



הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

פברואר 2011

**רשימת גורמים הידועים או חשודים כטרטוגנים בבני אדם**

הוכן ע"י ע"י תת הועדה לחומרים טרטוגנים שחבריה הם: פרופ' אשר אור-נוי, פרופ' ידידיה בנטור, פרופ' מתיתיהו ברקוביץ', ד"ר אורנה דיאב-ציטרין ופרופ' פאול מרלוב.  
יו"ר: פרופ' פאול מרלוב. מרכזת פעילות תת הועדה: ד"ר אורנה דיאב-ציטרין.

**מבוא**

טרטולוגיה הינה המדע העוסק במומים מולדים (גורמים, מנגנונים ובטויים של התפתחות לא תקינה מסבות שונות היכולה להתבטא במוות של העובר, מום, הפרעה בגדילה או בעיה תפקודית). טרטולוגיה קלינית עוסקת בעיקר במומים מולדים אשר נגרמים כתוצאה מהשפעה סביבתית. טרטוגן הינו גורם אשר ע"י פעולה על העובר המתפתח יכול לגרום אנומליה מבנית.

שכיחות מומים מולדים קשים: מומים קשים ישנם בכ-3-5% מהאוכלוסייה. חלקם מאובחנים בתקופת היילוד וחלקם מאובחנים מאוחר יותר.

**הסיבות למומים מולדים:**

1. מחלות תורשתיות גנטיות, מוטציות חדשות והפרעות כרומוזמליות אחראיות לכ-30% מהמומים.
2. גורמים סביבתיים אחראיים לכ-5% מהמומים (זיהומים תוך רחמיים - 1%, מחלות אמהיות -1-2%, קרינה מיננת - <1%, תרופות וגורמים כימיים - 2%)
3. סיבה בלתי ידועה ומומים מולטיפקטוריאליים כ-65%

**תקופות רגישות:**

1. תקופת "הכל או לא כלום": השבועיים הראשונים לאחר הביוץ, מזמן ההפריה ועד התקופה האמבריונלית: בתקופה זו נזק לעובר מסתיים לרוב בהפלה או בהישרדות ללא פגע.
2. התקופה האמבריונלית - שלב יצירת האברים: מתום תקופת "הכל או לא כלום" ולגבי מרבית האברים, עד 60 יום לאחר ההפריה. יש המרחיבים תקופה זו לעד תום השליש הראשון של ההריון. תקופה זו היא הרגישה ביותר לנזק טרטוגני קלאסי.
3. השלב הפטאלי - מסוף התקופה האמבריונלית ועד מועד הלידה. זהו שלב בו יש גדילה והבשלה תפקודית של אברים ומערכות שכבר נוצרו. חשיפה לטרטוגן בשלב זה עלולה להשפיע על גדילת העובר, על גודל אבר ספציפי או על תפקוד של אבר יותר מאשר לגרום אנומליה מבנית (יוצאים מכלל זה: מוח, אברי מין חיצוניים, כליה, שניים). כדי לתאר השפעה מסוג זה משתמשים במונח fetal toxicity.



הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

בכל מקרה של חשיפה לתרופה בהריון יש לשקול את יחס התועלת מול הסכון ולהתחשב במחלת הרקע של האשה. ההחלטה לגבי טפול תרופתי בהריון תלויה בשקול דעתו של הרופא המטפל. גורמים נוספים בהם יש להתחשב בעת חשיפה לתרופה בהריון:

1. מינון התרופה
2. שבוע ההריון בעת החשיפה ומשך החשיפה (תזמון)
3. צורת המתן של התרופה
4. חשיפה לגורמים נוספים
5. העברה דרך השליה
6. מטבוליזם אמהי ועוברי של התרופה
7. עקביות ההשפעה המתוארת

יש לזכור כי המידע שברשימה הינו מידע כללי ואינו מהווה תחליף לייעוץ עם רופא או מומחה. הרשימה תעודכן תקופתית לפי העדכונים בספרות המקצועית.

לגבי הגורמים הכימיים ברשימה, יש לזכור כי הערכת הנסיבות המדויקות של החשיפה, הכימיקלים העיקריים המעורבים ותוצרי הפירוק שלהם מורכבת ולא תמיד אפשרית. ניטור ביולוגי של הכימיקלים בשתן או בדם יכול להתבצע רק לגבי מספר קטן של כימיקלים ורק במעבדות ייעודיות. זיהוי הריח של הממיס האורגני אינו בהכרח מעיד על חשיפה משמעותית. ולבסוף, המידע הקיים אינו רב, לעתים הוא מוגבל לעבודות חיה בלבד ולעתים הוא אינו קיים.

הביצוע והאינטרפרטציה של עבודות אפידמיולוגיות בעייתיות בגלל בעיות מתודולוגיות כמו ריבוי חשיפות לממיסים שונים או לקבוצות שונות של ממיסים אורגנים, נסיבות משתנות, היעדר זיהוי מדויק של הממיסים המעורבים, איסוף נתונים רטרוספקטיבי, הטיות שונות, מספר קטן של נבדקות, הגדרת החשיפה והערכתה, היעדר ניטור סביבתי וביולוגי וחוסר בקבוצת ביקורת. בנוסף לכך, יש לזכור כי הנורמות התעסוקתיות מתייחסות למבוגר ולא לאישה בהריון.



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

א. תרופות טרטוגניות ודאיות בבני אדם

1. Aminopterin, Methotrexate (אמינופטרין ומתורקסט), השייכים לתכשירים נוגדי חומצה פולית: מתוארת תסמונת אופיינית הכוללת מומים של מערכת עצבים מרכזית, שינויים בפנים ובגולגולת, הפרעה בגדילה ופגיעה מוחית. בנוסף לכך, תכשירים אלה מעלים סיכון להפלות.
2. Carbamazepine (קרבמזפיין) עליה בשכיחות מומים בכלל כולל מומי לב וסיכון של 0.5-1% למומים של הצינור העצבי. מתוארת תסמונת אופיינית עם שינויים בפנים ובאצבעות וקיים חשש לפגיעה התפתחותית.
3. Chemotherapy (תרופות כימותרפיות) מתן תרופות כימותרפיות בטרימסטר ראשון של ההריון כרוך בתוספת סיכון להפלות ולמומים מולדים. הסיכון בשלוב תרופתי גבוה יותר מאשר הסיכון בתרופה יחידה.
4. Coumarin derivatives (קומריין ונגזרותיו) חשיפה בטרימסטר ראשון כרוכה בסיכון לדפוס אנומליות אופייני הכולל תת התפתחות של האף וקדמת הפנים והסתיידויות באפיפיזות של העצמות. התקופה הקריטית לשינויים אלה היא שבועות 6-9 להריון. חשיפה בטרימסטרים שני ושלישי כרוכה בסיכון של דימום למערכת העצבים המרכזית ופגיעות כתוצאה מכך בגדילה, בהתפתחות, בשמיעה ובראייה.
5. Diethylstilbestrol, DES (די-אתיל-סטילבסטרול) שינויים מבניים באברי מין הן בנשים והן בגברים שנחשפו לתכשיר תוך רחמית. קשר לגדולים שפירים וממאירים של הנרתיק בבנות אשר נחשפו לתכשיר תוך רחמית. מעל 90% מהגדולים הממאירים באותן בנות הופיעו מעל גיל 14 שנים.
6. Phenobarbital (פנוברביטל) שינויים אופייניים בפנים, הפרעה בגדילה, פגיעה התפתחותית, מומי לב ושסעים באזור הפה והשפה.
7. Phenytoin (פניטואין) שנויים אופייניים בפנים, הפרעה בגדילה, תת התפתחות של קצות האצבעות והציפורניים. מתוארת עליה בשכיחות מומים כגון מומי לב ובנוסף לכך השפעה ניירוהתפתחותית שלילית על העובר.
8. Retinoids (נגזרות רטינואידים) כגון Isotretinoin במתן סיסטמי חשיפה בטרימסטר ראשון כרוכה בסיכון לדפוס מומים הכולל שנויים אופייניים בפנים ובגולגולת, מומים של מערכת העצבים המרכזית, מומי לב ומומי תימוס. התסמונת מופיעה בכשליש מההריונות בהם היתה חשיפה לרטינואידים



הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

- בתקופה הקריטית. מתוארת פגיעה התפתחותית גם ללא מומים אנטומיים. בנוסף לנ"ל, ישנו סיכון מוגבר להפלות (40%).
9. Thalidomide (תלידומיד) מומי גפיים (phocomelia), אוזניים, לב וכלי דם וכן פגיעות באברים אחרים. תקופה קריטית: ימים 27-40 של ההריון. התמונה הקלינית הופיעה בכ – 20% מהעוברים אשר נחשפו לתרופה בתקופה הקריטית.
10. Trimethadione, Paramethadione (טרימתדיון ופראמתדיון) שינויים אופייניים בפנים, הפרעה בגדילה, פגיעה התפתחותית, מומי לב ושסעים באזור הפה והשפה.
11. Valproic acid (חומצה ולפרואית) עליה בשכיחות מומים בכלל כולל מומי לב והיפוספדיאס וסיכון של 2-3% למומים של הצינור העצבי. בעבודות רבות הודגם קשר בין מינון להשפעה הטרטוגנית, כאשר תוספת הסכון עולה במינון של 1000 מ"ג/יום ומעלה. מתוארת תסמונת אופיינית עם שנויים בפנים ובאצבעות ובנוסף לכך פגיעה התפתחותית.

**ב. תרופות שלגביהן קיים עדיין וכוח בספרות או תרופות בעלות פוטנציאל טרטוגני**

**נמוך בבני-אדם**

1. Corticosteroids (קורטיקוסטרואידים) תתכן עליה מתונה בסיכון לחיך שסוע או לשפה שסועה בעובר בעקבות שמוש סיסטמי בגלוקוקורטיקוסטרואידים בהריון בשבועות בהן אברים אלה נסגרים. שימוש בסטרואידים בהמשך ההריון כרוך בתוספת סיכון להפרעה בגדילה התוך רחמית. סיכון זה, ככל הנראה, תלוי במינון.
2. Ergotamine (ארגוטאמין) במינון גבוה ישנם דווחים בספרות העולמית של מקרים בודדים של מומים מולדים (ובאופן מיוחד של מומים הנגרמים במנגנון של פגיעה בכלי דם עובריים) בנשים שנטלו ארגוטאמין בהריון. הסכון המוחלט לבעיות אלה, ככל הנראה, אינו גדול. ארגוטאמין עלול לגרום להתכווצויות של הרחם ולכיווץ חזק של כלי דם ברחם, ומסבה זו, יש המעדיפים להמנע משמוש בו בהריון.
3. Fluconazole (פלוקונזול) במינון מתמשך של 400 מ"ג/יום או יותר ישנם דיווחים על מומים המזכירית תסמונת Antley-Bixler לאחר שמוש בתכשיר בטרימסטר ראשון של ההריון. במינון חד פעמי או דו פעמי של 150 מ"ג אין עדות לתוספת סכון.



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

4. Lamotrigine (למוטריג'ין), השייך לקבוצה של תכשירים אנטי-אפילפטיים ומשמש גם כמייצב מצב רוח - קיים ויכוח בספרות לגבי עלייה מתונה בשכיחות שסעים אורליים ושיעור מומים כללי, כאשר במרבית העבודות לא הודגמה תוספת סכון למומים כאשר ניתן כמונתראפיה.
5. Lithium (ליתיום) חשיפה בשלב יצירת האברים כרוכה בתוספת סיכון קטנה למומי לב ובאופן מיוחד ל- Ebstein's anomaly.
6. Methimazole (מתימזול) ישנם מספר תאורי מקרים של Aplasia Cutis Congenita וייתכן גם של תסמונת אופיינית הכוללת שנויים אופייניים בפנים, הפרעה בגדילה התוך רחמית, פגיעה התפתחותית ומומים נוספים (Choanal atresia, esophageal atresia ± tracheo-esophageal fistula), באסוציאציה לחשיפה למתימזול בתחילת ההריון. הסיכון המוחלט לכך מספרית אינו גדול.
7. Misoprostol (מיזופרוסטול) חשיפה בתחילת הריון כרוכה בסיכון מוגבר לתסמונת Moebius עם או בלי מומי גפיים; הסיכון המוחלט בסה"כ קטן.
8. Mycophenolate mofetil (מיקופנולט מופטיל) ישנם מספר דיווחים על מומים מולדים מרובים כולל מומים של האוזניים ושסעים אורליים לאחר שמוש בתכשיר בתחילת הריון. בשלב זה קשה להעריך מספרית את תוספת הסכון, אם היא קיימת.
9. Paroxetine (פרוקסטין) השייך לקבוצת התרופות המעכבות באופן סלקטיבי נטילה מחדש של סרוטונין (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) קיים ויכוח בספרות לגבי עלייה מתונה בשכיחות של מומי לב לאחר נטילת פרוקסטין (Paroxetine) בהריון בבני אדם, כאשר במרבית העבודות אין תוספת סכון למומים מולדים.
10. Penicillamine (פניצילאמין) ישנם מספר תאורי מקרים של Cutis Laxa באסוציאציה לחשיפה לפניצילאמין בהריון. אם קיים קשר סבתי, הסיכון המוחלט בעקבות החשיפה, ככל הנראה, קטן.
11. Statins (סטטינים) ישנם דיווחים רטרוספקטיביים על מספר מומים נדירים של גפיים ומערכת עצבים מרכזית לאחר חשיפה לסטטינים בתחילת הריון, אשר תוארו גם בבעיות מולדות במטבוליזם של כולסטרול. הנסיון בעבודות פרוספקטיביות מוגבל יחסית, ובשלב זה, אינו תומך בכך שחשיפה לתכשיר ממשפחה זו בתחילת הריון מהווה סכון משמעותי לעובר.
12. Trimetoprim-sulfamethoxazole (טרימטופרימ-סולפאמתוקסזול) בעבודות ישנות בספרות העולמית, ישנם נתונים על אלפי הריונות עם חשיפה לטרימטופרימ-סולפאמתוקסזול בטרימסטר ראשון של ההריון ללא עליה משמעותית בשכיחות המומים המולדים בהשוואה לסיכון הבסיסי הקיים



## הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

בכל הריון. בעבודה רטרוספקטיבית חדשה יחסית נמצא קשר בין שמוש בטרימטופרים-סולפאמתוקסזול לבין מומי לב ושסעים באזור הפה והשפה. בעבודה נפרדת שפורסמה ע"י אותה קבוצה, מאותו מאגר נתונים, נמצא קשר בין שמוש בטרימטופרים-סולפאמתוקסזול בחודש הראשון והשני להריון לבין מומים של הצינור העצבי. לחומצה פולית הייתה השפעה מגנה.

**ג. תרופות היכולות לגרום Fetal toxicity**

- Androgens and Progestogens with potential androgenic properties (אנדרוגנים ותכשירים פרוגסטוגנים בעלי פעילות אנדרוגנית): בשימוש בתכשירים אלה לאחר שבוע 10 מווסת אחרונה, קיים חשש להשפעה על אברי המין החיצוניים של העובר, במיוחד כאשר המדובר בעובר ממין נקבה.
- Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors (מעכבי האנזים המהפך אנגיוטנסין): חשיפה למעכבי ACE בטרימסטרים שני ושלישי כרוכה בתוספת סיכון ל ACE inhibitor fetopathy. התסמונת כוללת פגיעה כלייתית בעובר עד אי ספיקת כליות ואנוריה (העדר מתן שתן) הן בעובר והן ביילוד. מיעוט מי שפיר על רקע אנוריה עלול לגרום לשנויים משניים בגולגולת ובפנים וכן להיפולזיה (תת-התפתחות) ריאתית. מתוארת גם הפרעה בגדילת העובר התוך רחמית וירידת לחץ דם קשה ביילוד. הסיכון לתסמונת משמעותי ועולה ככל שהפסקת התרופה מאוחרת יותר בהריון. כמו כן, קיימת תוספת סיכון למות עובר תוך רחמי. עיקר הניסיון בהריון בבני-אדם עם תכשירים מקבוצה זו הוא עם Captopril ו-Enalapril אך הקבוצה כוללת גם את התכשירים הבאים: Benazepril, Lisinopril, Ramipril, Cilazapril, Fosinopril, Losartan, Candesartan, Valsartan, ) (Irbesartan סיכון תאורטי דומה על סמך עבודות בבעלי חיים.
- Beta-blockers (חוסמי-בטא): נטילת חוסמי-בטא באופן קבוע בהריון עלולה לגרום במעוט המקרים לעכוב בגדילה התוך רחמית של העובר, ולחסימת-בטא בעובר וביילוד, הכוללת ירידה בקצב הלב ובלחץ הדם, ירידה ברמת הסוכר בדם ותופעות נוספות.
- Coumarin derivatives (נגזרות קומריין): חשיפה לנוגדי קרישה הניתנים דרך הפה בטרימסטרים שני ושלישי להריון כרוכה בתוספת סיכון לדימום למערכת העצבים המרכזית ופגיעות כתוצאה מכך בגדילה, בהתפתחות, בשמיעה ובראייה.
- Kanamycin, Streptomycin השייכים למשפחת האמינוגליקוזידים (Aminoglycosides): חשיפה תוך רחמית ל Kanamycin, במיוחד בטפול ממושך, כרוכה בתוספת סיכון לפגיעה בעצב השמיני



הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

היכולה להתבטא בפגיעה בשמיעה. ישנם דיווחים על פגיעה דומה גם לאחר חשיפה תוך רחמית ל Streptomycin.

6. lodiines and antithyroid drugs (Propylthiouracil, Methimazole) (יוד ונוגדי תירואיד): פרופילתיואורציל ומתימזול): חשיפה ליוד, יוד רדיואקטיבי, ולתכשירים נוגדי תירואיד בהריון עלולה לגרום להפרעה בתפקוד בלוטת התריס העוברית ו/או לזפק באחוז קטן מהמקרים. בלוטת התריס העוברית מרכזת יוד החל משבוע 11 של ההריון. לגבי יוד רדיואקטיבי, יש לחשב גם את כמות הקרינה אליה נחשף העובר.

7. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (e.g. aspirin) (תכשירים נוגדי דלקת שאינם סטרואידים, כגון, אספירין): תתכן השפעה של מעוט מי שפיר בחשיפה לתכשירים אלה במחצית השניה של ההריון. בשימוש בתכשירים ממשפחה זו משבועות 30-32 להריון קיים חשש לשנויים במחזור הדם העוברי (סגירה תוך רחמית של דוקטוס ארטריוזוס), להארכת ההריון ולהפרעה בהתחלת הלידה. הסכון הוא בעיקר בטפול של חמישה ימים ומעלה. טפול מניעתי ע"י אספירין במנון נמוך נוגד טסיות אינו מהווה סכון לעובר.

8. Tetracyclines (טטראציקלינים): חשיפה לטטראציקלינים בהריון עלולה לגרום לצביעה צהובה חומה של האמייל השניים. סיכון לצביעה של שני חלב קיים בשימוש בתכשירים אלה לאחר שבוע 12 מתאריך ווסת אחרונה. סיכון לצביעה של שניים קבועות קיים בשימוש מחודש שישי של ההריון.

**ד. תרופות או קבוצות תרופות היכולות לגרום תופעות ביילוד (תופעות לואי או תופעות גמילה)**

1. Antithyroid drugs (נוגדי תירואיד): תת-פעילות של בלוטת התריס, זפק במיעוט מהיילודים לאחר חשיפה בסוף הריון.

2. Beta blockers (חוסמי בטא): משקל לידה נמוך לגיל ההריון, ירידה ברמת הסוכר בדם, ברדיקרדיה, מצוקה נשימתית, צהבת, ובאופן נדיר יותר: פוליציטמיה, טרומבוציטופניה, איריטביליות, ירידה ברמת הסוכר בדם, פרכוסים, הפרעות קרישה.

3. Chemotherapy (תרופות כימותרפיות): ישנם דיווחים של תופעות לואי ביילוד, כגון, דכוי של מח העצם ומשקל לידה נמוך לגיל ההריון, לאחר חשיפה לתרופות כימותרפיות בסוף ההריון.



הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

4. Cytochrome p-450 inducers (משרי ציטוכרום פי-450): (כגון carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, isoniazide, rifampicin) בשימוש בסמוך ללידה עלולים לגרום מחלה דימומית מוקדמת של היילוד במקרים נדירים.

5. Psychotropics and drugs of abuse תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית וסמים

- 1 Alcohol (ethanol) [אלכוהול (אתנול)]
- 2 Antipsychotics (תכשירים אנטיפסיכויים)
- 3 Barbiturates (ברביטורטים): מתוארת תסמונת גמילה הכוללת פעילות יתר, אי שקט, הפרעות שינה, בכי רב, רעד, החזרים ערים, בליעה מוגברת, קשיים בהאכלה, עלייה לא מספקת במשקל, ובמקרים נדירים, פרכוסים.
- 4 Benzodiazepines (בנזודיאזפינים): מתוארת הן תסמונת של תופעות לואי ("floppy infant") הכוללת היפוטוניה, עייפות, ישנוניות וקשיים במציצה והן תסמונת גמילה הכוללת רעד, איריטביליות, טונוס מוגבר, שלשול והקאה, מציצה מוגברת.
- 5 Cannabinoids (קנבינואידים)
- 6 CNS stimulants (מעוררים של מערכת עצבים מרכזית): כגון, קוקאין ואמפטאמינים. מתוארות תופעות הכוללות: איריטביליות, רעד, הקאה, שלשול, פרכוסים, לאחר חשיפה בסוף הריון.
- 7 Lithium (ליתיום): הכחלה, היפוטוניה, ברדיקרדיה, הפרעות א.ק.ג., פרפור פרוזדורים, תת-פעילות של בלוטת התריס, nephrogenic diabetes insipidus, פרכוסים, הלם במקרים מעטים לאחר חשיפה בסוף הריון.
- 8 Opioids (אופיואידים): ייתכן דכוי נשימתי וכן תסמונת גמילה מאופיאטים לאחר שימוש בחומרים נרקוטיים בסוף הריון. תסמונת הגמילה כוללת מהמרכיבים הבאים: רעד, איריטביליות, ערנות מוגברת, בכי בטון גבוה, טונוס שרירים מוגבר, החזרים ערים, החזר Moro מוגזם, פיהוקים, התעטשויות, פרכוסים, בעיות בהאכלה, בקואורדינציה של מציצה, הקאה, שלשול, התייבשות, עלייה איטית במשקל, סימנים אוטונומיים, הזעה מוגברת, גודש באף, חום, שינויים בצבע העור ואי יציבות בחום הגוף.
- 9 Sedative-hypnotics (non-benzodiazepine) (תכשירי הרגעה ושינה שאינם בנזודיאזפינים)





## הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

Selective serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, SSRIs/SNRIs (10 מעכבי נטילה מחדש של סרוטונין/נוראפינפרין ע"י תאי העצב): מתוארות תופעות לוואי או גמילה הכוללות איריטביליות, רעד, מצוקה נשימתית, בחלק מהיילודים הנחשפים בסוף הריון, וכן חשש לעלייה בשכיחות של יתר לחץ דם ריאטי ביילוד (>1% מהיילודים) לאחר חשיפה משבוע 20 עד סוף ההריון.

Tricyclic antidepressants (11) (נוגדי דכאון טריציקליים)

ה. חומרים ממכרים בעלי פוטנציאל טרטוגני

1. Alcohol (ethanol) [אלכוהול (אתנול)]: חשיפה כרונית לכמות גבוהה של אלכוהול (2 ג' אלכוהול נקי ליום לק"ג משקל) בשלב יצירת האברים בהריון כרוכה בסיכון משמעותי לתסמונת אלכוהול עוברית. התסמונת כוללת הפרעה בגדילה, פגיעה במערכת העצבים המרכזית עם הקף ראש קטן ותווי פנים אופייניים. שפה שסועה, חיך שסוע ומומי לב מתוארים לעתים כחלק מהתסמונת. ביטוי מלא של התסמונת מופיע בכשליש מהעוברים הנחשפים לכמות המתוארת של אלכוהול ואילו ביטוי חלקי בכשלושה רבעים מהעוברים הנחשפים לכמות זו.  
בחשיפה של העובר לכמויות בינוניות של אלכוהול (שתייה של לפחות שלושה משקאות אלכוהוליים בשבוע) או binge drinking (שתייה של לפחות 5 משקאות אלכוהוליים באותו ארוע) בשליש הראשון של ההריון מתוארות הפרעות התנהגותיות, השפעה ניירוהתפתחותית שלילית והפרעה בגדילה. הגדרת משקה אלכוהולי תלויה ברכוז של האלכוהול במשקה ובנפח.
2. Caffeine (קפאין): בצריכת קפאין מתונה בהריון אין עדות לכך שקפאין מסכן את העובר. עם זאת, כאשר האשה צורכת מעל 150 מ"ג קפאין ליום, תתכן עליה מתונה בשיעור ההפלות העצמוניות ושל הפרעה בגדילה התוך רחמית של העובר. תכולת הקפאין תלויה בסוג המשקה ובצורת ההכנה: ב-250 מ"ל של קפה פילטר יש כ-100 מ"ג קפאין, בנס קפה כ-65 מ"ג קפאין, בכוס תה כ-50 מ"ג קפאין ובפחית קולה כ-40 מ"ג קפאין.
3. Cocaine (קוקאין): שימוש בקוקאין בהריון מעלה את השכיחות של סיבוכי הריון כגון, הפלה, מות עובר תוך רחמי, לידה מוקדמת, פגיעה מוקדמת של קרומים, משקל לידה נמוך, הקף ראש נמוך, הפרדות שליה, יתר לחץ דם. במרבית העבודות לא מתוארת עלייה בשכיחות מומים מולדים. קיים סכון לאירועים מוחיים בתקופה סביב הלידה וביילוד. ישנם יותר סיבוכים סביב הלידה ביילודים אשר



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

נחשפו תוך רחמית לקוקאין. מתוארת תסמונת גמילה בחלק מיילודים אלה. ישנה עליה בסיכון למות עריסה בתינוקות אלה. בנוסף לנ"ל, מתוארת פגיעה נירוהתפתחותית בילדים לאמהות מכורות לקוקאין. לא כל ההשפעות שמתוארות עקביות בכל המחקרים. במחקרים הקיימים יש קשיים מתודולוגיים רבים ולא תמיד ניתן ליחס את תוצאותיהם לגורם אחד. זאת, מכיוון שפעמים רבות נשים המשתמשות בקוקאין משתמשות גם בסמים אחרים ובאלכוהול ויש להן גורמי סיכון נוספים.

4. Heroin (הרואין): הפרעת רכוז וקשב והיפראקטיביות עם או בלי ליקויי למידה שכיחה יותר בילדים שנחשפו להרואין תוך רחמית אפילו לאחר אמוץ. תסמונת גמילה מתוארת באחוז מסוים מהיילודים אשר נחשפו ברחם לאופיאטים, במיוחד באופן מתמשך, בסוף ההריון.

5. Tobacco smoking (עישון סיגריות טבק): במרבית העבודות, אין עדות לכך שעישון סיגריות טבק מעלה את הסיכון למומים מולדים. עם זאת, חלק מהעבודות תומך בקשר חלש בין עישון בתחילת הריון לבין שסעים באזור הפה והשפה. עישון בהריון מעלה סכון לסיבוכי הריון (כגון: הפלה, רעלת הריון, לידה מוקדמת, הפרדות שלייה ומות עובר תוך רחמי). כמו כן, מתוארת ירידה במשקל הלידה ביילודים לנשים מעשנות. ההשפעה תלויה בכמות הסיגריות היומית. עישון מפחית את משקל הלידה ב-200 ג' בממוצע. הפסקת עישון במחצית השניה של ההריון מבטלת את ההשפעה על המשקל.

1. גורמים זיהומיים טרטוגנים

1. Chickenpox (אבעבועות רוח): הנגרמת ע"י נגיף ה-Varicella zoster: מחלת אבעבועות רוח לראשונה בחיים בשבועות 13-20 להריון עלולה לגרום להדבקת העובר ולנזק אופייני כתוצאה מכך עם פגיעה אפשרית במערכת העצבים המרכזית, בעיניים, בגדילה, צלקות בעור והיפופלזיה (תת-התפתחות) של גפיים בצד של המעורבות העורית. הסיכון לפגיעה בעובר בשבועות אלה מוערך בכ 2%. כאשר ההדבקה לפני שב' 13 להריון הסיכון לפגיעה בעובר קטן יותר.

2. Cytomegalovirus, CMV: זיהום ראשוני ב CMV במחצית הראשונה של ההריון עלולה לגרום להדבקה של העובר ולנזקים כתוצאה מכך (פגיעה במערכת העצבים המרכזית, בשמיעה, בעיניים ובגדילה). תוספת הסיכון לנזק לעובר בזיהום ראשוני בהריון מוערכת ב 20%-5%. בזיהום שניוני הסיכון להדבקת העובר קיים אך הוא קטן בהרבה מספרית וברוב המקרים, אף אם יש פגיעה, ספקטרום הפגיעה קל יותר.



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

3. Herpes simplex virus, HSV (נגיף הרפס סימפלקס): באופן נדיר, זיהום (בעיקר ראשוני) בהרפס סימפלקס בהריון עלול לגרום להדבקה תוך רחמית של העובר ולמומים מולדים כתוצאה מכך. עיקר ההעברה של HSV ליילוד הינה במעבר דרך תעלת לידה מזוהמת בוירוס או ע"י זיהום עולה מתעלת הלידה. הסיכון להדבקה בלידה נרתיקית של אישה עם זיהום גניטלי ראשוני גבוה ומוערך ב 50%-33%. בזיהום שניוני סיכון זה קטן בהרבה (5%-3%). באשה עם זיהום ראשוני או עם לזיות פעילות בזמן הלידה יש לשקול לידה בניתוח קיסרי בניסיון להפחית את שעור ההדבקה.
4. Rubella (אדמת): מחלת אדמת לראשונה בחיים בתחילת הריון כרוכה בתוספת סיכון משמעותית לתסמונת אדמת מולדת. הפגיעה כוללת הפרעה בגדילה, מומי לב, פגיעה בעיניים ופגיעה במערכת העצבים המרכזית ובשמיעה. הסיכון להדבקה העובר גבוה ביותר בטרימסטר ראשון להריון (-50% 80% לפני שב' 8 להריון), נמוך יותר בטרימסטר שני (20%-10%) ונדיר יחסית בטרימסטר שלישי. סוכרת ואוטיזם יכולים להיות מניפסטציות מאוחרות של התסמונת.
5. Syphilis (עגבת): עגבת פעילה בהריון גורמת לעליה משמעותית בשכיחות של הפלות, מות עובר תוך-רחמי ומוות בתקופת היילוד. בהריונות המסתיימים בלידת יילוד חי, קיימת סכנה משמעותית לעגבת מולדת (צהבת, פריחה, דלקת מפרקים, אנמיה, נזלת מוגלתית-דמית, הגדלה של כבד, טחול וקשרי לימפה, וממצאים אופייניים של מעורבות עצמות וסחוס ברנטגן). ניתן להוריד באופן משמעותי את הסיכונים הכרוכים במחלה פעילה ע"י טפול אנטיביוטי יעיל באשה ההרה.
6. Toxoplasmosis (טוקסופלסמוזיס): הטפיל *toxoplasma gondii* עלול לגרום להדבקה של העובר ולנזקים כתוצאה מכך, כאשר האישה עוברת זיהום ראשוני בהריון. הנזקים כוללים פגיעה במערכת העצבים המרכזית, בעיניים ובשמיעה. הסיכון להדבקה העובר גבוה יותר ככל שהזיהום הראשוני מאוחר יותר בהריון. הסיכון לנזקים קשים בעובר כתוצאה מההדבקה גבוה יותר כאשר הזיהום הראשוני מוקדם בהריון, ואילו כאשר האשה נדבקה בשלב מאוחר של ההריון הסיכון לנזקים קטן ביותר. טפול אנטיביוטי ע"י ספירמיצין בהריון יכול להקטין את הסיכון לטוקסופלסמוזיס מולדת.

ז. מחלות או מצבים אימהיים עם סיכון טרטוגני מוגבר

- 1 Overweight (השמנת יתר) עם אינדקס מסת גוף (משקל בק"ג מחולק בגובה במטרים ברבוע) <math>BMI < 30</math>: קיים קשר בין השמנת יתר לעלייה מתונה בשכיחות מומים של הצינור העצבי.



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

2. Pre-gestational diabetes mellitus (סוכרת טרום הריינית): הסיכון למומים מולדים בילדים לאמהות הסובלות מסוכרת טרום הריינית גבוה עד פי 2-3 מהסיכון הבסיסי באוכלוסייה הכללית ועומד ביחס הפוך לרמת איזון הסוכרת. מומים המתוארים בילדים לאמהות עם סוכרת תלויה באינסולין הינם מומים של הצינור העצבי, מומי לב, גפיים ועוד. בנוסף לנ"ל, קיים סיכון למקרזומיה וכן ליותר סבוכים פרינטליים.
3. Phenylketonuria (פנילקטונוריה): בנשים הסובלות מפנילקטונוריה ואין שומרות על דיאטה דלת פנילאלנין הסיכון להפלה גבוה מזה הקיים באוכלוסייה הכללית. בילדים לנשים אלה יש עלייה משמעותית בשכיחות של פיגור שכלי ו/או מומי לב. סיבוכים אלה קשורים ברמה גבוהה של פנילאלנין בדם האם במהלך ההריון.
4. Rheumatologic diseases (מחלות ראומטולוגיות) כגון systemic lupus erythematosus, SLE: ביילודים לאמהות הסובלות מ SLE עלולה להופיע תסמונת לופוס מולדת עם מניפסטציות חולפות (בעור ובדם בעיקר) על רקע מעבר סביל של נוגדנים מהאם לעובר וליילוד. תתכן פגיעה בהולכה הלבבית כחלק מהתסמונת (חסם עלייתי-חדרי מלא) במעוט המקרים, וממצא זה אינו חולף.

ה. גורמים פיזיקליים עם פוטנציאל טרטוגני

1. Hyperthermia (היפרתרמיה): בחלק מהמחקרים נצפתה עלייה בשכיחות מומים של הצינור העצבי ביילודים לנשים שעברו מחלה אשר העלתה את חום הגוף עלייה משמעותית וממושכת בתחילת ההריון. הסיכון המוחלט לכך, ככל הנראה, קטן בסה"כ.
2. Ionizing radiation (קרינה מייננת): הדעה הרווחת היום היא שמנת קרינה מייננת לעובר בשיעור של פחות מ 5 ראד איננה גורמת למומים מולדים, הפרעה בגדילה תוך רחמית או הפלות. חשיפה של העובר לכמות קרינה העולה על 10 ראד בשלב יצירת האברים כרוכה בתוספת סיכון למומים מולדים. בחשיפת העובר לקרינה העולה על 15 ראד מתוארת עלייה של פי 2-3 בשכיחות של מומים מולדים (בעיקר מומים של מערכת עצבים מרכזית, עיניים ושלד) בהשוואה לצפוי באוכלוסייה הכללית. במרבית הפרוצדורות האבחנתיות אין מגיעים לרמת קרינה מסוכנת לעובר אולם יש לבחון כל מקרה לגופו. קרינה בכמות משמעותית יכולה להעלות את הסיכון להפלות, למומים מולדים, להפרעה



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

בגדילה התוך רחמית ולנזק נירוריתפתחותי, כולל פיגור שכלי, בהתאם לשלב ההריון בו הייתה החשיפה לקרינה. במקרים של חשיפת העובר ליוזרדיואקטיבי יש לקחת בחשבון גם את האפשרות לנסק בלתי הפיך לבלוטת התריס העוברית (כתלות במינון ובשלב ההריון).

**ט. גורמים כימיים סביבתיים עם פוטנציאל טרטוגני**

1. Cadmium: קדמיום חשוד כגורם למשקל לידה נמוך, ירידה ב- full term deliveries וירידה בתפקוד מוטורי ואינטלקטואלי בגיל 6 שנים. אין עדות לטרטוגניות באוכלוסיות שנחשפו לקדמיום.
2. Carbon monoxide (CO): ל- CO אפניות גבוהה יותר להמוגלובין עוברי והאילימנציה שלו איטית יותר בעובר בהשוואה לאם. הרעלת CO יכולה לגרום למוות עוברי, לידת ולד מת ולפגיעה נירולוגית בעובר. תופעות אלה נצפו בעיקר אצל אמהות סימפטומטיות. חשיפה כרונית לריכוזים נמוכים בין החודש השני לשביעי להריון דווחה כגורמת למומים מולדים מרובים. מתילן כלוריד עובר בגוף ביוטרנספורמציה ל- CO והוא חשוד כבעל פוטנציאל טרטוגני מינימלי. מתילן כלוריד הוא ממיס אורגני; ראו דיון בקבוצת חומרים זו להלן.
3. Chloroform: במחקר אחד לא נמצא שחשיפה תעסוקתית של עובדי מעבדה ל- chloroform העלתה את שיעור המומים המולדים. יש ממצאים סותרים לגבי הקשר בין chloroform במי שתייה למומים מולדים ומשקל לידה נמוך. הועלה חשד לעלייה בסיכון ללידת ולד מת. ראו את הדיון בממיסים אורגנים להלן.
4. Chloroprene: הועלה חשד לגבי קשר אפשרי להפרעות במחזור. כמו כן נמצאה עלייה בשכיחות הפלות בנשים לעובדים שנחשפו לחומר זה. המובהקות של ממצא זה איננה ברורה ויש לזכור ש- chloroprene עלול לפגוע בייצור תאי זרע, במורפולוגיה ובתנועתיות שלהם.
5. Cholinesterase inhibitors: זרחנים אורגנים הם מעכבים בלתי הפיכים של האנזים cholinesterase והקרבתמים הם מעכבים הפיכים של אנזים זה. מספר תיאורי מקרים ועבודות לא מבוקרות דווחו על מומים מולדים לאחר חשיפות משמעותיות, בפרט כשהאמהות היו סימפטומטיות. ממצאים אלה לא דווחו בעבודות אחרות.



## הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

6. DDT: לא ברור האם חומר זה יכול לגרום לסיבוכים בהריון בבני אדם. תוצאות סותרות דווחו על השפעת DDT על משקל הלידה.
7. (Dioxins, TCDD) 2, 3, 7, 8 – tetrachlorodibenzo-p-dioxin: לא נמצא קשר למומים מולדים בתאונת ה- dioxins ב- Seveso. בעבודה אחרת שטענה שחשיפה ל- TCDD בתאונה זו גרמה למומים מולדים נמצאו בעיות מתודולוגיות שלא אפשרו לתקף את המסקנות. בצאצאים לחיילים אמריקאים שלחמו בויאטנם ונחשפו ל- Agenet orange ( 2, 4, 5 – trichlorophenoxy acetic acid מזהם ב- TCDD) לא נמצאה שכיחות יתר של מומים מולדים. נתוני העבודה לא אפשרו הוצאת מסקנות לגבי שכיחותם של מומים נדירים באוכלוסיה זו ולא אפשרו לנתח תת קבוצות. בעבודה שבוצעה בקרב גברים שנחשפו תעסוקתית ל- TCDD ו- dioxins אחרים לא נמצא קשר להשפעה שלילית על ההריון.
8. Ethylene oxide: חשיפה תעסוקתית של עובדי בית חולים (תהליכי סטריליזציה), סייעות לרופאי שיניים שעסקו בסטריליזציה ועובדי ייצור דווחה במספר עבודות כקשורה לעלייה בשכיחותן של הפלות ספונטניות. בחלק מהעבודות יש בקורת על המתודולוגיה, למשל חשיפה לכימיקלים נוספים. שתי עבודות אחרות לא הראו קשר להפלות ולמומים מולדים.
9. Formaldehyde: לא נמצא קשר בין חשיפה תעסוקתית למומים מולדים. קיימים נתונים סותרים לגבי הקשר להפלות. הועלה חדש למשקל לידה נמוך, לעלייה בשכיחות הפרעות במחזור ולירידה בפוריות. לחלק מהעבודות הנ"ל היו בעיות מתודולוגיות.
10. Hexachlorophene: חשיפה תעסוקתית של נשים במקצועות רפואה שהשתמשו בחומר לרחיצת ידיים העלתה חשד לקשר לקבוצה הטרוגנית של מומים מולדים. שתי עבודות רחבות וטובות יותר לא אימתו חשד זה. קשר גבולי נמצא בין חשיפה תעסוקתית של נשים ל- hexachlorophene ו- phenylphenol לבין פיגור שכלי (OR3.1, 90%CI 1.0-9.7). ה- Council on Scientific Affairs של ההסתדרות הרפואית האמריקאית המליצה בשנת 1985 שנשים בהריון לא יחשפו לתכשירים המכילים hexachlorophene.
11. Lead: עופרת עוברת את השליה ומצטברת בעובר. היא יכולה לגרום להפלות ולפגות. הוצע קיומו של קשר תלוי-מנה למומים מולדים מינורים. לילדים עם רמות עופרת בדם טבורי מעל 10µg/dL היה תפקוד נמוך יותר במבחנים התפתחותיים.



## הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

עופרת היא דוגמא מובהקת לחומר אשר הנורמות התעסוקתיות לחשיפה בטוחה גבוהות מהרמות הבטוחות לעובר וליילוד.

12. Lindane: לינדן נספג סיסטמית גם לאחר חשיפה עורית. הרמות בעובר ברות השוואה לרמות באם. דווח על הפרעות במחזור, אי-פוריות, דימום רב לאחר הלידה ומשקל לידה נמוך. במספר פרסומים דווח על רמות לינדן גבוהות בשליה, בעובר ובדם אמהי במקרים של הפלות ולידות מוקדמות. עבודות אחרות לא מצאו קשר בין רמות לינדן ולידת וולד מת או פתולוגיות אחרות בהריון.

13. Mercury: Elemental (metallic) mercury. מספר עבודות דווחו על הפרעות במחזור וירידה בפוריות לאחר חשיפה תעסוקתית. עלייה בשיעור הפלות ולידת וולד מת נמצאו אצל רופאות שיניים וסייעות לרופאי שיניים. עבודות אחרות לא מצאו קשר לסיכון יתר להפלות. לא תמיד ניתן להבדיל בין השפעת הכספית להשפעתן של חשיפות תעסוקתיות אחרות. גם לגבי הקשר למומים מולדים קיימים דיווחים סותרים.

חשיפה אמהית תעסוקתית לכספית אלמנטרית ולתרכובות כספית בזמן ההריון היתה קשורה למשקל לידה נמוך. ריכוזים גבוהים של כספית בדם טבורי היו קשורים עם תפקוד מעט נמוך במבחנים נוירו-התנהגותיים. ההערכה היא שרמת כספית מעל  $3\mu\text{g/g}$  בעובר וביילוד היא רעילה. אין כל עדות לפגיעה בהריון ובעובר מכספית הנמצאת באמלגאם דנטלי.

Inorganic mercury. כספית בצורתה זו יכולה לעבור את השליה ולהשפיע על התפתחות מערכת העצבים המרכזית, אך לא דווח על אמבריופטיה ספציפית.

Organic mercury. כספית מתילית מצטברת בעובר. שתי מגיפות של cerebral palsy, psychomotor retardation ו- microcephaly דווחו לאחר חשיפה תוך-רחמית לכספית מתילית שזיהמה דגים (ביפון) וזרעי חיטה (בעיראק).

14. Nitrous oxide: אין כל עדות שחשיפה חד פעמית להרדמה כללית עם חומר זה יכולה לגרום לנזק לעובר.

ירידה בפוריות וכנראה גם עליה בשיעור הפלות נמצאו אצל סייעות של רופאי שיניים שנחשפו תעסוקתית לריכוזים גבוהים ללא scavenging. רוב העבודות האפידמיולוגיות לא הראו קשר בין חשיפה תעסוקתית של נשים ל- nitrous oxide לבין מומים מולדים. עבודה אחת טוענת למשקל לידה

נמוך אצל ילדים למיילדות שנחשפו תעסוקתית לחומר זה.



## הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

15. Organic solvents: ממיסים אורגנים הם קבוצה גדולה של כימיקלים נזליים בעלי תבניות מבנה שונות המסוגלים להמיס חומרים אורגנים. הכימיקלים בקבוצה זו כוללים aliphatic hydrocarbons (למשל נפט, ספירט מינרלי), aromatic hydrocarbons (למשל בנזן, טולואן וקסילן), hydrocarbons halogenated (למשל טריכלורואתילן, קרבון טטראכלוריד), aliphatic alcohols (למשל מתנול), ketones (למשל אצטון, מתילאתיל קטון), glycols (למשל אתילן גליקול) ו-glycol ethers (למשל מתוקסיאתנול).

החשיפה לחומרים אלה היא נרחבת בתעשייה ובסביבת הבית, כחומרים בודדים או כתערובות. רוב הנשים הנחשפות באופן תעסוקתי לממיסים אורגנים עובדות כטכנאיות מעבדה, בניקוי יבש, בתהליכי ייצור, עיבוד ויישום של חומרים שונים (למשל צבעים ודבקים) ובמכונאות. הערכת הנסיבות המדויקות של החשיפה, הכימיקלים העיקריים המעורבים ותוצרי הפירוק שלהם מורכבת ולא תמיד אפשרית. ניטור ביולוגי של הכימיקלים בשתן או בדם יכול להתבצע רק לגבי מספר קטן של כימיקלים ורק במעבדות ייעודיות. זיהוי הריח של הממיס האורגני אינו בהכרח מעיד על חשיפה משמעותית. ולבסוף, המידע הקיים אינו רב, לעתים הוא מוגבל לעבודות חיה בלבד ולעתים הוא איננו קיים.

הביצוע והאינטרפרטציה של עבודות אפידמיולוגיות בעייתיות בגלל בעיות מתודולוגיות כמו ריבוי חשיפות לממיסים שונים או לקבוצות שונות של ממיסים אורגנים, נסיבות משתנות, היעדר זיהוי מדויק של הממיסים המעורבים, איסוף נתונים רטרוספקטיבי, הטיות שונות, מספר קטן של נבדקות, הגדרת החשיפה והערכתה, היעדר ניטור סביבתי וביולוגי וחוסר בקבוצת ביקורת.

מחקרים שונים דיווחו על קשר אפשרי בין חשיפה תעסוקתית לממיסים אורגנים לבין הפרעה בפוריות, הפלות, גדילה תוך רחמית, ובמידה מסוימת גם מומים מולדים. כמו כן הוצע שחשיפה סימפטומטית לממיסים אורגנים יכולה להיות קשורה לעליה בשכיחות תוצאת הריון שלילית. השפעה מזיקה על ההריון נמצאה גם ב- meta-analysis של חלק מהעבודות הנ"ל.

יש לבחון בזהירות את הדיווחים הנ"ל לאור המגבלות שצוינו לעיל. מצד אחד לא ניתן לקבל את התוצאות כהוכחה מובהקת לכך שממיסים אורגנים הם reproductive poisons or tetratogens, אך מצד שני לא ניתן להתעלם מהם.

מתוך כל האמור לעיל עולה שיש צורך לנקוט בעקרון הזהירות המונעת במקרים של חשיפה תעסוקתית לממיסים אורגנים לפני או בזמן הריון.





## הוועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

*Fetal solvent syndrome*: הסנפת חומרים נדיפים (volatile substance inhalant abuse) היא צורת התמכרות השכיחה במתבגרים ובמבוגרים צעירים. התכשירים והחומרים המעורבים כוללים דבק מגע (למשל toluene), גז מצתים (למשל butane), גז מזגנים (freons) אירוסולים למיניהם (למשל butane ו-fluorocarbons), מדללי צבעים (למשל toluene) וחומרי ניקוי (למשל ניקוי יבש, trichloroethane).

המומים המולדים שדווחו לאחר הסנפת חומרים נדיפים כוללים minor craniofacial defects, hypertonia, scaphocephaly, microcephaly, פיגור שכלי ומומים אחרים של מערכת העצבים המרכזית.

בחלק מהמקרים של הסנפת דלק לא היה ברור באיזה מידה העופרת שבדלק תרמה להתפתחות התסמונת.

עבודות נוספות דווחו על עיכוב בגדילה תוך רחמית, לידה מוקדמת, renal tubular acidosis, hyperchloremic acidosis, אובדן שמיעה, אוטמים מוחיים ומוות פרינאטלי.

יש לזכור שבכל המקרים הללו לאמהות היו סימנים של הרעלה מממיסים אורגנים, דבר המצביע על חשיפה כבדה. חשיפה זו יכולה אף להיות בסדר גודל של פי 1000 מהערכים המקובלים כנורמה תעסוקתית.

16. Polychlorinated and polybrominated biphenyls (PCBs, PBBs): חשיפה רחבת היקף ל-PCBs דווחה לאחר צריכת rice oil מזוהם (יפן וטייוואן) ודגים מזוהמים (ארה"ב). ההשפעות השליליות על ההריון שנצפו באירועים אלו כללו: לידת וולד מת; דיסקולורציה אפורה-חומה של העור, gingiva וציפורניים (cola-colored babies); parchment-like skin with desquamation; acne; exophthalmus; נוכחות שיניים בלידה; דלקת הלחמית; משקל לידה נמוך; עיכוב התפתחותי; היקף ראש קטן. לא ניתן היה לקבוע קשר בין רמות PCBs בחבל הטבור, שליה וחלב לבין משקל לידה נמוך או היקף ראש קטן. בחלק מהמקרים השינויים בצבע העור חלפו לאחר הלידה והמשקל עלה.

17. Phenol: לא נמצא קשר ברור בין מומים מולדים לבין פנול בנשים שנחשפו באופן תעסוקתי לחומרים מחטאים שכללו פנול. חומר זה יכול לגרום למטהמולובינימיה, בפרט בתינוקות, ולכן הוצע במאמר סקירה אחד שפנול יכול להשפיע על העובר האנושי.



## הועדה הבינמשרדית לחומרים מסרטנים, מוטגנים וטרטוגנים

18. Styrene: בשתי עבודות דווח על קשר בין ריכוזים נמוכים של סטירן והפרעות במחזור, אך הקשר לא אומת בעבודה אחרת שכללה נשים שעבדו בתעשיית הפלסטיק המחוזק. עבודה אחרת על נשים מתעשייה זו לא הצליחה להדגים קשר לשכיחות יתר של מומים מולדים.
19. Tetrachloroethylene: מספר עבודות מצאו קשר בין חשיפה תעסוקתית ל- tetrachloroethylene של עובדי מכבסות וניקוי יבש והפלות (OR 3.4, 95%CI 1.0-11.2). עבודות אחרות לא אמתו קשר זה. לא נמצא קשר למומים מולדים. אך, מגורים בעיר שריכוז חומר זה במי השתייה היה כפול מהמותר היו קשורים לסיכון מוגבר ל- oral clefts. נשים לעובדי ניקוי יבש נזקקו לפרקי זמן ארוכים יותר ע"מ להכנס להריון אך לא היו להם פחות הריונות או יותר הפלות. ראו את הדיון בממיסים אורגנים לעיל.
20. Toluene: בנשים שנחשפו לטולואן בתעשייה דווח על ירידה בפוריות והפרעות במחזור. השפעות שליליות על ההריון שדווחו כללו משקל לידה נמוך, מומים מולדים (בעיקר בדרכי השתן, בדרכי העיכול ו- craniofacial anomalies minor) והפרעה בגדילה. מצד אחד ממצאים אלה נתמכים ע"י עבודות בבעלי חיים אך מצד שני יש לזכור את הבעייתיות הרבה בביצוע עבודות אפידמיולוגיות של חשיפות לכימיקלים בהריון והאינטרפרטציה של התוצאות; ראו את הדיון בממיסים אורגנים לעיל.
21. Trichloroethylene: קיימים חילוקי דעות באשר ליכולתו של trichloroethylene לגרום להפלות. עליה לא מובהקת סטטיסטית במומי חיך שסוע דווחה לאחר חשיפה תעסוקתית. נמצאו תוצאות סותרות על הקשר בין חשיפה לחומר זה במי שתייה לבין neural tube defects. לא ניתן לקבוע קשר נסיבתי ברור בין מומי לב מולדים וחשיפה למי שתייה מזהמים ב- trichloroethylene. ראו את הדיון בממיסים אורגנים לעיל.
22. Vinyl chloride: במחקר שטען לשיעור יתר של הפלות בקרב נשים לעובדי vinyl chloride נמצאו בעיות מתודולוגיות שלא אפשרו קבלת מסקנה זו. מחקרים מאוחרים יותר לא הצליחו להדגים קשר זה. עבודה אחרת טענה לקשר בין מומים מולדים (בפרט במערכת העצבים המרכזית) והימצאות תעשיית vinyl chloride בקהילה. גם עבודה זו זכתה לביקורת (בעיקר עקב נוכחות מזהמים נוספים והיעדר קשר בין חשיפה תעסוקתית ל- vinyl chloride ומומים), ולא ניתן לקבל את מסקנותיה כלשונן. יש תאורים אנקדוטליים על עלייה בתמותה עוברית בקרב צאצאים של גברים שעבדו עם vinyl chloride monomer.



**מקורות ספרותיים ואתרים מומלצים**

- 1) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 8th ed., 2008.
- 2) Koren G: Medication Safety in Pregnancy and Breastfeeding. New York: McGraw-Hill Companies, Inc., 2007.
- 3) Schaefer Ch, Peters P, Miller RK: Drugs during Pregnancy and Lactation: treatment options and risk assessment, Elsevier Academic Press, Amsterdam, the Netherlands, 2<sup>nd</sup> ed., 2007.
- 4) Shepard TH, Lemire RJ: Catalog of teratogenic agents. The Johns Hopkins University Presss, Baltimore MD, 11<sup>th</sup> ed, 2004.
- 5) Schardein JL: Chemically induced birth defects, 3rd ed revised and expanded. Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 200
- 6) [www.reprotox.org](http://www.reprotox.org)
- 7) [apps.medical.washington.edu/teris](http://apps.medical.washington.edu/teris)
- 8) [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)
- 9) [www.entis-org.com](http://www.entis-org.com)
- 10) [www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)
- 11) [www.otispregnancy.org](http://www.otispregnancy.org)
- 12) [www.teratology.org](http://www.teratology.org)
- 13) [www.etsoc.com](http://www.etsoc.com)