

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 הדו"ח : מסכם

מוגש ע"י

חוקרים ראשיים:

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

חוקרים נוספים:

פרופ' זאב וינר	מרכז רפואי רמב"ם
פרופ' ידידיה בנטור	מרכז רפואי רמב"ם
פרופ' אריה דרוגן	מרכז רפואי רמב"ם
ד"ר אורי הוכוולד	מרכז רפואי רמב"ם
ד"ר אירנה אולנובסקי	מרכז רפואי רמב"ם
פרופ' ערן קוצר	מרכז רפואי אסף הרופא
ד"ר רימונה קידר	מרכז רפואי אסף הרופא
ד"ר מלכה בריצי	המכון הוטרינרי בית דגן
Prof. Joachim Heinrich	Ludwig-Maximilians-University, München, Germany
Prof. Pam Factor-Litvak	Columbia University, New-York, USA

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

תקציר מורחב

רקע: בשנים האחרונות פורסמו עדויות משמעותיות על הקשרים האפשריים שבין מזהמים שונים כמו חלקיקים נישאים ופטלאטים (PAH) לבין תוצאי היריון בלתי רצויים שונים ביניהם: מומים נירולוגיים-התפתחותיים והשפעות קוגניטיביות וכן שינויים אנתרופומטריים ומגוון רחב של הפרעות אנדוקריניות. הודגם כי נשים בהיריון וכן עובריהן המתפתחים מהווים קבוצת סיכון לפגיעה מרעלנים ומזהמים סביבתיים. על-אף שהשלייה יכולה לתפקד כמחסום בררני המונע מעבר רעלנים לעובר המתפתח, אחדים מן המזהמים יכולים לחצותה גם בריכוזים נמוכים ולחדור בנקל למערכת הדם העוברית. בין המזהמים הנפוצים התמקד המחקר בעשורים האחרונים במתכות כבדות וב- (Benzene, toluene, ethylbenzene, xylene) BTEX. על-מנת לאפיין את הקשר שבין החשיפות למזהמים הללו לשרשרת האירועים המובילה לפגיעות תוך רחמיות, עלינו להבין תחילה את המנגנונים הביולוגיים והפיזיולוגיים העומדים מאחורי פעילות מזהמים אלו.

על-אף שרוב המנגנונים הביולוגיים לא ברורים אחדים מן הביטויים הסופיים של מנגנונים אלו יכולים להיבדק בקלות יחסית. בין המדדים הרגישים הניתנים לבדיקה בילודים בני יומם, קיימים כאלו היכולים להיבדק עוד בחדר הלידה: ביניהם מדדים אנתרופומטריים, תוצאות מבחן APGAR והמרחק הנמדד בין פי הטבעת לאיבר המין (Anogenital Distance). כל אלו ועוד מוכרים בספרות כמדדים רגישים להפרעות אנדוקריניות תוך רחמיות.

מחקרים שונים שבוצעו לאורך השנים מצאו קשרים בין חשיפות למזהמים לבין שינויים תוך רחמיים בעוברי האמהות שנחשפו למזהמים, אולם המידע הקיים על החשיפות היה מוגבל ולעיתים שנוי במחלוקת. כמו כן, בחלק מהמחקרים היו בעיות מתודולוגיות, ומכאן החשיבות

הרבה למחקרים עתידיים בתחום. על-פי מסמך שפרסם לאחרונה המשרד להגנת הסביבה בישראל, כמות הזיהום הנפלט במפרץ חיפה הוא בין הגבוהות שבמחוזות מדינתנו, ומורכב בעיקרו מ- $PM_{2.5}$, PM_{10} , NO_2 , SO_2 , BTEX.

פער הידע: למיטב ידיעתנו, עד כה לא בוצע במפרץ חיפה מחקר מקיף המושתת על מדגם גדול שבחן את הקשר שבין חשיפה למזהמים סביבתיים במהלך ההיריון לבין תוצאים בלתי רצויים בילודיהן של האמהות.

מטרת המחקר: מטרתו העיקרית של מחקר זה היא לבדוק את הקשר שבין חשיפה אמהית למתכות כבדות (כספית, קדמיום ועופרת) ומזהמים אורגניים (BTEX) לבין תוצאי היריון בלתי רצויים. כמו כן, ייבדק הקשר שבין רמות המזהמים המצוינים לעיל בדגימות הביולוגיות לבין מדדים אנטרופומטריים ומדדים אנוגניטליים של הילוד.

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

ניתוח סטטיסטי: לאחר השוואה של רמות המתכות וה-BTEX אשר נמדדו בדגימות של אמהות מבית החולים רמב"ם ומבית החולים אסף הרופא (שמיר), מודלים רב משתניים מסוג quantile

linear models נערכו על מנת לבחון את הקשר שבין חשיפות אפשריות ומקום המגורים לרמת המזהמים אשר נמדדה בשתן.

לאחר מכן נערכה השוואה בין האמהות משני בתי החולים, לפי משתני הרקע, משתנים מילדותיים ותוצאי לידה הכוללים היקף ראש ומשקל של ילדים וכן מרחק אנוגניטלי. נבנו מודלים רב משתניים לבחינת הקשר העצמי של החשיפות השונות יחד עם משתנים מילדותיים, מקום מגורים, ורמות שונות של מזהמים והמדדים אשר נמדדו בקרב הילדים. בשלב זה בוצע שימוש בזיווג מבוסס propensity score לניטרול מערפלים אפשריים.

תוצאות המחקר:

ריכוזי מתכות בשתן

- **שיעור הימצאות של מתכות בשתן** – בעוד כרום, ניקל, ארסניק, כספית, סלניום ותליום נמצאו בדגמותיהן של למעלה מ- 86% מן האמהות, עופרת וקדמיום נמצאו בשתן של פחות מ-70% מן האמהות.
- **ריכוזי המתכות בשתן** – המתכות אשר נמדדו בשתן של האמהות ותוקנו לקריאטינין היו נמוכות בהשוואה לספרות ולמקובל בעולם המערבי. אולם רמות הסלניום היו גבוהות מן המקובל בעולם.
- **ריכוזי המתכות בחלוקה לבתי חולים** – מצאנו כי רמות הניקל, הקדמיום, הכספית והתליום היו גבוהות באופן משמעותי בשתן של אמהות אשר גויסו למחקר בבית החולים רמב"ם בעוד עופרת וכרומיום היו גבוהות באופן משמעותי בדגימותיהן של אמהות שגויסו באסף הרופא (שמיר).
- **הקשר שבין המתכות למקום המגורים** – בתקנון לחשיפות אפשריות, מצאנו כי מגורים באזור חיפה נמצאו קשורים באופן מובהק לרמות גבוהות יותר של קדמיום, כרום וניקל, אולם נמצאו קשורים לרמות נמוכות יותר של תליום וכספית.

ריכוזי BTEX בשתן:

- **שיעור הימצאות של BTEX בשתן** – MHA (Xylene), PGA (Ethylbenzene), BMA (N-Acetyl-S-benzyl-cysteine) נמצאו בקרב למעלה מ- 98% מן הדגימות של האמהות אשר גויסו למחקר.
- **ריכוזי ה-BTEX בשתן** – המרכיבים אשר נמצאו בשתן נעו בין טווח רחב של ערכים:

MHA (P25-p75: 38.74 $\mu\text{g/L}$ – 172.75 $\mu\text{g/L}$) ○

PGA (P25-p75: 99.87 $\mu\text{g/L}$ – 373.98 $\mu\text{g/L}$) ○

BMA (P25-p75: 2.18 $\mu\text{g/L}$ – 13.09 $\mu\text{g/L}$) ○

- **ריכוז ה-BTEX בחלוקה לבתי חולים** – מצאנו כי ה-BTEX גבוהות באופן משמעותי בשתן של אמהות אשר גויסו למחקר בבית החולים רמב"ם בהשוואה לאמהות שגויסו באסף הרופא (שמיר).
- **הקשר שבין ה-BTEX למקום המגורים** – בתקנון לחשיפות אפשריות, מצאנו כי מגורים באזור חיפה נמצאו קשורים באופן מובהק לרמות גבוהות יותר של BMA ו-MHA.

ממצאים בקרב הילודים

- **משקל הילודים** – משקלם של הבנים נמצא גבוה יותר באופן משמעותי בחיפה, בהשוואה לבנים שנולדו במרכז הארץ ($3,458.64\text{gr} \pm 409.68\text{gr}$ לעומת $3,329.43\text{gr} \pm 407.22\text{gr}$). תוצאה אשר נשמרה גם בעת העיבוד הרב משתני וגם לאחר ניתוח רגישויות וזיווג.
- **היקפי הראש** – לא נמצאו כלל הבדלים מובהקים בהיקפי הראש של בנים ובנות אשר נולדו בחיפה בהשוואה לאלו שנולדו במרכז הארץ.
- **מרחק אנוגניטלי** – בבחינת המרחקים האנוגניטלים, מצאנו כי המרחק האנוגניטלי המכונה "ארוך" – נמצא ארוך יותר באופן משמעותי בקרב הבנים (מפי הטבעת ועד קצה הפין) שנולדו בחיפה, וקצר יותר באופן משמעותי בקרב הבנות שנולדו בחיפה (מפי הטבעת ועד הקליטוריס). לעומתו המרחק האנוגניטלי המכונה "קצר", נמצא קצר יותר באופן משמעותי בקרב הבנים (מפי הטבעת ועד שק האשכים) שנולדו בחיפה, וארוך יותר בקרב הבנות (מפי הטבעת ועד הפורשטה) שנולדו בחיפה.

מסקנות המחקר: רמותיהן של חלק מן המתכות, וכלל מרכיבי ה-BTEX שנמדדו היו גבוהים

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

במחקרנו נמוכות לאין שיעור מרמות אופייניות בספרות, ונמוכות יותר מן הרמות המוגדרות כמזיקות על-ידי ארגון הבריאות העולמי. רמות הסלניום היו גבוהות יותר בקרב הנדגמות במחקר, נתון אשר דורש התעמקות נוספת במחקרים עתידיים. מצאנו כי לידה באזור מפרץ חיפה נמצאה קשורה באופן מובהק למשקלי לידה גבוהים יותר בבנים, אולם לנתון זה אין חשיבות קלינית שכן מדובר בעשרות בודדות של גרמים. לא נמצאו הבדלים מובהקים בהיקפי הראש, אולם כן נמצאו הבדלים מובהקים במרחקים האנוגניטליים, אשר עלולים להיות קשורים לשינויים אפשריים במערכת האנדוקרינית של הילודים, כאלו הדורשים עוד מעקב ממושך ומחקר נוסף.

חשיבות המחקר: מחקרנו מתבצע בשיתוף של כ-826 זוגות של אמהות וילודים אשר גויסו ללא תלות לחשיפה או לתוצאים הנבדקים במחקר. כמות זו, מאפשרת עוצמה סטטיסטית גבוהה, ויכולת לאתר גדלי אפקט והבדלים שלא התאפשרו במחקרים קודמים. השימוש בדגימות ביולוגיות וכן בשאלונים מפורטים אפשר לנו לתקן את התוצאים המתקבלים למערפלים רבים ולקבל אומדן בלתי מוטה של הקשרים שבין מזהמים סביבתיים ובין מקום המגורים לתוצאי היריון בלתי רצויים.

מילות מפתח: זיהום אוויר, תוצאי היריון, מרחק אנוגניטלי, מדדים אנתרופומטריים, מפרץ חיפה, מתכות כבדות, BTEX.