

היחידה לפרמקולוגיה קלינית, מרכז רפואי אסף הרופא

ניטור ביולוגי של מתכות כבדות ומזהמים אורגניים בנשים הרות וילודים : קבוצת עוקבה במפרץ חיפה לעומת קבוצת ביקורת

**Maternal-infant biomonitoring of heavy metals and organic pollutants in Haifa bay:
comparison with control group**

סוג הדוח : מסכם

מוגש ע"י

חוקרים ראשיים :

מרכז רפואי אסף הרופא	פרופ' מתי ברקוביץ'
מרכז רפואי רמב"ם	פרופ' עידו שולט
אוניברסיטת בן גוריון בנגב	פרופ' עמליה לוי

חוקרים נוספים :

מרכז רפואי רמב"ם	פרופ' זאב ויינר
מרכז רפואי רמב"ם	פרופ' ידידה בנטור
מרכז רפואי רמב"ם	פרופ' אריה דרגן
מרכז רפואי רמב"ם	ד"ר אורית הוכולד
מרכז רפואי רמב"ם	ד"ר אירנה אלונובסקי
מרכז רפואי אסף הרופא	פרופ' ערן קוצ'ר
מרכז רפואי אסף הרופא	ד"ר רימונה קידר
המכון הוטרינרי בית דגן	ד"ר מלכה בריצי
Ludwig-Maximilians-University, München, Germany	Prof. Joachim Heinrich
Columbia University, New-York, USA	Prof. Pam Factor-Litvak

מרכז רפואי אסף הרופא	ד"ר עדינה בר חיים
מרכז רפואי אסף הרופא	אנה בריק
מרכז רפואי אסף הרופא	ד"ר משה בצ'ר
מרכז רפואי אסף הרופא	ד"ר אלקנה כהן

תקציר מורחב

רקע: בשנים האחרונות פורסמו עדויות משמעותיות על הקשרים האפשריים שבין מזוהמים שונים כמו חלקיים נישאים ופטלאטימ (PAH) לבין תוצאי הירון בלתי רצויים שונים ביניהם: מומים נוירולוגיים-התפתחותיים והשפעות קוגניטיביות וכן שינויים אנטרופומטריים ומגוון רחב של הפרעות אנדוクリיניות. הוגם כי נשים בהירון וכן עוברים המתפתחים מהווים קבוצה סיכון לגישה מרעלנים ומזהמים סביבתיים. על-אף שהשליה יכולה לתקן כמחסום ברני המונע מעבר רעלנים לעובר המתפתח, אחדים מן המזוהמים יכולים לחזותה גם ברכיבים נמנחים ולהזור בנקל למערכת הדם העוברית. בין המזוהמים הנפוצים התמקד המחקר בעשורים האחוריים במתכאות כבדות וב- (Benzene, toluene, ethylbenzene, xylene) BTEX. על-מנת לאפיין את הקשר שבין החשיפות למזוהמים הללו לשרשראת האירופאים המובילת לפגיעות תוכך וرحمיות, علينا להבין תחילת המנגנונים הביוולוגיים והפיזיולוגיים העומדים מאחרוי פעילות מזוהמים אלו.

על-אף שרוב המנגנונים הביולוגיים לא ברורים אחדים מן הביטויים הסופיים של מנגנונים אלו יכולים להיבדק בקלות יחסית. בין המדריכים הרגשיים הניטנים לבדיקה בילודים בני יום, קיימים כאלו היכולים להיבדק עוד בחדר הלידה: ביניהם מדדים אנטרופומטריים, תוצאות מבחן APGAR והמדד בין פי הטבעת לאיבר המין (Anogenital Distance). כל אלו ועוד מוכרים בספרות כמדדים רגשיים להפרעות אנדוクリיניות תוכך וرحمיות.

מחקריהם השונים שbow צעו לאורך השנים מצאו קשרים בין חשיפות למזוהמים לבין שינויים תוכך וرحمיים בעובי האמהות שנחשפו למזוהמים, אולם המידע הקיים על החשיפות היה מוגבל ולעיתים שניי בחלוקת. כמו כן, חלק מהמחקריהם היו בעיות מתודולוגיות, ומכאן החשיבות

הרבה למחקרים עתידיים בתחום. על-פי מסמך שפרסם לאחרונה המשרד להגנת הסביבה בישראל, כמהות הזיהום הנפלט במפרץ חיפה הוא בין הגבוקות שבמחוזות מדיננו, ומורכב בעיקרו מ- $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 , SO_2 , BTEX.

פער המידע: למיטב ידיעתנו, עד כה לא בוצע במפרץ חיפה מחקר מקיף המושתת על מוגדים גדולים שבחן את הקשר שבין חשיפה למזהמים סביבתיים במהלך ההריון לבין תוצאות בלתי רצויות בילדיהם של האמהות.

מטרת המחקר: מטרתו העיקרית של מחקר זה היא לבדוק את הקשר שבין חשיפה אמהות למתכוות כבדות (כספית, קדמיום ועופרת) ומזהמים אורגניים (BTEX) לבין תוצאות ההריון בלתי רצויים. כמו כן, יבדק הקשר שבין רמות המזהמים המצוינים לעיל בדגימות הביוולוגיות לבין מוגדים אנטרופומטריים ומוגדים אנוגניטליים של הלוד.

שיטות: מחקר חתך בהשתתפות 826 זוגות של אמהות וילודים המתגוררים בחיפה וסביבתה (ח = 403) וגויסו בחדר הלידה של המרכז הרפואי "רמב"ם" בחיפה, וכן אמהות וילודים אשר גויסו בחדר הלידה של בית החולים "שפיר" (אסף הרופא) במרכז הארץ (ח = 484). לילודות אשר הגיעו לחדרי הלידה בין השנים 2016 ל-2019 הוצע להשתתף במחקר במידה ואלו ענו על קריטריוני הכללה אשר כללו ילודים אשר נולדו במועד (שבוע 37 והלאה) ולא מומים מולדים. המשתתפים התבקשו למלא שאלון מקיף על אורח חייהם ומזהמים אליהם הם נחשפים, וכן דגימות שני נאספו מן האם. כל אחד מן הילודים נמדד באופן שגרתי (משקל והיקף ראש) כמו כן, בוצעו מדידות של המרחק האנוגניטלי (Anogenital Distance) בעבר לכ-אחד מן הילודים. דגימות השתן נשלחו למעבדה המרכזית של משרד-הבריאות באבו כביר, וכן למעבדה הוטרינרית בבית דגן לבדיקות מתכוות כבדות ו- BTEX בהתאם.

ניתוח סטטיסטי: לאחר השוואת רמות המתכוות ו- BTEX אשר נמדדו בדגימות של אמהות מבית החולים רמב"ם ובבית החולים אסף הרופא (שפיר), מודלים רב משתנים מסוג quantile

linear models נערך על מנת לבדוק את הקשר שבין חשיפות אפשריות ומקום המגורים לרמת המזוהמים אשר נמדד בשתן.

לאחר מכן נרוכה השוואת בין האמהות משני בתיה החולים, לפי משטני הרקע, משטנים מילודותיים ותוצאי לידה הכוללים היקף ראש ומשקל של ילדים וכן מרחק אונוגנטלי. נבנו מודלים רבים משטניים לבחינת הקשר העצמי של החשיפות השונות יחד עם משטנים מילודותיים, מקום מגוריים, ורמת שנות של מזוהמים והמדדים אשר נמדד בקרבת הילדים. בשלב זה בוצע שימוש בזיהוג מבוסס propensity score לניטרול מעורפלים אפשריים.

תוצאות המחקר:

רכיבי מתכות בשתן

- **שיעור הימצאות של מתכות בשתן** – בעוד כרום, ניקל, ארסניך, כספית, סלניום ותלילים נמצאו בדגימותיהם של למעלה מ- 86% מן האמהות, עופרת וקדמים נמצאו בשתן של פחות מ- 70% מן האמהות.
- **רכיבי המתכות בשתן** – המתכות אשר נמדד בשתן של האמהות ותוקנו לкриיאטיבין היו נוכחות בהשוואה לספרות ולמקובל בעולם המערבי. אולם רמות הסלניום היו גבוהות מן המקובל בעולם.
- **רכיב המתכות בחלוקת לבתי חולים** – מצאנו כי רמות הניקל, הקדים, הכספית והתלילים היו גבוהות באופן משמעותי מאשר של אמהות אשר גויסו למחקר בבית החולים רמב"ם בעוד עופרת וכרום. רמות ניכרות היו גבוהות באופן משמעותי בדגימותיהם של אמהות שגויסו באסף הרופא (שמיר).
- **הקשר שבין המתכות למקום המגורים** – בתקנון לחשיפות אפשריות, מצאנו כי מגורים באזורי חיפה נמצאו קשורים באופן מובהק לרמות גבוהות יותר של קדים, כרום וניקל, אולם נמצאו קשורים לרמות נמוכות יותר של תלילים וכספית.

רכיבי BTEX בשתן:

- **שיעור הימצאות של BTEX בשתן** – בתקנון לחשיפות אפשריות, מצאנו כי BMA (N-Acetyl-S-benzyl-cysteine) נמצאו בקרבת למעלה מ- 98% מן הדגימות של האמהות אשר גויסו למחקר.
- **רכיבי ה-BTEX בשתן** – המרכיבים אשר נמצאו בשתן נטו בין טווח רחב של ערכאים:

MHA (P25-p75: 38.74 µg/L – 172.75 µg/L) ○

PGA (P25-p75: 99.87 µg/L – 373.98 µg/L) ○

BMA (P25-p75: 2.18 µg/L – 13.09 µg/L) ○

• **ריכוז ה-BTEX בחלוקת חלוטים – מצאנו כי ה-BTEX גבוהות באופן**

משמעותי בשתון של אמהות אשר גויסו למחקר בבית החולמים רמב"ם בהשוואה
לאמהות שגויסו באסף הרופא (שפיר).

• **הקשר שבין ה-BTEX למקום המגורים – בתקנון לחשיפות אפשריות, מצאנו כי**

מגורים באזורי חיפה נמצאו קשורים באופן מובהק לרמות גבוהות יותר של A ו-
.MHA.

ממצאים בקרבת הילדים

• **משקל הילדים – משקלם של הבנים נמצא גבוהה יותר באופן משמעותי בחיפה,**

ב相较 לבנים שנולדו במרכז הארץ ($409.68 \text{ gr} \pm 3,458.64 \text{ gr}$ לעומת $3,329.43 \text{ gr} \pm 407.22 \text{ gr}$). תוצאה אשר נשמרה גם בעת העבודה הרב משתני וגם לאחר ניתוח
רפואיות וזיהוג.

• **היקפי הראש – לא נמצא כלל הבדלים מובהקים בהיקפי הראש של בנים ובנות**

אשר נולדו בחיפה בהשוואה לאלו שנולדו במרכז הארץ.

• **מרחק אנוגניטלי – בבחינת המרחקים האנוגניטליים, מצאנו כי המרחק האנוגניטלי**

המכונה "ארוך" – נמצא ארוך יותר באופן משמעותי בקרבת הבנים (מפני הטבעת ועד
קצת הפין) שנולדו בחיפה, וקצר יותר באופן משמעותי בקרבת הבנות שנולדו בחיפה
(מפני הטבעת ועד הקליטוריס). לעומת המרחק האנוגניטלי המכונה "קצר", נמצא
קצר יותר באופן משמעותי בקרבת הבנים (מפני הטבעת ועד שוק האשכים) שנולדו
בחיפה, ואורך יותר בקרבת הבנות (מפני הטבעת ועד הפורשתה) שנולדו בחיפה.

מסקנות המחקר: רמותיהם של חלק מן המתכוות, וככל מרכיבי ה-BTEX שנמדדוו היו גבוהים

משמעותית בדגימותיהם של אמהות אשר גויסו למחקר במפרץ חיפה בהשוואה לרמות
בדגימותיהם של אמהות שגויסו במרכז הארץ. יחד עם זאת, חשוב לציין כי הרמות אשר נמדדוו

במחקרנו נמצאות לאין שיעור מרמות אופייניות בספרות, ונמצאות יותר מן הרמות המוגדרות כמוזיקה על-ידי ארגון הבריאות העולמי. רמות הסלניות היו גבוהות יותר בקרב הנדגומות במחקר, נתן אשר דרש התעמקות נוספת במרקם עתידיים. מצאנו כי לצד באזור מפרץ חיפה נמצאה קשורה באופן מובהק למשקל ליידה גבוהים יותר בבנים, אולם לנוכח זה אין חשיבות קלינית שכן מדובר בעשרות בודדות של גרים. לא נמצא הבדלים מובהקים בהיקפי הראש, אולם כן נמצא הבדלים מובהקים במרקם האנוגנטילים, אשר עשויים להיות קשורים לשינויים אפשריים במערכת האנדוקרינית של הילודים, כאשר הדורשים עוד מעקב ממושך ומחקר נוסף.

חשיבות המחקר: מחקרנו מתבצע בשיתופו של כ-826 זוגות של אמהות וילודים אשר גויסו ללא תלות לחסיפה או לתוצאים הנבדקים במחקר. כמוות זו, מאפשרת עצמה סטטיסטית גבוהה, ויכולת לאתר גDAL אפקט והבדלים שלא ניתן במחקריהם קודמים. השימוש בדגימות ביולוגיות וכן בשאלונים מפורטים מאפשר לנו לתקן את התוצאות המתקבלים לערפלים רבים ולקלב אומדן בלתי מוטה של הקשרים שבין מזהמים סביבתיים ובין מקום המגורים לתוצאי הירyon בלתי רצויים.

מילות מפתח: זיהום אויר, תוצאי הירון, מракם אנוגנטילי, מדדים אנטרופומטריים, מפרץ חיפה, מתכוות בבדות, BTEX.