler och receptorer som är inblandade i patogenesen. (2p)**

Det är överaktivitet hos thyroidea = hög utsöndring av thyroideahormon, vilket ger hög ämnesomsättning = Hashimotos sjukdom, hyperthyreos, struma.

Plasmaceller (utvecklade från B-celler) producerar (agonister) autoantikroppar mot TSH-receptorn. Feedback-inhibieringen via TH av TSH-produktion fungerar inte vid Graves sjukdom. Autoantikroppar fortsätter kontinuerligt att stimulera TSH-receptorn till produktion av TH.

1. **Ge tre ex på antikroppars effektorfunktioner, och förklara var och en av dem kortfattat. (3p)**

Opsonisering, komplementaktivering, ADCC, neutralisation, sekretion av granulae med inflammatoriska mediatorer.

1. **Nämn två viktiga situationer när T-celler är beroende av sina adhesionsmolekyler. (2p)**

* När de ska bli aktiverade av APCs
* När de ska migrera ut ur blodkärl (adhesion till endotelceller)
* När cytotoxiska T-mördarceller ska döda en infekterad målcell
* När T-hjälparceller ska utsöndra cytokiner för att stimulera en makrofag eller B-cell.

1. **Nämn tre makroskopiska tecken på inflammation. Nämn tre cytokiner som kan vara med och initiera inflammation inom minuter-timmar efter en skada. (3p)**

* Svullnad, rodnad, värme, smärta.
* Ex IL-1, IL-6, TNF, IL-8, IL-12.

1. **Klimatförändringar kan påverka utbredningen av olika sjukdomar mycket drastiskt. Varför är detta kanske särskilt allvarligt vad gäller virala zoonoser? (2p)**

Virala zoonoser sprids via vektorer, ofta med leddjur (ffa myggor, fästingar) vilkas utbredningsområden snabbt kan förändras vid klimatförändringar.

1. **Högpatogent fågelinfluensavirus (ffa H5N1) har infekterat människor ganska regelbundet sedan utbrottet i Hong Kong 1997. Varför är det totala antalet patienter fortfarande trots allt ganska lågt (ca 300) och vad krävs för att fågelinfluensavirus plötsligt ska kunna spridas effektivt mellan människor? (2p)**

Fågelinfluensavirus sprids effektivt mellan fåglar pga. att fåglar har gott om cellreceptorer som ”passar” viruset perfekt, vilka är ovanliga hos människan. Fågelinfluensan måste därför anpassas till cellreceptorer som är vanliga i människans luftvägar innan det kan spridas effektivt mellan människor.

1. **Vilka är HIVs viktigaste målceller, och vilka är de cellulära receptorer som HIV kan använda för att ta sig in i dessa celler? Vilket HIV-protein medierar bindning till cellens receptorer? (3p)**

CD4+-lymfocyter och monocyter/makrofager. De cellulära receptorerna är CD4, CCR5, CXCR4 och HIV-proteinet är Gp 120.

1. **Vad avgör om en HIV-infekterad patient utvecklar AIDS långsamt eller snabbt? (2p)**

Virusnivån i blodet, som i sin tur bestäms av flera samverkande faktorer som: egenskaper hos den infekterade virusstammen, genetiska faktorer hos patienten (HLA, CCR5 mm), förvärvade faktorer hos patienten (ålder, nutritionsstatus, andra samtidiga infektioner). HIV-1 utvecklar AIDS snabbare än HIV-2.

1. **Ett 12 månaders gammalt barn inkommer till en akutmottagning i februari med feber, diarré och kräkningar sedan två dygn tillbaka. (3p)**
   1. **Vilket virus orsakar troligen hans sjukdom?** Rotavirus (A) – vanligast hos spädbarn.
   2. **Var (vilka celler och var i cellen) replikerar detta virus?** Rotavirus replikerar i enterocyternas/epitelcellernas cytoplasma.
   3. **Nämn två andra virus som skulle kunna orsaka barnets sjukdom.** Calicivirus (vanligast hos barn och vuxna), astrovirus och adenovirus.
2. **Under antiviral terapi kan resistensutveckling ske.** **Förklara varför resistensutveckling är ett större problem vid behandling av HIV-infektion än vid behandling av CMV-infektion. (2p)**

CMV är ett DNA-virus och utnyttjar cellens korrekturläsningsmekanism (”proof reading”) när DNAt replikeras. Denna funktion saknas hos RNA pol II och omvänt transkriptas.

1. **En del hepatitvirus antas orsaka primär levercancer, vilka? Ge en tänkbar förklaring till att just dessa hepatitvirus skulle orsaka cancer. (2p)**

HBV och HCV. För celltransformation krävs ofta långvarigt uttryck av proteiner med tillväxtstimulerande funktion. Detta underlättas om viruset har förmåga att orsaka persistenta infektioner.

1. **Varför är det särskilt viktigt med en tidig diagnos om man ska behandla en virusinfektion med antivirala medel? (1p)**

Virusreplikation sker före de kliniska symptomens uppträdande. Eftersom de flesta antivirala medlem inhiberar virusreplikation är tidig behandling viktig för att uppnå effekt.

1. **En patient har HBV. Sex månader efter den kliniska debuten av HBV tar man ett blodprov. Vad i detta blodprov skiljer akut från kronisk HBV-infektion? (2p)**

* HBsAG-positiv och avsaknad av antikroppar anti-HbsAg: troligtvis har patienten kronisk HBV-infektion.
* HbsAg-negativ och påvisande av anti-HbsAg: patienten har genomgått infektionen och därförman kan dra slutsasen att patienten har haft en akut HBV-infektion.

1. **Ange några fördelar och nackdelar med levande resp. avdödade virusvacciner. (2p)**

* Levande: billigt därför att det går åt mindre virus, kroppen själv utgör ”virusfabriken”. Immunsvaret riktas mot alla epitoper, omfattar samma celler som efter naturlig infektion och blir mer varaktigt. Färre vaccinationstillfällen behövs. Det är däremot mindre hållbart och förvaring/transport kan bli dyr. Inga konserveringsmedel och få andra tillsatser i levande vaccin, mindre allergiska biverkningar, däremot ofta feber mm som vid naturlig infektion fast mycket mildare. Risk för reversion till vildtyp.
* Avdödade: dyrare tillverkning, ofta hållbart (billigare att lagra), ger ofta sämre och kortvarigare skydd (kräver upprepade booster-immuniseringar).

1. **Beskriv en transposon i korthet. (2p)**

En bit DNA som är avgränsas av två sk. IS-element vilka (eller bara den ena) kodar för ett transposase. Transposonen kan även koda för resolvas och antibiotikaresistens.

1. **En märkbar del av de symptom som upplevs vid bakteriella gastrointestinala infektionerna uppkommer som ett resultat av en ”inflammatorisk respons”. Beskriv hur en sådan respons kan framkallas av den tarmpatogena bakterien. (3p)**

* Bakterien kan inducera inflammatorisk respons genom att uttrycka sk. pattern-molekyler (LPS, ffa flagellin) vilka känns igen av epitelceller eller av immunceller som ”patrullerar” tarmslemhinnan.
* Bakterien kan aktivt inducera inflammation genom att ex aktivera caspas-1 vilket i sin tur leder till att cellerna frisätter IL-1β
* Bakterierna kan inducera nukleära proinflammatoriska responser i värdceller.

1. **Vi har drabbats av en allvarlig epidemi som orsakas av en Gram-negativa bakterie. Man vet att bakteriens virulens är beroende på en antifagocytär kapsel och av ett utsöndrat proteintoxin. Ett vaccin med avdödade bakterier har gett biverkningar i form av feber och starka lokala reaktioner och kan därför inte tillämpas. Ange en sannolik orsak till biverkningarna, samt ge förslag på hur man kunde konstruera ett bättre vaccin. (3p)**

Enligt beskrivningen är bakterien Gram-negativ, därmed kan alltså biverkningarna bero på LPS (eller andra reaktiva komponenter i bakterien). Ett subenhetsvaccin skulle kunna bestå av renat detoxifierat toxin (toxoid) och kapselantigen kunde vara bra vaccinkomponenter *(2p, Förslag på att konjugera kapselantigenet till toxoiden ger ytterligare 1p)*.

1. **Det föreligger vissa principiella skillnader mellan att behandla en ”vanlig” sjukdom, ex värk eller hypertoni, och att: (Diskutera dessa skillnader bla med tanke på risker för och typer av biverkningar) (4p)**
   1. **behandla med ett antibiotikum vid en bakteriell infektion:**

* Antibiotika påverkar andra celler än kroppens, tom helt andra typer av celler (prokaryoter)
* Man måste ofta mäta (resistensbestämma) för att veta om man kan använda det
* Användning av ett antibiotikum ökar risken för att det blir icke-användbart pga. resistensutveckling
  1. **vaccinera en person mot ex influensa:**
* Vaccination innebär behandling av en frisk person, varför ytterst få biverkningar kan accepteras jmf med ett LM som används för att bota en sjuk patient
* Andra kunskaper att bedöma behov/nytta av vaccinationer krävs jmf med att behandla en sjuk patient.

1. **Varifrån kommer bakterierna? Ange två olika teorier. Hur länge har de funnits på jorden? (3p)**

* Uppkom på ”naturlig väg” för 3,5 miljarder år sedan, i världshaven eller i berggrunden.
* Kom till jorden från rymden via meteoriter eller liknande.

1. **Ange en verkningsmekanism för probiotika, när det gäller skydd mot infektion, som är någorlunda väl dokumenterad. (1p)**

Stimulering till ett bättre immunsvar, sänkt pH, konsumtion av vissa nutrienter (ex järn)

1. **Ange fyra olika verkningsmekanismer för sådana antibiotika som används idag. (2p)**

* Cellväggssyntesen (peptidoglykansyntesen)
  + Olika typer av beta-laktam antibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbopenemer) och glykopeptider (vankomycin, teikoplanin)
* Bakteriell proteinsyntes
* Bakteriellt DNA-topoisomeras (gyras) hämmar DNA-replikation
* Bakteriellt RNA-polymeras
* Folsyrasynteshämmare
* Mykosyrasyntes (TB)
* (LPS)

1. **varför säger man att kvinnor lättare får UVI om de sitter på något kallt? Ange någon rimlig förklaring. (1p)**

Nedkylning av vävnaderna kanske försvårar för både det konstitutiva och det adaptiva försvaret att verka optimalt.

**Tenta - 070227**

1. **Johan och Klara reste till Indien i april och under denna resa insjuknade Johan med buksmärtor och upprepad lös och slemmig avföring. Eftersom han blev bättre efter några dagar fick han ingen behandling, återhämtade sig helt och åker så småningom hem till Sverige. Under juli månad uppsöker Johan sin läkare pga. hängig, har feber i episoder och smärtor i buken fast ingen diarré. Som positiva fynd under fysiska undersökningen finns det en specifik ömhet över höger arcus, en förstorad lever, och Johans temp. Är 39°C. En UL-undersökning utförs, som visar ett intressant fynd och hjälper läkaren att bestämma andra diagnostiska analyser. (3p)**
   1. **Vilken parasit har mest sannolikt Johan smittats med?**

*Entamoebae histolytica.*

* 1. **Vilken typ/form av infektion gäller det i detta fall?**
* En invasiv amöba (eller Entamoebae)-infektion
* En amöba-leverabscess
* En extraintestinal amöbainfektion.
  1. **Vilka diagnostiska analyser kan utföras för att bekräfta diagnostiken i detta fall?**

Främst serologisk undersökning, men även PCR-analys eller mikroskopisk analys av abscessmaterial.

1. **Nämn en inhemsk human tarmprotozo som man kan bli smittad av i Sverige. (1p)**

*Giardia lamblia/intestinalis/duodenalis*. (eller *Cryptosporidium spp.*)

1. **Vad är en ektoparasit? Nämn ett ex.**

Det är en parasit som lever utanför/ovanpå den organism den parasiterar, ex löss, skabb, fästingar.

1. **Berätta vad ett tejpprov är och för vilken parasit använder man det? (2p)**

Det används för att diagnostisera infektion med *Enterobius vermicularis* (springmask). Principen är att den klibbiga sidan av en tejp pressas mot anus och klistras sedan på ett objektglas som undersöks för ägg med mikroskopi.

1. **Vad menas med konjugatvaccin? (2p)**

Ett preparat där det egentliga vaccinantigenet (kolhydrat) är kovalent kopplat till ett stormolekylärt proteinantigen (difteri- eller tetanustoxoid). Ett T-cellsoberoende antigen kan på detta vis fås att bli T-cellsberoende varvid immunrespons fås även hos småbarn.

1. **Vilka är de tre huvudkomponenterna i en viruspartikel? (1p)**

* Nukleinsyra (RNA eller DNA)
* Kapsid
* Ibland hölje

1. **Hur stort är ett virus (i nm) och hur stort är ett virusgenom (i antal baspar)? Ange storleksvariationen och ge ex på ett ”litet” och ett ”stort” virus. (3p)**

Storleken varierar mellan 20-300 nm och genom-storleken mellan 5-300 000 baspar. Ex på små virus är parvo, papilloma, toga, flavi, retro och adeno. Ex på stora virus är herpes och poxvirus.

1. **Vilka två av nedanstående humanpatogena virus kan även naturligt infektera andra djur? Mässlingsvirus, smittkoppsvirus, influensa A-virus, HBV, TBE-virus? (1p)**

Influensa A och TBE-virus.

1. **Nämn minst två virus som orsakar CNS-infektioner. Beskriv hur de når CNS. (2p)**

* Rabies, HSV, polio: axonal retrograd transport.
* TBE, påssjukevirus, HIV: korsar BBB.

1. **En patient har följande serummarkörer: HBeAg: negativ, HBsAg: negativ, anti-HBV: positiv, anti-HBs: positiv. Vilken blir din diagnos? Är denna patient smittsam? (2p)**

Utläkt hepatit och patienten är inte smittsam.

1. **Ge ex på två virusfamiljer som innehåller för humanmedicinen viktiga vektorburna virus. (1p)**

Bunya, flavi, toga, filo, arenavirus.

1. **Ange tre orsaker till att vi så ofta får virusinfektioner i luftvägarna. (2p)**

* Många olika virus orsakar infektioner i luftvägarna.
* Många olika serotyper av ett och samma virus orsakar infektioner i luftvägarna.
* Vissa av dessa virus förändras snabbt och kontinuerligt (ex influensavirus)
* Ofta dåligt immunologiskt minne mot virus som orsakar luftvägsinfektioner.

1. **Förklara begreppen och mekanismen bakom ”antigenic drift” resp. ”antigenic shift”. (2p)**

* Antigenic drift är en förändring av antigenet genom punktmutationer. Underlättas av hög felfrekvens vid replikationen (”slarvigt” polymeras, ingen ”proof reading”).
* Antigenic shift är en förändring av antigen genom utbyte av hela gensegment (omsortering).

1. **Vad avgör om en HIV-infekterad patient utvecklar AIDS långsamt eller snabbt? (2p)**

Virusnivån i blodet, som i sin tur bestäms av flera samverkande faktorer såsom:

* Egenskaper hos den infekterade virusstammen
* Genetiska faktorer hos patienten (HLA, CCR5 mm)
* Förvärvade faktorer hos patienten (ålder, nutritionsstatus, andra samtidiga infektioner)
* HIV-1 utvecklar AIDS snabbare än HIV-2

1. **Nu tillgängliga anti-retrovirala LM är riktade mot olika steg i HIVs livscykel och är uppdelade i tre huvudgrupper, vilka? Effekten förbättras påtagligt när dessa ges i sk. HAART. Vad betyder förkortningen HAART? (4p)**

* Nukleosid reverse transcriptase-inhibitor (NRTI)
* Icke-nukleosid reverse transcriptase-inhibitor (NNRTI)
* Proteasinhibitorer

HAART = highly active antiretrovrial therapy: individualiserad kombinationsterapi baserad på t ex LM-LM-interaktioner, resistensutveckling.

1. **En person med en immunbristsjukdom ska resa till Asien och får veta att vaccinering mot Gula febern ska undvikas vid immunbrist. Däremot går det bra att vaccineras mot de närbesläktade virusinfektionerna japansk och fästingburen encephalit, vilka däremot behöver upprepade vaccineringar (booster). Varför? (2p)**

Vaccinet mot gula febern är ett levande vaccin (1:a generationen virusvaccin). Hos immundefekta kan ett sådant vaccin istället orsaka sjukdomen vaccinet är avsett att skydda mot. De övriga vaccinerna är avdödade helvirus (2:a generationens virusvaccin) och kan aldrig orsaka en infektion, men ger mindre effektiv antigenpresentation, och därmed ofta mycket kortvarigare skydd, varför upprepade immuniseringar krävs.

1. **Nämn: (3p)**
   1. **Två cytokiner som kan inducera feber:** IL-1, TNF, IL-6
   2. **En cytokin som kan inducera ett Th2-svar:** IL-4, IL-10, IL-13
2. **Beskriv kortfattat hur antikroppar på tre olika sätt kan samverka med celler och/eller andra molekyler inom immunförsvaret för att bekämpa mikroorganismer. (3p)**

* Att som opsonin underlätta fagocytos hos fagocyter
* Att ensam eller i komplex med antigen starta den klassiska vägen för aktivering av komplement och orsaka lys av bakterier.
* Att ensam eller i komplex med antigen starta den klasiska vägen för aktivering av komplement – starta kemotaxis och inflammation
* Hos dendritiska celler underlätta upptag av antigen som ett första steg av antigenpresentation.
* Delta i ADCC (antikroppsmedierad cytotoxicitetsreaktion) efter inbindning till Fc-receptor.
* Binda in till Fc-receptorer på mastceller – orsaka inflammation efter inbindning av maskantigen.

1. **Medfödda (primära) immunbristsjukdomar som inbegriper kroppens neutrofiler och/eller makrofager/monocyter innebär en kraftig försvagning av infektionsförsvaret. (5p)**
   1. **Till vilken övergripande del av immunförsvaret räknas dessa celler?**

De ingår i det konstitutiva (innate, medfödda, ospecifika) immunförsvaret.

* 1. **Förklara kortfattat varför defekter hos dessa celler slår så starkt mot infektionsförsvaret.**

De kan angripa patogena mikroorganismerna direkt (utan upplärning), viktiga för centrala delar av tidiga immunförsvaret som fagocytos, cytokinproduktion, inflammationsinduktion, kemotaxis, igångsättning av det adaptiva försvaret.

* 1. **Ge tre ex på molekylär nivå var defekter hos dessa celler kan uppstå och beskriv även hur defekterna inverkar på cellernas förmåga att bekämpa bakterier. *Du behöver inte nämna namnen på immundefekterna för att få full poäng.***
* Dålig utmognad av neutrofiler (pga. forcerad apoptos) ger sänkt antal neutrofiler (*Kostmanns sjukdom*)
* Kronisk granulomatös sjukdom (CGD) pga. defekt nedbrytning av fagocyterade mikroorganismer.
* Defekter hos adhesionsmolekyler (LAD) ger nedsatt kemotaxis och fagocytos samt minskad närvaro av fagocyter i vävnad.
* Defekt fagocytos pga. defekta receptorer för komplement och Fc.
* Defekt produktion av proinflammatoriska cytokiner; IL-1, IL-6, TNFα, IL-8, IFNα, ibland med minskat cellyteuttryck av TLR.
* Nedsatt produktion av antimikrobiella peptider.

1. **Leishmania är en typ av prokaryota parasiter som kan invadera kroppens fagocyterande celler, ffa makrofager. Flera olika sjukdomstillstånd kan induceras av parasiten, kutan, mukokutan och visceral sjukdom. Genom att motverka surgörningen av fagolysosomerna kan parasiterna till viss grad undgå att avdödas. (4p)**
   1. **Hur man immunsystemet upptäcka att en makrofag är infekterad av Leishmania?**

Peptider från sönderfallande parasiter binds in till MHC-II och presenteras på cellytan av makrofager.

* 1. **Beskriv hur det adaptiva försvaret mot parasiten aktiveras.**
* Antigenpresentation av Leishmania-peptider av både dendritiska celler och makrofager i lymfknuta.
* Induktion av Th-1-hjälparceller.
* Produktion av bland annat IFNg (+ TNFα, IL-2).
* Aktivering av NK-celler och produktion av IFN-g, troligen även induktion av Leishmania-specifika Tk-celler. Th1 och Tk uutrycker adhesionsmolekyler som dirigerar cellerna till infektionsplatsen. IFNg/TNFα aktiverar infekterade makrofager som kan gå i apoptos eller åstadkomma celldöd.

1. **IgE-antikroppar förekommer i blodet i en mycket låg koncentration (0,00005 mg/ml) vilket kan jämföras med IgG1 som normalt håller en serumkoncentration på ca 9 mg/ml. IgE har även en mycket kortare halveringstid i blodet jämfört med IgG1 (2 resp. 21 dagar). Ändå ingår IgE helt klart i infektionsförsvaret vid vissa typer av infektioner. (4p)**
   1. **Vid vilka typer av infektioner är IgE särskilt viktiga?**

Framför allt maskinfektioner och protozoiska parasiter, inkl. malaria.

* 1. **IgE binder med hög bindningsstyrka in till FcepsilonR på vissa celltyper, vilka?**

Mastceller B128 och/eller basofiler, FceRI, aktiverade eosinofiler, FceRII

* 1. **Beskriv var i kroppen FcepsilonR-positiva celler finns (hos en frisk person) och hur IgE kan bekämpa en infektion.**

De finns i kontakt med epitelceller både i huden, i slemhinnor samt i kärlväggar. Invaderande maskar kan korsbinda IgE på ytan av mastceller/basofiler/eosinofiler och därmed göra att cellerna utsöndrar histamin, prostaglandiner, leukotriener, enzymer, kemokiner. Attraktion av eosinofiler och basofiler som induceras till degranulering och därmed utsöndring av för toxiska proteiner och dödande av parasiten (ADCC) (kan även avge inflammatoriska mediatorer)

1. **Varje T- och B-cell har endast en receptorspecificitet för antigen. Diskutera varför evolutionen inte lett till en till synes mer ekonomisk lösning, med 5,10,20 eller ännu fler specificiteter per cell. (3p)**

Receptordiversiteten hos T- och B-celler uppstår genom rekombination på DNA-nivå. Detta ger upphov till ett stort antal specificiteter och ger cellerna möjlighet att känna igen även endogena antigen. För att undvika autoreaktivitet måste alltså cellerna genomgå en selektionsprocess där autoreaktiva celler elimineras. Om en cell hade ett antal specificiteter skulle chansen att den skulle känna igen patogener öka, men därmed ökar också risken för att den blir autoreaktiv. Ett större antal celler skulle alltså elimineras och lösningen är snarare mindre ekonomisk.

1. **På hematologmottagningen talar du med ett föräldrapar vars leukemisjuka dotter måste få en transplantation med benmärg eller stamceller. Den sjuka dottern har två systrar, och föräldrarna undrar nu hur stor chansen är att båda systrarna är komplett HLA-matchade med sin sjuka syster. I så fall undrar de om båda syskonen kan få donera benmärg/stamceller så att transplantatet utgörs av en blandning av deras celler. De vill på så sätt undvika att den ena systern får skuldkänslor för att hon inte är med och räddas den sjuka. Tala om föräldrarna: (3p)**
   1. **Vad chansen att båda systrarna matchar den sjuka:**

25 % chans för varje syskon 🡪 ger 0,25 x 0,25 = 0,0625 chans att båda matchar den sjuka.

* 1. **Om så är fallet, huruvida det är en god eller dålig idé att blanda märg/stamceller från bägge systrarna i transplantatet. Förklara kortfattat varför du tycker så.**

Inte en bra idé. Risken med att blanda stamceller från de bägge systrarna är att alloreaktivitet uppstår, inte bara i form av GvH (graft vs host) och/eller HvG utan även ”GvG”. Ökad risk för skillnader ”minor histocompatability antigens” mellan mottagare och donator, och även här ökad ”GvG”-effekt. Alltså troligen större risk för komplikationer.

1. **Okomplicerade infektioner med *Neisseria gonorrhoeae* kunde tidigare behandlas med en engångsdos ampillicin. Då många gonokocker idag är resistenta mot detta används istället kinoloner för behandling av gonorré. Beskriv två tänkbara mekanismer för resistens mot ampillicin hos *N.gonorrhoeae*, samt förklara hur resistensen kan ha uppstått. (3p)**

* Betalaktamasbildning – kan ha tagits upp genom transformation (eller annat sätt)
* Förändrad permeabilitet hos yttre membranets poriner, alternativt mutationer i PBP – spontana mutationer kan ha förändrat porinerna eller PBP.

1. **Vad menas med att ett antibiotikum har bakteriostatisk eller bakteriocid effekt? I vilket kliniskt sammanhang är det viktigt att välja bakteriocida medel? (3p)**

* Bakteriostatisk: hämmar tillväxten reversibelt.
* Bakteriocid: dödar bakterierna.

Bakteriocida medel bör användas vid behandling av infektion hos patient med kraftigt nedsatt immunförsvar (ex vid AIDS, cytostatikaterapi).

1. **Flitigt användande av antibiotika innebär selektion av resistenta bakterier i normalfloran. Vilka nackdelar medför det att normalfloran är antibiotikaresistent? (2p)**

Resistens kan överföras till patogena bakterier. Bakterier i normalfloran kan orsaka infektionssjukdom som då inte kan behandlas.

1. **Vilka bakteriella molekyler känns igen av TLR? Ange minst två stycken. (1p)**

LPS, peptidoglykan, lipoteikoinsyra, lipoproteiner, flagellin, pilin, GC-molekyler.

1. **Ge ex på tre bakteriella mekanismer/faktorer som har betydelse för spridning av bakterier i kroppen samt hur de verkar. (3p)**

* Hydrolytiska enzymer som bryter ned bindväv (ECM).
* Cytolysiner lyserar vävnadsceller.
* Ta sig igenom slemhinna via transcytos (igenom cellerna) eller genom att bryta ned tight junctions (mellan cellerna) och därefter ut i blodbanan.
* Överleva i makrofager och därmed följa med dem (”liftar”)

1. **Tre sjukdomstillstånd orsakade av *Staphylococcus aureus* kan direkt relateras till produktionen av specifika toxiner. Namnge resp. sjukdom och toxin samt beskriv toxinets effekt. (3p)**

* Toxic shock syndrome orsakas av TSST-1 som är ett superantigen och ger massiv produktion av proinflammatoriska cytokiner (IL-1, TNF m.fl.), hög feber och chock (cirkulationskollaps).
* Matförgiftning med illamående och kräkningar orsakas av enterotoxin som påverkar det enteriska nervsystemet.
* Scalded skin syndrome, avlossning av ytterhuden beror på exfoliatin, som bryter ned desmosomalt protein (desmoglein 1)

1. **Vilka olika strategier har bakterier utvecklat för att undgå den skyddande effekten av antikroppar? Nämn tre stycken. (2p)**

* Maskering med kroppsegna substanser
* Syntes av icke-immunogena ytstrukturer (ex kapsel bestående av hyaluronsyra eller sialinsyra)
* Antigenvariation (ex Neisseria-fimbrier)
* Gömma sig intracellulärt
* Bilda enzym som bryter ned antikroppar (ex IgA-proteas hos *pneumokocker, gonokocker*).

1. **Vad innebär begreppet reaktivering av TBC i samband med nedsättning av immunförsvaret? Förklara hur och från vad sjukdomen reaktiveras samt vad det innebär för smittspårningen. (2p)**

Reaktivering innebär att immunförsvaret (ffa CD8+) inte lägre kan hålla tuberkulosbakterierna i schack i ett (gammalt) granulom utan de börjar tillväxa i antal och sprider sig. Ingen smittspårning aktuell eftersom patienten inte blivit smittad av någon annan individ. Hen kan däremot ha smittat andra.

1. **Beskriv kort två bakteriella strategier för invasion av slemhinnan. (2p)**

* Aktiv invasion, så kallad ”zipper-mekanism” där bakterien mha adhesiner/adhesin-lika strukturer binder särskilda värdcellsproteiner (integrin, E-cadherin) för att inducera upptag.
* Aktiv invasion, så kallad ”trigger-mekanism” där bakterien translokerar virulensprotein in i cellen, och därmed programmerar värdcellen att ta upp bakterien.
* Adhesion till, och upptag mha M-celler
* Inflammationsmedierad ”uppluckring” av tight junctions

1. **Beskriv kort vad som menas med typ III-sekretion, och ge ett ex på ett typ-III-sekretionssystem som behövs för att framkalla sjukdom. (2p)**

Ett system mha vilket utvalda Gram-negativa bakterier kan överöra virulensprotein från bakteriens cytoplasma in i värdcellens cytoplasma.

* Shigella – induktion av apoptos, inflammation, invasion
* Salmonella – induktion av apoptos, inflammation
* Yersinia – blockering av fagocytos

**Bonus farmakologifrågor.**

1. **Nämn de olika klasserna av diuretika som används.**

* Loopdiuretika: (ex furosemid)
* Tiaziddiuretika: (ex hydroklortiazid, bensoflunetasid)
* Kaliumsparande diuretika: (ex spironolakton)
* Osmotiskt verksam diuretika: (ex mannitol)

1. **Ett lipidlösligt LM administreras oralt och efter några dagar har hela dosen eliminerats i form av metaboliter via urinen. Diskutera LMs möjliga farmakokinetiska egenskaper. (6p)**

* Absorption: LM absorberas fullständigt eftersom metaboliterna återfinns i urinen. LM är troligen inte substrat för effluxpumpar.
* Biotillgänglighet: Vi kan inte dra slutsatser om denna utifrån den info vi har fått, men eftersom LM absorberas fullständigt så kommer en ev låg biologisk tillgänglighet att bero på hög 1:a passagemetabolism.
* Distribuering: Här måste man anta att allt LM inte bröts ned i 1:a passagemetabolismen, utan att en del är biologiskt tillgängligt. *Här ska föras ett resonemang om var LM befinner sig*, ex: pga. att om LM är lipidlösligt kommer det troligen att nå hjärnan snabbt, såvida det inte är substrat för effluxpumpar som pumpar tillbaka LM till blodet. LM kommer att distribueras till muskler och sedan troligen ackumuleras i fettväven.
* Hur stor skenbar distribueringsvolym (VD) är: LM som ackumuleras i fettväven resulterar i en låg plasmakoncentration och en stor Vd. Om LM binder till plasmaprotein i hög utsträckning kan Vd bli lite. Svaga baser och svaga syror, pKa – pH kan orsaka ansamligt i vissa vävnader/vätskor (jonfälla).
* Metabolism/eliminering: för att ett fettlösligt LM ska kunna elimineras via urinen måste det omvandlas till mer vattenlösliga substanser. Detta sker troligen i levern; Fas 1-reaktioner introducerar en reaktiv grupp på LM och i fas 2-reaktionerna sker en konjugering mellan det aktiverade LM och en vattenlöslig molekyl.

1. **Jämför och motivera (farmakokinetiskt) ev skillnader i risken för att ett barn ska påverkas av moderns medicinering under graviditeten jmf med under amning. (4p)**

Under graviditeten kommer barnets plasmakoncentration att vara lika med mammans om LM är fettlösligt nog att passera placenta. Risken är stor att barnet påverkas av LM. Vid amning kommer barnet att utsättas för den mängd LM som finns i bröstmjölk. Koncentrationen i bröstmjölk varierar med fettlöslighet och pKa för LM. Risk för ansamling. Eventuella faktorer som påverkar biotillgängligheten i barnet kommer påverka dess plasmakoncentration. Sammantaget betydligt lägre risk att barnet ska påverkas jämfört med under gravididet.

1. **Vad innebär begreppet tolerans i samband med droger? (1p)**

Minskad effekt av en drog/LM som uppstår efter upprepad tillförsel av ämnet.

1. **Förklara hur glukokortikoider kan dämpa det medfödda immunsvaret, dvs. vad ligger bakom deras antiinflammatoriska effekt? Ge exempel som reflekterar deras effekt på gen-, protein- och cellnivå. (6p)**

* Gennivå: binder till transkriptionssite direkt eller interagerar med andra transkriptionsfaktorer (AP-1, NF-KB) och hindrar transkription av proinflammatoriska alt. antiinflammatoriska faktorer. Binder direkt till DNA-site och initierar transkription av antiinflammatoriska faktorer.
* Proteinnivå: hindrar syntes av proinflammatoriska proteiner ex TNF, IL-1, IL-6, COX, iNOS. Driver också syntes av protein som fungerar som ”endogena inhibitorer”, ex annexin-1 som är en PLA2-hämmare.
* Cellnivå: de hämmar syntes av adhesionsmolekyler och leder därför till minskad infiltrering/rekrytering av inflammatoriska celler från blodbanan till inflammationshärden.

1. **Hur skiljer sig metadon från morfin kemiskt, farmakokinetiskt och effektmässigt? (2p)**

Metadon är mindre fettlösligt än morfin och når långsammare in i CNS samt elimineras långsammare. Metadon ger lägre grad av eufori (effekten sätter in långsammare) och ger lindrigare abstinens.

1. **Varför har heroin en större beroendepotential än morfin? (1p)**

Mer fettlösligt, penetrerar BBB lättare.

1. **Ange kortfattat varför i.v. givna loopdiuretika är användbart vid behandling av akut lungödem. (2p)**

Man får en omedelbar dilatation av kapacitanskärl och en relativ omfördelning av ”poolat” blod från lungan till de stora venerna. Den ökade diuresen bidrar också till avlastningen.

1. **Ange kortfattat verkningsmekanismen (VM) för tiaziders diuretiska effekt. (2p)**

Hämmar Na-/Cl--cotransport i första delen av distala tubuli, joner stannar i tubuli och håller kvar vatten 🡪 diures. Minskar även Ca2+-utsöndring. Dilaterar resistanskärl (efter dagar-veckor).

* Biverkningar: elektrolytrubbningar, hypovolemi, risk för gikt (använder samma transporter som urat för utsöndring i tubuli).

1. **Beskriv kortfattat VM för loopdiuretika i njuren samt ange en kliniskt viktig extrarenal effekt av dessa LM. (2p)**

Hämmar Na-/K+/2 Cl--cotransport i tjocka ascenderande delen av Henles slynga. De är mycket potenta. De dilaterar även venösa kapacitanskärl, en effekt som kommer mycket snabbt.

* Biverkningar: elektrolytrubbningar, hypovolemi/hypotoni.

1. **Hur förändras Ca2+-nivåer i blod vid behandling med tiaziddiuretika resp. loopdiuretika? (2p)**

Loopdiuretika minskar och tiaziddiuretika ökar Ca2+-nivåerna i blodet.

1. **Varför förlorar man mycket kalium vid behandling med tiaziddiuretika? (2p)**

Mer Na+ kvar i samlingsröret leder till ökat Na+/K+-utbyte. Dessutom sköljs gradienten bort av den kraftiga diuresen.

1. **Med tanke på VM, vilken grupp av typ 2-diabetiker är generellt lämpliga för behandling med sulfonureider och varför? (2p)**

Tidig DM typ 2. Funktionella β-celler krävs för att de ska kunna öka insulinfrisättningen.

1. **Vilken är den vanligaste/allvarligaste komplikationen vid insulinbehandling? (1p)**

Hypoglykemi.

1. **Vilken kombinationsbehandling rekommenderas när monoterapi med metformin inte längre ger en tillräcklig blodglukoskontroll? (2p)**

Sulfonylurea eller insulin.

1. **Hur fungerar kaliumsparande diuretika? Vilka biverkningar kan de ha?**

* Aldosteronreceptorantagonister, ger färre Na+/K+-kanaler i distala tubuli och samlingsrör.
  + Biverkningar: kan ge hormonpåverkan (impotens, gynekomasti, menstruationsstörningar)
* Jonbyteshämmare – hämmar Na+/K+-utbytet i distala tubuli och samlingsrör.

1. **Hur fungerar osmotiskt verksamma diuretika och när ges de?**

Mannitol är ett osmotiskt aktivt diuretikum. Det filtreras fritt i glomeruli men återabsorberas ej, och håller därmed kvar vatten, vilket ger ökad urinmängd. Kan bara ges intravenöst, och används ex vid hjärnödem för att få ut vätska.

1. **Hur fungerar lipashämmare vid behandling av fetma?**

Hämmar det lipas som spjälkar triglycerider i tarmen. Sänker fettabsorptionen så att 30 % av fett går ut i avföringen. Bör kombineras med fettsnål kost. LM absorberas inte utan verkar lokalt i tarmen.

1. **Ange tre sympatolytiska blodtryckssänkande LM, deras VM och biverkningar.**

* Centralt verkande:
  + Clonidin (α2-agonist). Stimulerar α2-receptorer i hjärnstam och periferi, vilket dämpar NA-transmissionen. Kan ge muntorrhet och sedering.
  + Methyldopa: går in i synteskedjan för NA och ger metyl-NA, en ren α2-agonist. Har effekter som clonidin.
* α-receptorblockare:
  + Doxazosin (α1-antagonist): ger vasodilatation och därmed sänkning av perifer resistens. Kan ge yrsel, huvudvärk, ortostatism.

1. **Varför bör man vara försiktig med betablockerare vid diabetes?**

Vid hypoglykemi aktiveras sympaticus och ger glykogenolys via β2-receptorer. Detta kan hindras av betablockerare. Dessutom minskas varningssignaler om hypoglykemi genom att skakning, hjärtklappning och svettning minskas.

1. **Varför ses ett rebound-fenomen vid hastigt utsättande av betablockerare?**

Vid användning av betablockerare syntetiseras fler β-receptorer för att försöka kompensera (de blir möjligen även känsligare).

1. **Ge exempel på betablockerare.**

* Propanolol: icke-selektiv
* Metoprolol: selektiv β1-antagonist
* Labetalol: Racemat (blandning av isomerer). Innehåller:
  + En oselektiv β-antagonist
  + En partiell β2-antagonist
  + En α1-antagonist

1. **Ge exempel på tillstånd där man ska vara försiktig med betablockerare.**

* Astma Icke-kompenserad hjärtinsufficiens
* AV-block II-III Kardiogen chock
* Diabetes

1. **Vilka diuretika använder man främst vid hypertoni och vilka verkningsmekanismer vill man åt?**

* Tiazider, ex hydroklortiazid
  + Diures
  + Dilatation av perifera resistenskärl

1. **Vilken är verkningsmekanismen hos kalciumflödeshämmare? Vilka biverkningar förekommer ofta? Vad finns det för kontraindikationer?**

* Verkningsmekanism: De ger vasodilatation genom att blockera Ca2+-kanaler av L-typ i glatt muskulatur. Ger även effekt på hjärtat.
* Biverkningar: Kan ge excessiv vasodilatation:
  + Hypotension
  + Flush
  + Perifera ödem, ofta vid ankeln
  + Bradykardi (vid problem med SA-, AV-knutan)
* Kontraindikationer:
  + Okompenserad hjärtinsufficiens
  + Betablockerare som inte är kärlselektiva

1. **Ge exempel på kalciumflödeshämmare. Ange vilken selektivitet de har.**

* Verapamil: Hjärtselektiv, dvs. mer effekt på hjärta än kärl. Hjärtfrekvens och slagvolym sänks, ger minskad CO. Även viss effekt på perifer resistens.
* Diltiazem: Mellanselektiv. Sänker både CO och TPR.
* Nifedipin: Kärlselektiv, påverkar inte hjärtat. Ger effektiv sänkning av TPR.

1. **Vad är verkningsmekanismen hos ACE-hämmare?**

ACE-hämmare binder/blockerar ACE – angiotensin converting enzyme – som är det hastighetsreglerande steget i syntesen av angiotensin II. Lägre halter AT-II ger:

* Minskad TPR
* Minskade mängder aldosteron – minskad vätskeretention

1. **Nämn tre kontraindikationer för ACE-hämmare.**

* Graviditet (teratogena)
* Bilateral njurartärstenos
* Angioödem vid tidigare behandling med ACE-hämmare

1. **Ge ett ex på en angiotensin II-hämmare och ange en fördel gentemot ACE-hämmare.**

Losartan. Har i praktiken samma effekt som ACE-hämmare men ger inte risk för rethosta, eftersom bradykinin inte påverkas.

1. **Vilka kombinationsbehandlingar är vanliga vid hypertoni?**

* Β-blockerare + kalciumflödeshämmare
* ACE-hämmare + kalciumflödeshämmare
* ACE-hämmare + diuretika
* (β-blockerare + diuretika) ökar risken för diabetes något.

1. **Hur indelas hjärtsvikt enligt New York Heart Association-systemet (NYHA) och vilka kombinationsbehandlingar rekommenderas?**

* I – nedsatt hjärtfunktion utan symptom.
  + ACE-hämmare
* II – Lätt hjärtsikt med andfåddhet och trötthet endast vid uttalad fysisk aktivitet.
  + ACE-hämmare, betablockerare, ev loopdiuretika
* III – Måttlig hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet vid lätt till måttlig fysisk aktivitet. Klassen delas upp i IIIa och IIIb beroende på om patienten klarar av att gå > 200 m på plan mark utan besvär eller inte.
  + Som ovan + spironolakton, ev digitalis, ev nitrater
* IV – svår hjärtsvikt med andfåddhet och trötthet redan i vila. Symptomökning vid minsta ansträngning. Patienten är oftast sängbunden.
  + Som ovan + ev tiazider, ev dopamin/dobutamin, hjärttransplantation.

1. **Vid hjärtsvikt är preload och afterload viktiga faktorer. Hur definieras de och vilka faktorer styrs de av? Vilka typer av LM används för att minska preload resp. afterload.**

* Preload – End diastolic volume: dvs. fyllnadsgraden inför den systoliska kontraktionen. Styrs av blodvolym och venös tonus.
  + Läkemedel som minskar preload: diuretika (minskar blodvolym), nitroglycerin (vidgar vener)
* Afterload: det motstånd som hjärtat arbetar mot. Beror på den totala perifera resistansen (TPR).
  + Läkemedel som minskar afterload: ACE-hämmare, betablockerare, kalciumflödeshämmare, tiaziddiuretika.

1. **Beskriv den onda cirkeln som uppstår vid hjärtsvikt, där den minskade pumpförmågan sätter igång mekanismer som förvärrar sjukdomen.**

* RAAS aktiveras: Njuren tolkar minskat blodflöde som hypovolemi. Detta aktiverar renin-angiotensinsystemet. AT-II ger vasokonstriktion vilket ger ökad afterload. Aldosteron ger vätskeretention vilket ger ökad preload.
* Sympaticus aktiveras: Baroreceptorer i aorta känner av minskad CO. Detta ger ökad nervaktivitet: vasokonstriktion ger ökad afterload. Ökad hjärtfrekvens. Sympaticus aktiverar även RAAS.

1. **Vilka olika fysiologiska faktorer försöker man påverka vid farmakologisk hjärtsviktsbehandling? Vilken är den viktigaste?**

* Afterload – viktigast!
* Preload
* Kompensatorisk RAAS-aktivering
* Inotropi
* Kronotropi

1. **Vilka är de verkningsmekanismer som man eftersträvar vid behandling av hjärtsvikt med ACE-hämmare? Ge ex på preparat som används. Hur doseras de jmf med vid hypertoni?**

* Minskad afterload: AT-II minskar vilket ger minskad vasokonstriktion.
* Minskad preload: aldosteron minskar vilket minskar blodvolymen.

EX: Enalapril, kaptopril. 4x högre dos ges vid hjärtsvikt, vilket ger ökade biverkningar.

1. **Vilken behandling ges vid akut hjärtsvikt-lungödem?**

* Halvsittande läge
* Syrgas
* Loopdiuretikum intravenöst
* Morfin intravenöst
* Ev nitroglycerin intravenöst
* (ev digitalis vid förmaksflimmer)

1. **Vad är spironolakton och vad bör man tänka på när man sätter in det?**

En aldosteronreceptorblockare. Man måste hålla koll på K+-värdena så att de inte stiger för mycket.

1. **Vilken är den intracellulära effekt som gör att glukokortikoider dämpar inflammation?**

Glukokortikoider (med sin receptor) binder till och hämmar den transkriptionsfaktor (NF-kappa-B) som är viktigast för syntesen av cytokiner. Uppreglerar även transkription av antiinflammatoriska faktorer (ex annexin-1). Effekten kommer efter ett par timmar.

1. **Ischemi vid angina pectoris beror på tillgång och efterfrågan av syre. Vilka faktorer avgör tillgången på syre i kranskärlen, och vilka faktorer avgör efterfrågan?**

* Tillgång på syre:
  + Längden på diastole (då hjärtat perfunderas)
  + Metabola faktorer: sänkt O2 gör att vasodilatorer frisätts
  + Nervös kontroll: α1 ger vasokonstriktion, β2 ger vasodilatation
  + Endotelfaktorer: NO ger vasodilatation (nedsatt vid ateroskleros), endothelin ger vasokonstriktion
* Efterfrågan på syre:
  + Hjärtfrekvens
  + Kontraktilitet
  + Preload
  + Afterload

1. **Vilka punkter ingår i behandlingsstrategin vid stabil angina pectoris?**

* Anfallskupering: patienten ska erbjudas nitroglycerin
* Anfallsprofylax: betablockare, kalciumflödeshämmare
* Infarktprofylax:
* Behandla riskfaktorer: rökning, hypertoni, hyperlipidemi, DM
* Ev koronarintervention: ballongvidgning/bypass

1. **Vilken effekt har nitrater intracellulärt, och vad är deras hemodynamiska effekter?**

Nitrater avger NO, som höjer cGMP i glattmuskelcellerna i kärlet, vilket ger relaxation. Hemodynamiska effekter:

* Dilatation av kapacitanskärl. Den huvudsakliga effekten. Detta ger minskad preload och därmed mindre arbete i systole.
* Dilatation av kransartärer och kollateraler: ger ökad syretillförsel
* Dilatation av perifera resistenskärl: minskar afterload, vilket ger mindre arbete i systole.

1. **Vilka biverkningar kan nitrater ha? Vilka LM ska de aldrig kombineras med, varför?**

Kan ge hypotension, takykardi och huvudvärk. Störst risk för besvär de första veckorna. Nitrater ska aldrig kombineras med sildenafil (viagra), eftersom båda höjer cGMP i cellen = risk för blodtrycksfall och cirkulatorisk kollaps.

Sildenafil är en fosfodiesterashämmare som hämmar nedbrytning av cGMP och nitrater stimulerar guanylatcyklas och produktion av cGMP.

1. **Vilka effekter eftersträvar man när betablockare ges vid angina pectoris?**

* Ökad syretillförsel: sänkt HF ger lägre diastole och mer genomblödning
* Sänkt syrebehov: hjärtats arbete sänks genom minskad HF, minskad kontraktilitet och minskad afterload.

1. **Vilka effekter eftersträvar man när kalciumflödeshämmare ges vid angina pectoris?**

Kalciumflödeshämmare förhindrar öppnandet av kalciumkanaler av L-typ i glatta muskelceller i hjärta och kärl. Hemodynamiska effekter:

* Dilatation av kransartärer – ger mer syretillförsel
* Dilatation av perifera artärer – minskar afterload, och därmed hjärtats arbete
* Minskad kontraktilitet i myokardiet

1. **Vilka LM brukar ges som infarktprofylax? Hur mycket minskar de förekomsten av hjärtinfarkt?**

* Trombocythämmare: ASA. Hämmar cyklooxygenas och därmed syntes av TXA2, vilket ger nedsatt trombocytaggregering. Minskar risk för hjärtinfarkt med mer än 30 %.
* Statiner: ex simvastatin. Hämmar kolesterolsyntesen genom att inhibera HMG-CoA-reduktas. Minskar incidensen av hjärtinfarkt med ca 25 % hos anginapatienter med normala lipidnivåer.

1. **Vad är första behandlingen vid instabil angina?**

ASA 500 mg, för att förhindra att trombocyter aggregerar på ytan av rupterat plack. Detta minskar dödligheten med 50 %. Därefter 75 mg ASA/dag.

1. **Vilka LM kan ges för trombolys i samband med hjärtinfarkt? När är trombolys kontraindikerat?**

* Streptokinas: aktiverar plasminogen indirekt. (exogent – från bakterie - allergen)
* Altepas: tPA – tissue plasminogen activator (endogen)

Kontraindikerat vid: pågående allvarlig blödning, tidigare hjärnblödning, operation/trauma senaste 10 dygnen, kraftig hypertoni

1. **Två huvudgrupper av preparat används idag för behandling av astma, vilka?**

* Luftrörsvidgare: β2-agonister, antikolinergika, teofyllin
* Inflammationsdämpande: steroider

1. **Beskriv behandlingstrappan för astma.**

* Steg 1: kortverkande β2-agonist vid behov.
* Steg 2: som ovan + steroid
* Steg 3: ovanstående + långverkande β2-agonist
* Steg 4: ovanstående + ev leukotrienantagonist
* Steg 5: ovanstående + tillägg av p.o. steroider och/eller anti-IgE
* Antikolinergika kan adderas, ffa vid de senare stegen.

1. **Vilka positiva effekter kan statiner ha utöver sänkning av LDL?**

* Minskar proliferation av glattmuskelceller i kärlväggen
* Antiinflammatorisk effekt
* Antitrombotisk effekt
* Antioxidativ effekt
* Ökar reparationsförmåga hos kärlendotel

1. **Hur fungerar resiner? Ge exempel på preparatnamn.**

Resiner hämmar gallsyraabsorptionen i tarmen. Detta ger minskad absorption av exogent kolesterol, och ökad metabolisering av endogent. En ökad clearance av LDL ses, genom att fler LDL-receptorer bildas. EX: Kolestyramin, Kolestipol.

1. **Hur fungerar nikotinsyra?**

Nikotinsyra hämmar triglyceridsekretionen från fettväv vilket minskar leverns syntes av VLDL. Triglycerider sänks med 20-80 %. Kan bromsa aterosklerosprogress och reducera mortalitet.

1. **Vilka effekter har tillsats av adrenalin till lokalanestetika?**

* Mindre LM behövs
* Förlängd duration av lokalanestetika.
* Fördjupad blockad.
* Minskad toxicitet
* Mindre blödning

1. **Vilka är de huvudsakliga intravenösa anestesimedlen? Vilka är deras farmakodynamiska effekter, kortfattat?**

* Thiopental: binder till subenhet på GABA-receptorn och ger ökad klorid-konduktans och förlängd inhibitorisk effekt av GABA.
* Propofol: binder också till GABA-receptorn men har troligen även effekt på bl.a. cannabinoidreceptorer.
* Ketalar: NMDA-receptorantagonist

1. **Beskriv farmakokinetiken hos lågmolekylära hepariner.**

Längre halveringstid (3-4h) och effektduration än UFH. Detta möjliggör bekvämare terapi. LMWH ges som subkutana injektioner var 12:e timme, alternativt 1 gång/dygn. Doseringen behöver inte monitoreras. Elimineras renalt.

1. **Berätta varför gravida ibland kan få problem med ökad koagulation och vilka antitrombotiska medel gravida kan ta.**

Koncentrationen av koagulationsfaktorer ökar under graviditeten samtidigt som de hämmande faktorerna minskar. Heparin och LMWH går inte över till fostret eller modersmjölken och kan därför ges till gravida och ammande.

1. **Varför ges inte ASA mot DVT?**

Har ingen effekt eftersom ASA inte påverkar koagulationsfaktorerna utan bara trombocyterna.

1. **Vilken verkningsmekanism har Klopidogrel (Plavix)?**

Blockerar irreversibelt trombocytens ADP-receptor.

1. **Vilken verkningsmekanism har GpIIb/IIIa-hämmare? Ge ett ex på preparatnamn.**

De hämmar GpIIb/IIIa-receptorn på trombocyter, som i normala fall binder fibrinogen. Detta inhiberar trombocytaggregering. EX: Abciximab.

1. **Hur verkar Metformin?**

* Reducerar blodglukos
* Reducerar leverns glukosproduktion
* Stimulerar AMP-aktiverat proteinkinas
* Ökar glukosupptag i muskel.

1. **Vad menas med ”use-dependent block” när man pratar om lokalanestetika? (2p)**

Lokalanestetika har högre affinitet för de spänningskänsliga Na+-kanaler som är aktiva eller inaktiva, än de som är vilande (det krävs en högre dos anestetika då). Därför är det bra att gnugga hudområdet precis efter att man har stuckit (för att aktivera fler Na+-kanaler).

1. **Ange verkningsmekanismerna som förklarar den kraftiga serumkolesterolsänkning man får vid kombinationsbehandling med kolestyramin och simvastatin. (2,5p)**

Simvastatin hämmar HMG-CoA-reduktas, som krävs för att tillverka endogent kolesterol, ökar även LDL-receptoruttryck. Kolestyramin (resin) påverkar gallan genom att binda den och förhindra att den återupptas. I och med att man får lägre återupptag av gallsalter (där kolesterol ingår) ökar metabolismen av endogent kolesterol och eftersom vi dessutom har högre uttryck av LDL-receptorer får vi ökad eliminering av kolesterol från blodbanan.

1. **Beskriv tre olika farmakologiska angreppspunkter inom transplantationsmedicin. (3p)**

* Antikropp mot CD3-delen av T-cellsreceptorn
* Antikropp mot IL-2-receptorn
* Komplex med immunofillin i T-celler (cyklofilin, FKBP) som hämmar aktivering av NF-AT-transkriptionsfaktor som ger IL-2.
* Hämma guaninsyntes. T- och B-celler är beroende av ett specifikt enzym för guaninsyntes, övriga celler kan producera guanin mha andra enzym. Leder till minskad DNA-syntes, minskad celldelning och hämmad proliferation.

1. **Varför fungerar lokalanestetika sämre vid infekterad/inflammerad vävnad? (2p)**

Pga. att vävnaden får ett lägre pH och LM pKa. Detta gör att minskad icke-joniserad LM finns tillgänglig att penetrera cellmembranet.

1. **ASA binder både COX-1 och COX-2 irreversibelt. Trots detta fås en trombosprofylaktisk effekt med minskad TXA2-syntes och bibehållen PGI2-syntes vid lågdos ASA. Förklara. (2p)**

Trombocyter har ingen kärna och kan därför inte nybilda COX-1 🡪 TXA2-syntes irreversibelt hämmad. COX-2 i endotelceller tros vara största källan för PGI2, ASA hämmar COX-2 irreversibelt, men COX-2 nybildas och PGI2-syntes fortsätter.

1. **Nämn minst två biverkningar vid behandling med ofraktionerat heparin/LWMH. (2p)**

Dosberoende blödningar, särskild allvarig är hjärnblödning, heparininducerad trombocytopeni (HIT), osteoporos

1. **Nämn tre egenskaper som skiljer ketamin från de övriga i.v. narkosmedlen. (1,5p)**

* Sänker inte blodtrycket
* Ingen andningsdepression
* Kraftig analgetisk effekt.

1. **Vilka farmakodynamiska egenskaper karakteriserar ett modernt narkosmedel? (2p)**

Snabbt anslag och kort duration.

1. **Fenylefrin-ögondroppar är den α1-adrenoreceptoragonist som användes på ögonlabben. Vilken effekt får man i ögat av dessa droppar? Vad är mekanismen? (2p)**

Mydriasis pga. stimulering av m.dilator.

1. **Du har just avslutat en epilepsiutredning och kommer nu att behandla patienten. Beskriv vilka viktiga aspekter du tänker på vid insättande av ett antiepileptikum. (2p)**

* Vilken typ av epilepsi rör det sig om; absenser (barn) eller fokala/generaliserade krampanfall (ungdomar/vuxna). Detta har betydelse för val av farmaka.
* Vilka andra LM tar patienten? Många antiepilektika uppvisar interaktioner med andra LM, och dessutom interindividiella variationer och behöver därför följas med plasma/serumkoncentrationer.
* Är patienten en kvinna i fertil ålder ska information ges om att LM är teratogent och att antikonception ska användas.
* Det kan vara lämpligt att kontrollera labstatus, och sedan följa upp denna, då flera farmaka kan ge påverkan. Ex kan leverstatus och blodbild påverkas av valproat, och blodbilden av karbamazepin.

1. **Alkohol kan potentiera levertoxiciteten av paracetamol. Förklara mekanismen. (2p)**

Enzymet CYP2E1 katalyserar omvandlingen av paracetamol till en reaktiv metabolit (NAPQI). Alkohol inducerar mängden CYP2E1, vilket gör att mer toxisk metabolit bildas. (majoriteten av paracetamol konjugeras med glukuronsyra)

**Tenta – 041018 – Mikrobiologi & Immunologi**

1. **En virion behöver inte innehålla andra beståndsdelar i sin struktur än:**
   1. Nukleinsyra
   2. Protein
   3. DNA och RNA
   4. Nukleinsyra och protein
   5. Lipid

D är rätt: Virioner hos nakna virus består endast av nukleinsyra-genom och proteinkapsiden. Höljebärande virus har lipider, men det finns ingen virion som bara består av nukleinsyra-genom och lipider.

1. **Oförmågan hos ett virus att infektera vissa vävnader hos en värd kan förklaras med:**
   1. Att det inte finns virusspecifika receptorer hos vävnadscellerna
   2. Att det inte finns transkriptionsfaktorer hos vävnadscellerna som behövs för viralt genuttryck
   3. Endera av ovanstående.
   4. Inget av ovanstående.

C är rätt: Förutom de specifika receptorerna som alla virus behöver för att ta sig in i värdcellen, behöver vissa virus även vävnadsspecifika transkriptionsfaktorer för deras replikation.

1. **Ett exempel på ett humant virus, som kan överföras både vertikalt och horisontellt är:**
   1. Rhinovirus
   2. Rubella virus
   3. Coronavirus
   4. Rotavirus
   5. Adenovirus

B är rätt: Rubellavirus kan överföras horisontellt via aerosol respirationssekretion och vertikalt via placentaöverföring.

1. **Ett exempel på ett humant virus som kan infektera olika arter är:**
   1. Influenzavirus typ A
   2. Mässlingsvirus
   3. Smittkopporvirus
   4. Vattkopporvirus
   5. Hepatit B-virus

A är rätt: Influenzavirus typ A infekterar inte bara människor utan även andra däggdjur och många olika fågelarter. De andra alternativen har bara människan som naturlig värd.

1. **Mässling hos små barn är en riskfaktor för att utveckla en långsam viral sjukdom:**
   1. Progressiv multifokal leukoencephalopati (PML)
   2. Systemisk skleroserande panencephalit (SSPE)
   3. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)
   4. Kuru
   5. Scrapie

B är rätt: SSPE ses oftast i tonåren och orsakas av en långvarig mässlingvirusinfektion. Incidensen av SSPE är högre hos barn som fått mässlingen innan två års ålder.

1. **De genetiska mekanismerna som ligger bakom nya pandemiska varianter av influenzavirus beskrivs bäst som:**
   1. Komplementation
   2. Mutation
   3. Rekombination
   4. Genomsegment-omsortering
   5. Fenotypblandning

D är rätt: Influenzavirus typ A genomgår konstant små genetiska förändringar i sina virulensgener (hemagglutinin och neuraminidas) genom mutationer och sporadiska större förändringar i dessa gener pga. genom-omsortering. En större förändring leder till en pandemi (global epidemi).

1. **Huvudmekanismen bakom olika genetiska HIV-varianter hos patienter är:**
   1. Rekombination
   2. Genomsegment-omsortering
   3. Mutation
   4. Komplementation.
   5. Inget av ovanstående.

C är rätt: HIV-replikation involverar två enzymer, virion-reverse-transkriptas och värd RNA-polymeras II. Inget av dessa enzym har en redigerande funktion. Därför kan spontana felinkorporeringar av nukleotider av dessa enzym kvarstå och resultatet är en hög mutationshastighet och genetisk variation. En annan mekanism som medierar genetiska förändringar hos HIV är rekombination mellan provirala DNA-molekyler.

1. **Virusinfekterade celler dödas när cytotoxiska T-celler (CTLs) känner igen virala peptider bundna till MHC-I. Herpesvirus har utvecklat flera olika mekanismer för att undvika detta. Beskriv minst tre av dessa. (3p)**

* De stör MHC-I antigenpresentation vilket påverkar igenkänning och effektorfunktion hos CD8+ CTLs. EX: HCMV, HH7, HHV8, EBV
* Inhibering av dödsreceptormedierad apoptos. EX vFLIP kodad av HHV8, kodning av lösliga TNF-receptorer av HCMV
* Inhibition av apoptos genom att koda homologer till BCL-2. EX HHV8 och EBV.
* Inhibition av apoptos genom inaktivering av p53. EX EBV, HHV8, HCMV
* Inhibition av INF-effekter. EX: EBV
* Inhibition av apoptos genom att aktivera anti-apoptotiska transduktionspathways. EX: EBV
* Latenta herpesvirus undviker immunigenkänning.

1. **Humant papillomvirus (HPV) som tillhör *papovaviridae-familjen*, och hepatit B-virus som tillhör *Hepadnaviridae-familjen* är båda dsDNA men de har några stora skillnader i replikation i målcellen. Beskriv de replikation av dsDNA generellt och beskriv karakteristika som skiljer HPV och HBV i deras replikationssteg. (4p)**

De grundläggande mekanismerna för genomreplikation och genuttryck hos virus med DNA-genom som liknar eukaryota cellers. Den stora variationen i molekylvikt hos dessa genom ger en stor skillnad i antalet protein som viruset kan koda. Generellt gäller att ju mindre virus-genom, desto mer måste viruset förlita sig på att värdcellen bidrar med funktioner som behövs viral replikation. Dessa gener hos DNA-virus kan delas in i tidiga och sena gener.

* Tidiga gener: virala gener som transkriberas innan DNA-replikationen börjar. Transkriptionsprodukten kallas tidigt mRNA och dess resulterande proteiner kallas tidiga proteiner. Deras funktion är framför allt kopplat till genomreplikation;
* Sena gener: gener som börjar transkriberas efter den initiala virala genomreplikationen. Transkriptionsprodukten kallas sent mRNA och resulterande proteiner kallas sena proteiner. Transkription av sena gener sker vanligtvis på de nyss replikerade virala DNA-genomen. De flesta av de sena proteinerna inkorporeras i ”avkomman” viruspartikeln.

Papillomviruset är små icke-höljdeklädda, ikosahedrala kapsidvirus med dubbelsträngat DNA. HPV-genomet är cirkulärt och har ca 800 baspar. HPV orsakar vårtor (6,11)och många genotyper (16,18) är associerat med cancer. HPV-replikationen kontrolleras av värdcellens transkriptionsmaskineri och styrs av differentieringen av hudens eller mukosans epitel.

HBV har en tydlig tropism för levern. Viruset är ett litet höljeklätt DNA-virus och dess genom är litet och cirkulärt, delvis dubbelsträngat DNA på ca 3200 baspar. När viruset penetrerar cellen blir det helt dubbelsträngat och förs in i kärnan. Det enda DNA-virus som replikerar sitt genom via en RNA-intermediär är hepadnavirus (hepatit B). Först transkriberar cellulärt RNA-polymeras II minussträngen av det virala genomet till +RNA-intermediär. Sen kommer ett virusspecifikt DNA-polymeras göra om det till DNA.