

# ניטור ביולוגי

ניטור ביולוגי (human biomonitoring - HBM) הוא כלי למדידת החשיפה לכימיקלים סביבתיים באמצעות ניטור של חומרים ושל תוצרי הפירוק שלהם, וכן של סמנים ביולוגיים ברמה התאית או המולקולרית בנוזלי הגוף וברקמותיו, כגון שתן, דם, חלב אם ושיער. אפשר להשתמש בניטור ביולוגי כדי להעריך חשיפות סביבתיות של בני אדם ברמת הפרט, וכן במסגרת רפואה קלינית (למשל, אבחון של הרעלת עופרת).

ברמת האוכלוסייה, ניטור ביולוגי התגלה ככלי רב עוצמה להערכת חשיפות מצטברות לתערובות של כימיקלים. אפשר לשלב נתונים מניטור ביולוגי עם נתונים סביבתיים – כדי לזהות מסלולי חשיפה, ועם נתוני בריאות – כדי למצוא ראיות לקשר בין חשיפה לכימיקלים ובין תוצאים בריאותיים שליליים, לרבות תוצאים תת-קליניים. אפשר להשתמש בניטור ביולוגי כדי לזהות ולהבליט אוכלוסיות רגישות, כדי לתמוך בתכנון מדיניות ממוקדת לצמצום החשיפה למזהמים סביבתיים, וכן לצורך מדידת האפקטיביות של יישום מדיניות המיועדת לצמצם חשיפות אלו.

לנתוני ניטור ביולוגי יש שימושים רבים במחקרי בריאות וסביבה ובהתוויית מדיניות. על כן מדינות רבות, ובכלל זה ארצות הברית, קנדה, גרמניה, צרפת, בלגיה, ספרד, איטליה, צ'כיה ודרום קוריאה, פיתחו תוכניות לאומיות לניטור ביולוגי<sup>(5)</sup>.

## מדיניות ורגולציה

כמו ברוב מדינות אירופה, אין בישראל חקיקה מחייבת הדורשת ניטור ביולוגי באוכלוסייה הכללית. סקרי מצב בריאות ותזונה לאומיים (מב"ת) שימשו בעבר פלטפורמה לניטור ביולוגי, אולם אין מדיניות רשמית לשילוב ניטור ביולוגי בסקרים תקופתיים אלו<sup>(4)</sup>.

החוק בישראל מחייב ניטור ביולוגי תעסוקתי לעובדים החשופים למתכות כבדות (קדמיום, עופרת, ארסן, כרום, כספית, קובלט וניקל), לחומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים (organophosphates) והקרבמטים (carbamates) (ניטור האנזים כולינאסטרזא [cholinesterase] בתאי דם אדומים), לממיסים פחמימניים ארומטיים (hydrocarbon aromatic solvents) (בנוזל [benzene], טולואן [toluene], סטירן [styrene] וקסילן [xylene]) ולממיסים הלוגניים (טריכלורואתילן [trichloroethylene], פרכלורואתילן [perchloroethylene] ו-1,1,1-טריכלורואתאן [1,1,1-trichloroethane]). אין דרישה למדוד את החשיפה למעכבי בעירה, לפתלאטים (phthalates), לפנולים (phenols) ולתרכובות פרפלוואוריות (perfluorinated compounds) באוכלוסיות החשופות לכימיקלים אלו בסביבת העבודה.

בשנת 2016 יזם משרד הבריאות תהליך ראשוני לתעדוף כימיקלים לניטור ביולוגי בישראל. על-פי ממצאי מחקר ניטור ביולוגי של משרד הבריאות משנת 2011, המעידים על חשיפה נרחבת של האוכלוסייה בישראל לכימיקלים, ועל-פי קריטריונים נוספים כגון חומרת הסיכון לבריאות הציבור או שימושים פוטנציאליים בנתוני ניטור ביולוגי לצורך קביעת מדיניות, נבחרו זרחנים אורגניים וקוטינין (cotinine) בעדיפות גבוהה לניטור ביולוגי מתמשך בישראל<sup>(4)</sup>. סקר "מצב בריאות ותזונה לאומי 2015-2016" (רב-מב"ת) בקרב מבוגרים וילדים כלל איסוף דגימות שתן בתת-מדגם של 200 מבוגרים ו-100 ילדים לצורך מדידה של חומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים וקוטינין.

## נתוני ניטור ביולוגי בישראל

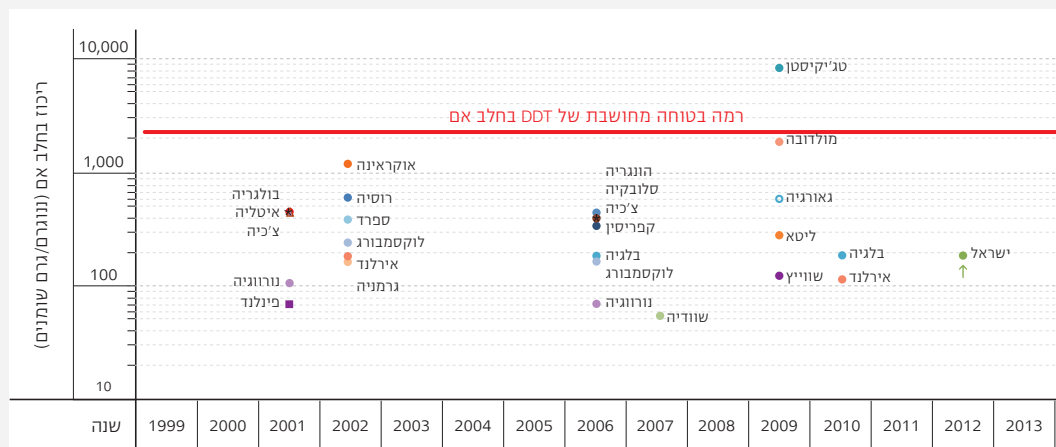
משרד הבריאות ערך שני מחקרי ניטור ביולוגי בשנים 2011-2012 – האחד בדק נוכחות של מזהמים אורגניים בלתי פריקים (persistent organic pollutants - POPs) בחלב אם, והאחר בדק חשיפה לכימיקלים סביבתיים (קוטינין, חומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים, פחמימנים ארומטיים רב-טבעתיים [polycyclic aromatic hydrocarbons - PAHs], ביספנול A [bisphenol A – BPA] ופחמימנים) באוכלוסייה הכללית.

מאז פרסום דוח "בריאות וסביבה בישראל 2014", התפרסמו ממצאים חדשים שעלו ממחקרים אלו:

- הרמות של תוצר הפירוק הספציפי של כלורפיריפוס (chlorpyrifos) בשתן, TCPy, בקרב מבוגרים בישראל ב-2011, היו גבוהות מאוד בהשוואה לרמות בקרב מבוגרים בארצות הברית (ריכוז חציוני מתוקנן לקריאטינין [creatinine] היה 2.34 מיקרוגרם/גרם לעומת 0.87 מיקרוגרם/גרם בקרב מבוגרים בארצות הברית בשנים 2009-2010).
- ניתוח תוצרי פירוק של פחמימנים ארומטיים רב-טבעתיים בשתן הצביע על כך שהאוכלוסייה הכללית בישראל חשופה באופן נרחב לחומרים אלה, עם הבדלים ברמות החשיפה ובמקורותיה בין תת-קבוצות אתניות<sup>(8)</sup>.
- רמות ה-DDT בחלב אם בישראל נמוכות מאלה שדווחו במדינות רבות באירופה (תרשים 1), אולם רמות PCDD (polychlorinated dibenzo-p-dioxins), PCDF (polychlorinated dibenzofurans), וביפנילים עתירי כלור (polychlorinated biphenyls - PCBs) שנתגלו במדגם בישראל היו גבוהות מהרמות הבטוחות בחלב אם<sup>(11)</sup>.

ריכוז DDT בחלב אם במדינות אירופה:

נתונים מסקר על חלב אם של ארגון הבריאות העולמי (World Health Organization - WHO) ושל התוכנית הסביבתית של האו"ם (United Nations Environment Programme - UNEP), 2000-2012

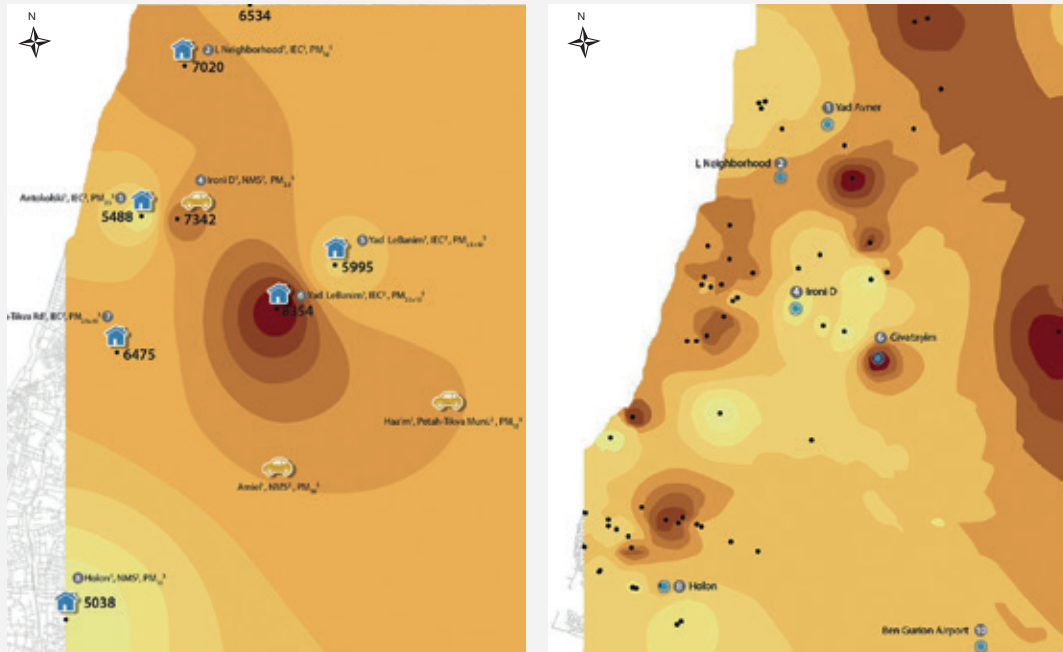


←  
תרשים 1  
מקור: World Health Organization<sup>(12)</sup>

חוקרים מאוניברסיטת תל אביב מיפו את פיזור החומר החלקיקי (particulate matter – PM) במטרופולין תל אביב באמצעות טכניקות של ניטור ביולוגי, והשתמשו לשם כך בדגימות ליחה של מבוגרים שהופנו לביצוע בדיקות רפואיות לבירור תסמינים נשימתיים. החוקרים הסיקו כי בהשוואה לניטור סביבתי, ניטור ביולוגי סיפק מידע רב יותר ואפשר מיפוי של אזורים רחבים יותר (תרשים 2). צוות החוקרים בדק גם חשיפה אישית לחומר חלקיקי זעיר בילדים עם תסמינים נשימתיים<sup>(2)</sup>. נמצא מתאם חיובי בין תכולת החלקיקים הזעירים באדי נשיפה מעובים לתסמינים נשימתיים ודלקת בדרכי הנשימה.

מיפוי זיהום אוויר במטרופולין תל אביב באמצעות ניטור ביולוגי (ימין)  
בהשוואה למיפוי המבוסס על תחנות ניטור קבועות (שמאל)

→  
תרשים 2  
מקור: Lavi et al.,  
2016<sup>(7)</sup>



חוקרים מאוניברסיטת בן-גוריון בנגב מצאו כי אצל נשים בדואיות הרות בדרום הארץ ריכוזי האלומיניום בשתן היו גבוהים יותר בקרב נשים המתגוררות במרחק של עד 10 קילומטרים מאזור התעשייה נאות חובב, או בקרב נשים שדיווחו על שימוש בתנור עצים ובישול על אש פתוחה. נמצא כי החשיפה לאלומיניום קשורה למומים מולדים, ללידות מוקדמות ולמשקל לידה נמוך<sup>(6)</sup>.

מחקר משותף של חוקרים ממשד הבריאות ומהאקדמיה ברשות הפלסטינית ובגרמניה הראה כי רמות תוצרי הפירוק של זרחנים אורגניים בדגימות שתן (סה"כ דימתיל פוספט [dimethyl phosphates]) בקרב נשים הרות פלסטיניות היו נמוכות מהרמות בקרב נשים הרות יהודיות מאזור ירושלים. החוקרים סברו כי הריכוזים הנמוכים של תוצרי פירוק של זרחנים אורגניים בשתן עשויים לנבוע מצריכה נמוכה של פירות וירקות באוכלוסייה הפלסטינית ו/או משימוש מצומצם יותר בחומרי הדברה באוכלוסייה זו<sup>(1)</sup>.

מחקר חלוץ שנערך על-ידי חוקרים מהמרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי וממשד הבריאות בחן את החשיפה לחומרי הדברה ולכימיקלים המשבשים את פעילות המערכת האנדוקרינית (endocrine disrupting chemicals – EDCs)

בקרב טבעונים וצמחונים. המחקר הראה כי טבעונים וצמחונים חשופים יותר לחומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים, עם ירידה מתונה בחשיפה לפתאלטים לעומת האוכלוסייה הכללית בישראל<sup>(3)</sup>. ריכוזים חציוניים מתקננים לקריאטינין של כלל דיאלקיל פוספטים (dialkyl phosphates - DAPs) ושל תוצר הפירוק TCPy הספציפי לכלורפיריפוס היו גבוהים יותר באופן מובהק סטטיסטית בקרב תושבים טבעונים וצמחונים מהריכוזים בקרב כלל האוכלוסייה היהודית בישראל (0.29 מיקרומו/גרם לעומת 0.16 מיקרומו/גרם לדיאלקיל פוספט ו-4.32 מיקרוגרם/גרם לעומת 2.34 מיקרוגרם/גרם עבור TCPy). עם זאת, ריכוזי פתאלטים בעלי משקל מולקולרי גבוה מתקננים לקריאטינין היו ב-20% נמוכים יותר בקרב טבעונים וצמחונים (88 מיקרוגרם/גרם לעומת 111.0 מיקרוגרם/גרם). המחקר הבליט את תרומתם של תזונה ושל אורח חיים לחשיפות למזהמים סביבתיים ברמת הפרט<sup>(10)</sup>.

חוקרים מהמרכז למצוינות בחקלאות, בריאות וסביבה באוניברסיטה העברית בירושלים פיתחו שיטה חדשה לגילוי עקבות של התרופה האנטי-אפילפטית קרבמזפין (carbamazepine) ושל תוצרי הפירוק שלה בדגימות שתן. בעזרת שיטה זו הודגם כי אנשים בריאים הצורכים תוצרת חקלאית שהושקתה בקולחים הפרישו קרבמזפין ואת תוצרי הפירוק שלו בשתן, ואילו אנשים שצרכו תוצרת חקלאית שהושקתה במים שפירים הפרישו כמויות שמתחת לסף הגילוי או כמויות נמוכות יותר במידה ניכרת של קרבמזפין<sup>(9)</sup>.

### מחקרים פעילים

בישראל נערכים כיום כמה מחקרי עוקבות לידה גדולים. לצורך המחקרים נעשה שימוש בסמני חשיפה ביולוגיים, בייחוד סמני חשיפה ביולוגיים המעידים על חשיפה למעכבי בעירה מוברמים (brominated flame retardants - BFRs), ביפנילים עתירי כלור (polychlorinated biphenyls - PCBs), פתאלטים וחומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים. כמה מעוקבות הלידה מקיימות מעקב כדי לבחון השפעות של חשיפות סביבתיות על התפתחות ילדים. מחקרי חלוץ אחדים עבור עוקבות לידה נוספות נמצאים כבר בפיתוח, ומקצתם כבר החלו (לוח 1).

מחקרי עוקבות לידה בישראל העושים שימוש בסמני חשיפה ביולוגיים

עוקבת הלידה	גודל המדגם	מזהמים נמדדים	רקמה או נוזל גוף
המרכז הרפואי אסף הרופא / המרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי	320	מעכבי בעירה מוברמים (brominated flame retardants - BFRs), ביפנילים עתירי כלור (polychlorinated biphenyls - PCBs), פתאלטים (phthalates)	דם ושתן של האם, דם ושתן של האב, דם טבורי, מקונויום, חלב אם
מרכז רפואי בית חולים הדסה	280	חומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים (organophosphate pesticides), פתאלטים (phthalates)	שתן אם ושתן של היילוד
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב / המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה	140	מתכות כבדות	שתן אם
אוניברסיטת בן-גוריון בנגב / המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה (מחקר חלוץ)	130	טרם הוחלט	דם ושתן של האם, דם ושתן של האב, דם טבורי, שליה, מקונויום
עוקבת תאומים, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא	65	פתאלטים (phthalates)	דם ושתן של האם, דם טבורי, שליה
המרכז הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי (מחקר חלוץ)	50	ביספנול A (BPA - bisphenol A), פתאלטים (phthalates)	שתן אם ושתן של היילוד, מקונויום, חלב אם
עוקבת לידה לאחר הפריה חוץ-גופית במכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות (מחקר חלוץ)	30	טרם הוחלט	דם ושתן של האם, דם טבורי ושתן של האב, דם טבורי

←  
לוח 1  
מקור: הקרן  
לבריאות וסביבה

- ♦ מחקרי ניטור ביולוגי נוספים ומחקרים אפידמיולוגיים סביבתיים העושים שימוש בסמנים ביולוגיים להערכת חשיפה:
  - ♦ דגימות שתן מ-200 מבוגרים ומ-100 ילדים נאספו בסקר "מצב בריאות ותזונה לאומי 2015-2016" (רב־מב"ת). יימדדו בהן רמות של קוטינין ותוצרי פירוק של חומרי הדברה מקבוצת הזרחנים האורגניים.
  - ♦ המשרד להגנת הסביבה מממן מחקרי הערכה של חשיפה באמצעות ניטור ביולוגי במסגרת תוכנית הפעולה הלאומית למפרץ חיפה. מזהמים שייבדקו בניטור ביולוגי כוללים מתכות כבדות ותרכובות אורגניות נדיפות כגון בנזן וקסילן.
  - ♦ חוקרי המרכז למצוינות בחקלאות, בריאות וסביבה באוניברסיטה העברית בירושלים בודקים את הקשר בין סמנים ביולוגיים המעידים על חשיפה לחומרי הדברה ובין פוריות הגבר.
  - ♦ חוקרים באוניברסיטה העברית – הדסה ובשירותי בריאות כללית בודקים את הקשר בין סמנים ביולוגיים לחשיפה לעשן טבק סביבתי ולפתאלטים ובין תפקוד נשימתי בקרב ילדים.
  - ♦ חוקרים באוניברסיטה העברית – הדסה משתמשים בסמני חשיפה ביולוגיים למזהמים אורגניים בלתי פריקים בדם כדי לחקור גורמי סיכון ללימפומה שאינה הודג'קין (non-Hodgkin lymphoma) בקרב מבוגרים פלסטינים וישראלים.

## התקדמות מאז 2014

האתגרים העיקריים בדוח "בריאות וסביבה בישראל 2014" בתחום הניטור הביולוגי כללו היעדר הרמוניזציה אזורית או בין־לאומית, היעדר תוכנית ארוכת טווח לניטור ביולוגי בישראל והיעדר מעבדות עם יכולת מוכחת למדידת חשיפה למינונים נמוכים של מזהמים סביבתיים בדגימות ביולוגיות.

חלה התקדמות משמעותית בהצטרפות למאמץ הרמוניזציה אזורי. משרד הבריאות משתתף בפרויקט ניטור ביולוגי אירופי (HBM4EU), מאגד (קונסורציום) של 28 מדינות אירופיות המקדם שימוש בניטור ביולוגי ככלי לקביעת מדיניות ולהערכת סיכונים. תפקידו העיקרי של משרד הבריאות במאגד יהיו בחינת השימוש בסקרי בריאות כפלטפורמה לניטור ביולוגי והשתתפות בפרויקט העוסק בחשיפה לתערובות של כימיקלים – עם מיקוד בחומרי הדברה. במסגרת פרויקט זה ישולבו נתוני הניטור הביולוגי מישראל בפלטפורמת המידע האירופית לניטור כימי.

התקדמות מסוימת חלה בפיתוח יכולת מעבדתית לניטור ביולוגי בישראל. המעבדה הארצית לבריאות הציבור במשרד הבריאות קיבלה בשנת 2017 מענק מהקרן לבריאות וסביבה, כדי לפתח יכולת מעבדתית לניטור ביולוגי.

התקדמות מעטה חלה בפיתוח תוכנית אסטרטגית ארוכת טווח לניטור ביולוגי בישראל.

## אתגרים עיקריים

בשנת 2015-2016 שימש הסקר הלאומי של מצב בריאות ותזונה (רב־מב"ת) פלטפורמה לאיסוף דגימות שתן לניטור ביולוגי. בשימוש בסקר כפלטפורמה לניטור ביולוגי יש יתרונות רבים, אך עד כה ניטור ביולוגי היה חלק נלווה לסקר. כדי למצות את המרב מסקרי מב"ת התקופתיים כפלטפורמה לסקרי ניטור ביולוגי, יש להביא בחשבון את מרכיבי הניטור הביולוגי ולשלבם בשלב מוקדם של תהליך התכנון של הסקר, והניטור הביולוגי עצמו צריך להיות לחלק רשמי של סקרי מב"ת. כדי לקבוע אילו חומרים ייבדקו בניטור הביולוגי, יש להרחיב את תהליך התעדוף הראשוני לכימיקלים לניטור ביולוגי בישראל בעזרת נציגים נוספים – מהאקדמיה, מהממשלה ומהציבור.

בישראל יש שפע של נתוני ניטור ביולוגי, הן ממחקרי עוקבות לידה והן ממחקרים פעילים אחרים בתחום האפידמיולוגיה הסביבתית. יש צורך בפיתוח מסגרת לשימוש בנתונים ממחקרי העוקבה וממחקרים אחרים לצורך הערכת סיכונים וקביעת מדיניות. עד כה לא שולבו בישראל נתוני הניטור הביולוגי בהערכות סיכונים כמותיות של כימיקלים סביבתיים.

מדינות רבות הקימו תוכניות לאומיות לניטור ביולוגי. היעדר תוכנית אסטרטגית רשמית לניטור ביולוגי בישראל אמנם אפשר עד כה גמישות בקביעת יעדים ובמציאת מקורות מימון, וכן שיתוף פעולה עם קהילת החוקרים, אולם תוכנית ממשלתית רשמית תבטיח את הקיימות של הניטור הביולוגי בישראל לטווח ארוך.

## מקורות

- (1) Abdeen, Z., Berman, T., Azmi, K., Abu Scir, R., Agha, H., Ein-Mor, E., ...Calderon-Margalit, R. (2016). Urinary organophosphate metabolite levels in Palestinian pregnant women: Results of the Middle East Regional Cooperation Project. *International Journal of Environmental Health Research*, 23(3), 254–266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26578062#>
- (2) Benor, S., Alcalay, Y., Domany, K. A., Gut, G., Soferman, R., Kivity, S., & Fireman, E. (2015). Ultrafine particle content in exhaled breath condensate in airways of asthmatic children. *Journal of Breath Research*, 9(2). doi: 10.1088/1752-7155/9/2/026001
- (3) Berman, T., Göen, T., Novack, L., Beacher, L., Grinshpan, L., Segev, D., & Tordjman, K. (2016). Urinary concentrations of organophosphate and carbamate pesticides in residents of a vegetarian community. *Environment International*, 96, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.027>
- (4) Berman, T., Goldsmith, R., Levine, H., & Grotto, I. (2016). Human biomonitoring in Israel: Recent results and lessons learned. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(2A), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.008>
- (5) Choi, J., Mørck, T. A., Joas, A., & Knudsen, L. E. (2015). Major national human biomonitoring programs in chemical exposure assessment. *AIMS Environmental Science*, 2(3), 782–802. doi: 10.3934/environsci.2015.3.782
- (6) Karakis, I., Landau, D., Yitshak-Sade, M., Hershkovitz, R., Rotenberg, M., Sarov, B., ...Novack, L. (2015). Exposure to metals and congenital anomalies: A biomonitoring study of pregnant Bedouin-Arab women. *Science of the Total Environment*, 517, 106–112. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.056>
- (7) Lavi, A., Potchter, O., Omer, I., & Fireman, E. (2016). Mapping air pollution by biological monitoring in the metropolitan Tel Aviv area. *International Journal of Environmental Health Research*, 26(3), 346–360. doi: 10.1080/09603123.2015.1111313
- (8) Levine, H., Berman, T., Goldsmith, R., Göen, T., Spungen, J., Novack, L., ...Grotto, I. (2015). Urinary concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in Israeli adults: Demographic and life-style predictors. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(1), 123–131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.09.004>
- (9) Paltiel, O., Fedorova, G., Tadmor, G., Kleinstern, G., Maor, Y., & Chefetz, B. (2016). Human exposure to wastewater-derived pharmaceuticals in fresh produce: A randomized controlled trial focusing on carbamazepine. *Environmental Science and Technology*, 50(8), 4476–4482. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b06256>
- (10) Tordjman, K., Grinshpan, L., Novack, L., Göen, T., Segev, D., Beacher, L., ...Berman, T. (2016). Exposure to endocrine disrupting chemicals among residents of a rural vegetarian/vegan community. *Environment International*, 97, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.018>
- (11) Wasser, J., Berman, T., Lerner-Geva, L., Grotto, I., & Rubin, L. (2015). Biological monitoring of Persistent Organic Pollutants in human milk in Israel. *Chemosphere*, 137, 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.07.038>
- (12) World Health Organization Regional Office for Europe (2015). *Human biomonitoring: Facts and figures*. <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2015/04/ehp-mid-term-review/publications/human-biomonitoring-facts-and-figures> (retrieved September 2017).