

UTJECAJ OKOLIŠNIH ČIMBENIKA NA PRENATALNI RAZVOJ

Vesna Milas^{1,2}, Silvija Pušeljić^{1,2}, Hana Dobrić^{1,2}, Krešimir Milas¹

¹Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za pedijatriju, Josipa Huttlera 4,
HR-31000 Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Cara Hadrijana 10E,
HR-31000 Osijek, Hrvatska

Autor za dopisivanje: prof. prim. dr. sc. Vesna Milas, dr. med.
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4,
HR-31000 Osijek, Hrvatska
Adresa e-pošte: milas.vesna@kbo.hr

Stručni članak

Primljeno: 10. rujna 2015. Prihvaćeno: 27. studenoga 2015.

Sažetak

Žena je naročito osjetljiva na nepovoljne čimbenike okoliša tijekom trudnoće, dijelom zbog toga što njezino tijelo mora obavljati metaboličke funkcije za dva organizma, a dijelom jer većina kemijskih i fizikalnih štetnih tvari ima jači učinak na ženu tijekom trudnoće te na fetus jer je to organizam u razvoju. Na ishod trudnoće djeluju genetski čimbenici, prehrambene navike majke, uteroplacentarni krvotok te funkcija posteljice. Nepovoljni čimbenici okoline mogu oštetiti dijete intrauterino djelujući na sve prethodno navedeno. Posljedice mogu biti akutne i fatalne; nakon nekoliko godina mogu dovesti do veće učestalosti malignih bolesti, a mogu izazvati i kronične promjene: trajnu sklonost djeteta hipertenziji, gojaznosti, dijabetesu, koronarnoj bolesti srca. Štetni čimbenici okoliša sigurno utječu na fetalno programiranje i dovode do veće ekspresije bolesti kojoj je dijete genetski sklono. Mogu trajno utjecati na reprodukciju i plodnost.

Ključne riječi: Fetalni razvoj; Prenatalna njega; Komplikacije u trudnoći; Mutageni – štetni učinci, analiza, utjecaji radijacije, toksičnost; Onečišćivači okoliša – štetni učinci, kemija, utjecaji radijacije, toksičnost; Kancerogeni, iz okoliša – štetni učinci, analiza, kemija, utjecaji radijacije, toksičnost; Onečišćenje duhanskim dimom – štetni učinci

Uvod

Okolišni čimbenici umnogome uvjetuju budući razvoj i funkcioniranje djeteta. Žena je najosjetljivija na njih u perinatalnome razdoblju. Reproductivni organi žene i muškarca najosjetljiviji su na nepovoljno djelovanje patogena iz okoline, bilo da utječu na smanjenu plodnost obaju partnera ili jednoga partnera, bilo da djeluju mutageno, teratogeno ili kancerogeno na majku i/ili na njezin plod. Fetus može biti ugrožen zbog bolesti majke (akutnih i/ili kroničnih). Akutne bolesti majke mogu uzrokovati infektivni čimbenici iz okoline (bakterije, virusi, paraziti), onečišćenja tla, vode ili hrane te nepovoljna zračenja iz okoline. Kronične bolesti majke (kronične upale, kardiovaskularne bolesti, dijabetes, poremećaji endokrinoga sustava, bolesti bubrega) mogu dovesti do

akutnih i/ili kroničnih poremećaja ploda: hipoglikemije, teške asfiksije, metaboličke acidoze, konvulzivnih napada, intrauterine retardacije rasta, dijabetične fetopatije, prirođenih malformacija. Poremećaji prehrane u majke imaju dalekosežne posljedice na budući metabolizam novorođenčeta, bilo da izazovu akutne, bilo kronične posljedice. Nepovoljni čimbenici mogu spriječiti oplodnju, mogu izazvati spontane pobačaje, genske promjene, poremećaje intrauterinoga razvoja tkiva, organa ili organskih sustava; mogu izazvati mrtvorodenost, konatalne teške sepse ili teške metaboličke poremećaje. Kao takvi mogu trajno utjecati na život novorođenčeta, povećati smrtnost u novorođenačkoj, dojenačkoj ili kasnijoj dobi, a mogu ostaviti i trajne posljedice (češće poboljšavanje od malignih bolesti, sklonost pretilosti, hipertenziji, šećernoj bolesti, kardiovaskularnim, alergijskim,

respiratornim i autoimunim bolestima). Također, mogu promijeniti genetsku strukturu djeteta koja će se prenositi iz generacije u generaciju.

Prenatalni razvoj središnjega živčanog sustava

Urađanjem oplodene jajne stanice u stijenku maternice započinje embrionalno razdoblje koje traje do kraja osmoga tjedna nakon začeća. Iz oplodene jajne stanice razvijaju se dvije stanične strukture; iz jedne će se razviti posteljica, a iz druge dijete. Stanice iz kojih će se razviti dijete redaju se u tri sloja. Iz ektoderma (vanjskoga sloja) razvit će se kosa, površinski sloj kože, živčani sustav i osjetilni organi. Iz mezoderma će se razviti donji sloj kože, mišići i kosti. Iz endoderma će se razviti probavni organi, tiroidna žlijezda i pluća.

Dva su osnovna oblika razvoja mozga: prvi je razvoj pojedinih odjeljaka, a drugi je razvoj dinamičkoga umreženja. Razvoj odjeljaka obilježen je njihovim progresivnim stvaranjem, a završava funkcionalnim povezivanjem svih neurona. Međudjelovanja aksona dovode do stvaranja mreže neurona i funkcionalne integracije različitih regija mozga, što je osnova evolucijskih promjena. Odjeljci mozga međusobno se povezuju kodom molekularne privlačnosti. Strukturalna organizacija mozga zasniva se na oblikovanju malih odjeljaka koji su osnova neuronalnih nakupina zreloga mozga. Skupine neurona povezuju se aksonima. Međuveze aksona u mozgu osnova su njegove sposobnosti obrađivanja informacija, a posljedično razvojne promjene u jednom dijelu mozga mogu uzrokovati poremećaje u njegovim udaljenim dijelovima koji su povezani aksonima. U osnovi je procesa natjecanje neurona za hranjive tvari. Mijenjanjem neuralne aktivnosti izaziva se promjena u prostornome rasporedu aksona bez izazivanja velikih citoarhitektonskih promjena. Taj se mehanizam nalazi u osnovi fenomena plastičnosti mozga. Promjene u relativnoj veličini pojedinih odjeljaka mogu rezultirati različito uspostavljenim neuronskim spojevima. Razvoj mozga kompromis je između filogenetski konzervativnih mehanizama koje povezuju sa stvaranjem odjeljaka i radikalnih mehanizama koji promoviraju promjene (stvaranje dinamičke mreže). Bitna je ravnoteža tih dvaju mehanizama jer ona omogućuje stabilnost razvoja i evolucijske promjene. S obzirom na to da više struktura mozga nastaje istovremeno, svaka noksa koja remeti normalan razvoj zahvaća više struktura istovremeno.

Proces neuronalnoga umnažanja odvija se tijekom 125 dana, dok se glija umnaža tijekom cijeloga života. Jednom diferencirani neuroni ne mogu se dijeliti i tako eventualno nadoknaditi gubitke u prenatalnome razdoblju. Kod prematurusa daljnji se razvoj mozga *ex utero*

odvija sporije nego što bi to bilo da se intrauterini razvoj normalno nastavlja. Noksa koja djeluje do 40. embrionalnoga dana ima veći štetni utjecaj na razvoj jer se neuroni do tada vrlo brzo dijele (geometrijskom progresijom); potom je dijeljenje sporije (aritmetička progresija). Plastičnost središnjega živčanog sustava (SŽS) posebno je svojstvo mozga u razvoju kojim se označava proces remodeliranja oštećenih dijelova. Ozljede nezreloga mozga posljedično uzrokuju manja oštećenja funkcije u odnosu na posljedice koje nastaju takvim oštećenjima u zreloj mozgu (1).

Čimbenici s teratogenim, mutagenim i kancerogenim djelovanjem u trudnoći

Teratogeno mogu djelovati opojna sredstva – alkohol, kokain i cigarete; lijekovi – talidomid, kemoterapija, litij; okolišni agensi – organska otapala, kemikalije, metali, anestetski plinovi, organska živa; infektivne bolesti – rubeola, genitalni herpes, citomegalovirus, toksoplazmoza, vodene kozice te ostali čimbenici – radijacija, hipertermija, akutne i kronične bolesti majke (npr. dijabetes). Normalna učestalost malformacija u trudnoći iznosi 3 % (2). Teratogenima su najčešće pogođeni srce, živčani sustav, tvrdo nepce i uho.

Spaljivanjem otpada u cementnim pećima (nemaju filter) u zrak se ispuštaju: dušikovi oksidi, otrovni teški metali (živa, kadmij, olovo, arsen, talij), plinovi dioksini i furani, srednje radioaktivni uran i torij. Otrovi i kancerogene tvari koje ne dospiju u okoliš ostaju u samome cementu i poslije se ugrađuju u zgrade i stanove.

Spontane mutacije nastaju greškama u replikaciji deoksiribonukleinske kiseline (DNK; engl. *deoxyribonucleic acid* – DNA), popravku DNK-a i prilikom rekombinacije. Promjene u sekvencijama nukleinskih kiselina uzrokovane mutacijama uključuju supstituciju nukleotidnih parova baza i inserciju te deleciju jednoga nukleotida ili više njih u sekvenciji DNK-a. Neki mutageni djeluju kao analozi baza, pa se inseriraju u lanac DNK-a tijekom replikacije umjesto supstrata. Neki reagiraju s DNK-om i uzrokuju strukturalne promjene koje uzrokuju krivo kopiranje lanca kod replikacije DNK-a. Neki rade neizravno, uzrokujući da stanice sintetiziraju spojeve koji imaju izravan mutageni učinak. Fizikalni mutageni jesu sljedeći: ionizirajuće zračenje (X-zračenje – rendgensko i svemirsko zračenje) te neionizirajuće zračenje (UV zrake). Ionizirajuće zračenje uzrokuje genske (adicija, delecija, supstitucija) i kromosomske mutacije (Downov i Edwardsov sindrom). Fizikalni agensi ubrzavaju starenje, a time i broj spontanih mutacija te aktiviraju onkogene viruse. Mobiteli svojim mikrovalnim zračenjem oštećuju spolne stanice (izazivaju fragmentaciju DNK-

a) te oštećuju živčane stanice (oštećuju neurone važne za pamćenje, kretanje i učenje) (2).

U dimu cigareta nalaze se mnogi vrlo toksični agensi. Kadmij, kao sastavni dio cigareta, naročito je opasan za trudnu majku i njezin fetus; nakupljanje kadmija u posteljici povezano je sa sniženjem cinka i željeza u tkivima fetusa te u njihovu otežanom prolazu kroz posteljicu (3). Kadmij iz duhanskoga dima djeluje i na endokrinu disrupciju ženske reproduktivne funkcije. U žena koje puše koncentracija posteljičnoga olova i cinka povišena je, a koncentracija leptina snižena.

Jedna je od posljedica djelovanja nepovoljnih čimbenika okoline na muški fetus i nespuštanje testisa. Pravi uzrok još nije sasvim poznat; zna se samo da je za pojavu odgovorno više čimbenika. Glavni su čimbenici rizika: porođajna masa manja od 2500 g, nedonešenost, blizanačka trudnoća, obiteljska anamneza, insuficijencija posteljice sa smanjenom sekrecijom HGH-a, niske vrijednosti majčina estrogena, dijabetes majke uključujući i gestacijski dijabetes (4-6). Hormoni imaju ključnu ulogu u spuštanju testisa i za to je potrebna očuvana hipotalamo-hipofizno-testikularna osovina. Okolišni su čimbenici koji mogu doprinijeti poremećaju: organoklorini, ftalat monoesteri (koji imitiraju hormonsko djelovanje) i majčino pušenje u trudnoći (7). Muškarci s anamnezom nespuštenih testisa imaju veći rizik neplodnosti (azospermije) (8). Oko 10 % neplodnih muškaraca ima anamnezu nespuštenih testisa i orhidopeksije (9,10). Čak i u liječenih dječaka (terapija provedena tijekom prve godine života, bilo hormonalna, bilo operativna) rizik pojave maligne bolesti u kasnijoj dobi iznosi 2 % (11).

Majčina prehrana i njezin utjecaj na prenatalni razvoj

Optimalna prehrana za fetus ona je koja sadrži dovoljno bjelanjčevina i mineralnih tvari. Uzimanje umjetnih zaslađivača (aspartama) kancerogeno je. Aspartam je najopasnija supstanca na tržištu koja se nalazi u hrani i napicima (nalazi se u gumama za žvakanje) (2). Uzrokuje multiplu sklerozu, tumor na mozgu, epilepsiju, Parkinsonovu bolest, Alzheimerovu bolest, mentalnu retardaciju, fibromijalgiju i dijabetes. Keksi, čips i prženi krumpirići vjerojatno su kancerogeni, sadrže tvar koja je dugo poznata u proizvodnji umjetnih materijala, boja i ljepila - akrilamid. On nastaje kao popratni proizvod tijekom pečenja, prženja i fritiranja hrane kada ona sadrži aminokiselinu asparagin i također je kancerogen. Dio akrilamida razgrađuje se putem enzimskoga sustava citokrom P-450 u jetri. Vina često sadrže kancerogene tvari jer sadrže tragove pesticida. Otpadni mulj upotrebljava se za gnojenje u ratarstvu, a često u sebi sadrži

velike količine teških metala i citoksina koji su kancerogeni te u ljudi izazivaju neplodnost. Spalionice otpada stvaraju dioksin. On u organizam dopijeva preko hrane biljnoga i životinjskoga podrijetla, iz vode, onečišćenoga zraka ili dodiranjem. Mozzarella je kancerogena jer sadrži dioksin. On uništava reproduktivne funkcije, izaziva sterilnost, oštećenje gena, hormonalne poremećaje, poremećaje rasta i imunoga sustava. Organizam ih ne može ni razgraditi niti izlučiti.

Pretilost majke jednako je opasna kao i njezina pothranjenost. Masno tkivo ima odlike vrlo aktivnoga endokrinog organa koji luči hormone adipocitokine. Uključeni su u regulacijske signalne putove energetskoga metabolizma, sudjeluju u regulaciji imuniteta, reprodukcije, kardiovaskularnih mehanizama, regulaciji razmnožavanja i rasta, posredovanju upale te u epigenetskim modifikacijama i adaptivnim mehanizmima energetskoga metabolizma ploda. Sve to može rezultirati intrauterinom restrikcijom rasta ili kasnijom pojavom metaboličkoga sindroma. Gojaznost majke u trudnoći povezana je i s gojaznošću potomaka (12). Najvažniji su adipocitokini: leptin, adiponektin, rezistin, apelin, visfatin i *tissue necrosis factor* (TNF). Leptin je povišen u fetusa majki koje su pothranjene u trudnoći. To rezultira kasnijom pretilošću i metaboličkim sindromom u djeteta, što trajno modificira metabolizam. Intrauterino gladovanje definira metabolički profil fetusa koji će se održati i postnatalno. To omogućuje brzi prirast na tjelesnoj masi postnatalno, ali tada metabolički profil postaje maladaptivan (13,14). U takve djece može se razviti adaptivna leptinska rezistencija, može doći do razvoja adipoznosti, hiperinzulinemije i hipertenzije (15). Metabolički sindrom kompleksno je metaboličko stanje koje uključuje gojaznost visceralnoga tipa, hipertenziju, hiperglikemiju i dislipidemiju (16).

Do intrauterinoga zastoja rasta (engl. *intrauterine growth restriction* - IUGR) može dovesti: zaposlenost majke, nadmorska visina na kojoj živi majka zbog niskoga parcijalnog tlaka kisika, prehrana i navike majke, alkohol, pušenje, opojne droge i neishranjenost majke. Prva polovica trudnoće obilježena je ubrzanom diobom stanica (hiperplastička faza rasta) i traje do 16. tjedna gestacije. To je faza organogeneze. DNK se povećava jednakomjerno kao i količina bjelanjčevina. Zatim slijedi faza hipertrofije uz hiperplaziju (do 32. tjedna), treća je samo faza hipertrofije.

Nepovoljno djelovanje lijekova u trudnoći

Lijekovi dodatno uzrokuju 2-3 % prirodnih malformacija. Majčina krv iz interviloznoga prostora odvojena je od krvi fetusa tankom posteljičnom membranom. Li-

jekovi iz majčine krvi mogu kroz tu opnu prijeći u krvne žile resica i tako preko pupkovine doprijeti do fetusa.

Lijekovi na fetus mogu utjecati na više načina:

- neposrednim utjecajem na fetus, uzrokujući oštećenje, nenormalni razvoj ili smrt
- mijenjajući rad posteljice, obično stezanjem krvnih žila i smanjujući izmjenu kisika i hranjivih tvari
- uzrokujući stezanje mišića maternice, posredno oštećujući fetus smanjujući njegovu krvnu opskrbu.

Prva dva tjedna nakon oplodnje fetus je prilično otporan na djelovanje lijekova pa će ga lijek ili usmrtiti ili uopće neće djelovati. Između 17. i 57. dana nakon oplodnje fetus je najosjetljiviji na razvoj prirodnih malformacija. Nakon organogeneze lijekovi neće uzrokovati prirodenu nakaznost, ali mogu promijeniti rast ili funkciju normalno oblikovanih organa.

Razvoj fetalne jetre bitan je u sprječavanju teratogeneze jer s povećanjem zrelosti njezini enzimi sve bolje mogu metabolizirati lijekove. Lijek može imati izravan i posredan utjecaj na fetus. Izravno može utjecati na procese diferencijacije u fetalnome tkivu, a može i interferirati s prolazom kisika i nutritivnih tvari (vitamin A, alkohol). Alkohol može dovesti do mikrocefalije, mentalne retardacije, nenormalnosti zglobova, lica te do srčanih grešaka. Kronično uzimanje visokih doza alkohola tijekom prvoga i drugoga tromjesečja trudnoće dovodi do fetalnoga alkoholnog sindroma. Teratogeni jesu citostatici, neki lijekovi protiv kožnih bolesti (izotretinoin, etretinat – liječenje akni, psorijaze), androgeni (liječenje krvnih poremećaja), umjetni progestini. Potonji mogu uzrokovati maskulinizaciju ženskoga fetusa. Dietilstilbestrol može uzrokovati rak rodnice u adolescentnih djevojaka čije su ga majke uzimale tijekom trudnoće. Dječaci izloženi lijeku mogu se roditi s raznim nenormalnostima spolnoga uda. Antikonvulzivi mogu uzrokovati prirodene nakaznosti, ali i mentalnu zaostalost (trimetadoin, karbamazepin i valproična kiselina). Fenitoin i phenobarbital mogu uzrokovati postnatalna blaža krvarenja jer dovode do manjka vitamina K.

Žene se u trudnoći ne trebaju cijepiti živim cjepivima (protiv rubeole, ospica, zaušnjaka, vodenih kozica, poliomijelitisa, kuge, tetanusa, difterije, pertusisa, bjesnoće). Radioaktivni jod, propiltiouracil, metamizol koji se daju ženama s hipertireozom mogu uništiti štitnjaču ili uzrokovati njezino pretjerano povećanje. Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu dovesti do oligohidramniona. Aspirin može dovesti do krvarenja ili do povišenja razine bilirubina u novorođenčeta. Tetraciklini se talože u zubima pa dijete postnatalno može biti podložnije karijesu. Streptomycin i kanamicin mogu oštetiti unutarnje

uho fetusa. Sulfonamidi mogu dovesti do kernikerusa. Za prevenciju stvaranja krvnih ugrušaka u trudnice (žene s trombofilijom), umjesto varfarina koji je teratogen, trebaju se rabiti niskomolekularni heparini (17).

Djelovanje stresa i uvjeta rada u majke tijekom trudnoće na prenatalni razvoj

Način i uvjeti rada te radni i životni okoliš mogu uzrokovati različita akutna i kronična oštećenja organa i organskih sustava. Najosjetljiviji je sustav organa za reprodukciju. Učinci izloženosti vrlo malim količinama fizikalnih ili kemijskih onečišćenja mogu se uočiti bilo tijekom trudnoće (pobačaj, prijevremeni porod, smrt ploda), bilo poslije u životu (poremećaj u rastu, mentalna retardacija, leukemije, retinoblastomi, Wilmsov tumor bubrega). Otprilike 10 % svih oštećenja u novorođenčadi vjerojatno je uzrokovano čimbenicima iz okoliša (18,19). U žena koje neprestano sjede na svom radnom mjestu češće su upale mokraćnih putova u trudnoći.

Trudnice koje su izložene stresu imaju visoku razinu kortizola u krvi. Njihova je novorođenčad tijekom zadnjih intrauternih tjedana aktivnija, po porodu više plaču i motorički su aktivnija. Dokazano je da su takva djeca pojačano anksiozna u daljnjem životu te da imaju poteškoće u koncentraciji i u učenju. Rađene su studije koje pokazuju da nadomjesci omega-3 masne kiseline - dokosaheksaenoična kiselina (DHA) koji su davani trudnicama smanjuju u njih razinu kortizola i tako povoljno djeluju na razvoj novorođenčeta (20).

Razvojno podrijetlo kroničnih bolesti

Opazeno je da se najučestalije bolesti današnjice (kardiovaskularna bolest srca, arterijska hipertenzija i šećerna bolest) javljaju u pojedinaca koji potječu iz siromašnih obitelji. Rose i suradnici 1964. godine opazili su da osobe oboljele od koronarne bolesti imaju dvostruko više braće i sestara koji su bili mrtvorodeni ili su umrli u djetinjstvu. Zaključili su da se bolest javlja u ljudi „konstitucionalno slabijega podrijetla” (21). Dokazano je da su životni uvjeti ljudi koji će poslije oboljeti od koronarnih bolesti loši u djetinjstvu, nadoknadni rast ubrzan, a socio-ekonomski uvjeti dobri. Nepovoljni uvjeti tijekom trudnoće mogu imati utjecaj na kasniji rast i razvoj. Razvojna plastičnost fetusa promjenjivost je strukture i funkcije njegovih organa kao odgovor na nepovoljne uvjete tijekom trudnoće. Ta su opažanja temelj hipoteze o fetalnom programiranju kroničnih bolesti (22-24). Dokazana je pozitivna korelacija geografske distribucije smrtnosti od koronarne bolesti i smrtnosti novorođenčadi, a dokazana je i obrnuta korelacija rodne mase i smrtnosti od koronarnih bolesti (25). Dokazana je i povezanost niske

porodne težine i nastanka dijabetesa tipa 2 i moždanoga udara (26,27). To je poznato kao Barkerova hipoteza ili fetalno programiranje kroničnih bolesti.

Rast i razvoj fetusa ovise o kvaliteti dostave i prijenosa hranjivih tvari od majke. Sposobnost majke da prehrani fetus nije određena samo vrstom hrane koju majka uzima nego i rezervama važnih metaboličkih sastojaka u tijelu, njezinim metaboličkim kapacitetom i dotadašnjim prehranbenim navikama (28). Fetalna opskrba hranjivim tvarima ne može se izjednačiti s prehranom majke u trudnoći; ona više ovisi o majčinoj prilagodbi na metaboličke zahtjeve u trudnoći, o sposobnosti dostave hranjivih tvari i njihovom prijenosu putem posteljice. Fetalna pothranjenost uzrokuje promjene u arterijskome tlaku, metabolizmu kolesterola i inzulinskoj rezistenciji. Dovodi do hipoksemije (redistribucija krvotoka), metaboličkih promjena (povećana oksidacija aminokiselina i laktata, a smanjena oksidacija glukoze) te do endokrinih promjena (povišen kortizol, a smanjen inzulin, IGF-1 te hormon rasta). Posljedica svega toga jest fetalno programiranje. Ako je razdoblje pothranjenosti fetusa dulje i ako u njemu zahvaćen organ raste brzo ili se odvijaju završne promjene, moguća oštećenja u daljnjem životu bit će teža. Plod se prilagođava nepovoljnim uvjetima u maternici prije svega redistribucijom krvotoka, štiteći vitalne organe (ponajprije na štetu jetre i bubrega). To vodi doživotnoj sklonosti k povišenome krvnom tlaku (29,30). U uvjetima insuficijencije posteljice:

- u fetusu se stvara manji broj nefrona (redistribucija krvotoka) i to čini dispoziciju za povišeni krvni tlak
- metabolizam je štedljiv jer pothranjeni fetus štedi energiju, povećava se inzulinska rezistencija i sklonost nastanku dijabetesa
- osobe koje su imale zastoj u rastu imaju smanjen funkcionalni kapacitet za reparaciju organa i tkiva kao odgovor na nepovoljne utjecaje okoline.

Postoji nekoliko procesa kojima postnatalni ubrzani rast u djece rođene s malom rodnom masom pridonosi razvoju kroničnih bolesti:

- nepovoljna struktura tijela zbog nagomilavanja masnoga tkiva zbog početno manje mase mišića te smanjenoga potencijala rasta što dovodi do inzulinske rezistencije
- mogućnost bubrežnoga oštećenja zbog povećane potrebe za izlučivanjem razgradnih produkata metabolizma što dovodi do hiperfiltracije i intraglomerularnoga oštećenja i povišenoga krvnog tlaka
- opažena je najviša incidencija hipertenzije u one djece čiji su očevi pripadali najnižim socijalnim kategorijama (31).

Čimbenici okoliša i razvoj alergijskih i respiracijskih bolesti

Želimo li spriječiti razvoj alergijskih bolesti, potrebno je isključiti nepovoljne utjecaje čimbenika okoliša tijekom intrauterinoga razvoja imunološkoga sustava u djeteta. Senzibilizacija na vanjske antigene javlja se u prvoj polovini trudnoće, a T-stanični prekursori dozrijevaju nakon stimulacije antigenom između 18. i 22. tjedna gestacije. Amnijsku tekućinu, u kojoj se nalaze majčini antigeni i IgE protutijela, fetus guta te se putem probavnoga sustava senzibilizira, što rezultira stvaranjem alergen-specifičnih T-limfocita. Izgleda da rana senzibilizacija fetusa na nutritivne i inhalacijske alergene u majke ima preventivni učinak na njezino dijete (32).

Alergijske su bolesti posljedica neodgovarajućega imunog odgovora organizma na štetne antigene, a koji je posredovan Th2-imunosnim odgovorom. Prema higijenskoj hipotezi ako dijete rano u životu bude izloženo infektivnim bolestima, stanična će imunost biti stimulirana preko Th1-odgovora i rezultat će biti niži rizik razvoja alergijskih bolesti i astme (14). Prema epigenetskoj teoriji porast alergijskih bolesti događa se zbog okolišne izloženosti (duhan, prometno onečišćenje, endotoksini, folati iz prehrane) intrauterino ili rano u životu, što posreduje adaptaciji gena na okoliš (33). Prefiks *epi-* znači da su okolišni čimbenici iznad genetskih, odnosno da su ključni za regulaciju genske ekspresije. Epigenetski mehanizmi posreduju u adaptaciji gena na okoliš. Dokazan je utjecaj majčinoga pušenja (pojačana metilacija DNK-a) kao i prehrane bogate folatima tijekom trudnoće na češće pojavljivanje astme u njezina djeteta (21,24,27).

Fetus i novorođenče posebno su osjetljivi na izlaganje okolišnim toksinima zbog fiziološke nezrelosti i dugoga života nakon izlaganja. Opasno je izlaganje trudnice ispušnim plinovima (NO, ozon), policikličkim aromatskim karbohidratima te duhanskome dimu. Dokazano je da se u njihove djece alergijske bolesti i astma češće javljaju (34). Izlaganje ploda duhanskome dimu rezultira odebljanjem alveolarne stijenke, hiperplazijom glatkih mišića, depozicijom kolagena te bronhalnom hiperreaktivnošću s ograničenim protokom zraka. Razvoju respiracijskih bolesti pridonosi i tzv. oksidacijski stres, poremećaj ravnoteže između razine oksidansa i antioksidansa, što rezultira tkivnim oštećenjem. Djeca s alergijskim bolestima i astmom imaju sniženu razinu antioksidansa (vitamina C, vitamina E, selena, cinka, albumina, bilirubina, transferina i sl.).

Zaključak

Prenatalni razvoj često je od presudnoga značaja za budući tjelesni i intelektualni razvoj djeteta. Djelovanjem na mentalno i tjelesno zdravlje roditelja djelujemo na zdravlje i budućnost budućih generacija. Današnja medicina uglavnom je usmjerena na liječenje bolesti. Većim angažiranjem moglo bi se unaprijediti i očuvati zdravlje. Naši napori trebaju biti usmjereni na očuvanje pitke vode, ugrađivanje filtera u industrijska postrojenja kako bi se smanjilo onečišćenje zraka i emisija otrovnih plinova i metala, na očuvanje plodnoga i zdravoga tla na kojem će rasti zdrava hrana. Umnogome se može preventivno utjecati na pojavu infekcija u trudnoći koje mogu imati patogeni učinak na novorođenče (npr. klinički probir novorođenčadi na TORCH infekcije). Više pozornosti treba se pridavati prehrani trudnice i njezinoj radnoj okolini.

Budućim generacijama ostavljamo u naslijeđe sve ono dobro što smo napravili i sve ono što smo propustili napraviti. Negativni čimbenici iz naše okoline imaju kumulativni učinak pa svakodnevne nepovoljne, sitne promjene čovjekova okoliša imaju dalekosežne štetne učinke na našu djecu. Očuvanje nezagađena okoliša, koji smo naslijedili od svojih predaka, najvažniji je zadatak modernoga društva i najvrjednija tekovina koju naša djeca trebaju baštiniti.

LITERATURA

- Pernar M, Frančišković T. Prenatalni razvoj. U: Psihološki razvoj čovjeka. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2008. str. 27-31.
- Ilčić T. Opasne tvari: Teratogeni, karcinogeni, mutageni. Modul: Odabrana poglavlja zelene kemije. Sveučilište u Zagrebu: Prehrambeno-biotehnički fakultet; 2008.
- Piasek M. Izloženost metalima i njihovi učinci u graviditetu i postnatalnom razdoblju. U: Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada = Institute for Medical Research and Occupational Health: Godišnji izvještaj za 2013. = Annual report for 2013. str. 23-5.
- Elert A, Jahn K, Heidenreich A, Hofmann R. The familial undescended testis. *Klin Padiatr.* 2003;215(1):40-5.
- Virtanen HE, Tapanainen AE, Kelava MM, Suomi AM, Main KM, Skakkeback NE, i sur. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4862-5.
- McGlynn KA, Graubard BI, Nam JM, Stanczyk FZ, Longnecker MP, Klebanoff MA. Maternal hormone levels and risk of cryptorchidism among populations at high and low risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(7):1732-7.
- Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(1):91-110.
- Kogan SJ. Fertility in cryptorchidism. An overview in 1987. *Eur J Pediatr.* 1987;146 Suppl 2:21-4.
- Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Berganaschi F, Casteli M, Rigatti P. Postpubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility. *Eur Urol.* 1991;20(2):126-8.
- Pogorelic Z, Juric I, Biocic M, Furlan D, Budimir D, Todoric J, i sur. Management of testicular rupture after blunt trauma in children. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(8):885-9.
- Hadziselimovic Z, Herzog B. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol.* 1997;158(3 Pt 2):1193-5.
- Fenrich M. Life Science Network [internet]. Heidelberg: Life Science Network; c2015 [citirano 15. srp. 2015.]. Intrauterini endokrini utjecaj masnoga tkiva na metabolički status nakon rođenja; [oko 5 stranica]. Dostupno na URL: <http://www.lifescience.net/publications/9257/intrauterini-endokrini-utjecaj-masnoga-tkiva-na-me/>
- Tarantal AF, Berglund L. Obesity and lifespan health – importance of the fetal environment. *Nutrients.* 2014;6(4):1725-36.
- Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):337-47.
- Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem.* 2004;50(9):1511-25.
- Telišman S. Učinci toksičnih i esencijalnih metala na reprodukciju zdravlje muškarca. U: Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada = Institute for Medical Research and Occupational Health: Godišnji izvještaj za 2013. = Annual report for 2013. str. 46.
- MSD medicinski priručnik za pacijente [internet]. Split: Placebo d.o.o.; c2014. [citirano 20. srp. 2015.]. Uzimanje lijekova i drugih tvari u trudnoći; [oko 7 stranica]. Dostupno na URL: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente>
- Mustajbegović J. Reprodukcija i radno mjesto. Prvi kongres medicine rada BiH; 22. ožujka 2003.; Tuzla: Healthbosnia; 2003. [citirano 20. srp. 2015.] Dostupno na URL: <http://www.zdravstvo.com/medrada/radovi/mustajbeg.htm>
- Mustajbegović J, Parazajder J. Reprodukcija. U: Šarić M, Žuškin E. Medicina rada i okoliša. Zagreb: Medicinska naklada; 2002. str. 525-9.
- Dedeić D. Poliklinika Harni [internet]. Zagreb: Poliklinika Harni; 2000 [ažurirano 7. prosinca 2014; citirano 23. srp. 2015.]. DHA nadomjesci smanjuju stres kod trudnica; [oko 2 stranice]. Dostupno na URL: <http://www.poliklinika-harni.hr/DHA-nadomjesci-trudnice-stres.aspx>
- Loganović M. Utjecaj intrauterinog zastoja u rastu na visinu arterijskog tlaka i bubrežnu funkciju u odrasloj dobi [disertacija]. Zagreb: Medicinski fakultet Zagreb; 2011.
- McCance RA. Food, growth, and time. *Lancet.* 1962;2(7258):671-6.
- Widdowson EM, Crabb DE, Milner RD. Cellular development of some human organs before birth. *Arch Dis Child.* 1972;47(254):652-5.
- Widdowson EM, McCance RA. A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res.* 1975;9(3):154-6.
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;2(8663):577-80.
- McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ.* 1994;308(6934):942-5.
- Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3006-10.

28. Harding JE. The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol.* 2001;30(1):15-23.
29. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension.* 2003;41(3):457-62.
30. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int.* 2001;59(1):238-45.
31. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens.* 2002;20(10):1951-6.
32. Turkalj M. Kako prevenirati razvoj alergijske bolesti? Hrvatska proljetna pedijatrijska škola; 14.-18. travnja 2008.; Split: Pliva; 2008.
33. Bulat-Kardum Lj. Alergija - moderna epidemija. *Medicus* 2013;22(2):79-82.
34. Aberle N. Utjecaj okoliša tijekom prenatalnog i postnatalnog razdoblja na razvoj respiracijskih bolesti. *Paediatr Croat.* 2014;58 Supl 1:6-12.

EFFECT OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON PRENATAL DEVELOPMENT

Vesna Milas^{1,2}, Silvija Pušeljić^{1,2}, Hana Dobrić^{1,2}, Krešimir Milas¹

¹University Hospital Center Osijek, Departement of Pediatrics, Josipa Huttlera 4,
HR-31000 Osijek, Croatia

²Faculty of Medicine, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Cara Hadrijana 10E,
HR-31000 Osijek, Croatia

Professional paper

Abstract

A woman is especially sensitive to negative environmental factors during pregnancy, partially because her body needs to perform metabolic functions of two organisms, and partially because most chemically and physically harmful substances have stronger effects on a woman during the perinatal period, and on the fetus because of organ development and growth. Many factors are responsible for the outcome of pregnancy: genetic factors, dietary habits of the mother, uteroplacental bloodstream and placental function. Negative environmental factors can damage the fetus by affecting everything aforementioned. Consequences can be acute and fatal; after a few years they can lead to greater frequency of malignant diseases, and cause chronic changes: permanent tendency to hypertension, obesity, diabetes, and coronary heart disease. Negative environmental factors certainly influence the fetal programming and lead to greater expression of the disease to which the child is genetically predisposed. Reproduction and fertility can be permanently damaged.

Key words: Fetal development; Prenatal care; Pregnancy complications; Mutagens - adverse effects, analysis, radiation effects, toxicity; Environmental pollutants - adverse effects, chemistry, radiation effects, toxicity; Carcinogens, environmental - adverse effects, analysis, chemistry, radiation effects, toxicity; Tobacco smoke pollution - adverse effects