

โรคติดเชื้อไวรัสซิกา และการป้องกันยุงกัดในหญิงตั้งครรภ์

ภญ.พรชนก มนแก้ว
หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช
รศ.นพ.สัมพันธ์ โฉมฉาย
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.นพ.ชยวัฒน์ ผาติหัตถกร
ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ประวัติความเป็นมา¹

โรคติดเชื้อไวรัสซิกาเกิดจากเชื้อไวรัสซิกา (Zika Virus-ZIKV) มียุงลาย (*Aedes aegypti*) เป็นพาหะนำโรค ถูกค้นพบครั้งแรกในป่าซิกาของประเทศกานดาเมื่อปี พ.ศ. 2490 โดยแยกได้จากน้ำเหลืองของลิงริสส์ (Rhesus) ต่อมาในปี พ.ศ. 2495 พบการติดเชื้อในมนุษย์เป็นครั้งแรกที่ประเทศกานดาและสหสาธารณรัฐแทนซาเนีย การติดเชื้อยังคงเกิดขึ้นในภูมิภาคต่างๆ ของโลก อย่างไรก็ตาม ก่อนปี พ.ศ. 2550 มีผู้ติดเชื้อที่ได้รับการยืนยันเพียง 14 รายเท่านั้น ทั้งนี้เพราะอาการของโรคมีความคล้ายคลึงกับโรคอื่น ทำให้โรคติดเชื้อไวรัสซิกาไม่ถูกนึกถึงมากนัก

ไวรัสซิกา มีพันธุกรรมเป็นอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single-stranded RNA) จัดอยู่ในวงศ์ (family) *Flaviviridae* สกุล (genus) *Flavivirus* จำพวกเดียวกับ ไวรัสไข้เหลือง ไวรัสเดงกี ไวรัสเวสต์ไนล์ และไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี แบ่งตัวเพิ่มจำนวนที่เซลล์เดนไดรต์ (dendritic cells) ณ จุดที่มีการติดเชื้อ แล้วกระจายไปยังตำแหน่งอื่นผ่านทางกระแสเลือดและระบบน้ำเหลือง²

การระบาด³⁻⁵

ในปี พ.ศ.2550 เกิดการระบาดของไวรัสซิกาเป็นครั้งแรกที่เกาะเยป (Yap) ของสหพันธรัฐไมโครนีเซีย ทำให้ประชากรบนเกาะมีการติดเชื้อสูงถึง 73% ต่อมาในปี พ.ศ.2556 - 2557 เกิดการระบาดขึ้นอีกครั้งในหมู่เกาะแปซิฟิก 4 แห่ง (French Polynesia, Easter Island, Cook Islands, New Caledonia) และล่าสุดคือปลายปี พ.ศ.2558 เกิดการระบาดอย่างหนักในประเทศบราซิล ทำให้มีผู้ถูกสงสัยว่าติดเชื้ออยู่ระหว่าง 440,000-1,300,000 ราย การติดเชื้อได้แพร่กระจายไปยังประเทศต่างๆ โดยรอบทั้งซีกโลกเหนือและซีกโลกใต้ ได้แก่ โคลัมเบีย เอลซัลวาดอร์ กัวเตมาลา เม็กซิโก ปารากวัย ซูรินาม และเวเนซุเอลา องค์การอนามัยโลก (WHO) จึงได้ออกมาประกาศให้พื้นที่เหล่านี้เป็น "ภาวะฉุกเฉินทางสาธารณสุขระหว่างประเทศ"

สำหรับในประเทศไทยนั้น มีรายงานการติดเชื้ออยู่บ้าง โดยในปี พ.ศ.2506 มีการตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสซิกาในผู้ที่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานคร หลังจากนั้นในปี พ.ศ.2556 มีรายงานนักท่องเที่ยวหญิงจากประเทศแคนาดาซึ่งเดินทางมาพักในกรุงเทพฯ และถูกกัด ระหว่างวันที่ 21 มกราคม ถึง 4 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2556 มีอาการป่วยระหว่างเดินทางกลับสู่ประเทศแคนาดา ภายหลังได้รับการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่าติดเชื้อไวรัสซิกา อันที่จริงแล้วในประเทศไทยมีผู้ป่วยซึ่งยืนยันการติดเชื้อมาตั้งแต่ปีพ.ศ.2555 แล้ว โดยเฉลี่ยปีละประมาณ 5 ราย และพบกระจายอยู่ทุกภูมิภาคซึ่งไม่ถือว่าสูงผิดปกติ สำหรับรายงานเมื่อต้นปีที่ผ่านมาพบว่ามีผู้ป่วยใน 16 จังหวัดทั่วประเทศ และสามารถควบคุมโรคได้ในระยะเวลาที่กำหนด

วิธีการแพร่กระจายของโรค⁶

1. การถูกยุงลายที่มีเชื้อไวรัสซิกากัด
2. การถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์หรือระหว่างการคลอด (ปัจจุบันไม่พบรายงานทารกแรกเกิดติดเชื้อจากการดูดนมมารดา)
3. การมีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วยชายหรือหญิงที่ติดเชื้อไวรัสซิกา

อาการ⁴

โดยทั่วไป ไวรัสซิกามีระยะฟักตัวในคนประมาณ 4-7 วัน และในยุงประมาณ 10 วัน ผู้ที่ติดเชื้อส่วนใหญ่จะมีอาการเพียงเล็กน้อยและหายเองได้ อาจมีอาการไข้ ปวดศีรษะ มีผื่นแดงแบบ maculopapular ที่บริเวณลำตัวแขนขา เยื่อบุตาอักเสบ ตาแดง (แต่ไม่มีขี้ตา) ปวดข้อ อ่อนเพลีย อาจจะมีอาการต่อมน้ำเหลืองโต และอุจจาระร่วง และอาการจะเป็นอยู่ประมาณ 2-7 วัน สำหรับรายงานความผิดปกติที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อชนิดนี้คือ การเกิดความผิดปกติทางระบบประสาท (Guillain-Barre syndrome: GBS) และการเกิดภาวะศีรษะเล็ก (Microcephaly) ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัสซิกา ทั้งนี้พบว่ากว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสซิกาจะไม่แสดงอาการได้

การวินิจฉัย⁷

ทำได้โดยการซักประวัติ-อาการของผู้ป่วย และการทดสอบทางห้องปฏิบัติการโดยใช้สิ่งส่งตรวจ เช่น เลือด ปัสสาวะ น้ำลาย เทคนิคที่ใช้ในการตรวจได้แก่ การตรวจหาพันธุกรรมของเชื้อด้วยวิธี Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) และการตรวจหาภูมิคุ้มกัน (IgM) ด้วยวิธี ELISA หรือ immunofluorescence สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อของทารกในครรภ์ อาจสามารถตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยใช้สิ่งส่งตรวจเช่น น้ำคร่ำ เลือดจากสายสะดือ หรือ รก

การดูแลรักษา⁷

ยังไม่มียาหรือวัคซีนที่จำเพาะเจาะจงกับโรคติดเชื้อไวรัสซิกา ดังนั้นการรักษาตามอาการจึงถือเป็นวิธีหลัก ผู้ป่วยควรพักผ่อนให้เพียงพอ ดื่มน้ำให้เพียงพอเพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำ หากมีไข้หรือปวดไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs อาจเลือกใช้เป็นพาราเซตามอลแทน และควรแจ้งบุคลากรทางการแพทย์ด้วยทุกครั้ง หากมีโรคประจำตัวหรือกำลังใช้ยาชนิดใดอยู่

ความสำคัญของการติดเชื้อไวรัสซิการะหว่างตั้งครรภ์^{1,4}

เมื่อเดือนตุลาคม 2558 ประเทศบราซิลได้รายงานว่ามีจำนวนของทารกที่มีภาวะศีรษะเล็กแต่กำเนิดเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ (สิงหาคม ถึง ตุลาคม จำนวน 54 ราย) และมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในเดือนต่อมา มีการตรวจพบเชื้อไวรัสซิกาในน้ำคร่ำของหญิงตั้งครรภ์ 2 รายและพบว่าตัวอ่อนในครรภ์มีภาวะศีรษะเล็กร่วมด้วย สิ่งส่งตรวจที่เก็บจากทารกที่มีภาวะศีรษะเล็กก็ตรวจพบสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัส รวมถึงรายงานของต่างประเทศประกอบการศึกษาเพิ่มเติม ทำให้ได้ข้อสรุปว่าการติดเชื้อไวรัสซิกาในหญิงตั้งครรภ์ทำให้ทารกที่คลอดออกมามีโอกาสเกิดความผิดปกติทางโครงสร้างขึ้นได้ นอกจากนี้ยังอาจพบความผิดปกติอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น ความผิดปกติเกี่ยวกับตาอย่างรุนแรง สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุข ได้ประกาศให้โรคติดเชื้อไวรัสซิกาเป็นโรคที่ต้องแจ้งความ และจัดให้หญิงตั้งครรภ์เป็นหนึ่งในสี่กลุ่มประชากรที่ต้องมีมาตรการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา

วิธีการป้องกันยุงกัดที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ^{6,7}

- สวมเสื้อแขนยาวและกางเกงขายาวเพื่อปกคลุมผิวหนัง โดยใช้เสื้อผ้าสีสว่าง
- นอนกางมุ้ง และติดมุ้งลวดที่ประตู หน้าต่าง
- กำจัดแหล่งเพาะพันธุ์ยุงทั้งในบ้านและบริเวณบ้าน
- ปรีกษาแพทย์ก่อนจะเดินทางไปยังต่างประเทศ หรือไปในพื้นที่ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ
- ใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงที่มีการขึ้นทะเบียนรับรองไว้อย่างชัดเจน เนื่องจากการประเมินด้านประสิทธิภาพแล้ว (ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงชนิดสารธรรมชาติที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียน ไม่ถูกแนะนำให้ใช้เนื่องจากความไม่ชัดเจนของข้อมูลด้านประสิทธิภาพ)
 - ◆ หลีกเลี่ยงใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงโดยทั่วไปคือ ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ไม่เท่ากัน จึงควรปฏิบัติตามคำแนะนำบนฉลากอย่างเคร่งครัด ไม่ควรใช้ถี่เกินไป รวมถึงไม่ควรใช้บริเวณผิวหนังส่วนที่มีเสื้อผ้าปกคลุมไว้แล้วด้วย กรณีใช้ร่วมกับผลิตภัณฑ์กันแดด ควรทาผลิตภัณฑ์กันแดดก่อนใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลง

การใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงระหว่างตั้งครรภ์⁶

สหรัฐอเมริกาแนะนำให้ใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงที่ได้ทำการขึ้นทะเบียนไว้กับสำนักงานปกป้องสิ่งแวดล้อม (Environmental Protection Agency: EPA) ซึ่งมีส่วนประกอบสำคัญ คือ DEET (N,N-Diethyl-meta-toluamide หรือ diethyltoluamide), Icaridin (picaridin หรือ KBR 3023), น้ำมันจากต้นยูคาลิปตัส (oil of lemon eucalyptus หรือ Eucalyptus citriodora oil หรือ para-methane-diol (PMD)) และ IR3535 (Ethyl butylacetylaminopropionate)

สำหรับในประเทศไทย ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงที่มีการขึ้นทะเบียนวัตถุดิบตรายและมีส่วนประกอบสำคัญดังกล่าว⁸

ส่วนประกอบสำคัญ	ตัวอย่างชื่อผลิตภัณฑ์*
DEET	ก.ย. 15, กันยุง 69, ซอฟเฟลสเปรย์และโลชั่นทากันยุง, มาร์สเปรย์และโลชั่น, สก๊อทลิน ซีลด์ 15, สก๊อทลิน เซนซิทีฟ, ออฟ 1, โลชั่นกันยุง มิสทิน เอสเคป
Icaridin	บ๊ิกกี้, วิง อะเวย์, ออทานแฟมิลี่, โซเดียนา
Eucalyptus citriodora oil	ชาร์ม สเปรย์ สมุนไพรรักษาป้องกันยุง, บูทส์ รีเฟล อินเซคท์ รีเฟลเลนท์ บีม สเปรย์และโลชั่น ชิทธิเฟล 75, สก๊อทลิน, ไวลด์ไลฟ์ สเปรย์ยูคาลิปตัสกันยุง, บูทส์ รีเฟล อินเซคท์ รีเฟลเลนท์ โลชั่นและบีม สเปรย์ ชิทธิเฟล
IR3535	ก.ย.15 สูตรโออาร์, จอห์นสัน เบบี เคลียร์ โลชั่น, ทาทา โลชั่นกันยุง, เอ็ม-รีเฟลล์, ไวลด์ไลฟ์, บูทส์ รีเฟล พอร์ ซิลเดรน อินเซคท์ รีเฟลเลนท์ พัมพ์ สเปรย์, บูทส์ รีเฟล คิดส์ อินเซคท์ รีเฟลเลนท์ บีม สเปรย์

*สำหรับประกอบข้อมูลเท่านั้น ไม่มีวัตถุประสงค์เพื่อโฆษณาใดๆ

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ไล่แมลง^{5,7}

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ปี 2559 รายงานว่า DEET, Icaridin และ IR 3535 มีประสิทธิภาพในการลดยุงกัดโดยแต่ละชนิดแตกต่างกันในระยะเวลาที่สามารถป้องกันยุงกัดได้เนื่องจากความเข้มข้นที่ต่างกันนั่นเอง การศึกษาในหนูและกระต่ายที่ตั้งครรภ์จำนวน 7 ตัวที่ได้รับ Deltamethrin, Icaridin, DEET, Permethrin และ Citriodora พบว่าไม่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นในสัตว์รุ่นลูกหลาน สำหรับ IR3535 องค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2551 และ 2556 ให้ถือว่ามีความปลอดภัยโดยอาศัยข้อมูลที่ได้จากผู้ผลิตซึ่งไม่ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่

ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงที่องค์การทางสุขภาพของประเทศสหรัฐอเมริกา (EPA) และแคนาดา (The Canadian Pest Management Regulatory Agency) แนะนำให้ใช้ได้หญิงตั้งครรภ์ โดยมีจุดประสงค์เพื่อป้องกันยุงกัด โดยยุง *Aedes aegypti* ที่เป็นพาหะนำโรคไข้ซิกาได้ผลิตผลิตภัณฑ์ไล่แมลง

DEET ความเข้มข้นประมาณ 10-30%^{9,10} โดยมีแนวทางพิจารณาด้วยการประเมินประสิทธิภาพของ DEET ในการป้องกันยุงกัดและประเมินความปลอดภัยในการใช้ DEET ในหญิงตั้งครรภ์ดังนี้

- DEET มีประสิทธิภาพในการป้องกันยุง *Aedes aegypti* ได้ดีที่สุดในเมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์อื่น^{9,10}
- DEET เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีใช้มานานประมาณ 50 ปี และเคยถูกแนะนำให้ใช้ในการป้องกันโรคต่างๆที่มามาเรีย ไวรัสเวสต์ไนล์ (West Nile) โรคไลม์ (Lyme Disease) และไข้ชิก้าในสหรัฐอเมริกา โดยข้อแนะนำนี้รวมถึงหญิงตั้งครรภ์ใน พ.ศ.2559 ด้วย¹⁰
- ผลอันไม่พึงประสงค์ของการทา DEET ที่ผิวหนังในผู้ใหญ่แบบเฉียบพลัน ได้แก่ อาการระคายเคืองที่ผิวหนัง¹¹
- ภาวะพิษที่เกิดจาก DEET ที่เคยมีรายงานได้แก่การชักซึ่งเกิดจากการกิน DEET ในปริมาณมาก ไม่ใช่ลักษณะปกติที่ใช้ในการป้องกันยุงกัด¹¹
- จากการทบทวนเอกสารทางการแพทย์ที่ตีพิมพ์เป็นภาษาอังกฤษ มีรายงานเด็กทารกหนึ่งรายที่มีความผิดปกติของใบหน้าและศีรษะผิดปกติ โดยมารดาของทารกคนนี้ปฏิบัติงานในแอฟริกาและใช้ DEET ทาที่ผิวหนังและกินยาคลอโรควินเพื่อป้องกันไข้มาลาเรียระหว่างการตั้งครรภ์¹²
- มีการศึกษาแบบ case-control study พบว่าการใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลง (ไม่ระบุชนิด) ระหว่างการตั้งครรภ์อาจเพิ่มความเสี่ยงของการมีภาวะผิดปกติของอวัยวะเพศของทารกเพศชายแบบ hypospadias โดยมีค่า odds ratio 1.86 (95% confidence interval 1.06-3.11) เนื่องจากผลการศึกษานี้อาจถูกรบกวนด้วยปัจจัยหลายประการ จึงยังไม่มีผลการสรุปแน่ชัดว่าความผิดปกติที่นั่นเกิดขึ้นจาก DEET¹³
- การศึกษาในมนุษย์ที่ทำการขึ้นในปีพ.ศ.2554 (double-blind, randomized trial) ในหญิงตั้งครรภ์ 897 คน ที่ใช้ผลิตภัณฑ์ไล่แมลงเพื่อป้องกันมาลาเรีย พบว่า การใช้ DEET (1.7 กรัม/วัน) เป็นประจำทุกวันในไตรมาสที่ 2 และ 3 ไม่พบผลกระทบต่อการอยู่รอดหรือการเจริญเติบโตและพัฒนาการของเด็กแรกเกิดและเมื่ออายุครบ 1 ปี¹⁴

สรุป ด้วยความรุนแรงของโรคไข้ชิก้าที่อาจทำให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ได้และด้วยผลการศึกษความปลอดภัยของ DEET ในหญิงตั้งครรภ์และความเสี่ยงในการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ค่อนข้างน้อย DEET ที่มีความเข้มข้นไม่เกิน 30% จึงเป็นผลิตภัณฑ์ไล่แมลงที่เป็นที่แนะนำให้ใช้ได้หญิงตั้งครรภ์ โดยแนะนำให้ปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้ของแต่ละผลิตภัณฑ์อย่างเคร่งครัด¹⁰ ประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มประเทศที่มีหลักฐานการติดเชื้อโดยมียุงเป็นพาหะนำโรคในปี 2559 และเป็นประเทศที่มีนักท่องเที่ยวจากทั่วโลกเดินทางเข้ามาตลอดทั้งปี จึงอาจจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การติดเชื้อเพิ่มขึ้นได้ แม้ว่าขณะนี้ยังไม่มีการระบาดเกิดขึ้น แต่ก็ถือว่าโรคนี้เป็นโรคที่ต้องมีการเฝ้าระวังกันต่อไปอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. who.int [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited: 2016 Sep 15]. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>
2. microbewiki.kenyon.edu [Internet]. Arezzo: MicrobeWiki; 2016 [updated 2016 May 11 ; cited 2016 Sep 15]. Available from: https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Zika_virus
3. Bhagyashri D Navalkhele. Zika Virus [Internet]. New York: Medscape; c1994-2016 [updated 2016 Jun 1; cited 2016 Sep 15]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2500035-overview#a4>
4. สำนักโรคติดต่อวิทยา กรมควบคุมโรค. แนวทางการดำเนินงานเฝ้าระวังและสอบสวนโรคติดเชื้อไวรัสซิกา (Zika virus infection) [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: สำนักโรคติดต่อวิทยา กรมควบคุมโรค; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 12 ก.ย. 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://203.157.15.110/boe/diseases.php?ds_key=ZHBm&dsid=NzE=&ds=WmLrYSBmZXZlcg==
5. สำนักโรคติดต่ออุบัติใหม่ กรมควบคุมโรค. สถานการณ์โรคติดเชื้อไวรัสซิกา (Zika virus disease) ประจำวันที่ 12 กันยายน 2559 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 18 ก.ย. 2559]. เข้าถึงได้จาก: http://beid.ddc.moph.go.th/beid_2014/sites/default/files/situation_zika_12sep59.pdf
6. cdc.gov/zika [Internet]. Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2016 [updated 2016 Sep 15; cited 2016 Sep 18]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>
7. World Health Organization. Pregnancy management in the context of Zika virus infection. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 12]; Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf?ua=1
8. fdaolap.fda.moph.go.th [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กลุ่มควบคุมวัตถุอันตราย สำนักควบคุมเครื่องสำอางและวัตถุอันตราย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา; 2559 [เข้าถึงเมื่อ 19 กันยายน 2559]. เข้าถึงได้จาก: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/Logistics/psiond/PSerch.asp?id=psio>
9. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2003;169(3):209-12.
10. Wylie BJ, Hauptman M, Woolf AD, Goldman RH. Insect Repellents During Pregnancy in the Era of the Zika Virus. Obstetrics and gynecology. 2016.
11. Sudakin DL, Trevathan WR. DEET: a review and update of safety and risk in the general population. Journal of toxicology Clinical toxicology. 2003;41(6):831-9.
12. Schaefer C, Peters PW. Intrauterine diethyltoluamide exposure and fetal outcome. Reproductive toxicology (Elmsford, NY). 1992;6(2):175-6.
13. Dugas J, Nieuwenhuijsen MJ, Martinez D, Iszatt N, Nelson P, Elliott P. Use of biocides and insect repellents and risk of hypospadias. Occupational and environmental medicine. 2010;67(3):196-200.
14. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2001;65(4):285-9.