

# Utjecaj teratogena na prenatalni razvoj čovjeka

---

Žulj, Iva

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:040170>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Iva Žulj

**Utjecaj teratogena na prenatalni razvoj  
čovjeka**

**The effects of teratogens on prenatal human  
development**

Završni rad

Zagreb, 2021.

Ovaj rad je izrađen na Zoologijskom zavodu Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod voditeljstvom doc. dr. sc. Romane Gračan.

## **SADRŽAJ**

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Prenatalni razvoj</b> .....	1
<b>1.2. Teratogeni i njihov utjecaj na prenatalni razvoj</b> .....	1
<b>2. ALKOHOL I CIGARETE</b> .....	5
<b>2.1. UTJECAJ ALKOHOLA</b> .....	5
<b>2.1.1. Fetalni alkoholni spektar poremećaja</b> .....	5
<b>2.1.1.1. Fetalni alkoholni sindrom</b> .....	6
<b>2.1.1.2. Poveznica između fetalnog alkoholnog spektara poremećaja i epigenetskih modifikacija</b> .....	7
<b>2.2. UTJECAJ CIGARETA</b> .....	8
<b>2.2.1. Utjecaj nikotina na majčino i djetetovo zdravlje</b> .....	9
<b>2.2.2. Inhibicija retinoične kiseline nikotinom</b> .....	10
<b>2.2.3. Nikotin i razvoj kostiju</b> .....	10
<b>2.2.4. Ostali štetni sastojci cigareta i njihov utjecaj</b> .....	11
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	12
<b>4. LITERATURA</b> .....	13
<b>5. SAŽETAK</b> .....	15
<b>6. SUMMARY</b> .....	16
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	17

### **Popis korištenih kratica:**

ARBD = *alcohol-related birth defects* (urođene mane koje su posljedica konzumiranja alkohola tijekom trudnoće)

ARND = *alcohol-related neurodevelopmental disorder* (neurorazvojni poremećaji koji su posljedica konzumiranja alkohola tijekom trudnoće)

BMP = *Bone morphogenetic protein* (koštani morfogeni protein)

BSP = Bone sialoprotein (koštani sijaloprotein)

EFG = *Epidermal growth factor* (epidermalni faktor rasta)

EFGR = *Epidermal growth factor receptor* (receptor za epidermalni faktor rasta)

FAS = *fetal alcohol syndrome* (fetalni alkoholni sindrom)

FASD = *fetal alcohol syndrome disorders* (fetalni alkoholni spektar poremećaja)

FDA = *Food and Drug Administration* (Agencija za hranu i lijekove SAD-a)

FHS = *fetal hydantoin syndrome* (fetalni sindrom koji se javlja ako je fetus bio izložen fenitoinu; lijeku koji se koristi u liječenju epilepsije)

IUGR = *intrauterine growth retardation* (zaostajanje u rastu unutar maternice)

ND-PAE = *neurobehavioral disorder associated with prenatal alcohol exposure* (neurobihevioralni razvojni poremećaj koji je posljedica izloženosti ploda alkoholu u prenatalnom razdoblju)

PAHs = *Polycyclic aromatic hydrocarbons* (policiklički aromatski ugljikovodici)

TNF = *Tumor necrosis factor* (faktor nekroze tumora)

# **1. UVOD**

## **1.1. Prenatalni razvoj**

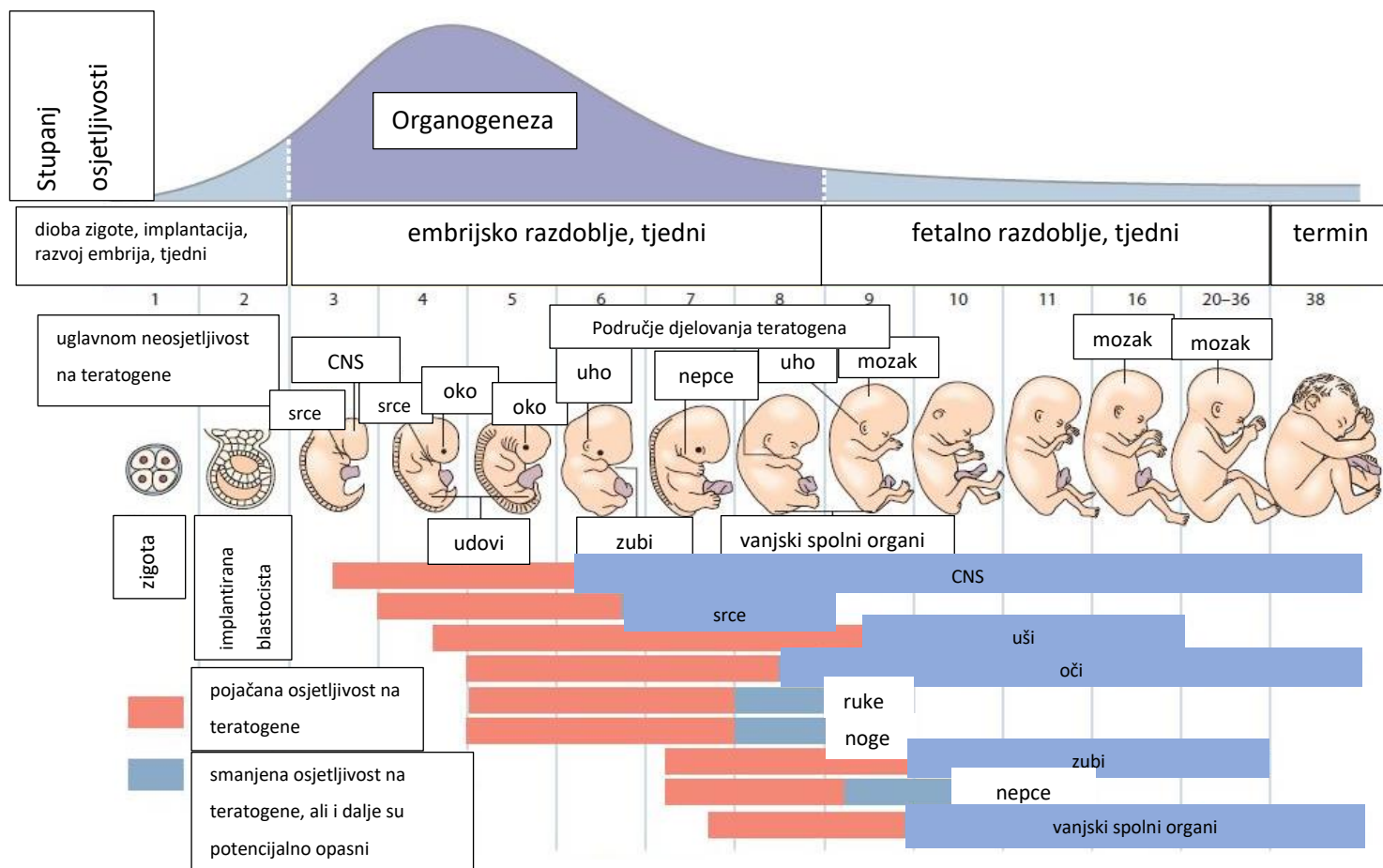
Prenatalni razvoj je period razvoja ploda od začeća do rođenja i traje oko 9 mjeseci. Prva faza je zigota i traje dva tjedna. Tijekom te faze zigota (oplođena jajna stanica) se dijeli brzim mitotičkim diobama i postaje blastocista te oko 5. dana slijedi implantacija, zatim decidualna reakcija i uspostava prvog krvotoka (uteroplacentalni optok krvi). Promjene u ovoj fazi mogu izazvati smrt. Međutim, ukoliko dođe do nekih manjih oštećenja, ona u pravilu nisu trajna jer embrionalne stanice u tom razdoblju imaju veliku sposobnost samoobnavljanja i diferencijacije (totipotentne i pluripotentne embrionalne matične stanice).

Druga faza naziva se embrio i traje od 2. do 8. tjedna. Ovo je razdoblje najveće osjetljivosti na teratogene. Tijekom ove faze odvija se organogeneza, tj. pojava i razvoj tkiva i organa, stoga izlaganje štetnim tvarima može dovesti do najvećih strukturnih pogrešaka, a time i do pobačaja.

Treća, posljednja faza je fetus tijekom koje dolazi do daljnjeg razvoja i sazrijevanja formiranih organa. Traje od 8. tjedna sve do rođenja. Izloženost teratogenima u ovom razdoblju očituje se u promjeni veličine fetusa, veličine pojedinih organa te u njihovom funkcioniranju [13].

## **1.2. Teratogeni i njihov utjecaj na prenatalni razvoj**

Teratogeni su vanjski agensi koji uzrokuju abnormalnosti u razvoju embrija ili fetusa ako je trudnica izložena njihovom djelovanju. Kakve će biti posljedice, ovisi o periodu i dužini izlaganja, koncentraciji pojedinog teratogena te genetskoj predispoziciji. Također, mogu dovesti do razvoja kongenitalnih poremećaja, izazvati preuranjene trudove ili spontani pobačaj te tako negativno utjecati na očuvanje trudnoće. Kongenitalni poremećaji su poremećaji u funkciji ili strukturi organa koji su prisutni od rođenja [17]. Utjecaj teratogena različit je ovisno o fazi izlaganja tijekom tog razdoblja (slika 1).



**Slika 1. Teratogeni i vrijeme njihovog učinka na prenatalni razvoj.** Opasnost od pojave strukturnih oštećenja uzrokovanih djelovanjem teratogena je najveća u prvom tromjesečju. Period organogeneze (crvena boja) traje oko 6 tjedana. Kasniji učinci teratogena (plavo-zelena boja) javljaju se uglavnom u periodu fetalnog razvoja i umjesto strukturnih oštećenja, veća je vjerojatnost da će posljedica biti zakržljali rast ili disfunkcija pojedinog organa. (Preuzeto i prilagođeno prema: <https://expectingparent.weebly.com/fertility--pregnancy.html>.)

Teratogeni su podijeljeni u četiri skupine: fizikalni agensi (zračenja, uzročnici hipertermije), metabolička stanja majke, lijekovi i kemikalije te infekcije [10, 18]. Polovicom 20. stoljeća identificiran je prvi teratogen. Radi se o virusu rubeole kojim su se zarazile trudnice, a njihova novorođenčad rađala se sa srčanim malformacijama, kataraktom ili gluhoćom. Ipak, teratologija, kao znanost koja se bavi uzrocima, razvojem, opisivanjem i klasifikacijom urođenih malformacija, počela se naglo razvijati nakon tzv. talidomidske katastrofe. Talidomid

se koristio kao sedativ i lijek protiv mučnine. Bio je lako dostupan jer se mogao nabaviti bez recepta, pa je tako postao jedan od najprodavanijih sedativa. Novorođenčad trudnica koje su ga koristile imala je brojne malformacije unutarnjih organa i ekstremitete skraćenih kostiju te je tako oboljelo oko 20 000 djece. Primjeri do sada identificiranih teratogena vidljivi su u tablici 1 [1, 15].

**Tablica 1.** Primjeri do sada identificiranih teratogena i kongenitalni poremećaji koje uzrokuju. (Preuzeto i prilagođeno prema:

<http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/humandev/2005/HD19/TeratogensSyllabus.pdf>.)

<b>Teratogeni</b>	<b>Kongenitalni poremećaji</b>
<b>Androgeni agensi</b>	
<b>etisteron</b>	različiti stupnjevi maskulinizacije ženskih fetusa: genitalije s muškim i ženskim obilježjima nastale labijalnom fuzijom i klitorijalnom hipertrofijom
<b>noretisteron</b>	
<b>testosteron</b>	
<b>Lijekovi i kemikalije</b>	
<b>alkohol</b>	FAS, IUGR, mentalna retardacija, mikrocefalija, anomalije oka, abnormalnosti zglobova, kratke vjeđne pukotine
<b>Aminopterin</b>	abnormalnosti kostiju, IUGR, malformacije središnjeg živčanog sustava, meroancefalija (nedostaje velik dio mozga)
<b>Busulfan</b>	zakržljao rast, abnormalnosti kostiju, zamućenje rožnice, rascijepljeno nepce, hipoplazija različitih organa
<b>Fenitoin (Dilantin)</b>	FHS, IUGR, mikrocefalija, mentalna retardacija, trigonocefalija, unutrašnji epikantalni nabori, falagalna hipoplazija
<b>litijev karbonat</b>	različite malformacije i to uglavnom srca i većih krvnih žila
<b>Metotreksat</b>	višestruke malformacije, posebice kosti lica, lubanje, udova i kralježnice
<b>povećane količine retinoične kiseline</b>	abnormalnosti lica, defekti neuralne cijevi, <i>spina bifida cystica</i>
<b>tetraciklini</b>	hipoplazija zubne cakline
<b>Trimetadion</b>	zakašnjeli razvoj, obrve V-oblika, nisko postavljene uši, rascijepljene usne,
<b>Infektivni agensi</b>	
<b><i>Citomegalovirus</i></b>	mikrocefalija, hidrocefalija, mikroftalmija, mikrogirija, mentalna retardacija, cerebralne kalcifikacije
<b><i>Herpes simplex</i></b>	Mikrocefalija, mikroftalmija, displazija mrežnice



<b>Teratogeni</b>	<b>Kongenitalni poremećaji</b>
<i>Rubella virus</i>	katarakta, glaukom, korioretinitis, gluhoća, mikroftalmija, srčane mane
<i>Varicella-zoster virus</i>	ožiljci na koži, mišićna atrofija, mentalna retardacija
<i>Venezuelan equine encephalitis virus</i>	katarakta, oštećenje mozga
<i>Toxoplasma gondii</i>	mikrocefalija, mentalna retardacija, mikroftalmija, hidrocefalija, korioretinitis, cerebralne kalcifikacije
<i>Treponema pallidum</i>	hidrocefalus, gluhoća, mentalna retardacija, abnormalnosti zubi i kostiju
<b>visoke razine ionizirajućeg zračenja</b>	mikrocefalija, mentalna retardacija, malformacije kostiju

Iz etičkih razloga ispitivanja na ljudima nisu dozvoljena, stoga, da bi se uočio teratogeni utjecaj neke tvari, provode se istraživanja u kojima se prate pojedinačni učinci tih tvari na trudnice. Međutim, rezultati takvih studija dostupni su tek nekoliko godina nakon što je proizvod prisutan na tržištu, pa se pokusi teratoloških istraživanja provode većinom na glodavcima. Rezultati su brzo gotovi, ali, nedostatak je da ponekad, zbog relevantnosti korištene doze i razlika u reakcijama organizma, dobiveni rezultati ne odgovaraju onima u ljudskom organizmu (npr. glodavci su bili otporni na talidomid) [1].

Osim već navedenih teratogena, treba napomenuti da teratogeno izlaganje može biti i prethodno kronično ili fizičko stanje majke poput pothranjenosti, dijabetesa, poremećaja rada štitnjače, pretilosti. Primjerice, postoje podaci o potencijalnoj povezanosti pretilosti trudnica i slabije razvijenog živčanog sustava, urođenih mana, makrosomije [1].

## 2. ALKOHOL I CIGARETE

Prema podacima „Europske zdravstvene ankete u Hrvatskoj 2014.-2015.“, koju je proveo Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatska se nalazi na petom mjestu po učestalosti svakodnevnog pušenja uspoređujući s ostalim zemljama članicama Europske unije. Najveći udio muških pušača je u dobi od 35 do 44 godine, a ženskih u dobi od 45 do 55 godina. Muškarci svakodnevno više puše u odnosu na žene u svim dobnim skupinama.

Podaci iz istog istraživanja pokazali su da značajno više muškaraca konzumira alkohol u odnosu na žene. Prema postotku onih koji izjavljuju da piju zbog nošenja s problemima i radi zdravlja Hrvatska je iznad prosjeka zemalja sudionica u istraživanju. Udio žena koje konzumiraju alkohol rijetko ili nikada podjednako je visok u svim dobnim skupinama, a najmanje ih konzumira alkohol u dobi od 65 do 74 godine (79,3%). Najviše žena koje svakodnevno piju alkohol je u dobnoj skupini 75 i više godina (7,9%), dok ih je najmanje u dobi od 15 do 24 godine (0,4%) [11].

### 2.1. UTJECAJ ALKOHOLA

#### 2.1.1. Fetalni alkoholni spektar poremećaja

Alkohol iz majčine krvi dopijeva preko posteljice u krvotok djeteta. Fetalni alkoholni spektar poremećaja je skupni naziv za sve poremećaje koji se javljaju kod djece čija je majka konzumirala alkohol za vrijeme trudnoće. To uključuje: FAS (fetalni alkoholni sindrom), ARND (neurorazvojni poremećaji koji su posljedica konzumiranja alkohola tijekom trudnoće), ARBD (urođene mane koje su posljedica konzumiranja alkohola tijekom trudnoće) i ND-PAE (engl. neurobihevioralni razvojni poremećaj koji je posljedica izloženosti ploda alkoholu u prenatalnom razdoblju). Problemi mogu biti fizički ili psihički, a često je prisutna kombinacija jednog i drugog (tablica 2) [8].

**Tablica 2.** Fizičke i psihičke poteškoće koje se javljaju kod djece koja imaju neke od poremećaja iz FASD skupine. (Preuzeto i prilagođeno prema: <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html>.)

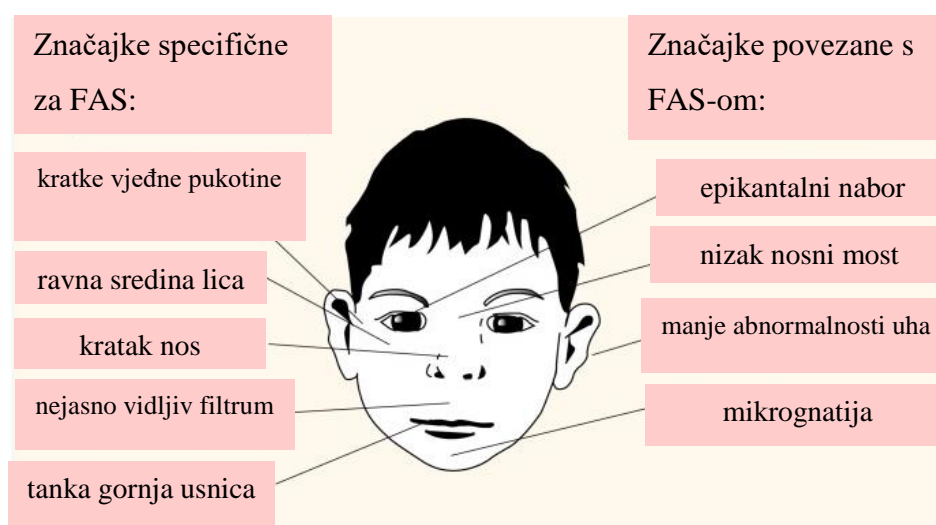
Fizičke poteškoće	Psihičke poteškoće
slaba koordinacija	hiperaktivno ponašanje
mala tjelesna težina	slaba koncentracija
problemi s vidom i sluhom	slabo pamćenje
problemi sa srcem, bubrezima i kostima	poteškoće u učenju
niži od normalne prosječne visine	intelektualne poteškoće ili nizak IQ
mala glava	loše sposobnosti shvaćanja i prosuđivanja

Fizičke poteškoće	Psihicke poteškoće
abnormalnosti lica poput filtruma (nabor iznad gornje usne)	zakašnjeli razvoj govora

Ne postoje testovi specifični za ove poremećaje, pa se za njihovu dijagnozu promatra izgled lica, visina i težina uz potvrdu da je majka konzumirala alkohol. FASD-ovi poremećaji traju čitav život i ne postoji lijek za njih, ali se pokazalo da se ranim uočavanjem i započinjanjem terapije mogu smanjiti posljedice. Također, određeni lijekovi mogu ublažiti pojedine simptome. Isto tako bilo bi dobro da takve osobe žive u stabilnoj zajednici koja im pruža pažnju, u kojoj nema nasilja i da su uključene u poseban oblik nastave [8].

### 2.1.1.1. Fetalni alkoholni sindrom

FAS je najzastupljeniji poremećaj iz FASD skupine. Najviše pogađa središnji živčani sustav te su prisutne abnormalnosti u rastu. Osobe koje imaju FAS mogu imati poteškoća u učenju, pamćenju, koncentraciji, komunikaciji, oslabljen vid ili sluh. Moguća je i kombinacija tih problema. Također, osobe s ovim sindromom imaju karakterističan izgled lica (slika 2) [5, 8].



**Slika 2.** Na lijevoj strani prikazane su karakteristike po kojima se sa sigurnošću može zaključiti da osoba ima FAS. Na desnoj strani prikazane su karakteristike koje su povezane s FAS-om, ali nisu nužno znak da osoba ima FAS. (Preuzeto i prilagođeno prema: Larkby i Day, 1997.)

Unatoč ovim značajkama koje su karakteristične za osobe koje imaju FAS, FAS nije uvijek lako dijagnosticirati. Te značajke mijenjaju se s godinama. U dobi do dvije godine, teško je otkriti poremećaje u radu središnjeg živčanog sustava, a abnormalnosti lica nisu još jasno

vidljive. Tijekom puberteta dolazi do naglog rasta, pa se niži rast slabije uočava, a i samo lice se produljuje i širi, pa to dodatno otežava postavljanje dijagnoze kod adolescenata i odraslih [8].

#### **2.1.1.2. Poveznica između fetalnog alkoholnog spektara poremećaja i epigenetskih modifikacija**

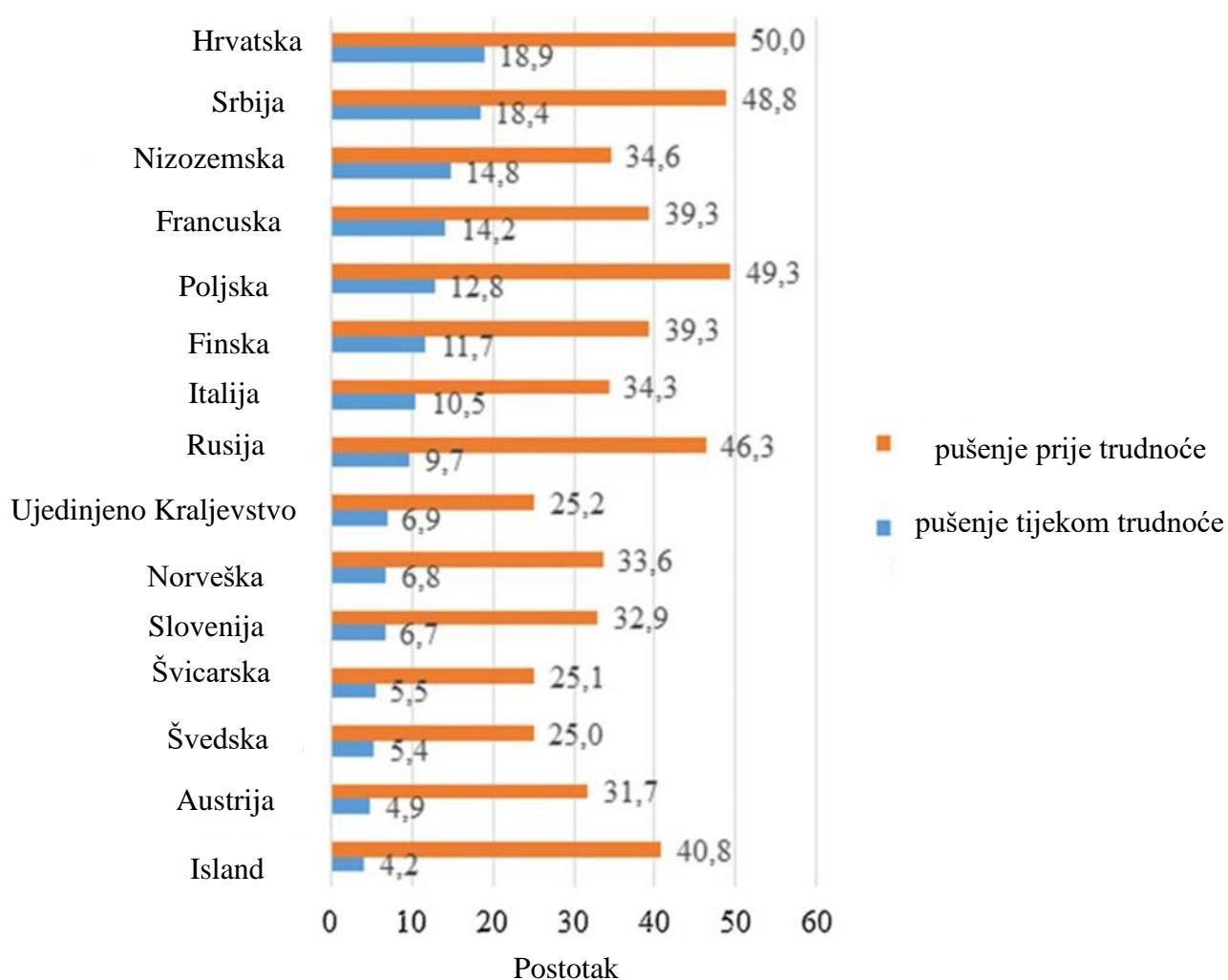
Epigenetske modifikacije su promjene u ekspresiji gena nastale: metilacijom DNA, posttranslacijskom modifikacijom histona ili interakcijom nekodirajuće RNA sa proteinima važnim za transkripciju i translaciju. Modifikacije kojima se smanjuje kondenziranost kromatina pojačavaju ekspresiju pojedinih gena, dok modifikacije kojima se kondenziranost pojačava, smanjuju ekspresiju određenih gena [6].

Prenatalno izlaganje alkoholu može uzrokovati pojavu epigenetskih modifikacija koje su povezane s razvojem abnormalnosti karakterističnih za FASD. Štetni učinci alkohola najviše se manifestiraju tijekom 2. faze prenatalnog razvoja kada se odvija organogeneza. Najčešća modifikacija je povećana metilacija DNA koja nastaje kao posljedica djelovanja alkohola na metionin-homocisteinski ciklus [4].

Ovaj ciklus ključan je za stvaranje metilnih skupina koje se koriste u epigenetskim mehanizmima, a uključuje pretvorbu metionina u S-adenozil-metionin s naknadnim stvaranjem homocisteina i regeneraciju metionina kroz metilaciju homocisteina. Kolin je zasićeni kvaterni amin, važan kao donor metilne skupine, ujedno važan za razvoj mozga i ključna komponenta metionin-homocistein ciklusa. Zbog povećane količine alkohola, smanjena je količina kolina koji je u ovom ciklusu donor metilne skupine. Istraživanja su pokazala da dodatak kolina kod trudnica koje konzumiraju alkohol može ublažiti štetan učinak izloženosti alkoholu kao što su smanjena porođajna težina, kašnjenja u otvaranju oka i izbijanja sjekutića te kasnije probleme u učenju i pamćenju [4, 9].

## 2.2. UTJECAJ CIGARETA

Paljenjem cigarete oslobađa se 7000 kemikalija od kojih je najmanje 69 kancerogeno što pušenje čini štetnim i za majku i za dijete. Primjerice to su: butadieni, uretan, kadmij, N-nitrozamini, PAH-ovi (policiklički aromatski ugljikovodici). Unatoč tome, postotak trudnica koje puše za vrijeme trudnoće i nakon poroda je poprilično visok. Prema podacima istraživanja iz 2014. godine, u Hrvatskoj je taj postotak bio najveći u odnosu na ostale europske zemlje (slika 3). Noviji podaci pokazuju da se na svjetskoj razini taj postotak smanjuje, ali je još uvijek relativno visok i iznosi 10,4% za 2019. godinu [3, 12, 14].

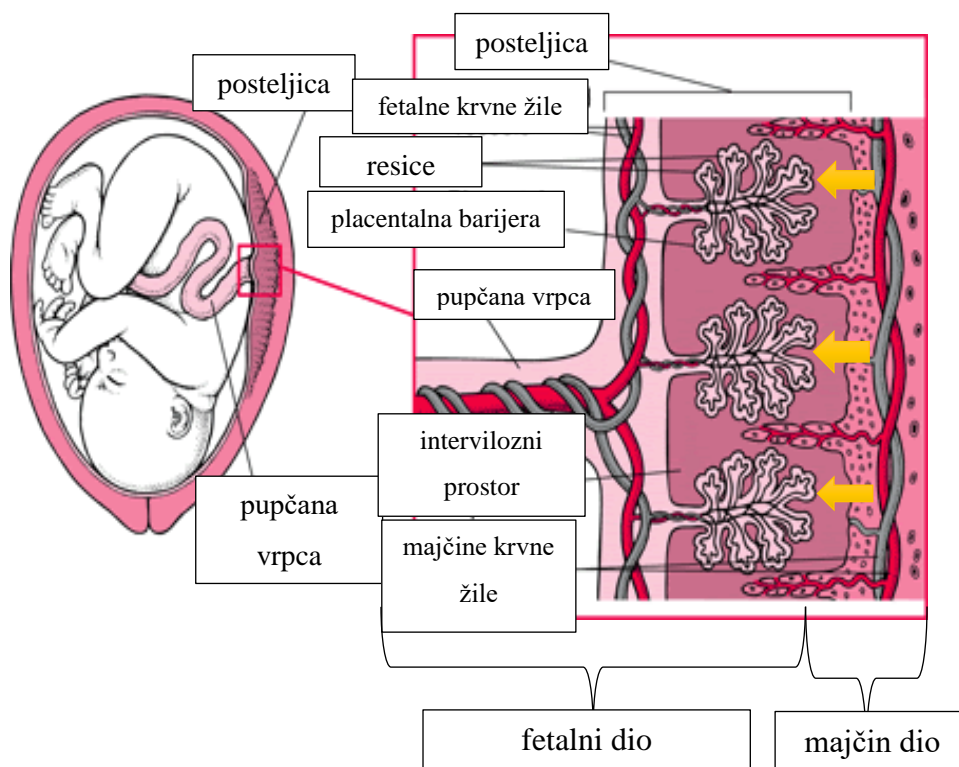


**Slika 3.** Statistički podaci iz 2014. godine za odabrane europske zemlje koji prikazuju postotak žena koje su pušile prije (narančasta boja) i tijekom trudnoće (plava boja). Ukupan broj žena koje su sudjelovale je 8344. (Preuzeto i prilagođeno prema: Smedberg i sur., 2014.)

### 2.2.1. Utjecaj nikotina na majčino i djetetovo zdravlje

Nikotin je biljni alkaloid iz biljke duhana koji djeluje kao adiktivni stimulans na središnji živčani sustav. Vežanjem nikotina na pojedine nikotinske acetilkolinergične receptore (nAChRs), oslobađaju se neurotransmiteri poput acetilkolina, beta-endorfina, dopamina i norepinefrina zbog čega dolazi do periferne vazokonstrikcije, tahikardije i povećanja krvnog tlaka [16].

Nikotin prolazi placentalnu barijeru, a njegova koncentracija u krvi fetusa može biti čak 15% viša od one u majčinom krvotoku, a u amnionskoj tekućini 88% viša u odnosu na koncentraciju u majčinoj citoplazmi. Pretpostavlja se da je nikotin glavni uzročnik promjena u građi i funkciji posteljice (slika 4). Primjer takve promjene je kalcifikacija posteljice što može rezultirati nekrozom i fibrozom njezinog tkiva te smanjenjem promjera korionskih resica. Ako je smanjen promjer korionskih resica, onda je smanjena i dostupnost hranjivih tvari za fetus. Općenito se smanji težina posteljice te je povećan otpor prolaska krvi kroz pupčanu arteriju. To sve povećava rizik od preranog porođaja, spontanog pobačaja i mrtvorodenosti [2, 7].



**Slika 4.** Građa posteljice. Posteljica se sastoji od dva dijela: fetalni dio (resičasti korion) i majčin dio (decidua basalis). Žute strelice označavaju smjer difuzije tvari iz majčinog krvotoka kroz placentalnu barijeru u fetalni krvotok. Na taj način difundira i nikotin. (Preuzeto i prilagođeno prema: <https://www.quora.com/How-does-maternal-smoking-while-pregnant-affect-the-babys-DNA>.)

Nadalje, funkcionalni nAChR-ovi prisutni su već na početku razvoja živčanog sustava, pa njihova aktivacija (vezanjem nikotina) u tom razdoblju dovodi do apoptoze i nepravilnosti u mitozu pojedinih stanica. Ovi receptori nalaze se u mozgu i plućima, pa vezanje nikotina ometa normalno oslobađanje neurotransmitera uslijed čega se javljaju abnormalnosti u razvoju živčanog sustava. Također, treba napomenuti da se nikotin nakuplja u majčinom mlijeku, pa i na taj način dijete može biti izloženo djelovanju nikotina [7].

### **2.2.2. Inhibicija retinoične kiseline nikotinom**

Stanična komunikacija ima važnu ulogu u embrionalnom razvoju. Signalizacijski putevi u kojima sudjeluje retinoična kiselina su vjerojatno i putevi kojima bi nikotin mogao utjecati na staničnu diferencijaciju i uzrokovati morfološke abnormalnosti ljudskog fetusa.

Nikotin je u izravnoj interakciji s proteinom CYP26A1 koji regulira razinu retinoične kiseline. Retinoična kiselina je između ostalog važna za razvoj središnjeg živčanog sustava, razvoj udova, pluća, formiranje anteriorno - posteriorne osi tijela, hematopoezu. Utvrđeno je da je kod trudnica koje su pasivni pušači, smanjena ekspresija gena koji kodira za ovaj protein, zbog čega dolazi do nakupljanja retinoične kiseline u posteljici i pupkovini. To dovodi do pojave različitih deformacija embrija, poput abnormalnosti u razvoju leđne moždine, malog mozga i mokraćnog sustava. Nikotin djeluje na još minimalno 22 proteina koji su povezani s odgovorom imunološkog sustava i proliferacijom stanica, a djeluju putem retinoične kiseline [3].

### **2.2.3. Nikotin i razvoj kostiju**

Kod trudnica koje puše koncentracija nikotina održava se stabilnom. Konstantno visoka koncentracija nikotina utječe na razvoj skeleta tako što izaziva smanjeni rast hrskavice i kostiju. Nikotin izravno utječe na BMP (engl. *Bone morphogenetic protein*) i BSP (engl. *Bone sialoprotein*) proteine. Istraživanje na zečevima pokazala su da je pod utjecajem nikotina smanjena aktivnost osteoblasta i količine proteina BMP2 iz obitelji proteina BMP. Drugo istraživanje na štakorima pokazalo je da nikotin inhibira ekspresiju gena koji kodira za BSP protein. BSP je glikoprotein važan za mineralizaciju kostiju [3].

#### **2.2.4. Ostali štetni sastojci cigareta i njihov utjecaj**

Jedan od ranije spomenutih štetnih sastojaka cigareta su butadieni. Tako je na primjer 1,3-butadien povezan s povećanjem stresa u stanicama uslijed oštećenja DNA zbog stvaranja DNA-DNA poveznica na položajima adenina i gvanina. Osim genotoksičnog učinka, 1,3-butadien ima i epigenotoksični učinak tako što dovodi do smanjenja globalne metiliranosti DNA i tri-metilacija histona H3 i H4, a razina metilacije ima direktan utjecaj na ekspresiju gena [3].

Uretan ili etil-karbamat dovodi do promjena u morfologiji posteljice i smanjuje ekspresiju gena koji kodiraju proteine važne za regulaciju staničnog ciklusa, citokine i neke faktore rasta. Primjer citokina na kojeg utječe uretan je TNF (faktor nekroze tumora) koji je uključen u odgovor organizma na upalne procese [3].

Kadmij i metilamin vjerojatno negativno utječu na staničnu signalizaciju tako što inhibiraju aktivnost EGF-a (epidermalnog faktora rasta) i njegovog receptora EGFR-a (receptor za epidermalni faktor rasta). EGFR je membranski glikoprotein nužan za implantaciju, diferencijaciju epitela i prijenos signala tijekom embriogeneze. Kod trudnica koje su pasivni pušači ekspresija gena koji kodiraju za EFG i EFGR je smanjena u odnosu na žene koje nisu izložene štetnom utjecaju duhanskog dima [3].



### 3. ZAKLJUČAK

Trudnice koje konzumiraju alkohol ili puše za vrijeme trudnoće narušavaju svoje i djetetovo zdravlje te se tako povećava rizik od preuranjenog porođaja, spontanog pobačaja ili mrtvorodenosti. Smanjena količina kisika i nutrijenata, prvenstveno zbog djelovanja CO i nikotina, dovode do zastoja rasta fetusa i povećane mogućnosti oštećenja vitalnih organa i sustava poput srca, respiratornog i probavnog sustava. NRT bi trebao manje štetiti plodu, ali istraživanja na životinjama pokazala su da je ukupna koncentracija nikotina u fetalnoj krvi ono što određuje kakve će biti posljedice na fetalni razvoj. Toksini iz alkohola, kao i iz cigareta, utječu na razvoj mozga i uzrokuju abnormalnosti živčanog sustava te smanjeni rast. Skupina poremećaja koji se mogu javiti kod osoba čija je majka konzumirala alkohol za vrijeme trudnoće naziva se FASD. Među njima se ističe FAS kod kojega je oštećen središnji živčani sustav, smanjen rast te su prisutne karakteristične značajke lica. Treba napomenuti da je dijagnosticiranje ovih poremećaja otežano s obzirom da se dio simptoma javlja i kod drugih bolesti poput Williamsovog sindroma i ADHD-a, a postoje specifični testovi za njih. Ne postoji sigurna doza ni vrijeme za konzumaciju alkohola ili cigareta tijekom trudnoće, stoga se radi zdravlja trudnice i djeteta preporuča da trudnice ne konzumiraju alkohol i ne puše.

#### 4. LITERATURA

- [1] Alwan S., Chambers C.D. (2015): Identifying human teratogens: an update. *Journal of Pediatric Genetics* **4**, 39-41.
- [2] Cope F. G. (2015): How smoking during pregnancy affects the mother and fetus. *Nurse Prescribing* **13**, 282-286.
- [3] Feltes C. B., Poloni Faria J., Notari D.L., Bonatto D. (2013): Toxicological effects of the different substances in tobacco smoke on human embryonic development by a systems chemistry approach. *PLOS One* **8**.
- [4] Kobor S. M., Weinberg J. (2011): Focus on: epigenetics and fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Health and Research World* **34**, 29-37.
- [3] Larkby C., Day N. (1997): The effects of prenatal alcohol exposure. *Alcohol Health and Research World* **21**, 192-198.
- [6] Mahnke H. A., Rajesh C.M., Homanics E. G. (2017): Epigenetic mediators and consequences of excessive alcohol consumption. *Alcohol* **60**, 1-6.
- [7] Wickström R. (2007): Effects of Nicotine during pregnancy: human and experimental evidence. *Current Neuropharmacology* **5**, 213-222.
- Izvori s interneta:
- [8] <https://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html> [Pristupljeno: 3.08.2020.].
- [9] <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/bioloski-aktivne-tvari/kolin/>  
[Pristupljeno: 22.09.2020.].
- [10] <https://embryo.asu.edu/pages/teratogens> [Pristupljeno: 1.08.2020.].
- [11] <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/12/EHIS-%C5%BDivotne-navike.pdf>  
[Pristupljeno: 16.09.2020.].
- [12] <https://www.lung.org/quit-smoking/smoking-facts/whats-in-a-cigarette>  
[Pristupljeno: 5.08.2020.].
- [13] <https://www.maloljetni-roditelji.net/prenatalni-razvoj/> [Pristupljeno: 16.09.2020.].
- [14] <https://www.nuffieldtrust.org.uk/resource/smoking-in-pregnancy>  
[Pristupljeno: 5.08.2020.].
- [15] <https://proleksis.lzmk.hr/48622/> [Pristupljeno: 1.08.2020.].
- [16] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotine> [Pristupljeno: 6.08.2020.].
- [17] <http://struna.ihjj.hr/naziv/kongenitalni-poremecaj/35591/> [Pristupljeno: 21.09.2020.]

[18] [//umich.edu/~psycours/350/jaeckelj/terats.htm](http://umich.edu/~psycours/350/jaeckelj/terats.htm) [Pristupljeno: 1.08.2020.].

## 5. SAŽETAK

Teratologija je znanost koja se bavi uzrocima, razvojem, opisivanjem i klasifikacijom urođenih malformacija. Nakon talidomidske katastrofe 60-ih godina 20. stoljeća došlo je do naglog porasta u zanimanju za ovo područje. Danas je to interdisciplinarna grana kojom se bave razvojna biologija, embriologija, patologija i genetika. Teratogeni su vanjski agensi koji uzrokuju abnormalnosti u razvoju, a kakve će biti posljedice, ovisi o više faktora poput perioda i dužine izlaganja. Četiri skupine teratogena su: fizikalni agensi, metabolička stanja majke, lijekovi i kemikalije te infekcije. Alkohol i cigarete su teratogeni koje je moguće izbjeći, a ipak su jedni od čestih uzroka spontanog pobačaja i mrtvorodenosti. Oni najviše djeluju na mozak i pluća, ali i na druge vitalne organe. Posljedice su obično kombinacija fizičkih i psihičkih problema u razvoju. U cilju smanjivanja ovog trenda, potrebno je educirati javnost o mogućim komplikacijama, ali i osmisliti programe za pomoć majkama koje se ne mogu same riješiti svoje ovisnosti.

## **6. SUMMARY**

Teratology is a discipline that deals with the causes, development, description and classification of congenital malformations. This area suddenly became interesting after the thalidomide disaster in the 1960s. Today, it is an interdisciplinary branch of developmental biology, embryology, pathology and genetics. Teratogens are external agents that cause developmental abnormalities, and the consequences will depend on several factors such as the period and length of exposure. The four groups of teratogens are: physical agents, metabolic conditions of the mother, drugs and chemicals, and infections. Teratogens such as alcohol and cigarettes can be avoided, but still cause frequent cases of miscarriage and stillbirth. They have the greatest impact on the brain and lungs, but also on other vital organs. The consequences are usually a combination of physical and mental developmental problems. In order to reduce this trend, it is necessary to educate the public about possible complications, but also to design programs to help mothers who cannot overcome addiction on their own.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Zovem se Iva Žulj. Završila sam osnovnu školu Dragutina Tadijanovića i jezični smjer gimnazije Lucijana Vranjanina u Zagrebu. Nakon toga sam upisala Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu, smjer molekularna biologija. Znam i aktivno koristim engleski i njemački jezik. Od ožujka do studenog 2019. godine sudjelovala sam na projektu društveno korisnog učenja „U društvu mikroba“ čiji je nositelj bilo Hrvatsko mikrobiološko društvo. Također sudjelovala sam na Noći biologije u sklopu manifestacije Dan i noć na PMF-u, koju organizira PMF. Od 2020. godine član sam Udruge studenata biologije (BIUS).