

## בטיחות השימוש בפרצטמול (אצטאמינופן) בילדים: סקירת ספרות של ראיות ישירות ועקיפות

אשה פאטל<sup>1</sup>, ג'ון פ. ג'ונס השלישי<sup>1,2</sup>, דילן בוננו-לון<sup>3</sup>, מראגתה קוציבהטלה<sup>4</sup>, אנטרה פאלקר<sup>2</sup>, ג'יסמין סנדחאס-הרננדת<sup>1,2</sup>, ג'ושוע ט. סרפיאן<sup>2</sup>, ויקטוריה ג. לוטון<sup>2</sup>, לורן ג. אנדרסון<sup>2</sup>, זקרולה קונסולה<sup>1</sup>, קתרין ג'. רייסנר<sup>5</sup> וויליאם פארקר<sup>1,2</sup>

WPLab, Inc.<sup>1</sup> דרהאם, קרולינה הצפונית 27707 ארה"ב  
המחלקות לכירורגיה<sup>2</sup>, ביו-סטטיסטיקה וביוולוגיה חישובית<sup>4</sup>, המרכז הרפואי באוניברסיטת דיוק, דרהאם, קרולינה הצפונית 27710 ארה"ב  
המחלקות למדיניות ציבורית<sup>3</sup>, פסיכולוגיה ומדעי המוח<sup>5</sup>, אוניברסיטת קרולינה הצפונית בציאפל היל, קרולינה הצפונית 27599 ארה"ב

ליצירת קשר: William Parker, Ph.D., WPLab, Inc. 1023 Wells St, Durham, NC 27707

דוא"ל: [William.Parker@WilliamParkerLab.org](mailto:William.Parker@WilliamParkerLab.org)

מאמר זה פורסם בגישה פתוחה ומופץ תחת תנאי הרישיון *Creative Commons CC BY-NC* המאפשר למשתמשים להפיץ, לארגן מחדש, לבצע התאמות ולהוסיף על כתב היד, כל עוד לא נעשה בו שימוש למטרות מסחריות, המשתמש מספק אזכורים מתאימים למחבר/ים המקוריים ולמקור (עם קישור לפרסום הרשמי דרך ה-DOI הרלוונטי), מספק קישור לרישיון ומציין אם בוצעו שינויים. פרטים מלאים על *CC BY-NC 4.0* זמינים בכתובת <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

תיבות הסבר עם מסגרות כחולות כמו זו נוספו במקרים בהם נעשה שימוש במונחים מדעיים. תיבות אלו לא הופיעו בכתב היד שפורסם במקור ב-Minerva Pediatrics. בנוסף, קיימים הבדלי עיצוב בין מסמך זה לבין כתב היד המקורי שפורסם על ידי Minerva Pediatrics, כולל מספור ואופן אזכור המקורות.

הפניה למאמר:

Patel E, Jones JP III, Bono-Lunn D, Kuchibhatla M, Palkar A, Cendejas Hernandez J, et al.  
The safety of pediatric use of paracetamol (acetaminophen): a narrative review of direct and indirect evidence. *Minerva Pediatr* 2022;74:000-000. DOI: 10.23736/S2724-5276.22.06932-4)

**מילות מפתח:** פרצטמול, אצטאמינופן, הפרעת הרצף האוטיסטי, נוירו-התפתחות, חיסונים

## תקציר

פרצטמול (Paracetamol), ידועה גם בשם אצטאמינופן - (Acetaminophen) היא תרופה שנחשבה בשנות ה-70 כבטוחה לשימוש במהלך ההיריון ובילדות המוקדמת, אך כיום מעוררת סימני אזהרה רבים. ניתוח זהיר מראה כי התרופה אושרה לראשונה בהתבסס על ההנחה המוטעית שהשפעתה

**פרצטמול** היא תרופה הידועה בשמות רבים ברחבי העולם. בישראל היא ידועה בשמות המסחריים אקמול, דקסמול, אברלוט, נובימול, סופרמול, אבקמול, פראמול, רמדול ועוד.

זוהי בקרב מבוגרים ותינוקות, וכן על היעדר מוחלט של מידע לגבי השפעתה על התפתחות המוח. לפחות ארבעה עשר מחקרים אפידמיולוגיים מצביעים על קשר בין חשיפה לפרצטמול בהיריון וקשיים נוירו-התפתחותיים. בהתבסס על מחקרים אלו, ניתן להסיק שחשיפה לפרצטמול בהיריון הינה גורם סיכון מובהק להימצאות של עיכובים התפתחותיים, הפרעת קשב ותנועתיות-יתר (ADHD) ותת-סוג של הפרעת הרצף האוטיסטי (ASD) הקשורה להתנהגויות של תנועתיות-יתר (hyperkinetic). לעומת זאת, קיים מידע

מועט לגבי חשיפה לפרצטמול

לאחר הלידה, וישנם מספר

גורמים המקשים על ניתוח

אפידמיולוגי רב-משטני קלאסי.

עם זאת, קיים בסיס מוצק של

ראיות נסיבתיות המעידות על

השפעת התרופה לאחר לידה. הן

**ניתוח רב-משטני של נתונים אפידמיולוגיים** הוא דרך אחת שמדענים משתמשים בה לעיתים קרובות כאשר הם מחפשים כימיקלים מסוכנים בסביבה. הגישה הנפוצה ביותר בוחנת מערכי נתונים גדולים והמטרה שלה היא לקבוע האם מצבים כמו אוטיזם קשורים לחשיפה לכימיקלים בסביבה כמו פרצטמול. סוג זה של ניתוח הוא לעיתים קרובות יעיל מאוד, אבל, למרבה הצער, כפי שמודגם בסקירה זו, זה לא עובד כאשר מנסים להבין אילו בעיות קשורות לשימוש בפרצטמול אצל תינוקות וילדים. (טבלאות II ו-III)

כוללות לפחות שלושה קשרים טמפורליים שאין להם הסבר חלופי, ממצאים מחקרניים בחיות מעבדה,

מספר מתאמים נוספים בלתי-מוסברים, והיעדר

חלופה הגיונית אחרת המסוגלת להסביר את כל

הממצאים. בהתבסס על ראיות אלו ניתן להסיק,

ללא כל ספק סביר, שחלק מהילדים והתינוקות

הסובלים מעקה חמצונית (oxidative stress)

נמצאים בסיכון לפגיעה נוירו-התפתחותית כתוצאה

**קשרים טמפורליים** מתארים דברים הקשורים זה לזה בזמן בו הם מתרחשים. לדוגמה, במקרה שמטופל נפטר מיד לאחר נטילת תרופה, המוות והתרופה קשורים בקשר טמפורלי. זה לא אומר שהתרופה גרמה למוות, אבל זה אומר שייטכן שהתרופה גרמה למוות. במקרים כאלה, התרופה חשודה יותר אם אין הסבר אחר למוות.

מהרעלת פרצטמול. מתוך כך, ניתן להסיק כי הגורם למקרים רבים של אוטיזם, אם לא לרוב המקרים,

היא חשיפה של תינוקות

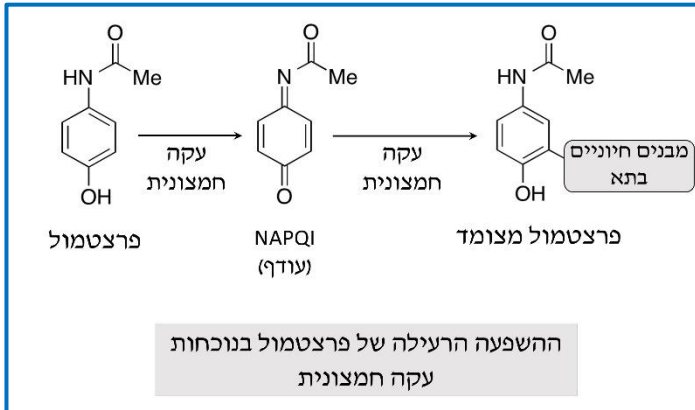
וילדים פגיעים לפרצטמול

לאחר הלידה.

**עקה חמצונית** היא חלק נורמלי מהביולוגיה האנושית, אבל, כאשר היא קיימת בעודף, היא גורמת לקושי בחילוף חומרים יעיל של תרופות מסוימות, כולל פרצטמול. מספר סיבות גורמות לעקה חמצונית, כולל לידה, חשיפה לרעלנים סביבתיים, זיהום, אנטיביוטיקה ומספר גורמים גנטיים ואימונולוגיים (איור 1).

**מבוא**

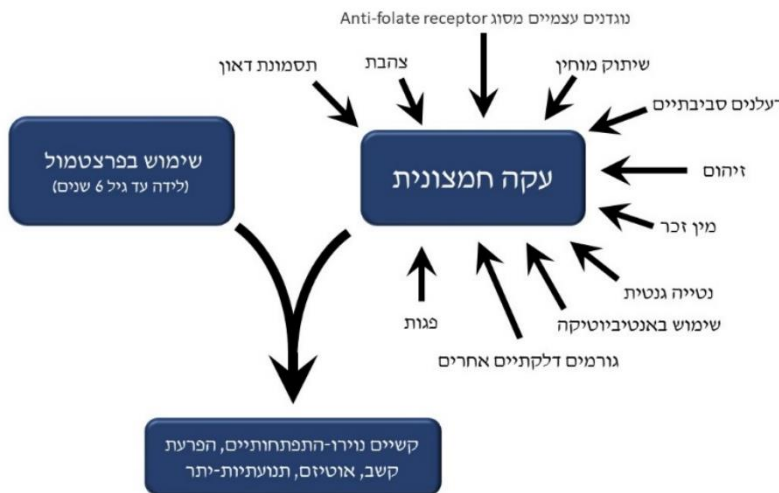
פרצטמול (Paracetamol), תרופה הידועה גם בשם אצטאמינופן (Acetaminophen), נמצאת בשימוש כמעט אוניברסלי בתינוקות וילדים, עם חשיפה של מעל 90% בחלק מהאוכלוסיות הפדיאטריות שנבדקו [3-5]. עם זאת, בניגוד לתרופות רבות אחרות, חלק מהפרצטמול הופך בגוף לתוצר מטבולי רעיל ביותר [6]. תוצר מטבולי זה, הנקרא N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) מנוטרל במהירות על ידי צימוד



עם גלוטתיון (glutathione), הקיים ברמה מספקת אצל אנשים בריאים. עם זאת, תחת תנאים של עקה חמצונית (oxidative stress), נוצר מחסור בגלוטתיון המוביל לייצור מוגבר של NAPQI ולליקוי משמעותי בהסרתו [6]. בתנאים אלו, NAPQI מגיב עם מגוון רחב של חלבונים, דבר המוביל לנזק בלתי הפיך ולהרעלה בתאים.

למרבה הצער, בשל מגוון גורמים סביבתיים וגנטיים, תינוקות וילדים רבים חשופים לעודף עקה חמצונית [7]. גורמים המגבירים עקה חמצונית כוללים בין היתר זיהומים, נטילת אנטיביוטיקה והפרעות כגון תסמונת דאון ושיתוק מוחין. כך לדוגמה, צום של 18 שעות, תקופת זמן המקבילה לדילוג על ארוחת בוקר וצהרים, מובילה לירידה בגלוטתיון ולהכפלה, בקירוב, של רעילות הפרצטמול [8]. לפיכך, בעוד שרוב הילדים צפויים להתמודד באופן יעיל עם רעילות הפרצטמול ובכך להימנע מהשלכות שליליות משמעותיות,

מספר לא מבוטל של ילדים - אלו הסובלים מעודף עקה חמצונית המוביל למחסור בגלוטתיון - צפויים להיות בסיכון להרעלת פרצטמול [7]. תרשים סכמתי של מודל זה מוצג באיור 1.



**איור 1. מודל המתאר היווצרות של ASD כתוצאה מחשיפה לפרצטמול בשילוב עם עקה חמצונית.** רשימת הגורמים הקשורים לעקה חמצונית מייצגת מספר גורמים נפוצים ידועים, אך לא מדובר ברשימה ממצה. בהתבסס על מחקרים במודלים של בעלי חיים, חלק מההשפעות הנוירולוגיות ארוכות הטווח כתוצאה מחשיפה לפרצטמול בתחילת החיים עשויות להיווצר באופן בלתי תלוי בעקה חמצונית, והן אינן מוצגות בתרשים. בנוסף, סביר כי קיימת פגיעות גנטית ל-ASD המתווכת באמצעות מנגנונים בלתי תלויים בעקה חמצונית, אך היא אינה מוצגת בתרשים.

הורים ורופאים כאחד חשים כל כך בנוח עם מתן פרצטמול עד שרבים מהמינונים הניתנים, הן בשימוש ביתי והן בבתי החולים, הן מנות יתר [9-13]. בנוסף, מספר מחקרים מראים כי פרצטמול היא תרופה הניתנת לעתים קרובות מדי [4, 5, 10, 12-15]. יתרה מזאת, חוקרים רבים דיווחו על "חרדת חום" - דאגה מוגזמת לגבי חום בילדים וסיבוכים הנגרמים מכך (פרכוסים, נזק מוחי וכו') [14, 16-19]. דאגה זו מובילה לשימוש מוגזם וחסר תועלת בפרצטמול [13, 14, 17, 20]. לדוגמה, מחקר איטלקי [21] מצא, באופן מפתיע, ש-74% מהמקרים של מתן פרצטמול נגד חום ניתנו כאשר החום היה נמוך מ-38.4 מעלות צלזיוס, דבר המצביע על שימוש נרחב בתרופה במקרים שאינם מהווים סכנה בריאותית לילד. [19, 22, 23]. החוקרים מסכמים כי "יש לנקוט בפעולה מונעת בנוגע לשימוש בפרצטמול כתרופה להורדת חום בילדים על מנת להפחית את תופעת חרדת החום והטיפול התרופתי העצמי..." [21]. ואכן, אפילו בטווח גבוה יותר של 40-42 מעלות צלזיוס, אין ראיות המצביעות על כך שחום טיפוסי בילדים ללא פגיעה מוחית קודמת מהווה סיכון מוגבר לנזקים בריאותיים כגון נזק מוחי [18, 19, 23].

למרות העובדה שמרבית ההורים, המטפלים והצוותים הרפואיים משתמשים בחופשיות בתרופה, מגוון רחב של ראיות, הנסקרות כאן, מצביעות על קשר בין שימוש בפרצטמול באוכלוסייה פדיאטרית בעלת גורמי סיכון לבין התפתחות של בעיות נוירו-התפתחותיות ארוכות טווח. סקירה עדכנית ממצה של הספרות [24] נערכה על ידי ויליאם פארקר, ג'סמין סנדחאס-הרננדת', לורן ג'. אנדרסון ועמיתים באוניברסיטת דיוק בשיתוף עם מומחה הביבליומטריקה וינסנט לריבייר מאוניברסיטת מונטריאול. ניתוח זה הראה כי ההנחה שפרצטמול בטוחה לשימוש בילדים מבוססת על מחקרים רבים אשר הראו באופן חד משמעי כי התרופה אינה גורמת נזק לכבד כאשר היא ניתנת לילדים בהתאם להוראות [24]. עם זאת, אף אחד מהמחקרים הללו לא בדק את השפעת התרופה על נוירו-התפתחות, למרות העובדה שהמוח הינו איבר המטרה של התרופה [24]. יתרה מזאת, אף מחקר המציג טענות לגבי בטיחות התרופה מעולם לא כלל בחישוביו את ההשפעה המצטברת של פרצטמול מאז הלידה, מה שמונע לחלוטין הערכה יעילה של השפעת התרופה על התפתחות מוחית [24]. לנוכח ההנחות הנפוצות אך מופרכות בנוגע לבטיחות התרופה, מוצגת כאן סקירה של ראיות שהצטברו עד כה המצביעות על כך ששימוש בפרצטמול באוכלוסיות צעירות טומן בחובו סיכונים משמעותיים לנוירו-התפתחות, וכי ההשפעות של התרופה עשויות להיות מורכבות ותלויות בגורמים נוספים הקשורים לעקה חמצונית ומטבוליזם של התרופה.

### **סקירה כללית: ההבדל המשמעותי בין ההשפעה של חשיפה לפרצטמול בהיריון לעומת חשיפה לאחר הלידה**

בהתבסס על המידע הקיים, השפעת הפרצטמול על המוח המתפתח שונה מאוד בתקופת ההיריון בהשוואה לתקופה שלאחר הלידה. כפי שצוין בהצהרת קונצנוס שהתפרסמה לאחרונה באופן נרחב [25], קיימים מחקרים רבים העוסקים בהשפעות ארוכות הטווח של שימוש בפרצטמול במהלך ההיריון. כאשר מצרפים אותם יחד, מספר מחקרים אפידמיולוגיים מעידים כי שימוש בפרצטמול במהלך ההיריון מוביל להשפעות שליליות ארוכות טווח על תפקוד המוח בקרב הצאצאים [26-39]. מסקנה זו אוששה על ידי מטא-אנליזות [32, 40, 41]. נמצא קשר בין שימוש בפרצטמול במהלך ההיריון למגוון של בעיות נוירו-התפתחותיות, כולל תת-סוג של הפרעת הרצף האוטיסטי (ASD) הקשור להתנהגות היפר-קינטית, הפרעת קשב ותנועתיות-יתר (ADHD) ועיכובים התפתחותיים נוספים [26-39]. רוב הילדים לא יסבלו מהשפעות שליליות ברורות או נראות לעין כתוצאה מחשיפה לפרצטמול בהיריון, אך למרות זאת, מחקרים אלו מראים כי קיים חלק משמעותי מהאוכלוסייה הנמצא בסיכון לפגיעה. המנגנון המסביר כיצד פרצטמול עלול לפגוע בצורה קשה בילדים מסוימים תוך השארת אחרים ללא פגע ידוע כבר עשרות שנים [42-44]: כפי שהוזכר במבוא, פרצטמול הופך לרעיל בנוכחות של עקה חמצונית (איור 1) עקב הצטברות של תוצר ביניים רעיל בשם N-acetyl-p-benzoquinone imine. כפי שמוצג באיור 1, מספר רב של גורמים סביבתיים וגנטיים נפוצים

עלולים לגרום לעקה חמצונית, והסיכון ילד מסוים להיפגע משימוש בפרצטמול נקבע, ככל הנראה, על ידי (א) כמות הפרצטמול ו-(ב) כמות העקה החמצונית הנוכחת בזמן שבו מתרחשת החשיפה לפרצטמול.

בניגוד למחקרים הרבים שנערכו בנוגע להשפעת החשיפה לפרצטמול במהלך ההיריון, קיימים מעט מחקרים הבודקים באופן ישיר את השפעת הפרצטמול בתקופה לאחר הלידה. עם זאת, קיימות ראיות נסיבתיות רבות לגבי השפעת החשיפה לפרצטמול לאחר לידה, וראיות אלו מרובות ומצקות דיים על מנת להוביל למסקנה, ללא כל מרחב סביר לפקפוק, שהשימוש בפרצטמול לאחר לידה אכן מסכן את התפתחות המוח בקרב ילדים פגיעים רבים. בפרט, ניתן להסיק ששימוש בפרצטמול לאחר לידה מהווה סכנה חמורה בקרב תינוקות וילדים הסובלים מעקה חמצונית, ושרבים מהמקרים, ואולי רוב המקרים, של ASD נגרמים כתוצאה משימוש בתרופה. מסקנה זו, כפי שנדון בסקירה שלהלן, מבוססת על מגוון רחב של ראיות נסיבתיות אך משכנעות. המסקנה הזו נתמכת גם בעובדה ששום הסבר חלופי אינו יכול לבאר את הראיות שלפנינו באופן המניח את הדעת. לבסוף, הטענה רבת המשקל ביותר הינה שניתן לבחון מדעית את המסקנה, ומתוארים להלן ניסויים שנועדו לבדוק את המסקנה יחד עם התוצאות הצפויות.

### מחקרים בחיות מעבדה

המהפכה התעשייתית סיפקה לאנושות מספר מוצרים מסחריים הנמצאים בשימוש נרחב ומהווים סכנה להתפתחות המוח. מוצרים כאלה כוללים פתלטים הנמצאים בפלסטיק [45], חומר ההדברה DDT [46] ועופרת הנמצאת בצבע [47]. מחקרים שנערכו בחיות מעבדה היו חיוניים בהבנת השפעת המוצרים הללו על בני אדם. לדוגמה, עדיין אין בנמצא מספיק נתונים אפידמיולוגיים כדי לגזור אומדנים כמותיים בקשר להשפעות מסוכנות של פתלטים על התפתחות אנושית [48], ומכיוון שכך, תקנות המגבילות חשיפה של בני אדם לתרכובות רעילות אלו מוכרחות להתבסס על מחקרים בבעלי חיים כמודל העיקרי [48]. עם זאת, במקרים מסוימים, חיות מעבדה עשויות להיות פחות רגישות מאשר בני אדם להרעלה נירו-התפתחותית. למשל, הכמות הנמוכה ביותר בה נצפתה השפעה שלילית של DDT על חולדות מעבדה היא 50 מ"ג/ק"ג ליום, אך בבני אדם ההשפעה השלילית הנמוכה ביותר הייתה רק 10.3 מ"ג/ק"ג [49]. דוגמה נוספת: ניסויים הבוחנים הרעלה נירו-התפתחותית בקרב חולדות עם "רמות נמוכות" של עופרת משתמשים בדרך כלל ברמה של 0.2 מק"ג/מ"ל עופרת בדם או יותר [50, 51], אבל רמת עופרת בדם של כ-0.1 מק"ג/מ"ל ואולי אף נמוך יותר, עד 0.05 מק"ג/מ"ל, מסוכנת בבני אדם [47].

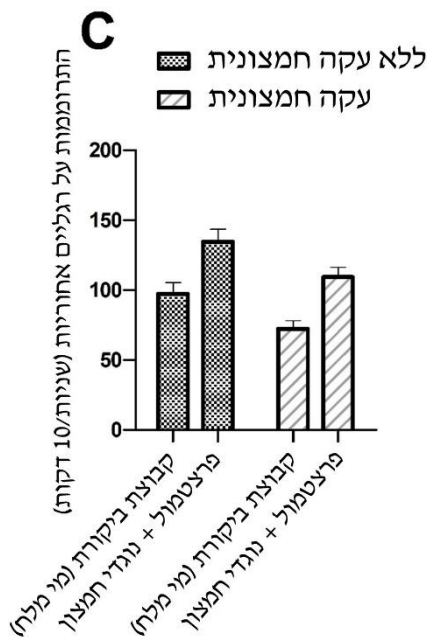
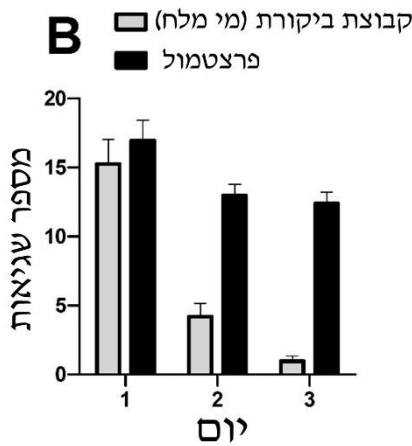
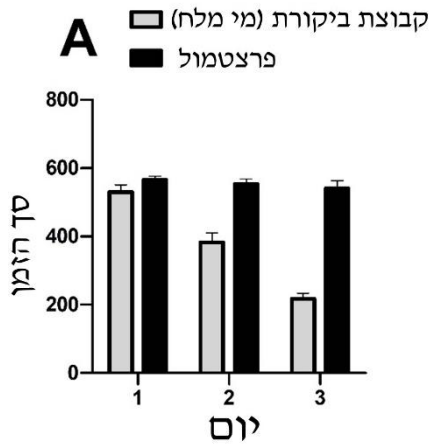
פרצטמול נחשבת בדרך כלל לתרופה בטוחה יותר בקרב ילדים מאשר מבוגרים, אך מסקנה זו מבוססת אך ורק על ההשפעה הזניחה יחסית של התרופה על הכבד בקרב תינוקות וילדים קטנים [52]. למעשה, מחקרים בחיות מעבדה מראים כי פרצטמול קטלנית יותר בגורים צעירים מאשר בבעלי חיים בוגרים [53]. יחד עם זאת, גם במינונים קטלניים, גורים צעירים אינם סובלים מנזק מובהק לכבד [53]. לפיכך, בהתבסס

**"ערך ק"** הוא ההסתברות לכך שמהו התרחש במקרה. לדוגמה,  $p < 0.0001$  פירושו שיש פחות מ-1 ל-10,000 סיכוי שהתוצאות התרחשו במקרה. לרוב במחקר מדעי,  $p = 0.05$ , השווה לסיכוי אחד מתוך 20, נחשב מספיק כדי להסיק מסקנות.

על מחקרים במודלים של בעלי חיים, הכבד אינו איבר המטרה להרעלת פרצטמול במהלך ההתפתחות המוקדמת, וככל הנראה אין להשתמש בנזק לכבד כמדד לרעילות הפרצטמול בתינוקות וילדים קטנים. באופן מפתיע, סיבת המוות בקרב גורי המעבדה הצעירים בעקבות השימוש בפרצטמול מעולם לא נקבעה, אך מחקרים אחרים בעכברי וחולדות מעבדה הראו השפעות שליליות ארוכות טווח על התפתחות עצבית בעקבות חשיפה לפרצטמול זמן קצר לאחר הלידה (טבלה I).

השפעות שנצפו בהמשך החיים	חשיפה לפרצטמול לאחר הלידה במהלך ההתפתחות המוקדמת (מ"ג פרצטמול/ק"ג משקל גוף)	גיל בזמן החשיפה	אוכלוסייה או קבוצת מחקר
ייקבע בהמשך	טיפול בלתי מוגבל בזמן, 14.7 מ"ג/ק"ג משקל גוף, כל 4-6 שעות, לא יותר מ-5 מנות ליום	מההתעברות והלאה	בני אדם
פגיעה ביכולת הלמידה, השפעות ארוכות טווח על התפקודים הקוגניטיביים, תגובה שונה בגיל הבוגר לפרצטמול	טיפול למשך יום אחד, 30 מ"ג/ק"ג משקל גוף, שני מנות עם הפרש של 4 שעות ביניהם	10 ימים לאחר לידה	עכברים במחקר של ויברג [1]
יותר התנהגויות של התרוממות על רגליים אחוריות (התנהגות לא חברתית) במפגש עם חולדה לא מוכרת	7 ימי טיפול, <14.7 מ"ג/ק"ג משקל גוף, מנה כל 5 שעות	4-10 ימים לאחר לידה	חולדות במחקר של סודה [2]
השפעות שליליות בבגרות על התנהגות, תפקודים קוגניטיביים ויכולת הסתגלות (השפעות לטווח הארוך נצפו רק לאחר חשיפה בימים 3 ו-10, ולא ביום 19 לאחר תקופה של התפתחות מוחית מהירה)	טיפול למשך יום אחד, 30 מ"ג/משקל גוף, שני מנות עם הפרש של 4 שעות ביניהם	ימים 3, 10, 19 לאחר לידה	עכברים במחקר של פיליפוט [54]
שינויים ארוכי טווח בהתפתחות ומבנה המוח, ליקויים בתפקוד חברתי וחושי בזכרים	7 ימי טיפול, 40 מ"ג/ק"ג משקל גוף, מה אחת ליום	7-13 ימים לאחר לידה	חולדות במחקר של דין [55]

**טבלה I:** מחקרים במודלים של בעלי חיים הבוחנים את ההשפעה ארוכת הטווח של שימוש בפרצטמול לאחר לידה. לשם השוואה מוצגות רמות מקובלות של חשיפה באוכלוסיית הילדים. למרות מגוון רחב של מערכי מחקר, כל המחקרים הראו תוצאות שליליות ארוכות טווח.



כך למשל, מחקר שוודי מצא שחשיפה לפרצטמול זמן קצר לאחר הלידה פגעה באופן כמעט מוחלט ביכולת של עכברי מעבדה ללמוד להתמצא במבוך בגיל בוגר יותר (איורים 2A ו-2B) [1]. במחקר זה, עכברים שקיבלו זריקת מי מלח זמן קצר לאחר הלידה למדו להתמצא במבוך במהירות, ולאחר רק יומיים של אימונים קיצרו את הזמן שנדרש להם לפתור את המבוך ביותר מחצי. בהשוואה לעמיתיהם שקיבלו זריקת מי מלח, עכברים שקיבלו זריקת פרצטמול זמן קצר לאחר הלידה איבדו למעלה מ-90% מהיכולת שלהם ללמוד את המבוך, כפי שנמדד בהתבסס על מהירות הריצה במבוך ( $p < 0.0001$ ). ביום הראשון של הניסוי, העכברים בקבוצת הביקורת ובקבוצת המחקר ביצעו מספר דומה של שגיאות (15.24 בקבוצת הביקורת, 16.95 בקבוצת המחקר). עם זאת, לאחר יומיים של אימונים לעכברי הביקורת היו במוצע פחות משגיאה אחת, בעוד שלעכברים שקיבלו פרצטמול היו עדיין במוצע יותר מתריסר שגיאות ( $p = 0.0003$ ) [1]. תוצאות אלו מוכיחות שחשיפה לפרצטמול זמן קצר לאחר הלידה גורמת לפגיעה משמעותית וארוכת טווח ביכולת הלמידה של עכברי מעבדה בתנאים שנבדקו.

**איור 2. חשיפה לפרצטמול בתחילת החיים גורמת לפגיעה ארוכת טווח ביכולת הלמידה בעכברי מעבדה (A ו-B) ולעלייה ארוכת טווח בהתנהגות לא חברתית בחולדות מעבדה (C).**

עכברי מעבדה נחשפו לתמיסת מי מלח 0.9% או לשתי מנות של 30 מ"ג פרצטמול/ק"ג משקל גוף (שניתנו בהפרש של 4 שעות) 10 ימים לאחר הלידה, והתוצאות נמדדו בגיל חודשיים בניסויים שתוארו על ידי ויברג ועמיתים [1]. לאחר יומיים של אימונים, עכברים שקיבלו תמיסת מי מלח אך לא עכברים שקיבלו פרצטמול למדו לפתור את המבוך (A) מהר יותר ( $p < 0.0001$ ) ועם פחות שגיאות (B) ( $p = 0.0003$ ). החולדות נחשפו לתמיסת מי מלח או לפרצטמול ולנוגדי חמצון (ציסטאין ומניטול) 4 עד 10 ימים לאחר הלידה, והתרוממות על רגליים אחוריות – כלומר, התנהגות לא חברתית (C) נצפתה 37 עד 49 ימים לאחר הלידה בניסויים שתוארו על ידי סודה ועמיתים [2]. חולדות שקיבלו טיפול בפרצטמול ונוגדי חמצון הראו 38.4% יותר התנהגויות של התרוממות על רגליים אחוריות מאשר בחולדות בקבוצת הביקורת בסביבה ללא עקה חמצונית, ו-50.6% יותר התנהגויות כאלו בסביבה עם עקה חמצונית ( $p < 0.0001$ ). איורים מויברג ועמיתים [1] עברו דיגיטציה וכימות, ויחד עם נתונים מסודה ועמיתים [2], סודרו מחדש כדי ליצור את האיור. כל הנתונים הסטטיסטיים הושגו על ידי מבחני ANOVA דו-כיווניים באמצעות GraphPad Prism 9.

**מרגרט מקארתי** היא מדענית מוח, פרמקולוגית וראש המחלקה של פרמקולוגיה בבית הספר לרפואה באוניברסיטת מרילנד.

המעבדה של מקארתי הדגימה שינויים נוירולוגיים ארוכי טווח בחולדות מעבדה בעקבות חשיפה לפרצטמול בתחילת החיים וחשיפה לתרופות אחרות בעלות פעילות פרמקולוגית דומה [55]. מחקר אחר על חולדות מעבדה נערך באוניברסיטת דיוק על ידי ויליאם פרקר, ג'ון פ. ג'ונס, וזקרולה קונסולה בשיתוף עם מדענית המוח קרוליין סמית' ועמיתים [2]. מחקר זה שיחזר מצבים של חשיפה לפרצטמול בתינוקות וילדים, ומצא שחשיפה לפרצטמול זמן קצר לאחר הלידה הביאה לעלייה בהתנהגות לא חברתית בשלב מאוחר יותר בחיים ( $p < 0.0001$ ) (**איור 2C**). רמת העלייה בהתנהגות לא חברתית הייתה מדאיגה: חשיפה לפרצטמול זמן קצר לאחר הלידה הובילה לעלייה של 38% בהתנהגות לא חברתית בהשוואה לקבוצת הביקורת. כאשר נוספו גורמי עקה חמצונית כגון זיהומים מדומים ואנטיביוטיקה, חשיפה לפרצטמול זמן קצר לאחר הלידה הובילה לעלייה של 51% בהתנהגות לא חברתית בהשוואה לקבוצת הביקורת [2].

ההשפעה המשמעותית של חשיפה לפרצטמול בשלב מוקדם בחיים על יכולת הלמידה של עכברים (**איורים 2A ו-2B**), מבנה המוח בחולדות [55] והתנהגות לא חברתית בחולדות (**איור 2C**) מספקת עדות משכנעת לנזק הפוטנציאלי של התרופה בקרב תינוקות וילדים אנושיים. עם זאת, מכיוון שמצבים מעוררי עקה חמצונית כגון זיהום וחשיפה לאנטיביוטיקה הם נפוצים בקרב ילדים המקבלים פרצטמול, ומכיוון שרוב המחקרים בחיות מעבדה משתמשים בחיות במצב בריאותי מעולה, אנו מצפים שחלק מהתינוקות והילדים יהיו בסיכון גבוה יותר לפגיעה מאשר חיות מעבדה. לדוגמה, המחקרים שנערכו כל עכברי מעבדה כמתואר לעיל [1] נערכו על עכברים בריאים. בדומה, מחקרים במעבדה של מקארתי [55] השתמשו בחולדות מעבדה בריאות, והמחקרים על חולדות באוניברסיטת דיוק [2] השתמשו בנוגדי חמצון בשילוב עם פרצטמול, וכך צמצמו את התרומה של עקה חמצונית ליצירת שינויים נוירולוגיים במודל זה. יתרה מזאת, התזונה הסטנדרטית של חיות מעבדה ממשפחת המכרסמים עשויה להיות מועשרת בוויטמינים נוגדי חמצון עד כדי כך שקשה ליצור מצב של עקה חמצונית. לדוגמה, במחקר באוניברסיטת דיוק השתמשו ב-"דיאטה המערבית" (Envigo rodent diet TD.88137) הנפוצה, דלת-הסיבים ועתירת השומן והסוכר המעובד. הדיאטה הכילה 1% משקל/נפח תערובת ויטמינים (Teklad 40060), כולל מגוון של ויטמיני B נוגדי חמצון. בהשוואה, מסה זו של תערובת מולטי-ויטמין שווה ליותר מתריסר כדורי מולטי-ויטמין (One-A-Day® Women's 50+ : 1.58 גרם/גלולה) ביחס לתזונה טיפוסית אמריקאית של 2 ק"ג מזון ליום.

כפי שתואר לעיל, המחקרים הנוכחיים בבעלי חיים עשויים שלא לשקף באופן מלא את הסיכונים בחשיפה לפרצטמול. סיכונים אלו נובעים מעקה חמצונית המתרחשת בקרב חלק מהתינוקות והילדים החיים בסביבות בלתי מבוקרות. חמור מכך, הסטנדרטים התעשייתיים המקובלים בתחום פיתוח תרופות משתמשים בבדיקות סינון עם חיות מעבדה רק לשם איתור התנהגויות חריגות בולטות כגון התקפים אפילפטיים, שיתוק וישנוניות [56]. כך, למשל, אם תרופה גרמה לירידה משמעותית ביכולות חברתיות או לפגיעה באינטליגנציה של חיות מעבדה, סביר להניח שהנזקים הללו לא יזוהו באמצעות שיטות הסקר האופייניות שבהם תעשיית התרופות משתמשת, באישורה של ה-FDA.

ההנחיות העדכניות של ה-FDA מורות שבתנאי ניסוי, אין לתת לעולם לבני אדם תרופה בכמות מעל "הרמה בה לא נצפו השפעות שליליות" (no observed adverse effects level - NOAEL) בחיות מעבדה



**ההנחיות העדכניות של מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) מספקות ייעוץ בנוגע לשימוש בנתונים ממחקרים בבעלי חיים על מנת לקבוע מה לעשות בבני אדם. באמצעות ההנחיות שלהם, למשל, אנו יודעים שאם מינון של תרופה מסוכנת לחולדות מעבדה ברמה של 6 גרם/ק"ג משקל גוף, אזי יש להשתמש בה בבני אדם רק ברמה של 1 גרם/ק"ג משקל גוף. זה נותן לנו רמת בטיחות לבני אדם. לרוע המזל, במקרה של פרצטמול, תינוקות וילדים אנושיים מקבלים מינונים זהים למינונים הגורמים לשינויים נירולוגיים קבועים בחולדות מעבדה. מצב זה התרחש מכיוון שפרצטמול קיבל "פטור של אזרח ותיק", כלומר אושר לפני שההנחיות הנוכחיות היו בתוקף.**

[57]. לדוגמה, כאשר בני אדם מקבלים תרופות ניסיוניות, עליהם לקבל כמות קטנה פי 6 לכל היותר מאשר רמה הגורמת לתופעות לוואי חמורות בחולדות מעבדה, וכמות קטנה פי 12 לכל היותר מאשר רמה הגורמת לתופעות לוואי חמורות בעכבר מעבדה [57]. כפי שנדון לעיל, רמות החשיפה הנוכחיות לפרצטמול בילדים גורמות לשינויים נירולוגיים ארוכי טווח בחיות מעבדה, אשר בהגדרה מהווים תופעות לוואי משמעותיות. בהתחשב בכך, אין ספק שלפי הנחיות ה-FDA העדכניות לא היה ניתן לאשר את המינונים המקובלים כיום לשימוש של פרצטמול בקרב תינוקות וילדים, וכי רמות התרופה המקובלות כיום לשימוש בתינוקות וילדים הן בשיעור גבוה פי 6 מהמינון שהיה צריך להינתן לו הניסויים היו נערכים בהתאם להנחיות הנוכחיות. עם זאת, החלון התרפויטי של פרצטמול צר, ואם המינון המקובל כיום יופחת רק פי שלושה, התרופה תאבד את יעילותה [58]. לפיכך, ניסויים קליניים עתידיים, אם ייערכו, יתבססו בהכרח על העובדה שהתרופה כבר נמצאת בשימוש נפוץ, ויתעלמו בהכרח מתקנות הבטיחות הקיימות.

העובדה שתינוקות וילדים נחשפים לתרופה בכמות העולה אפילו על הרמה בה היא רעילה מבחינה נירורית-התפתחותית בקרב חיות מעבדה עשויה להיראות חמורה, אבל ייתכן שהמצב אף גרוע הרבה יותר. כפי שדנו לעיל, חיות מעבדה ששימשו לבדיקות קדם-קליניות של פרצטמול היו במצב בריאותי מעולה, וניתן לצפות שחיות לא בריאות, הסובלות מעקה חמצונית, יהיו רגישות הרבה יותר להשפעות השליליות של התרופה. לפיכך, מחקרים קודמים בחיות מעבדה בריאות עשויים להעריך בחסר משמעות את הנזק האפשרי של פרצטמול לתינוקות וילדים עם גורמי סיכון.

#### חשיפה לפרצטמול לאחר הלידה: מידע מצומצם ממחקרים בבני אדם

הממצא הראשוני המעיד שפרצטמול עלול להיות בעייתי בהקשר של התפתחות המוח הגיע מסטיבן שולץ, שצפה בילדו חווה נסיגה אוטיסטית לאחר קבלת חיסון [59]. בשנת 2008, שולץ ומספר מדענים נחשבים, אז באוניברסיטת קליפורניה בסן דייגו ובאוניברסיטת סן דייגו סטייט, פרסמו מחקר סקר קטן שזיהה סיכון מוגבר פי שישה ל-ASD בקרב ילדים בני שנה עד חמש שקיבלו חיסונים בתוספת פרצטמול (יחס הסיכויים (OR) = 6.11 רווח סמך (CI) של 1.42-26.3) אך לא כאשר החיסונים ניתנו עם איבופרופן [60]. המחקר זכה לביקורת מיידית בשל מדגם קטן ופגמים מתודולוגיים [61], אך ניתוח מדוקדק של המחקר מגלה

**"יחס הסיכויים" מתאר את העלייה בסיכון הקשורה למשהו, במקרה זה שימוש בפרצטמול. יחס סיכויים של 1 פירושו שלא קיים סיכון מוגבר, ויחס סיכויים של 2 פירושו שהסיכון כפול. יחס סיכויים של 6.11, במקרה זה, אומר שילדים שנחשפו לפרצטמול יש יותר מפי 6 סיכוי להיות עם ASD מאשר ילדים שלא נחשפו.**

מבנה תקף ותוצאות מדאיגות ביותר [62]. למרות שבמשך עשור המחקר של שולץ זכה בעיקר להתעלמות, מטה-אנליזה על ההשפעות ארוכות הטווח של חשיפה לפרצטמול לאחר לידה פורסמה לאחרונה על ידי אלמאני ועמיתים [32]. הניתוח כלל 6 מאגרי מידע, אך רק מסד הנתונים של עוקבת הלידות הלאומית הדנית (Danish National Birth Cohort - DNBC), הכולל יותר מ-61,000 לידות, הכיל נתונים על הימצאות של ASD. לאחר תיקון

של משתנים מתערבים רבים, הניתוח של מסד נתונים זה גילה יחס סיכויים (OR) של 1.30 (CI 95% -1.02-1.66) עבור ASD הקשור לרמת החשיפה לפרצטמול לאחר הלידה כפי שדווח על ידי האם החל מהלידה ועד

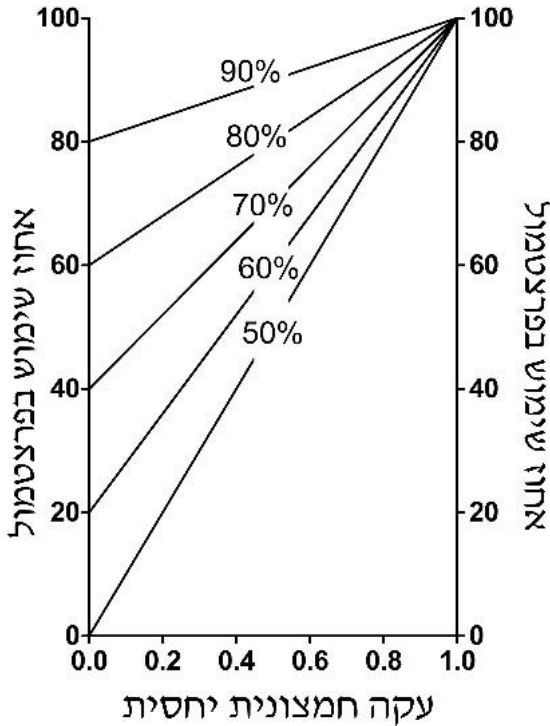
לגיל 18 חודשים [32]. בהתחשב בעובדה שרמת החשיפה לפרצטמול לאחר הלידה מתקרבת ל-100% עבור ילדים בסיכון באוכלוסיות מסוימות [3-5], הסיכון היחסי (המשתקף מיחס הסיכויים) צפוי להיות קרוב באופן מטריד לסיכון המוחלט באותן אוכלוסיות. לדוגמה, אם כל הילדים בסיכון נחשפים לפרצטמול, משמעותו של הסיכון היחסי שמצאה אלמאני - עלייה של 30% - היא כי 23% מכל המקרים של ASD נגרמו ממקרי החשיפה לפרצטמול שאלמאני התייחסה אליהם  $1.0 = (0.23 + 0.77)$ , ו-1.0 הוא 30% יותר מ-0.77. מדאיגה לא פחות היא העובדה שרק 7.7%

**סיכון יחסי** אומר לנו מהם הסיכונים הכרוכים באירוע מסוים. לדוגמה, הסיכון היחסי למוות לאחר פגיעה ישירה מאסטרואיד שנפל לכדור הארץ הוא גבוה מאוד בהחלט, כנראה מתקרב לאינסוף, או מוות בטוח.

**סיכון מוחלט**, לעומת זאת, מתאר את רמת הסיכון בפועל לאדם הממוצע. מכיוון שנפילה של אסטרואיד היא מאורע נדיר ביותר, הסיכון המוחלט למוות מנפילת אסטרואידים הוא קטן מאוד. עם זאת, כאשר האירועים המדוברים שכיחים, כמו שימוש בפרצטמול, הסיכון המוחלט קרוב הרבה יותר לסיכון היחסי.

מהאימהות שמסרו נתונים למאגר ה-DNBC דיווחו על מתן פרצטמול לילדם בגילאים שבין לידה ל-18 חודשים. הילדים במאגר ה-DNBC נולדו בין השנים 1996-2002, ובהתחשב בכך, מדובר במספר נמוך משמעותית ביחס למצופה. לדוגמה, מחקר על ילדים דנים שנולדו בשנת 2001 מצא כי 65% מהילדים נחשפו לפרצטמול בידי אימותיהם בתוך תקופה של שלושה חודשים [63]. לפיכך, נראה כי קיים תת-דיווח במסד הנתונים של ה-DNBC לגבי מתן פרצטמול לילדים בידי אימותיהם בין גיל לידה ל-18 חודשים. בנוסף, הניתוח של אלמאני [32] לא כלל חשיפה לאחר גיל 18 חודשים, למשל במקביל לחלק מחיסוני הילדות, וכן לא כלל מתן פרצטמול בבתי חולים, למשל במהלך ביצוע ברית מילה.

כאן חשוב לציין כי כאשר מבצעים ניתוח רב-משתני (multivariate analysis) על מערך נתונים, לרוב נעשה ניסיון לסנן את ההשפעה של גורמים כגון זיהום וטיפול אנטיביוטי הנחשבים ל-"משתנים מתערבים" (confounders). אך, כפי שצוין לעיל ובאיור 1, משתנים הגורמים לעקה חמצונית אינם משתנים מתערבים כשלעצמם, אלא הם גורמים משלימים (cofactors), המובילים לפגיעה נוירולוגית ובמקביל מגבירים את הסיכוי לחשיפה לפרצטמול. בהתחשב במצב זה, יחד עם השכיחות הגבוהה מאוד של חשיפה לפרצטמול בקרב אוכלוסיות מסוימות [3-5], ישנו פגם מהותי בניתוח רב-משתני היכול להוביל לכך שהגורם האמיתי לפגיעה נוירולוגית יעלם מהתוצאות, פשוטו כמשמעו. על מנת להמחיש את הבעיה, יצרנו מערך נתונים מלאכותי (וירטואלי, *in silico*) הכולל אוכלוסייה של אלפי ילדים מדומים (וירטואליים, *in silico*) ובו 2/3 מכלל מקרי ה-ASD נגרמו על ידי שילוב של עקה חמצונית ושימוש בפרצטמול. כדי לדמות את העולם האמיתי, משתנים הגורמים לעקה חמצונית (כגון זיהום ושימוש באנטיביוטיקה) היו קשורים לשימוש בפרצטמול (איור 3).



**איור 3.** הקצאת ההסתברות לחשיפה לפרצטמול כפונקציה של עקה חמצונית בהדמיה של 12000 מקרים. בהדמיות אלו, לילדים הווירטואליים עם הרמות הגבוהות ביותר של עקה חמצונית נקבעה הסתברות של 100% לחשיפה לפרצטמול, וילדים עם הרמה הנמוכה ביותר של עקה חמצונית נקבעה הסתברות לחשיפה לפרצטמול השווה ל-0% (החשיפה הממוצעת באוכלוסייה -  $100\% \times 2 = 200\%$ ). שימוש בפרצטמול ו-10 "משתני עקה חמצונית" שנוצרו באקראי עבור אותה אוכלוסייה של 12000 נבדקים וירטואליים נוצרו באמצעות R גרסה 3.6.1, והעקה החמצונית הכוללת חושבה כסכום של 10 משתנים אלה. רמת העקה החמצונית התפלגה באופן נורמלי, והשכיחות הכוללת של חשיפה לפרצטמול עבור כל הדמיה מופיעה במרכז הקו המייצג את השימוש בפרצטמול באותה הדמיה.

למרות העובדה שבקרב אוכלוסייה מלאכותית זו, 2/3 מכלל מקרי ה-ASD נגרמו – בהגדרה – מחשיפה לפרצטמול יחד עם עקה חמצונית, הניתוח הרב-משתני נכשל ולא הראה קשר מובהק בין שימוש בפרצטמול ל-ASD, כל עוד 70% או יותר מאוכלוסיית הילדים נחשפו לפרצטמול (טבלאות II ו-III). במקום זאת, הניתוח הרב-משתני זיהה רק את אותם משתנים הגורמים לעקה חמצונית כקשורים ל-ASD ( $p < 0.001$ ) עבור כל הגורמים). כאשר רק 50% או 60% מהילדים באוכלוסייה המלאכותית נחשפו לפרצטמול, הקשר בין ASD וחשיפה לפרצטמול נהיה מובהק מבחינה סטטיסטית, אך על פי החישוב שנעשה, הסיכון הכרוך בחשיפה לפרצטמול נותר נמוך בהרבה מערכו האמיתי (טבלה III). יתר על כן, רמת אי הוודאות של הסיכון הייתה גבוהה, עם רווחי סמך הכוללים טווח סיכון גדול בערך פי 10 (טבלה III), דבר המוביל לקושי בהסקת מסקנות מעשיות. הדמיות אלו מדגימות את הכשלים האפשריים הכרוכים בהסתמכות על ניתוח של מערכי נתונים גדולים, בהינתן מצב בו קיימת חשיפה גבוהה בקרב האוכלוסייה לגורם הסיבתי וקיימים קשרים בין הגורם הסיבתי לפגיעה וגורמים משלימים. הדמיות אלו עשויות גם לספק תובנות לגבי התוצאות של אלמאני ועמיתים [32], אשר עשו שימוש במסד נתונים עם למעלה מ-60,000 לידות, ולמרות זאת מצאו טווח רחב מדי של סיכון אפשרי (רווח סמך של 95% בנוגע ליחס הסיכויים =  $1.02-1.66$ ) מכדי להסיק מסקנות בביטחון.

יחס סיכויים (OR) בין 1.02 ל-1.66 מייצג אי ודאות גדולה בסיכויים המדוברים. בטווח התחתון, 1.02, אנו מצפים לעלייה של 2% בלבד בתוצאות שליליות. לעומת זאת, בטווח העליון, 1.66, אנו מצפים לעלייה של 66% בהשפעות השליליות כתוצאה מהשימוש בפרצטמול. טווח זה רחב מכדי לספק מידע שימושי, שכן עלייה של 2% בסיכון יכולה להיחשב כזניחה דיה כדי שיהיה ניתן להתעלם ממנה, ועלייה בסיכון של 66% מדאיגה מאוד ומחייבת פעולה מיידית. במילים אחרות, כפי שאנו מראים בהדמיה הממוחשבת שלנו, סוג זה של ניתוח אינו מאפשר הכרעה במצב זה.

ערך-p (מבחן ולד)	adj. OR (95%CI)	משתנה*
< 0.001*	1.35 (1.24 - 1.46)	משתנה #1 עקה חמצונית
< 0.001*	1.34 (1.24 - 1.45)	משתנה #2 עקה חמצונית
< 0.001*	1.34 (1.24 - 1.45)	משתנה #3 עקה חמצונית
< 0.001*	1.35 (1.25 - 1.46)	משתנה #4 עקה חמצונית
< 0.001*	1.40 (1.30 - 1.51)	משתנה #5 עקה חמצונית
0.074	1.59 (0.96 - 2.64)	שימוש בפרצטמול (70% שכיחות)

**טבלה II :** תוצאות ניתוח רגרסיה לוגיסטית רב-משתנית שבוצע על מערך נתונים מלאכותי שבו 2/3 מכלל מקרי האוטיזם נגרמו כתוצאה מעקה חמצונית בתוספת חשיפה לפרצטמול ו-70% מהאוכלוסייה נחשפו לפרצטמול, כפי שמוצג באיור 3. המישה מתוך עשרה משתנים הגורמים לעקה חמצונית נכללו בניתוח על מנת לחקות מערך נתונים מציאותי שבו מדדים של חלק מהגורמים התורמים לעקה חמצונית זמינים אך לא כולם. הכוכביות מצביעות על מובהקות סטטיסטית של  $p < 0.05$ . הניתוחים הסטטיסטיים של מערכי נתונים וירטואליים בוצעו באמצעות SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) R-ו (R Foundation for Statistical Computing, וינה, אוסטריה). יחס סיכויים מותאם (adj. OR); רווח סמך (CI)

ערך-p (מבחן ולד)	adj. OR (95%CI)	טווח השימוש בפרצטמול	ממוצע שימוש בפרצטמול
0.30	1.54 (0.67 - 3.53)	100% - 80%	90%
0.088	1.69 (0.93 - 3.07)	100% - 60%	80%
0.074	1.59 (0.96 - 2.64)	100% - 40%	70%
0.011*	1.80 (1.14 - 2.82)	100% - 20%	60%
0.0042*	1.84 (1.21 - 2.79)	100% - 0%	50%

**טבלה III :** תוצאות ניתוח רגרסיה לוגיסטית רב-משתנית שבוצע על מערך נתונים מלאכותי שבו 2/3 מכלל מקרי האוטיזם נגרמו כתוצאה מעקה חמצונית בתוספת חשיפה לפרצטמול. השכיחות של חשיפה לפרצטמול נעה בין 50% ל-90% באוכלוסייה, כמתואר בשיטות. הניתוחים הסטטיסטיים של מערכי נתונים וירטואליים בוצעו באמצעות SAS (SAS Institute, Inc., Cary, NC) R-ו (R Foundation for Statistical Computing, וינה, אוסטריה). יחס סיכויים מותאם (adj. OR); רווח סמך (CI)

בתיאוריה, הדרך האידיאלית לבחון את האפשרות שחשיפה לפרצטמול בתקופת ההתפתחות המוקדמת הינה גורם סיכון להתפתחות של ASD הוא מחקר קדימני (פרוספקטיבי – prospective) מבוקר עם תרופת דמה (פלצבו) המתחיל במעקב צמוד מתחילת ההיריון וכולל ילדים שנחשפו לפרצטמול וכאלו שלא נחשפו כלל, אך למחקר כזה יידרש מספר רב של ילדים. לדוגמה, סביר כי מחקר של 1,000 ילדים יניב עד 20 מקרים של ASD עם עשרות משתנים מתערבים אפשריים, וכתוצאה מכך תוצאות המחקר יהיו בעלות עוצמה סטטיסטית נמוכה מאוד ועלויות להקשות על הסקת מסקנות חד-משמעיות. יתרה מזאת, מחקר כזה יהיה בעל עלות כספית גבוהה מאוד וידרוש קרוב לעשר שנים להשלמתו. למרבה המזל, מגוון ראיות אחרות (מפורטות בטבלה המצורפת ומתוארות להלן) מאפשרות לנו להסיק ששימוש בפרצטמול לאחר הלידה אכן מסוכן להתפתחות נוירו-טיפוסית בקרב ילדים עם עקה חמצונית. למרות שחלק ניכר מהראיות הללו הן נסיבתיות, הן חזקות דיין על מנת לאפשר הסקת מסקנות, ללא כל מקום לספק סביר. המסקנה ששימוש בפרצטמול לאחר לידה אכן עלול להזיק להתפתחות המוח הופכת את המחקר האידיאלי מבחינה תיאורטית, שתואר לעיל, ללא אתי ואף לא מוסרי.

מחקר קטן מאוד מאוניברסיטת אוּלו (Oulu) [64] עשוי להיחשב כהוכחה לכך שפרצטמול בטוח לשימוש בפגים. המחקר עוקב אחר 19 פגים בקבוצת המחקר ו-20 פגים בקבוצת הביקורת שקיבלו פרצטמול או פלצבו בהתאמה. במסקנתם, החוקרים אינם טוענים שהתרופה בטוחה, אלא מסיימים באמירה כי "יש לערוך ניסוי אקראי רב-משתתפים הכולל פרוטוקול מעקב סטנדרטי על מנת לזהות כל קשר אפשרי בין טיפול באמצעות פרצטמול (אצטאמינופן) בילודים בתחילת חייהם לבין ממצאים נוירולוגיים שליליים, כגון הפרעות הרצף האוטיסטי והפרעת קשב ותנועתיות-יתר". עם זאת, גם אילו המחקר באוניברסיטת אוּלו היה גדול יותר, מחקר זה השתמש בתכשיר פרצטמול הניתן בעירווי ומכיל ציסטאין (cysteine), החומר המטרים (precursor) של גלוטתיון, המנטרל את ההיווצרות העודפת של N-acetyl-p-benzoquinone imine, אותו תוצר מטבולי רעיל של פרצטמול. לפיכך, אין ציפייה שתערובת הפרצטמול תגרום לבעיות נוירו-התפתחותיות חמורות. למרבה הצער, התרופה הפומית הנפוצה הרבה יותר אינה מכילה שום חומר מנטרל, כך שלרוב הילדים הנוטלים פרצטמול אין את ההגנה שחומר מנטרל עשוי לספק. בנוסף, המחקר באוניברסיטת אוּלו בדק את השפעת החשיפה לפרצטמול לאורך 4 ימים בלבד, ולא עקב אחרי החשיפה לפרצטמול במשך כל תקופת ההתפתחות המוחית, דבר המוסיף מורכבות למסקנות שניתן להסיק מהמחקר, גם אילו היה גדול יותר מבחינת מספר המשתתפים.

יש לציין כי חולדות מעבדה שנחשפו לפרצטמול בתחילת חייהם הראו עלייה בהתנהגות לא חברתית בגיל בוגר יותר גם כאשר קיבלו תוספת של ציסטאין (איור 2C). לא ידוע אם תרופת נגד כלשהי יכולה להגן באופן מלא על תינוקות הנמצאים בסיכון גבוה להשלכות השליליות הקשות ביותר של פרצטמול, ולפיכך, לא ידוע באיזו מידה תרופת נגד תגן על תינוקות וילדים שנחשפו לפרצטמול.

#### **הנזק בחשיפה לפרצטמול לאחר לידה: אוסף מכריע של ראיות נסיבתיות**

התבוננות בהיסטוריה של ASD והשימוש בפרצטמול בקרב ילדים חושפת מספר קשרים טמפורליים. ראשית, השכיחות של ASD החלה לעלות במהירות בתחילת שנות ה-80, במקביל לעלייה בשימוש בפרצטמול בגילאים צעירים, כאשר רופאים התוודעו לקשר בין אספירין לתסמונת ריי [7]. שנית, במהלך שנות השמונים המוקדמות, כאשר רופאי ילדים עברו משימוש באספירין לפרצטמול, נצפה שינוי איכותי ב-ASD, עם הפחתה בשיעור ה-ASD ביילודים בהשוואה ל-ASD נסיגתי (רגרסיבי) [65]. שינוי זה העיד על כך שהאוכלוסייה נחשפה לגורם כלשהו המסוגל לגרום להופעה של ASD בילדים אפילו לאחר מספר שנים של התפתחות מוחית תקינה. שלישית, השכיחות של ASD עלתה באופן דרמטי במהלך שנות ה-90 וה-2000 [7] בעקבות עלייה בשיווק ישיר לצרכנים של חברות התרופות שעודדו, למעשה, שימוש מוגבר במוצרים תרופתיים [66]. למרות שידוע היטב שמתאם אינו מעיד על סיבתיות, נכון גם לומר שקשר סיבתי אינו יכול להתרחש ללא מתאם. יתרה מזאת, הקשרים הטמפורליים הרבים בין ASD והשימוש בפרצטמול המתוארים לעיל מעוררים דאגה רבה. הטענה החשובה ביותר היא שישנם ראיות רבות נוספות, המתוארות להלן, המאשרות את החשדות שהועלו על ידי הקשרים הטמפורליים הרבים.

למרות שהעלייה בשכיחות של ASD במהלך 40 השנים האחרונות נובעת בין השאר משינוי בקריטריונים של האבחון, הגברת המודעות, הקדשת משאבים רבים יותר לתחום וגורמים חברתיים נוספים, גורמים אלו אינם מסבירים את העיתוי של עליית השכיחות או את המגמה המתמשכת שלה. למרות שגורמים חברתיים, למשל, צפויים להשפיע באופן עקבי על שכיחות לאורך פרק זמן מצומצם, קשה לדמיין כיצד גורמים חברתיים כאלה עשויים להסביר עלייה מתמדת ודרמטית לאורך 40 שנה. יתרה מזאת, מחקרים המשווים ילדים זה לצד זה מוכיחים שגורם או גורמים סביבתיים מסוימים אכן גורמים ל-ASD. לדוגמה, מחקר שנערך בעיקר בקרב ילדים וייטנאמיים אמידים ("לא עניים") מצא כי השכיחות של ASD בקרב ילדי חקלאים גדולה כמעט פי 5 מהשכיחות של ASD בקרב ילדיהם של פקידים ממשלתיים ( $OR = 4.72$ ).

95% CI 2.03–10.97 [67]. החוקרים משערים כי הגורם העשוי להסביר תצפית זו הינו שימוש נרחב בחומרי הדברה, משתנה הגורם לעקה חמצונית [68] ונמצא בשימוש נפוץ בווייטנאם. גם בלי להכריע לגבי הגורם בבסיס התופעה, ממצא זה מדגים שגורם יחיד או מספר גורמים סביבתיים יכולים לגרום לעלייה דרמטית של ASD. כדוגמה נוספת, בקרב בנים מהולים, שנחשפו לעתים קרובות לפרצטמול בזמן הליך המילה, יש ASD בשכיחות הגבוהה בכ-50% מזו של בנים לא מהולים [69]. תופעה זו מצביעה בבירור על גורם סביבתי משמעותי הגורם ל-ASD במקביל לתהליך המילה, המתרחש בדרך כלל זמן קצר לאחר הלידה, כאשר רמות העקה החמצונית בדרך כלל גבוהות [70]. אין להתעלם מתופעה זו של הופעת ה-ASD באופן הקשור למילה: אם 60% מקרב זכרים באוכלוסייה מסוימת מהולים ו-75% ממקרי ה-ASD באוכלוסייה זו מתרחשים בקרב זכרים, אזי ניתן לחשב בקלות שהשכיחות הגבוהה יותר ב-50% שנמצאה קשורה להליך המילה פירושה שמתן הפרצטמול בזמן המילה גורמת למעלה מ-17% מכלל המקרים של ASD באוכלוסייה זו  $(17.3\% = [(1.0 \times 0.6) - (1.5 \times 0.6)] / [(1.0 \times 0.6) + (1.5 \times 0.6)] \times 75\%)$ , כאשר 0.6 ו-0.4 הם חלק הזכרים המהולים והלא מהולים בהתאמה, ו-1.0 ו-1.5 הם ההיארעות של ASD בקרב זכרים מהולים ולא מהולים בהתאמה, ו-75% הם האחוז של ASD המתרחשת בקרב זכרים).

כפי שמוצג בטבלה המצורפת (בסוף המאמר, לאחר רשימת המקורות), מספר גורמים נוספים תואמים את ההשערה שחשיפה לפרצטמול בגיל הרך בנוכחות עקה חמצונית עלולה לגרום ל-ASD. לדוגמה, גורמים גנטיים ואוטואימוניים הקשורים ל-ASD משפיעים גם על המטבוליזם של פרצטמול [71]. בנוסף, באוכלוסייה הקוריאנית נמצא שחשיפת יתר של כלל אוכלוסיית הילדים לפרצטמול [72] קשורה לרמות גבוהות במיוחד של ASD [73, 74], (ראו טבלה מצורפת). אין ראיות כלשהן לכך שהסכנה בחשיפה בהיריון לפרצטמול נעלמת בזמן הלידה, ובהינתן שכך, מחקרים אפידמיולוגיים רבים שמצאו בעיות נוירו-התפתחותיות בעקבות חשיפה בהיריון לפרצטמול [26-39] מספקים ראיות נסיבתיות נוספות לכך שחשיפה לאחר לידה אינה בטוחה. מחקרים במודלים של בעלי חיים, שתוארו לעיל, מספקים גם הם ראיות משכנעות לכך שחשיפה בהיריון לפרצטמול רעילה לנוירו-התפתחות. בפרט, מחקרים של מקארתי ועמיתים שנערכו על חולדות [55] הראו כי המוח הזכרי רגיש יותר לתרופה מאשר המוח הנקבי, מה שעשוי להסביר את השכיחות הגבוהה יותר של ASD בקרב זכרים אפילו באוכלוסיות שאינן נוהגות למול את בניהן. יתרה מזאת, ידוע כי פרצטמול פוגע בתפקוד החברתי של מבוגרים הנוטלים אותו [75-77], מה שמעיד על כך שהתרופה אכן משפיעה על היבטים תפקודיים של המוח הידועים כפגועים ב-ASD. בנוסף, האפשרות ש-ASD נגרם על ידי חשיפה לפרצטמול בתנאים של עקה חמצונית מספקת הסבר הגיוני ונצרך לעובדה שהורים רבים לילדים עם ASD מייחסים את האוטיזם לחיסון [78, 79], הליך רפואי הקשור לעיתים קרובות לחשיפה לפרצטמול.

לסיכום, מגוון רחב של ראיות בלתי-תלויות ברובן מכוונות אותנו לעבר המסקנה שמספר קשיים נוירו-התפתחותיים, ובייחוד ASD, עשויים להיגרם על ידי חשיפה לפרצטמול בשנים הראשונות לחיים. הסיכום המוצג בטבלה המצורפת מפרט 17 סוגים שונים של ראיות, הן ישירות והן נסיבתיות. הטבלה המצורפת מפרטת גם התנגדויות אפשריות למסקנה שפרצטמול מזיק להתפתחות המוח. חשוב לציין כי עשר מההתנגדויות הללו אינן סבירות בהתבסס על תוצאות של ניסויים קיימים או שגויות בוודאות. ל-11 התנגדויות נוספות אין ראיות תומכות, והן קיימות אך ורק על מנת לקבוע כי השימוש בפרצטמול בטוח בגיל הרך ("הסברי מתאם מקרי – post-hoc", טבלה מצורפת). יתר על כן, אם חשיפה לפרצטמול אינה רעילה להתפתחות המוח, אזי מספר תצפיות נותרות ללא הסבר. הסיכום המוצג בטבלה המצורפת מתאר שישה גורמים לא ידועים שיש להניח את קיומם כדי להסביר את כל התצפיות, ושמונה תצפיות - ברובן בלתי-תלויות - שיש לייחס לצירופי מקרים.

### חשיפה לפרצטמול בהיריון לעומת אחרי הלידה ו-ASD

כמחצית מהראיות המוצגות בטבלה המצורפת תואמות את האפשרות כי ASD קיים כבר בזמן ההיריון וגם את האפשרות כי הוא מופיע רק לאחר הלידה. עם זאת, כמחצית מהראיות בטבלה המצורפת תואמות רק להנחה כי ASD מופיע בתקופה שלאחר הלידה, דבר המעיד על כך שמקרים רבים של ASD על רקע פרצטמול מתרחשים לאחר לידה. יתרה מזאת, כל המחקרים הבודקים את ההשפעות של שימוש בפרצטמול לפני הלידה עלולים להיתקל בקושי של משתנים מתערבים הנובעים מהאפשרות הסבירה כי אימהות המשתמשות באופן אישי בפרצטמול יסתמכו על התרופה גם עבור התינוקות והילדים שלהן. למרות שלא ניתן כיום לחשב במדויק את הסיכונים, ניתן להעריך באופן גס את כמות מקרי ה-ASD הנגרמים מחשיפה בהיריון לפרצטמול בהתבסס על מספר מחקרים אפידמיולוגיים הבוחנים את הנושא. בפרט, ליו ועמיתים [35] מצאו עלייה של כ-50% (HR = 1.51 95% CI 1.19-1.92) ב-ASD עם הפרעת תנועתיות-יתר, אך תת-סוג זה של ASD היווה רק 31% מסך המקרים של ASD במחקר. יתרה מזאת, כ-45% מהנשים במחקר מעולם לא דיווחו על שימוש בפרצטמול, בהתאמה לתוצאות במאגרי מידע אחרים [32]. בהתחשב בכך שמספר לא מבוטל של נשים אינן משתמשות בפרצטמול במהלך ההיריון, הסיכון המוחלט לתופעות לוואי חמורות על רקע שימוש בפרצטמול נמוך מהסיכון היחסי. לפיכך, למרות שנראה כי מספר לא מבוטל של מקרי ASD נגרמים בשל חשיפה לפרצטמול במהלך ההיריון, יתכן כי המספר נמוך מ-10-15% מתוך הסך הכולל, ולא סביר שהוא מהווה יותר מ-20%. לא די בנתונים אלו על מנת להסביר את רוב העלייה בשכיחות ההפרעה שהחלה מסביבות שנת 1980. בניגוד לכך, חשיפה לפרצטמול לאחר לידה יכולה להסביר בקלות חלק ניכר מהעלייה בהפרעה מאז 1980, ובכך להיות הגורם לרבים ממקרי ה-ASD כיום, אם לא לרובם.

### הסברים חלופיים?

האפשרות כי חשיפה לפרצטמול בתחילת החיים גורמת ל-ASD ולהפרעות נוירו-התפתחותיות אחרות מעוררת התנגדויות רבות, אך אף אחת מהן אינה משכנעת. ההנחה כי לא ייתכן שגורם סביבתי גרם לעלייה הדרמטית בשכיחות ה-ASD מאז 1980 היא שגויה, כפי שדנו לעיל. הטענה שמקורותיה של ההפרעה מורכבים וכוללים מספר רב של גורמים, כולל גורמים גנטיים, משמשת כטיעון שלכאורה מפרך את האפשרות כי פרצטמול הוא המקור למקרים רבים של ASD, אם לא לרובם. עם זאת, טיעון זה שגוי גם הוא: כפי שניתן לראות באיור 1, מספר גורמים, כולל גנטיקה, ממלאים תפקיד בהופעת ASD על ידי פרצטמול. במודל זה, עקה חמצונית בשילוב עם פגיעות גנטית יוצרת סיכון מוגבר לפגיעות נוירו-התפתחותיות בעקבות חשיפה לפרצטמול בתחילת החיים. טיעון נוסף נגד האפשרות שחשיפה לפרצטמול יכולה לגרום ל-ASD מתבססת על מאות ההצהרות המופיעות בספרות הרפואית וקובעות כי פרצטמול בטוח בשימוש באוכלוסיית הילדים, כאשר משתמשים בתרופה בהתאם להנחיות [24]. אכן, הרעיון שפרצטמול בטוח בהקשר של התפתחות עצבית קודם בפומבי אפילו על ידי מספר מומחים בתחום המחקר של ASD. עם זאת, כפי שתואר במבוא, ניתוח שיטתי של הספרות מוכיח כי פרצטמול מעולם לא הוכח כבטוח להתפתחות מוחית [24], וזאת למרות העובדה שהמוח הינו איבר המטרה של התרופה. התנגדות נוספת יכולה להיגזר מה-"סמנים הביולוגיים" (biomarkers) של ASD המופיעים בלידה; הנוכחות של סמנים ביולוגיים בלידה פירושה שההפרעה חייבת להיות קיימת בלידה, ולא נגרמה לאחר הלידה. עם זאת, סמנים ביולוגיים אלה הם סמנים מוכרים לדלקתיות [80, 81], הקשורים לעקה חמצונית, ולכן הם סמנים ביולוגיים המצביעים על רגישות לנזק הנגרם על ידי פרצטמול. התנגדות נוספת עשויה להיות שתרופה אחת לא יכולה להיות אחראית לסוגים שונים מאוד של הפרעות כגון ASD ו-ADHD. עם זאת, חוקרים רבים

הצביעו על קשרים בין ASD ו-ADHD. למשל, לשתי ההפרעות יש נקודות השקה בתחומים של אבחון, גורמי סיכון וסוגיות טיפוליות [82]; אנשים רבים חווים תסמינים של שניהם במקביל [83-85]; ומחקרים במודלים של בעלי חיים, שתוארו לעיל, מצביעים על כך שייכתנו השפעות מורכבות בעקבות חשיפה לפרצטמול בהתפתחות המוקדמת.

חשוב לציין כי עמדות המתנגדות לאפשרות שחשיפה לפרצטמול בתחילת החיים גורמת לרוב, אם לא כל, מקרי ה-ASD, אינן מסתמכות על הסבר מבוסס מדעית התואם לנתונים הידועים לנו.

### דיון ומסקנות

ברור כעת כי מקורו של הנוהל המקובל כיום של שימוש בפרצטמול במהלך שנות החיים הראשונות הוא במפעלם של חוקרים מלפני חצי מאה, שהניחו כי ניתן להתייחס לתינוקות כמבוגרים קטנים מבחינת תגובתם לתרופות [24]. במקרה זה, מכיוון שסימן ההיכר להרעלת פרצטמול במבוגרים הוא פגיעה בכבד, ההנחה הייתה שניטור תפקודי הכבד של תינוקות תהווה הערכת בטיחות מספקת. הסכנות החמורות הטמונות בגישה זו היו ידועות בשנות ה-70 [86] אך ככל הנראה לא זכו להכרה רחבה כמו היום [87]. אכן, מחקרים שנערכו בחיות מעבדה בשנות ה-80 הוכיחו באופן חד משמעי כי בקרב ילודים לא קיים קשר בין פרצטמול – אפילו במינונים קטלניים – ונזק משמעותי לכבד [53].

חלק מהסיבות לכך שהשימוש הנרחב בפרצטמול בקרב תינוקות וילדים נמשך כבר 40 שנה הן אולי ברורות. קיים פער של זמן בין האבחנה של ASD ומתן התרופה, מה שיוצר קושי מסוים בקביעת סיבה ותוצאה. במקרים בהם הסיבה והתוצאה מתרחשות כמעט בו-זמנית, ניתן להאשים את הגורם למתן הפרצטמול, למשל חיסון או זיהום. בנוסף, ההתמקדות הרדוקציונית של הקהילה המדעית במנגנונים מולקולריים וגנטיים סיפקה תועלת רבה, אך בלי לתפוס מעט מרחק מהפרטים הקטנים, לא ניתן לראות את התמונה המלאה. הטיות אנושיות עומדות בבסיס של מספר גורמים נוספים המובילים להמשך השימוש הפדיאטרי בפרצטמול. לדוגמה, העובדה שלילד ממוצע אין תגובה חריגה לתרופה, או לפחות לא כזאת הנראית לעין, יכולה להוות מקור להטיה בקרב המטפלים. "הכשל האנקדוטלי" הזה יכול למשל להוביל למחשבה כי "הילד שלי קיבל את התרופה הזאת הרבה פעמים והוא בסדר, ולכן אין ספק שהתרופה בטוחה". כשל זה ידוע היטב, ולמרבה הצער הוא משכנע ומסוכן כאחד. הטיה נוספת, "הטיית הקונצנזוס", התפתחה בקרב קהילת המטפלים, והיא מניחה שהתרופה בטוחה מכיוון שהיא מקובלת ונמצאת בשימוש נפוץ. הטיית קונצנזוס זו באה לידי ביטוי לפני יותר מעשור בהתנגדויות שפורסמו [61] בתגובה לראיות הראשונות המצביעות על החשד כי פרצטמול גורם ל-ASD [60], והיא עדיין ניכרת בהתנגדויות שפורסמו לאחרונה [88] בתגובה לראיות המכריעות הזמינות כיום. ההשלכות הצפויות לתעשייה הרפואית יכולות לספק סיבה נוספת להתנגדות הקיימת כנגד המסקנה ששימוש בפרצטמול גורם להפרעות נוירי-התפתחותיות נפוצות ובלתי-הפיכות. באופן מובן, כאשר אנשים צופים שמצב מסוים עשוי לפגוע במקצועם או בתדמיתם, קיים ניגוד עניינים מובנה אשר עלול להשפיע על שיקול דעתם. יתרה מכך, יחידים שתמכו בעבר בשימוש פדיאטרי בפרצטמול נמצאים במצב פגיע ומורכב מבחינה רגשית כאשר הם נתקלים באפשרות כי ייתכן שגרמו לנזק, ללא קשר לכוונתם. לרוע המזל, חשיבה ושיפוט קליניים לא חסינים מפני השפעות רגשיות [89].

אם המסקנה כי שימוש בפרצטמול אחרי לידה גורם ל-ASD בקרב ילדים פגיעים היא נכונה, עליה להיות מסוגלת לנבא תוצאות ניסוי: אנו צופים כי הרעלת פרצטמול בחולדות מעבדה שנחשפו לתרופה בגילאי לידה-10 ימים תופיע במערכת העצבים המרכזית. יתרה מזאת, אנו צופים כי הרעלת פרצטמול חמורה, אך לא קטלנית, בחולדות מעבדה שנחשפו לתרופה בגילאי לידה-10 ימים תתאפיין בלקות משמעותית ביחסי גומלין חברתיים המקבילה ל-ASD בבני אדם. אם אכן שימוש לאחר לידה בפרצטמול גורם ל-ASD



בילדים פגיעים, ובהתחשב בכך שחולדות הן חיות חברתיות מאוד, בדומה למגוון יונקים אחרים כולל בני אדם, סביר שהניסויים יממשו את התחזיות. לבסוף, אנו צופים כי הפחתה בשימוש בפרצטמול לאחר לידה בקרב בתינוקות וילדים עם גורמי סיכון תוביל לשכיחות נמוכה יותר של ASD.

נראה כי ההיסטוריה חוזרת על עצמה: תלידומיד, תרופה נוספת שבדומה לפרצטמול מפורקת לתוצרי ביניים רעילים על ידי גוף האדם [90], גרמה לבעיות התפתחותיות באלפי ילדים בין השנים 1957 ל-1961 [91]. כיום נראה, בסבירות גבוהה מאוד, כי השימוש הנרחב בפרצטמול באוכלוסיית הילדים מהווה טרגדיה דומה בממדים גדולים עוד יותר. הקהילה המדעית עשויה לחלוק על עוצמת הראיות. אך אין לחלוק על כך ש-(א) הראיות מדאיגות מאוד, (ב) יש לידע את הרופאים והציבור בנוגע לראיות הנוכחיות, ו-(ג) בשל חומרת הנושא נדרש קבלת החלטות ללא דיחוי.

### רשימת מקורות

1. Viberg H, Eriksson P, Gordh T and Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci* 2014;138:139-47.
2. Suda N, Cendejas Hernandez J, Poulton J, Jones JP, Konsoula Z, Smith C, et al. Therapeutic doses of acetaminophen with co-administration of cysteine and mannitol during early development result in long term behavioral changes in laboratory rats. *PLoS One* 2021;16:e0253543.
3. Bittker SS and Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1399-1414.
4. Walsh A, Edwards H and Fraser J. Over-the-counter medication use for childhood fever: A cross-sectional study of Australian parents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007;43:601-606.
5. Betz MG and Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: a survey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
6. Hinson JA, Roberts DW and James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handbook of experimental pharmacology* 2010:369-405.
7. Parker W, Hornik CD, Bilbo S, Holzknecht ZE, Gentry L, Rao R, et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. *Journal of International Medical Research* 2017;45:407-438.
8. Prescott L. Paracetamol (Acetaminophen) A Critical Bibliographic Review. 1996, Taylor & Francis. p. 350-351.
9. Arikan Z, Teksam O, Kara A and Kale G, Determining causes and frequency of misdosing of antipyretics in patients presenting with fever to pediatric emergency. Vol. 47. 2012. 114-118.
10. Li SF, Lacher B and Crain EF. Acetaminophen and ibuprofen dosing by parents. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:394-7.
11. Yavuz E, Yayla E, Cebeci SE, Kirimli E, Gumustakim RS, Cakir L, et al. Parental beliefs and practices regarding childhood fever in Turkish primary care. *Niger J Clin Pract* 2017;20:93-98.
12. Alomar M, Alenazi F and Alruwaili N. Accuracy of acetaminophen dosing in children by caregivers in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2011;31:513-517.
13. Bilenko N, Tessler H, Okbe R and Gorodischer R. Determinants of antipyretic misuse in children up to 5 years of age: A cross-sectional study. *Clinical Therapeutics* 2006;28:783-93.
14. Poirier MP, Collins EP and McGuire E. Fever phobia: a survey of caregivers of children seen in a pediatric emergency department. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:530-4.
15. Heubi JE, Barbacci MB and Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *The Journal of Pediatrics* 1998;132:22-27.
16. Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM, Nabulsi MM, Tubaila MF, Awang R, et al. Beliefs and practices regarding childhood fever among parents: a cross-sectional study from Palestine. *BMC Pediatr* 2013;13:66.
17. Crocetti M, Moghbeli N and Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1241-6.
18. Schmitt BD. Fever phobia: misconceptions of parents about fevers. *Am J Dis Child* 1980;134:176-81.
19. Sullivan JE and Farrar HC. Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics* 2011;127:580-587.
20. May A and Bauchner H. Fever Phobia: The Pediatrician's Contribution. *Pediatrics* 1992;90.
21. Lubrano R, Paoli S, Bonci M, Di Ruzza L, Cecchetti C, Falsaperla R, et al. Acetaminophen administration in pediatric age: an observational prospective cross-sectional study. *Italian journal of pediatrics* 2016;42:20-20.
22. Evans SS, Repasky EA and Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nature reviews. Immunology* 2015;15:335-349.
23. El-Radhi ASM. Fever management: Evidence vs current practice. *Clin Pediatr* 2012;1:29-33.
24. Cendejas-Hernandez J, Sarafian J, Lawton V, Palkar A, Anderson L, Lariviere V, et al. Paracetamol (Acetaminophen) Use in Infants and Children was Never Shown to be Safe for

- Neurodevelopment: A Systematic Review with Citation Tracking. . *European Journal of Pediatrics* 2022;In Press.
25. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag C-G, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nature Reviews Endocrinology* 2021.
  26. Tovo-Rodrigues L, Schneider BC, Martins-Silva T, Del-Ponte B, Loret de Mola C, Schuler-Faccini L, et al. Is intrauterine exposure to acetaminophen associated with emotional and hyperactivity problems during childhood? Findings from the 2004 Pelotas birth cohort. *BMC Psychiatry* 2018;18:368.
  27. Vlenterie R, Wood ME, Brandlistuen RE, Roeleveld N, van Gelder MM and Nordeng H. Neurodevelopmental problems at 18 months among children exposed to paracetamol in utero: a propensity score matched cohort study. *Int J Epidemiol* 2016;45:1998-2008.
  28. Liew Z, Ritz B, Virk J, Arah OA and Olsen J. Prenatal Use of Acetaminophen and Child IQ: A Danish Cohort Study. *Epidemiology* 2016;27:912-8.
  29. Liew Z, Bach CC, Asarnow RF, Ritz B and Olsen J. Paracetamol use during pregnancy and attention and executive function in offspring at age 5 years. *Int J Epidemiol* 2016;45:2009-2017.
  30. Ji Y, Azuine RE, Zhang Y, Hou W, Hong X, Wang G, et al. Association of Cord Plasma Biomarkers of In Utero Acetaminophen Exposure With Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder in Childhood. *JAMA Psychiatry* 2020;77:180-189.
  31. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galan IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 2016;45:1987-1996.
  32. Alemany S, Avella-García C, Liew Z, García-Esteban R, Inoue K, Cadman T, et al. Prenatal and postnatal exposure to acetaminophen in relation to autism spectrum and attention-deficit and hyperactivity symptoms in childhood: Meta-analysis in six European population-based cohorts. *Eur J Epidemiol* 2021;36:993-1004.
  33. Skovlund E, Handal M, Selmer R, Brandlistuen RE and Skurtveit S. Language competence and communication skills in 3-year-old children after prenatal exposure to analgesic opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26:625-634.
  34. Liew Z, Ritz B, Rebordosa C, Lee PC and Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems, and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr* 2014;168:313-20.
  35. Liew Z, Ritz B, Virk J and Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 2016;9:951-8.
  36. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, et al. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD. *Pediatrics* 2017;140.
  37. Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, Murphy R and Mitchell EA. Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years. *PLoS One* 2014;9:e108210.
  38. Stergiakouli E, Thapar A and Davey Smith G. Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding. *JAMA Pediatr* 2016;170:964-970.
  39. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G and Nordeng H. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1702-13.
  40. Masarwa R, Levine H, Gorelik E, Reif S, Perlman A and Matok I. Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autistic Spectrum Disorder: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Cohort Studies. *Am J Epidemiol* 2018;187:1817-1827.
  41. Gou X, Wang Y, Tang Y, Qu Y, Tang J, Shi J, et al. Association of maternal prenatal acetaminophen use with the risk of attention deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:195-206.
  42. Albano E, Rundgren M, Harvison PJ, Nelson SD and Moldéus P. Mechanisms of N-acetyl-p-benzoquinone imine cytotoxicity. *Mol Pharmacol* 1985;28:306-11.

43. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Davis DC, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:185-94.
44. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR and Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;187:211-7.
45. Wang Y and Qian H. Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2021;9:603.
46. Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, Muñoz-Ortiz L, Júlvez J, Grimalt JO, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006;164:955-62.
47. Abelsohn AR and Sanborn M. Lead and children: clinical management for family physicians. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010;56:531-535.
48. Liyo PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, et al. Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 2015;25:343-353.
49. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD : draft for public comment, U.S. Department of Health and Human Services, Editor. 2019, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, GA.
50. Zhu Z-w, Yang R-l, Dong G-j and Zhao Z-y. Study on the neurotoxic effects of low-level lead exposure in rats. *Journal of Zhejiang University. Science. B* 2005;6:686-692.
51. Tartaglione AM, Serafini MM, Raggi A, Iacoponi F, Zianni E, Scalfari A, et al. Sex-Dependent Effects of Developmental Lead Exposure in Wistar Rats: Evidence from Behavioral and Molecular Correlates. *International journal of molecular sciences* 2020;21:2664.
52. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics* 2001;108:1020-4.
53. Green MD, Shires TK and Fischer LJ. Hepatotoxicity of acetaminophen in neonatal and young rats. I. Age-related changes in susceptibility. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:116-24.
54. Philippot G, Gordh T, Fredriksson A and Viberg H. Adult neurobehavioral alterations in male and female mice following developmental exposure to paracetamol (acetaminophen): characterization of a critical period. *J Appl Toxicol* 2017;37:1174-1181.
55. Dean SL, Knutson JF, Krebs-Kraft DL and McCarthy MM. Prostaglandin E2 is an endogenous modulator of cerebellar development and complex behavior during a sensitive postnatal period. *Eur J Neurosci* 2012;35:1218-29.
56. Irwin S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* 1968;13:222-57.
57. FDA, Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.
58. Windorfer A and Vogel C. [Investigations concerning serum concentration and temperature following oral application of a new paracetamol preparation (author's transl)]. *Klin Padiatr* 1976;188:430-4.
59. Schultz S, *Understanding Autism: My Quest for Nathan*. 2013: Schultz Publishing LLC. 92.
60. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA and Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder. The results of a parent survey. *Autism* 2008;12:293-307.
61. Cox AR and McDowell S. A response to the article on the association between paracetamol/acetaminophen: use and autism by Stephen T. Schultz. *Autism* 2009;13:123-4; author reply 124-5.
62. Schultz ST. Response to the Letter by Cox and McDowell: Association of Paracetamol/Acetaminophen Use and Autism. *Autism* 2009;13:124-125.
63. Ertmann RK, Møller JJ, Waldorff FB, Siersma V, Reventlow S and Söderström M. The majority of sick children receive paracetamol during the winter. *Dan Med J* 2012;59:A4555.

64. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M and Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;1-3.
65. Rimland B, The autism increase: research needed on the vaccine connection, in *Autism Research Review International*. 2000.
66. Donohue J. A history of drug advertising: the evolving roles of consumers and consumer protection. *The Milbank quarterly* 2006;84:659-699.
67. Hoang VM, Le TV, Chu TTQ, Le BN, Duong MD, Thanh NM, et al. Prevalence of autism spectrum disorders and their relation to selected socio-demographic factors among children aged 18–30 months in northern Vietnam, 2017. *International Journal of Mental Health Systems* 2019;13:29.
68. Banerjee BD, Seth V and Ahmed RS. Pesticide-induced oxidative stress: perspectives and trends. *Rev Environ Health* 2001;16:1-40.
69. Frisch M and Simonsen J. Ritual circumcision and risk of autism spectrum disorder in 0- to 9-year-old boys: national cohort study in Denmark. *J R Soc Med* 2015;108:266-79.
70. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I and Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2018;7:193.
71. Alberti A, Pirrone P, Elia M, Waring RH and Romano C. Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 1999;46:420-4.
72. Hall C and Smith M. Increased cGMP enforcement has gone international: South Korean action against Johnson & Johnson serves as warning. *White Collar Watch* 2013;June.
73. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011;168:904-12.
74. Baird G. 2.64% of South Korean children aged 7 to 12 have autism spectrum disorders. *Evidence Based Mental Health* 2012;15:11.
75. Dewart CN, Macdonald G, Webster GD, Masten CL, Baumeister RF, Powell C, et al. Acetaminophen reduces social pain: behavioral and neural evidence. *Psychol Sci* 2010;21:931-7.
76. Roberts ID, Krajbich I and Way BM. Acetaminophen influences social and economic trust. *Scientific Reports* 2019;9:4060.
77. Durso GRO, Luttrell A and Way BM. Over-the-Counter Relief From Pains and Pleasures Alike: Acetaminophen Blunts Evaluation Sensitivity to Both Negative and Positive Stimuli. *Psychological science* 2015;26:750-758.
78. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC and Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics* 2010;125:654-9.
79. Bazzano A, Zeldin A, Schuster E, Barrett C and Lehrer D. Vaccine-related beliefs and practices of parents of children with autism spectrum disorders. *Am J Intellect Dev Disabil* 2012;117:233-42.
80. Prosperi M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, et al. Inflammatory Biomarkers are Correlated with Some Forms of Regressive Autism Spectrum Disorder. *Brain sciences* 2019;9:366.
81. Masi A, Glozier N, Dale R and Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience bulletin* 2017;33:194-204.
82. Antshel KM and Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:34.
83. Yerys BE, Wallace GL, Sokoloff JL, Shook DA, James JD and Kenworthy L. Attention deficit/hyperactivity disorder symptoms moderate cognition and behavior in children with autism spectrum disorders. *Autism Res* 2009;2:322-33.
84. Okyar E and Görker I. Examining the autistic traits in children and adolescents diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder and their parents. *BMC psychiatry* 2020;20:285-285.
85. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Frontiers in human neuroscience* 2014;8:268-268.
86. Yaffe SJ, Avery ME, Gold AP, Kenny FM, Riley HD, Jr., Schafer IA, et al. DRUG TESTING IN CHILDREN: FDA REGULATIONS. *Pediatrics* 1969;43:463-465.

87. FDA. Drug Research and Children. 2016; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/drug-research-and-children>.
88. ACOG. ACOG Response to Consensus Statement on Paracetamol Use During Pregnancy. ACOG News 2021.
89. Croskerry P, Abbass A and Wu AW. Emotional influences in patient safety. *J Patient Saf* 2010;6:199-205.
90. Guengerich FP. A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs. *Toxicological Research* 2021;37:1-23.
91. Kim JH and Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 2011;122:1-6.
92. McCarthy MM and Wright CL. Convergence of Sex Differences and the Neuroimmune System in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry* 2017;81:402-410.
93. Frye RE, Sequeira JM, Quadros EV, James SJ and Rossignol DA. Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry* 2013;18:369-381.
94. Hutabarat RM, Unadkat JD, Kushmerick P, Aitken ML, Slattery JT and Smith AL. Disposition of drugs in cystic fibrosis. III. Acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:695-701.
95. Kearns GL. Hepatic drug metabolism in cystic fibrosis: recent developments and future directions. *Ann Pharmacother* 1993;27:74-9.
96. Randles D, Kam JWY, Heine SJ, Inzlicht M and Handy TC. Acetaminophen attenuates error evaluation in cortex. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2016;11:899-906.
97. Raz R, Weisskopf MG, Davidovitch M, Pinto O and Levine H. Differences in autism spectrum disorders incidence by sub-populations in Israel 1992-2009: a total population study. *Journal of autism and developmental disorders* 2015;45:1062-1069.
98. Levaot Y, Meiri G, Dinstein I, Menashe I and Shoham-Vardi I. Autism Prevalence and Severity in Bedouin-Arab and Jewish Communities in Southern Israel. *Community Ment Health J* 2019;55:156-160.
99. Guerri C and Grisolia S. Changes in glutathione in acute and chronic alcohol intoxication. *Pharmacol Biochem Behav* 1980;13 Suppl 1:53-61.
100. Du K, Farhood A and Jaeschke H. Mitochondria-targeted antioxidant Mito-Tempo protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2017;91:761-773.

טבלה מצורפת

איכות ההסברים החלופיים	הסברים חלופיים לראיות שחשיפה לפרצטמול בתחילת החיים מסוכנת להתפתחות מערכת העצבים	סיכום הראיות הישירות והנסיבתיות לכך ששימוש בפרצטמול בקרב ילדים הינו מסוכן
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות. <b>לא סביר:</b> לא תואם לממצאים ממחקרים בחיות מעבדה.</p>	<p>למרות ששימוש בפרצטמול במהלך ההיריון הוכח כלא בטוח, השימוש בטוח לאחר הלידה.</p>	<p>1. פרצטמול הוא רעלן עצבי הפוגע בתינוקות כאשר אימותיהן משתמשות בו בהריון, עם השפעות ארוכות טווח הכוללות מנת משכל נמוכה יותר, עליה בשכיחות של ASD ועלייה בשכיחות של הפרעות קשב ופעלתנות-יתר. [26-39]</p>
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות. <b>לא סביר:</b> לא עולה בקנה אחד עם מחקרים המשתמשים ברעלנים אחרים, כולל עופרת וקוטל החרקים DDT (ראו בגוף המאמר)</p>	<p>שימוש בפרצטמול אינו בטוח בגורי חיות מעבדה, אך בטוח בתינוקות אנושיים, באותו מינון מותאם-משקל. (כלומר, גורי חיות מעבדה רגישים יותר לפרצטמול מאשר תינוקות אנושיים.)</p>	<p>2. עכברי מעבדה וחולדות מעבדה מפתחים נזק מוחי ארוך טווח לאחר חשיפה לפרצטמול בתחילת החיים במינונים הדומים או אפילו פחותים מהמינונים שמקבלים תינוקות וילדים אנושיים. [1, 2, 54, 55]</p>
<p><b>טיעון לא תקף:</b> ה-"סמנים ביולוגיים" ל-ASD הם סמנים ביולוגיים לעקה חמצונית, המשפיעה הן על השימוש בפרצטמול והן על המטבוליזם שלו.</p>	<p>בהתבסס על נוכחות של סמנים ביולוגיים בזמן הלידה, ASD קיים בזמן הלידה, ולכן לא ניתן לגרום לו להיווצר על ידי גורם אחר במועד מאוחר יותר.</p>	
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>העלייה שהחלה במקביל בשימוש פדיאטרי בפרצטמול ומקרי ASD היא <b>מקריית</b>. גורם שעדיין <b>אינו ידוע</b> אחראי לעלייה של מקרי ASD שהחלה בתחילת שנות ה-80. (ראו גם הסברים חלופיים לנקודות 4 ו-5.)</p>	<p>3. השכיחות של ASD החלה לעלות בתחילת שנות ה-80, במקביל לעלייה בשימוש בפרצטמול לאחר שנמצא קשר בין אספירין לתסמונת ריי. [7]</p>
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>העלייה שהחלה במקביל בשימוש פדיאטרי בפרצטמול ומקרי ASD במהלך 40 השנים האחרונות היא <b>מקריית</b>. גורם שעדיין <b>אינו ידוע</b> אחראי לעלייה בשכיחות ה-ASD במהלך 40 השנים האחרונות.</p>	<p>4. לאחר העלייה הראשונית בתחילת שנות ה-80, השכיחות של ASD עלתה בהתמדה [7] במקביל לשימוש נרחב יותר במוצרים תרופתיים כתוצאה ממעבר למודל של פרסום ישיר לצרכנים [66] ואולי גורמים נוספים.</p>
<p><b>טענה שהוכחה כשגויה:</b> מחקרים המוצאים הבדלים גדולים בקבוצות שנבדקו בו-זמנית (למשל, בנים מהולים ובנים לא מהולים) [69], ילדים וייטנאמיים באזורים עירוניים לעומת כפריים [67]) מראים שגורם או גורמים סביבתיים מסוימים יכולים לגרום ל-ASD.</p>	<p>ASD היא שונות נוירולוגית הקיימת באופן טבעי בחלק מהאוכלוסיות האנושיות. העלייה לכאורה בשכיחות של ASD לאורך השנים אינה אמיתית, אלא נובעת מגורמים כמו עלייה במודעות, שינוי בקריטריונים אבחוניים ותמריצים שמקורם במימון לאבחון.</p>	
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>השינוי שהתרחש במקביל בשימוש פדיאטרי בפרצטמול ובזמן הופעת ה-ASD הינו <b>מקרי</b>. גורם שעדיין <b>אינו ידוע</b> אחראי לשינוי בזמן הופעת ה-ASD.</p>	<p>5. היחס בין ASD נסיגתי (רגרסיבי) ל-ASD ביילודים עלה במקביל לעלייה בשימוש הפדיאטרי בפרצטמול. [65]</p>
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות <b>לא סביר:</b> מילת זכרים היא מנהג עתיק יומין ללא קשר ידוע בעבר ל-ASD.</p>	<p>ברית המילה עצמה או גורם אחר <b>לא ידוע</b> הקשור להליך משפיעים על הסיכון ל-ASD, לא השימוש בפרצטמול.</p>	<p>6. ברית מילה בקרב בנים, המבוצעת לעתים קרובות יחד עם מתן של פרצטמול כמשכך כאבים, קשורה לעלייה דרמטית בסיכון ל-ASD ביילודים. [69]</p>

<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>המנגנון של הפגיעה הנגרמת על ידי פרצטמול ושכיחות ה-ASD הם גורמים בלתי תלויים. העובדה ששניהם משפיעים יותר על זכרים מאשר נקבות היא <b>מקריית</b>.</p>	<p>7. במחקרים על חיות מעבדה, פרצטמול משפיע על המוח הזכרי המתפתח יותר מאשר המוח הנקבי [55]. ASD משפיע יותר על זכרים מאשר נקבות [92].</p>
<p><b>טענה לא תקפה:</b> הטיית קונצנזוס קלאסית</p>	<p>התרופה נמצאת בשימוש נפוץ כבר עשרות שנים, ולכן חייבת להיות בטוחה.</p>	<p>8. למרות העובדה שאיבר המטרה של פרצטמול הוא המוח, שימוש בפרצטמול בקרב תינוקות וילדים הוכח כבטוח רק בנוגע לתופעות לוואי אקוטיות, ולא בהקשר של נזיר-התפתחות [24].</p>
<p><b>טענה לא תקפה:</b> רופאי ילדים נדרשים לפעול על פי סטנדרטים מקצועיים ומחויבים להסתמך על המלצות של גופים רגולטוריים. יתרה מזאת, רופאים אינם יכולים לקרוא את מיליוני המאמרים המחקריים המתפרסמים מדי שנה לגבי אלפי נושאים רפואיים.</p>	<p>מדובר בתחום המומחיות של רופאים ויש לסמוך על דעתם כי פרצטמול היא תרופה בטוחה לתינוקות וילדים.</p>	
<p><b>לא סביר:</b> הניתוח תוקן עבור משתנים מתערבים רבים. יתרה מזאת, הסיבות למתן פרצטמול (חום, כאב) הן קיימות מזה זמן רב ואין להן היסטוריה של קשר ידוע ל-ASD.</p>	<p>ייתכן שהסיבה למתן הפרצטמול ולא הפרצטמול עצמו גרם ל-ASD, או שישנו גורם משותף שהוביל ל-ASD ולמתן הפרצטמול.</p>	<p>9. ניתוח של 61,430 תינוקות מתוך עוקבת הלידות הלאומית הדנית מצא יחס סיכויים (OR) של 1.3 (CI 1.02-1.66) ל-ASD הקשור לחשיפה לפרצטמול לאחר הלידה [32]. תוצאה זו מדגימה במיוחד מכיוון שיתכן שמחקר זה העריך את רמת החשיפה לתרופה בהערכת חסר דרמטית. יתרה מזאת, כאשר רמת החשיפה לתרופה בקרב אוכלוסיית הילדים בסיכון מגיעה לרשימה, הסיכון היחסי צפוי להיות קרוב לסיכון המוחלט. (ראו בגוף המאמר.)</p>
<p>רווח הסמך הרחב, הקיים למרות גודל המחקר, משקף בחלקו את הקושי בביצוע מחקרים רטרוספקטיביים לשם ניתוח ההשפעות של חשיפה לפרצטמול לאחר הלידה.</p>	<p>למרות שהמחקר כלל משתתפים רבים, רווח הסמך כולל טווח רחב, ולא ניתן להסיק ממנו מסקנות חד-משמעיות.</p>	
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>הגורמים הגנטיים והאימונולוגיים הקשורים ל-ASD אינם משפיעים על הסיכון בשל מטבוליזם שונה של פרצטמול, אלא באמצעות מנגנונים אחרים <b>שאינם ידועים</b>.</p>	<p>10. גורמים גנטיים ואימונולוגיים המשפיעים באופן שלילי על יכולת הגוף לבצע מטבוליזם של פרצטמול נמצאו קשורים בסיכון מוגבר ל-ASD. [7, 71, 93]</p>
<p>אמנם אף מחקר שיטתי לא תיקף את השכיחות הנמוכה של ASD בחולי CF. עם זאת, CF היא מחלה נדירה ואולי אף ייחודית בכך שהיא קשורה לעקה חמצונית מוגברת, אך אינה קשורה ל-ASD, למרות העובדה שהבריאות הנפשית של חולים אלו נחקרה באופן נרחב.</p>	<p>השכיחות הנמוכה של ASD הקיימת לכאורה בקרב אנשים עם סיסטיק פיברוזיס לא תוקפה על ידי מחקר שיטתי.</p>	<p>11. קיים קשר בין סיסטיק פיברוזיס (Cystic fibrosis - CF) ומטבוליזם יעיל בצורה יוצאת דופן של פרצטמול [94, 95], וישנם ראיות המצביעות על כך ששכיחות ה-ASD בחולים עם סיסטיק פיברוזיס עשויה להיות מאוד נמוכה [7].</p>
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>גם אם תתוקף, השכיחות הנמוכה של ASD בחולים עם CF עשויה להיות לא קשורה למטבוליזם יעיל של פרצטמול באוכלוסייה זו. הקשר הוא <b>מקרי</b>.</p>	
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>גודל המחקר היה קטן, ולכן ייתכן שהסיכון המוגבר שנצפה נבע <b>מצירוף מקרים</b>.</p>	<p>12. נמצא קשר בין פרצטמול הניתן בנוסף לחיסון ו-ASD, אך לא בין החיסון לבדו ו-ASD. [60]</p>
<p><b>טענה שהוכחה כשגויה:</b> הוכח שחיסונים לבדם אינם גורמים ל-ASD.</p>	<p>החיסון עצמו, ולא הפרצטמול שניתן יחד איתו, משפיע על הסיכון ל-ASD.</p>	



<p><b>לא סביר:</b> תצפיותיהם של הורים הוכחו כמדויקות בעבר למרות חוסר האמון הנרחב בקהילה האקדמית [7]. עם זאת, מסקנות ההורים לגבי חיסונים אינן נכונות במקרה זה.</p>	<p>הופעת ASD זומן מתן חיסונים מתרחשים במקביל בחלק מהמקרים. לפיכך, ההורים בטעות מייחסים סיבתיות לאירוע <b>מקרי</b>.</p>	<p>13. הורים רבים מאמינים שה- ASD של ילדיהם נגרם על ידי חיסון בהתבסס על ניסיונם האישי או על ניסיונם של גורמים בסביבתם החברתית שנתפסים כמהימנים. [79, 78]</p>
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>העובדה שהתרופה פוגעת באופן זמני במודעות חברתית ויכולות קוגניטיביות בקרב מבוגרים אינה מעוררת חשש שהתרופה עלולה לגרום לשינויים דומים אך בלתי-הפיכים בקרב תינוקות וילדים קטנים. קווי הדמיון בין השפעות התרופה על מבוגרים ותופעות הלוואי החשודות בילדים הינם <b>מקריים</b>.</p>	<p>14. שימוש בפרצטמול בקרב מבוגרים מקהה באופן זמני אמון [76] ומודעות חברתית [75], תגובות רגשיות לגירויים חיצוניים [77], ויכולת לזהות שגיאות [96], מה שמצביע על כך שהתרופה משפיעה על אזורים במוח הפגועים במטופלים עם ASD.</p>
<p>ההתנגדויות סבירות, אם כי לא ידועה מה רמת ההמעורבות הפוטנציאלית של שימוש בפרצטמול יחד עם אלכוהול (המדלדל את מאגרי הגלוטתיון) במהלך ברית מילה על האטיולוגיה של ASD.</p>	<p>מאפיינים תרבותיים של הקהילה היהודית החרדית גורמות לתת-דיווח על פתולוגיות הקשורות להתנהגות. מעבר לכך, שירותים ממשלתיים אינם נגישים באופן יעיל לקהילות ערביות בישראל, דבר המוביל להערכה נמוכה באופן מלאכותי של שכיחות ה-ASD.</p>	<p>15. בקרב יהודים חרדים [97] וערבים [97, 98] בישראל ישנה שכיחות מדווחת של ASD הנמוכה ממחצית מזו של ישראלים אחרים. ישראלים מבצעים ברית מילה בשיעורים גבוהים במקביל לשימוש פולחני באלכוהול. שימוש באלכוהול מדלדל את מאגרי הגלוטתיון, במיוחד במוח [99], ולפיכך מגביר את הסיכון לפגיעה על ידי פרצטמול. לפיכך, שמירה על מנהגים מסורתיים של ביצוע ברית מילה ללא שימוש בפרצטמול על ידי חלק מהקהילות בישראל עשויה להסביר חלקית את השיעורים הנמוכים יותר של ASD בהשוואה לישראלים אחרים.</p>
<p><b>טענה למתאם מקרי</b> ללא ראיות תומכות</p>	<p>המתאמים בין שיעורים גבוהים של ASD ומוצרי פרצטמול לילדים המסומנים באופן שגוי בדרום קוריאה הינם מקריים. גורם <b>לא ידוע</b> אחראי לשיעורים הגבוהים של ASD בדרום קוריאה.</p>	<p>16. נמצאה שכיחות גבוהה ובלתי צפויה של ASD בדרום קוריאה [74, 73], שם התגלה במקרים רבים שמוצרים המיועדים לילדים הכילו כמויות של פרצטמול החורגות מהכמות הרשומה על האריזה [72].</p>
<p>ההתנגדות תקפה. עם זאת, קיומו של מנגנון אפשרי מספקת אמינות לעמדה שפרצטמול רעיל להתפתחות העצבית.</p>	<p>קיומו של מנגנון סביר אינו מוכיח שהאירוע מתרחש.</p>	<p>17. ידוע כי פרצטמול רעיל מאוד בנוכחות עקה חמצונית. המנגנון שבאמצעותו מתרחשת רעילות זו ידוע כבר עשרות שנים [90], והוא קשור להיווצרות של תוצר רעיל ביותר, NAPQI [42-44]. מחקרים עדכניים יותר מראים כי מרכיב חשוב בתהליך הינו נזק מיטוכונדריאלי נלווה [100].</p>

**טבלה מצורפת:** סקירה של הראיות העדכניות התואמות לעמדה שחשיפה לפרצטמול בתחילת החיים, לאחר הלידה, גורמת לבעיות נוירו-התפתחותיות ארוכות טווח, ובייחוד ASD. מוצגים גם הסברים חלופיים שנכונים בהכרח אם פרצטמול אינו קשור לבעיות נוירו-התפתחותיות. גורמים המעידים על השפעת החשיפה לאחר הלידה בלבד (ולא חשיפה בהריון) מודגשים באפור. כל הגורמים האחרים תואמים להרעלה נוירו-התפתחותית כתוצאה מחשיפה בהריון או לאחר לידה.

**ניגודי עניינים:** המחברים מצהירים כי אינם מחזיקים בניגוד עניינים עם ארגון פיננסי כלשהו בנוגע לחומר הנדון במאמר.

**תרומות המחברים:** המחברים ג'ון פ. ג'ונס השלישי, מראגתה קוצ'יבהטלה, לורן ג. אנדרסון, קתרין ג'. רייסנר וויליאם פארקר תרמו באופן משמעותי ליצירת מבנה המחקר. המחברים אשה פאטל, ג'ון פ. ג'ונס השלישי, דילן בוננו-לון, מראגתה קוצ'יבהטלה, אנטרה פאלקר, ג'סמין סנדחאס-הרננדת', ג'ושוע ט. סרפיאן, ויקטוריה ג. לוטון, זקרולה קונסולה וויליאם פארקר תרמו באופן משמעותי לאיסוף ולניתוח של מידע ונתונים. כל המחברים סייעו בניסוח המאמר ואישרו את הגרסה הסופית שלו לפני ההגשה.

**תודות:** למחברים אין ניגוד עניינים. המחברים אסירי תודה לג'ון פולטון, סוזן פולטון וטביתה ג'. פרקר על תמיכתם. בנוסף, המחברים מודים לוויק ג'נטרי, ר. רנדל בולינגר וסוזן מזה-קוּתן על קריאה מדוקדקת של כתב היד ודיונים מעמיקים.

**מימון:** מחקר זה מומן בחלקו על ידי תרומות נדיבות ל-WPLab, Inc., מוסד ללא כוונת רווח שממוקם בדראהם, קרוליינה הצפונית.

**היסטוריה:** המאמר פורסם לראשונה באינטרנט: 13 ביולי, 2022. - כתב היד אושר לפרסום: 7 ביולי, 2022. - כתב היד התקבל: 25 באפריל, 2022

**תרגום:** תורגם מאנגלית לעברית על ידי דבורה ביוכלר, 19 במרץ, 2024. נעשו שינויים מינימליים בטקסט לשם בהירות הניסוח וההבנה.