



# APLINKOS VEIKSNIŲ ĮTAKA ŽMOGAUS EMBRIONUI IR VAISIUI

Algirdas Utkus

Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

Biomedicinos mokslų institutas

Medicinos fakultetas

Vilniaus universitetas

[algirdas.utkus@mf.vu.lt](mailto:algirdas.utkus@mf.vu.lt)

# Įžanga

## ***Klinikinis atvejis (I):***

*28 metų amžiaus pacientė, serganti epilepsija, šešerius paskutinius metus gydoma valproine rūgštimi. Pacientė informavo, kad jai dingusios mėnesinės (paskutinių mėnesinių pirma diena buvo 2018-08-21); pasidarė nėštumo testą – teigiamas. Keletą metų pacientė negalėjo pastoti ir šiuo metu jaučiasi laiminga, kad pastojo ir planuoja nėštumą tęsti. Jūsų rekomendacijos pacientei.*

# Įžanga

## **Klinikinis atvejis (II):**

*Pacientei nustatyta 12 nėštumo savaitė, vartoja valproinę rūgštį po 1500 mg/d.*

**Svarstoma problema:** *netinkamai pateikta informacija (“Yra tik spina bifida rizika. Vartokite folio r. ir nesijaudinkite”).*

- 1. Psichomotorinės raidos sutrikimo rizika: sunku įvertinti*
- 2. Autizmo rizika: nežinomas dažnis*
- 3. Prenataliniai tyrimai: ne visuomet informatyvūs*
- 4. Vaisto pakeitimas: ?*



# Apibrėžimas

***Teratogenas – tai bet koks egzogeninis veiksnys (cheminis, fizinis ar biologinis), kuris gali nulemti embriono ar vaisiaus raidos, ar diferenciacijos sutrikimus.***



# Istoriniai aspektai

- 6500 m.p.m.e. sukurta skulptūra, kurioje pavaizduoti suaugę dvyniai (dabartinėje Turkijos teritorijoje)
- 1924 m. prof. E. Davis: “...yra pakankamas skaičius faktų, įrodančių, kad netikėtas ir staigus nėščios moters išgastis gali lemti vaiko pakenkimą”

# Istoriniai aspektai

- Lietuvių tautosaka: “Gyveno viena moteriškė ir ji turėjo savo plaukuose kaltūną, norėdamas vyras kad ji to kaltūno neturėtų tai paėmė ir nukirpo nakčia. Kaip tik nukirpo tai už kiek laiko gymė pas ją vaikas toks kaip padūškos keturkampis nebuvo žimu nei kojų nei rankų tik tokios mažytės akutės tikažimu ir gyveno dvidešimt metų...”



# Istoriniai aspektai

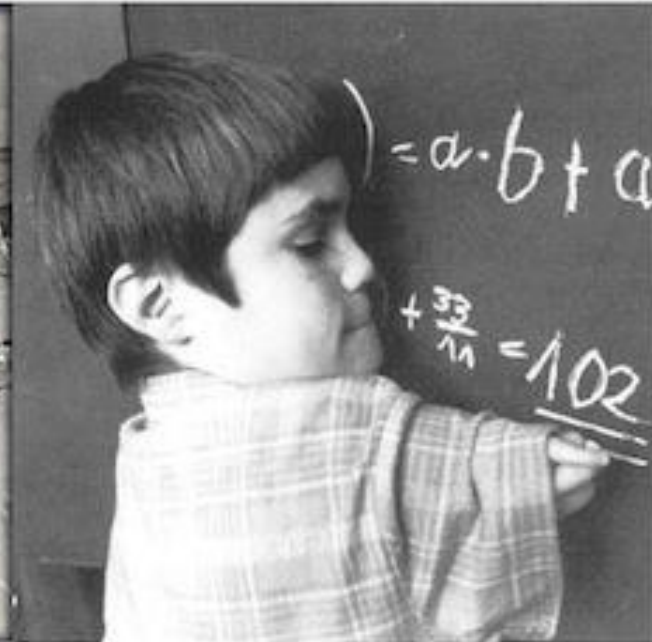
- 1941 m. – Gregg sindromas (įgimtos raudonukės sindromas)
- 1956 m. – Minamata liga
- 1960 m. – talidomido katastrofa
- 1970 m. – dietilstilbestolio poveikis
- ?m.-2018 m. - ?m. – alkoholio poveikis

# Minamata liga





# Talidomido katastrofa







# Epidemiologinės studijos

## *Atvejo – kontrolės tyrimas*

**Pavyzdys:** natrio valproato poveikis nėštumo metu padidina spina bifida riziką

Šansų santykis (šs): 20,6 ( $p < 0,000001$ )

Šaltinis: Robert E., Gulbaud P: Lancet 2: 937 ir 1096, 1982

**Problema:** atvejo-kontrolės tyrimo metu kreipiamas dėmesys tik į tam tikrą pasirinktą galimą efektą ir neaprašo vaisiaus efektų įvairovės



# Epidemiologinės studijos

## *Kohortos tyrimas*

### **Pavyzdys:** vaistai nuo traukulių

Paveikti ir nepaveikti kūdikiai tiriami sistemiškai nustatant visų galimų efektų įvairovę:

- vidurinės veido dalies ir pirštų hipoplazija
- didieji raidos defektai
- mikrocefalija
- augimo atsilikimas

Holmes LB et al: N Engl J Med 344: 1132-8, 2001

# Teratogenezės principai

## ***1. Genetinė ir aplinkos tarpusavio sąveika***

- ◎ Jautrumas teratogenams priklauso nuo embriono/vaisiaus ir/ar motinos genotipo ir aplinkos veiksnio bei genotipo tarpusavio sąveikos
  - a) Kortikosteroidų poveikis žmogui ir pelei bei gomurio defekto rizika
  - b) Talidomido poveikis žmogui ir žiurkei
  - c) Vaisiaus alkoholinis sindromas



# Teratogenezės principai

## ***Genetinis jautrumas heroino ir kokaino poveikiams***

*Nielsen DA et al: Genome-wide association study identifies genes that may contribute to risk for developing heroin addiction? Psychiatric Genetics 20: 207-214, 2010*

*Yuferov V et al: A functional haplotype implicated in vulnerability to develop cocaine dependence is associated with reduced PDYN expression in human brain. Neuropsychopharmacology 34: 1185- 1197, 2009*



# Teratogenezės principai

## *2. Priklausomybė nuo raidos stadijos*

- Jautrumas teratogeniniams agentams keičiasi priklausomai nuo embriono/vaisiaus raidos stadijos
- a) Valproinės rūgšties poveikis 2 – 4 ir 16 – 18 nėštumo savaitėmis



# Teratogenezės principai

## *Didžiausio jautrumo periodai*

Pvz.,

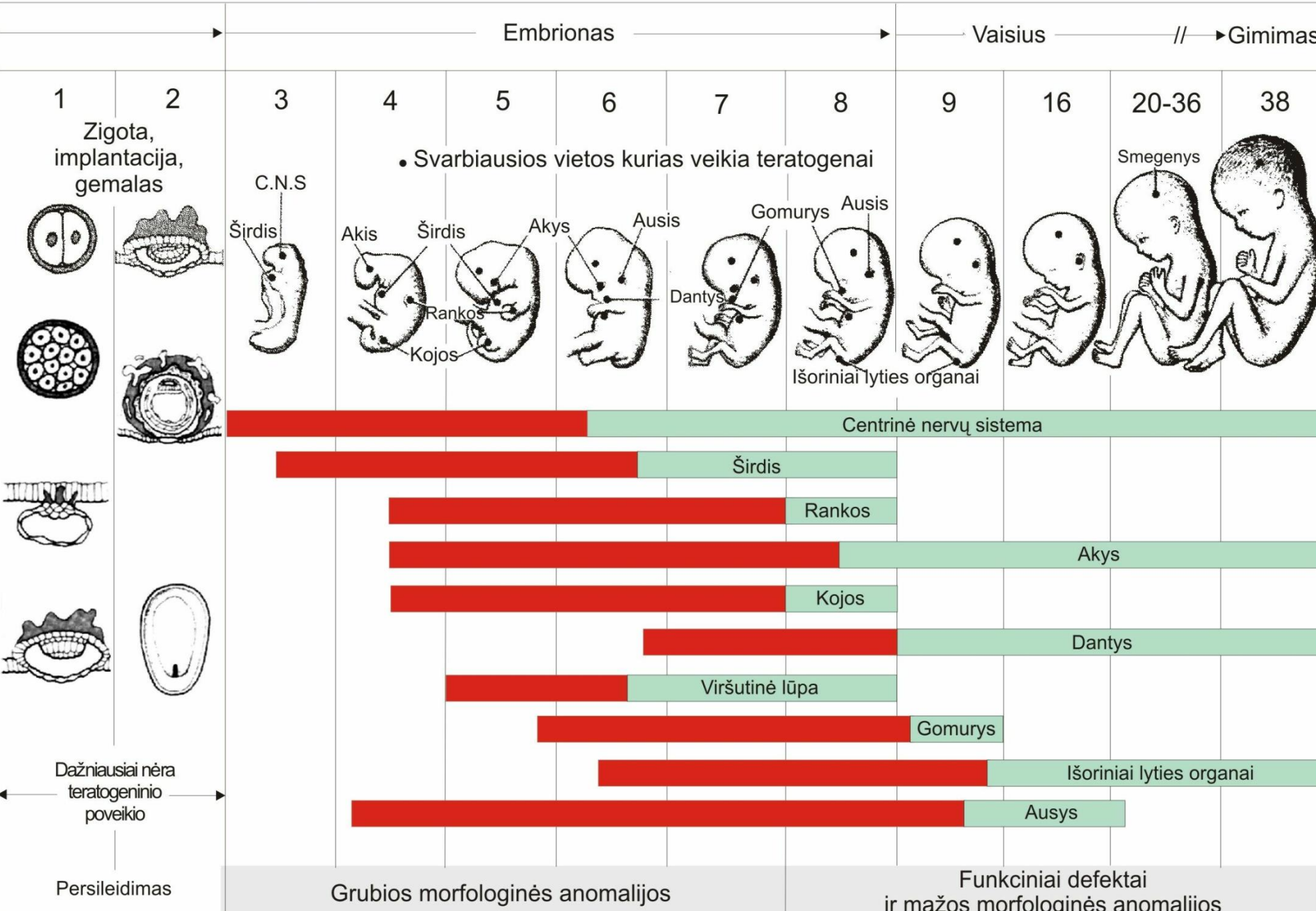
- Talidomidas            20-34 d. po apvaisinimo
- Varfarinas            4 – 7 sav.
- Metotreksatas        6 – 8 sav.
- *Rubella*                < 8 sav.

**Apibendrinant:** I trimestas – raidos anomalijos

II – III – poveikis IQ



**Žmogaus embriono ir vaisiaus kritinių raidos periodų schema**  
 (raudona spalva - jautriausias organo vystymosi laikas)





# Teratogenezės principai

**3. *Teratogeniniai agentai*** veikia besivystančias ląsteles ir audinius specifiniais būdais (mechanizmai), sukeldami anomalią embriogenezę (patogenezę)

# Teratogenezės principai

- **Molekulinis mechanizmas** (DNR ar RNR pokyčiai; anomali molekulės funkcija): teratogenas gali paveikti tam tikrų molekulių funkcijas, todėl sutrinka organo raida. DNR ir RNR pokyčiai gali nulemti ĮRA atsiradimą. Teoriškai: teratogenas paveikia DNR ar RNR ir atsiranda anomalijų, tačiau dar nėra praktiškai įrodytų tokių teratogenezės mechanizmo pavyzdžių. Pakitusios molekulių funkcijos gali nulemti raidos defektų atsiradimą (varfarinas inhibuoja vit. K epoksireduktazę – tai nulemia vit. K stoką, o ši – kaulų ir kremzlių raidos sutrikimą; kaulinio ir kremzlinio audinio pažeidimas būdingas varfarino embriopatijai)

# Teratogenezės principai

- **Ląstelinis mechanimas** (ląstelių žūtis, ląstelių tarpusavio sąveikos ir indukcijos/diferenciacijos sutrikimai) taip pat gali paaiškinti raidos defektų atsiradimą. **Apoptozė** – svarbus normalios raidos veiksnys. Padažnėjusi arba sulėtėjusi ląstelių žūtis gali nulemti įvairių raidos defektų atsiradimą. Inducijos ir diferenciacijos sutrikimai ląsteliniam lygmenyje gali turėti įtakos lyties diferenciacijos sutrikimams

# Teratogenezės principai

- **Fiziologiniai mechanizmai** (ląstelių migracijos sutrikimai; susiliejimo visiškas ar dalinis sutrikimai) taip pat paaiškina kai kurių raidos defektų atsiradimą. Ląstelių migracijos sutrikimai yra dažna raidos defektų atsiradimo priežastis (nervinės kėtos ląstelių migracijos sutrikimas, atsiradęs dėl retinolio r. poveikio, lemia kai kurių širdies struktūrų, veido, ausų kaušelių, užkrūčio liaukos raidos anomalijas). Nervinio vamzdelio defektai, lūpos ir gomurio nesuaugimas, pilvo sienos defektas – tai raidos defektai, atsiradę dėl nepakankamo pirminių struktūrų susiliejimo



# Teratogenezės principai

## *Žmogaus raidos sutrikimai priklausomai nuo teratogenų poveikio laiko*

### *Raida nuo pastojimo*

0 – 15 dienos

15 – 60 dienos

60 – 80 dienos

II – III nėštumo trimestrai

### *Sutrikimas*

Persileidimas, mirtis

Mirtis, ĮRA, augimo atsilikimas, protinės raidos sutrikimas

Mirtis, kraujagyslių disrupcijos defektai dėl hipoksijos, hemoragijų ar audinio pažeidimo

Negyvagimis, augimo atsilikimas, protinės raidos sutrikimas



# Teratogenezės principai

**4. Galutinis anomalios raidos rezultatas gali būti:** mirtis, įgimti raidos defektai, augimo atsilikimas, funkciniai sutrikimai, vėlyva kancerogenezė

# Teratogenezės principai

## *5. Agento patekimas*

- Ar pasieks nepalankus aplinkos veiksnys besivystantį embriono/vaisiaus audinį, priklauso nuo veikiančio agento pobūdžio
  - a) Tiesioginis poveikis
  - b) Netiesioginis poveikis



# Teratogenezės principai

## ***6. Dozės ir atsako ryšys***

- ◎ Sutrikusios raidos pasireiškimas tiesiogiai priklauso nuo teratogeninio agento dozės
  - a) Slenkstinė dozė
  - b) Karnofsky taisyklė: kiekvienas veiksnys gali pasižymėti teratogeninėmis savybėmis, jei duodamas (veikia) tam tikra doze, tam tikrai gyvūnų rūšiai ir tam tikru laiku



# Teratogenezės principai

## Pavyzdys: Akutanas vs. Retin-A

**Akutanas:** p/os padidina trans-retinolinės r. kiekį vaisiaus organizme; 35% anomalijų rizika ir didelė rizika protinio atsilikimo be raidos anomalijų.

**Retin-A:** vartojamas vietiškai, labai maža absorbcija ir nėra teratogeninio poveikio.



# Teratogenezės principai

## Akutanas (izotretinoinas; 13-cis-retinolinė r.)

35% raidos anomalijų rizika

- Širdies anomalijos
- Galvinių nervų pažeidimas
- Smegenėlių kirmino neišsivystymas
- Vidutinio-sunkaus laipsnio protinė negalia

25% vaikų be raidos anomalijų su protine negalia



# Teratogenezės principai

**Tretinoinas: vietinis poveikis nėštumo metu (trans-retinolinė r.)**

Klinikinės studijos:

Paveikti vs. kontrolė – raidos anomalijų rizika nepadidėjusi.

De Wals P et al: Paediat Perinat Epid 5: 445-7, 1991

Johnson K et al: Teratology 49: 375, 1994

Shapiro L et al: Lancet 350: 1143-1144, 1997

# Klasifikacija

## Vaistų klasifikacija

### JAV (FDA)

A – nėra rizikos

B – nėra akivaizdžios rizikos

C – rizikos negalima atmesti

D – akivaizdi rizika, bet potenciali nauda gali nusverti potencialią riziką

X - kontraindikacija



# Klasifikacija

Federal Register :: Content

Office of the Federal Register [US] | <https://www.federalregister.gov/documents/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-prod...>

Start Printed Page 72064

**AGENCY:**  
Food and Drug Administration, HHS.

**ACTION:**  
Final rule.

**SUMMARY:**  
The Food and Drug Administration (FDA) is amending its regulations governing the content and format of the “Pregnancy,” “Labor and delivery,” and “Nursing mothers” subsections of the “Use in Specific Populations” section of the labeling for human prescription drug and biological products. The final rule requires the removal of the pregnancy categories A, B, C, D, and X from all human prescription drug and biological product labeling. For human prescription drug and biological products subject to the Agency’s 2006 Physician Labeling Rule, the final rule requires that the labeling include a summary of the risks of using a drug during pregnancy and lactation, a discussion of the data supporting that summary, and relevant information to help health care providers make prescribing decisions and counsel women about the use of drugs during pregnancy and lactation. The final rule eliminates the “Labor and delivery” subsection because information about labor and delivery is included in the “Pregnancy” subsection. The final rule requires that the labeling include relevant

**DOCUMENT DETAILS**

**Printed version:**  
[PDF](#)

**Publication Date:**  
12/04/2014

**Agencies:**  
[Food and Drug Administration](#)

**Dates:**  
This rule is effective June 30, 2015. See section IV of this document for the implementation dates of this final rule.

**Effective Date:**  
06/30/2015

**Document Type:**  
Rule

**Document Citation:**  
79 FR 72063

**Page:**  
72063-72103 (41 pages)

**CFR:**  
21 CFR 201

**Agency/Docket Number:**  
Docket No. FDA-2006-N-0515 (formerly Docket No. 2006N-0467)

Site Feedback

Windows taskbar: 9:03 PM 3/12/2018

# Klasifikacija

## Vaistų klasifikacija

### Švedija

A – rizika nežinoma

B – duomenys žmogui nepakankami

B1 – nėra poveikio gyvūnų vaisiams

B2 – nepakankami duomenys apie gyvūnus

B3 – poveikis gyvūnų vaisiams

C – farmakologinis poveikis vaisiui

D – nustatytas ar įtariamas žmogaus vaisiaus pažeidimas



# Klasifikacija

## Vaistų klasifikacija

### Australija

A – D – kaip Švedijoje

X – nevertoti nėštumo metu





# “Nauji” teratogenai

## ◎Sulfonamidai: asociacijos

Anencefalija – šs 3,4 (95 PI 1,3 – 8,8)

Kairės širdies hipoplazijos sindromas – šs 3,2 (95 PI 1,3 – 7,6)

Aortos koarktacija – šs 3,2 (95 PI 1,3 – 5,6)

## ◎Nitrofurantoinai: asociacijos

Anoftalmija/mikroftalmija – šs 3,7 (95 PI 1,1 – 12,2)

Kairės širdies hipoplazijos sindromas – šs 4,2 (95 PI 1,9 – 9,1)

Lgn – šs 2,1 (95 PI 1,2 – 3,9)



# Teratogenai žmogui: apribojimai

- Žinių trūkumas
  - Molekuliniai pagrindai
  - Ląsteliniai pagrindai
  - Epigenetiniai poveikiai
- Reikalingos sisteminės studijos apie poveikį mokymuisi ir IQ
- Reikalingos studijos apie poveikį per orą ir odą



# Teratogenai žmogui: poveikio mechanizmai

- Varfarinas\*: vitamino K reduktazės inhibicija
- Propiltiouracilas\*\*: blokuoja tiroksino konversiją į trijodtironiną

\*Van Driel et al: Teratology 66: 127-140, 2002

\*\*Rosenfeld H et al: Brit J Clin Pharm 68: 609-617, 2009



# Teratogenai žmogui: ląsteliniai efektai

- ◎ **Varfarinas:** kodėl nosies kremzlinis audinys pažeidžiamas ryškiausiai?
- ◎ **Valproatai:** kodėl veikiant j nervinį vamzdelį sutrikdomas užpakalinės neuroporos užsidarymo procesas (mielomenigocele) ir nesutrikdomas priekinės neuroporos užsidarymo procesas (anencefalija)?
- ◎ **Fenitoinas:** kodėl pažeidžiamos distalios rankos pirštų falangos, bet nepažeidžiami pėdų pirštai?



# Teratogenai žmogui: konsultavimo ypatumai

- **Netinkamų šaltinių naudojimas**
- **Informacijos nepakankamumas:** topiramatas, citalopramas, escitalopramas, fluvoksaminas, paroksitenas, fluoksetinas, sertralinas, efavirenza
- **Nevienareikšmiai duomenys:** nitrofurantoinas, klomidas



# Teratogenai

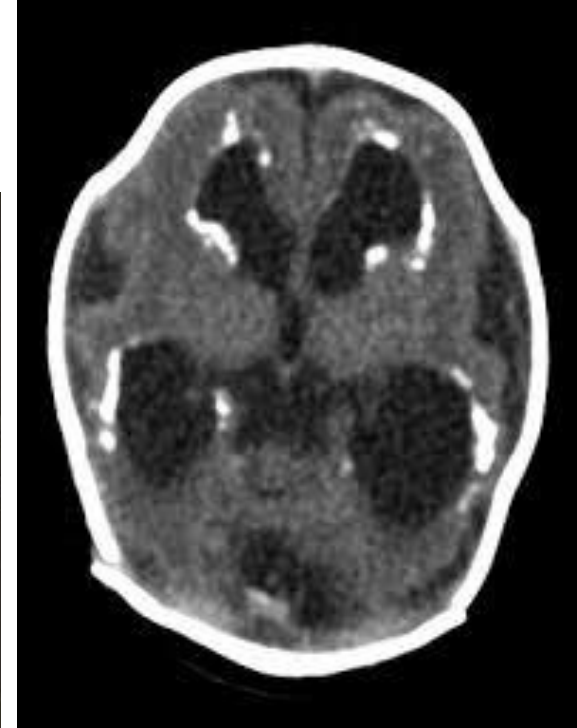
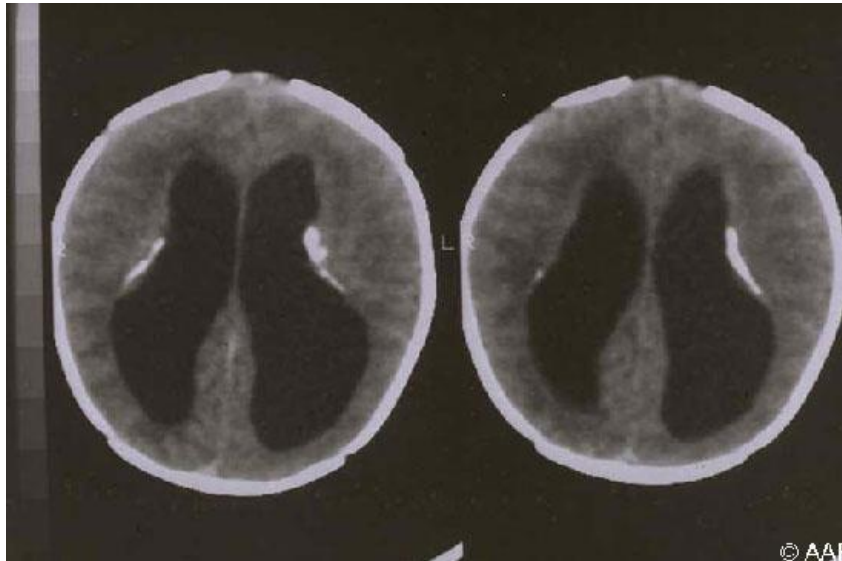
T. H. Shepard:

1. Tikrieji teratogenai
2. Galimi teratogenai
3. Abejotini teratogenai

# Tikrieji teratogenai

- Radiacija
- Infekcijos: CMV, HSV I ir II, infekcinė eritema (parvovirus B-19), raudonukė, sifilis, toksoplazmozė, vėjaraupiai, Venesuelos arklio encefalito virusas, limfocitinis choriomeningitas, **Vakarų Nilo virusas**, **Zika virusas**
- Motinos ir metabolizmo sutrikimai: priklausomybė nuo alkoholio, ankstyva chorionbiopsija ir amniocentezė, **ICSI**, endeminis kretinizmas, CD, folio r. stoka, hipertermija, miastenija, FKU, reumatinės ligos, Sjogren'o sindromas (autoimuninė liga: artritai, gleivinių sausumas, inkstų, raumenų pažeidimas, vaskulitai ir kt.), virilizuojantys augliai, **nutukimas**, **placentos trauma**, **hipoksija**

# Įgimtos infekcijos







# Tikrieji teratogenai

- **Vaistai ir kitos cheminės medžiagos:**

aminopteras, metilaminopteras, androgeniniai hormonai, busulfanas, kaptoprilis, enalaprilis, chlorobifenilai, kokainas, kortikosteroidai, kumarinas, ciklofosfamidai, dietilstilbestolis, difenilhidantoinas, etretinatas, jodidai, litis, gyvsidabris, metimazolas, metileno mėlio intraamniotinės injekcijos, penicilaminas, fenobarbitalis, retinolinė r. (izotretinoinas, akutanai), sartanai, tetraciklinai, talidomidai, toluolas, trimetadionas, valproinė rūgštis, flukanozolis, misoprostolis, ciklosporinas, efavirenza, heroinas/metadonas, lamotriginas, mikofenolato mofetilas, paroksetinas, anglies monoksidas, automobilių išmetamosios dujos, magnio sulfatas (III trimestras, didelės dozės), metilo izocianidas, ftalatai

# Galimi teratogenai

- Išgėrtuvės, karbamazepinas, rūkymas, kolchicinas, disulfiramas, ergotaminas, gliukokortikoidai, vit. A, švinas, chininas, primidonas, streptomocinas, zidivudinas, cinko stoka, vit. K stoka, vit. A stoka



# Abejotini teratogenai

- Orange agentas, anestetinės medžiagos, aspartamas, aspirinas, bendektinas, marihuana, LSD, metronidazolas, oraliniai kontraceptikai, progesteronas, raudonukės vakcina, spermicidai, ultragarsas, video displėjai ir elektromagnetinės bangos



# Konsultavimas

**I trimestre vartojami vaistai (analizė daugiau kaip 18 000  
nėštumų)**

Antibiotikai	35,3 proc.
Simptominiai peršalus	27,3 proc.
Virškinimo	14,7 proc.
Hormoniniai	11,4 proc.
Analgetikai (nenark.)	10,8 proc.
Analgetikai (nark.)	8,1 proc.
Anticholinerginiai	4,0 proc.
Vietiniai odos (tepalai)	1,6 proc.
Stimuliantai	1,3 proc.
Diuretikai	1,2 proc.
Nuo traukulių	1,1 proc.
Antiaстminiai	0,6 proc.
Trankviliantai	0,6 proc.



# Konsultavimas

- Įgimtų raidos anomalijų priežasčių struktūroje egzogeniniai veiksniai sudaro apie **3 procentus.**

Gilstrap LC, Little BB., Drugs and Pregnancy, 1998

# Vaistų farmokinetinių rodiklių pokyčiai nėštumo laikotarpiu

Absorbcija	↑↓
Veikimo pradžia	↓
Veikimo trukmė	↑↓
Pasiskirstymas	↑
Surišimas su baltymais	↓
Metabolizmas kepenyse	↑
Ekskrecija per inkstus	↑



# Teratogeniniai sindromai

## Diagnostika:

1. Būdinga anamnezė
2. Būdinga klinika



# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas (VAS)

1968 m. J. Lemoine (Prancūzija)

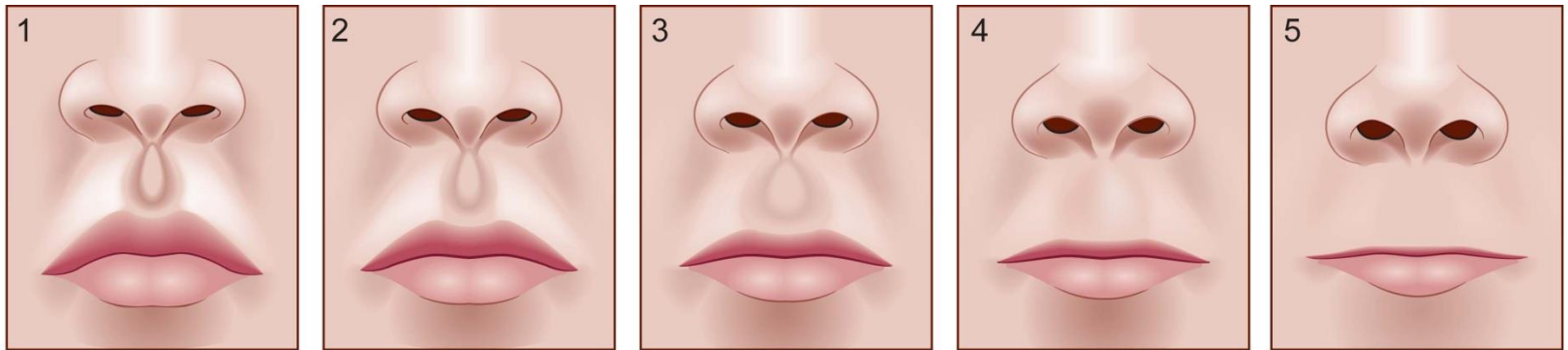
1973 m. Jones ir Smith (JAV)

Senovės Graikijoje nėščios moterys vartojo alkoholį (Warner, 1975)





# Teratogeniniai sindromai



Lūpų formos ir storio laipsniai

Astley S.J., Clarren S.K., Alcohol 35:400, 2000



# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas (VAS)

- Rizika VAS priklauso nuo alkoholio dozės  $>60$  ml/d absoliutaus alkoholio – iki 30-50%
- 30 – 60 ml/d absoliutaus alkoholio – alkoholinis vaisiaus efektas
- Persileidimų rizika padvigubėja, jei 30 ml absoliutaus alkoholio vartojama du kartus per savaitę
- Dažnumas: 0,5 – 5 : 1000 gyvagimių



# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas

VAS rizika padidėja moterims, kurios turi alkoholdehidrogenazės 2 genotipą 1/3 (ADH2-1/3)

Alkoholis – acetaldehidas – acetatas  
(acetaldehido embriopatija)

Patologinė fiziologija: laisvieji radikalai, acetatas



# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas

Klinika: klasikinė triada

- Prenatalinis ir postnatalinis augimo atsilikimas
- CNS pažeidimo požymiai
- Specifiniai veido bruožai

# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas

Klinikiniai požymiai:

- Gimimo svoris mažiau 2500 g
- Kraniofacialinė sritis: mikrocefalija, epikantas, trumpi akių plyšiai, ptozė, žvairumas, optinio nervo hipoplazija, trumpa rieta nosis, plokščia, plati nosies nugarėlė, vidurinės veido dalies hipoplazija, plokščias filtrai, plona viršutinė lūpa, lūpos/gomurio defektas (15%; daugiau vartojančioms alkoholio), klausos sutrikimas
- CNS: protinis atsilikimas, elgesio sutrikimai, corpus callosum anomalijos, heterotopija, polimikrogirija, holoprosencefalija (daugiau vartojančioms alkoholio), epilepsija, hiperaktyvumas, naujagimiams – abstinencijos požymiai, neima krūties, raumenų tonuso pokyčiai, jautrūs garsui

# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas

Klinikiniai požymiai:

- Širdies anomalijos: PPD, SPD (su sunkia AFS forma daugiau kaip 60% turi širdies ydas ir padidėjusi DiGeorge sekvensijos rizika), Fallot tetrada, persistuojantis arterinis latakas
- Skeletas: atsilieka kaulinis amžius, radioulnarinė sinostozė, kaklo slankstelių suaugimas, distalių falangų hipoplazija, V-ujų pirštų klinodaktilija, skersiniai galūnių defektai, krūtinkaulio deformacijos, skoliozė
- Nagų hipoplazija, dermatoglifikos pokyčiai
- Oda: hemangiomos, padidėjęs plaukuotumas kūdikystėje
- Urogenitalinė sistema: lyt. lūpų hipoplazija, hipospadija, hidronefrozę

Gyvūnų modelis

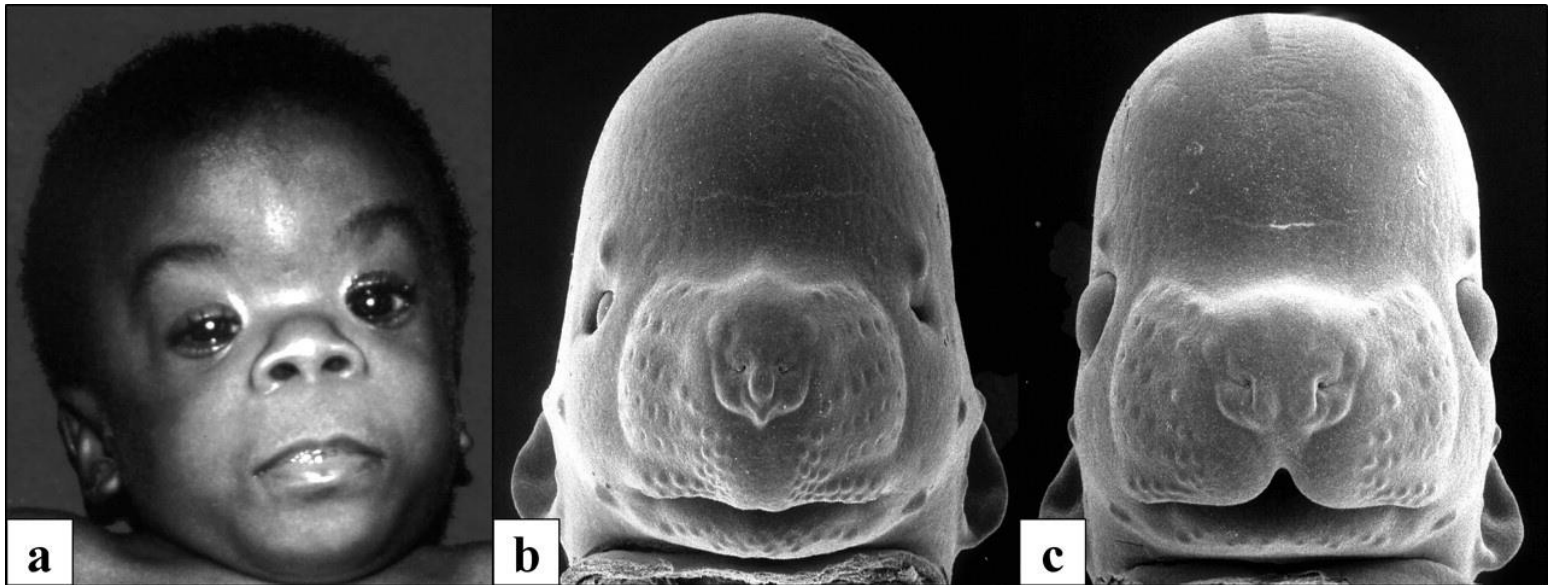




# Teratogeniniai sindromai



# Teratogeniniai sindromai



Alkoholinis vaisiaus sindromas  
Sulik K.K. Science 214:936-938, 1981



# Teratogeniniai sindromai

## Vaisiaus alkoholinis sindromas

### Stebėjimo principai:

- Inkstų, širdies echoskopija
- Gydytojo oftalmologo konsultacija
- Gydytojo kardiologo konsultacija
- Gydytojo genetiko konsultacija
- Gydytojo ortopedo traumatologo konsultacija
- Klausos, regos vertinimas
- Bendras šlapimo tyrimas
- Socialinė tarnyba
- Gydytojo vaikų ir paauglių psichiatro konsultacija
- Skiepai
- Mityba
- Gydytojo odontologo konsultacija
- Cholesterolis

# Teratogeniniai sindromai

## Kokaino embriopatija

- Kokainas lengvai pereina placentos barjerą
- Sumažėja vaisiaus, gimdos ir placentos kraujotaka dėl farmakologinio kokaino poveikio
- Dažnai vartojama ir alkoholis, marihuana, opiatai, rūkoma
- Priešlaikinis gimdymas, negyvagimis
- Ūgio, svorio, galvos apimties deficitas gimus (mažiau 25 procentilės)
- Mikrocefalija, augimo atsilikimas (25 – 30%)
- Veidas: bitemporalinis susiaurėjimas, trumpi akių plyšiai, trumpa rieta nosis, žema plaukų augimo linija
- CNS: corpus callosum, septum pellucidum agenezė, neuronų heterotopija
- Akys: mikroftalmija, optinio nervo hipoplazija, tinklainės disgenezė, tinklainės koloboma
- Dažnesni širdies ir šlapimo takų defektai
- Galūnių anomalijos, žarnyno atrezijos (dėl kraujagyslių disrupcijos)
- Staigios kūdikių mirties sindromas

# Teratogeniniai sindromai

## Diabetinė embriopatija

- Du – tris kartus padidėjusi raidos anomalijų ir persileidimo rizika
- Pažeidimas iki septintos savaitės
- Anomalijų įvairovė: CNS, urogenitalinės ir širdies-kraujagyslių sistemos
- Šlaunikaulio hipoplazijos – nejprasto veido sindromas
- Okuloaurikulovertebralinė displazija
- CNS: spina bifida, anencefalija, holoprozencefalija
- Ausų anomalijos
- Kaudalinė displazija
- Stuburo, šonkaulių anomalijos
- Širdis: SPD, kraujagyslių transpozicija, situs inversus, viena virkštelės arterija
- Žarnynas: anus ir rectum atrezija, žarnyno pasisukimo klaidos
- Urogenitalinė sistema: inkstų agenezė, hipospadija, kriptorchizmas
- Patogenezė: mezodermos somitų ir su jais susijusių nervinės kėtos ląstelių pažeidimas

# Teratogeniniai sindromai

## Diabetinė embriopatija

### *Stebėjimo principai*

- Gimus: gliukozė, Ca, Mg, įvertinti: širdis, inkstai, lyties organai, akys, kojos
- Gydytojo genetiko konsultacija
- Antropometriniai matavimai
- Klausos, regos vertinimas
- Šlapimo tyrimai
- Mityba, gydytojo dietologo konsultacijos
- Gydytojo oftalmologo konsultacija
- Gydytojo vaikų ir paauglių psichiatro konsultacijos
- Gydytojo odontologo konsultacijos
- Gydytojo ortopedo traumatologo konsultacijos (skoliozė, galūnių anomalijos)
- CD rizika 5 – 10%
- Cholesterolis
- Skiepai pagal bendras indikacijas

# Teratogeniniai sindromai

## Dietilstilbestolio embriopatija

- Mažina persileidimo ir priešlaikinio gimdymo riziką (4 mln. nėštumų 1948 – 1970 m.)
- Makšties adenozė 75%, jei vartotas iki 9 sav.
- Teratogeninis poveikis nuo 4 iki 12 sav.
- Miulero latako gleivinės persistencija viršutinėje makšties dalyje, gimdos kaklelyje, kiaušintakių sienelėje; hipoplastiška gimda, kiaušintakiai trumpi ir siauri, makšties anomalijos.
- Adenokarcinoma 15 – 27 m.
- Vyriškos lyties palikuoniams: mikropenis, hipospadija, hipotrofiškos sėklidės, epididimio cistos, sutrikusi sėklos gamyba

# Teratogeniniai sindromai

## Hipertermijos embriopatija

- Antimitozinis teratogenas
- Kūno temperatūra daugiau 38,9 laipsnių pagal Celsijų ir ilgiau 2-3 dienas
- Kritinis periodas: 4 - 16 sav.
- Nervinio vamzdelio defektai
- CNS: mikrocefalija, protinis atsilikimas, mikroftalmija, traukuliai, hipotonija
- I ir II žiočių lanko anomalijos: vidurinės veido dalies hipoplazija, mikrogenija, lūpos/gomurio nesuaugimas
- Oromandibulinė-galūnių hipogenezė
- Neurogeninė artrogripozė
- Mikroanomalijos



# Teratogeniniai sindromai

## Motinos fenilketonurijos embriopatija

- AR paveldėjimo medžiagų apykaitos liga; visuotinis naujagimių tikrinimas; dietinis gydymas
- Nesilaikant dietos iki pastojimo ir per nėštumą: vaisiaus augimo sutrikimas, mikrocefalija, protinės raidos sutrikimas, širdies ydos
- 120 – 360  $\mu\text{mol/l}$  Phe iki 8 sav. nebus širdies ydos ir normalus intelektas
- Veido bruožai: epikantas, hipoplastiškas viršutinis žandikaulis, plati, plokščia nosies nugarėlė, atviros šnervės, ilgas, plokščias filtras, plona viršutinė lūpa
- Patogenezė: Phe inhibuoja neutralių amino rūgščių transportą per placentą; tiesioginis toksinis Phe poveikis įvairius organus

# Teratogeniniai sindromai

## Misoprostolio embriopatija

- Sintetinis prostaglandino E1 analogas
- Vartojamas kaip abortifikantas Brazilijoje apie 20 m. Efektyvumas apie 20%
- Padidina gimdos kontrakcija ir stimuliuoja kraujavimą iš gimdos
- II nėštumo mėn. pažeidžia galvinius nervus, ypač VI ir VII, skersinės galūnių amputacijos, kulninė pėda
- Hidrocefalija, sindaktilija, kaukolės anomalijos, augimo atsilikimas, Moebius sekvencija (veido diplegija)



# Teratogeniniai sindromai

## Radiacinė embriopatija

- Kritinis periodas protiniam atsilikimui: 8 – 15 sav.
- Kritinis periodas mikrocefalijai: 4 – 17 sav.
- Kritinis periodas persileidimui : 2 – 4 sav.
- Didelės radiacijos dozės: mikrocefalija, hidrocefalija, mikroftalmija, optinio nervo atrofija, tinklainės displazija, katarakta



# Teratogeniniai sindromai

## Radiacinė embriopatija

### Vaisiaus apšvita

- Krūtinės ląstos KT – vidutinė vaisiaus apšvitos dozė mažiau 0,06 mGy
- Pilvo organų KT - vidutinė vaisiaus apšvitos dozė 8 mGy
- Mažojo dubens KT – vidutinė vaisiaus apšvitos dozė 25 mGy

# Teratogeniniai sindromai

Rentgenograma	Vidurkis, mGy	Didžiausias galimas kiekis, mGy
Pilvo	1,4	4,2
Krūtinės	0,01	0,01
Juosmeninės stuburo dalies	1,7	10
Dubens	1,1	4
Kaukolės	0,01	0,01
Krūtininės stuburo dalies	0,01	0,01
Intraveninė urograma	1,7	10

# Teratogeniniai sindromai

Savaitės	Galimas poveikis	1 mGy	10 mGy	500 mGy
0 - 4	Persileidimas	-	-	Galimas
8 - 15	Protinis atsilikimas	-	-	20 proc.
4 - 17	Mikrocefalija	-	-	30 proc.
16 - 25	Protinis atsilikimas	-	-	5 proc.
Per visą nėštumą	Vaikų navikai	0,002 proc.	0,02 proc.	3 proc.



# Teratogeniniai sindromai

## Radiacinė embriopatija

- 2 mGy/metus gamtinė apšvita
- Per nėštumą radiacinė dozė darbo vietoje neturi viršyti 2 mGy
- Radiacijos dozė neviršyjanti 10 mGy mažai pavojinga vaisiui

# Teratogeniniai sindromai

## **Retinolio (vit. A derivatų) embriopatija**

- Retinoidai dalyvauja daugelio organų raidoje (smegenų, širdies, galūnių, skeleto) kaip ligandai, surišantys steroidų-skyd liaukės hormonų receptorių superšeimos branduolio receptorius. Receptorių kompleksai dalyvauja transkripcijos faktorių aktyvavime, kurie įtraukti į embriono raidą





# Teratogeniniai sindromai

## Retinolio (vit. A derivatų) embriopatija

- Izotretinoinas (13-cis-retinolio r.) – yra vit. A metabolitas; per os acne vulgaris gydymui
- Nesikaupia riebaliniame audinyje
- Skilimo pusperiodis trumpesnis nei viena diena (pasišalina iš organizmo greičiau nei per vieną savaitę)
- Kritinis periodas nuo 15 d. iki I trimestro pabaigos



# Teratogeniniai sindromai

## **Retinolio (vit. A derivatų) embriopatija**

- Tretinoinas (retinas A): vietinis vartojimas
- Raidos anomalijų nepadaugėja
- Keletas atvejų su retinolinės embriopatijos požymiais



# Teratogeniniai sindromai

## Retinolio (vit. A derivatų) embriopatija

- Etreinatas: psoriazės gydymui
- Skilimo pusperiodis apie 120 d.
- Organizme gali būti aptinkamas po 2 – 3 m.
- 2 m. nepastoti
- Gimęs vaikas su anomalijomis motinai iki pastojimo 51 sav. nevartojant vaistų

# Teratogeniniai sindromai

- **Retinolio (vit. A derivatų) embriopatija**
- Klinikiniai požymiai:
- Žiočių lanko anomalijos
- Anomalijos, jei vartota pirmas 10 sav.
- CNS (70%): hidrocefalija, mikrocefalija, ventrikulomegalija, smegenėlių anomalijos, intelekto sutrikimas
- Kraniofacialinė sritis: trigonocefalija, plaukų verpetai neįprastose vietose, ausų kaušelių anomalijos (70%), veido nervų pažeidimas, nosies nugarėlė įdubusi, gomurio defektas (15%), mikrogenija, mikroftalmija
- Širdis: PPD, SPD, bendras kamienas, didžiųjų kraujagyslių transpozicija, Fallot tetrada, aortos lanko defektai
- DiGeorge anomalija: čiobrialiaukės, prieskydinių liaukų hipoplazija/aplazija, širdies anomalijos – 35% pacientų
- Tinklainės ar regos nervo anomalijos 20% pacientų, įvairios čiobrialiaukės anomalijos

# Teratogeniniai sindromai

## Retinolio (vit. A derivatų) embriopatija

- Patogenezė: išorinės ausies, gomurio, žandikaulio, smegenėlių anomalijos dėl rombinių smegenų nervinės klostės ląstelių žūties iki jų migracijos į pirmuosius du žiočių lankus; čiobrialiaukės ir širdies anomalijos dėl nervinės keteros ląstelių žūties iki jų migracijos į trečią ir ketvirtą žiočių lankus

# Teratogeniniai sindromai

## Tetraciklino embriopatija

- Nuolatinių ar pieninių dantų spalvos pokyčiai g.b. dėl tetraciklino vartojimo iki ar po gimimo
- Pieninių dantų kalcifikacija prasideda nuo 4 nėštumo mėn., o nuolatinių – iškart po gimimo ir tęsiasi iki 8 m. amžiaus
- Dantų spalvos pokyčiai priklauso nuo vartotos tetraciklino dozės, laiko, trukmės
- Priekiniai pieniniai dantys: nuo 4 nėštumo mėn. iki 9 mėn. po gimimo; priekiniai nuolatiniai dantys: nuo 3 mėn. po gimimo iki 7 metų amžiaus
- Dantų spalvos pokyčiai galimi, jei dozė 20-25 mg/kg ar didesnė mažiausiai tris dienas vartota
- Tetraciklinas suformuoja ortokalčio fosfato kompleksą su dentinu ir emale ir oksiduojama ultravioletinių spindulių

# Teratogeniniai sindromai

## Tetraciklino embriopatija

- Pieniniai dantys gelsvi – rudi.
- Neišnešiotiems vaikams dažnai būna emalės hipoplazija
- Šviesiai gelsvi pieniniai dantys po šviesos poveikio tampa rudi
- Tetraciklino poveikis nėštumo metu neveikia nuolatinių dantų

# Teratogeniniai sindromai

## Talidomido embriopatija

- Raminantis, vėmimą slopinantis
- 1958 – 1961 m. daugiausiai Vokietijoje, Olandijoje, Didžiojoje Britanijoje, Švedijoje, Brazilijoje, Japonijoje
- Daugiau kaip 10 000 vaikų su pažeidimais
- Talidomidas pasižymi ir imunosupresiniu veikimu
- AIDS, reumatoidinis artritas, kai kurios onkologinės ligos, vilkligė, diabetinė retinopatija, transplantato atmetimas, raupsai
- 1961 m. Wiedemann: galūnių anomalijų epidemija; Lenz (Vokietija), McBride (Australija): talidomidas – anomalijų priežastis
- Talidomidas tuo metu nebuvo įteisintas JAV – Frances Kelsey nuopelnas



# Teratogeniniai sindromai

## Talidomido embriopatija

Klinikiniai požymiai:

- Galūnių anomalijos: trifalangis nykštys – fokomelija; kaulų aplazijos (stipinkaulis, žastikaulis, alkūnkaulis, pirštakauliai)
- Amelijos kritinis periodas: 39-44 d. (PM) arba 27-30 d. po apvaisinimo
- Rankų anomalijos anksčiau viena-dviem dienomis negu kojų anomalijos. Trijų falangų nykštys: 46-59 d. po PM
- Kritinis periodas: 34 – 50 d. nuo paskutinių mėnesinių pirmos dienos ir raidos anomalijų teorinė rizika apie 20%.

# Teratogeniniai sindromai

## Talidomido embriopatija

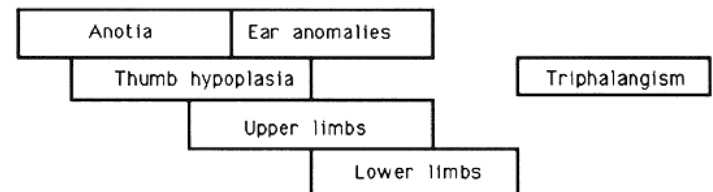
Klinikiniai požymiai:

- Veido srities anomalijos (20 – 29 d. po apvaisinimo): kapiliarinės hemangiomos kaktos, nosies, viršutinės lūpos srityse, anotija, mikrotija, preaurikulinės išaugos, veido paralyžius, oftalmoplegija, anoftalmija, mikroftalmija, kolobomos, lūpos/gomurio nesuaugimas, choanų atrezija
- Dantų anomalijos: emalės displazija, viršutinių lateralinių kandžių agenezė (pieninių ir nuolatinių)
- Vidaus organų anomalijos: stemplės, dvylikapirštės žarnos atrezija, širdies ydos (Fallot tetrada, PPD, SPD, persistuojantis arterinis latakas, plautinio kamieno stenozė), inkstų agenezė. Anorektalinė stenozė (46 – 50 d.)

Patogenezė: sutrinkdoma angiogenezė

Age after conception

days	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
weeks	3		4						5								





# Teratogeniniai sindromai

## Toluolo embriopatija

- Toluolas – organinis tirpiklis; dažai, lakai, klijai
- Normalios darbo sąlygos: nepadidina persileidimų ir anomalijų rizikos (leidžiama toluolo koncentracija 100 ppm)
- Toluolas lengvai pereina per placentą ir fenotipas panašus į AFS
- Sutrikdoma neurogenezė; pažeidžiama ventralinė mezoderma; priekinės smegenys
- Mikrocefalija, CNS disfunkcija (raidos sutrikimas), augimo atsilikimas, kraniofacialinės anomalijos; persileidimai?, nervinio vamzdelio defektai?

# Teratogeniniai sindromai

## Rūkymas

- Cigaretė, sverianti apie 1 g turi apie 10 mg nikotino, kurio 1 – 1,5 mg būna dūmuose
- Nikotino skilimo pusperiodis 2 val.
- Giliai įkvepiant į plaučius, absorbcija 90%
- Nikotinas pereina per placentą ir veikia vaisiaus širdį
- Rūkymas pasižymi embrio- ir fetotoksinu poveikiu
- Nėštumo komplikacijos: persileidimas, placentos pirmeiga, placentos abrupcija
- Mažesnė naujagimio masė vidutiniškai 200 g (didžiausias poveikis paskutiniaisiais 4 nėštumo mėn.)
- Priešlaikinis gimdymas
- Perinatalinės mirtys, staigios ir netikėtos mirties sindromas
- Elgesio, pažintinių funkcijų sutrikimas
- Raidos anomalijos: lūpos/gomurio nesuaugimas (TGF-alfa stoka), gastrošyzė, CNS, širdies, galūnių anomalijos?
- Transplacentinė kancerogenezė
- Regionuose su jodo stoka – naujagimio skydliaukės padidėjimas



# Teratogeniniai sindromai

## Rūkymas

- Vaisiaus hipoksija lemia augimo sutrikimą
- Nikotino indukuota vazokonstrikcija lemia sumažėjusią gimdos perfuziją ir/ar anglies monoksidas jungiasi su Hb ir susiformuoja karboksihemoglobinas, kuris sumažina vaisiaus oksigenizaciją

# Teratogeniniai sindromai

## Švinas

- Kontaktas darbo vietoje
- Organinis švinas riebaluose tirpus ir gerai pereina per placentą; kumuliacija vaisiaus audiniuose
- Didžiųjų raidos anomalijų rizika abejotina; galimos mikroanomalijos(?)
- Priešlaikinis gimdymas, maža gimimo masė, atsilikęs postnatalinis augimas; III trimestre – padidėjusi makrocefalijos rizika
- IQ sumažėjimas
- $<100 \mu\text{g/l}$  motinos kraujyje - nėra fetotoksinio poveikio
- $>1000 \mu\text{g/l}$  motinos kraujyje – toksinis poveikis motinai; persileidimo rizika

# Teratogeniniai sindromai

## Gyvsidabris

- Neorganinis (metalinis) ir organinis (metilgyvsidbris), kuris naudojamas, kaip fungicidas
- Neorganinis, mikroorganizmų konvertuojamas į organinį ir valgant užterštą žuvį, plaukuose bus randama metilgyvsidabrio
- Minamata ir Niigata vietovėse, Irake aprašyti vaikai su CNS pažeidimais: mikrocefalija, traukuliai, protinis atsilikimas, cerebrinis paralyžius
- Nėra indikacija nėštumo nutraukimui; gyvsidabrio koncentracijos tikrinimas moters kraujyje



# Teratogeniniai sindromai

## Progestinai

- Progestinai gaunami modifikuojant testosteroną, pašalinant vieną anglies atomą ir tokiu būdu sumažinant androgeninį preparato poveikį
- Progesteronas ir jo sintezuoti derivatai persileidimų gydymui
- Hipospadija (?), širdies ydos (?), VACTERL (?), šlapimo takų anomalijos (?)
- Progestinai iš 19-nor-etinyl-testosterono: klitorio hipertrofija
- Nėra indikacijų vartoti progestinus nėštumo metu
- Nėra indikacija nėštumo nutraukimui
- Pakartotinis didelių dozių vartojimas - UG

# Teratogeniniai sindromai

## Kofeinas

- CNS, širdies, kraujotakos, kvėpavimo sistemos stimulantas
- Gerai absorbuojamas iš virškinimo trakto
- Pereina placentą ir padidina vaisiaus aktyvumą, širdies susitraukimų dažnį
- Gyvūnų tyrimai: 200 mg/kg/d minimaliai sutrikdo falangų raidą
- Nežymiai padidėjusi persileidimų rizika ir augimo atsilikimas, jei motina vartoja daugiau kaip 150 mg/d
- Trys kavos puodeliai – 50 – 100 mg kofeino

# Teratogeniniai sindromai

## Polichlorinti bifenilai

- Pramoninio naudojimo patvarieji organiniai teršalai;
- Gerai tirpsta riebaluose, kaupiasi organizme
- Kancerogenas
- Yusho liga: augimo atsilikimas, odos ir gleivinių hiperpigmentacija, dantenų hipertrofija, nataliniai dantys, hepatomegalija, nagų distrofija; kai kuriems vaikams – akių hipertelorizmas, išplatėję antakiai, padidėjęs plaukuotumas, klinodaktilija, raidos atsilikimas

# Teratogeniniai sindromai

## Marihuana (kanapės, hašišas)

- Tetrahidrokanabinolis – aktyvus marihuanos ingredientas pereina placentą ir gali suretinti vaisiaus širdies plakimą
- Struktūrinių defektų rizika nepadidėja
- Kalbos ir mąstymo problemos
- Galvos apimtis mažesnė
- Perinatalinis mirtingumas didesnis
- Nėra indikacija nėštumo nutraukimui



# Teratogeniniai sindromai

## LSD

- Haliucinogenas
- Nenustatyta specifinio embriotoksinio poveikio
- Senesni darbai: skeleto ir CNS galimos anomalijos
- Nėra indikacija nėštumo nutraukimui



# Teratogeniniai sindromai

## Amfetaminai (ecstasy)

- Sumažina perfuziją fetoplacentinėje srityje ar atskiruose vaisiaus organuose
- Raidos anomalijos (?)
- Dažnesnės mažosios raidos anomalijos
- Naujagimiui neurologiniai simptomai
- Mokymosi problemos (?)
- Vaisiaus detalus UG, jei gausiai vartota I trimestre



# Teratogeniniai sindromai

## Orange agentas (dioksinai)

- Defoliantas, herbicidas
- Biokumuliacinės, kancerogeninės savybės
- Apie 90% į žmogaus organizmą patenka valgant mėsą, žuvį, pieno produktus
- Raidos anomalijų rizika: nervinio vamzdelio defektai
- Vengti kontakto nėštumo metu



# Teratogeniniai sindromai

## Disulfiramas

- Priklausomybei nuo alkoholio gydyti
- Galūnių redukciniai defektai
- Augimo sutrikimas, veido anomalijos, CNS disfunkcija
- Širdies ydos ir Robino sekvencija
- Augimo atsilikimas, gomurio defektas, galūnių anomalijos



# Teratogeniniai sindromai

## Ultragarsas

- Daugiau kaip 30 metų naudojamas
- Anomalijų rizikos nėra
- Padidėjęs vaisiaus aktyvumas, mažesnė gimimo masė, kalbos raidos sutrikimas
- Gyvūnams: elgesio pokyčiai, mielinizacijos sutrikimas
- Hiperterminis poveikis
- Ilgalaikis poveikis gali suardyti ląstelių struktūrą ir lemti audinio destrukciją

## Magnetinio rezonanso tyrimas

- Nenustatyta neigiamo poveikio



# Teratogeniniai sindromai

## **Mikrobangos, trumpos bangos, radijo bangos**

- Hiperterminis poveikis
- Mikrobangos prasiskverbia tik 3 – 4 cm po oda ir negali pasiekti embriono/vaisiaus
- Trumposios bangos gali pasiekti embrioną/vaisių



# Teratogeniniai sindromai

## Video displėjų terminalai

- Elektromagnetinis laukas
- Persileidimų rizika, jei dirbama ilgiau nei 20 val/sav.
- Ergonominės darbo sąlygos, darbo trukmė, stresas darbe

## Mobilieji telefonai

- Mikrobangos 900-1800 MHz
- Nenustatyta padidėjusios raidos defektų rizikos

## Elektrošokas

- Širdies pažeidimo rizika
- Poveikis vaisiui didesnis, jei elektros srovė tekėjo iš rankos į koją



# Teratogeniniai sindromai

## Motinos reumatinės ligos

- Sisteminė raudonoji vilkligė
- Vaisiaus širdies ritmo sutrikimai
- Anti- Ro antikūnai

## Motinos miastenija

- Artrogripozės rizika
- 10% kūdikių turi miastenijos požymius pirmomis savaitėmis po gimimo

# Teratogeniniai sindromai

<b>Darbas</b>	<b>Anomalijos</b>
Chemijos, kaučiuko, gumos gamyba	Įvairios anomalijos, CNS defektai
Statybos darbai	Raumenų-griaučių sistemos
Žemės ūkis	Įvairios anomalijos, lūpos/gomurio nesuaugimas
Maisto pramonė/padavėjos/virėjos	Raumenų-griaučių sistemos
Sodininkės/daržininkės	Raumenų-griaučių sistemos
Namų šeimininkės	Įvairios anomalijos
Pramonės darbuotojos	Raumenų-griaučių sistemos, CNS
Laboratorijos technikės	Įvairios anomalijos, žarnyno atrezijos

# Teratogeniniai sindromai

<b>Darbas</b>	<b>Anomalijos</b>
Skalbyklų darbuotojos	Įvairios anomalijos
Odos pramonė	Perinatalinės mirtys susiję su raidos anomalijomis
Mašinų operatorės	Įvairios anomalijos
Metalo apdirbimo pramonė	Įvairios anomalijos
Slaugytojos	Įvairios anomalijos, ypač lūpos/gomurio defektas; persileidimai
Fizioterapeutės	Įvairios anomalijos, negyvagimis

# Teratogeniniai sindromai

<b>Darbas</b>	<b>Anomalijos</b>
Plastmasės pramonė	CNS defektai
Spaustuvės darbuotojos	Omfalocelė/gastrošyzė
Mokytojos	Lūpos/gomurio defektas
Telefonų operatorės	Lūpos/gomurio defektas

# Teratogeniniai sindromai

Darbas	Anomalijos
Transporto/susisiekimo darbuotojos	Lūpos/gomurio defektas
Tekstilės darbuotojos/audėjos	Įvairios anomalijos
IT specialistės	Įvairios anomalijos, širdies ydos, persileidimai





# Išvados ir rekomendacijos (žinutė į namus)

- Skiriant vaistus reprodukcinio amžiaus moteriai, pasiteirauti dėl galimo nėštumo.
- Gydant lėtinę ligą skirti vaistus, kurie neturi teratogeninio poveikio. Skirti efektyvią kontracepciją.
- Kai kurie vaistai (pvz., nuo traukulių) mažina hormoninės kontracepcijos efektyvumą.
- Skirti seniau rinkoje esančius vaistus.
- Monoterapija.
- Mažiausia efektyvi dozė.
- Nemedikamentinis gydymas (pvz., psichoterapija).
- Esant indikacijoms būtina skirti medikamentus (pvz., psichozė, aukšta kūno temperatūra).



# <http://toxnet.nlm.nih.gov> (for DART – Developmental and Reproductive Toxicology Database)