Talidomid i njegovo teratogeno djelovanje

Jusup, Ena

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:450565

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek







Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Ena Jusup

Talidomid i njegovo teratogeno djelovanje

Thalidomide and its teratogenicity

Završni rad

Mentorica: doc.dr.sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2017.

SAŽETAK

Talidomid je sedativ koji se koristio pedesetih i šezdesetih godina 20. stoljeća. Uglavnom su ga koristile trudnice, a zapravo je imao vrlo štetan učinak na sam fetus. U ovom radu opisana je sama povijest talidomida, njegova sinteza i struktura, mehanizam njegova djelovanja, utjecaj na trudnoću te razne nuspojave i posljedice koje su nastale konzumiranjem ovog lijeka.

KLJUČNE RIJEČI: talidomid, teratogenost, talidomidska katastrofa, trudnoća

ABSTRACT

Thalidomide is a sedative that was used in the fifties and sixties in the twentieth century. It was mostly used by pregnant women and actually had a very harmful effect on the fetus itself. This thesis describes the history of thalidomide, its synthesis and structure, its mechanism of action, its influence on pregnancy and the various consequences of consuming this drug.

KEY WORDS: thalidomide, teratogenicity, thalidomide disaster, pregnancy

SADRŽAJ

1. UVOD..... 1

2. POVIJEST TALIDOMIDA..... 2

3. SINTEZA TALIDOMIDA..... 4

4. STRUKTURA TALIDOMIDA..... 5

5. MEHANIZAM DJELOVANJA..... 6

6. METABOLIZAM..... 8

7. UTJECAJ NA TRUDNOĆU..... 10

8. NUSPOJAVE I POSLJEDICE..... 11

9. POSLJEDICE NA FETUS I TERATOGENI UČINAK..... 12

9.1. Posljedice na udove..... 12

9.2. Posljedice na ramena i kukove..... 14

9.3. Posljedice na oko i uho..... 14

9.4. Posljedice na lice..... 14

9.5. Posljedice na kralježnicu..... 14

9.6. Posljedice na unutrašnje organe..... 15

9.7. Posljedice na živčani sustav..... 15

10. LIJEČENJE..... 15

11. ZAKLJUČAK..... 16

12. LITERATURA..... 17

1. UVOD

Početkom 20. stoljeća počela je masovna proizvodnja lijekova diljem svijeta. Većina njih proizvodila se u svjetskim velesilama kao što su SAD, Njemačka, Japan, Velika Britanija itd. Mnogi od tih lijekova ispitivani su samo na životinjama, a ne i na ljudima. Znanstvenici tada nisu znali da neke životinje mogu biti otporne na određene lijekove pa su smatrali da određeni lijekovi nisu štetni te su ih pustili u proizvodnju. Marketinške tvrtke unaprijedile su proizvodnju lijekova raznim reklamama. Većina njih bila je dostupna i bez liječničkog recepta čime se povećala potražnja za tim lijekovima. Takav slučaj dogodio se s talidomidom, lijekom koji se prodavao kao sedativ te protiv mučnine kod trudnica. Bio je jedan od najprodavanijih sedativa u zapadnoj Njemačkoj te su mjesečne prodaje ovog lijeka bile i do milijun tableta. Smatralo se da je izuzetno dobar, no pokazalo se upravo suprotno te je njegovo korištenje ostavilo razne posljedice na osobe koje su ga konzumirale, a pogotovo na djecu čije su ga majke koristile. Samu tragediju prozvali su talidomidskom katastrofom, a oboljelo je oko 20 000 djece.

2. POVIJEST TALIDOMIDA

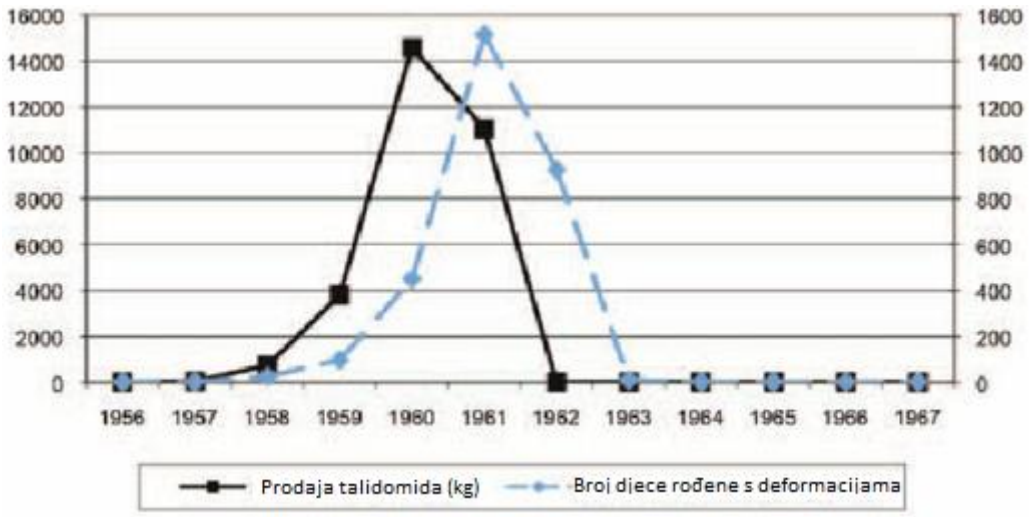
Talidomid je lijek koji je prvi put uveden na tržište u Njemačkoj 1956.godine, a prodavao se u obliku tableta pod nazivom Contergan. Razvila ga je farmaceutska tvrtka Grünenthal u Stolbergu kao sedativ i hipnotik te se preporučavao trudnicama protiv nesanice, jutarnje mučnine i povraćanja. Osiguravao je brzo djelovanje i trudnoću bez mučnina. Mogao se kupiti bez recepta i cijena mu je bila pristupačna pa je bio dostupan velikom broju ljudi. Oralna dnevna doza bila je od 50 do 200 mg. Osim što je bio lako dostupan, izlazak lijeka na tržište bio je popraćen odličnom marketinškom kampanjom gdje su u reklamama ljudi govorili da poslije lijeka ulaze u dubok san, a trudnice da ih smiruje i da ne osjećaju mučninu. U početku se smatralo da nije štetan jer je bila ispitana samo njegova akutna toksičnost, ali ne i kronična, odnosno teratogenost. Sam lijek nije ispitan na trudnicama nego na životinjama i to miševima i štakorima. Glodavci, na kojima je ispitivana štetnost, otporni su na talidomid pa je to bio još jedan razlog zbog kojeg su znanstvenici smatrali da nije štetan. Do 1960. godine postao je najprodavaniji sedativ u Njemačkoj [1].

Lijek se kasnije proširio i na ostatak svijeta i to čak u 46 zemalja gdje je najraširenija primjenu imao u Kanadi, Australiji, u ostatku Europe i u nekim dijelovima Azije. Bio je vrlo uspješan lijek sve do 1961. godine kada je porastao broj djece koja su se rađala s deformacijama udova kod žena koje su koristile talidomid tijekom trudnoće. Znanstvenici su tek tada počeli provoditi istraživanja kakav utjecaj sam lijek ima na fetus. Talidomid je lijek koji utječe na razvoj udova fetusa pri vrlo kratkoj izloženosti, ukoliko se konzumira u određenom trenutku trudnoće. Istraživanja su pokazala da je djelovao na 70% žena koje su ga koristile u prvom tromjesečju, posebno između četvrtog i sedmog tjedna kada se razvijaju udovi fetusa. Posljedice talidomida su brojne malformacije unutarnjih organa te ekstremiteti skraćenih kostiju, odnosno dolazi do amelije, fokomelije, disemije, defekta uha, srca i unutarnjih organa (Slika 1).



Slika 1. Djeca rođena s deformacijama udova [2]

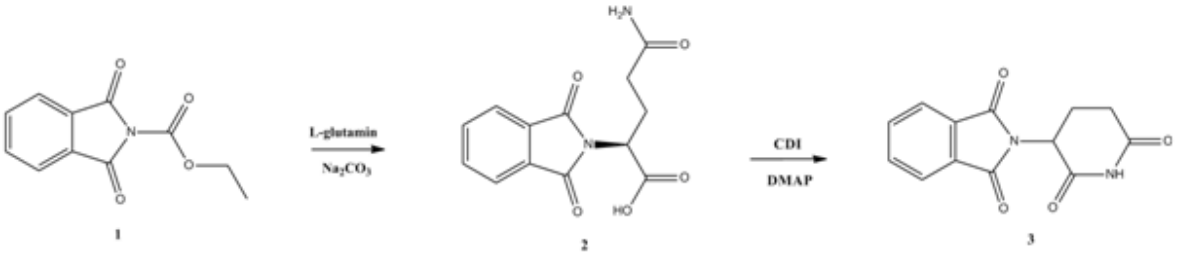
U razdoblju od 1960. do 1961. godine, u Zapadnoj Njemačkoj, prodavalo se čak milijun tableta mjesečno. 1959. godine bio je samo jedan slučaj fokomelije dok je 1960. porastao na 30 slučajeva, a do 1961. godine čak do 154. Znanstvenici koju su povezali fokomeliju s talidomidom bili su doktor Widukind Lenz iz Zapadne Njemačke i farmakolog Frances Kelsey iz SAD-a. 1961. godine smanjena je njegova dostupnost na tržištu te se krajem kolovoza 1962. smanjio broj djece s deformacijama (Slika 2). Smatra se da je do tada rođeno 10 000 djece samo u Njemačkoj na koje je talidomid imao utjecaj, a zajedno s ostatkom svijeta broj dolazi i do 20 000. Oko 40% njih umrlo je u ranom djetinjstvu zbog anomalija srca, želuca i bubrega. S tržišta je povučen 1963.godine [3].



Slika 2. Grafički prikaz porasta prodaje talidomida u kilogramima i porasta broja djece koja su rođena s deformacijama [4]

3. SINTEZA TALIDOMIDA

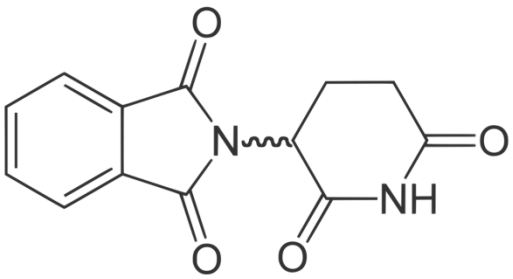
Talidomid nastaje u dva koraka: prvi korak je da N-karbetoksiftalimid reagira s L-glutaminom pri čemu nastaje N-ftaloil-L-glutamin koji u drugom koraku ciklizira korištenjem karbonildiimidazola (CDI) uz 4-dimetilaminopiridin (DMAP) kao katalizator pri čemu nastaje talidomid [5]. Sinteza je prikazana na slici 3.



Slika 3. Sinteza talidomida [6]

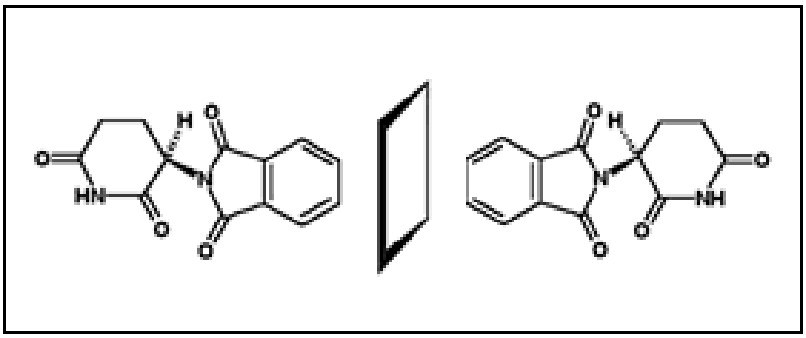
4. STRUKTURA

Po kemijskoj strukturi (Slika 4), talidomid je zapravo α-N-ftalidoglutarimid opće formule $C_{13}H_{10}N_2O_4$ i molekulske mase od 258,2 g/mol. Derivat je glutaminske kiseline te se sastoji od dva benzenska prstena: lijevi prsten ftalimid i desni glutarimid s asimetričnim ugljikovim atomom na položaju 3 glutarimidnog prstena [7].



Slika 4. Strukturna formula talidomida [8]

Talidomid ima dva para enantiomera, R i S, koji se odnose kao zrcalne slike. Jedan enantiomer, R oblik, djeluje kao lijek, odnosno kao sedativ, dok je S-izomer teratogen jer promovira stanice za nastajanje tumora (Slika 5).



Slika 5. R i S enantiomeri talidomida [9]

Male su razlike između ova dva enantiomera, ali upravo one dovode do same teratogenosti. Oni se prevode iz jednog oblika u drugi pod fiziološkom uvjetima. Ovi podaci nisu konačni jer enantiomeri nisu klinički ispitani. Sam R-enantiomer nije štetan kada se unese u tijelo, ali se u tijelu lako prevede u S-oblik. Nadalje, sam talidomid je u vodenoj

otopini nestabilan i netopljiv. Amidna veza prstena u oba enantiomera osjetljiva je na hidrolitičko cijepanje *in vitro* pri pH vrijednostima većim od 6 [5].

5. MEHANIZAM DJELOVANJA

Mehanizam kojim talidomid uzrokuje razvojne malformacije nije u potpunosti razjašnjen, ali znanstvenici i dalje istražuju način na koji talidomid djeluje. Lijek može utjecati na prijenos kisika ili imati izravan utjecaj na određeno tkivo.

Unatoč složenosti metabolizma talidomida i potencijalnog doprinosa njegovih brojnih metabolita, mehanizam je ograničen na proučavanje matične stanice [3].

Smatra se da matična stanica ima aktivni poluživot od oko 8 do 12 sati. Lijek se može hidrolizirati u tjelesnim tekućinama i metabolizirati u jetri pomoću enzima citokroma p450. Vjeruje se da je matična stanica uzrok teratogeneze. Međutim, mnogi produkti razgradnje pronalaze se odmah nakon primjene, a kod nekih se pokazalo da u *in vitro* kulturi embrija teratogenost uzrokuje kombinacija matične stanice i produkta razgradnje.

Nedavna istraživanja pokazala su da reaktivne kisikove skupine mogu imate važnu ulogu pri razvoju embrija uz korištenje talidomida. Sveučilište u Michiganu provelo je istraživanje talidomida na zečevima i štakorima. Dok su zečevi osjetljivi na talidomid, štakori nisu. Znanstvenici su uzimali limfne stanice iz štakora i zečeva te ih izložili različitim koncentracijama talidomida. Uočeno je pri niskim koncentracijama da je talidomid povisio broj reaktivnih vrsta kisika kod zečeva, a kod štakora ne. Reaktivne kisikove vrste mogu uzrokovati oštećenja stanica ako ih ima u velikim količinama i reaktivne su jer sadrže neuravnoteženu količinu valentnih elektrona. Primjer reaktivnih kisikovih vrsta su slobodni radikali, kisikovi ioni i peroksidi.

Mehanizam djelovanja talidomida na sam plod u trudnoći nije potpuno istražen. Tijekom posljednjih 50 godina predloženo je više od 30 teorija za sam mehanizam, a uglavnom se temelje na činjenici da reaktivne kisikove vrste utječu na sam plod.

Talidomid se sada koristi za liječenje nekih vrsta raka. Tako su znanstvenici u raznim istraživanjima, koja su se provodila na Harvardu, pokušali otkriti kako talidomid inhibira

angiogenezu. U angiogenezi nastaju nove krvne žile koje su ključne za razvoj malignih tumora. Istraživanja su se također provodila na zečevima kojima su lijek davali oralnim putem. Znanstvenici su otkrili da talidomid inaktivira protein nazvan faktor rasta fibroblast tipa 2 (FGF-2). Istraživanje je pokazalo da se bez talidomida ovaj protein pridružuje proteinima receptora krvnih žila i stimulira niz reakcija, što dovodi do stvaranja novih krvnih žila, a samim time i do povećanih malignih tumora [5].

Konzumiranje talidomida može dovesti do malignih tumora na način da se talidomid umetne u DNA. U tom procesu, talidomid igra ulogu u oštećenju DNA u proizvodnji krvnih stanica, jer je talidomid strukturno sličan purinskim bazama (adenin i gvanin) i može se umetnuti u DNA ili se vezati na purinske baze dvostruke uzvojnice DNA. Umetanje talidomida u DNA je posljedica teratogenog oblika talidomida, a ne sedativne konformacije molekule. Zbog sličnosti talidomida s purinskim bazama, on ulazi u regije FGF-2 gena koje su bogate adeninom i gvaninom, ali ne ulazi u regije koje su bogate timinom i citozinom. U tim regijama talidomid ne uzrokuje oštećenje DNA. Istraživači Medicinskog fakulteta Harvarda vjerovali su da su fizički defekti na fetusima i njihovim eksperimentalnim trudnim zečevima bili sekundarni mehanizam za inhibiciju stvaranja krvnih žila. Pretpostavljali su da talidomid ulazi u DNA, tj. u krvne žile u udovima fetusa, uzrokujući oštećenje DNA te inhibira lučenje osnovnog faktora rasta FGF-2 te na taj način inhibira normalni rast ruku i nogu. Ti su znanstvenici pretpostavili da su ruke i noge posebno osjetljive na toksične učinke talidomida, jer je normalna angiogeneza važna tijekom razvoja udova, što se događa u prvom tromjesečju trudnoće [3].

Osim toga, mehanizam talidomida je također povezan s imunomodulacijskim i protuupalnim svojstvima. Talidomid se može opisati kao kemikalija koja prolazi kroz mnoge mehanizme unutar ljudskog tijela. Također je pokazano da talidomid usporava integrine, odnosno receptore koji posreduju vezanje stanice i tkiva koja je okružuju. *In vitro* istraživanja pokazala su da imunomodulacijska i protuupalna svojstva talidomida inhibiraju širenje imunih i fagocitnih stanica, a taj učinak povezan je sa smanjenjem proizvodnje integrinskog beta-lanca [1].

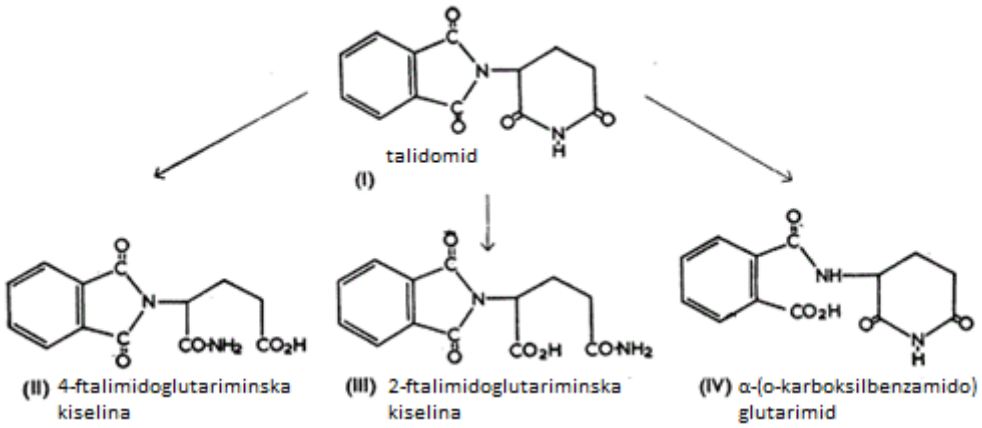
Kada se talidomid prvi put ispitivao na životinjama, lijek nije pokazao štetne nuspojave. Na temelju tih "sigurnih" testova, bilo je opravdano da ga ljudi mogu koristiti. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala ljude, ispitanici su nedugo nakon uzimanja utonuli u dubok san što je dovelo do zaključaka da je lijek uspješan kao sedativ [10].

6. METABOLIZAM

Talidomid ima različite vrste metabolizma koje predstavljaju važnu značajku njegove farmakologije. Predložena su istraživanja u kojima bi se teratogenost talidomida proučavala u mikrosomima pripremljenim od mišje, zečje ili ljudske jetre.

Kada se primjenjuje kod zdravih žena u dozi od 200 mg/dan kroz razdoblje od 18 dana, primjećuju su slični rezultati i tijekom prvog i zadnjeg dana doziranja.

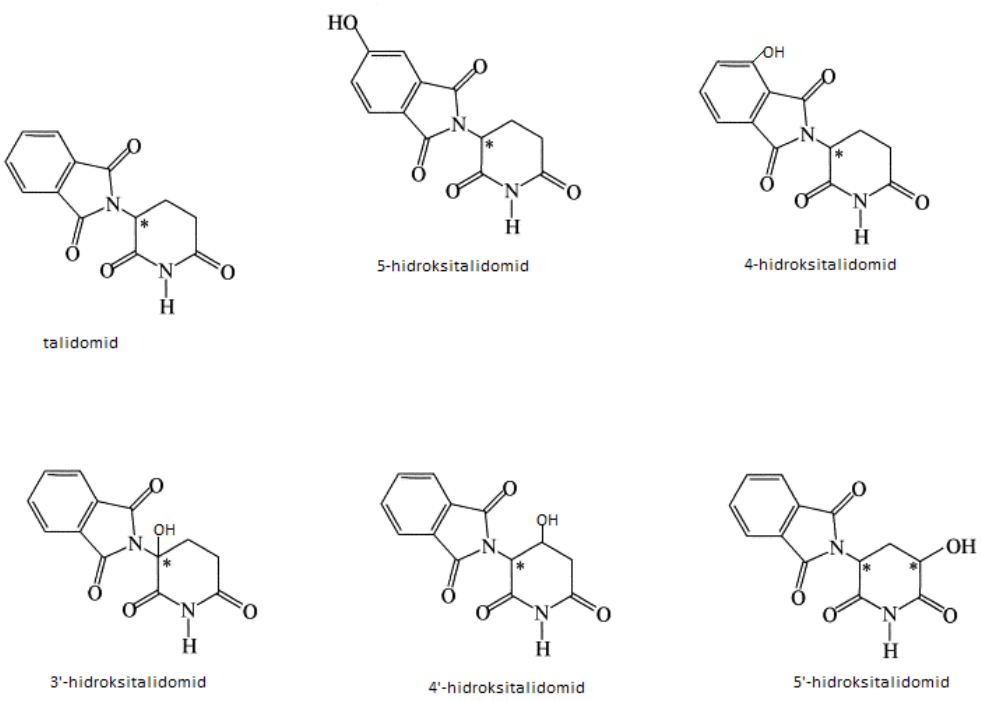
Nakon *in vitro* primjene pri pH 6 ili višim, talidomid se podvrgava brzoj spontanoj hidrolizi te nastaje niz kiselih derivata: 4-ftalimidoglutariminska kiselina, 2-ftalimidoglutariminska kiselina i α-(o-karboksilbenzamido) glutarimid (Slika 6).



Slika 6. Kiselinski derivati talidomida [11]

Kada se talidomid životinjama daje oralno, samo mala količina nepromijenjenog lijeka izlučuje se u urinu. Glavni dio spoja se razgrađuje i izlučuje kao proizvod transformacije.

Nakon primjene lijeka u štakorima i kunićima moguće je izolirati 4-ftalimidoglutarimsku kiselinu iz urina. Nakon što je lijek dan ljudima, 3-hidroksiftaliminska kiselina i 4-ftalimidoglutariminska kiselina izolirane su iz urina. S obzirom na pet pozicija za hidrolizu talidomida moguća su 5 metabolita kod čovjeka: 4-OH-talidomid, 3-OH-talidomid, 3'-OH-talidomid, 4'-OH-talidomid i 5'-OH-talidomid (Slika 7).



Slika 7. Metaboliti talidomida [12]

Slijed reakcija može slijediti svaki od tih metabolita. Manje od 15% talidomida prisutno je u plazmi 24 h nakon oralne doze. Na temelju tih podataka i nepolarnih svojstava lijeka, nagađa se da je proteinsko vezanje lijeka u plazmi visoko. Važno je napomenuti da antiangiogena aktivnost nije bila moguća *in vitro* bez dodavanja jetrenih mikrosoma. Stoga, matična stanica ne posjeduje tu aktivnost. To se svojstvo pripisuje jednom ili više njegovih metabolita. *In vitro* istraživanja predložila su da metaboliti nastaju metabolizmom jetre koji uključuje enzim citokrom p450, a samo je matična stanica modificirana enzimom. Znanstvenici su otkrili da su zapravo ljudski mikosomi jetre imali manju aktivnost od onih kod zečeva [13].

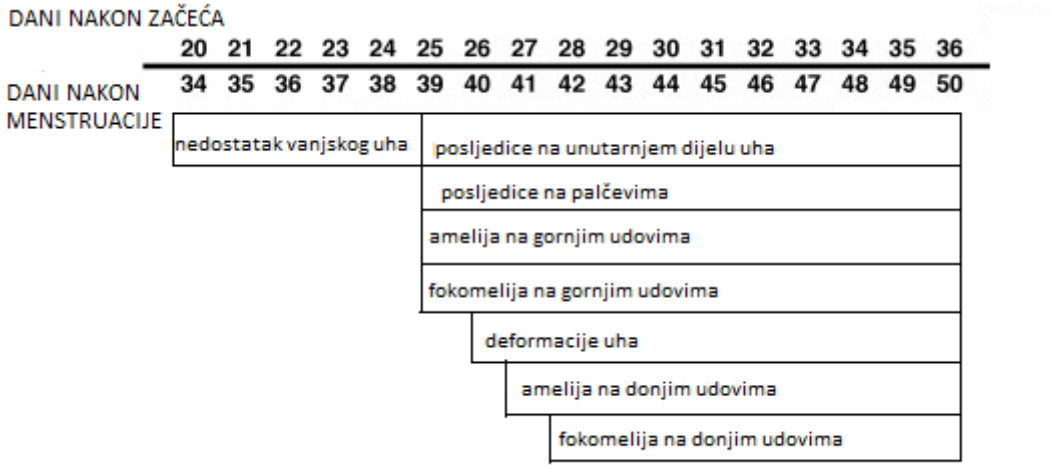
7. UTJECAJ TALIDOMIDA NA TRUDNOĆU

Talidomid uzrokuje oštećenje formiranog embrija u kratkom vremenskom razdoblju također poznatom kao "kritično razdoblje", koje se odvija u prvom tromjesečju, odnosno između četvrtog i sedmog tjedna trudnoće. Pretpostavlja se da prije i poslije ovog razdoblja talidomid nema štetan utjecaj na plod. Međutim, u nekim slučajevima rano izlaganje

talidomidu kod ljudi i zečeva, na kojima je kasnije testirana teratogenost, uzrokuje pobačaj, a kasna izloženost fetusa uzrokuje oštećenje oka ili uha. Ovo pokazuje da nema sigurnih vremenskih razdoblja za uzimanje lijeka tijekom trudnoće, ali da je najveći utjecaj u prvom tromjesečju [10].

Izvješća pokazuju da je samo jedna tableta od 50 mg talidomida, tijekom vremenski osjetljivog razdoblja, dovoljna da uzrokuje oštećenja ploda kod 70% trudnica. Vrlo malen broj djece rođen je bez ikakvih posljedica kod majki koje su koristile lijek. Tijekom talidomidske katastrofe u Velikoj Britaniji postoje dokazi da su rođena neozlijeđena djeca, a majke su koristile talidomid. Ipak, veći je broj slučajeva djece koja su rođena s deformacijama.

Provedeni su intervjui s roditeljima i razna istraživanja na djeci na koju je talidomid ostavio posljedice. Znanstvenici su prikupljali razne podatke kao što su datumi unosa lijeka te su tako povezivali u kojem razdoblju dolazi do oštećenja (Slika 8). Izlaganje talidomidu ranije u vremenski osjetljivom razdoblju rezultira ozbiljnijim oštećenjima, što se vidi na samom izgledu djece: dolazi do deformacija udova, lica, a očigledna su i unutarnja oštećenja kao što su zatajenje bubrega, srca te živaca [14].



Slika 8. Štetni utjecaji talidomida u prvom tromjesečju trudnoće [15]

8. NUSPOJAVE I POSLJEDICE

Osim što djeluje na plod trudnice, talidomid može djelovati i na samu trudnicu ili bilo koju osobu koja ga konzumira. Poznate su mnoge nuspojave koje dovode do mnogih drugih bolesti.

Konzumiranjem talidomida može doći do kardiovaskularnih poremećaja, odnosno do infarkta. Mnoge osobe koje su konzumirale talidomid doživjele su infarkt, a njemu je prethodila tromboza, odnosno nastanak krvnih ugrušaka. Rizik je najveći tijekom prvih 5 mjeseci terapije. Također, korištenje talidomida u kombinaciji s drugim lijekovima, kao što su prednizon i melfalan, može dovesti do srčanog udara. Razne nuspojave koje prethode infarktu su nedostatak zraka, bol u prsima, otjecanje ruku ili nogu.

Periferna neuropatija je vrlo česta, potencijalno teška nuspojava liječenja talidomidom koja može rezultirati trajnim oštećenjem živaca. Simptomi uključuju osjećaj stezanja mišića, nelagodu, abnormalnu koordinaciju pokreta ili slabost [16].

Konzumiranjem talidomida može doći do raznih hematoloških poremećaja, odnosno krvnih bolesti kao što su anemija (smanjen volumen krvnih stanica), beta talasemija (manjak crvenih krvnih stanica), hemofilija (poremećaj krvarenja) itd. Najviše je bolesnika bilo s multiplim mijelomom (rak na bijelim krvnim stanicama) koji su primali mješavinu melfalana, prednizona i talidomida (MPT), za razliku od onih koji su samo primali MP. Nuspojave su bile razne, kao što su febrilna neutropenija (sindrom koji nastaje kod terapije bolesnika s malignim tumorom) i pancitopenija (snižene vrijednosti krvnih stanica).

Zabilježeni su poremećaji funkcije jetre te je većina nastupila unutar prva 2 mjeseca terapije, a nestala bi nakon prestanka konzumacije talidomida.

Moguće su i kožne reakcije kod kojih se kod bolesnika pojavi toksična reakcija na koži, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom (sindrom kod kojeg se na koži pojavljuju žuljevi te se koža guli).

Talidomid može uzrokovati i somnolenciju, osjećaj stalne pospanosti, prilikom čega može doći i do raznih mentalnih oštećenja te smanjene tjelesne sposobnosti.

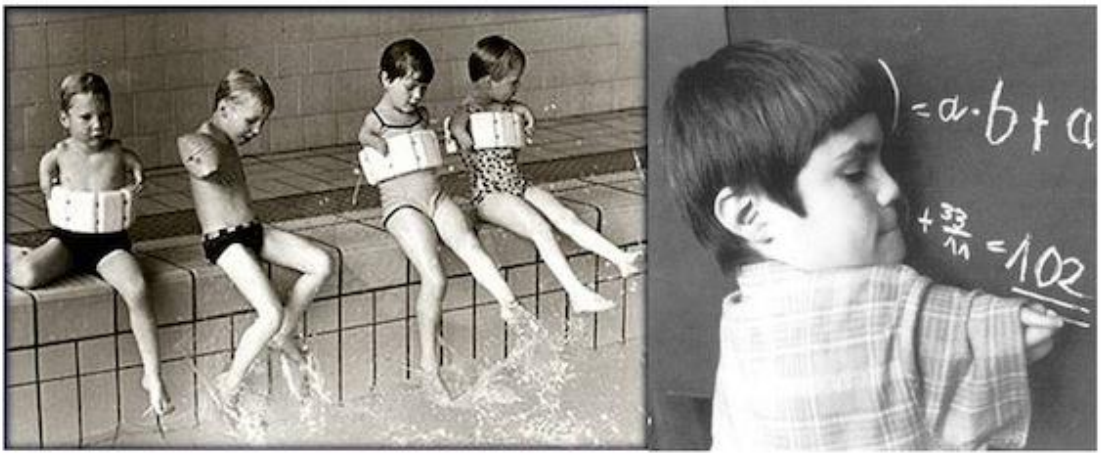
Mnoge osobe koje su konzumirale talidomid imale su hepatitis B [17].

9. POSLJEDICE NA FETUS I TERATOGENI UČINAK

Između 1959. i 1963. talidomid je prouzročio teška oštećenja na više od 10 000 novorođenčadi. Gotovo bilo koje tkivo ili organ mogli su biti pogođen talidomidom. Oštećenja su prvenstveno vidljiva na udovima, očima, ušima, genitalijama i unutarnjim organima; uključujući srce, bubreg i gastrointestinalni trakt. U nekim je preživjelima pogođena i kralježnica, a dokazana je i deformacija lica. Različita su teratogena djelovanja samog talidomida ovisna o razdoblju u kojem je konzumiran tijekom trudnoće pa o tome ovisi koji dio tijela će pogoditi.

9.1. Posljedice na udove

Oštećenja udova su jedna od najčešćih i najviše proučavanih posljedica talidomidske katastrofe. Češće pogađa gornje udove nego donje, odnosno više pogađa ruke nego noge. Promjene gornjih udova mogu nastati u vremenu od početka četvrtog pa do kraja petog tjedna trudnoće, a kod donjih udova u vremenu od prve četvrtine četvrtog tjedna do prve četvrtine šestog tjedna. Postoje razni poremećaji među kojima su najpoznatiji amelija, disemija i fokomelija. Amelija je nedostatak udova kod novorođenčadi, a disemiju su imala djeca koja su se rodila s dodatnim udovima. Sama posljedica na gornje udove zove se fokomelija. Djeca koja su se rodila s fokomelijom imala su skraćene gornje udove pa su im ruke izgledale poput tuljanovih (Slika 9).



Slika 9. Djeca rođena s fokomelijom [18]

Do fokomelije dolazi zato što je, zbog talidomida, smanjen razvoj dugih kostiju, odnosno šaka bi rasla neposredno iz ramena. Postoje teški oblici fokomelije gdje je cijeli ud ruke skraćen, do blažih oblika gdje je samo skraćena duga kost.

Donji udovi također mogu pokazati oštećenja uzrokovana talidomidom, ali su rjeđa nego kod gornjih udova. Najčešće biva skraćena bedrena kost, što također može biti posljedica fokomelije ili samo amelije. Kod ovog poremećaja stopalo raste izravno iz bedra.

Zašto zapravo talidomid utječe prvenstveno na udove, nije potpuno razjašnjeno. Ali se razlog pridaje tomu što se lijek uzima u prvom tromjesečju kada se udovi razvijaju. Jedna doza može utjecati na gornje udove budući da su donji blago iza gornjih kod samog ploda. Zato je za donje udove potrebno više od jedne doze da dođe do deformacije. Ozbiljnost oštećenja varira od osobe do osobe koje su se rodile s ovim posljedicama. Neke osobe imaju pogođene udove samo na jednoj strani tijela, što je vrlo rijetko, dok druge imaju na obje strane.

9.2. Posljedice na ramena i kukove

Sljedeća pogođena skupina talidomidske katastrofe su ramena i kukovi. Kod remena talidomid najčešće napada spoj koji spaja samo rame i ostatak ruke, poznat pod nazivom akromioklavikularni zglob. On bude istaknutiji i deformiran. Zglob kukova može biti hipoplastičan ili potpuno odsutan.

9.3. Posljedice na oko i uho

Oči i uši također se razvijaju u prvom tromjesečju te talidomid može djelovati i na njih. Teratogeni učinak na oči događa se od sredine trećeg do sredine osmog tjedna embrija, a na uši od prve polovice četvrtog tjedna do prve polovice devetog. Posljedice su male oči, nedostatak očne jabučice ili slab vid. Uočene su i abnormalnosti u pokretima očiju i obično se javljaju zajedno s defektom uha ili slabostima mišića u licu. Kod uha dolazi do nedostatka samog uha ili uši budu smanjene. Također, može doći do gluhoće ili potpunog gubitka sluha.

9.4. Posljedice na lice

Kod oštećenje lica može doći do hemangioma, odnosno crvene otekline na samom licu koja obično bude na središtu čela i može se proširiti preko nosa do gornje usnice. Ovo je zapravo kapilarni hemangiom koji se javlja pri rođenju, ali nestaje između druge i treće godine života djeteta. Druge posljedice su paraliza lica i asimetričnost, što su posljedice oslabljenih mišića lica ili oštećenja živaca lica. Ostale posljedice koje imaju veze s licem su nedostatak zubi, mala čeljust, rascjep na nepcima ili rascjep usne i nosnice (Slika 10).



Slika 10. Dijete rođeno s deformacijama ruku i lica [19]

9.5. Posljedice na kralježnicu

Talidomidska katastrofa ima posljedice i na samu kralježnicu, što zapravo uključuje nepravilni razmak između kralježaka. Posljedice su loše spajanje kralježaka pogotovo u donjem dijelu kralježnice pa zato dolazi do nepravilnog razmaka. Preživjele osobe često su visinom niže od prosjeka ljudi zbog deformacije same kralježnice, ali to može biti i posljedica kraćih donjih udova.

9.6. Posljedice na unutrašnje organe

Svi unutarnji organi mogu biti pogođeni nakon izloženosti talidomidu. Vidljive štete uključuju malformacije srca, bubrega, genitalija i gastrointestinalnog trakta. Međutim, precizna učestalost takvih deformacija je nepoznata, jer takvi nedostaci nisu uvijek vidljivi ili očigledni, pogotovo ako se pojavljuju tek kasnije u životu. Posljedice na srce vjerojatno su uzrok mnogih preranih smrti dojenčadi, pri čemu se promjene na srcu, uzrokovane samom teratogenosti talidomida, odvijaju od sredine trećeg do sredine šestog tjedna trudnoće. Mokraćni trakt i bubrezi također pokazuju niz životno ugroženih stanja, uključujući hipoplastičnu i rotiranu malformaciju. Genitalni defekti, i unutarnji i vanjski, zabilježeni su kod osoba na koje je talidomid ostavio posljedice. Teratogeni učinak može pogoditi spolne organe između prve polovice sedmog tjedna i zadnje četvrtine devetog tjedna. To uključuje odsutnost testisa i razne abnormalnosti kod muškaraca, a kod žena su razne malformacije nedostataka maternice i reproduktivnog takta.

9.7. Posljedice na živce

Postoje dokazi da određen broj djece ima paralize lica i razne paralize živaca pri čemu je povećana učestalost autizma i epilepsije, koja se može dijagnosticirati tek kasnije u životu. Talidomid može utjecati na razvoj neuronskih putova, eventualno sprečavanjem angiogeneze u mozgu, što rezultira smrću stanica i gubitkom tkiva. U istraživanjima provedenim na životinjama ovakva oštećenja mogu se pojaviti vrlo kasno u razvoju fetusa [14].

10. LIJEČENJE

Nema posebnog liječenja za osobe na koje je utjecao talidomid. Odrasle osobe trebale bi odmah prestati s konzumacijom lijeka, dok kod djece ostaju trajna oštećenja koja su neizlječiva [1].

11. ZAKLJUČAK

Talidomidska katastrofa pogodila je velik broj djece, koja su imala razne posljedice, a žive još i danas. Znanstvenici tog doba većinu lijekova ispitivali su na glodavcima, koji su bili otporni na talidomid, tj. na njegovu akutnu toksičnost. Sve dok se nisu počela rađati djeca s deformacijama, nisu istražili njegovu štetnost, ali tada je već bilo prekasno. Premda su rođena brojna djeca s posljedicama, ovakva katastrofa pokazala je znanstvenicima da moraju bolje istražiti lijekove prije nego ih puste u prodaju. Posljedice su bile razne od kojih su se najviše rađala djeca s malformacijama udova, deformacijama očiju i ušiju, te lica, a bili su pogođeni i unutrašnji organi. Sam mehanizam i metabolizam djelovanja talidomida i dalje nije posve poznat. Premda je talidomid sam bezopasan u svom R-obliku, kada se unese u tijelo, u tjelesnim tekućinama, lako prelazi u svoj S-oblik koji je štetan te tako ostavlja razne posljedice. Protuotrova nema. Odrasle osobe trebaju prestati s konzumacijom, a djeca imaju doživotne posljedice.

12. LITERATURA

1. Mujagić H., Chabner B. A., Mujagić Z.: *Mechanism of action and potential therapeutic uses of thalidomide,* Croatian medical journal 43 (2002) 274-285

2. https://www.google.hr/search?q=talidomid&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjTtOqclpjVAhXLPRQKHS0gDG8Q_AUICigB&biw=1366&bih=589#imgrc=sDq29Tqe6YbU1M: (13.7.2017.)

3. Vargesson N.: *Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanism,* Birth Defect Res C 105 (2015) 140-156

4. https://www.researchgate.net/figure/51499608_fig1_Figure-1-Sales-of-thalidomide-and-the-appearance-of-the-typical-limb-malformations-in (13.7.2017.)

5. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/thalidomide#section=Other-Preventative-Measures (13.7.2017.)

6. https://www.google.hr/search?q=(https://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide%23/media/File:Thalidomide_syntehsis.png)&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiyw-OExKLVAhUPnRQKHQCQAEkQ_AUICigB&biw=1366&bih=638#imgrc=Ba99aKq-ydkaoM: (13.7.2017.)

7. Katzung B. G., Masters S. B., Trevor A. J.: *Temeljna i klinička farmakologija,* Medicinska naklada, Zagreb, 2011.

8. https://www.google.hr/search?q=talidomid&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjHlf_J8ZfVAhVHWhQKHQYeBOAQ_AUICigB&biw=1366&bih=589#imgrc=9eqOikkvtRCGXM: (14.7.2017.)

9. http://www.k-faktor.com/thalidomide/ (14.7.2017.)

10. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K.: *Farmakologija,* Golden marketing-tehnička knjiga, Zagreb, 2006., ISBN: 953-212-210-X

11. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1510736/?page=9 (15.7.2017.)

12.

https://pdfs.semanticscholar.org/86da/a638b87c92e7d4a68ec07290bc9a44efd4a5.pdf (16.7.2017.)

13. http://jpet.aspetjournals.org/content/310/2/571 (14.7.2017.)

14.

http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf (15.7.2017.)

15.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737249/figure/bdrc21096-fig-0002/ (16.7.2017.)

16. Klaassen C. D., Amdur M. O., Doull J.: *Casarett and doull's toxicology,* 3rd edition, McGraw-Hill Education / Medical, 2015.

17. Bulat M., Geber J., Lacković Z.: *Medicinska farmakologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 1999.

18.

https://www.google.hr/search?q=fokomelija&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjhptbXlZjVAhVH1hQKHUobDv0Q_AUICigB&biw=1366&bih=589#imgdii=ycti_bznnZ6LTM:&imgrc=GVE7CpshBX29BM: (14.7.2017.)

19.

https://www.google.hr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.terrywiles.20m.com%2Fimages%2F32-fig-5.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fristorantelucca.it%2Fimg%2Fphotos%2Findex.php%3Fp%3D93&docid=WAtKwLelKiaOSM&tbnid=tX1n-R0tgDJOmM%3A&vet=10ahUKEwiI0qicvILWAhUBHxoKHWBdBHYQMwhqKDwwPA..i&w=225&h=347&bih=638&biw=1366&q=thalidomide%20babies&ved=0ahUKEwiI0qicvIL

WAhUBHxoKHWBdBHYQMwhqKDwwPA&iact=mrc&uact=8#h=347&imgdii=tEx4j7RCeA8BjM:&vet=10ahUKEwiI0qicvILWAhUBHxoKHWBdBHYQMwhqKDwwPA..i&w=225 (15.07.2017.)