



מה ידוע על זיהום סביבתי ותחלואת נשים?

כתיבה: אלה נווה M.P.H
אפידמיולוגית סביבתית



הקואליציה לבריאות הציבור
לגביעת מחלות סביבתיות

פרויקט לקידום מידע במימון קרן היינריך בל, ינואר 2012

HEINRICH BÖLL STIFTUNG
ישראל

רשימת טבלאות
רשימת תרשימים עיקריים
תודות
אינדקס מונחים

מבוא

על זיהום, סביבה ונשים
מדוע נשים הן אוכלוסייה מיוחדת?
הבדלים הורמונליים בין המגדרים בראייה סביבתית
חקר השפעות הסביבה בעולם רב משתני

פרק
ראשון

נשים לוקחות ללב: על הקשר בין זיהום אוויר לתחלואה לבבית ותמותה בקרב נשים
גורמי סיכון סביבתיים: נשים מול גברים
מחקרים אפידמיולוגיים: נשים מול גברים
מחקרים אפידמיולוגיים שכללו נשים בלבד
מחקרי גברים
סיכום הפרק

פרק
שני

על הקשר בין זיהום אוויר וסביבה לבין סרטן מסוג לימפומה שאינה הודג'קין (NHL) אצל נשים
משפחת האורגנו-לוגנים - אורגנו-לורנים
תוצרי לוואי של תהליכים תעשייתיים: דיאוקסינים מוכלרים
תוצרים של תהליכים תעשייתיים: PCB's
חומרי הדברה אורגנו-כלורנים
חשיפה סביבתית/תעסוקתית של נשים לממסים אורגניים
סיכום הפרק

פרק
שלישי

על הקשר בין זיהום אוויר, מגדר וסרטן הריאה
גורמי סיכון תעסוקתיים וסביבתיים
סרטן הריאה אצל נשים
הבדלים בין מגדריים במנגנונים ביולוגיים הקשורים לתחלואה בסרטן הריאה
מחקרים אפידמיולוגיים - חשיפה לזיהום אוויר כללי אצל נשים וסרטן הריאה
מחקרים מעורבים - נשים וגברים: תוצאות מופרדות
מחקרים ספציפיים לנשים
חשיפה לזיהום אוויר מתחבורה וסרטן הריאה
משפחות מזהמים בעייתיים
תרכובות אורגניות נדיפות מסרטנות
חשיפה למתכות
סיכום הפרק

פרק
רביעי

על הקשר האפשרי בין זיהום הסביבה ובין מחלות לב אצל נשים בישראל
מחלות לב בישראל: נתונים וגורמי סיכון כלליים
תמותה ממחלות לב בקרב נשים ישראליות בהשוואה למצב בעולם
מגמות בתמותה ממחלות לב אצל נשים בישראל
התפלגות גאוגרפית של תחלואה לבבית בישראל
גורמי סיכון אפשריים, ובהם סביבה
מחקרים בישראל על הקשר בין זיהום אוויר ובין תחלואת לב בקרב נשים

1-8
1
4
5
8
8

9-23
11
11
13
16
20
23

24
25
26
28
30
31
32
33
35

36-45
36
37
38
37-42
42-43
44-45

1	מערכת הלב וכלי הדם	1
2	הערכה של תרומת התורשה לפי מין בזמני מעקב שנבחרו במחקר	2
3	שכבות העורקים	3
3	השינוי בעובי עורק התרדמה כפונקציה של הקבוצה הנבדקת	4
9	מערכת הלימפה בגוף האישה	5
11	משפחת של תרכובות במשפחת האורגנוהלוגנים	6
14	שינויים של בסיס אחד ב-DNA	7
36	שיעור פטירות ממוצע תלת שנתי ל-100,000 איש בגילאי 1-74, לפי מגדר	8
39	שיעור פטירות ממחלת לב איסכמית בקרב נשים מכמה מדינות, ל-100,000, מתוקנן לגיל	9
39	מגמות בתמותה מכל מחלות הלב, לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, בשנים 1979-2007, שיעורים מתוקננים לגיל ל-100,000	10
39	שיעורי תמותה מאוטם בשריר הלב בקרב יהודים בלבד (מחלת לב איסכמית) לפי נפה, גברים ונשים יחד, יהודים, בשנים 1983-1986	11
39	שיעורי תמותה מאוטם בשריר הלב (מחלת לב איסכמית) לפי נפה, גברים ונשים יהודים, בשנים 1987-1994	12
39	תמותה מכל מחלות הלב, לפי נפה, גברים ונשים יחד, בשנים 1998-2002	13
40	שיעורי תמותה מתוקננים לגיל ממחלות לב בקרב נשים, לפי מחוז וקבוצה אתנית, בשנים 2006-2008	14
40	שיעורי תמותה מתוקננים לגיל ממחלות לב (ל-100,000) איסכמיות בהשוואה לממוצע הארצי של נשים, בשנים 2000-2008 (א) בכל הנפות (ב) בנפות נבחרות	15
46	שיעור ההיארעות של שאתות ממאירות לפי קבוצת אוכלוסייה, גיל ומין (ל-100,000) בגילאי 20-59	16
47	שיעור היארעות סרטן כללי מתוקנן לגיל בקרב נשים, לפי נפה, בהשנים 1984-1999	17
47	שיעור היארעות סרטן כללי מתוקנן לגיל אצל נשים (צד שמאל) לעומת גברים (צד ימין) ביישובים בכל ישראל, בשנים 1997-1998 לפי עשירוני תחלואה	18
48	שיעורי היארעות מתוקננים לגיל בקרב נשים לפי יבשת ובמדינות אחדות באירופה ובעולם	19
49	שיעור מתוקנן לגיל (ASR) של היארעות סרטן מסוג NHL, על פי מגדר בשתי תקופות: בשנים 1970-1998 (יהודיות בלבד), ובשנים 1980-2007 (גם לפי קבוצת אוכלוסייה)	20
49	שיעור היארעות (ל-100,000) של תחלואה בסרטן מסוג NHL בקרב נשים - אוכלוסייה יהודית בשנים 1998-1999	21
49	שיעור היארעות (ל-100,000) של תחלואה בסרטן מסוג NHL בקרב נשים - אוכלוסייה יהודית בשנים 2001-2005	22
50	שיעורי תחלואה בלימפומה שאינה הודג'קין (NHL) מתוקננים לגיל בקרב נשים, על פי נפה (SIR) בשנים 2001-2005	23
53	מגמות בשיעורי המעשנים בישראל בשנים 1980-2009 לפי מגדר וקבוצה אתנית	24
53	שיעור מתוקנן לגיל (ASR) של היארעות סרטן הריאה על פי מגדר וקבוצת אוכלוסייה בשנים 1980-2007	25
54	שיעורי היארעות מתוקננים לגיל לפי יישוב מגורים של חולות חדשות בסרטן הריאה (כל הסוגים) בשנים 1997-1998	26
54	שיעור היארעות (ל-100,000) של תחלואה בסרטן הריאה (כללי) בנשים - אוכלוסייה יהודית בשנים 2001-2005 לפי תקופות	27
55	שיעורי תחלואה בסרטן הריאה מתוקננים לגיל בקרב נשים, על פי נפה (SIR) בשנים 2001-2005 לפי תקופות	28

כל הזכויות שמורות לעמותת "הקואליציה לבריאות הציבור" © ינואר 2012. המשתמש רשאי לעשות רק "שימוש הוגן" בחומר, לפי הכללים הקבועים בדף, וכן לצטט מתוך החומר באופן סביר. אין להעתיק או להפיץ חוברת זו או קטעים ממנה למטרות אחרות בכל דרך שהיא. חל איסור לסלף או לפגום בחומר המוצג בחוברת זו בצורה העלולה לפגוע בכבוד או בשם העמותה או בתוכן המידע. העמותה אינה נושאת באחריות לטעויות או שגיאות במידע המוצג שנעשו תוך שימוש שלא על דעת המחברים וללא ידיעתם. המשתמש לבד יישא באחריות לאופן שבו הוא ישתמש במידע המוצג בשירות. העמותה לא תישא באחריות לכל נזק שנגרם למשתמש או לכל צד ג' כתוצאה ישירה או עקיפה מן השימוש במידע המוצג לעניין סעיף זה. "העמותה" משמע, לרבות עובדים ונציגים של העמותה. אם תתגלה סתירה או אי התאמה בין מידע המתפרסם בשירות לבין מידע המתפרסם בפרסומים רשמיים של מדינת ישראל, יגבר המידע המתפרסם בפרסומים הרשמיים וייחשב לנכון. אין להעתיק או להפיץ תמונה/תמונות או קטעי תמונות מחוברת זו בשום

ברצוני להודות לכל מי שתרמו לקידום עבודה זו ובהם: קרן היינריך בל אשר תרמה בנדיבות להפקת דו"ח זה; גב' ציונה חקלאי וגב' נחמה גולדברגר מתחום מידע במשרד הבריאות; היועצים המדעיים: ד"ר מיכה ברחנא, ד"ר מאיה גוטפריד, פרופ' אלדד דן, ד"ר קרן זיסמן, ד"ר עופרה קלטר ליבוביץ' וכן גם תודה לעובדי משרד הבריאות, על תרומתם: ד"ר ליטל קינן בוקר, פרופ' איתמר גרוטו, ד"ר איזבלה קראקיס, פרופ' תמי שוחט. תודה מיוחדת מובעת לחברת "רפואקס" ולנציגה בישראל, מר ג'קי בן חיים, אשר תרמו בנדיבות את השימוש בתוכנה, ולחברת "ווילי אינטרסיינס", אשר אפשרה שימוש בתמונות מספריה. תודה נתונה גם לגב' אילנה מרחב ולמר אלי דרורי על עזרתם במימוש חוברת זו. תודה מיוחדת מסורה לד"ר ג'ימי קריקון אשר עבודתו לאורך העשור האחרון היוותה השראה לכתיבת חוברת זו. כמו כן אני מודה להנהלת עמותת הקואליציה לבריאות הציבור ולצוות העמותה על תרומתם לכתיבת חוברת זו.

אינדקס מונחים¹

מחקר אקולוגי. מחקר המתאר קשרים בין גורם סיכון אפשרי ובין שכיחות מחלה בקרב אוכלוסיות ללא בירור הקשר אצל אנשים מסוימים. ההשוואה יכולה להיות לזמנים שונים או למיקומים שונים. השוואות אלו הן כלליות, ואינן מאפשרות לשלוט בגורמי סיכון אחרים העשויים להשפיע על התוצאה הנמדדת. על כן קשה להסיק מהן מסקנות נחרצות בנוגע לגורמי תחלואה. עם זה, מחקרים מסוג זה מזהים סוגיות הראויות להמשך מחקר.

מחקר עוקבה. סוג של מחקר אנליטי הבוחן את הקשר בין גורמי סיכון להופעת מחלות בקרב אנשים יחידים ומסוימים המשתתפים במחקר. במחקר נלקחת קבוצת אנשים בריאים, שאינם חולים במחלה הנבחנת, חלקם חשופים לגורם סיכון מסוים וחלקם אינם חשופים לאותו גורם הסיכון (או חשופים פחות), ומתבצע אחריהם מעקב ארוך טווח עד להופעת מחלה אצלם. במקביל נאסף על אודות המשתתפים גם מידע על גורמי סיכון אחרים שהם חשופים להם, כגון עישון, השמנה, מיעוט פעילות ספורטיבית ותזונה לקויה. בתום פרק הזמן שהוקצב למחקר, יחושבו כמדדי קשר: סיכונים, סיכונים יחסיים ועוד. מחקר מסוג זה יכול להוות עדות לקשר סיבתי בין גורם סיכון לבין מחלה, משום שבין השאר החשיפה קדמה למחלה.

מחקר מקרה ביקורת. סוג של מחקר אנליטי הבוחן את הקשר בין חשיפה לגורמי סיכון (בעבר) להופעת מחלות יחסית נדירות בקרב אנשים יחידים ומסוימים המשתתפים במחקר. במחקר נלקחת קבוצת אנשים (חולים או חולות במחלה ספציפית שאותה בוחנים, והם "המקרים") וזו מושווית לקבוצת ביקורת (אנשים שאינם חולים באותה המחלה הספציפית הנבדקת, אך הלקוחים מאותה אוכלוסייה). כעת חוזרים אחורה (בדרך כלל באמצעות שאלונים) ומבררים לאילו גורמי סיכון נחשפו המשתתפים בין בעבודה ובין בסביבה. מתוך כך מחושב אומדן (OR) לסיכון לחלות עקב חשיפות ספציפיות.

סיכון = ההיארעות המצטברת, מספר המקרים החדשים של מחלה שהתפתחו בפרק זמן מוגדר (בדרך כלל תקופת המחקר), מחולק בסך כל האוכלוסייה שהייתה נתונה בסיכון לפתח את המחלה בתקופה הנ"ל. סיכון < 1 מעיד על קשר ישיר בין גורם סיכון לבין תוצאה. סיכון > 1 מלמד שמדובר בגורם שמגן מהמחלה.

סיכון יחסי. מספר המתקבל מחלוקת הסיכון של קבוצה אחת במחקר, בסיכון של קבוצה אחרת במחקר. לדוגמה, הסיכון לחלות בסרטן הריאה אצל מעשנים, חלקי הסיכון לחלות בסרטן הריאה בקרב לא מעשנים. ככל שהמספר המתקבל גדול יותר, עולה החשד שגורם הסיכון הנ"ל חזק יותר בהשפעתו.

שיעור היארעות. קצב הופעת המקרים החדשים: מספר המקרים החדשים של המחלה שאירעו בתקופה כלשהי, מחולק בסך כל הזמן שהאדם היה נתון בסיכון נטו.

שיעור תמותה סגולי למין. מספר הפטירות בקרב נשים, חלקי סך כל אוכלוסיית הנשים. תקנון. נטרול השפעתם של גורמים שהתפלגותם עשויה להשתנות מאוכלוסייה לאוכלוסייה ולהשפיע על הקשר הנבדק.

רווח בר סמך (אפידמיולוגיה). זהו מתחם (אינטרוואל) שהתקבל ממחקר ספציפי על סיכון לחלות במחלה ספציפית במדגם של אוכלוסייה, שממנו אפשר להסיק (בביטחון של 95%) מה יהיה טווח הסיכון לחלות במחלה הספציפית לכלל האוכלוסייה בעקבות אותה חשיפה.

חשיפה סביבתית פסיבית. חשיפה לא רצונית ולא נשלטת לגורמי סיכון בסביבה כגון אוויר מזהם, אוכל שהזדהם בתרכובות כימיות או שרוסס בכימיקלים, מים מזהמים ועוד. אין יכולת לשלוט בה (לשנות את מידת החשיפה לגורמי הסיכון). למשל, אישה האוכלת דג מבלי לדעת מה מקורו ומה תכולת המזהמים בו והיא נחשפת לגורמי סיכון ללא ידיעתה.

התפיסה שתוצג בדו"ח זה עולה בקנה אחד עם ההבנה ההולכת ורווחת שהרפואה כפי שאנו מכירים אותה טעתה כאשר הניחה שגברים ונשים דומים אלה לאלה הן במחלותיהם והן בטיפול בהן. בכתבתה מ-3 במרץ 2011 בעיתון "הארץ", אסתי אהרנוביץ' כותבת שגברים ונשים זקוקים לרפואה נפרדת. מתברר שהידע הרפואי בנוגע לטיפול בנשים מוגבל, מאחר שמחקרי תרופות לא הכלילו נשים בהם. כך גם באשר למחקרים בחיות מעבדה, אשר נעשו ברובם בעכברים זכרים. לפיכך עולה השאלה עד כמה הידע על אודות זיהום הסביבה והשפעותיו על נשים הוא למעשה מוטע ומושפע ממחקר על המין הזכרי, שהרי מחקרים על אודות חשיפות במקומות העבודה התמקדו לרוב בגברים. האם נשים וגברים החשופים לאותם ריכוזי מזהמים בסביבתם יפתחו תחלואה בעוצמה דומה? האם מאפייני המחלה משותפים לשני המינים? אילו מנגנונים ביולוגיים או כימיים יכולים להסביר הבדלים בתחלואת הנשים?

ביקורת על הידע הקיים מובעת גם מהכיוון הטוקסיקולוגי (כלומר חקר השפעת רעלים על אורגניזמים שונים) מאחר שלרוב התמקד חקר השפעות מזהמים בחולדות בוגרות, ולא בעוברים או בחיות צעירות, הוחמצו פרקי זמן חשובים של השפעה. חקר פרקי זמן חשובים אלה היה תורם גם תובנות למחקר על אודות נשים, שרגישות גדולה יותר למזהמים ידועה אצלן בתקופות אלה [1, 2]. נוסף על כך, בחקר חיות מעבדה לא נבדקה ההשפעה על הדורות הבאים של חיות שנחשפו, ולכן גם במקרה זה הוחמצו תובנות חשובות על אודות ההשפעות של חומרים מזהמים על הדורות הבאים (לדברי ד"ר לינדה בירנבאום בזמן ביקור בארץ בפברואר 2011).

המסקנה העולה מסקר הספרות שבדו"ח זה היא שאי אפשר להתעלם עוד מהבדלים בחשיפה ובתחלואה בין המינים, ויש לחקור בנפרד את השפעות זיהום הסביבה על נשים, ובה בעת לצמצם חשיפות סביבתיות המשפיעות על הגוף הנשי.

על זיהום, סביבה ונשים [3]

בשנים האחרונות מתבהרת תמונת השפעתה של הסביבה על האישה ובריאותה. מתברר שתערובות של חומרים באוויר, אשר האישה נחשפת אליהן, יכולות להזיק לה בהתחשב במאפייני התערובות ובריכוז החומרים השונים בהן. בעבר, הידע על אודות נזקים כאלה היה מועט ומצומצם, וידוע רק למדענים באקדמיה, ואילו כיום נערכים בעולם מחקרים רבים, והשיח בנושא עבר לידי גופים ממשלתיים, אזרחיים ובינלאומיים המשקיעים מאמצים כדי לצמצם חשיפות לחומרים מסוכנים הנפלטים לאוויר.

רוב מזהמי האוויר המסוכנים לאדם הם פרי מעשה ידי האדם: פליטות ממפעלי תעשייה, מייצור חשמל, מאמצעי תחבורה, משריפת פסולת לסוגיה, מהסקה ועוד. פליטות אלה מכילות חלקיקים קטנטנים, ויש בהם מזהמים שונים כגון מתכות ותרכובות פחמן. חלק מהמתכות הללו עשויות להועיל לגוף כשהן כלולות במזון (כגון אבץ או ונדיום), אך כאשר הן נשאפות במערכת הנשימה, הן מזיקות עד מאוד. המתכות נכנסות לריאה ופוגעות בה, ומשם ממשיכות אל זרם הדם. חלקן יפגעו במערכת הדם ויזיקו ללב, וחלקן יכולות להתחיל בגוף תהליך סרטני (כגון המתכות ארסן, כרום וקדמיום).

מדוע נשים הן אוכלוסייה מיוחדת? [3]

בבואנו לדון בייחודה של אוכלוסיית הנשים, עלינו להבדיל בין הנשים כמין נבדל - מין נקבה, ובין הנשים כקבוצה. כמין - נשים שונות מבחינה ביולוגית מגברים. גם כקבוצה, נשים מתנהגות באופן שונה מגברים לפי התרבות בסביבתן [3]. במחקרים האפידמיולוגיים שעסקו בקשרי בריאות וסביבה, לרוב לא היה נהוג להתחשב בהבדלי המין לעומקם, בשונה ממחקרים שעיקרם היה תעסוקה [2].

לגוף האישה כמה מאפיינים פיזיולוגיים נבדלים: מערכת הרבייה שלהן שונה מזו של הגברים, ולכן המערכת ההורמונלית ממלאת אצלן תפקידים הקשורים למערכת הרבייה הנשית. כמו כן, מבחינת ה-DNA, לנשים יש כרומוזום X נוסף (ואילו אצל הגברים לצד כרומוזום X יש כרומוזום Y).

תכונות נוספות המייחדות נשים, והקשורות למין, הן גודל גופן, גודל כלי הדם שלהן, גודל ריאותיהן ואופן התפתחותן, והמצב ההורמונלי אצלן. לכל אלה השפעה על אופן מעבר מזהמים מהסביבה אל גופן. תכונות אלה ישפיעו, לדוגמה, על האופן שבו ישקעו חלקיקים מסוג PM2.5 אצלן, או על דרך חדירת גזים מהריאות לדם וספיגתם, כמו גם על רגישות יתר בדרכי הנשימה ובכלי הדם, ומצבי דלקת.



נסביר כמה ממונחי התרשים.

חשיפה.

בכל תרבות פעילות הנשים שונה מפעילות הגברים. למשל, הן מבשלות יותר בתרבויות מסורתיות, או צורכות יותר מוצרי קוסמטיקה והיגיינה או משתמשות יותר בחומרי ניקוי מגברים. הבדל התנהגותי זה משתקף, למשל, בשכיחות גבוהה יותר של מחלות כגון ניקל-דרמטיטיס (בגלל ענידת תכשיטים עם ניקל), ואקזמה בידיים (בגלל חומרי ניקוי). עוד דוגמה: נשים במדינות מתפתחות נחשפות לתהליכי שריפה בבישול בביתן וכך נושמות יותר חלקיקים עדינים. על כן יש אצלן יותר סימפטומים ומחלות נשימה כגון אסתמה, ברונכיטיס כרונית, COPD וסרטן הריאה. שינוי התנהגותי הניב בהתאמה שיפור בתחלואה. פעולות כמו בישול וניקוי משתנות לפי המעמד החברתי, האקלים והתרבות. מכל מקום, ברוב החברות הערכת החשיפה לפי אזור המגורים בדרך כלל משקפת טוב יותר את חשיפות האישה מאשר את חשיפות הגבר.

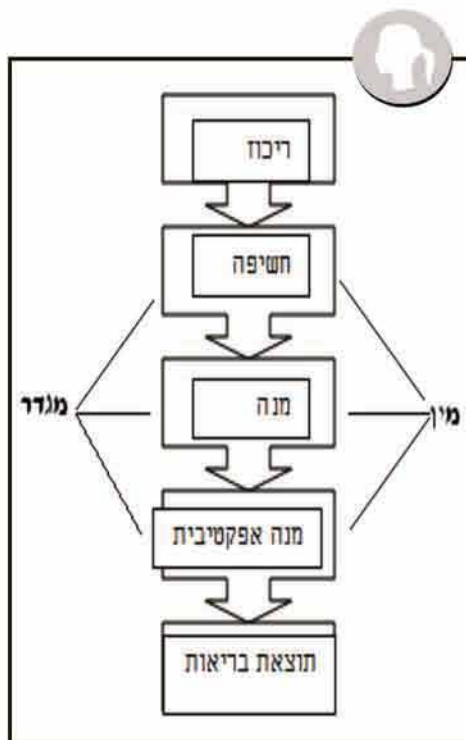
מנה פנימית.

בין נשים לגברים יש הבדלים בספיגה של העור ובתפקודי הריאות. לכן מראש החשיפה שלהם שונה: הבדלי המין פירושם גם קיום איברים נבדלים שיחדרו אליהם חומרים אחרים (לגבר לא יהיה סרטן שחלות, ולאישה לא יהיה סרטן אשכים), וכך גם שונה הבקרה של המערכת ההורמונלית.

הרעילות של כימיקלים משתנה במחזור החיים הנשי לפי תקופות: בעת קבלת הווסת הראשונה, בעת היריון, בעת ייצור חלב ובגיל הבלות. לדוגמה, אצל נשים שרמות הברזל במאגרי הגוף שלהן נמוכות (מצב נפוץ אצל נשים בהיריון ובגיל הפוריות) מצטבר יותר קדמיום במעיים. נוסף על כך, אסטרדיול (אסטרואגן), וטסטוסטרון משפיעים על המעבר של כימיקלים מהסביבה, ועל הצטברותם במוח, בכליות, בכבד ובמעיים. לדוגמה, כליות של נשים עשויות לאצור כספית פי 3 יותר מכליותיהם של גברים.

מנה אפקטיבית ותוצאת בריאות. הבדלים ביולוגיים תלויי מין משפיעים על מהלך המחלה והתקדמותה אחרי חשיפת האיברים. לדוגמה, בקרב אוכלוסייה שהייתה חשופה לאותה רמת ארסן במי השתייה, דווקא לנשים יש יותר סרטן כליות ושלפוחית השתן. ייתכן שריבוי התחלואה בקרב נשים נובע מכך שבהיריון ובהנקה הן ממעטות להפריש החוצה כימיקלים.

במחקר אחר גילו שכלי הדם אצל נשים מושפעים בצורה אחרת מפליטות דיזל (על פי המצב ההורמונלי), וכל אלו הם רק הבדלים פיזיולוגיים, בלי להתחשב בהתנהגויות המיוחדות לנשים, ובאינטראקציה שבין מין למגדר (למשל, אישה בהיריון אשר גם מעשנת, או חשופה למשבשים של המערכת ההורמונלית).



הבדלים הורמונליים בין המגדרים בראייה סביבתית

נקודת תורפה מיוחדת לנשים היא התקשורת ההורמונלית הרבה שמתבצעת בגופן באמצעות אסטרוגן². חלק ממערך תקשורת זה כולל גם קולטנים לאסטרוגן, והם קושרים את ההורמון ומפעילים עקב כך תהליכים של חלוקת תאים כגון ברקמת השד והרחם. ידוע שלקולטנים אלה יש תפקיד בהתפתחות סרטן, כאשר גידולים סרטניים מסוימים (סרטן תלוי אסטרוגן) משגשגים עקב חשיפתם לאסטרוגן. בהקשר הסביבתי עומדת לנשים לרועץ נטיית מזהמים רבים הבאים מבחוץ, ממקורות טבעיים או סינתטיים, לחקות את פעילות האסטרוגן. למשפחה זו של אסטרוגנים חיצוניים (קסנו-אסטרוגנים) שייכים, למשל, אסטרוגנים סינתטיים כגון DDT, PCB's, PBDE's, כמה חומרי הדברה, כמה קוטלי עשבים ומתכות כגון: אלומיניום, אנטימוני, ארסן, בריום, קדמיום, כרום, כרום 2, קובלט, נחושת, עופרת, כספית, ונאדאט, ניקל ובדיל. חומרים בעייתיים נוספים השייכים למשפחה זו הם חומרים הנפלטים למזון ולשתייה ממוצרי פלסטיק או גומי המשמשים לצריכה יומיומית, כגון פתלאתים או ביספנול A. בדו"ח זה נתמקד בעיקר באסטרוגנים חיצוניים סינתטיים (כגון הדיוקסינים ודומיהם ומתכות נבחרות).

חקר השפעות הסביבה בעולם רב-משתני

האפידמיולוגיה הסביבתית הקלאסית בחנה בעבר את השפעת המזהמים על אנשים בלי לבדוק את מאפייניהם האישיים או סינרגיות³ בין חומרים. כיום מקובלת יותר התפיסה של ה"אקספוזום" [4] הבוחנת כיצד כלל חשיפותיו של אדם קשורות למחלתו. בבסיס גישה חדשנית זו מונחת התפיסה ש: (1) אנו נחשפים לכמה מזהמים בסביבה ועל כן ישנה השפעה משולבת כלשהי של כולם על האדם, ולא של כל אחד מהם בנפרד. (2) אנשים נבדלים זה מזה במאפיינים הגנטיים שלהם, כמו גם במאפיינים האפי-גנטיים. (3) הבדלים בסביבתם של האנשים - תזונה נבדלת, אקלים אחר וכו' - ישפיעו גם הם על הסיכון לחלות. בדו"ח זה, העוסק בנשים, אומצה גישה חדשנית זו המתחשבת בשונות גנטית. בדו"ח נסקרו מחקרים על אודות חשיפות ותוצאותיהן, ומחקרים שבדקו כיצד נשיאת מטען גנטי מסוים משנה את סיכון האישה לחלות. דוגמאות להבדלים אלה מובאות בפרקים על אודות סרטן הריאה וסרטן מסוג NHL. יש להניח שבעתיד יגדל בסיס המידע בהקשר זה, ונבין טוב עוד יותר את השפעת החשיפות המשולבות במאפייני הסביבה.

מתוך מגוון המחלות הקיים, נבחרו לחוברת זו דווקא שלושה סוגי מחלות שאינם נחשבים ל"נשיים": סרטן הריאה, לימפומה שאינה הודג'קין (NHL) ומחלות לב. מטרתנו בבחירה זו הייתה להדגיש עד כמה לקתה בחסר התפיסה הקלאסית את השפעת הסביבה על תחלואה נשית. מחלות אלה נעדרות מן השיח הציבורי על השפעות הסביבה על נשים, אך לאחרונה החלו להבין שהבדלים מגדריים משפיעים מאוד גם על כל הכרוך במחלות אלה.



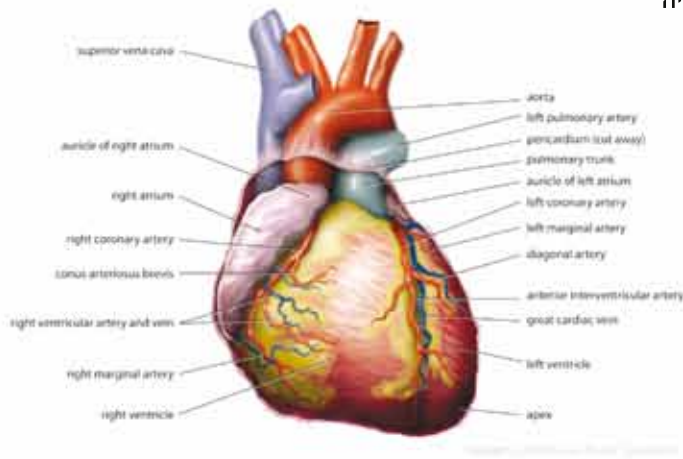
דו"ח זה אינו דן בקבוצה של מחלות "נשיות" כגון סרטן השד, סרטן בלוטת התריס, סרטן הרחם והשחלות, אי פריון, בגרות בטרם עת, מחלות אוטואימוניות ואחרות, שנחקרות בעולם בהרחבה בהקשרים סביבתיים ובהקשרים מגדריים.

הקואליציה לבריאות הציבור מקווה שדו"ח זה יעודד את חקר השפעות הסביבה על כל המחלות בקרב נשים, ובעיקר את אלה הנעדרות מן השיח הסביבתי-בריאותי.

²קבוצת הורמוני מין נקביים המופרשים מן השחלות בכמה רמות (לפי מצב המחזור החודשי).

גם אצל גברים מופרש מעט אסטרוגן מהאשכים, אך בכמויות קטנות יותר.

³כלומר לאפשרות שחשיפה משולבת לכמה חומרים תגביר את הסיכון לחלות או תפחית אותו.



פרק ראשון

נשים לוקחות ללב: על הקשר בין
זיהום אוויר לתחלואה לבבית
ותמותה בנשים

תרשים 1: מערכת הלב וכלי הדם
מקור: אתר Wikimedia Commons

בשנים האחרונות בוסס קשר סיבתי בין חשיפה לזיהום אוויר בטווח הקצר והארוך ובין תחלואה לבבית בקרב שני המינים [1], ומחקרים רבים שעסקו בשאלה זו לרוב איחדו בין שני המינים ולא הפרידו ביניהם, ובכל זאת עולה שאלת המחקר שתסכם פרק זה: האם קיימים הבדלים בין המינים בנושא של תחלואה לבבית ותמותה עקב חשיפה לזיהום אוויר? האם הבדלים שיימצאו (אם יימצאו) אכן מצביעים על הבדלים בין המינים או שמא הם הטיה מחקרית בלבד? (אישה שקרובה לתחנת הניטור, וגבר שעובד במרחק מהתחנה? הבדלים בתזונה ובאורח החיים בין המינים?) תשובות על שאלות אלה חשובות כדי להבין אם תקני איכות האוויר בעולם ובישראל באמת מגנים על בריאותן של נשים או שיש להדק את התקנים במטרה להפחית תחלואה לבבית ותמותת נשים בטרם עת. רוב המחקרים המוצגים בפרק זה בוחנים חלקיקים מסוג PM_{2.5}⁴, מאחר שהוכח שיש להם השפעה חמורה יותר על הבריאות והגברת הסיכון לתחלואה לבבית ולתמותה בהשוואה לחלקיקים גדולים יותר, בשל יכולתם להיכנס עמוק אל תוך הריאות ומשם אל זרם הדם.



גורמי סיכון סביבתיים: נשים מול גברים

בטרם תיסקר הספרות העוסקת בהשפעות זיהום האוויר על נשים עולה השאלה: האם הגורמים למחלת הלב אצל נשים וגברים דומים או שונים אלה מאלה? מחקר עוקבה גדול ששם לו למטרה לענות על שאלה זו היה מחקר תאומים גדול בשוודיה: במחקר זה החוקרים בדקו מה ההסתברות שלתאום או לתאומה החולים במחלת לב יהיו אח או אחות תאומים החולים גם כן באותה מחלת הלב. ואם מת אח ממחלת לב, מה הסיכון של האח התאום למות גם כן. כדי לענות על השאלות הללו, נבדקו 20,966 תאומים שוודיים (זהים ולא זהים)⁵ במשך 36 שנים של מעקב, במטרה לזהות כיצד הגנטיקה, הסביבה והגיל משפיעים על תחלואה לבבית אצלם [2]. ניתוח המשתנים נעשה לפי סוג ה"תאומות" (זהה/לא זהה). בסך הכול אירעו במחקר 4,007 מקרי תמותה. החוקרים השתמשו במודלים סטטיסטיים של קונקורדנטיות⁶, ושל גאמא פראיילטי⁷ כדי להעריך את חלקה של הגנטיקה בגרימת התחלואה לעומת תרומתה של הסביבה, וכן את אופן השפעתו של הגיל.

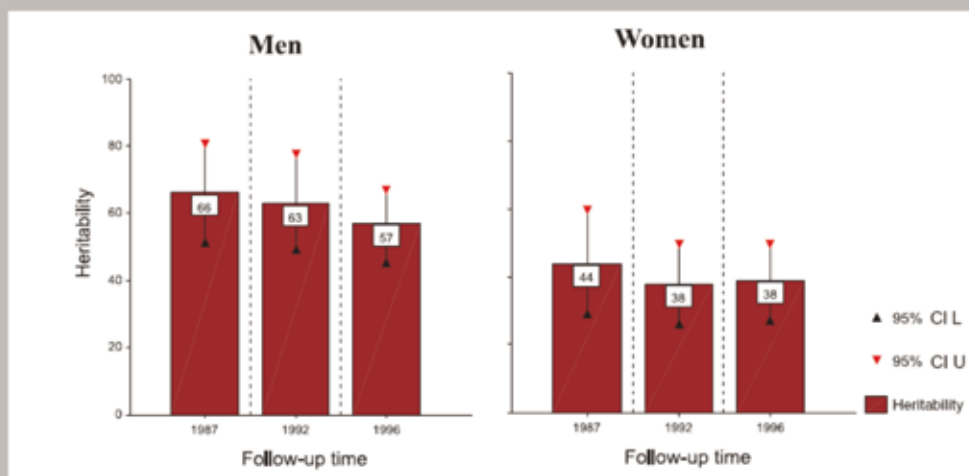
החוקרים גילו כי בהשוואה לגברים, נשים שמתו ממחלות לב (CHD) בשוודיה הושפעו פחות מגורמים גנטיים (כלומר הושפעו יותר מהסביבה המשותפת לשתי התאומות או הנבדלת לכל אחת מהן). מסקנת החוקרים הייתה שתורשה קובעת 57% מהתחלואה אצל גברים תאומים, ואילו אצל נשים רק 38% מהתחלואה נובעת מגורמים גנטיים. מסקנות אלה מרמזות על השפעה חזקה יותר של גורמים סביבתיים אצל נשים. מכל מקום, אצל שני המינים נמצא שהשפעת הגנטיקה המולדת פוחתת במרוצת חייו של אדם.

⁴חלקיקים שקוטרם עד 2.5 מיקרון.

⁵זהים = מונוזיגוטיים, שנוצרו מאותה ביצית מופרית; לא זהים = דיזיגוטיים, מביציות מופרות נבדלות.
⁶קונקורדנטיות - המבחן הסטטיסטי שעונה על שאלת המחקר: מה המתאם בין שני אנשים בנוגע לתכונה מסוימת. הפלט שלו הוא מקדם הקונקורדנטיות. לדוגמה, מה הסיכוי שלתאום חולה לב זהה (חולק 99.9% מהגנים) או לא זהה (חולק 50% מהגנים) יהיה תאום שגם הוא חולה לב? מקדם נמוך מצביע על מתאם נמוך בין התאומים, ומעיד שהסביבה משפיעה יותר מן הגנטיקה.
⁷מודל סטטיסטי הבוחן אם שני משתנים מתנהגים באופן בלתי תלוי זה בזה או שלא.



תרשים 2: הערכה של תרומת התורשה⁸ לפי מין בזמני מעקב שנבחרו במחקר (2)



[Copyright @ [Zdravkovic, A et al, 2002, Journal of Internal Medicine 252:247-254]



MEN

WOMEN

⁸על פי המודל הסטטיסטי המתאים ביותר, מודל AE.

מחקר נוסף התומך בסברה שנשים שונות מבחינה פיזיולוגית מגבירים ועשויות להגיב על חשיפות לסביבה באופן חמור יותר מעמיתיהן הגברים, הוא המחקר על טרשת העורקים בלוס אנג'לס [3].
כידוע, תהליך טרשתי בעורקים עשוי להביא בסופו של דבר לתחלואה לבבית ואף לתמותה ממנה.

במחקר זה נבדק הקשר בין חשיפתם ארוכת הטווח של גברים ונשים לזיהום אוויר מסוג PM2.5 בסביבה, ובין היווצרות תהליך טרשתי בעורקיהם. העורק שנבדק הוא עורק התרדמה⁹. לצורך בחינת הקשר, השתמשו החוקרים במידע מבדיקת CIMT¹⁰ שנעשתה ל-798 אנשים שעמדו להשתתף בשני ניסויים קליניים. הערכה אישית בעניין חשיפתו של כל משתתף לזיהום אוויר בחלקיקים מסוג PM2.5 נעשתה על פי אינטרפולציה מתמטית.

בתום המחקר הופתעו החוקרים לגלות שאכן יש קשר חיובי בין זיהום אוויר לבין היווצרות טרשת עורקים, ולפיכך חשיפה ארוכת טווח מעלה את עובי העורק הנ"ל, ולא זו בלבד אלא שהקשר בין זיהום האוויר לטרשת עורקים חזק יותר אצל נשים, כמו גם אצל לא מעשנים/ות וקשישים (כלומר משתתפים מעל גיל 60).

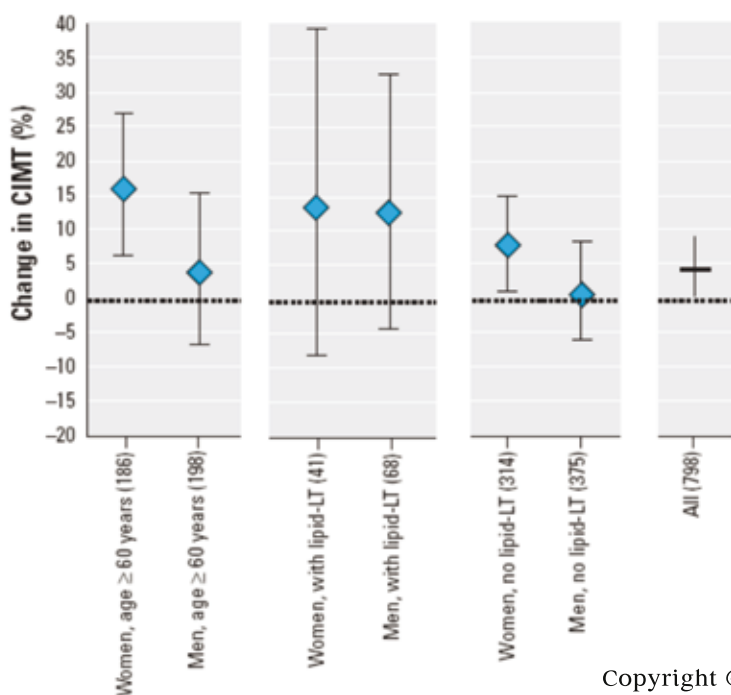
במחקר נמצא כי לאחר תקנון לגיל, עלייה בחשיפה הממושכת¹¹ לחלקיקים הקטנים (PM2.5) ב- $10\mu\text{g}/\text{m}^3$, העלתה את הסיכון אצל כולם לעורק מעובה ב-3.9-4.3% (ראו תרשימים 3-4). לעומת זאת, נמצא שאצל נשים מעל גיל 60 חשיפה זו מעלה את הסיכון לעורק מעובה ב-15.7%. משמעות ממצא זה היא שנשים מבוגרות נתונות בעקבות אותה החשיפה בדיוק בסיכון גבוה פי ארבעה ללקות בטרשת עורקים, שהיא עצמה גורם סיכון למחלת לב ותמותה¹³.

מתרשים 4 אפשר ללמוד שהסיכון לטרשת עורקים גדול יותר אצל נשים מעל גיל 60 בהשוואה לגברים מעל גיל 60; גדול יותר אצל נשים המקבלות טיפול להפחתת שומנים בדם בהשוואה לגברים המקבלים טיפול להפחתת שומנים בדם; וגדול יותר באופן כללי אצל נשים (שאינן מקבלות טיפול להפחתת שומנים בדם בהשוואה לגברים שאינם מקבלים טיפול כזה).

תרשים 4: השינוי בעובי
עורק התרדמה כפונקצי
של הקבוצה הנבדקת

תרשים 3:
שכבות העורקים

* (הערה: האיור נערך מחדש לשם הפשטה).



Copyright @ [Kunzli N. et al, 2005, Environ. Health Perspect, 113:201-206]

⁸ על פי המודל הסטטיסטי המתאים ביותר, מודל AE.

⁹ עורק התרדמה, הקרוי אינטימה-מדיה, הוא אחד משני העורקים הראשיים בצוואר המספקים דם לצוואר ולראש.

¹⁰ בדיקת אולטראסאונד המשמשת כבדיקת סקר, ובה בודקים את בריאות העורק הנ"ל (נבדק עובי המרווח בין שכבת האינטימה לשכבת המדיה) בבריאים, כדי להעריך את מידת הסיכון שלהם ללקות במחלות לב.

¹¹ הכוונה לחשיפה ארוכת טווח

¹² מיקרוגרם למ"ק.

¹³ יש לזכור כי תהליך הטרשת עומד בבסיס הפתוגנזה של מחלת לב ותמותה עקב מחלות לב וכלי דם.



מחקרים אפידמיולוגיים, נשים מול גברים

האם אכן הלב וכלי הדם של הנשים רגישים יותר לחשיפות בסביבתן? האם תחלואה ותמותה מאירוע לבבי אכן מושפעות יותר מהסביבה אצל נשים בהשוואה לגברים? מה מלמדים מחקרים אפידמיולוגיים? בפרק זה מובאת סקירה תוצאות כמה מחקרי עוקבה, אשר בחלקם נעשתה השוואה בין המינים (נשים לעומת גברים) ובחלקם נעשתה השוואה בקרב נשים בלבד - או גברים בלבד - על פי קבוצות גיל:

במחקר עוקבה אמריקני (AHSMOG) שהתקיים בשנים 1976-2000 נבדק הקשר בין חשיפה ארוכת טווח לזיהום אוויר לבין תמותה ממחלת לב כלילית (CHD) [4]. החוקרים עקבו במשך 22 שנה אחר 3,239 מבוגרים לבנים, שאינם מעשנים, חולי לב או סוכרת. המשתתפים נשאלו גם על גורמי סיכון אחרים (עישון פסיבי, תזונה). בהמשך, החוקרים מיצעו את ריכוזי זיהום האוויר שאליהם נחשפו המשתתפים לפי חודשים (בין השאר נבדקו PM₁₀, PM_{2.5}, גופרית דו חמצנית, אוזון, חנקן דו חמצני). בה בעת הם העריכו את חשיפת המשתתפים על סמך נתוני תחנת הניטור שהייתה קרובה לאזור מגוריהם.

במחקר נמצא שאישה שנחשפה לעלייה ממושכת ברמות החלקיקים הקטנים (PM_{2.5}) ב-10 µg/m³ לאחר תקנון רב משתני (ראו להלן), הייתה בעלת סיכון גבוה ב-42% (מובהק) למות מאירוע לבבי (CHD), בהשוואה לאישה שלא נחשפה לעלייה כזו. כשהכלילו במודל סטטיסטי חלקיקים יחד עם המזהם אוזון, גילו שהסיכון למות מאירוע לבבי גדל פי שניים (מובהק). לעומת הנשים, בגברים לא נמצאה תוצאה דומה.

אצל נשים נמצא שהמזהמים הקשורים בסיכון הגבוה ביותר לתמותה הם החלקיקים הקטנים (PM_{2.5}). להלן בטבלה 1 ממצאים רלוונטיים ממחקר זה:

טבלה 1: עלייה בסיכון היחסי לתמותה מאירוע לבבי עקב עלייה ברמות זיהום האוויר הממוצעות ב-10 µg/m³ על פי מזהם ומין, מתוקנן רב משתני* (בסוגריים: רווח סמך 95%) (מקור: טבלה 3, [4])

גברים*	נשים*	נשים אחרי בלות**	
			עלייה ברמת מזהם ב-10 מיקרוגרם
PM _{2.5}	1.42 (1.11-1.81)	1.49 (1.17-1.89)	0.90 (0.71-1.14)
PM ₁₀	1.22 (1.06-1.40)	1.30 (1.08-1.57)	0.94 (0.76-1.16)
PM _{2.5} ואוזון (חשיפה משולבת לשני מזהמים)	1.99 (1.37-2.88)	1.95 (0.52-2.5)	0.91 (0.71-1.14)
PM ₁₀ ואוזון (חשיפה משולבת לשני מזהמים)	1.45 (1.21-1.74)	1.52 (1.37-1.69)	0.96 (0.76-1.16)

* מתוקנן לעישון, השכלה, צריכת בשר, BMI, זמן קלנדרי.

** מודל בי עם הערכת שונות (סנדוויץ')¹⁴ *** תוצאות מובהקות מודגשות.

מחקר עוקבה אחר, אשר ממנו ניתן ללמוד על אודות הבדלים בין גברים לנשים בהקשר זה, הוא מחקר אמריקני שהיווה המשך למחקר "ששת הערים"¹⁵, והתקיים בשנים 1974-1998, ובו נבדק הקשר בין חשיפה ארוכת טווח לזיהום אוויר לבין תמותה כללית ותמותה ממחלות לב [5].

הערכת החשיפה במחקר זה נעשתה על פי שיוך המשתתפים לתחנת הניטור הקרובה לביתם¹⁶. על פי החוקרת, פרופ' פרנסין לאדן (personal communication), כשנעשה ניתוח נפרד לנשים ולגברים עבור מעקב עד שנת 2006, נמצא שכל עלייה של 10 µg/m³ בחשיפה ממושכת לחלקיקים קטנים (PM_{2.5}) הייתה קשורה (לאחר תקנון) בעלייה בתמותה מכל הסיבות של 13% בנשים בהשוואה ל-15% בגברים (מובהק בשניהם). כאשר משווים בין נשים לגברים בתמותה ממחלות לב וכלי דם בלבד, ניכר הבדל לרעת הנשים: לנשים שהיו חשופות לעלייה ממושכת ברמות חלקיקים קטנים (PM_{2.5}) ב-10 µg/m³, היה סיכון גבוה ב-26% (מובהק) למוות ממחלת לב/כלי דם (בהשוואה לנשים שלא היו חשופות לעלייה זו, רווח סמך 1.08-1.47) ואילו אצל גברים עלה הסיכון רק ב-22% (מובהק) בהשוואה לגברים שלא היו חשופים לעלייה זו (רווח סמך 1.07-1.38), הבדל של 4%.

¹⁴ שיטה כללית לחישוב השונות המשותפת בין משתנים.

¹⁵ מחקר ששת הערים הוא מחקר אורך גדול אשר בחן לראשונה את הקשר שבין זיהום אוויר לתמותה.

¹⁶ בשונה מהערכת חשיפה בשיטה של אינטרפולציה, שנחשבת טובה יותר.



במחקר עוקבה אחר (WHI), שכלל רק נשים בריאות אחרי גיל הבלות, והיה בעל מתודולוגיה טובה יותר של צמצום הטיות 17, נמצאה השפעה גדולה יותר של זיהום האוויר: במחקר נבדק הקשר שבין חשיפה לטווח ארוך לזיהום אוויר בחלקיקים לבין היארעות של מחלות לב וכלי דם, וכן לבין סיכון גבוה יותר למות עקב אירוע לבבי ראשון, חסימת כלי דם או שבץ מוחי [6]. במחקר השתתפו 65,893 נשים שהיו בלא מחלות לב בכניסה למחקר, בשונה מנשים או גברים שנכללו במחקרים אחרים (ששת הערים, ACS) ¹⁸. כמו כן נאסף מידע רב על אודות מצבן הרפואי ועל אודות גורמים מבלבלים. כדי שמדד הסיכון שיתקבל לאירוע לבבי ראשון ישקף נכונה רק את השפעת זיהום האוויר, נעשה תיקון לגיל, מוצא, עישון, רמת השכלה, הכנסת משק הבית, BMI, וכן תיקון לחולי סוכרת, יתר לחץ דם או היפר-כולסטרולמיה.

במחקר נמצא שאצל נשים מבוגרות, כל עלייה של $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ בחשיפה הממושכת לחלקיקים קטנים הייתה קשורה (לאחר תיקון רב משתני) בעלייה של 76% בסיכון היחסי למות ממחלת לב כלילית או ממחלה בכלי הדם במוח (בהשוואה לאישה שלא נחשפה לעלייה כזו). ההבדלים הללו בתחלואה ובתמותה נצפו גם כשנבדקו נשים הגרות באותה העיר בדיוק, אך ברמות זיהום אוויר נבדלות.

כמו כן נמצא שאישה שנחשפה לעלייה ממושכת בחלקיקים הקטנים (PM2.5) ב- $10\mu\text{g}/\text{m}^3$, לאחר תיקון רב משתני (ראו להלן), היה לה סיכון גבוה יותר ב-35% ללקות באירוע מוחי, וכן סיכון גבוה יותר ב-83% למות בשל אירוע מוחי (תוצאות מובהקות). תוצאות אלה נצפו בקרב נשים משכילות או בעלות הכנסה גבוהה באותה המידה שהן נצפו אצל מעוטות הכנסה. התוצאה שהתקבלה במחקר זה גבוהה יותר משהוערך בעבר.

טבלה 2: יחסי סיכונים מוערכים (Hazard Ratios) בנוגע לזמן עד לאירוע לב/כלי דם ראשון, או לתמותה עקב עלייה בחשיפה לטווח ארוך בריכוז החלקיקים מסוג PM2.5 ב- $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ (בסוגריים: רווח סמך 95%) (מקור: טבלה 3 [6])

תוצאה	מס' מקרים	הסיכון הכולל
אירוע ראשון בלב או כלי דם:		
כל סוג של אירוע בלב או בכלי דם	1816	1.24 (1.09-1.41)
מחלת לב כלילית	1268	1.21 (1.04-1.42)
מחלה של כלי הדם במוח	600	1.35 (1.08-1.68)
אוטם שריר הלב (התקף לב)	584	1.06 (0.85-1.34)
רה וסקולריזציה של עורקים כליליים	949	1.20 (1.00-1.43)
שבץ	554	1.28 (1.02-1.61)
תמותה ממחלת לב או כלי דם:		
כל מוות ממחלת לב או כלי דם	261	1.76 (1.25-2.47)
תמותה ממחלת לב כלילית	80	2.21 (1.17-4.16)
מחלת כלי דם במוח	122	1.83 (1.11-3.00)

****** התוצאות מתוקננות לגיל, מוצא, השכלה, הכנסה, עישון, לחץ דם, BMI והימצאות מחלות: סוכרת, יתר לחץ דם, היפרכולסטרולמיה. ******* תוצאות מובהקות מודגשות.

¹⁷ החוקרים הפחיתו את ההטיות בסיווג לקבוצת חולות/בריאות בכך שהם בדקו את כל מגוון המסמכים הרלוונטיים למחלה: סיכומי אשפוז וניתוח, תוצאות בדיקות, תעודות פטירה, רישום לאומי של פטירות ועוד. כמו כן השוו החוקרים בין הרכב זיהום האוויר בערים שנבדקו, ותקננו גם להבדלים שהיו בתוך ובין הערים מבחינת רעילות מזרחי האוויר.

¹⁸ מחקר אורך זה של האיגוד האמריקני לסרטן (CPS-II), החל בשנת 1982 וכלל כ-1.2 מיליון איש. מטרתו הייתה לבחון את השפעתם של גורמי סביבה וסגנון חיים על תחלואה בסרטן.

בתגובה על מחקר זה התפרסם מאמר מערכת מטעם מומחה ידוע לחקר זיהום האוויר בעולם [7]. על פי המאמר, לנשים יש פרופיל תחלואה במחלות לב כליליות שונה משל גברים. הוא מצטט את המחקר Women's Ischemia Syndrome Evaluation study שבו הודגם כי לנשים מעל לגיל הבלות יש יותר גורמי סיכון משיש לגברים (סוכרת, השמנה, יתר לחץ דם וחוסר פעילות גופנית). כן צוין במאמר שלנשים יש עורקים קטנים יותר, והם מכילים טרשת עורקים מפוזרת יותר מזו שבגורמי הגברים. עוד נכתב שם שאצל נשים תפקוד כלי הדם הקטנים נוטה/רגיש יותר לפגיעה.

לדברי החוקר, עוד מחקר שמרמז על הבדלים בתמותה בין נשים לגברים הוא סקר הלב באירופה (Euro Heart Survey). שם נמצא שנשים אמנם לוקות פחות בפגם חסימתי קבוע כשבוחנים חולים שבאו לאנגיוגרפיה¹⁹, אך לנשים שרופא הגדיר שיש להן מחלת לב כלילית, יש סיכון גבוה פי שניים בהשוואה לגברים למות בכלל או למות מאוטם שריר הלב. מחקרי עוקבה נוספים ומעניינים בהקשר של נשים וחשיפתן לזיהום אוויר הם שני מחקרי עוקבה גדולים: מחקר האחיות ומחקר המורות.

מחקר האחיות. מחקר אורך זה התחיל בשנת 1976 ובמקור נכללו בו 121,700 נשים, אחיות בבתי חולים, מ-11 מדינות בארה"ב [8]. באחד ממחקרי ההמשך שהתבססו על עוקבה זו נבחרו 66,250 נשים מתוכן נבדק הקשר בין חשיפתן לזיהום אוויר בחלקיקים ובין תחלואה לבבית ותמותה. המעקב אחר האחיות התבצע בשנים 1992-2002. החוקרים העריכו את חשיפת הנשים בעזרת מודלים של זמן-מרחב שכללו ממוצע חודשי של רמות החלקיקים מסוג PM2.5 ושל רמות החלקיקים שגודלם PM2.5-PM10. להלן התוצאות העיקריות, מפורטות בטבלה 3:

טבלה 3: יחסי סיכונים מוערכים (Hazard Ratios) לתחלואה ותמותה ממחלת לב עקב עלייה ברמות זיהום האוויר השנתיות הממוצעות של חלקיקים מסוג PM2.5 ב- $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ (בשנה שקדמה למחלה) לפי מודלים אחדים (מתוקננים וגולמיים) (מקור: עיקרים מטבלה 2 [8])

מודל מרובה מזהמים **	מודלים מתוקננים	מודל גולמי	
	מודל עם מזהם אחד *		
1.29 (1.03-1.62)	1.26 (1.02-1.54)	1.45 (1.19-1.78)	תמותה מכל הסיבות
1.10 (0.76-1.60)	1.11 (0.79-1.55)	1.19 (0.85-1.65)	אירוע לבבי ראשון (CHD)
2.13 (1.07-4.26)	2.02 (1.07-3.78)	2.29 (1.28-4.18)	אירוע לבבי קטלני
0.71 (0.44-1.13)	0.73 (0.48-1.12)	0.76 (0.50-1.15)	אוטם בשריר הלב (MI) שאינו קטלני ⁴

* מודל שרובד לפי גיל ותוקן לאזור מגורים, שנה ועונה.

** מודלים שעברו תקנון רב משתני לגיל, מדינת מגורים, שנה, עונה, עישון, BMI, היסטוריה משפחתית של מחלות לב,

היפר - כולסטרולמיה, סוכרת, יתר לחץ דם, חציון הכנסה, פעילות גופנית ועוד.

*** תוצאות מובהקות מודגשות, להוציא אירוע לא קטלני קודם של אוטם בשריר הלב.

באופן כללי גילו החוקרים שחשיפה ארוכת טווח לחלקיקים מסוג PM2.5 מזיקה יותר מחשיפה לחלקיקים גדולים יותר (שגודלם נע בין PM2.5 ל-PM10). אישה שנחשפה באזור מגוריה לעלייה שנתית בריכוז החלקיקים הקטנים (PM2.5) בממוצע של $10\mu\text{g}/\text{m}^3$, לאחר תקנון רב משתני (ראו לעיל), היה לה סיכון גבוה יותר ב-26% (מובהק) למות מכל הסיבות (על פי מודל עם מזהם אחד) וכן סיכון גבוה פי 2.02 למות בשל אירוע לב קטלני. כאשר החוקרים חילקו את הנשים שנבדקו לקבוצות על פי משתנים שעשויים לבלבל את הקשר בין זיהום אוויר לתחלואה ותמותה, והשוו את הסיכון שלהן ללקות באירוע לבבי או למות מאירוע לבבי, התברר שישנן נשים הנתונות בסיכון גבוה יותר: למשל ההשפעה של החשיפה לזיהום בחלקיקים קטנים על הסיכון למות מסיבה כלשהי ולמות עקב אירוע לבבי הייתה גדולה יותר בקרב נשים לא מעשנות בהשוואה לנשים מעשנות (יש אינטראקציה). לנשים לא מעשנות שנחשפו לאותה החשיפה היה סיכון גבוה יותר ב-45% (בהשוואה ל-26% אצל כלל הנשים) למות מכל הסיבות, וסיכון גבוה פי 4.55 (מובהק) למות מאירוע לבבי קטלני (מתוך מקור 8, טבלה 4).

תוצאות מחקר זה הציגו יחס סיכונים גבוה יותר משנמצא במחקרים קודמים [6]. החוקרים סבורים שההבדל נובע מהערכת חשיפה מדויקת יותר שעשו למשתתפות (הפחתת הטיה עקב סיווג לא נכון).

¹⁹אנגיוגרפיה היא בדיקה שבוחנת את מצב כלי הדם בעזרת קרני רנטגן. במהלך הבדיקה משתמשים בחומר ניגודי כדי לבחון אם קיימת אצל החולה סתימה בעורקים או בוורידים שעלולה לסכן את אספקת הדם הנורמלית.

מחקר המורות בקליפורניה. במחקר ייחודי זה ניסו להתחקות אחר הרכיבים המסוכנים יותר בתוך זיהום האוויר ובהשפעתם על תחלואה ותמותה בקרב נשים. במחקר אותרו 45,000 נשים מעל גיל 30, מורות במקצוען, רובן לבנות (87%), הגרות בסמיכות (מרחק של עד 8 ק"מ) לתחנות ניטור אוויר או בריחוק (עד 30 ק"מ) מהן. החוקרים עקבו אחריהן בשנים 2002-2007, ובדקו את הקשר בין חשיפה ממושכת של נשים לחלקיקים מסוג PM2.5 לרכיביו (פחמן יסודי, פחמן אורגני, סולפאטים, ניטראטים, ברזל, אשלגן, סיליקון ואבץ) ובין תמותה [9]. הערכת החשיפה נעשתה על פי מיצוע חודשי של רמות החלקיקים לאורך שנות המחקר.

החוקרים מצאו קשר בין מסת החלקיקים מסוג PM2.5 ותכולתם ובין תמותה מכל הסיבות, תמותה ממחלות לב-ריאה ותמותה ממחלות לב איסכמיות, וכן בין תמותה ממחלת ריאה וכמה רכיבים בחלקיקים. לדוגמה, בעניין תמותה ממחלות לב-ריאה: עלייה בין רבעונית²⁰ בריכוז של חלקיקים מסוג PM2.5 גרמה לעלייה בתמותה ב-55% (מובהק); עלייה דומה בריכוז תרכובות פחמן אורגני גרמה לעלייה בתמותה ב-80% (מובהק); ועלייה דומה בריכוז של סולפאטים גררה לעלייה בתמותה ב-79% (מובהק). החוקרים גילו בניתוח עוקב של הנתונים שבטווח הארוך, לעלייה בריכוזי הפחמן האורגני והסולפאטים (SO4) היו הקשרים החזקים ביותר עם כל סוגי התמותה שנבדקו. החוקרים הסיקו שרכיבים אשר מקורם בשריפת דלקים פוסיליים (פחם, מזוט, נפט, דיזל וכו'), כמו גם אלה שנובעים מפני כדור הארץ (אבק וכו'), נקשרו בסיכון הגבוה ביותר לתמותה. לדעת החוקרים, הפחתת מזהמים אלה יכולה להועיל רבות לבריאות הציבור.

טבלה 4²¹: הקשר בין חלקיקים מסוג PM2.5 לרכיביהם ובין הסיכון לתמותה (HR) ממגוון סיבות אצל נשים הגרות עד 8 ק"מ מתחנת ניטור, עקב עלייה בין רבעונית של כל רכיב לחוד (מקור: עיקרים מטבלה 4 [9])

תמותה ממחלות לב איסכמיות		תמותה ממחלות לב-ריאה		תמותה מכל הסיבות	
אשלגן	2.59 (3.73 - 1.79)	אשלגן	1.72 (2.11 - 1.40)	אשלגן	1.9 (1.63-2.21)
PM2.5	2.10 (2.97 - 1.49)	פחמן אורגני	1.64 (1.87 - 1.44)	פחמן אורגני	1.7 (1.53-1.87)
פחמן אורגני	2.02 (2.51 - 1.62)	PM2.5	1.58 (1.93 - 1.29)	PM2.5	1.49 (1.28-1.74)
NO3	1.86 (2.65 - 1.31)	SO4	1.54 (1.85 - 1.28)	SO4	1.49 (1.30-1.71)
SO4	1.82 (2.50 - 1.33)	NO3	1.53 (1.88 - 1.24)	NO3	1.4 (1.20-1.65)
ברזל	1.61 (2.20 - 1.17)	סיליקון	1.44 (1.62 - 1.28)	סיליקון	1.36 (1.25-1.49)
סיליקון	1.57 (1.94 - 1.27)	ברזל	1.26 (1.52 - 1.04)	ברזל	1.23 (1.06-1.42)
אבץ	1.29 (1.56 - 1.06)	אבץ	1.18 (1.33 - 1.05)	אבץ	1.16 (1.06-1.27)
פחמן יסודי	1.26 (1.48 - 1.07)	פחמן יסודי	1.11 (1.22 - 1.00)	פחמן יסודי	1.10 (1.03-1.19)

* המודלים תוקנו למשתנים מבלבלים כגון עישון, צריכת אלכוהול, BMI, שומנים בתזונה, סיבים תזונתיים, פעילות גופנית, שימוש ב-HRT, מצב מנופאוזלי, היסטוריה משפחתית של שבץ או אוטם שריר הלב, שימוש בתרופות להורדת לחץ דם ואספירין, הכנסה, השכלה, מוצא, אבטלה ועוד.

**השינוי במרווח הבין רבעוני (במיקרוגרם למ"ק): חלקיקים 6.1 PM2.5, פחמן יסודי 0.16, פחמן אורגני 1.0, סולפאטים, ניטראטים 3.6, ברזל 0.06, אשלגן 0.05, סיליקון 0.05, ואבץ 0.01. לדוגמה, אצל נשים שגרו בקרבת תחנת הניטור, עלייה בין רבעונית (של 6 מיקרוגרם למ"ק) ברמת החלקיקים מסוג PM2.5 העלתה אצלן את הסיכון לתמותה ממחלת לב איסכמית פי 2.1.

²⁰עלייה בין רבעונית היא עלייה בריכוזי החלקיקים בין האחוזון ה-25 (Q1) לאחוזון ה-75 (Q3) בהתפלגות ריכוזיהם, היינו תחום כלל הריכוזים שאינם מוכלים ברבעון התחתון או העליון של ההתפלגות.
²¹הושמטו הסיכונים למות ממחלות נשימה בשל תוצאות לא מובהקות. הנתונים נערכו ומוצגים בסדר יורד של יחס סיכונים מוערך (HR). בצורה זו אפשר להיווכח אילו מרכיבים רלוונטיים לתמותה מסיבות נבחרות על פי סדר חשיבותם.

ההשוואה לגברים מהווה אתגר, מאחר שבמיעוט המחקרים המשותפים לשני המינים נעשתה הפרדה על פי מגדר. יתר על כן, מחקרי עוקבה מעטים התמקדו אך ורק בגברים ובקשר בין חשיפותיהם הסביבתיות לבין תחלואה או תמותה כללית או ממחלות לב. ספורים עוד יותר המחקרים שבהם נעשתה הערכת חשיפה מספקת על פי הסטנדרטים המקובלים בשנים האחרונות.

בהקשר זה שני מחקרי עוקבה ראויים לציון, והם מחקר על אודות גברים העוסקים במקצועות הבריאות (health professionals), אשר נעשה במטרה לבחון את הבדלי המגדר המתוארים לעיל, ומחקר נהגי המשאיות. במחקר שנעשה בקרב גברים העובדים במקצועות הבריאות, נכללו 17,545 גברים ממעמד סוציו-אקונומי בינוני גבוה, והותאמה להם הערכת חשיפה לפי המרחב והזמן, מהסוג שנעשה במחקר האחיות. כמו כן נעשה שימוש באותם מדדי תוצאה [10]. החוקרים גילו שעלייה בין רבעונית בחשיפה הממושכת הממוצעת לחלקיקים הקטנים (PM_{2.5}) ב-4 μg/m³ בשנה שקדמה למחלה או למוות, לאחר תקנון רב משתני, לא נמצאה קשורה לתמותה מכל הסיבות (HR=0.94, לא מובהק) או לתמותה עקב מחלת לב איסכמית (HR=0.99, לא מובהק). אותה התוצאה התקבלה גם בעניין חלקיקים מסוג PM₁₀ ומסוג PM_{2.5}-PM₁₀, וגם לפי מודלים של כמה מזהמים. החוקרים מסכמים שדרוש מחקר נוסף לבירור מדוע קיימים הבדלים בממצאים בין המינים בהקשר זה, כלומר כדי לבחון אם באמת יש הבדל מגדרי או אם אורח החיים של הנבדקים השפיע על התוצאה.

מחקר עוקבה נוסף וחדשני בגברים הוא מחקר "עובדי התובלה" [11]. במחקר זה נבדק הקשר בין חשיפות סביבתיות לזיהום אוויר באזור המגורים, בקרב גברים העובדים בתעשיית הובלת הסחורות, ובין תחלואה ותמותה. במחקר נכללו 53,814 גברים. גדולת המחקר הזה הייתה היכולת לתקן לעיסוק הגבר. גם כאן הותאמו לכל גבר רמות החשיפה האישיות שלו לפי אינטרפולציה מרחבית-גאוגרפית. במחקר זה נמצא שעלייה בין רבעונית בחשיפה הממושכת הממוצעת לחלקיקים הקטנים (PM_{2.5}) ב-4 μg/m³, בשנה שקדמה למחלה או למוות, לאחר תקנון רב משתני, נמצאה קשורה בעלייה צנועה בלבד בתמותה הכללית של גברים (עלייה של 3.9%).

סיכום הפרק

א. מחקרי העוקבה שהובאו לעיל מרמזים על אפשרות השפעה גדולה יותר של זיהום אוויר חלקיקי על הלב וכלי הדם של נשים בהשוואה לגברים. עם זאת, קיימים פערי מידע בתחום: חסרים מחקרי עוקבה ייעודיים לחקר נושא זה שבהם יושוו בנפרד נשים וגברים שילקחו מאותה האוכלוסייה ויבדקו באותה המתודולוגיה, ובהם תיעשה הערכת חשיפה טובה לנשים כגברים. כמו כן חסר מידע נגיש ממחקרים ביוכימיים ספציפיים למגדר, שיבאר מדוע נצפית תגובה נבדלת בין המינים. בשל כך, קשה להבין אם הבדלים שנצפו בין גברים לנשים הם אכן אמיתיים, או שנבעו מגורמים אחרים הקשורים במין והמשפיעים על החשיפה ועל התוצאה, ושלא נמדדו.

ב. המחקרים שהובאו בפרק מלמדים שאישה החשופה לעלייה ברמת זיהום האוויר בחלקיקים נשימים עדינים (PM_{2.5}) נתונה בסיכון מוגבר למות ממחלת לב או כלי דם בטווח שנע בין פי 1.26 ועד פי 2.1 יותר למות מסיבה זו. אצל גברים מחקרים דומים מצאו סיכון נמוך יותר לתמותה ממחלות לב וכלי דם, או שלא מצאו קשר כלל. התוצאה חמורה אף יותר בנוגע לנשים לאחר גיל הבלות, כמו גם לנשים לא מעשנות. מזהמים בעייתיים יותר לנשים היו חלקיקים מסוג PM_{2.5}, פחמן אורגני וסולפאטים (SO₄).

ג. תמיכה בהשערה שההבדל שנצפה הוא אמיתי מתקבלת משילוב כמה מקורות:

(1) מחקרי תאומים ותאומות תומכים בכך שהתחלואה הלבבית בקרב נשים מושפעת יותר מהסביבה מהתחלואה אצל גברים; (2) הפיזיולוגיה של כלי הדם הנשיים ידועה כשונה במעט משל כלי הדם הגבריים: יש להן כלי דם קטנים וצרים יותר, ולכן מועדים יותר להיפגע; (3) במחקר פיזיולוגי על אודות הקשר בין זיהום אוויר להיווצרות תהליך טרשתי אצל אנשים בריאים, נמצא שנשים בגיל הבלות נתונות בסיכון גבוה פי 4 מגברים לפתח תהליך טרשתי בגין אותה עלייה ברמות החשיפה הממושכת לזיהום אוויר בחלקיקים מסוג (PM_{2.5}).

ד. עד שיצטבר מידע נוסף בהקשר זה, יש לנקוט משנה זהירות בפרשנות הממצאים, שכן ייתכן שההבדלים נובעים גם מגורמים כגון תת אבחנה בנשים והטיית סיווג בהערכת החשיפה.

פרק שני

על קשר בין זיהום אוויר וסביבה
לבין סרטן מסוג לימפומה שאינה
הודג'קין (NHL) אצל נשים

האם חשיפות סביבתיות עלולות להיות קשורות בתחלואה אצל נשים? חיים בסביבה מזוהמת (אוויר, מים וקרקע מזוהמים), אכילת מזון מהצומח המכיל שיירי חומרי הדברה, נשימת רחף של ריסוסים מהשדות - כל אלה יכולים להשפיע על בריאותן של נשים? האם אצל נשים התגובה לחשיפה זו שונה מתגובתם הבריאותית של גברים? האם יש נשים המועדות יותר מחברותיהן לחלות בגלל מאפיינים גנטיים אישיים שלהן? - על אלה ועוד ננסה להשיב בפרק זה.

נאמר כבר עתה: הסקירה הספרותית שתיעשה כאן תוכיח לנו כי (1) נמצאו קשרים בין חשיפות סביבתיות ותעסוקתיות של נשים לתחלואה במחלת הסרטן. תשומת לב מיוחדת צריכה להינתן לתרכובות אורגנו-כלורוניות ולממסים מוכלרים. (2) חומרים כאלה עדיין מחלחלים לסביבת נשים, למשל דרך אוויר או מזון מזוהמים, ועל כן מומלץ לאתר חשיפות בסביבה ולצמצמן. (3) קיימים הבדלים בין אישיים (גנטיים) ברגישות לחשיפות סביבתיות, ולפיכך יש נשים רגישות יותר לחשיפה סביבתית. (4) קיימים סוגים של המחלה שהם רגישים יותר לחשיפות בתעסוקה או בסביבה.

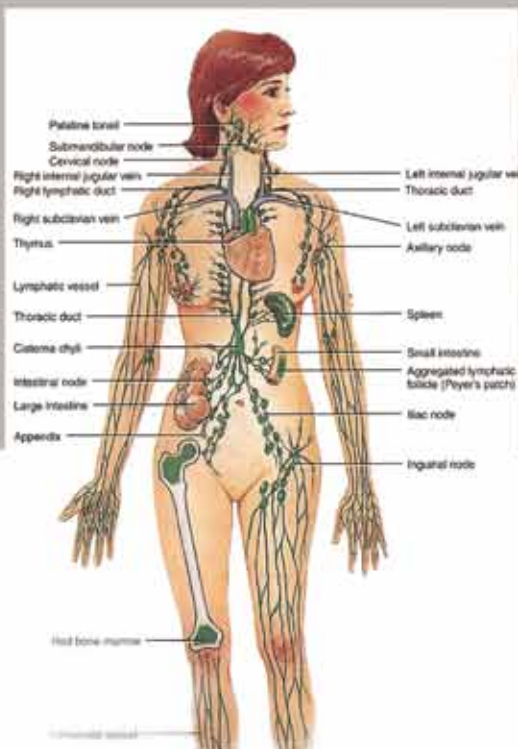
לימפומה שאינה הודג'קין

(Non-Hodgkin Lymphoma - NHL, ולהלן תכונה גם NHL)

היא קבוצת מחלות ממאירות שכיחות של המערכת הלימפטית [1]. המערכת הלימפטית היא רשת של בלוטות לימפה המפוזרות בגוף ומשתתפות ביצירה של תאי מערכת החיסון. בדרך כלל, שכיחותה גבוהה יותר בקרב גברים מאשר בקרב נשים והיא עולה עם הגיל. המחלה פוגעת בעיקר במבוגרים מהעשור השלישי לחיים ועד לשיא במספר החולים בגילאי 70 ומעלה. ידועים מעט גורמי סיכון מוכחים להתפתחות לימפומה, כגון חסר חיסוני כמו פגמים מלידה, מחלות אוטואימוניות, הפרעה לתפקוד מערכת החיסון [2]; זיהום בנגיפים שונים כגון HIV; טיפולים המדכאים את מערכת החיסון. יש מחקרים המצביעים על קיומן של מועדויות (רגישויות) גנטיות משפחתיות, וגם על השפעתן של חשיפות סביבתיות למיני כימיקלים, אך אלה מהווים רק חלק מהגורמים לתחלואה [3].

תרשים 5: מערכת הלימפה בגוף האישה

Introduction to the human body: The Essentials of
Anatomy and Physiology", 5th edition by Tortora
GR., and Grabowski SR, John Wiley & Sons, Inc.
New York 2001. . Reprinted with permission of
"John Wiley & Sons, Inc



בעת האחרונה מחלה זו מעוררת דאגה בעולם בשל העלייה הגוברת במספר החולים בה. מדי שנה מאובחנים 70 אלף חולים חדשים באירופה, בסדר גודל דומה בארצות הברית, וכאלף מקרים חדשים בישראל. בשנת 2010 הוערך כי 30,160 נשים אמריקניות יחלו במחלה. על פניו נראה ששיעור התחלואה גבוה יותר בקרב גברים, ושמחלה זו אינה מצריכה התייחסות מיוחדת לנשים, אך מחקרים מהשנים האחרונות מרמזים על קשר בין סרטן מסוג NHL אצל נשים לבין גורמי סיכון סביבתיים, אשר גם ברמות מזעריות עשויים לשבש תהליכים טבעיים הקורים בגוף, ובהם התקשורת ההורמונלית ופעילות מערכת החיסון, שיבוש שעשוי לזרז מחלה זו. שלא כגברים, שמחקרים רבים מפרטים את הקשר בין חשיפות תעסוקתיות אצלם לבין NHL, ייתכן שחקר התחלואה בקרב נשים טרם הבשיל לבחון סוגיה זו בשל תרומתם של גורמים סביבתיים שהיו בעבר קשים לכימות.

למרות החשד למעורבותם של גורמים בסביבה בהתפתחות מחלת NHL, חקר המחלה מאתגר מאוד מאחר שלמעשה מה שנראה כסימפטום אחד (בלוטות לימפה נפוחות) הוא בעצם קבוצת מחלות שונות מאוד זו מזו בסוג התאים שיצא מכלל שליטה, באגרסיביות המחלה ובמאפייני התחלואה [4].

אתגר נוסף הוא להבין את ההבדל בין נשים לגברים מבחינת חשיפות סביבתיות והשפעתן על המחלה על פי סוגי התחלואה המגוונים הללו. אף שידוע שיש הבדלים בין המינים כשבוחנים אותם לפי סוגי המחלה, עדיין יש אי בהירות בנושא. נוסף על כך ידוע שיש קשר בין המחלה למיקום הגאוגרפי, ויש אזורים שבהם יש צברי תחלואה רבים יותר מסוג אחד. מורכבות זו מאתגרת את החוקרים המנסים להבין את גורמי הסיכון לתחלואה. חומרים העלולים להוות סכנה בסביבה הם, לדוגמה, משפחה של תרכובות בשם אורגנו-הלוגנים²² (וליתר דיוק - אורגנו-כלורנים), ממסים אורגניים מסוימים ומזהמי אוויר מתעשיות ספציפיות הסמוכות לשכונות מגורים [5-7].



אפידמיולוגיה מעשית: האתגר במחקר על קשרי סביבה וסרטן מסוג NHL.

אפידמיולוגיה מעשית: האתגר במחקר על קשרי סביבה וסרטן מסוג NHL. חקר גורמי הסיכון קשה מאחר שכימיקלים החשודים כגורמי סיכון אינם נמדדים באופן שגרתי בדם או בסביבה וגם אופן בדיקתם אינו מספיק להסקת קשר סיבתי. הערכות חשיפה רבות נעשו על סמך הזיכרון, או על פי התפקיד בעבודה (בדרך כלל אצל גברים שנחשפו לחומרי הדברה בעבודתם) ופחות על סמך ניטור בדם או בסביבה לפני פרוץ המחלה. מראש מוגבלת מאוד אפוא הוכחת הקשר הסיבתי בכלל, ובנוגע לנשים בפרט. על כן חקירת התחום דרושה מאוד כחלק מנקיטת מדיניות בריאותית מונעת.

יוצאי דופן בהקשר זה הם הדיאוקסינים: משפחה של חומרים רעילים אלה יכלה להישאר גם היא עלומה אלמלא אירעה תקרית זיהום חמורה ב-Seveso שבאיטליה, שבעקבותיה ניטרו החוקרים דיאוקסינים בדם תושבי אזור התקרית, ועקב זאת יכלו להוכיח 25 שנה לאחר מכן קשר סיבתי בין התקרית לבין עלייה בתחלואה בכמה סוגי סרטן, ובהם NHL.



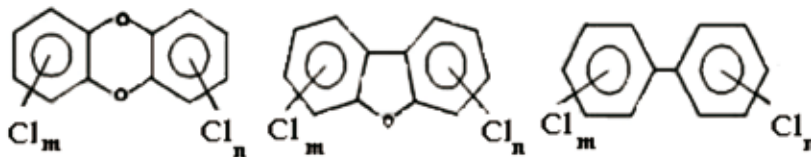
מקור התמונה:
עיתון "Die Welt",
WDR

²² תרכובות פחמן ובהן אטום אחד או יותר מטור ההלוגנים בטבלה המחזורית, שהם כלור, ברום, פלואור יוד.

משפחת האורגנו-הלוגנים - אורגנו-כלורנים:

מדובר במשפחת חומרים הנפלטת לסביבה: (1) כתוצר לוואי לא רצוי של תהליכים תעשייתיים למיניהם²³ (דיאוקסינים מוכלרים), (2) כימיקלים ששימשו לתעשייה ומצאו דרכם לסביבה²⁴ (PCB's) כמה חומרי הדברה סינתטיים, שהאדם השתמש בהם בעבר (DDT, דיאלדרין ואחרים) ומשתמש בחלק מהם גם כיום (הפטאכלור, שעוד משמש למיגור נמלת האש) [8]. בין רבים מהם יש דמיון במבנה הכימי (תרשים 6 להלן). חומרים אלה בעייתיים מכמה סיבות: הם יציבים מאוד (עמידים בפני פירוק) ונשארים במערכות האקולוגיות זמן רב; הם הידרופוביים, כלומר אוהבי שומן, ועל כן מצטברים ברקמות השומן; החשיפה להם עולה בקרב בעלי חיים הממוקמים גבוה במארג המזון. כלל האוכלוסייה יכולה להיחשף אליהם, לדוגמה, באכילת פירות וירקות נגועים, או באכילת מוצרים נגועים מן החי. הם יכולים להיות רעילים גם ברמות נמוכות בחשיפה ממושכת. ייחוד נוסף שלהם הוא היות חלקם תוצרי פעילות תעשייתית של האדם במאה העשרים (כגון PCB's וחומרי הדברה סינתטיים), ועל כן חלקם נחשבים למזהמים "חדשים".

תרשים 6: משפחות של תרכובות במשפחת האורגנו-הלוגנים



משפחת דיאוקסינים	משפחת פוראנים	משפחת PCB's
---------------------	------------------	----------------

תוצרי לוואי של תהליכים תעשייתיים: דיאוקסינים מוכלרים²⁵

על פי הסוכנות הבינלאומית לחקר הסרטן, הדיאוקסין TCDD, שהוא הרעיל ביותר מבין הדיאוקסינים, מסווג כמסרטן ודאי לאדם. במשפחה זו 75 תרכובות כימיות נבדלות ויש בה בין השאר דיאוקסינים מוכלרים נוספים החשודים כמסרטנים, ואחרים שטרם הובררה מידת רעילותם.

סדרת מחקרים עסקה בצרפת בסוגיית ההשפעות הבריאותיות של פליטת רמות גבוהות של דיאוקסינים ממשרפות של פסולת ביתית [7, 9-10]. כידוע, הליך שריפת פסולת המכילה בין השאר גם מוצרי פלסטיק פולט מזהמים ובהם גם דיאוקסינים.

בתחילה זוהה צבר של מקרי תחלואה ב-NHL בקרבת משרפה מקומית [10]. במחקר המשך, שהיה מסוג מקרה ביקורת המבוסס על בדיקת אוכלוסייה כללית, הוכח קשר בין חשיפה סביבתית לרמות שונות של דיאוקסינים ובין תחלואה ב-NHL [11]. בקרב החשופים לרמה הגבוהה ביותר של דיאוקסינים, בהשוואה למי שגרו באזור בעל רמת החשיפה הנמוכה ביותר, היה הסיכון לחלות גבוה פי 2.3 (מובהק). בקטגוריות הביניים לא היה סיכון מוגבר. תוצאות אלה נשמרו גם אחרי תקנון למשתנים סוציו-אקונומיים ברמת בלוק המגורים.

²³ כגון עיבוד מתכות, הלבנת נייר, שריפת פסולת עירונית ורפואית, גזם חקלאי, הכלרת מי שתייה. הם עשויים להיווצר גם בעת ייצור כימיקלים אורגניים ספציפיים, או להשתחרר בעת שריפת דלקים (דיזל) [58].

²⁴ PCB's שימשו בתעשייה כנוזלי קירור וסיכה של שנאים, וכן לבידוד רכיבים אלקטרוניים [59].

²⁵ דיאוקסינים מסוג CDD הם משפחה של 75 כימיקלים המורכבים משתי טבעות פחמן קשורות זו לזו

באטומי חמצן, ובהם משולבים אטומי כלור בכמה וריאציות. רוב החומרים בקבוצה זו רעילים לגוף

האדם, פוגעים במערכת החיסונית ומשבשים את המערכת ההורמונלית. הדיאוקסין הרעיל ביותר הוא

TCDD, המוכר גם בשמו המלא: 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

ניתן לקרוא עוד על אודות הדיאוקסינים בדו"ח שבאתר העמותה: <http://www.phc.org.il/2157>

בצרפת היה לתוצאות מחקר זה הד ציבורי נרחב, והוא הביא לבחינה מעמיקה יותר של שאלת הקשר בין חשיפות סביבתיות לדיאוקסינים ובין סרטן בכלל או מסוג ספציפי.

במחקר אקולוגי גדול שהמשיך את בירור הסוגיה נבדקה שכיחות מקרי סרטן באוכלוסייה כללית שגרה בקרבת משרפות, בארבעה מחוזות בצרפת, בעשור שבין 1990 ל-1999. במחקר, שהתפרסם תחילה בצרפתית בלבד²⁶, נכללו 135,000 מקרי סרטן של גברים ונשים [12]. 3,974 מהם היו מקרים חדשים של NHL 2,147 גברים ו-1,827 נשים. (ראו הגרסה באנגלית) [9]. במחקר מופו כתובות מגוריהם של החולים בסוגי סרטן למיניהם, והוערכה רמת החשיפה שלהם לדיאוקסינים בסביבה על פי מודל פיזור אטמוספרי שסיפק רמות דיאוקסינים צפויות ברמת הקרקע בכל אזורי המגורים. כמו כן נוסדו גורמים מבלבלים (שעשויים להשפיע על התוצאה): צפיפות האוכלוסייה, עיור, מצב סוציו-אקונומי, זיהום אוויר מתחבורה וזיהום תעשייתי.

בהיות המחקר אקולוגי, אין בו התחשבות בגורמים אישיים כגון תעסוקה, עישון, מגורים בעבר ושימוש באלכוהול, וזהו אכן חיסרון. עם זה יש לו כמה יתרונות של ממש (שיובהרו בהמשך).

להפתעת החוקרים, תוצאות מובהקות נמצאו אצל נשים, אך לא אצל שני המינים יחד. התברר במחקר זה שחשיפת האישה במקום מגוריה לרמות גבוהות של דיאוקסינים מעלה את הסיכון שלה לחלות ב-NHL ב-18% (מובהק), בהשוואה לאישה שהייתה חשופה לרמות נמוכות מאוד של דיאוקסינים. לעומת זאת בקרב שני המינים כאחד עלה הסיכון ב-12% בלבד (לא מובהק). גם בנוגע לכלל מחלות הסרטן, נמצאה תוצאה מובהקת רק בקרב נשים, ואישה שנחשפה לרמה גבוהה של דיאוקסינים הייתה בעלת סיכון גבוה ב-6% (מובהק) בהשוואה לאישה שהייתה חשופה לרמה הנמוכה ביותר.

יתרונות המחקר. המחקר התבסס על האוכלוסייה הכללית, ונעשתה בו הערכת חשיפה טובה. כן הייתה לו עוצמה סטטיסטית רבה. עוד יתרון הוא הבדיקה ברמת בלוק המגורים, המפחיתה את הטיית הסיווג, שכן כך אפשר להבדיל בין נשים הגרות בשני אזורים נבדלים באותה העיר. עם זה, ייתכן שחלק מההבדלים בין הנשים לגברים, שהתבררו במחקר, נבע מהבדלים בהרגלים התנהגותיים, סוציו-אקונומיים, מידת החשיפה לוורוסים, מצב של סטרס או גורמים סביבתיים אחרים.

בספרות מוצאים בעקביות קשר בין חשיפה לרמות גבוהות של דיאוקסינים ובין סיכון מוגבר לחלות בסרטן מסוג NHL. עוד מחקר שמחזק קשר זה, ולו יתרונות במדידות של אורגנו-כלורונים בדם, הוא המחקר של ויל ואחרים [7]. במחקר מקרה ביקורת זה אותרו 34 חולים חדשים ב-NHL בין השנים 2003 ו-2005 בשלושה אזורים סמוכים למשרפה בבזנקון (צרפת), רובם נשים (19 נשים). הוצמדו להם 34 ביקורות (ראו לעיל אינדקס מונחים). לנבדקים ניתן שאלון, אך גם בוצעה להם בדיקת דם ובה נבדקו אורגנו-כלורונים רבים (דיאוקסינים, פוראנים, חומרי הדברה, PCB's). במחקר נעשה תקנון לגורמים מבלבלים כגון רמות השומנים בדם. לדאבונו, החוקרים לא הפרידו בין המינים בניתוח התוצאות.

תוצאות מחקר זה היו חד משמעיות. ככל שהיו לנבדק בדם אורגנו-כלורונים רעילים יותר במצטבר²⁷, היה לנבדק/ת סיכון גבוה יותר לחלות ב-NHL. ספציפית, חשיפה לדיאוקסינים רעילים בדם העלתה את הסיכון לחלות ב-12% (מובהק), בהשוואה למי שלא נחשפו לחומר זה. חשיפה לפוראנים העלתה את הסיכון לחלות ב-16% (מובהק). חשיפה ל-PCB's דמויי דיאוקסינים העלתה את הסיכון לחלות ב-4% (גבולי). רוב הכימיקלים ממשפחות אלה נמצאו קשורים במובהק לעלייה בסיכון לחלות ב-NHL.

חקר השפעות הדיאוקסינים אינו מצומצם לקבוצה הצרפתית. גם קבוצות חוקרים במדינות אחרות מצאו השפעות דומות על תחלואה בסרטן מסוג זה [13-15]. לדוגמה, בסבסו (Seveso) שבאיטליה, 15 שנים לאחר תקרית של זיהום חמור בדיאוקסינים, נמצאה בשני המינים עלייה בשכיחות של NHL (סיכון גבוה פי 2.8 לחלות בקרב החשופים) [14]. גם אחרי מעקב של 25 שנים נמצאה תוצאה דומה [13]. מחקר מעניין אחר שמבסס קיום קשר בין חשיפות לאורגנו-כלורונים, ובהם דיאוקסינים, לבין תחלואה ב-NHL יפורט בהמשך [16].

²⁶ אך תורגם לעברית בידי העמותה. המחקר המתורגם המלא נמצא באתר העמותה בקישור: <http://www.phc.org.il/1704>
²⁷ לפי מדד רעילות TEQ של ארגון הבריאות העולמי מ-1998, שמשמעו סך השפעת הרעילות של תערובת של כמה כימיקלים, כלומר צירוף הפוטנציות (המשוקללות) של כל כימיקל כזה בנפרד לסכום אחד [60]. זוג מחובר של טבעות פחמן (פניל), הנושאות עליהן, בכמה וריאציות, אטומי כלור. אלה כימיקלים אורגניים סינתטיים.

תוצרים של תהליכים תעשייתיים: PCB's

משפחה מטרידה נוספת היא משפחת הביפנילים מרובי אטומי כלור²⁸ (PCB's), כימיקלים אורגניים סינתטיים, דומים בחלקם לדיאוקסינים במבנה שלהם, ורעילים במיוחד, ולכן חושדים שיש להם השפעה דומה על בריאות האדם (נזק למערכת העצבים, שיבוש המערכת ההורמונלית, עיכוב הקולטן לפחמימנים אריליים [AhR], וחשד להגברת הסיכון לתחלואה בסרטן בכלל, ומסוג NHL בפרט).

נשאלת השאלה אם יש קשר בין חשיפה סביבתית לחומרים אלה לבין תחלואה מוגברת בסרטן מסוג NHL בקרב נשים. מחקרים מעטים בספרות עוסקים בחשיפות סביבתיות רק של נשים לקבוצת חומרים רעילים אלה. להלן כמה מקורות רלוונטיים, העונים חלקית על שאלה זו:

שני מאמרי סקירה גדולים שבדקו אם יש קשר כללי בין PCB's לבין סיכון מוגבר לחלות ב-NHL מעידים שקשר זה חיובי [17-18]. החוקר אנגל ביסס קביעה זו על מחקרי מקרה ביקורת ומחקרי עוקבה, ובכולם נעשו בדיקות של PCB's בדם או בשומן של הנבדק להערכת החשיפה ברמה האישית (אם כי רק אחרי התגלות המחלה). נמצא סיכון מוגבר לחלות בסרטן הן במחקרי חשיפה לריכוז של כל ה-PCB's והן במחקרים של חשיפה לכימיקלים נפרדים בני משפחה זו. תוצאות אלה עולות בקנה אחד עם מחקרים בקרב בעלי חיים שהוכיחו שחשיפה ל-PCB's מסרטנת. עם זה, מחקרי עובדים (ייתכן שכאן טמון ההבדל ביניהם ובין מחקרים לאוכלוסייה הכללית: נחקרו בהם בעיקר גברים) סיפקו ראיות מוגבלות בלבד על אודות קשר זה.

בהקשר זה נשאלת שוב השאלה בעניין ההבדלים בהשפעת קבוצת חומרים אלה על נשים ועל גברים, אך שאלה זו אינה נענית בקלות במחקר הבינלאומי, אשר לרוב לא נעשתה בו הבדלה כזו. לדוגמה, במחקר גדול מסוג מקרה ביקורת מקונן²⁹, שהתבסס על מחקר עוקבה אמריקני פרוספקטיבי גדול (25,802 איש ואישה), נבחרו מתוך האוכלוסייה הכללית 74 חולים במחלה (נשים וגברים), והותאמו להם 147 ביקורות. החוקרים בדקו אצלם אם יש קשר בין חשיפה לרמות גבוהות של PCB's או DDT, אורגנו-כלורנים אחרים ותוצרי פירוקם בדם (לפני האבחנה כחולים) לבין סיכון מוגבר לחלות בסרטן מסוג [19] NHL החוקרים חילקו את רמות החשיפה בדם לרבעונים, ותקננו לרמת סך כל השומנים בדם. נמצא לאחר תקנון זה שאצל אדם בריא, ככל שעלתה רמת ה-PCB's בדם לפני מחלתו, היה לו (או לה) סיכון גבוה יותר, מובהק, לחלות בסרטן זה (יחס מנה תגובה). התוצאה נצפתה בנשים כמו גם בגברים, בכל קבוצה לחוד.

לחברי קבוצת האנשים שהיו נתונים לחשיפה הגדולה ביותר, היה סיכון גבוה פי 4.5 לחלות במחלה זו בהשוואה לחברי קבוצת האנשים שהיו נתונים לחשיפה הנמוכה. במחקר זה לא נמצאה תוצאה דומה בנוגע ל-DDT.



PCB's

PCB's

²⁸ זוג מחובר של טבעות פחמן (פניל), הנושאות עליהן, בכמה וריאציות, אטומי כלור. אלה כימיקלים אורגניים סינתטיים, בעלי תכונות דומות לדיאוקסינים, שהיו נפוצות בתעשייה במוצרים רבים: בייצור פלסטיק, בייצור כבלים חשמליים, בייצור מוצרי חשמל, בקירור, בשנאים, בסיכה ועוד. הם עמידים מאוד בפני פירוק. חשיפה אליהם אפשרית בשאיפת אדי שריפה של ציוד אלקטרוני ישן, באכילת מזונות מזוהמים, בין השאר דגים הניזונים בקרקעית מקווי מים (כגון קרפיונים), בחשיפה לאדים שמקורם בפסולת אלקטרונית ישנה, במקררים ישנים ועוד. ראו עוד במקור [59].

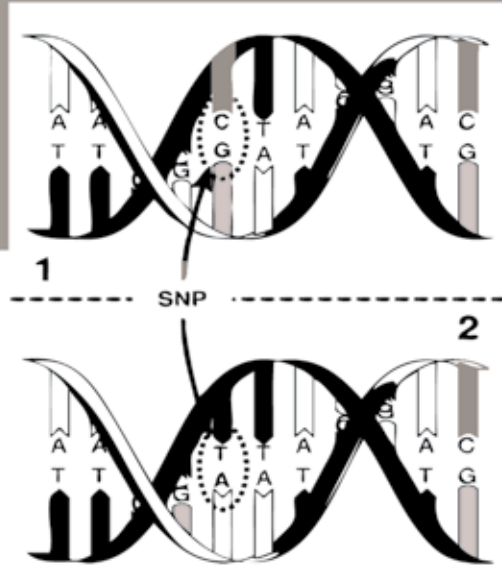
²⁹ כלומר מחקר מקרה ביקורת שמטרתו לברר בקרב משתתפי מחקר עוקבה שחלו, מהם גורמי הסיכון שהיו עשויים לגרום למחלה הנבדקת.

³⁰ 1,1,1-trichloro-2,2'bis (p-chlorophenyl) ethane

אינטראקציות גן-סביבה.

מאחר שמחלה זו מערבת תהליכים דלקתיים, כמו גם את מערכת החיסון, גם תכונות גנטיות מולדות של החשופים משפיעות עד מאוד על הסיכון לחלות, ועל חומרת המחלה. חוקרים שהתייחסו אל כלל החולים כאל קבוצה אחידה, החמיצו את תרומת המועדות הגנטית לשינוי סיכון התחלואה. תרומתה יכולה להביא לידי כך שגבר או אישה חשופים לזיהום עשויים להיות בעלי סיכון גבוה יותר לחלות מאנשים אחרים החשופים לאותה רמת זיהום בדיוק, בשל לקות ספציפית שלו או שלה ביכולת הגוף להתמודד עם מזהם חיצוני זה (בהקשר זה ראו טבלה 5):

התובנה שקיימים הבדלים בין פרטים באוכלוסייה בתגובותיהם לאותה רמת חשיפה היא חיונית להבנת הסיכון שבחשיפות למזהמים בסביבה, גם כשהם מצויים בריכוזים נמוכים.



תרשים 7: שינויים של בסיס אחד ב-DNA

מחקר ייחודי באיכותו שמדגים עיקרון זה, הוא המחקר שיתואר להלן (NCI-SEER). לדאבונו, לא נעשתה בו הפרדה מגדרית, אך תרומתו העקרונית להבנת קשרי סביבה ובריאות לא תסולא בפז.

במחקר זה, שהיה מסוג מקרה ביקורת, התמודדו החוקרים עם שני אתגרים גדולים בחקר השפעתו של מזהם (במקרה זה PCB's) על תחלואה: (1) התחשבות בגורמי סיכון גנטיים אישיים; (2) הערכת חשיפה מדויקת יותר (בדם, בסביבה הביתית) [16].

1. בהקשר הגנטי בדקו החוקרים כיצד שינוי של בסיס אחד בלבד (נוקליאוטיד) בתוך גנים ספציפיים של מערכת החיסון³¹ (נבדקו 36 גנים) המצויים ב-DNA, משפיע על סיכויי מי שנחשף למזהם, לחלות ב-NHL, במקרה של רמת חשיפה לאורגנו-כלורניים הדומה לזו של נבדקים אחרים, בלא השינוי. בין 1998 ל-2000 נבדקו 1,172 חולים ב-(45% NHL מהם נשים) ו-982 ביקורות שהיו כולם בגילאי 20-74 ובלא איידס.

2. הערכת חשיפה סביבתית מדויקת יותר לאורגנו-כלורניים הושגה באמצעות בדיקת חשיפת המשתתפים ל-PCB 180, המנה הרעילה האקוויולנטית (TEQ) ואלפא כלורדאן (חומר הדברה), הן בדמם והן באבק השטיח הביתי.

ממצאי המחקר תומכים בקשר בין חשיפה סביבתית ל-PCB 180 (שנמצא בדם) ובין סיכון גבוה יותר לחלות ב-NHL, ולא זו בלבד אלא שהם גם מלמדים על סינרגיה: בקרב מי שחשופים בדיוק לאותה רמה של מזהם בדם, הגורם שמגדיל עוד יותר את הסיכון לחלות הוא היות האדם נשא של שינוי ספציפי בגנום (ראו טבלה 5). לנשאים של אחת מהחלופות המודגשות יש סיכון מוגבר (מפי 1.5 ועד פי 30) לחלות במחלה בהשוואה לאנשים שנושאים חלופות אחרות וחשופים לאותה רמת מזהם בדם.

אם מתעלמים ממאפיינים גנטיים, מוצאים שכל עלייה של 10% בריכוז ה-PCB 180 בדם (נמדד ב-pg/g lipid) העלתה את הסיכון לחלות ב-NHL פי 8.3 (מובהק) (בהשוואה למי שלא נחשפו לו). אבל כאשר מתחשבים בגנטיקה, מגלים, לדוגמה, שנשא או נשאית של וריאציה ספציפית במיקום מסוים בגן שמקודד ליצירת החלבון אינטרפרון גאמא, הם נושאי סיכון גבוה פי 17 לחלות ב-NHL בעקבות אותה עליית ריכוז של PCB 180, המתוארת לעיל, בדם.

³¹משום שמחלת הלימפומה, המתרחשת במערכת הלימפה, קשורה קשר הדוק למערכת החיסון [2].

טבלה 5: חשיפה ל-PCB180 בדם והסיכון ל-NHL בחלוקה על פי וריאציות³³ [16]

מובהקות	הסיכון ל-NHL* עם כל עלייה של 10% ברמת PCB180 בדם	חלופות	יחס מקרים ביקורות	גנוטיפ SNP
מובהק	16.9 3.8	TT CC או CT	39/46 53/50	IFNG C-1615T (אינטרפרון גאמא)
מובהק לא מובהק	15 0.5	AA GG או AG	46/48 45/45	IL16 3'-UTR, Ex22+871A>G
מובהק לא מובהק	28.9 4.8	TT AA או AT	27/29 64/67	IL8 T -251A
מובהק לא מובהק	9.9 6.6	AG/GG AA	31/28 59/66	IL10 A-1082G

גם נשיאת וריאציות בגנים אחרים (שמקודדים ל-IL-10, IL-8, IL-16), יחד עם עלייה בחשיפה בדם ל-PCB180, הגבירה את הסיכון לחלות ב-NHL. במקרה של הבדל בגן ל-IL8, החלופה הרגישה (באפור) מעלה את הסיכון של החשופים לרמה של פי 29 לחלות עקב החשיפה, בהשוואה למי שלא נחשפו.

susceptibility
Sensitivity

DNA
IFNG C



³² חלבון המופרש ממערכת החיסון ומשמש לתקשורת (ציטוקין) וחשוב לחיסונית מולדת ונרכשת כנגד וירוסים וחיידקים כמו גם לבקרה של גידולים סרטניים. פגמים בגן שממנו נוצר נקשרו למחלות אוטואימוניות ומחלות אוטו-דלקתיות.

³³ SNPs - פולימורפיזם: שוני בין אנשים בתוך רצף לגן בנוקליאוטיד אחד (בסיס אחד) של DNA. הדבר משול להבדל של כתיב באות אחת בין עותק אחד למשנהו בנוגע לאותו הערך (גן) באנציקלופדיה (גנום).

³⁴ כמוקין אינטרלוקין 8 הוא חלבון שמסייע בתיווך תגובה חיסונית מולדת.

חקר השפעת החשיפה לחומרי הדברה על תחלואת נשים ב-NHL. רוב המחקרים היסודיים שעסקו בחומרי הדברה (מחקרי עוקבה, מחקרי מקרה ביקורת), בדקו בעיקר גברים (ראו, למשל [29, 33-35]). בכל אלה נעדרת בדיקת החשיפה הפסיבית של נשות המדברים, אשר לעתים חשופות גם הן לרמות גבוהות של החומר המזהם [36]. בהקשר זה יוצא דופן הוא המחקר שיתואר להלן.

במחקר מקרה ביקורת המבוסס על אוכלוסייה כללית במדינת ניו יורק נבדק הקשר בין חשיפה לחומרי הדברה ובין תחלואה ב-NHL, רק אצל נשים [21]. נכללו במחקר 376 חולות בגילאי 20-79 שאובחנו כמקרים חדשים של NHL בין השנים 1995 ו-1998 כרשום ברישום הסרטן הלאומי, ו-463 נשים שאינן חולות במחלה, לשם ביקורת. הנשים שהשתתפו במחקר מילאו שאלון על אודות חשיפותיהן בעבר לחומרי הדברה במוצרים ביתיים או חקלאיים, ועל אודות תעסוקתן. נוסף על כך החוקרים ראינו אותן טלפונית. רוב המשתתפות היו לבנות, נשואות וילידות המחוזות שנבדקו.

ממצאי המחקר היו אלה: נשים אשר עבדו יותר מעשור בחווה שבה ריססו בחומרי הדברה היו בעלות סיכון כפול (פי 2.12, מובהק) לחלות ב-NHL. שילוב של מידע על אודות החשיפה (עבודה בחווה) עם מידע על אודות חומרי ההדברה שאליהם נחשפה הנחקרת, לפי משך החשיפה, הדגים קשר חיובי ועולה בין החשיפה לתוצאה (קשר של מנה-תגובה, מובהק מאוד). ככל שהאישה הדבירה יותר בעצמה, וככל שהשתמשה יותר פעמים בתכשירי ההדברה, כך גדל הסיכון שלה לחלות (מובהק). הקשר היה ברור יותר אצל נשים שהתחילו להיחשף בין 1950 ל-1970. כמו כן התוצאה הייתה ברורה במיוחד בנוגע לסרטן NHL מהסוג האגרסיבי⁴. באופן ספציפי נמצא קשר גם לחשיפה לכדורים נגד עש.

אפידמיולוגיה מעשית: מחקר זה מהווה דוגמה טובה לטענה שהועלתה בעמ' 11, שכן מדובר במחקר שבו מראש הוגבלה הוכחת קשר סיבתי בין החשיפה למחלה וחיזוקו בקרב נשים. אף שבמחקר נמצא קשר חיובי ומובהק של מנה-תגובה בין חשיפה הולכת וגדלה לחומרי הדברה ובין תחלואה גוברת ב-NHL בקרב נשים, בנקודת הזמן שבה התקיים המחקר אי אפשר לשוב לאחור בזמן ולאתר במדויק את חומרי ההדברה הספציפיים אשר הסבו יותר תחלואה כזאת לנשים. זאת ועוד, סיווג הנשים לפי רמת החשיפה האמיתית שלהן לחומרים אלה אינה קלה. על אלה נוסף קושי לנטרל את השפעתם של גורמים אחרים אשר יכלו להשפיע על הקשר, כגון צריכת מזון המכיל שיירי חומרי הדברה מבחוץ. הדרך להתגבר על כך היא לתכנן מחקר עוקבה ייעודי לבירור קשרים אלה בקרב נשים, אך מחקרים מסוג זה הם יקרים, ובמחקרים שנעשו במתודולוגיה טובה, לא נכללו נשים או נכללו מעט מדי נשים.

על כן שאלה בוערת שמצריכה מענה היא אם ייתכן שנשים הושפעו באופן אחר מגברים בעת שאכלו מזון מרוסס בחומרי הדברה ממשפחה זו, חומרים שהיו בשימוש נרחב בעבר?



קוטלי עשבים ממשפחת האורגנו-כלורנים

כאמור, היעדר מחקרי עוקבה ספציפיים לנשים, העוסקים בסוגיית תוצאות היחשפות לחומרי הדברה, עורר בעיה קשה בהבנת תוצאות חשיפתן. העניין בחקר ההשפעות על נשים גדל כאשר מחקרים בחולדות הצביעו על הבדלים מגדריים בתוצאות חשיפתם ל-TCDD, באופן שבנקבות נגרמו גידולים בכבד ברמות חשיפה נמוכות יותר מאשר אצל זכרים [37].

בניסיון לגשר על פער מידע זה, בדקו חוקרים באמצעות מאגר מידע בינלאומי של IARC⁴², שריכז מידע מ-20 מחקרי עוקבה מעשר מדינות, את הקשר בין חשיפת נשים לחומרי הדברה ממשפחת הכלורו-פנוקסי, אשר היו ידועים כמזהמים בדיאוקסינים, ובין תחלואה כללית בסרטן ותמותה. נאסף מידע על 701 נשים מרישום בינלאומי של עובדות מפעלים ממדינות באירופה ובארצ"ב, שנודע כי נחשפו במהלך עבודתן לחומרי הדברה כלורו-פנוקסיים, כלורופנוליים ודיאוקסינים. החוקרים חקרו את שיעורי התחלואה בסרטן והתמותה אצלן, והשוו אותם לרמה הלאומית. בעוקבה נמצאו בסך הכול 29 מקרי סרטן, והדבר הקשה את הניתוח הסטטיסטי (מיעוט מקרים). בעוד הסיכון של כלל העובדות שנחשפו לכימיקלים אלה לחלות בסרטן לא היה גבוה מהרמה הלאומית (0.96, לא מובהק), דווקא בקבוצה מתוכן, שהוכח שהייתה חשופה לזיהום של דיאוקסין TCDD, בחומרי הדברה הכלורו-פנוקסיים שהן ייצרו (169 נשים), נצפה סרטן בשכיחות רבה בכל האתרים (פי 2.22 [מובהק]), מבוסס על תשעה מקרים). הסיכון הגדול ביותר היה בעשור שלאחר החשיפה. בחמישה מתשעת המקרים המחלה פרצה פחות מחמש שנים אחרי החשיפה הראשונה.

מחקרים גדולים נוספים תומכים בקיום קשר בין חשיפה לקוטלי עשבים שהזדהמו בדיוקסינים ובין סיכון מוגבר לחלות ב-NHL [38-39]. באחד מהם שילבו החוקרים מידע שנאסף ב-36 מחקרי עוקבה קטנים, שאיגדו 21,863 עובדים (נשים וגברים) שנחשפו בעבודה לקוטלי עשבים פנוקסיים (ראו לעיל), כלורופנולים ודיאוקסינים ב-12 מדינות בין השנים 1939 ו-1992 [38]. סך הכול נמצאו שם 34 מקרי תמותה מסרטן מסוג NHL, ועל כן לא היה אפשר להפריד בין המינים בניתוח המשתנים. בקרב החשופים לקוטלי עשבים פנוקסיים מזוהמים בדיאוקסין (24 עובדים), נמצאה תחלואה רבה יותר ב-NHL (פי 1.39, לא מובהק).

במחקר ענק אחר, שנעשה בארה"ב, נכללו מעט מאוד נשים (רק 2.7%, שהן 1,473 נשים), ותוצאותיו לא הופרדו לפי מגדר. מדובר במחקר עובדי חקלאות שנעשה בשתי מדינות בארה"ב (איווה וצפון קרוליינה). זהו מחקר עוקבה פרוספקטיבי מקיף, ובו נבדקו קשרים בין חשיפה סביבתית ותעסוקתית לאחד או יותר מקבוצת חומרי הדברה, ובין סרטן, בין השאר גם [40] NHL. יתרון המחקר הוא בגודלו העצום (יותר מ-50,000 משתתפים) ובכך שאסף נתוני משתנים על גורמים מבלבלים אחרים, כדי שבעתיד יהיה אפשר לנטרל את השפעתם (תקנון). בשני מחקרי משנה שהתפרסמו בעקבותיו, נמצאו קשרים בין חשיפת נשים וגברים (בלא הבחנה) לרמה גבוהה של אטרזין ולכלורפיריפוס ובין סיכונים מוגברים פי 1.61 ופי 1.03 בהתאמה (שניהם לא מובהקים) לחלות ב-NHL [41-42].

באופן כללי, תת סוגים של לימפומה שאינה הודג'קין שנמצאו קשורים בחשיפה לקוטלי עשבים פנוקסיים הם לימפומה B-cell intermediate grade ולימפומה B-cell.

קוטלי חרקים אורגנו-פלורנים

בשל השימוש הביתי הנרחב בתרסיסים וקוטלי חרקים במאה הקודמת ובמאה הנוכחית, החשיפה למזהמים ממשפחה זו הייתה נפוצה בבתים ברחבי העולם, בין השאר בסביבות ביתיות ותעסוקתיות שבהן היו נשים. גם כיום עדיין נפוץ השימוש בתכשירים קוטלי מזיקים, יתושים, חרקים ומרעין בישין אחרים.

כקודמיהם, חלק מקוטלי החרקים ממשפחת האורגנו-כלורנים נמצאו קשורים לתחלואה מסוג NHL, במידה זו או אחרת, ואף נקשרו בסוגים ספציפיים של המחלה כגון לימפומה מסוג low grade, ולימפומה מסוג small lymphocytic (נמצא קשר לחשיפה לקרבמאטים). נזקיהם הכוללים לבריאות ולסביבה הביאו לידי כך שהשימוש בחומרים אלה נאסר בהדרגה במדינות רבות, ובהן ארה"ב, שבה פסק השימוש ברוב החומרים הללו עד סוף שנות השמונים של המאה הקודמת. עם זה, חומרי הדברה ממשפחה זו, כגון לינדאן, עדיין משמשים לטיפול בכינים ובסקוויאס.

בהקשר שלנו נשאלת השאלה כיצד החשיפה לחומרי הדברה מסוג זה (כל אחד בנפרד) משפיעה על תחלואת נשים. במחקרים שהיו משותפים לשני המינים נמצאו התוצאות האלה:



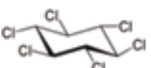
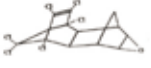
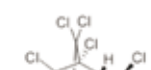
⁴¹סוגי הסרטן מסוג NHL מסווגים לשתי קטגוריות עיקריות: Low Grade-I High Grade. הסוגים הנכללים בקטגוריה הראשונה נחשבים לאגרסיביים, ואילו המסווגים לשנייה אטיים יותר.

⁴²הסוכנות הבינלאומית החוקרת גורמי סיכון לסרטן ומסווגת את מידת רעילותם.

⁴³"The Agricultural Health Study".

⁴⁴כגון דיאלדרין, הפטאכלור, DDT, בטא-הקסא-כלורו-ציקלוהקסאן, לינדאן טוקסאפן.

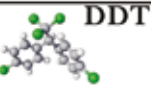
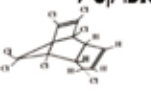
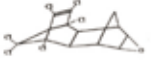
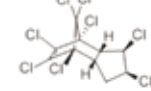
טבלה 6: הסיכון היחסי לחלות ב-NHL אצל שני המינים יחד, עקב חשיפה לרמה גבוהה של קוטלי חרקים - תוצאות ממחקרים אחדים [5,7,44-43]

מקור	העליה בסיכון היחסי לחלות ב-NHL בגברים ונשים יחד	% נשים במחקר	מספר נשים במחקר	חומר הדברה
[7]	עליה בריכוז β -HCH של 10 ננוגרם לגרם שומן גררה עליה של 5% בסיכון (1.00-1.12, מובהק)	56%	38 נשים (מתוך 68 כ"כ)	β -HCH 
[7]	עליה בריכוז DDT של 10 ננוגרם לגרם שומן גררה עליה של 20% בסיכון (1.01-1.45, מובהק)	56%	38 נשים (מתוך 68 כ"כ)	DDT 
[5]	רמת חשיפה בינונית** העלתה את הסיכון פי 1.82 (1.01-3.28, מובהק) רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 3.41 (1.89-6.16, מובהק)	43.4%	285 נשים (מתוך 656 כ"כ)	הפטאכלור אפוקסידי 
[5]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 2.7 (1.58-4.61, מובהק)	43.4%	285 נשים (מתוך 656 כ"כ)	דיאלדרין 
[54]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 1.3 (0.8-2.1, לא מובהק). בחישוב בו התייחסו לעוצמת ומשך החשיפה, נמצא: רמת חשיפה גבוהה העלתה סיכון פי 2.6 (1.1-6.4, מובהק).	2.7%	602 נשים (מתוך 22409 כ"כ)	לינדאן 
[54]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 1.5 (0.9-2.5, לא מובהק)	2.7%	602 נשים (מתוך 22409 כ"כ)	טוקסאפן 
[55]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 1.4 (0.9-2.1, לא מובהק). שילוב של רמת החשיפה הגבוהה ביותר** (3+) טיפולי טרמיטים) ורמת אלפא כלורדאן מעל החציון בשטיח הבית העלתה את הסיכון פי 3.9 (1.3-12, מובהק)	47%	1114 נשים (מתוך 2378 כ"כ)	אלפא כלורדאן 

* התוצאות לאחר תקנון למשתנים שונים, כל מחקר ומשתניו.
** בהשוואה לרמת החשיפה הנמוכה ביותר

¹מחקרים נוספים שתמכו בקשר זה: מחקר מקרה ביקורת משותף לשני המינים [59], מחקר ספציפי לגברים [60] ובנוסף, לינדאן הוכח כגורם לאברציות כרומוזומליות במעבדה [54]

טבלה 6: הסיכון היחסי לחלות ב-NHL אצל שני המינים יחד, עקב חשיפה לרמה גבוהה של קוטלי חרקים - תוצאות ממחקרים אחדים [5,7,44-43]

מקור	העליה בסיכון היחסי לחלות ב-NHL בגברים ונשים יחד	% נשים במחקר	מספר נשים במחקר	חומר הדברה
[7]	עליה בריכוז β -HCH של 10 ננוגרם לגרם שומן גררה עליה של 5% בסיכון (1.00-1.12, מובהק)	56%	38 נשים (מתוך 68 כ"כ)	β-HCH 
[7]	עליה בריכוז DDT של 10 ננוגרם לגרם שומן גררה עליה של 20% בסיכון (1.01-1.45, מובהק)	56%	38 נשים (מתוך 68 כ"כ)	DDT 
[5]	רמת חשיפה בינונית** העלתה את הסיכון פי 1.82 (1.01-3.28, מובהק) רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 3.41 (1.89-6.16, מובהק)	43.4%	285 נשים (מתוך 656 כ"כ)	הפטאכלור אפוקסידי 
[5]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 2.7 (1.58-4.61, מובהק)	43.4%	285 נשים (מתוך 656 כ"כ)	דיאלדרין 
[54]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 1.3 (0.8-2.1, לא מובהק). בחישוב בו התייחסו לעוצמת ומשך החשיפה, נמצא: רמת חשיפה גבוהה העלתה סיכון פי 2.6 (1.1-6.4, מובהק).	2.7%	602 נשים (מתוך 22409 כ"כ)	לינדאן 
[54]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 1.5 (0.9-2.5, לא מובהק)	2.7%	602 נשים (מתוך 22409 כ"כ)	טוקסאפן 
[55]	רמת חשיפה גבוהה** העלתה את הסיכון פי 1.4 (0.9-2.1, לא מובהק). שילוב של רמת החשיפה הגבוהה ביותר** (3+) טיפולי טרמיטים) ורמת אלפא כלורדאן מעל החציון בשטיח הבית העלתה את הסיכון פי 3.9 (1.3-12, מובהק)	47%	1114 נשים (מתוך 2378 כ"כ)	אלפא כלורדאן 

* התוצאות לאחר תקנון למשתנים שונים, כל מחקר ומשתניו.
** בהשוואה לרמת החשיפה הנמוכה ביותר

¹מחקרים נוספים שתמכו בקשר זה: מחקר מקרה ביקורת משותף לשני המינים [59], מחקר ספציפי לגברים [60] ובנוסף, לינדאן הוכח כגורם לאברציות כרומוזומליות במעבדה [54]

פירוט המקורות

מחקר [7] הוא מחקר מקרה ביקורת, ובו אותרו 34 חולים חדשים ב-NHL בין השנים 2003 ו-2005 בקרב תושבי שלושה אזורים סמוכים למשרפה בבזנקון (צרפת). רוב החולים היו נשים (19 נשים). הוצמדו למחקר 34 אנשים שאינם חולים (ביקורות⁴⁵, בהם 19 נשים). לנבדקים ניתן שאלון, אך גם בוצעה בדיקת דם ובה נבדקו גם חומרי הדברה בדם. במחקר נעשה תקנון לגורמים מבלבלים כגון רמות השומנים בדם. החוקרים לא הפרידו בין המינים בנייתוח התוצאות.

מחקר [5] הוא מחקר מקרה ביקורת לבחינת הקשר בין חשיפה לחומרי הדברה ובין מחלת ה-NHL. החוקרים השתמשו במידע שנאסף בין השנים 1969 ו-1983 ב-EPA בסקר רקמות שומניות בבני אדם. במאגר זה נדגם שומן מגופות ומחולים שנותחו, ונבדקו בו שיירים של חומרי הדברה אורגנו-כלורניים. במאגר זה 173 חולים ב-NHL, והותאמו להם 481 ביקורות לפי גיל, מין, מוצא ואזור מגורים. מגבלת המחקר: הדגימות נעשו אחרי האבחנה, וגם על גופות, ולכן לא היה אפשר לברר מאפיינים אחרים של הנבדקים כגון עיסוק, תזונה ועוד.

מחקר [43] הוא מחקר עוקבה בקרב עובדי חקלאות (ראו לעיל עמ' 18). התוצאות הן לאחר תקנון למשתנים רבים העשויים לבלבל את הקשר, וכן נבדקו שיעורי היארעות, כך שצומצמה הטיית בחירה. עם זה, מגבלתו היא שאת שאלון המחקר מילאו פחות ממחצית המשתתפים.

מחקר [44] הוא מחקר מקרה ביקורת המבוסס על אוכלוסייה בארה"ב - באיווה, לוס אנג'לס, דטרויט, וסיאטל - בין השנים 1998 ו-2000. נכללו בו חולי NHL בני 20-74, וביקורות אשר נבחרו באקראי

בצד המחקרים שתמכו בקיום קשר בין החשיפה לתחלואה, ישנם כמה מחקרים אשר בהם לא נמצא קשר בין החשיפה לאורגנו-הלוגנים לתחלואה ב-NHL. להלן יפורטו כמה מהעיקריים שבהם:

א. מחקר האחיות. במחקר זה, מסוג מקרה ביקורת מקונן, אשר התבסס על המידע ממחקר האחיות (ראו לעיל פרק ראשון, עמ' 5-6), נבדקו 145 נשים שלקו במחלה, והותאמו להן 290 ביקורות. כאשר נבדק הקשר שבין חשיפה (הניכרת בדם)

ל-p,p-DDT (תוצר של פירוק DDT), ו-PCB's לבין שיעורי התחלואה ב-NHL, לא מצאו החוקרים קשר עקיב בין החשיפה המתוארת לעלייה בסיכון לחלות ב-NHL [45].

ב. מחקר נוסף שמצא תוצאה שלילית בהקשר של אלפא כלורדאן, הוא מחקר NCI-SEER (ראו לעיל עמ' 15) [16]. מסקנת החוקרים הייתה שלא נמצא קשר מספק בין אלפא כלורדאן לבין תחלואה ב-NHL בשני המינים יחד.

ג. מחקר של עובדות חווה בשוודיה. במחקר זה נבדקו 50,682 נשים שזוהו בשנת 1970 על פי סקר לאומי כעובדות חווה בשוודיה. התבצע מעקב אחריהן בין השנים 1971 ו-1987, ונבדקה תחלואה שלהן בסרטן, או תמותה ממנו, לפי רישום הסרטן הלאומי. במחקר חושב שיעור היארעות תחלואת סרטן מתוקן (SIR, מספר מקרים צפוי אל מול מצוי). אצל נשים אלה, שעבדו בחוות חקלאיות בשוודיה, נמצאו שיעורי תחלואה ב-NHL נמוכים יותר ב-22% מהממוצע הלאומי [46]. מחקר זה לקה בחסרונות רבים: לא בוצעה בו הערכת חשיפה אישית. גם לא נאסף מידע על משתנים מבלבלים אחרים (כגון עישון, צריכת אלכוהול, טיב התזונה, פעילות גופנית).

⁴⁵בהקשר זה ראו אינדקס מונחים בתחילת החוברת.



חשיפה סביבתית/תעסוקתית של נשים לממסים אורגניים

ממסים אורגניים הם תרכובות המכילות פחמן, וביכולתן להמס חומר אחד או יותר. החשיפה לממסים נפוצה יותר בעבודה, אך נפוצה לא פחות גם בפעילויות הסביבתיות היומיומיות. בעבודה אפשר להיחשף לממסים אורגניים בנשימה ובמגע עם צבעים, לקות, דבקים, חומרי ניקוי, ניקוי יבש, ובתהליכי ייצור כימיים של צבעים, פולימרים, פלסטיק, טקסטיל, דיו, תכשירים חקלאיים ותרופות. כמו כן אפשר להיחשף להם בעבודה במעבדות כימיות וביו-רפואיות.

גם מחוץ לבית ובסביבה הביתית תיתכן חשיפה לממסים, בגלל נידוף של ממסים לאוויר ממתקני תעשייה פטרוכימיים, מבתי זיקוק, מאחסון דלקים, מתהליכי ייצור, מחומרי ניקוי ביתיים ועוד.

קשרים בין חשיפה לממסים אורגניים לבין סיכון מוגבר לחלות ב-NHL מוכרים מן הספרות [47-48]. אצל גברים שנחשפו בעבודתם לממסים אורגניים, נמצא קשר בין חשיפה זו לשכיחות גבוהה של חסרים כרומוזומליים קלונאליים⁴⁶. תעשיות שהתבררו כבעייתיות יותר, ובהן עסקו בעבר בעיקר גברים, היו למשל: ייצור גומי, צבעים ומוצרי פלסטיק; תעשיית התעופה; ניקוי יבש; זיקוק נפט; סלילת כבישים.



כיום, כשייטת ויותר נשים נכנסות למעגל התעסוקה ונחשפות כמו הגברים לממסים אורגניים, חשוב להבין מה השפעות החשיפה עליהן. כמו כן חשוב לזהות ממסים מסוכנים יותר להן, לצורכי מניעה. האם חשיפה לממסים בסביבה תעלה את הסיכון לתחלואה בקרב נשים ב-NHL גם כן? (בגברים שגרו בסמיכות לתעשייה כבדה נמצאו צברי תחלואה [47-49]).

מקור התמונה: © US Geological Surevey

להלן מחקרים שבדקו את הקשר בין חשיפה תעסוקתית/סביבתית לממסים אורגניים ובין תחלואה ב-NHL בקרב נשים בלבד:

במחקר מסוג מקרה ביקורת שנערך במדינת ניו יורק, נבדקו 376 נשים חולות ב-NHL בהשוואה ל-463 ביקורות מהאוכלוסייה הכללית [49]. החוקרים מצאו קשר בין חשיפה תעסוקתית של האישה לממסים לפני 1970 לבין סיכון גבוה יותר (פי 1.87) לחלות ב-NHL. תצפית זו נראתה בעיקר במקרי לימפומה של תאי B⁴⁷ (פי 1.52) ובמקרי low grade Lymphoma⁴⁸ (פי 2.2).

במחקר אחר בארה"ב (קונטיקט א'), המבוסס על האוכלוסייה במדינה שבה נמצאה שכיחות גבוהה של מקרים חדשים של תחלואת NHL בקרב נשים, נבדק הקשר בין חשיפה לממסים לבין תחלואה זו אצלן. נבחרו 601 נשים שחלו ב-NHL בין השנים 1996 ו-2000, והותאמו להן 717 ביקורות [50]. נמצא שנשים שהיו חשופות לממסים עם כלור⁴⁹, היה להן סיכון גבוה ב-40% (מובהק) לחלות ב-NHL. ספציפית, חשיפה לממס פחמן ארבע-כלורי (CCl₄) העלתה את הסיכון לחלות פי 2.3 (מובהק). חשיפה תעסוקתית לכלל הממסים, בלא חלוקה לסוגים, נמצאה קשורה באופן גבולי לעלייה של 30% בסיכון לחלות ב-NHL. גם לרמת החשיפה הייתה השפעה כצפוי. לנשים שהיו חשופות לממסים ברמות בינוניות עד גבוהות היה בממוצע סיכון גבוה ב-50% (מובהק) לחלות ב-NHL. עוד ממס שנמצא בעייתי (גבולי) היה פורמאלדהיד. נמצא שחשיפה תעסוקתית אליו העלתה את סיכון האישה לחלות ב-NHL ב-30%. כמו כן נמצא גם קשר לחשיפה לבנזן.

⁴⁶ אברציות כרומוזומליות הן מצב שבו הכרומוזום נשבר לכמה חלקים, ואז באיחוי מחדש חסרים בו חלקים העשויים להכיל גנים רבים.

⁴⁷ תת סוג של המחלה, לימפומה של תאי B.

⁴⁸ לימפומה פוליקולארית (Low Garde) היא תת סוג נוסף של NHL וקצב גידולו אטי יותר.

⁴⁹ ממסים אלה הם נוזלים בטמפרטורת החדר, ולהם ריח אתרי מתוק. עם הממסים בקבוצה זו נמנים: פרכלור-אתילן, 1,1,2-Trichloroethane, 1,1,2,2-Tetrachloroethane, כלורופורם, CCl₄, מתילן כלוריד, טריכלורואתילן, מתיל כלורופורם, 1,2,3-Trichloropropane, אתילן דיכלוריד, 1,2-Dichloropropane, 1,1-Dichloroethane, Dichloroethylene. חלקם חשודים כמסרטנים, וכן ידועות השפעות שלהם על מערכת העצבים המרכזית.

מחקר קונטיקט ב' - אינטראקציות גן-סביבה בנשים⁵⁰. מאחר שהחשיפה לממסים אורגניים מחייבת את הגוף ליישם הליכי טיפול מטבוליים לפירוק הרעלן, נחוצה לכך פעילות תקינה של גנים מטבוליים. על כן במחקר עוקב נבדקה השפעת הבדלים בבסיס אחד (ראו לעיל בעמ' 14-15, SNP's), באחד משני גנים מטבוליים אצל נשים שנחשפו לממסים מוכלרים, מבחינת שינוי הסיכון שלהן לחלות [50-51]. ראו בעניין זה את טבלה 7:

טבלה 7: חשיפה תעסוקתית לממסים מוכלרים בדם או לבנזן והסיכון לחלות ב-NHL מסוג DLBCL ולימפומה פוליקולארית אצל נשائיות של פולימורפיזם בשני גנים נבדלים (המקור: טבלאות 3-4 [51])

גן	ממס	יחס מקרים לביקורות	החלופות	הסיכון ל-NHL* (מ)	הסיכון ל-DLBCL (מ)	הסיכון ללימפומה פוליקולארית (מ)
CYP2E1 rs2070673	דיכלורומתאן	30/9 13/16	TT AA AT	4.42 (מ) 1.12 (ל.מ.)	4.71 (מ) 1.12 (ל.מ.)	2.67 (ל.מ.) 0.96
CYP2E1 rs2070673	CCl ₄	19/5 6/7	TT AT TA	5.08 (מ) 0.94 (ל.מ.)	7.73 (מ) 0.96 (ל.מ.)	5.10 (מ) 0.63 (ל.מ.)
CYP2E1 rs2070673	מתיל כלוריד	29/16 16/21	TT AT TA	2.37 (מ) 0.77 (ל.מ.)	2.14 (מ) 0.66 (ל.מ.)	2.73 (מ) 1.03 (ל.מ.)
CYP2E1 rs2234922	בנזן	62/62 29/34	AA GG AG	1.12 (מ) 1.19 (ל.מ.)	1.77 (מ) 0.53 (ל.מ.)	1.10 (ל.מ.) 1.02 (ל.מ.)

במחקר נכללו נשים החולות ב-NHL במדינה, שחלו בין השנים 1996 ו-2000. בבחינת הקשר בין החשיפה לתחלואה, החוקרים בדקו חמישה סוגי מחלה היסטולוגיים. כמו כן הם בחנו אם אישה שנושאת כמה וריאציות תהיה חולה יותר (קיום אינטראקציה גן-סביבה).

ממצאי המחקר. כצפוי, החשיפה של כלל החולות לממסים שנבדקו העלתה את הסיכון אצלן לחלות כדלקמן (לאחר תקנון לגיל ומוצא): דיכלורומתאן העלה את הסיכון לחלות ב-NHL כללי פי 1.69 (מובהק); פחמן ארבע-כלורי העלה את הסיכון לחלות פי 2.33 (מובהק); מתיל כלוריד העלה את הסיכון לחלות פי 1.44 (לא מובהק).

בהקשר הגנטי נמצאה סינרגיה: נשائיות של וריאנטים בעייתיים יותר מבחינת פירוק החומרים בגוף (מבחינה מטבולית) (אלו מודגשות בטבלה) אכן היו נתונות בסיכון מוגבר לחלות עקב החשיפה לממסים מוכלרים. אחרי תקנון לגיל ולמוצא, וריבוד לפי סוג הגן של האישה, התברר שנשים שנשארו בגן שמקודד לציטוכרום P450 2E1, עותק חלופי (וריאנטי) שבו התחלף בסיס אחד במיקום קריטי, היה להן סיכון מוגבר (מובהק) לחלות ב-NHL באופן כללי, וסיכון מוגבר לחלות בסוגים ספציפיים של המחלה, עקב חשיפתן לממסים מוכלרים מסוימים. באופן יחסי, בהשוואה לאחרות שנחשפו, אך נמצא שהן נושאות חלופות אחרות, הסיכון שלהן לחלות ב-NHL מכל הסוגים היה גבוה פי 3-5.5. חשיפה לשלושת הממסים דיכלורומתאן, פחמן טטראכלורי ומתיל כלוריד העלתה אצלן את הסיכון לחלות ב-NHL (ראו לעיל טבלה 7) עד פי 4.42, 5.08, ו-2.37 (בהתאמה, בהשוואה למי שלא נחשפו). מפתיע לגלות שאישה שנחשפה לאותם הממסים בדיוק, אך יש לה ברצף לגן (ראו לעיל הערה 51). זוג בסיסים AA או TA, לא נמצא אצלה קשר בין אותה חשיפה לתחלואה!

מלבד וריאציות בגנים מטבוליים, ישנן מועדויות גנטיות אחרות העשויות להגביר את הסיכון לחלות ב-NHL, כגון וריאציות ברצפטור AHR [52], בגנים של מערכת החיסון [53-54], פולימורפיזמים בגנים שמתקנים DNA שנפגם [55], בגן שמקודד לרצפטור של AHR [56] בתזונה ובמשקל [57] ועוד. לדאבונו, מפאת קוצר היריעה לא היה אפשר להכליל את כל אלה גם כן בחוברת זו.

⁵⁰ רקע לסוג מחקרים זה ניתן לעיל בעמ' 14.

⁵¹ (SNP's) ראו לעיל בעמ' 14.

א. החשיפה לאורגנו-כלורניים הנמצאים בממסים שבעבודה או בסביבה, במזהמי סביבה עמידים או בחומרי הדברה, מעלה את הסיכון לחלות בסרטן מסוג NHL. בעשור האחרון אף בוחנים השפעה על סוגים של NHL. במרבית המחקרים שנסקרו בפרק זה, הוערכה החשיפה באמצעות שאלון, ולא באמצעות דגימות דם, במקומות עבודה או בדיגום של קבוצות חשופות סביבתית. הן בקרב נשים והן בקרב גברים נמצאה השפעה רבה לשילוב של גנטיקה וסביבה.

ב. חקר מחלת ה-NHL טרם הבשיל לכלל ייחוד מקום שוויוני לנשים נחקרות, בדומה לגברים נחקרים. הטיה זו מקשה הסקת מסקנות בנוגע לנשים, היות שרוב המחקרים עסקו בחשיפות תעסוקתיות של גברים לכימיקלים הקשורים ל-NHL. כיום, בגבור המודעות לשונות מגדרית, ניתן להצביע על פערי מידע עצומים וקשים מאוד לגישור. הואיל וחומרים אלה לא נבדקו תדיר בדם האוכלוסייה הכללית, ובייחוד לא בקרב נשים, אלא רק בקרב אוכלוסיות עובדים (לרוב גברים), קשה להסיק מסקנות בעניין הקשר הסיבתי.

ג. בהקשר של דיאוקסינים, נשים נמצאו רגישות יותר לחשיפה סביבתית לרמות גבוהות שלהם.

ד. ההפרדה המלאכותית בין אורגנו-כלורניים מכל הסוגים (מזהמים תעשייתיים, חומרי הדברה) מקשה את הבנת התמונה המלאה: המחקר והיישום שלו נהגו לטפל במזהמים תעשייתיים ובחומרי הדברה כבשני חומרים נפרדים ושונים זה מזה, אך בעצם השפעת החשיפה להם דומה. לדוגמה, חומרי הדברה שזוהמו בדיאוקסינים גרמו גם הם לעלייה בסיכון לחלות ב-NHL אצל נשים.

ה. קבוצה רגישה לתחלואה ב-NHL בקרב נשים היא קבוצת הנשאות של וריאציות גנטיות מסוימות. קיומה של וריאציה גנטית מסוימת (בגנים מטבוליים) עשויה להגדיל את הסיכון של נשים לחלות ב-NHL פי כמה וכמה לעומת נשים בלא הווריאציה, כאשר שתי האוכלוסיות חשופות לזיהום תעסוקתי שווה. משמעות הנתון היא חשיבות בחינת השילוב של גנטיקה וסביבה, ועל כן במחקרים עתידיים אסור להתעלם מהאפיון הגנטי.

בהקשר זה ראו להלן פרקים רביעי חמישי ושישי.

פרק שלישי

על הקשר בין זיהום אוויר, מגדר וסרטן הריאה

מדוע שיעורי התחלואה בסרטן הריאה אצל נשים נוסקים? בפרק זה תישאל השאלה אם ייתכן שהעלייה בשיעורי ההיארעות של סרטן זה בקרב נשים קשורה גם בגורמים סביבתיים, ולא רק בהתנהגות אישית כגון עישון. האם ישנם קשרים בין התחלואה לבין חשיפות לזיהום בסביבה? האם ישנם הבדלים בין המינים בסיכון לחלות או חלילה למות מסרטן הריאה בעקבות חשיפה למזהמים לסוגיהם? האם להבדלים אלה יש ביסוס ביולוגי או שהם נובעים מהבדלים התנהגותיים או מקריים בלבד? האם מחלת סרטן הריאה תתבטא אצל נשים כמו אצל גברים? מדוע כאשר גבר ואישה מעשנים עישון שווה, תחלה האישה לפני הגבר?

הסקירה הספרותית שבפרק זה תוכיח לנו כי: (1) מחלת סרטן הריאה מתבטאת באופן שונה בקרב נשים ובקרב גברים. (2) נמצא קשר בין חשיפה למזהמים סביבתיים למיניהם ובין סיכון מוגבר לחלות בסרטן הריאה, ובפרט באדנוקרצינומה. (3) נשים תחלינה יותר בסוג מסוים זה של המחלה (אדנוקרצינומה).

סרטן הריאה הוא אחד הגידולים הממאירים השכיחים ביותר ומהגידולים הקטלניים ביותר בקרב גברים ונשים [1]. למחלה זו שני סוגים: סרטן של תאים קטנים וסרטן של תאים שאינם קטנים (וזוהו הסוג העיקרי, והקרוי גם NSCLC). לסוג האחרון יש שלושה תת-סוגים: סרטן קשקשי⁵², סרטן בלוטי (אדנוקרצינומה) וסרטן של תאים גדולים. סוגים נוספים הם נדירים יותר. לרוב יש עירוב של כמה סוגים.

ידועים כמה גורמי סיכון לסרטן הריאה: עישון אקטיבי וכפוי שהוא האחראי בשני סוגי המחלה לרוב התחלואה. לדוגמה, באחד המחקרים נמצא שהסיכון של מעשנים למות מסרטן הריאה גבוה פי שמונה מזה של מי שאינם מעשנים (מחקר ששת הערים [2]). אבל עישון אינו הגורם היחיד. לפי הערכה כלל-עולמית, רבע מהחולים בסרטן הריאה בעולם לא עישנו אף פעם, ואלו הם כ-300,000 מקרי תמותה מדי שנה [3]. בקרב החולים הלא מעשנים יש יותר נשים, והן חולות יותר באדנוקרצינומה (62%) ופחות בתת-הסוג הקשקשי [4-6].

גורמי סיכון תעסוקתיים וסביבתיים

רוב גורמי הסיכון האחרים למחלה מוכרים ממחקרים על חשיפות תעסוקתיות כגון חשיפות למתכות (ניקל, כרום, ארסן ותרבותיות, אלומיניום וייצור, בריליום, קדמיום ותרבותיות), אזבסט, קרינה מייננת, ראדון, סיליקה וטאלק המכיל סיבים דמויי אזבסט [7]. גם תרכובות אורגניות מסוימות כגון PAH's⁵³, נמצאו כגורמי סיכון למחלה וכן נמצא קשר, בעיקר בקרב גברים, גם לחשיפה לחומרי הדברה מסוימים [8-9]. גורם נוסף החשוד כגורם סיכון, הוא זיהום האוויר. מלבד גזים כגון חמצן, פחמן דו-חמצני וארגון, יש באוויר גם מוצקים קטנים (חלקיקים) הנושאים מזהמים כגון אלה שצוינו לעיל. רובם הם תוצרי פעילות תעשייתית ותחבורתית מעשה ידי האדם, וחלקם טבעיים. האם החלקיקים האלה יכולים לגרום לסרטן הריאה? התשובה, על פי מחקרי עוקבה מהשנים האחרונות שבהם נבדק הקשר בין סרטן הריאה לזיהום האוויר - היא כן. עתה עולה התהייה, האם יש מזהמים שמשפיעים על נשים יותר?

⁵²השלישייה: סרטן קשקשי (squamous cell carcinoma), בלוטי (adenocarcinoma) וסרטן של תאים גדולים (large cell carcinoma).
⁵³ראו הסבר לעיל בעמ' .



סרטן הריאה אצל נשים

סרטן הריאה מדאיג במיוחד בהקשר של נשים: בתחילת המאה העשרים זו הייתה מחלה נדירה בקרב נשים בארה"ב, אולם בין השנים 1950 ו-1991 חלה עלייה של 550% בשיעור היארעות המחלה אצל נשים [10]. כיום סרטן הריאה הוא סיבת התמותה הראשונה אצל נשים החולות במחלות הסרטן [11]. מספר החולות החדשות במחלה עולה על מספר מקרי תחלואת נשים בשלושה סוגי סרטן אחרים גם יחד (שד, שחלות ורחם) [12]. בשנת 2011 הוערך שיתגלו 106,070 מקרים חדשים בקרב נשים בארה"ב, וכי כ-71,340 נשים תמותנה ממחלה זו [13].

מעניין לדעת שבארה"ב, חמישית מהחולות מעולם לא עישנו [14]. נוסף על כך ידוע שלמחלה אצל הלא-מעשנות יש מאפיינים אחרים (סוג תאים אחר) [4, 15-16]. עובדה מעניינת נוספת, קשורה במגדר: לאישה לא מעשנת יהיה סיכון גבוה יותר לחלות בסרטן הריאה מאשר לגבר לא מעשן. סוג הסרטן הנפוץ בקרב הנשים הלא מעשנות הוא אדנוקרצינומה (סרטן בלוטי) [17, 12, 5]. כן ידוע שנשים מעשנות לוקות במחלה בגיל מוקדם יותר מגברים מעשנים (בממוצע) ואחרי פחות זמן חשיפה לטבק. אצל הנשים החולות גם ישנה לרוב הישרדות טובה יותר.

הבדלים מגדריים במאפייני התחלואה ניכרים גם ממחקרים על הגנטיקה של המחלה, כמו גם ממחקרי תאומים [18-23]. לדוגמה, אישה שתאומתה היתה חולה בסרטן הריאה, תהיה בעלת סיכון גבוה פי 25 לחלות בסרטן זה, ואילו גבר שיש לו תאום זהה החולה במחלה - הסיכון שיחלה הוא "רק" פי 7.7 [23].



WOMEN MEN

צילום רנטגן של סרטן הריאה,
מקור התמונה: NCI, ארה"ב

הקשר הישיר והמובהק בין זיהום אוויר לעלייה בתחלואה בסרטן הריאה, ובתמותה ממנו, אינו חדש. על כך ניתן ללמוד מסדרה של מאמרי סקירה ומחקרי עוקבה מעמיקים משני העשורים האחרונים [2, 29-24]. לדוגמה, עלייה של 10 מיקרוגרם למ"ק ברמות החומר החלקיקי מסוג PM2.5 הממוצעות השנתיות נמצאה קשורה בעלייה בסיכון לתמותה מסרטן הריאה (מובהקת, לאחר תקנון) בטווח שנע במחקרי עוקבה שונים בין 8% ל-44% [2, 24-26]⁵⁴. העישון בלא ספק מחמיר את המצב: מעשנים שחיים באזורים מזהמים נתונים בסיכון גבוה יותר למות מהמחלה (יש סינרגיה - נזק חמור יותר נגרם כשהעישון וזיהום האוויר באים יחד). מכל מקום חוקרים אשר סקרו עשרות מחקרים בנושא, סיכמו שיש קשר חיובי בין חשיפה לזיהום האוויר ובין תחלואה ותמותה מסרטן הריאה [8, 30-32]. חשוב להבהיר שגם עלייה בתמותה של אחוזים אחדים היא מכרעת בהשפעתה על האוכלוסייה - כל בני האדם חשופים לזיהום האוויר וכולנו מושפעים מאיכות האוויר.

⁵⁴פופ וחברים: עלייה של 14% (אחרי תקנון לגיל, מין, גזע, השכלה, מצב משפחתי); מחקר עוקבה של איגוד הסרטן האמריקני (ACS 2005): עלייה של 44% בסיכון (אחרי תקנון ל-44 משתנים, לא מובהק); מחקר המשך של עוקבת איגוד הסרטן האמריקני: עלייה בסיכון של 8%-11% לפי התקופה (אחרי תקנון ל-44 משתנים); מחקר ששת הערים: עלייה של 18% (תקנון לגיל, מין, עישון, השכלה, BMI).

הבדלים בין מגדריים במנגנונים ביולוגיים הקשורים לתחלואה בסרטן הריאה

ההבדלים שתוארו לעיל בין נשים לגברים מסקרנים ומעוררי השערות הנוגעות לאינטראקציה שבין חשיפה למגדר. הדיון בספרות הבינלאומית בנושא זה הוא יחסית חדש וטרם נענו כל השאלות. עם זה, המגמה ברורה: מחקרים שונים מאשרים שיש הבדלים בתגובה הביולוגית של נשים וגברים לחשיפות למיניהן.

ביולוגיה על קצה המזלג: מפעל פירוק הרעלים, ההצלחה שהיא גם כישלון - קבוצת אנזימי ציטוכרום P450

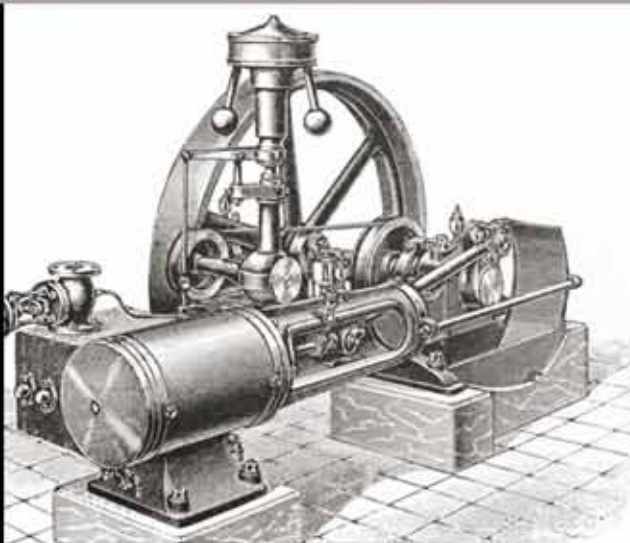
על רעלים המגיעים מבחוץ הגוף מגיב בייצור "מפעלי פירוק רעלים", כגון סדרת "ציטוכרום P450", שהם מפעלים חלבוניים קטנים (אנזימים), ממגוון סוגים, וכל אחד מהם נועד לפרק כימיקל כלשהו: תרופה, רעל חיצוני או הורמון מהגוף.

פירוק רעלים מבחוץ מתבצע תוך חמצון שלהם, ולפיכך הרכבם הכימי משתנה ועמו תכונותיהם. המפעלים הקטנים הללו נמצאים בדרך כלל ברוב איברי הגוף וניתן למצוא אותם בכל צורות החיים, מווירוסים ועד בני אדם.

ציטוכרום P450 (1A1), הוא רק אנזים אחד מהקבוצה שצוינה לעיל, והוא נועד לפרק רעלנים פחמימנים טבעתיים הבאים מחוץ לגוף, כגון PAH's או דיוקסינים (למשל TCDD, ראו הפרק על NHL). לאנזים זה חיסרון גדול: במהלך פעילותו נוצרות תרכובות (מטבוליטים אפוקסידיים) הידועות כמסרטנות כאשר הן נצמדות ל-DNA.

ציטוכרום P450 (1b1) הוא סוג אחר של אנזים ממשפחה זו, והוא מעורב בהליכי חילוף חומרים זרים הנכנסים לגוף (כגון דיוקסינים) וגם במטבוליזם של ההורמון הנשי אסטרון. גם אנזים זה עלול להשפיע לרעה: במהלך פירוק הרעלים הוא תופס גם אסטרונים לטיפול, והופך אותם לתרכובות (מטבוליטים מסרטנים בכוח) כגון קטכולים וקוינין (ואלו יכולים לפגוע ב-DNA) [11].

ציטוכרום P450



אחד מכמה מאמרים שעסקו בתחום הוא מאמר מאת האונקולוגית ג'ינטי פתאל שהתפרסם בשנת 2004 ב-"JAMA", ובו היא ניסתה להעלות את המודעות לצורך לקדם פתרונות ל"מגפת סרטן הריאה בקרב נשים במאה העשרים ואחת", וקראה לחוקרים ברחבי העולם להתמקד בחקר המחלה בקרב נשים בנפרד מגברים, מאחר שמחלתן מתנהגת באופן שונה מאצל גברים [20]. כמה עובדות שהוזכרו במאמר זה, ובמחקרים חדשניים שהתפרסמו לאחר מכן, ראויים לציון כאן:

- 1.1 הבדלים בפעילות אנזימטית בין נשים לגברים.** נשים מעשנות החשופות ל-PAH's מבטאות מהר יותר (פי 3.9, מובהק) את החלבון ציטוכרום 450 (1A1) (ראו לעיל). לדעת החוקרים, ייתכן שההסבר לכך שנשים יחלו מהר יותר בסרטן הריאה עקב אותה החשיפה שגם גברים נחשפו לה, נובע מכך שמצטברים אצלן יותר תוצרי הליך פירוק זה, שהם מסרטנים [5].
- 1.2 הבדלים בהיווצרות תצמיד DNA.** אצל נשים חולות בסרטן הריאה, שעישנו, נמצאו יותר תצמידים ל-PAH's DNA שלהן בהשוואה לגברים מעשנים - אף שהן נחשפו לפחות חומרים מסרטנים מהגברים [19, 20]
- 1.3 יכולת מופחתת לתקן DNA בהשוואה לגברים [20].**
- 1.4 פרופיל מוטציות אחר.** בגידולי ריאה אצל נשים עקב סרטן של תאים שאינם קטנים (NSCLC) נפוצות יותר מוטציות בגנים שידועות כעלולות להביא להליך סרטני (בהשוואה לגידולים שנמצאים אצל גברים), בין בקידומו או באי מניעתו. כאלו הן לדוגמה, מוטציות בגנים: ⁵⁵K-ras, או בגן ⁵⁶c-erbB-2, או ברצפטור ל EFG ⁵⁷ [19, 20], בקרב נשים נפוצה יותר גם וריאציה ספציפית (G במקום T במיקום ספציפי) בגן ⁵⁸p53 שתפגום ביכולת תאי הריאה שלהן לדכא גידולים סרטניים. נוסף על כך, נשים ביטאו יותר גן שמקודד לקולטן של GRP ⁵⁹
- 1.5 הבדלים הורמונליים - הימצאות אסטרוגן.** גידולי ריאה מבטאים עליהם קולטן β עבור אסטרוגן, מה שמעיד שלהורמון הנשי, האסטרוגן, תפקיד בתהליך הסרטני [22, 33]. עובדה זו הביאה להשערת חוקרים כי האסטרוגנים, השכיחים יותר בגוף הנשי, מעלים את הסיכון לחלות בסרטן, לבד או בסינרגיה עם מזהמים אחרים. אבל השערה זו עוררה שאלות נוקבות, שהרי לא ברור מדוע הורמון נשי "טוב" מעלה את הסיכון של האישה לחלות בסרטן הריאה. מאחר שלא היה אפשר לבחון את הנושא לעומקו בקרב נשים, נבדק הנושא אצל עכברות: קבוצת חוקרים חשפה עכברות לעשן טבק, ונבדק אצלן אילו גנים מבטאים עקב החשיפה לעשן ⁶⁰ בהשוואה לביטוי אצל קבוצת ביקורת. החוקרים גילו ה החשיפה לעשן אצל העכברות הנקבות הגבירה אצלן ביטוי גנים היוצרים את רכיב המפתח לציטוכרום 450 (1b1) (ראו לעיל). כאמור, "מפעל" זה יוצר במהלך פעולתו מטבוליטים מסרטנים [11]. ואכן, כאשר נבדקו לאחר מכן תאים מאפיתל דרכי הנשימה של העכברות, נמצא שהחל שם תהליך העברת אותות המקדם סרטן. הניסוי תומך בהשערה שסינרגיה בין חשיפה לעישון וחשיפה לאסטרוגן קשורה להחמרת סרטן הריאה: לאלה יחדיו השפעה מזיקה עוד יותר [34, 35].
- גם בקרב נשים ידועה ההשפעה של נוכחות אסטרוגן על מהלך המחלתו** תופעות המאשרות שלאסטרוגן בקרב נשים יש תפקיד כלשהו במהלך המחלה: כאשר חסמו אצל חולות סרטן הריאה את הקולטנים של אסטרוגנים, השתפרה הישרדותן. כשחולות סרטן הריאה קיבלו חומרים נוגדי אסטרוגנים, פחתה התמותה שלהן מהמחלה [36]. אצל נשים אחרי תקופת הבלות שקיבלו טיפול של אסטרוגן ופרוגסטין יחדיו עלה הסיכון למות מסרטן הריאה [37]. עובדות אלה פותחות פתח לשאלות מחקר נוספות, שהרי ידוע שמזהמים רבים המגיעים לריאות מהסביבה מחקים את פעילות האסטרוגן (ראו לעיל את המבוא) ועל כן נדרש בירור מה דינם בהשפעה על המחלה.
- 1.6 פרופיל תחלואה גנטי נבדל לנשים ולגברים.** צוות מחקר אשר בחן בשנים 2008-2009 באופן רטרוספקטיבי עוקבה של 487 חולות סרטן הריאה מסוג NSCLC שהיו בשלבים מוקדמים של המחלה, גילה תוצאות מרתקות: דגימות שנלקחו מגידולי ריאה בקרב חולים וחולות אשר נבדקו בציפ' של DNA (DNA-microarray) ⁶¹ הדגימו פעילות נבדלת. התברר שבמהלך המחלה, פרופיל גנטי שונה לגמרי פועל אצל שני המינים [18]. לדוגמה, אצל נשים בסיכון גבוה שופעלו גנים ממסלול של פולשנות ומסלול STAT3 (כל אלה מובהקים), ואילו אצל גברים בסיכון גבוה שופעלו המסלולים: EGFR, TNF, STAT3 וריפוי פצעים (כל אלה מובהקים). בניתוח סטטיסטי רב משתני נשמרה תוצאה זו (כלומר בקרב נשים אכן התבטאו מסלולים קליניים אחרים למחלה).
- 1.7 תאי אדנוקרצינומה.** התברר שהם רגישים יותר אצל נשים לנוכחות של PAH's [38].
- 1.8 לא מעשנים ולא מעשנות החולים באדנוקרצינומה.** כבר הוזכר לעיל שאדנוקרצינומה שכיחה יותר אצל נשים. במחקר עדכני על אינטראקציות בין גנטיקה לסביבה נמצא שאצל נשים ונשיות של וריאציה מסוימת בגן GPC5 ⁶³ (גן שתוצרו מבקר חלוקת תאים וגדילתם), נוצר פחות חלבון GPC5 ועל כן יש להם סיכון מוגבר (פי 1.5 מובהק) לחלות בסרטן הריאה [39].

לסיכום, מחקרים חדשניים אשר בדקו הבדלים בין חולים לחולות בסרטן הריאה מגלים שאכן דפוסי המחלה אצל נשים שונים מדפוסי המחלה אצל גברים. לפיכך בחקר מחלת סרטן הריאה, חובה על החוקרים להפריד את ניתוח המשתנים לפי מין, ולפי סוג המחלה העיקרי.





מחקרים אפידמיולוגיים - חשיפה לזיהום אוויר כללי אצל נשים וסרטן הריאה

כאשר מתמקדים בהשפעות של זיהום האוויר על נשים, מתברר שמחקרים רבים⁶⁴ בחנו את הקשר בלי למיינו לפי מגדר כמו מחקר "ששת הערים" ומחקרו של פופ משנת 2002 [2, 26]. במיעוט המחקרים נבחנו ההשפעות של זיהום האוויר בנפרד - גברים מול נשים, מעשנים לעומת לא מעשנים, כמו המחקרים של Beeson ו-Abbey מהשנים 1998-1999, שהתבססו על העוקבה של "ASHMOG" [40-41]. נדירים במיוחד הם מחקרים שהתמקדו רק בנשים לא מעשנות, במדינות מערביות [42].



מחקרים מעורבים - נשים וגברים - תוצאות מופרדות

כאשר בוחנים לעומק את המחקרים המופרדים מבחינה מגדרית, עולה תמונה מעניינת על אודות השפעות זיהום האוויר. מתברר שיש אינטראקציה⁶⁵ בין מגדר לבין השפעת מזהמי אוויר למיניהם. לדוגמה, במחקר העוקבה "ASHMOG", שבו נבדקה השפעת זיהום האוויר על אוכלוסיית נוצרים-אדוונטיסטים לא מעשנים, השתתפו 4,060 נשים (מתוך סך הכול 6,338 משתתפים). במחקר נכללו לבנים (לא היספאנים), לא מעשנים, ממדינת קליפורניה שבארה"ב [40]. החוקרים בדקו אצלם את הקשר שבין חשיפה לזיהום אוויר ובין היארעות סרטן מסוגים שונים (מקרים חדשים) במעקב בין השנים 1977 ו-1992. בעקבות המחקר התפרסמו כמה פרסומים רלוונטיים. בראשון, אף שנמצא הבדל בין נשים לגברים באשר לסוג המזהם המשפיע על תמותה אצלם מסרטן הריאה, הנושא נעדר מתקציר המאמר ומתוכן טבלאות תוצאות המאמר. עיון מעמיק במחקר מלמד שתמותות נשים מסרטן הריאה הושפעה מעלייה בריכוזי חלקיקים מסוג PM10 ו-SOX. עם זה, החוקרים התעלמו, הן בתקציר המאמר והן בטבלאות התוצאות, מן ההשפעות על נשים: (א) בתקציר המאמר הודגשו ההשפעות על גברים בלבד, אף שנצפו גם השפעות על נשים. (ב) לא הוצגה במאמר הטבלה המפרטת את התוצאות אצל הנשים, ואילו בנוגע לגברים החולים שנחקרו, כן הוצגה טבלה כזו (16 במספרה).

⁵⁵ גן K-ras מקודד לחלבון ההכרחי לתהליך העברת אותות ברקמה תקינה: החלבון מפרק מולקולה מספקת אנרגיה (GTP) לשם העברת אותות.

⁵⁶ גן מקודד לחלבון האחראי לבקרת גדילת תאים, בכך שמייצר קולטן מסוג 2 של EGF.

⁵⁷ EGF הינו פקטור גדילה בעל תפקיד חשוב בבקרת גדילת תאים, התרבותם והתמיינותם.

⁵⁸ גן המייצר חלבון שמדכא גידולים סרטניים (Tumor Suppressor Gene). שינוי בגן זה יכול לפגום ביכולת של רקמת הריאה לדכא גידולים סרטניים שבתוכה.

⁵⁹ לקולטן זה נקשרות שרשראות קצרות של חומצות אמינו (פפטידים) בשם GRP שתפקידן לבקר כמה תהליכים במערכת העצבים המרכזית ובמערכת העיכול (וביניהם גם התרבות של תאי אפיתל). סבורים שיש להם מעורבות בתהליכי סרטן, כגון בסרטן הריאה, המעי הגס, הקיבה, הלב, השד והפרוסטטאטה.

⁶⁰ אילו גנים באים לידי ביטוי בתהליך השעתוק.

⁶¹ ציפים כאלה הם כרטיסים המכילים אלפי באריות קטנות שבהן מונחות פיסות DNA (סמנים) המייצגות גנים נבדלים. כאשר הם פוגשים ב-DNA של המטופל, בתהליך מיוחד, ייצבעו רק הגנים שמבוטאים אצל המטופל/ת. כך החוקרים לומדים אילו גנים מתבטאים בזמן המחלה אצל המטופל.

⁶² פקטור שעתוק ממשפחת ה-STAT.

⁶³ וריאציה של בסיס אחד בתוך רצף הגן המקודד לחלבון גליפיקאן 5, שאחראי לבקרת חלוקת תאים וגדילה כמו גם לבקרה על גידולים.

⁶⁴ מאחר שנעשה תקנון למין במחקרים אלה, המגדר אינו הסיבה לתוצאה הנצפית.

⁶⁵ המין משנה את הסיכון של גבר/אישה חשופים לחלות עקב אותן החשיפות.

בפרסום עוקב שנגע לאותו מחקר עוקבה, אף שהחוקרים מצאו השפעות חזקות יותר של שני מזהמים - SO_2 ו- NO_2 - על נשים (ראו לעיל טבלה 8) לא הודגש העניין כראוי בתקציר ובגוף המאמר [41]. באותו פרסום נמצא שאישה החשופה לעלייה בין-רבעונית של רמות ה- SO_2 , עלולה למות מסרטן הריאה פי **3.01 (מובהק)** בהשוואה לסיכון התמותה של פי 2 (מובהק) אצל גבר.

במחקר עוקבה אחר מדנמרק, אשר התמקד בחשיפות סביבתיות למזהמים הנובעים מתחבורה, נצפה הבדל בין נשים לגברים באופן שחשיפה בסביבה לרמה הגבוהה ביותר של NO_x העלתה אצלן את הסיכון למות מסרטן הריאה ב-45% (מובהק) בהשוואה ל-16% בקרב גברים (לא מובהק) [27].

בנורווגיה, במחקר משותף לשני המינים שבו נבדק אצל 1,453 חולי סרטן הריאה קשר אפשרי לזיהום האוויר - נמצא קשר לזיהום האוויר רק בקרב נשים ולא בקרב גברים [31].



טבלה 8: תוצאות עיקריות משני מחקרי עוקבה גדולים: הבדל בין-מגדרי בהשפעת החשיפה למזהמי אוויר על הסיכון למות מסרטן הריאה [27, 40-41]

שיעור תמותה מתוקן מסרטן ריאות			שינוי במזהם:	מחקר
מקור	עלייה בסיכון גברים	עלייה בסיכון נשים		
[41]	5.21	*	PM_{10} עליה בינ"ר	חלק א'
	2.66	2.14	SO_2 עליה בינ"ר	ASHMOG
	3.56 (מ)	*	O_3 עליה בינ"ר (100ppb)	
[40]	(1.24-3.20) 1.99 (מ)	(1.88-4.84) 3.01 (מ.מ.)	SO_2 עליה בינ"ר (של 3.72 ppb)	חלק ב'
	(0.93-3.57) 1.82 (ל.מ.)	(1.15-6.89) 2.81 (מ.מ.)	NO_2 (עליה של 19.78 ppb)	ASHMOG
	(1.81-9.69) 4.19 (מ)	(0.52-3.67) 1.39 (ל.מ.)	O_3 מעל 100 ppb	
[28]	(0.85-1.57) 1.16 (ל.מ.)	1.45 (מ) (1.06-1.99)	NO_x מעל 29.7 מיקרוגרם למ"ק	דנמרק

ל.מ.=לא מובהק מ= מובהק מ.מ.=מובהק מאוד *

לפי המחקרים שהובאו לעיל חשיפת נשים, וגברים, לזיהום אוויר מעלה את הסיכון שלהם לחלות בסרטן הריאה ולמות ממנו. המחקרים לעיל מעידים שחשיפת נשים לפליטות שמקורן בתעשייה ובייצור חשמל (SO_x) כמו גם לפליטות מתחבורה (NO_x), מעלה אצלן את הסיכון למות מסרטן הריאה במידה מובהקת יותר מאשר אצל גברים. כדי להבין תוצאה זו טוב יותר, נחוץ מחקר אפידמיולוגי שיעסוק בניטור חשיפות אישי כדי לבדוק או לשלול את האפשרות שהבדל זה בין המינים מושפע מהטיית סיווג (כלומר משקף את העובדה שמשתתפים במחקר רשומים כגרים במקום מסוים, אך הם עובדים במקום אחר וחשופים במקום העבודה לחומרים אחרים).



מחקרים ספציפיים לנשים

סקירת הספרות העוסקת בקשר שבין חשיפה סביבתית לזיהום אוויר ובין תחלואה בסרטן הריאה אצל נשים מלמדת שנושא זה הוזנח מאוד יחסית להיבטים אחרים שנחקרו, וכל זאת אף שכבר בשנות השמונים והתשעים התפרסמו מחקרים הקושרים בין קרבה לתעשיות מסוימות ובין סרטן הריאה [44-43].

מחקרים רבים מדי התמקדו בנשים מבשלות "במטבח" במדינות לא מפותחות ובחשיפתן לתוצרי השריפה משימוש בדלקים מזהמים בתנוריהן. מחקרים אחרים, "סביבתיים", עסקו באישה החשופה לעישון פסיבי ובחשיבות התזונה (פירות). רק מיעוטם של המחקרים מתמקד בבחינת הקשר שבין חשיפה לזיהום האוויר ובין תחלואה בסרטן הריאה אצל נשים. לדאבוננו, חלק מהמחקרים מיושנים למדי, מה שמקשה עוד יותר את הצגתם של נתונים רלוונטיים.

במחקר מקרה ביקורת שבחן נשים בטייוואן, ובו נבדק הקשר שבין חשיפת האישה לזיהום האוויר ובין תמותה מסרטן הריאה, התמקדו החוקרים במקרי תמותה של נשים מסרטן הריאה שאירעו בשנים 1994-2000. החוקרים יצרו אינדקס המשקף חשיפה לטווח ארוך לזיהום האוויר על פי תחנות הניטור בקהילה, כדי להעריך את חשיפת האישה. בסך הכול נבדקו ארבע רמות זיהום אוויר - מהקל לכבד. התברר שלנשים שגרו באזורים המזהמים ביותר, אחרי תקנון לגורמים מבלבלים אפשריים, היה סיכון גבוה יותר לחלות בסרטן הריאה, פי 1.28 (מובהק), בהשוואה לקטגוריית החשיפה התחתונה [45].

במחקר מסוג מקרה ביקורת שנערך בקליפורניה, ובו נבדקו 149 חולות בסרטן הריאה מסוג אדנוקרצינומה ו-71 חולות בסרטן הריאה מהסוג הקשקשי, התברר שכמעט בכל המקרים של הסרטן הקשקשי נמצא קשר לעישון הנשים, ואילו במקרים מסוג אדנוקרצינומה - רק במחצית מהמקרים נמצא קשר לעישון [46]. בקרב נשים לא מעשנות, נמצא סיכון יחסי גבוה יותר לחלות אצל אותן נשים שנחשפו לעישון פסיבי מכן זוג מעשן (סיכון גדול פי 1.2, לא מובהק), ובעבודה (פי 1.3 לא מובהק). מעניין לגלות בעניין אדנוקרצינומה שלנשים שהעידו על עצמן שהיו חשופות לשריפת פחם בילדותן היה סיכון גבוה פי 2.3 (מובהק) לחלות, וכן שלנשים שהיו חולות בדלקת ריאות בילדותן היה סיכון גבוה פי 2.7 (מובהק) לחלות.



עוד כמה עובדות מעניינות בהקשר של נשים המחזקות את החשד לקשר סיבתי בין חשיפות סביבתיות של נשים למזהמי אוויר להיארעות של סרטן הריאה אצלן הן:

1. מתברר שגורמי סיכון מקדימים לסרטן הריאה אצל נשים הם בין השאר: תחלואה בברונכיט כרונית, דלקת ריאות ואסתמה [10]. אצל חלק מהמחלות הללו בוססו בעבר קשרים סיבתיים לחשיפה כרונית לרמות זיהום אוויר גבוהות (בהקשר זה ראו דו"ח העמותה, [47]).
2. מחקר עוקבה דני גדול מלמד שיש קשר בין טרשת העורקים ובין סרטן הריאה אצל נשים [48]. לנשים הסובלות מטרשת עורקים היה סיכון גבוה פי 3.26 לחלות במחלה (מובהק), בהשוואה לפי 1.12, לא מובהק, בקרב גברים. חשיפה אצלן לעישון פסיבי אינה יכולה להסביר את ההבדל, והמחברים מרמזים שיש גורם סיכון שאינם מודעים אליו העשוי להיות מעורב. ייתכן שזהו זיהום האוויר, כי כידוע בשנים האחרונות התברר שהקשר בין חשיפה לזיהום אוויר ובין מחלות לב הוא קשר סיבתי, וכי זיהום האוויר מעלה את הסיכון לטרשת עורקים (ראו לעיל פרק ראשון).

WOMEN
Research
Facts



חשיפה לזיהום האוויר מתחבורה וסרטן הריאה

כמה מחקרים התמקדו בפליטות של כלי תחבורה⁶⁶ והשפעתן על אוכלוסיות סמוכות, לעתים תוך התייחסות ספציפית לנשים, ולעתים תוך התייחסות כללית יותר, לשני המינים.

לאחר שגילו כי סרטן הריאה ממוקם במקום הראשון אצל נשים בטייוואן בסיבות התמותה מסרטן, אף שרק 3-4% מהנשים שם מעשנות ב-30 השנים האחרונות, נעשה ניסיון להבין את התופעה. במחקר אקולוגי אחד בדקו החוקרים אם סרטן הריאה הקשור בזיהום האוויר מתבטא בסוג תאים ספציפי [17]. לשם כך נאסף מידע מתחנות הניטור במדינה על זיהום האוויר בשנים 1995-1998. בה בעת זוהו חולים בסרטן הריאה באמצעות הרישום הלאומי לסרטן. נבדק הקשר בין זיהום האוויר לסרטן של תאים שאינם קטנים משני הסוגים: אדנוקרצינומה וסרטן קשקשי (SCC). חושבו מקדמי מתאם בין אינדקס זיהום האוויר ובין שיעורי היארעות מתוקננים לגיל (ל-100,000 שנות אדם) של שני סוגי סרטן הריאה שלעיל - לכל מין בנפרד. החוקרים גילו שתחמוצות החנקן (NO_x), והפחמן החד חמצני (CO) קשורים במובהק לשיעורי היארעות של סרטן הריאה בקרב נשים, אך לא בקרב גברים. כמו כן נמצא כי ככל שזיהום האוויר היה גבוה יותר באזור, נמצאו יותר מקרים של אדנוקרצינומה, בלא קשר למגדר. לסוג הסרטן השני לא נמצא קשר עם זיהום האוויר. יש לציין עם זה שלמחקר היו כמה מגבלות, בין השאר בחינה ברמת הקבוצה ולא ברמת הפרט ומחסור במידע על גורמי סיכון אישיים אחרים.

בדנמרק נערך מחקר עוקבה אשר בו נבדק הקשר בין חשיפה באזור המגורים לפליטות של כלי תחבורה (הסמן הוא NO_x) ובין תחלואה בסרטן הריאה בקרב נשים וגברים יחד ולחוד [27]. לשם כך זוהו 592 חולים וחולות בסרטן הריאה ברישום הסרטן מתוך 52,970 משתתפים במחקר עוקבה אחר על תזונה. החוקרים איתרו את מקום המגורים של החולים מ-1971 ואילך. החוקרים העריכו את ריכוזי תחמוצות החנקן בכל מקום מגורים שנמצא לפי מודלים של פיזור, וחישבו לכל חולה ממוצע ששקלל את הריכוז בכל מקומות מגוריו. נעשה תקנון לעישון אקטיבי ופסיבי, להשכלה, למקצוע ולצריכת פירות (המגנה מפני תחלואה).

ואלה היו תוצאות המחקר: המחקר תמך בקיום קשר בין חשיפה לריכוזי תחמוצות חנקן לבין תחלואה בסרטן הריאה. לנשים בקבוצת החשיפה המרבית לתחמוצות חנקן היה סיכון גבוה פי 1.45 למות מסרטן הריאה⁶⁷ (מובהק) בהשוואה לסיכון גבוה פי 1.16 אצל גברים (לא מובהק). כשמאחדים את המינים, מחמיצים את ההבדל הזה (שני המינים יחד - סיכון גבוה פי 1.3 (1.05-1.61) מובהק). מי שגר עד 50 מטר מכביש ראשי שבו נוסעות יותר מ-10,000 מכוניות ביום, היה לו סיכון גבוה פי 1.21 לחלות בסרטן הריאה. הקשר היה חזק יותר אצל לא מעשנים, אצל מי שצרכו מעט פירות וכו'. בהולנד נבחן במחקר עוקבה הקשר בין פליטות של כלי תחבורה לסרטן הריאה בשני המינים, ביחד ולחוד, בין השנים 1987 ו-1996. כאשר בוצעה הפרדה בין המינים, ואחרי תקנון למשתנים מבלבלים, לא נמצא קשר מובהק בקרב הנשים במחקר בין חשיפה לעשן שחור ובין סרטן הריאה, סיכון יחסי של 0.93 (0.64-1.63) [49, 50]. לעומת זאת, כאשר הוצגו תוצאות בנוגע לכלל המשתתפים הלא מעשנים נמצא אצלם קשר חזק מאוד - עם כל עלייה של 10 מיקרוגרם למ"ק בריכוז סך כל העשן השחור עלה הסיכון פי 1.47 מובהק (1.01-2.16).

במחקר עוקבה חדשני שבדק את הקשר בין חשיפה לפליטות דיזל בסביבה ובמקומות תעסוקה ובין תחלואה בסרטן הריאה בקרב נהגי משאיות בארה"ב, נמצא קשר בין חשיפה לפליטות דיזל שאך זה נפלטו ממנועי משאיות ובין סרטן הריאה. במחקר זה נכללו נשים מעטות יחסית (כ-7%) [51-53]. הערה: ראוי לציין שלא בכל מחקרי העוקבה נמצא קשר מובהק בין חשיפה לזיהום האוויר מכלי תחבורה ובין תחלואה בסרטן הריאה. יש לזכור שכדי לבחון את הקשר בצורה טובה, יש לנטרל גורמים מבלבלים רבים אחרים, ואלה לא תמיד נמדדים בהקשר של נשים.

⁶⁶ בדרך כלל מחקרים אלה בודקים קשר בין חשיפה לריכוזים שונים של NO_x (תחמוצות חנקן) ובין תחלואה, משום שתחמוצות החנקן מהוות סמן לפליטות של מנועים, הידועות כמכילות כימיקלים אחדים שבין השאר מזיקים ל-DNA האנושי ומסרטנים. עוד סיבה לבחון תחמוצות חנקן היא שבדרך כלל יש קורלציה בין ובין רמות החלקיקים הרגילים וחלקיקים מסוג UF (אולטראפיינ). כלומר חלקיקים שגודלם פחות מ-100 ננומטר, הנפלטות משריפת דיזל.

⁶⁷ בהשוואה לקבוצת החשיפה הנמוכה ביותר.

משפחות מזהמים בעייתיים תרכובות אורגניות נדיפות מסרטנות

עם גורמי הסיכון הידועים לסרטן הריאה נמנית שורה של תרכובות אורגניות, אשר חלקן ידועות כמסרטנות ודאיות לאדם, וחלקן נחשדות ככאלה. בעיקר מדובר בתרכובות פחמימנים מרובות טבעות (POM): [8]. PAH's⁶⁸. במחקרים על עובדים החשופים לתרכובות אלה, נמצא קשר לתחלואה בסרטן הריאה. הסוכנות הבינלאומית לחקר הסרטן (IARC) הגדירה אותם כמסרטנים ודאיים בפעילויות מסוימות⁶⁹ [54-55]. עם זאת, רוב המחקר שעליו מתבססים, נעשה בנוגע לגברים [56]. באשר לנשים עובדות או בכלל, נמצא קשר בין חשיפה למקומות מרובי עשן או אבק פחם (משריפת דלקים, טיפול במתכות, בישול ואחרים) ובין סרטן הריאה.

השפעה על נשים.

בסדרת מחקרים שנערכה בארצות אסייתיות (סין, הודו), שם נשים נוהגות לבשל בעזרת דלקים פוסיליים מוצקים בביתן הלא-מאווררים, התברר שנשים אלה חשופות לרמות גבוהות של PAH's⁵⁷⁻⁵⁹. לחשיפה זו מחיר בריאותי גבוה. לדוגמה, במחוז קסואן ווי (Xuan Wei) שבסין נמצא שנשים לא מעשנות חולות בסרטן הריאה בשיעורי תחלואה גבוהים מהמוכר ברוב המדינה. התברר שהפחם שהן שורפות בעת הבישול, מסוג "smoky coal", הוא דלק מזהם מאוד, אף יותר מעץ או פחם. בעת בעירתו, נפלטות חלקיקים המכילים תרכובות אורגניות מסרטנות כגון בנז(א)פירן, פורמאלדהיד, בנזן - בעיקר תרכובות ארומטיות⁷⁰ וקוטביות⁷¹. אצל חולות סרטן הריאה במחוז, נמצאו יותר תצמידים PAH's ב-DNA שלהן [60, 61]. במחקר מקרה ביקורת אחר, שבו נבדקו נשים לא מעשנות שחלו בסרטן הריאה, נמצא יחס של מנה-תגובה: ככל שבישלה האישה יותר בדלק זה, עלה אצלה הסיכון לחלות בסרטן הריאה [62]. התברר גם שחלקיקי ה-PAH's שהיא נושמת, עוברים דרך דמה לעובר, לפי מידת חשיפתה [63, 64]. החשיפה לתרכובות אלה מסוכנת עוד יותר לנשים בעלות מועדות גנטית: לנשים עם שינויים מסוימים בגנים מטבוליים (לדוגמה, וריאציה GSTM1 NULL⁷²) יש סיכון מוגבר לחלות עקב אותה חשיפה [65-67].

תרכובות אורגניות נדיפות, אחרות. במחקר על נשים החיות בסמוך לתחנות דלק בסין, נמצא קשר בין חשיפתן ובין תחלואה בסרטן הריאה. קשר זה נתמך במחקרים כגון מחקר על קרבה למקורות פליטה של תרכובות אורגניות נדיפות (בית זיקוק בקונטרה קוסטה, קליפורניה) והקשר שלה לסרטן הריאה [43, 68-69]. לדוגמה, באחד המחקרים באזור זה נבדקו נתוני תחלואה בסרטן בהפרדה מגדרית בשנים 1969-1977, קלדור וחבריו מצאו שיעורי היארעות של סרטן הריאה מתוקננים לגיל גבוהים יותר בקרב קבוצת נשים לבנות שנחשפו במקום מגוריהן לפליטות של בתי זיקוק, בהשוואה לנשים שגרו במקומות שהיו בהם רמות חשיפה נמוכות יותר. גם שיעורי היארעות סרטן כללי אצלן היו גבוהים משיעוריהם באזורים אחרים במדינה [43].

⁶⁸ משפחת כימיקלים זו, ה-PAH's והניטרו-PAH's, היא משפחה של מזהמים ראשוניים, אך גם שינויים (הנוצרים מתגובות של מזהמים אחרים באטמוספירה). הם נוצרים בעת שריפה של דלקים פוסיליים (שריפת מזון, פחם ועוד), אך גם בעת שריפת עץ.

⁶⁹ כגון גזיפיקציה של פחם, ייצור קוק, זיקוק פחם וזפת וניקוי ארובות. בפעילויות אחרות הם חשודים כמסרטנים. תרכובות אורגניות שבהן מתקיימת תופעה של קשרי "ביניים": קשרים שהם לא קוולנטיים ולא כפולים, אלא משתנים כל הזמן, מאחר ואלקטרונים מרחפים בהם סביב כל המולקולה. לדוגמה, בנזן ובנז(א)פירן.

⁷¹ מולקולות שיש בהן אלקטרו שליליות שונה בין האטומים של המולקולה, כלומר אטום אחד הוא "דומיננטי" ויכול למשוך אליו יותר את האלקטרונים של הקשר הקוולנטי.

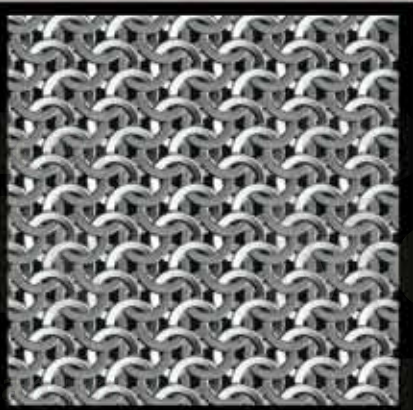
⁷² וריאציה זו פוגמת ביצירת אנזים שעוזר לפרק PAH's.

חשיפה למתכות

במאה העשרים נחקרה רבות השפעתן של מתכות על תחלואה בסרטן הריאה בקרב בני האדם. רוב המחקרים נעשו בקשר לעובדים חשופים, ומיעוטם בנוגע לעובדות נשים. חלק מהמתכות הוכחו במרוצת הזמן כמסרטנות ודאיות לאדם (כרום 6, ניקל, בריליום, ארסן וסיליקון). חלקן עדיין מוגדרות "חשודות כמסרטנות לאדם" (עופרת, טיטניום ותרבותיו, ברזל וקובלט) [7, 70-71]. מעטים יודעים שמתכות עשויות להשפיע על הגוף גם בכך שהן בעלות אפקט של אסטרואן (לדוגמה, קדמיום), ועל כן לא מפתיע שידועים הבדלים בין גברים לנשים בתגובתם על מתכות [72]. עם זה, חקר ההבדל המגדרי בתגובה על מתכות עדיין בחיתוליו, ועוד חסר ידע רב רלוונטי. במחקרי תעסוקה שהתמקדו בנשים, נמצא כי נשים שעבדו עם מתכות מסרטנות - בהרכבה, בגריסה של מתכות ובשימוש בהן, למשל להרכבת מכונות - סבלו משיעורי תחלואה גדולים מהצפוי של סרטן הריאה. נשים שנחשפו לכספית בתעשיית הכנת הכובעים גם הן היו נתונות בסיכון מוגבר לחלות בסרטן הריאה [73].

מה קורה אפוא לנשים שנחשפות למתכות בסביבה (למשל דרך נשימת אוויר מזהם)?⁷⁴ הנושא טעון מחקר. הואיל ומתכות אינן נמדדות כדבר שבשגרה בתחנות הניטור, אלא רק בסקרים מיוחדים למטרה זו, הדרך היחידה ללמוד על אודות קשרי חשיפה-תחלואה סיבתיים היא באמצעות מחקרי תעסוקה או מחקרי עוקבה שתוכננו למטרה זו - ואלה נדירים מאוד. ובכל זאת ישנם רמזים לתשובה במחקרים שיפורטו להלן:

Metals



מחקרי נשים וגברים

במחוז יוטה שבארצות הברית, בשנות הארבעים, התחיל לפעול מפעל פלדה מזהם בקרבת אוכלוסיית מורמונים (שבה העישון אינו מקובל). באחד המחקרים, שהתמקד בסרטן הריאה, נבדקה התמותה מסרטן זה בשלושה מחוזות: שניים מהם דומים דמוגרפית זה לזה (מחוז יוטה ומחוז קש) והשלישי בעל שיעור עישון גדול יותר (מחוז סולט לייק). בהתחלה נמצאו בשני המחוזות, יוטה וקש, שיעורי תמותה נמוכים ודומים מסרטן הריאה. משהחל לפעול מפעל הפלדה במחוז יוטה, חלה עלייה מסיבית בזיהום האוויר. כ-15 שנה אחרי העלייה המסיבית בזיהום האוויר (זמן החביון של סרטן הריאה), חלה במחוז שבו הוא פעל עלייה עקיבה בשיעורי התמותה מסרטן הריאה (השיעור הוכפל במובהק). במחוז השלישי, שבו היה שיעור העישון גבוה, היה שיעור התמותה הגבוה ביותר מסרטן הריאה. בשנות השמונים, משהתייצבה עקומת שיעורי התחלואה בסרטן הריאה במחוזות סולט לייק וקש, דווקא במחוז יוטה (שבו פעל מפעל הפלדה), שיעורי התחלואה בסרטן הריאה רק המשיכו לנסוק. הערכת החוקרים הייתה שמאז שנות השישים זיהום האוויר אחראי במחוז יוטה ל-38% ממקרי התמותה מממאירות בדרכי הנשימה [8, 74].

במחקר ביקורתי למחקר שפורט לעיל, החוקר ניסה לתקן את הממצאים לעישון, ולטענתו לא נמצאו הבדלים בין המחוזות לאחר התקנון. עם זה, החוקר כן מצא הבדלים אצל הנשים המעשנות במחוזות הללו: מתברר שלנשים מעשנות אשר היו חשופות לפליטות של מפעל הפלדה, היה סיכון גבוה פי 1.3 (מובהק) לחלות בסרטן הריאה בהשוואה לחברותיהן המעשנות ממחוזות אחרים [75]. ממצא המעיד על סינרגיה בין החשיפה לזיהום בסביבה לבין העישון בהחמרת הנזק. אצל נשים לא מעשנות, לא נמצאה תוצאה מובהקת במקרה זה.

⁷⁴ שרוב תושביהם מורמונים הממעטים לעשן (מחוז יוטה ובירתו פרובו, מחוז קאש ובירתו לוגאן)



חשיפה סביבתית לקדמיום

במחקר עוקבה פרוספקטיבי מבוסס אוכלוסייה שנערך בבלגיה בין השנים 1985 ו-2004, ובו נכללו נשים וגברים כאחד, נבדק הקשר בין חשיפה סביבתית לקדמיום (לפי מדידה בשתן במשך 24 שעות רצופות ומדידה באדמת הגינה) ובין הסיכון לפתח סרטן בכלל, וסרטן הריאה בפרט⁷⁵ [76]. נאספו באקראי משתתפים מצפון מזרח בלגיה, החיים בסמוך לשלושה מפעלים להתכת אבץ. אזור מגוריהם ידוע כמזוהם בקדמיום. במקביל, נבחרו אנשים מאזור נקי יותר, לשם ההשוואה. בין השאר בחנו החוקרים את הקשר שבין ריכוז קדמיום שהופרש בשתן לאורך יממה ובין הסיכון של האדם לפתח את סרטן הריאה.

מסקנת החוקרים הייתה שהסיכון לחלות בסרטן כללי עלה פי 1.3 (מובהק, 1.03-1.65) אצל מי שנמצא אצלם בטרם המחלה ריכוז כפול של קדמיום בשתן. **הסיכון המיוחס לחשיפה זו בקרב האוכלוסייה נאמד ב-67% באזורי החשיפה הגבוהה⁷⁶, בהשוואה לסיכון של 73% מחשיפה לעישון (כלומר החשיפה לקדמיום בסביבה כמעט שקולה בהשפעתה לחשיפה לעישון!)**

הסיכון לחלות בסרטן הריאה נמצא קשור במידת ריכוז הקדמיום: בריכוז קדמיום גבוה (כפול) בשתן, גדל הסיכון פי 1.7 (מובהק), **והוא גדל פי 4.17 (מובהק) אצל מי שגרו באזור החשיפה הגבוהה לקדמיום (בהשוואה לנמוכה).** אם באדמת הגינה נמדד ריכוז קדמיום כפול, הסיכון לפתח את סרטן הריאה היה גבוה פי 1.57 (מובהק), בהשוואה לקטגוריית חשיפה נמוכה באדמת הגינה.

מתברר ששיעור היארעות סרטן הריאה באזור החשיפה הגבוהה היה גבוה פי 3 מהצפוי. הקשר שנמצא נשמר גם אחרי תקנון לגיל, למין, לעישון, לחשיפה לארסן, וגם אחרי הוצאת עובדים שנחשפו לזיהום במקומות עבודתם.

תחלואה בקרבת מתקני זיקוק מתכות. בין השנים 1950 ו-1969 התברר ששיעורי התמותה מסרטן הריאה בקרב גברים ונשים לבנים היו גבוהים יותר במובהק בנפות בארה"ב שבהן זוקקו מתכות מעופרות מתכת לא-ברזליות (נחושת, עופרת, אבץ, כסף, זהב), בהשוואה לנפות בלא תעשייה כזו. מאחר שידוע כי תהליך הזיקוק הנ"ל פולט ארסן (מסרטן ודאי לאדם), עלה החשש שזו הסיבה להשפעה על האוכלוסיות השכנות. במחקר אקולוגי שבדק את התופעה, הושו שיעורי התחלואה בסרטן הריאה בין נפות שיש בהן תעשייה כזו, ובין נפות בלא סוג תעשייה זה [77]. התברר שתמותה מסרטן הריאה הייתה גבוה יותר במובהק בקרב נשים וגברים ב-36 המחוזות שבהם הייתה תעשייה מהסוג המתואר, לעומת שאר המחוזות בארה"ב. העלייה הממוצעת בתמותה מסרטן הריאה, בתקנון להשפעות דמוגרפיות, הייתה של 15% אצל נשים (לעומת 17% אצל גברים). לכל אורך התקופה שנבדקה, מדי חמש שנים, נמצאו עודפי תמותה מסרטן הריאה. עודפי התמותה לא נבעו מהבדלים גאוגרפיים, מצפיפות האוכלוסין, מתהליך עיור, ממצב חברתי-כלכלי או מתהליכי ייצור אחרים. עם זה, מחקר זה לא התחשב במשתנים אישיים (עישון, תעסוקה ועוד).

⁷⁵למחקר זה יתרון גדול: נעשה בו תקנון למשתנים מבלבלים כגון עישון (אי פעם), וכן חשיפה למתכת מסרטנת אחרת: ארסן. נעשו מדידות של קדמיום גם באדמת הגינה של המשתתפים.

⁷⁶כלומר ההפרש בין שיעור ההיארעות בקרב האוכלוסייה החשופה ובין שיעור ההיארעות בקרב האוכלוסייה הלא חשופה - או כמה מהתחלואה מייחסים לחשיפה זו.
⁷⁷סוג של ניתוח סטטיסטי.

תחלואה בנפוח עתירות מתכות ממקורות תעשייתיים (בארה"ב)

במחקר שבו נעשה ניסיון להתחקות אחר הקשר שבין חשיפה סביבתית למתכות ובין סרטן הריאה נבדק הקשר שבין פליטת שמונה מתכות מהתעשייה בטקסס בין השנים 1988 ו-2000 ובין היארעות סרטן הריאה בכמה מנפות המדינה, בשנים 1995-2000 [78]. המתכות שנבדקו הן: ארסן, קדמיום, כרום, קובלט, נחושת, ניקל, ונדיום ואבץ. הבחירה דווקא בהן נעשתה על סמך הידע על אודות יכולתן לגרום לסרטן, בין כשהן בחלקיקים באוויר ובין כשהן בעשן סיגריות. נוסף על כך, עמד לרשות החוקרים מצאי פליטות מפורט ועקיב בנוגע למתכות אלה בנפוח טקסס (254 נפוח), אשר התקבל מהסוכנות להגנת הסביבה בארה"ב (EPA). נכללו במחקר 81,132 מקרים חדשים של סרטן הריאה בטקסס. שיעור המעשנים היה דומה בכל הנפוח.

לאחר חישוב שיעורי התחלואה הממוצעים השנתיים המתוקנים לגיל בסרטן ריאה ראשוני וסרטן ריאה מסוג NSCLC ב-254 נפוח, נבחן הקשר המתואר. החוקרים גילו בניתוח חד משתני קשר מובהק סטטיסטי בין חשיפה לאבץ באוויר ובין שיעורי התחלואה בסרטן ראשוני וסרטן של תאים שאינם קטנים וכן קשר מובהק סטטיסטי בין חשיפה לנחושת וסרטן של תאים שאינם קטנים.

בניתוח רב משתני, לאחר תקנון למין, לגזע, לקבוצה אתנית ולעיוור, נמצא שאבץ קשור בשיעורי התחלואה בסרטן ראשוני ובסרטן מסוג NSCLC (מובהק). גם כשנבחנו המתכות לפי האינטראקציה ביניהן בהשפעה על התחלואה בסרטן הריאה, המתכת אבץ נמצאה משפיעה במובהק (הערה: בהקשר זה ראו מקור 47, עמ' 62 על אודות רמות האבץ הגבוהות במפרץ חיפה). החוקרים סיכמו את המחקר במסקנה שאמנם המתכת אבץ חיונית לאדם ונחוץ שתהיה כלולה בתזונתו, אולם שאיפתה דרך האוויר רצויה פחות (ראו במאמר בהרחבה).

במחקר מקרה ביקורת שנערך ביפן נבדק הקשר בין חשיפות למזהמים שונים בעבר אצל נשים לא מעשנות, ובין סרטן הריאה, בעיקר מסוג אדנוקרצינומה (77% מהמקרים). החוקרים אספו 90 נשים לא מעשנות אשר חלו בסרטן הריאה, והשוו אותן ל-163 מקרי ביקורת. הערכת החשיפה התבצעה באמצעות שאלון מפורט. אחד ממצאי המחקר הוא שנשים הנחשפות במקום העבודה למתכות (כגון ברזל), נתונות בסיכון גבוה פי 4.8 (מובהק) לחלות בסרטן זה [79]. גם בישראל נמצא קשר בין סרטן הריאה לחשיפה ובין מתכות (זיק) [80]. בהקשר זה ראו להלן פרק חמישי על אודות סרטן ריאה בקרב נשים בישראל.

סיכום הפרק

1. חשיפות סביבתיות למזהמי אוויר מסוגים שונים (גופרית דו חמצנית, תחמוצות חנקן, מתכות ותרכובות אורגניות נדיפות) הנפוצים כיום בסביבה העירונית והמתועשת, נקשרו במחקרים שונים לעלייה בסיכון לחלות בסרטן הריאה ולמות ממחלה זו, בקרב נשים וגברים כאחד. בעשור האחרון התחילו לבחון את השפעת המזהמים על סוגים ספציפיים של סרטן הריאה. במרבית המחקרים שנסקרו בפרק זה הוערכה החשיפה באמצעות ניטור האוויר כמו גם באמצעות שאלונים, אך נחוץ ניטור פרטני יותר בגוף החשופים כדי לבחון את מידת ההשפעה של מזהמים אלה. הקשר המתואר נמצא בסוגי מחקר רבים, לרבות מחקרים שהתמקדו באוכלוסיית נשים שאינן מעשנות. כמו כן, הן בקרב גברים והן בקרב נשים עשויה להיות השפעה רבה יותר למזהמי האוויר כשקיימות אצלם רגישויות גנטיות.

2. מחלת סרטן הריאה היא דוגמה טובה למחלה שבה נמצאו הבדלים מגדריים בין המינים: אצל נשים על פי רוב יהיה סוג המחלה אחר (אדנוקרצינומה); גורמי הסיכון למחלה אחרים ומרמזים על קשר חזק יותר לחשיפות סביבתיות (עבר של דלקות ריאה, ברוניטיס, טרשת עורקים); התגובה על מזהמי האוויר אחרת (על פליטות תחבורה, קדמיום, PAH's) ופרופיל ביטוי הגנים בעת המחלה אחר אף הוא אצל נשים. נוסף על כל אלה, יש חשד שההורמון הנשי אסטרוגן, הנמצא מטבעו בגוף האישה, כמו גם מזהמים סביבתיים המחקים אותו, עשויים להיות מעורבים בהגברת הסיכון לתחלואה בקרב נשים.

3. מחקרים אחדים מצביעים על קשרים חזקים יותר בין מזהמי אוויר מסוימים ובין תחלואה בסרטן הריאה בקרב נשים. תחמוצות החנקן הנפלטות בעיקר מכלי תחבורה, ודו תחמוצת הגופרית הנפלטת מתהליכי שריפת דלקים פוסיליים נמנות עם מזהמים אלה. הקשרים ברורים עוד יותר אצל לא מעשנות. בקרב גברים נמצאה השפעה רבה יותר דווקא למזהם אוזון.

4. עם זאת, מידע רב עדיין חסר מאחר שמזהמים רבים אינם נסקרים בדרך כלל בניטור קבוע, בסביבה או בדם, ובהם מגוון מתכות ותרכובות אורגניות נדיפות למיניהן. לכן לדוגמה חסר מידע על השפעות החשיפה של נשים לחומרים אלה באמצעות זיהום האוויר, וקשה להסיק כיצד מתכות מסוימות משפיעות במיוחד על נשים, בעיקר מתכות הידועות כמועדות לפורענות אצל נשים (כגון המתכת קדמיום, שהיא בעלת פעילות אסטרואגנית).

בגלל ההבדלים המתוארים לעיל בין נשים לגברים בהקשר של מחלת סרטן הריאה, צריך למקד את המחקרים בעתיד בהפרדה מגדרית, ולהבחין בין הסוגים של סרטן הריאה. בחקר השפעת זיהום האוויר על נשים, מומלץ להתמקד בסוג האדנוקרצינומה, ויש להתמקד בהבנת השפעת הסביבה החיצונית ומזהמיה (ולא רק הסביבה הביתית) עליהן.

פרק רביעי

על הקשר האפשרי בין זיהום
הסביבה ובין מחלות לב אצל
נשים בישראל

מחלות לב בישראל: נתונים וגורמי סיכון כלליים

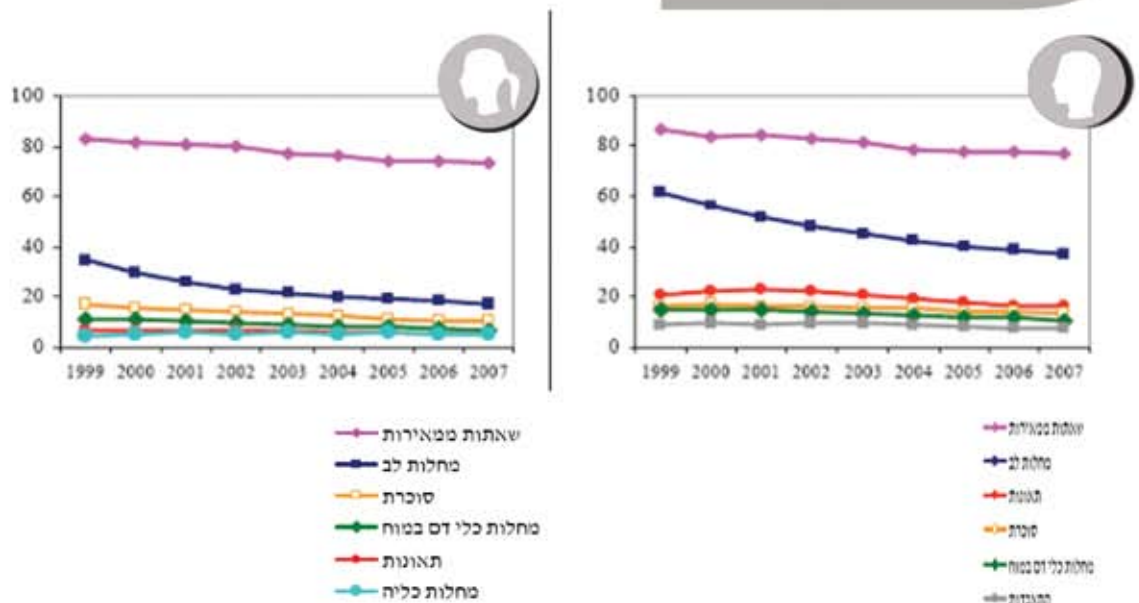
מחלות לב הן גורם תמותה עיקרי אצל נשים ישראליות. בגילאי 45-74 מחלות הלב הן סיבת התמותה השנייה (בשנים 2005-2007), אחרי סרטן. מחלות של כלי הדם במוח הן סיבת התמותה הרביעית אצל נשים בקבוצת גיל זו [1], [2]. בין גורמי הסיכון המגוונים אשר נקשרו בספרות להתקפי לב (אוטם בשריר הלב), ניתן למנות: רמות שומנים גבוהות בדם, עישון אקטיבי, מצבי דחק, סוכרת, יתר לחץ דם, השמנה בטנית ועוד. גורמים אלו נמצאו כמעלים את הסיכון ללקות בהתקף לב אל פי: 1.25, 2.87, 2.37, 1.91, 1.12. בהתאמה. במקביל, קיימים גורמים מגנים, כגון צריכת פירות וירקות והתעמלות, אשר מפחיתים את הסיכון לחלות [3].

בשנים האחרונות התבססה ההכרה גם בזיהום האוויר כגורם המשפיע על תחלואה ותמותה ממחלות לב, כאשר איגוד הלב האמריקני קבע בהצהרתו משנת 2010 שיש קשר סיבתי בין החשיפה לזיהום האוויר בחלקיקים ובין תחלואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם [4].

בהיבט מגדרי. אף שמחלות לב הן גורם תמותה עיקרי אצל נשים, מחלות לב עדיין נחשבות אופייניות יותר לגברים. אכן ידועים הבדלים בין תמותת נשים לתמותת גברים ממחלות לב בישראל: בגילאי 1-74 שיעור התמותה ממחלות לב בישראל אצל גברים גבוה יותר משיעורו אצל נשים, כפי שאפשר להיווכח להלן בתרשים 8. אולם מעל גיל 75, מחלות לב הופכות לסיבת התמותה העיקרית בקרב שני המינים, והפער בשיעורי התמותה בין המינים כמעט נסגר [1]. עם זאת, יש הבדלים מגדריים מבחינת הסיכון לתחלואת הלב: על פי סקר (ACSIS 2006) בקרב נשים וגברים שהתאשפזו בגין תסמונת כלילית חדה, הגברים שהתאשפזו מסיבה זו בישראל עישנו יותר בהשוואה לנשים, בעבר או בהווה, וגם היו צעירים יותר מהנשים. לנשים, לעומתם, יתר לחץ דם וסוכרת היו גורמי סיכון שכיחים/משפיעים יותר. כמו כן אצל נשים נמצאו (באופן מובהק מבחינה סטטיסטית ⁷⁸) יותר סימפטומים של קוצר נשימה ואי ספיקת לב בהשוואה לגברים [5]. מלבד השוני בגורמי הסיכון, גם נצפו הבדלים בין המינים בתוצאת התקף הלב: ממצאי הסקר מלמדים שהתקף הלב היה

תרשים 8:

שיעור פטירות ממוצע תלת שנתי
ל-100,000 איש בגילאי 1-74,
לפי מגדר [1]



⁷⁸ Acute Coronary Syndrome - Israeli Survey הוא סקר לאומי הבודק את מגמות המחלה.

הטיפול בה והפרוגנוזה של החולים הלוקים בהתקף לב בישראל מאז 1992.

מובהק: הכוונה לתוצאה שהיא משמעותית מבחינה סטטיסטית, לעומת "לא מובהק", שם התוצאה

אינה משמעותית מבחינה סטטיסטית עבור טווח הביטחון שנקבע (בדרך כלל 95%).

תמותה ממחלות לב בקרב נשים ישראליות בהשוואה למצב בעולם

כאשר משווים נתוני תמותת נשים בישראל ממחלות לב איסכמיות⁸⁰ (מתוקננים לגיל) לנתוני תמותת נשים ברחבי העולם (על פי נתוני הלמ"ס), נראה שבשנים 2007-2008 נשות ישראל אינן מובילות או בולטות בתמותה שלהן מסיבה זו⁸¹ (ראו להלן תרשים 9) [6]. יש להניח שהמקורות להבדלים המצוינים בתרשים הם בין השאר גורמים הקשורים לאורח החיים השונה בין המדינות (כגון הבדלים בשיעורי עישון או צריכת אלכוהול), או הקשורים לתזונה הים תיכונית הרווחת בישראל, הידועה כמגנה מפני מחלות [7-8]. כך, לדוגמה, על פי דו"ח הבריאות של ה-OECD לשנת 2011, ניתן לראות ששיעורי הנשים בנות 15+ המעשנות או צורכות אלכוהול בישראל בעשור האחרון הם על פי רוב נמוכים יותר מאשר במדינות אירופיות אחרות⁸² [9-10].

מגמות בתמותה ממחלות לב אצל נשים בישראל

בשנים האחרונות נצפית ירידה בתמותה ממחלות לב הן אצל נשים והן אצל גברים בישראל [11, 12]. ניתן ללמוד ששיעורי התמותה ירדו פי שלושה לערך בקרב נשים כמו גם בקרב גברים (ראו להלן תרשים 10). יש לזכור שהירידה בתמותה לא בהכרח נובעת מירידה בהיארעות המחלה, אלא עשויה לנבוע משיטות טיפול טובות יותר. על כן יש לאסוף גם נתונים על היארעות המחלה, כמו גם על כמות האשפוזים בגינה.

התפלגות גאוגרפית של תחלואה לבבית בישראל

האם התחלואה במחלות לב בישראל אצל נשים והתמותה מהן היא אחידה בכל המדינה, או שמא יש אזורים שבהם נשים תחלינה יותר? על שאלה זו אשיב להלן.

בשנות השמונים והתשעים התפרסמה סדרת מאמרים של החוקרים גינזבורג וטולצ'ינסקי ובה הושושו שיעורי תמותה מכמה מחלות על פי נפות, בלא הפרדה מגדרית, ובנוגע לאוכלוסיה היהודית בלבד [13-16]. החוקרים תקנו את שיעורי התמותה למין ולגיל. מחקרים כאלה נערכו בשנים 1969-1978, 1983-1986 ו-1987-1994. מסדרת המחקרים עולה שפערים גדולים, חלקם מובהקים, ניכרים בין הנפות מבחינת שיעורי התמותה ממחלות לב (ראו להלן תרשימים 11-12). באותה סדרה נמצאו שיעורי תמותה גבוהים ממחלות לב בקרב יהודים בנפות הצפוניות. החוקרים ייחסו הבדלים אלו בתחילה להבדלים כלליים אפשריים בין הנפות: הבדלים אתניים וגנטיים, הבדלים במצב הסוציו-אקונומי, הבדלים בשנות השמונים והתשעים התפרסמה סדרת מאמרים של החוקרים גינזבורג וטולצ'ינסקי ובה הושושו שיעורי תמותה מכמה מחלות על פי נפות, בלא הפרדה מגדרית, ובנוגע לאוכלוסיה היהודית בלבד [13-16]. החוקרים תקנו את שיעורי התמותה למין ולגיל. מחקרים כאלה נערכו בשנים 1969-1978, 1983-1986 ו-1987-1994. מסדרת המחקרים עולה שפערים גדולים, חלקם מובהקים, ניכרים בין הנפות מבחינת שיעורי התמותה ממחלות לב (ראו להלן תרשימים 11-12). באותה סדרה נמצאו שיעורי תמותה גבוהים ממחלות לב בקרב יהודים בנפות הצפוניות. החוקרים ייחסו הבדלים אלו בתחילה להבדלים כלליים אפשריים בין הנפות: הבדלים אתניים וגנטיים, הבדלים במצב הסוציו-אקונומי, הבדלים תעסוקתיים, הבדלים במאפיינים סביבתיים, וכן הבדלי צריכה של שירותי בריאות ואינטראקציה אפשרית בין כל אלה. לעומת זאת בפרסום בנוגע לשנים 1987-1994, שבו בלטה נפת חיפה בכל קטגוריות התמותה ממחלות לב וכלי דם, המליצו החוקרים בין השאר לבחון גם את השפעת האופי התעשייתי של האזור, משום שקיימות בו רמות זיהום אוויר גבוהות וכן מאחר שממוקמים בו מפעלים פטרוכימיים רבים (מקור 16, עמ' 127 [16]). אותו טיעון חוזק בעובדה נוספת: גם שיעורי התמותה המתוקננים (SMR) משרטן הריאה עלו בנפה זו, ועל כן מוצע לבחון אפשרות של חשיפה סביבתית לקרצינוגנים שונים.

⁸⁰ מחלות לב נרכשות, שבהן חלה הפרעה בהספקת הדם ללב.

⁸¹ תמותה ממחלות לב איסכמיות נקשרה לחשיפה לרמות זיהום אוויר גבוהות.

⁸² כגון יוון, ספרד, צרפת, דנמרק, הולנד, סלובקיה, הונגריה, אסטוניה ופולין.

לאחר מכן התפרסמו נתונים סטטיסטיים בריאותיים על אודות תמותה לפי נפות או מחוזות רק מטעם הלמ"ס⁸³. העיבוד המאוחר ביותר שנעשה מטעמה משווה נתוני תמותה לפי נפות בשנים 1998-2002 (שוב, נשים וגברים יחדיו, ראו להלן תרשים 13) [17].

מאז פרסום זה אין נתונים רשמיים מפורטים על שיעורי התחלואה והתמותה ממחלות לב בקרב נשים, לפי קבוצה אתנית, נפה או יישוב. ההפרדה האתנית נחוצה משום שידוע ששיעורי התמותה של נשים ערביות ממחלות לב גבוהים יותר משיעורי התמותה של נשים יהודיות והכללתן של שתי הקבוצות יחדיו מטה את התוצאות⁸⁴.

המקור הרשמי היחיד הזמין לבירור סוגיה זו של התפלגות גאוגרפית-מגדרית-אתנית של תחלואה (נכון ל-11.2011) הוא השוואה שפורסמה על ידי הלמ"ס של פטירות נשים מסיבות שונות, לפי מחוזות, בשנים 2006-2008. שם נעשתה הפרדה לפי קבוצה אתנית [2]. עם זה, מאחר שמחוזות הם יחידות אדמיניסטרטיביות גדולות, ובכל מחוז יש כמה נפות, מידע זה עשוי להטעות (לדוגמה, במחוז חיפה מתגוררות גם נשות נפת חיפה וגם נשות נפת חדרה) (ראו להלן תרשים 14) [17]. [2]

נתוני משרד הבריאות (שנמסרו בתקשורת אישית) מספקים בסיס טוב יותר להבנת תמונת המצב הגאוגרפית של התחלואה והתמותה הלבבית בקרב נשים בישראל, ומענה על השאלה אם עדיין ישנם פערים בתמותה ובתחלואה בין נפות ובין המינים בשנים האחרונות. להלן (בתרשימים 15 א'-ג') יובאו עיבודים המסתמכים על הנתונים שמסר משרד הבריאות. נתוני הבסיס (שטרם התפרסמו) מדגימים השוואות בין שיעורי הפטירה מסיבות שונות, של נשים וגברים לחוד, בתקנון לגיל, מגילאי 45 ומעלה. סיבות הפטירה שנבחרו היו סיבות תמותה אשר נקשרו במחקר הבינלאומי לעלייה ברמות זיהום האוויר בטווח הארוך.

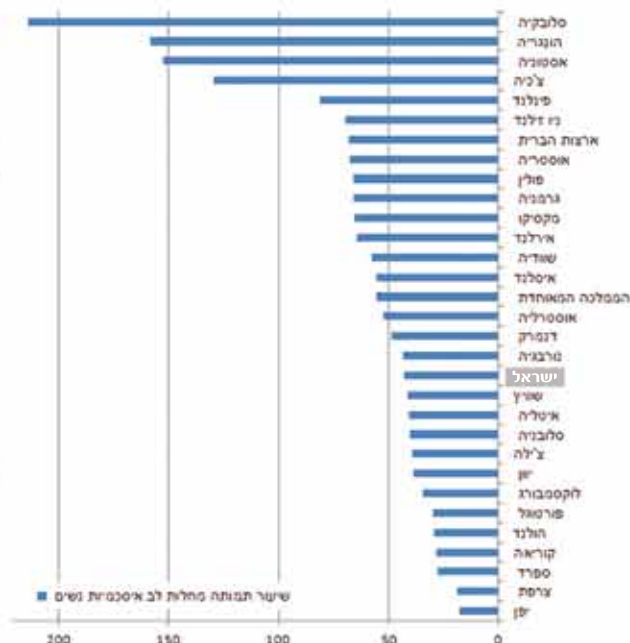
עם זה, מאחר שהמידע אינו מופרד לפי קבוצות אתניות, ומאחר שהרכב האוכלוסייה משתנה מבחינה אתנית מנפה לנפה (ראו להלן טבלה 10, המתבססת על שנתון הלמ"ס 2009 [18]), ההשוואה בין חלק מהנפות היא בעייתית. כדי לצמצם את השפעת פערי התמותה בין נשים מקבוצות אתניות נבדלות, נבחרו נפות שבהן נשים יהודיות מהוות רוב (עד 70% מכלל הנשים). כך תפחת ההטיה הנובעת מטעמים אתניים. עם זה, גם בתוך האוכלוסייה היהודית עצמה האוכלוסייה בנפות מגוונות. לדוגמה, אוכלוסייה ותיקה לעומת אוכלוסיות עוליים, המתאפיינות בגורמי סיכון והרכב גילאים נבדלים. להלן בתרשים 15 מובאים ממצאים עיקריים על פי נפות נבחרות בנוגע לשנים 2000-2008.

⁸³הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה היא הגוף האחראי לעריכת פעולות סטטיסטיות ופרסום תוצאותיהן בנוגע לאוכלוסייה בתחומים כגון בריאות, חברה, כלכלה ומסחר.

⁸⁴לדוגמה, בשנת 2007 שיעור התמותה המתוקנן לגיל מכלל מחלות הלב היה 64.8/100,000 בקרב נשים יהודיות לעומת 86.5/100,000 בקרב נשים ערביות [מקור: דו"ח 333 מצב בריאות 2010, עמ' 134. ראו גם גרף 3].

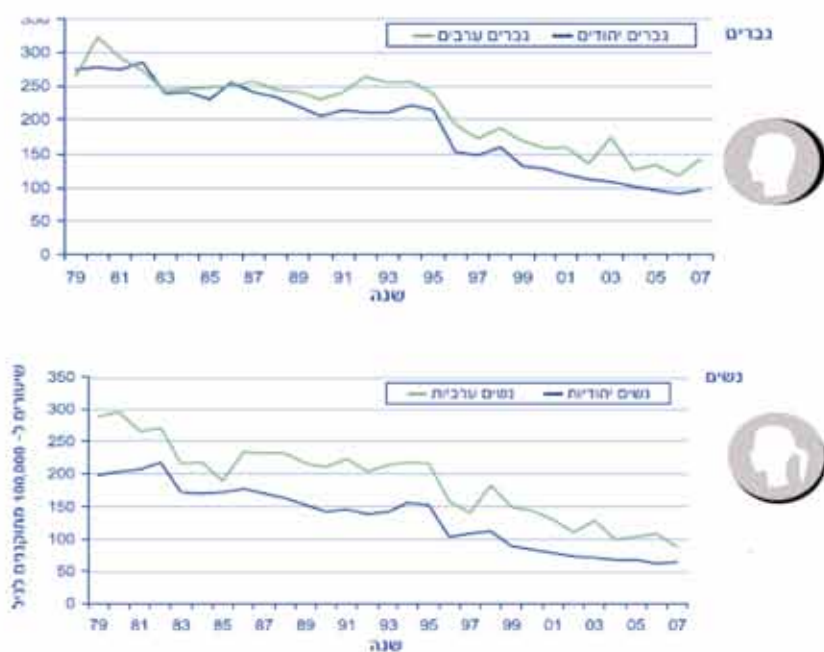
תרשים 9:

שיעור פטירות ממחלת לב איסכמית בקרב נשים מכמה מדינות, ל-100,000, מתוקן לגיל [11]



תרשים 10:

תרשים 10: מגמות בתמותה מכל מחלות הלב, לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, בשנים 1979-2007, שיעורים מתוקנים לגיל, ל-100,000 [12]



תרשים 11:

שיעורי תמותה מאוטם בשריר הלב בקרב יהודים בלבד (מחלת לב איסכמית) לפי נפה גברים ונשים יחד בשנים 1983-1986 [8]

AMI Mortality 1983_1986 (SMR)



תרשים 12:

שיעורי תמותה מאוטם בשריר הלב (מחלת לב איסכמית) לפי נפה גברים ונשים יהודים בשנים 1987-1994 [10]

AMI Mortality (SMR) 1987-1994



תרשים 13:

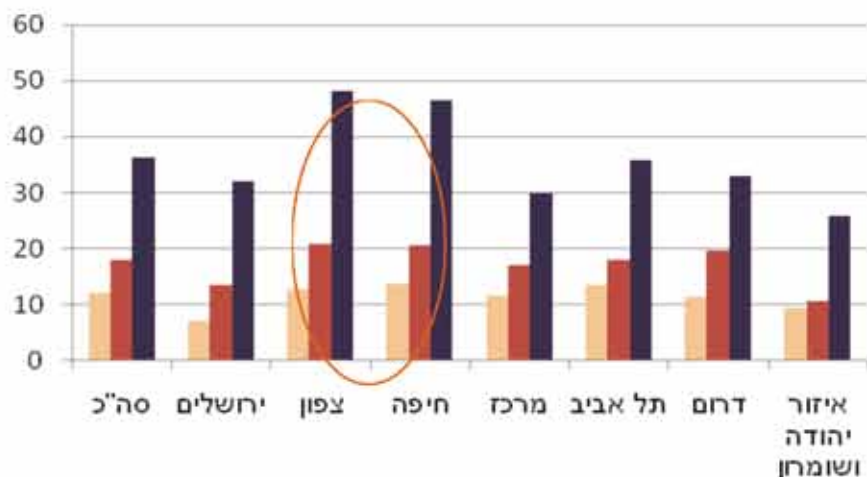
תמותה מכל מחלות הלב, לפי נפה, גברים ונשים יחד בשנים 1998-2002 [17]



תרשים 14:

שיעורי תמותה מתוקננים לגיל ממחלות לב (ל-100,000), בקרב נשים, לפי מחוז וקבוצה אתנית, בשנים 2006-2008 [2]

נשים יהודיות

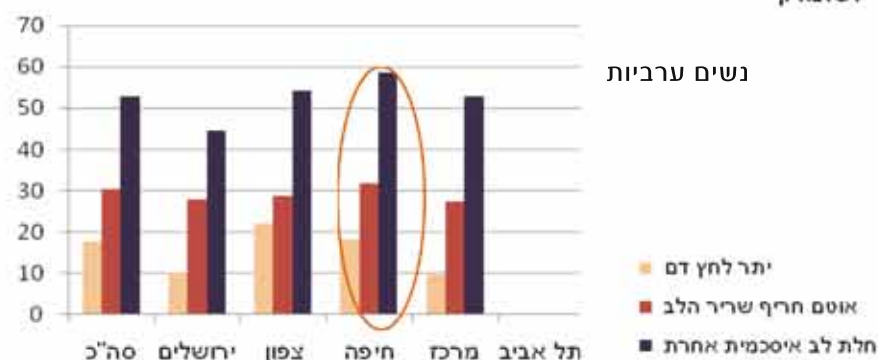


* הערה:

במקור חסרים נתונים בנוגע לנשים ערביות במחוזות תל אביב, דרום ויהודה ושומרון

* הערה: הושמטה נפת יהודה ושומרון בשל מיעוט האוכלוסייה ** בנפות מסוימות (-) לא צוין במקור גודל אוכלוסיית הנשים הערביות.

נשים ערביות

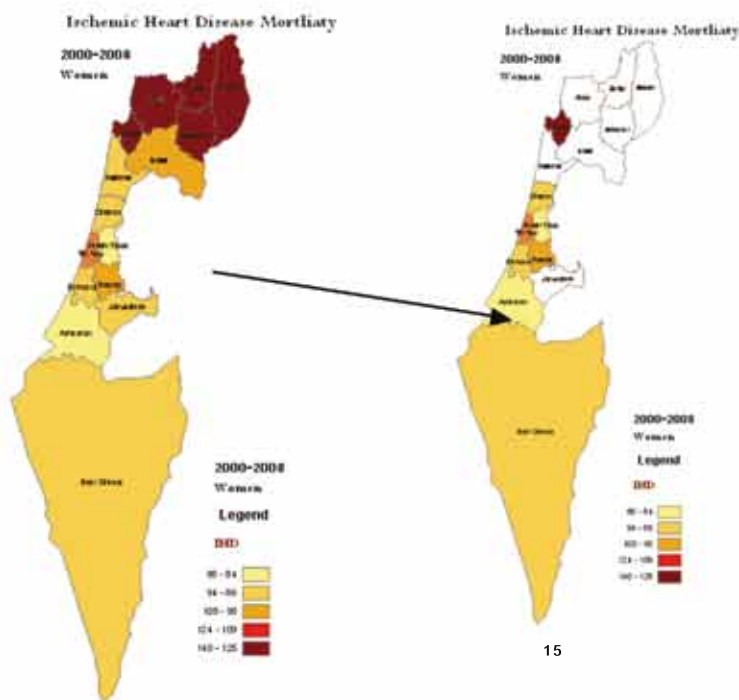


יתר לחץ דם

אוסם חריף שריר הלב

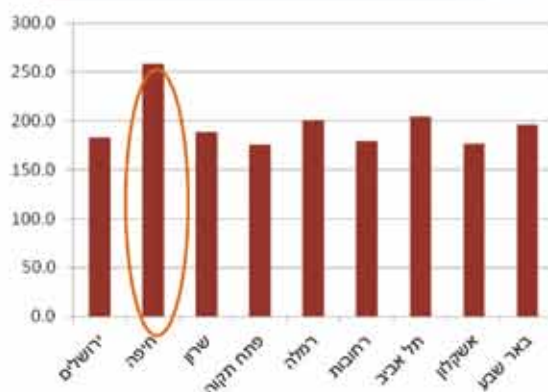
חלת לב איסכמית אחרת

תרשים 15: שיעורי תמותה מתוקננים לגיל⁸⁵ ממחלות לב איסכמיות בהשוואה למומצע הארצי של נשים, בשנים 2000-2008 (א) בכל הנפות (ב) בנפות נבחרות (מקור: נתוני פטירות שהתקבלו ממשרד הבריאות)



15

15א



ג': שיעורי פטירה מתוקננים לגיל (ל-100,000) ממחלת לב איסכמית בנשים יהודיות וערביות מעל גיל 45, עבור השנים 2000-2008, לפי נפות נבחרות.

* הערה: החישובים מתבססים על נתוני משרד הבריאות

⁸⁵ שיעורים אלו אינם SMR, כלומר לא נעשתה כאן השוואה לאוכלוסיית תקן (בשונה מהמוצג לעיל באיורים 5-6).

מחוזות	נפות	יהודיות ואחרות	ערביות	סה"כ נשים בנות 45 +	% ערביות
ירושלים	ירושלים	88800	21200	110000	19.3
הצפון		102000	56000	158000	35.4
	נפת צפת	13800		-	
	נפת כנרת	11500		-	
	נפת יזרעאל	37000	20500	57500	35.6
	נפת עכו	37300	29900	67200	44.5
	נפת גולן	2400		-	
חיפה		142400	18400	160800	11.4
	נפת חיפה	108800	6500	115300	5.63
	נפת חדרה	33600	11900	45500	26.15
מחוז המרכז		271900	11100	283000	3.9
	נפת השרון	54200	7000	61200	11.43
	נפת פתח תקוה	97500		-	
	נפת רמלה	34600		-	
	נפת רחובות	85600		-	
מחוז ת"א		239000	1600	240600	0.7
מחוז הדרום		150200	5800	156000	3.7
	נפת אשקלון	80500		-	
	נפת באר שבע	69600	5800	75400	7.7
	י"ש	23000			

תיאור הממצאים המוצגים בתרשימים 8-15

מתרשימים 11-12 עולה שבשנים 1983-1986, בקרב האוכלוסייה היהודית בלבד (נשים וגברים כאחד), הנפות הצפוניות חיפה וכנרת וכן נפת רמלה, בלטו בשיעורי תמותה גבוהים בגלל אוטם שריר הלב, יחסית למוצע הארצי. אחריהן בלטו בריבוי התמותה נפות צפוניות אחרות, וכן נפות תל אביב ובאר שבע. בשנים 1987-1994 בלטו במיוחד⁸⁶ הנפות הצפוניות צפת-גולן, ואחריהן הנפות חיפה, תל אביב, רמלה ושרון.

מתרשים 13 ניתן להיווכח שבשנים 1998-2002 שיעורי התמותה מכל מחלות הלב בקרב האוכלוסייה מעל גיל 40 בנפות הצפוניות (נשים וגברים כאחד) היו מעל למוצע התמותה הארצי מכל מחלות הלב מעל גיל 40, לפי נפה.

בתרשים 14 מוצגת השוואה של שיעורי תמותה, מתוקננים לגיל, מאוטם חריף בשריר הלב (מחלת הלב האיסכמית העיקרית), ממחלות לב איסכמיות אחרות (שאינן אוטם חריף בשריר הלב), ומיתר לחץ דם אצל נשים, לפי קבוצה אתנית ולפי מחוז בשנים 2006-2008. מסיכום הנתונים הנוגעים ליהודיות ניתן ללמוד ששיעורי התמותה ממחלות לב איסכמיות גבוהים במיוחד במחוזות חיפה וצפון. גם בקרב נשים ערביות נצפתה תמותה גבוהה, בעיקר במחוז חיפה⁸⁷. בהשוואת נתוני הפטירה ממחלת לב איסכמית אחרת למוצע הארצי, מתברר שבקרב נשים יהודיות במחוז חיפה (לרבות נפת חדרה) נצפתה תמותה גבוהה מעל למוצע, וגם בקרב יהודיות ממחוז צפון (נפות צפת, כנרת-גולן, יזרעאל, עכו). בקרב נשים ערביות נצפו שיעורי תמותה גבוהים מסיבה זו במחוז חיפה (נפות חיפה וחדרה). [2]. תרשים 14 עסק במחוזות ולא נפות.

⁸⁶ תוצאה זו נמצאה מובהקת במיוחד ($p < 0.0001$).

⁸⁷ מחוזות חיפה, צפון ודרום הובילו גם בתמותה ממחלות אחרות: סוכרת, מחלות כלי דם במוח. מחוז חיפה הוביל בתמותה ממחלות כליה.

בתרשים 15 א' ממופים לראשונה שיעורי תמותה ממחלות לב איסכמיות אצל נשים בנות 45+, לפי נפות⁸⁸, מתוקננים לגיל, באחוזים מעל/מתחת לממוצע הארצי (יהודיות וערביות כאחד), בשנים 2008-2000. כפי שהוסבר לעיל, מאפייני תמותה של אוכלוסיית הנשים הערביות שונים ממאפייני התמותה של נשים יהודיות ממחלות לב, ולכן נעשתה הפרדה כדלקמן: בתרשים 15ב', מוצגים שיעורי התמותה בנפות נבחרות שבהן יש בקירוב רוב לנשים יהודיות (כ- 70% ויותר)⁸⁹ [18] [19]. בתרשים 15ג' מוצגים שיעורי התמותה המתוקננים לגיל לפי נפה. שני התרשימים האחרונים מראים שנפת חיפה בולטת בשיעורי תמותה גבוהים של נשים ממחלות לב איסכמיות, אפילו בהשוואה לנפות אחרות הידועות כסובלות מזיהום אוויר כבד גם הן (כגון נפת תל אביב).

גם תרשים 15א' מאשש את המידע שבנפות הצפוניות האחרות, שלא נכללו בתרשים 15ב', נשים (יהודיות וערביות כאחד) סובלות משיעורי תמותה גבוהים ממחלות לב איסכמיות.

לסיכום, המקורות שהובאו לעיל מצביעים על כך שבנפות הצפוניות (יזרעאל, כנרת, עכו, צפת)⁹⁰ מוכרים כבר מתחילת שנות השבעים שיעורי תמותה עקביים גבוהים ממחלות לב. מאמצע שנות השבעים ואילך הצטרפה גם נפת חיפה לקבוצה זו. תוצאה זו נצפתה בנפות אלו בקרב נשים ובקרב גברים, ביהודיות ובערביות. על כן מפתיע לגלות, שלמרות ממצאים חמורים אלה בכל שלושת העשורים האחרונים, פערים אלה לא נחקרו ברמה הלאומית, ובכל הנוגע לנשים.

נוסף על כך מתמיה מאוד שטרם הוצעה או נבדקה לעומק פרשנות לממצאים אלו. הפערים המתוארים הם כאמור עקביים וניכרים גם מדו"חות נוספים. לדוגמה, בדו"ח אי-שוויון בבריאות בישראל (2010), נמצא שבמחוזות חיפה ודרום שיעור הנשים שאובחן אצלן לחץ דם גבוה הוא הגבוה ביותר (וזהו גורם סיכון למחלות לב) [20]. בירור עם נציגי משרד הבריאות מלמד שלמשרד הבריאות אין הסמכות או היכולת לחקור סוגיות כגון זו.

גורמי סיכון אפשריים, ובהם סביבה

לנוכח האמור לעיל, נשאלת השאלה מדוע בלטו הנפות הצפוניות בתמותה ממחלות לב איסכמיות. בלי כל ספק הנושא מורכב, בעיקר משום שאוכלוסיית ישראל מגוונת מבחינה אתנית, מבחינת הרקע התרבותי התזונתי, ובתנאי המחיה. לכן נחוץ מחקר מעמיק יותר כדי לרדת לפשר סוגיה זו. לדוגמה, ייתכן שיש בעיית שפה ובעיית נגישות מכפרים מרוחקים לשירותי בריאות בתוך פרק זמן מציל חיים, וזו עומדת בבסיס חלק מההבדלים הנצפים. הדבר נכון במיוחד בנוגע לנשים ערביות או חרדיות, אשר נוסף על כך גם ממועטות להשתמש בתשתית שירותי הבריאות [19]. טיעון זה אינו תקף בנוגע לנפה כגון נפת חיפה, שבה יש שלושה בתי חולים ברמת נגישות גבוהה, וכן שיעור רופאים גבוה ביחס לכמות האוכלוסייה, על כן שם, הנגישות לטיפול רפואי בוודאי אינה הסיבה העיקרית לפערים.

אורחות חיים: תזונה, השמנה ורמות שומנים גבוהות בדם. בסקר לאומי של מצב בריאות ותזונה (מב"ת) בקרב מבוגרים, נבדקו כל אלה במדגם של האוכלוסייה הכללית, אך לא לפי נפות, או לפי הפרדה לתת קבוצות בתוך קבוצת הנשים הערביות (דרוזיות, נוצריות, מוסלמיות), ועל כן קשה להשוות גורם זה [21]. דו"ח נוסף, הנוגע ספציפית לאוכלוסייה הערבית, גם הוא אינו שופך אור על הבדלים על פי אזורים גאוגרפיים. על כן גורם זה עוד טעון בירור. עם זה, המגמה המסתמנת, לדוגמה, בקרב נשים ערביות בכל נפות הצפון של תמותות יתר ממחלות לב, מאפיינת נפות כפריות (צפת, כנרת) כמו גם נפות מתועשות ועירוניות (עכו, חיפה). נתונים אלה מחלישים את הסברה שדווקא הבדלי התזונה הם העומדים בבסיס ההבדלים הנצפים.

הבדלים אתניים. כאמור, הוצגו לעיל גם נתונים חלקיים ממוינים ליהודיות ולערביות, לפי תוצאות בריאותיות נבחרות, ומהם עדיין עולה תמונה של פערי תמותה גאוגרפיים ממחלות לב איסכמיות, בכל קבוצה בנפרד.

עישון. גורם סיכון בעייתי אחר הוא העישון, אך באופן כללי נצפו דווקא שיעורי עישון נמוכים יותר בקרב נשים ערביות בהשוואה לנשים יהודיות (אך הנתונים מנוגדים באשר לחשיפה לעישון פסיבי) [22]. אשר לנפת חיפה, קשה לבחון את שיעורי העישון בנפה זו בהשוואה לנפות אחרות, מאחר שהמקורות היחידים הזמינים להשוואה זו בנוגע לשנות התשעים הם סקרי הלמ"ס. סקרים כאלה בוצעו, לדוגמה, בשנים 1996-1997, 1999-2000, 2003-2004, ו-2009. בסקרים אלה הושו מחוזות (ולא נפות, בהקשר זה ראו עמ' 38), וגם שלוש הערים הגדולות (חיפה, תל אביב, ירושלים). משני הסקרים ניתן ללמוד ששיעורי המעשנות בנות 25+ בעיר חיפה (המהווה רק חלק מנפת חיפה), היו פחות או יותר דומים לאלה של נשים בעיר תל אביב (לא ניתנה במקור רמת מובהקות).

בהשוואה מחוזית, בשנים 1996-1997 לא נצפו בקרב בנות 25+ שיעורי עישון גבוהים יותר במחוז חיפה (הכולל את נפות חיפה וחדרה) בהשוואה למחוזות אחרים [23]⁹². (דווקא במחוזות ירושלים ודרום נמצא שיעור מעשנות גבוה יותר, ואילו במחוזות צפון, מרכז ותל אביב נמצא שיעור מעשנות נמוך יותר.) בשנים 1999-2000 דווקא נצפו בקרב בנות 25+ במחוז חיפה שיעורי עישון גבוהים מעט יחסית למחוזות אחרים, אך ההבדל, לדוגמה, בין מחוז חיפה למחוזות ירושלים ודרום הוא זניח [24]. בסקר שהתקיים בשנים 2003-2004 נמצאו שיעורי עישון נמוכים יותר בקרב נשים (בנות 21+) במחוז חיפה בהשוואה למחוזות תל אביב, מרכז ודרום, [25]. גם בשנת 2009 נמצאו תוצאות דומות.

גיל. מאחר שהנתונים שהוצגו באשר לתמותת נשים בגילאי 45+ מתוקננים לגיל, גם הגיל אינו הגורם המבדיל בין האוכלוסיות.

⁸⁸קודים של ICD-10: 120-125 מציגים בין השאר אוטם בשריר הלב

⁸⁹השנתון הסטטיסטי של הלמ"ס לשנת 2009, טבלה 2.10 וכן על פי נתוני הלשכה המרכזית על אודות ספקד 2008 [19]: שיעור האוכלוסייה היהודית בסך הכול היה בנפות השונות כדלקמן: נפת

פתח תקווה: 91.5%, נפת רמלה: 85.4%, נפת רחובות: 95%, נפת אשקלון: 92.3%, נפת שרון: 75.3%, מחוז ירושלים: 67.5%, נפת באר שבע: 68.3%, נפת צפת: 85%, נפת כנרת: 67%.

⁹⁰כמו גם בכמה נפות דרומיות כגון נפת באר שבע ונפת רמלה.

⁹¹אלו קבוצות הגילאים הרלוונטיות לשם השוואת תמותה של בנות 45+ בשנות האלפיים.

⁹²ראו מקור [23], לוח 1. 20 - מעשנים כיום לפי תכונות דמוגרפיות חברתיות, נקבות, עמ' 272.

פיצוב סטנדרט-אקונומי. בלי ספק, יישובים פריפריאליים, כגון יישובים בנפות הצפוניות, סובלים ממצב סוציו-אקונומי גרוע יותר ממצב יישובי המרכז [19, עמ' 27], דבר המקשה על תושביהם להשיג את הטיפול הרפואי הטוב ביותר. במחוז צפון שיעורי האבטלה, וגם שיעור המשתכרים מתחת למינימום, הוא גבוה בהשוואה למחוזות אחרים [19, עמ' 27]. עם זה, גם במחוז ירושלים ישנם שיעורים גבוהים ביותר של אבטלה, ובה קיים שיעור גבוה של משתכרים מתחת לשכר מינימום, וגם עוני [שם, עמ' 22]. אף על פי כן, שיעורי התמותה ממחלות לב איסכמיות שם בקרב נשים (ראו תרשים 15) אינם יוצאי דופן.

בהקשר הסוציו-אקונומי בישראל, דווקא מחקר חדשני שנערך בימים אלה בתל אביב (ראו לעיל בעמ' 51 [41]), מלמד שבעיר כמו תל אביב, דווקא נבדקים שמצבם החברתי-כלכלי טוב יותר חשופים יותר לזיהום אוויר. ייתכן שהטעם לכך הוא שנדרשת רמה כלכלית גבוהה כדי לגור באזורים המרכזיים ביותר (והמזוהים יותר) בתל אביב. בהקשר זה, גם נפת חיפה הסובלת משיעורי תחלואה ותמותה לבבית גבוהים, נחשבת לנפה שבה המצב הסוציו-אקונומי של נשים טוב יחסית לנפות אחרות (ראו במקור 17, עמ' 122, השכר הממוצע של נשים בחודש, בהשוואה לפרמטר זה בנפות אחרות [17]).

זיהום אוויר וסביבה. כעולה מפרק ראשון (ראו לעיל עמ' 9-1), יש קשר בין חשיפה ממושכת לזיהום אוויר חלקיקי ברמות גבוהות ובין עלייה בתמותה ממחלות לב וכלי דם. באופן ספציפי, בספרות המקצועית הוצג קשר ברור במיוחד בין חשיפה ארוכת טווח לזיהום אוויר ובין מחלות לב איסכמיות, שהן הסיבה העיקרית לתמותה ממחלות לב (בהקשר זה ראו את המאמרים של Pope and Krewski [26-28]).

יוצא דופן באיכותו הוא המאמר מ-2005, המראה שגם לאחר תקנון ל-44 משתנים, התמותה ממחלות לב איסכמיות עולה בשני המינים כמעט ב-40% (מובהק), כאשר רמות החלקיקים הקטנים (PM2.5) עולות ב-10 מיקרוגרם למ"ק בטווח הארוך. על כן, להשערותנו, ייתכן שמאפיינים גאוגרפיים הם שנמצאים ביסוד התחלואה והתמותה של נשים יהודיות וערביות בצפון. מאפיינים כאלה יכולים להיות, למשל, חשיפה פסיבית סביבתית של נשים (ערביות ויהודיות כאחד) לרמות גבוהות של זיהום אוויר, לעשן בישול והסקה ביתית, לעשן סיגריות או לשריפת פסולת בקרבת הבית, כמו גם לפליטות של מפעלי תעשייה סמוכים. בהקשר של נפת חיפה, לאורך השנים נמדדו בה ריכוזים גבוהים של חלקיקים, וכן רמות גבוהות של מתכות שהן תוצר של שריפת דלקים פוסיליים באזור.

כמה עובדות מאששות השערה זו: (1) בשנים האחרונות התבהרה עובדת הקשר הסיבתי הכללי בין זיהום האוויר בחלקיקים לבין מחלות לב ותמותה מהן [29]. (2) מזהמים ספציפיים בחומר החלקיקי שנפלט משריפת דלקים פוסיליים או מתעשיות עיבוד מחצבים (מתכות מעבר) נמצאו מזיקים למערכת הלב וכלי הדם [30-31]. אחת המתכות שנמצאה מזיקה במיוחד ללב, היא קדמיום, ונזקיה מוכרים כבר ממחקרי חיות משנות השישים. השפעות חשיפה למתכת זו, אפילו ברמות נמוכות, על אנשים התגלו כבר בשנות השמונים [32-35]. בשנים האחרונות נמצא קשר בין רמות גבוהות של קדמיום בשתן ובין מחלות כליות, בעיות מטבוליות, יתר לחץ דם, מחלות לב וכלי דם ומחלות של כלי דם במוח [30, 36, 37].

על אלה נוספת העובדה שבכמה דגימות של מתכות שנערכו מטעם איגוד ערים חיפה לאיכות הסביבה בשנים 2007-2009, נמצאו בתחנות ניטור אחדות בנפת חיפה רמות כלשהן של המתכת קדמיום. בכל בדיקות האוויר לאיתור מתכות שנערכו בשנת 2009 בארבע תחנות ניטור⁹⁶ נמצאה רמה כלשהי של קדמיום בכל אחת מהתחנות, והריכוזים שנמצאו נעו בין 0.75 ל-0.05 ננוגרם למ"ק. לדוגמה, בתחנת קרית חיים, 30 מדידות שונות מצאו ריכוזי קדמיום שנעו בטווח שבין 0.09 ל-0.62 ננוגרם למ"ק, לפי מועד המדידה. באזור מתועש זה, בכל המדידות בטווח שנים אלה, לא הגיעה הרמה שנמדדה אל התקן המוצע בתקנות שעל פי חוק אוויר נקי⁹⁷. נתונים נוספים התומכים בקיום חשיפה ממושכת לפליטות מתכות ממקורות אנתרופוגניים, ובפרט קדמיום, מובאים בדו"ח ניטור מתכות בקרקע⁹⁸.

⁹³ לנתונים אלה אין מצורפת רמת מובהקות במקור.

⁹⁴ ראו מקור [24], לוח 1. 20 - מעשנים כיום לפי תכונות דמוגרפיות חברתיות, נקבות, עמ' 196.

⁹⁵ ראו מקור [25], לוח 30.

⁹⁶ ראו דו"ח איגוד ערים לשנת 2009.

⁹⁷ בהקשר זה, התקן הישראלי קובע ריכוז ימתי מרבי לריכוז קדמיום בחלקיקים PM10 שהוא ng/m35

⁹⁸ ראו באתר דף מידע על זיהום סביבה בישראל, <http://www.phc.org.il/1417>

מחקרים בישראל על הקשר בין זיהום אוויר ובין תחלואת לב בקרב נשים

מחקרים שנעשו בישראל ועסקו בנושא התחלואה במחלות לב או התמותה מהן בקרב נשים בישראל, בחנו היבטים אחדים של גורמי הסיכון למחלות בקרב נשים לעומת גברים ([38] או הבדלים בין המינים בסיבות האשפוז ובתוצאותיו (2006ACIS)) או הבדלים בתחלואה בין קבוצות אתניות של נשים [39-41]. עם זאת, ברוב המוחלט של המחקרים לא הייתה בחינה ישירה של קשרים בין גורמים סביבתיים לבין התחלואה והתמותה. ובכל זאת אחדים מהם זיהו, לדוגמה, פערים בין מדינות המזרח התיכון בתחלואת לב בקרב האוכלוסייה הערבית, כשישראל ניצבת בראש. לא צוינה סיבה לכך.

המחקרים העיקריים שדנו בקשר שבין סביבה (תוך התמקדות בזיהום אוויר) למחלות לב הם המחקרים האלה: **תל אביב (2004)**. בשנת 2004 התפרסמו תוצאות השפעתו של זיהום אוויר חלקיקי בתל אביב על נשים וגברים כאחד, כחלק מתוצאות מחקר "אפאייס" (APHEIS), מחקר בינלאומי אירופי שבו הושונו נתוני החשיפה לזיהום אוויר, התחלואה והתמותה בכמה ערים באירופה בכוונה להפחית אותם [42]. העיר תל אביב (2004). בשנת 2004 התפרסמו תוצאות השפעתו של זיהום אוויר חלקיקי בתל אביב על נשים וגברים כאחד, כחלק מתוצאות מחקר "אפאייס" (APHEIS), מחקר בינלאומי אירופי שבו הושונו נתוני החשיפה לזיהום אוויר, התחלואה והתמותה בכמה ערים באירופה בכוונה להפחית אותם [42]. העיר תל אביב נבחרה במחקר זה כמייצגת את ישראל. במחקר נמצא שבהשוואה לערים אחרות באירופה, תל אביב נחשבת לבעלת רמת זיהום אוויר גבוהה במיוחד. עיקר ההתמקדות בפרויקט היה בצעדי מניעה, ובהם תסקיר השפעה בריאותית: עד כמה אפשר לצמצם תחלואה ותמותה בשני המינים גם יחד באזור תל אביב אם תרד רמת זיהום האוויר ברמות מרמות שונות.

בהמשך לפרויקט זה, בעבודת דוקטור של ד"ר רוני בראונשטיין, שהתבססה על נתוני פרויקט אפאייס, נבחנו השפעות זיהום אוויר לטווח קצר (אירועי זיהום של עד כמה ימים) ולטווח ארוך (עלייה ממושכת ברמות זיהום ממוצעות שנתיות) על נשים וגברים בתל אביב. בעבודה יוחד פרק שלם לנושא המגדרי [43]. להלן יובאו כמה עובדות מפרק זה, פרק 10:

על פניו נראה שבתל אביב גברים מתים יותר מנשים מסיבות קרדיוסקולריות וממחלות נשימה, אך במודלים שבחנו לעומק את הקשר שבין חשיפה למזהמים סביבתיים שונים ובין תמותה ממחלות לב וכלי דם, התגלו תוצאות מעניינות: במודל רב משתני, שבו נמדדת טוב יותר השפעת המזהמים, נמצאה תוצאה מדויקת יותר: ההשפעה היחידה שנמצאה קשורה במובהק לתמותה היא ההשפעה של חלקיקים מסוג PM₁₀ על נשים, או על כלל האוכלוסייה (בקרב גברים התקבלה תוצאה לא מובהקת). טבלה 10 מראה כי על כל עלייה של 1 מיקרוגרם למ"ק של חלקיקים מסוג PM₁₀, יש עלייה של 0.1% (מובהק) בסיכון של אישה באזור תל אביב למות ממחלות לב וכלי דם. עם זאת בשיטת העיבוד הסטטיסטי הנוסף, נמצא שההבדל בין המינים אינו משמעותי מבחינה סטטיסטית.

אשר לתמותה ממחלות לב וכלי דם, סיכמו החוקרים כי מבין מזהמי האוויר שנבדקו, עלייה יומית ברמות חלקיקים מסוג PM₁₀ היא גורם הסיכון המשמעותי לתמותה זו בקרב שני המינים [43]. אשר לנשים, התמותה ממחלות לב וכלי דם בקרב נשים שנחשפו לעלייה קצרת טווח ברמות זיהום האוויר הושפעה יותר מרמות זיהום האוויר היומיות בהשוואה לגברים. עם זאת, רוב הערכות הסיכון⁹⁹ שהתקבלו בנוגע לנשים או בנוגע לגברים לא היו מובהקות. החוקרים קראו לבצע מחקר ביו-רפואי כהמשך למחקרם, כדי לבחון את השוני בין נשים לגברים ברגישות לזיהום אוויר [43].

טבלה 10 "עליה בתמותה ממחלות קרדיוסקולריות, סיכון יחסי עבור מודל רב מזהמים" [39]

תמותה נשים		תמותה גברים		סה"כ	
סיכון יחסי	p value	סיכון יחסי	p value	סיכון יחסי	p value
0.998	ל.מ.	1.000	ל.מ.	0.999	ל.מ.
1.000	ל.מ.	0.999	ל.מ.	1.000	ל.מ.
0.998	ל.מ.	0.998	ל.מ.	0.998	מובהק
1.001	מובהק	1.001	ל.מ.	1.0009	מובהק מאוד
SO ₂					
NO _x					
O ₃					
PM ₁₀					

⁹⁹מחקר אשר בחן כיצד זיהום האוויר משפיע על בריאות תושבי 26 ערים באירופה. בישראל נבחרה תל אביב לבחינת הקשר.

ראה אינדקס בתחילת החוברת, ערך סיכון.

¹⁰⁰ראה אינדקס בתחילת החוברת, ערך סיכון.

מחוז אשקלון. במחקר שנערך במכון האפידמיולוגי של בית החולים ברזילי שבאשקלון¹⁰¹, נבחן הקשר בין עלייה במדדי זיהום האוויר ובין עלייה בפניות לחדרי מיון ולמרפאות של קופות החולים בשל תחלואה חדה (מחלות לב-ריאה). במחקר נמצא קשר מובהק בין הממוצעים של מדדי הזיהום של 12 שעות שקדמו לפנייה/אשפוז לבין עומס המטופלים. עוד עולה מן המחקר שלא נמצאו הבדלים בין המינים באשפוז עקב תסמינים חריפים של מחלות לב. תוצאות המחקר לא פורסמו (תקשורת אישית עם החוקר הראשי).

מחקרים עדכניים יותר הם שני מחקרים אלה:

בתל אביב מתבצע במימון הקרן לבריאות וסביבה (EHF) מחקר עוקבה על אודות הקשר שבין חשיפה ממושכת לזיהום האוויר בסביבת המגורים לאירועי לב, תוך תקנון למצב חברתי-כלכלי וגורמי סיכון אחרים, בקרב 1,120 שורדי אוטם ראשון בשריר הלב (MI) הגרים במרכז הארץ [44]. בהקשר המגדרי, רוב העוקבה הנבדקת היא של גברים (81%). לאחרונה התפרסמו ממצאים ראשוניים ממחקר זה (בנוגע לשני המינים יחד) לאחר תקנון לגורמי סיכון ידועים ולמשתנים סוציו-אקונומיים. עולה מהם שיש עודף סיכון לתמותה, תמותה לבבית, אוטם חוזר ואי ספיקת לב, הקשור לחשיפה לזיהום האוויר [45]. הקשרים שנמצאו לא היו מובהקים מבחינה סטטיסטית, אך היו עקיבים, והעידו על מגמה זו. עוד נמצא שהקשרים בקרב נשים חזקים לפחות כמו בקרב גברים. לדוגמה, נמצא, לאחר תקנון, שעלייה של 10 מיקרוגרם למ"ק של PM2.5 אצל כלל הנבדקים העלתה את הסיכון למות מכל הסיבות ב-51% (לא מובהק), למות מאוטם חוזר ב-67% (לא מובהק), ולמות בשל סיבה לבבית בכלל ב-37% (לא מובהק).

בחיפה תוכנן מחקר שיבחן את הקשר שבין רמות זיהום האוויר בחלקיקים מסוג PM2.5 לבין אשפוזים בשל תחלואת לב בחדר המיון לאורך השנים 2009-2010 בבית החולים רמב"ם, אך זה טרם יצא לפועל [46].

סיכום הפרק ייעשה יחד עם סיכום פרק חמישי להלן.

¹⁰¹ד"ר מיכאל הוארטה, ד"ר מיכאל גדלביץ וד"ר שמעון שרף, מנהל המרכז והרופא המחוזי.

פרק רביעי

על הקשר האפשרי בין זיהום הסביבה
ובין סרטן בקרב נשים בישראל: סרטן
בכלל, לימפומה שאינה הודג'קין
וסרטן הריאה

בשנים 2005-2007, סיבת המוות העיקרית של נשים בנות 25-74 הייתה סרטן [1]. בכל קבוצות הגיל נפטר מסרטן באותן שנים 14,570 נשים, ובהן 3,479 נשים שנפטרו מסרטן בטרם עת (בגילאי 64-45). חמשת סוגי הסרטן השכיחים ביותר בקרב מקרי התחלואה החדשים בנשים יהודיות היו: סרטן השד, סרטן המעי הגס והחלחולת, לימפומה שאינה הודג'קין, סרטן גוף הרחם וסרטן הריאה. גם אצל נשים ערביות היו השכיחים ביותר סרטן השד וסרטן המעי הגס והחלחולת, ולאחריהם סרטן בלוטת תריס, לימפומה שאינה הודג'קין וסרטן גוף הרחם [2]. מהשוואות בין ישראל לבין 15 מדינות באירופה עולה ששיעורי התמותה של נשים מסרטן בישראל ¹⁰² ממוקמים במקום השישי הגבוה יחסית, לעומת המקום הארבעה עשר אצל גברים ¹⁰³ [2].

היארעות סרטן לפי מגדר, קבוצה אתנית ונפות בישראל

מגמות של עלייה בשיעור מקרי הסרטן לפי מגדר וקבוצת אוכלוסייה. במרוצת השנים ניכרת מגמה של עלייה בשיעורי הופעת המקרים החדשים (היארעות) של סרטן בקרב נשים. בין השנים 1979 ו-2006 נצפתה עלייה של 26.9% בקרב נשים יהודיות (לעומת 36.8% בקרב גברים יהודים), ושל 152.7% בקרב נשים ערביות (לעומת 138.4% בקרב גברים ערבים). ייתכן שעלייה זו קשורה בחלקה לאבחון טוב יותר, אך זו אינה סיבת העלייה היחידה [2].

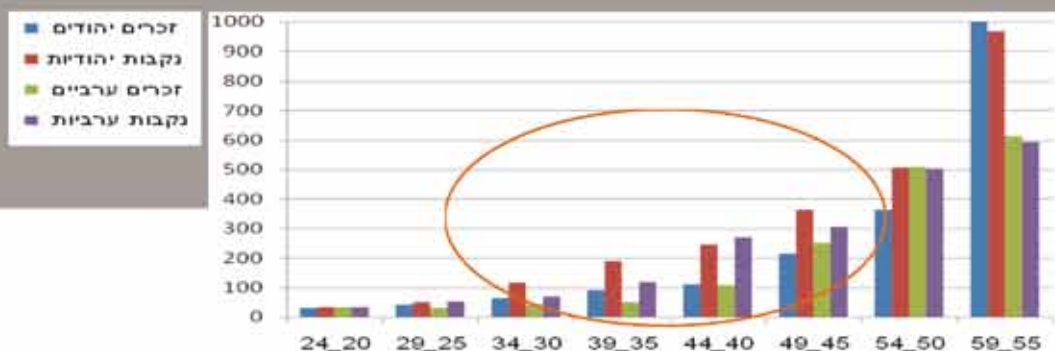


תרשים 16: שיעור ההיארעות של שאתות ממאירות לפי קבוצת אוכלוסייה, גיל ומין (ל-100,000) בגילאי 20-59 [3]

היארעות סרטן לפי מגדר ולפי קבוצה אתנית בישראל. כאשר בוחנים היארעות של סרטן לפי מגדר וקבוצה אתנית בקבוצות הגיל, מגלים שעד גיל 20 אין הבדלים של ממש בין המינים ובין הקבוצות האתניות מבחינת היארעות הסרטן. לעומת זאת, מגיל 20 ועד לגיל 60, קבוצת הנשים (ערביות או יהודיות) סובלת משיעורי תחלואה גבוהים יותר של סרטן בהשוואה לגברים. כלומר נשים בגילאים צעירים תחלינה יותר מגברים בסרטן לסוגיו. לדוגמה, בגילאי 35-45 נשים לוקות בסרטן פי שניים ויותר מגברים (תלוי קבוצה)! לאחר גיל 59 שיעור ההיארעות בקרב גברים (יהודים וערבים) עולה ועובר את שיעורי ההיארעות בקרב נשים, עד שהוא מגיע לשיעור של פי שניים משיעור הנשים (בקרב יהודים) בגילאי 75+.

אמנם יש הבדל בין המינים בסוגי הסרטן הדומיננטיים (שד בקרב נשים, ערמונית בקרב גברים), והוא יכול להסביר את השוני בגיל קבלת המחלה. עם זה אין להתעלם מהעובדות: **נשים תחלינה במחלת הסרטן כשהן צעירות יותר מגברים**, והסוגים השכיחים ביותר אצלן הם סרטנים שנחשבים לקטלניים.

כאן המקום לומר שבדומה לילדים, שבשלבם מסוימים בהתפתחותם הם רגישים יותר למזהמים סביבתיים (התפתחות המוח, הריאות וכו'), כך גם אצל נשים: השערת מחקר, המקבלת חיזוקים מכמה כיוונים בשנים האחרונות, היא שנשים מושפעות מגורמי סיכון בסביבה ובתזונה ב"חלונות זמן" ספציפיים להן כגון גיל ההתבגרות וגיל הפוריות. מזהמים שעלולים לפגוע בהן במיוחד הם לדוגמה מזהמים שמשבשים תקשורת הורמונלית. הללו יכולים לסכן אותן יותר מגברים בעת התפתחות השד, בהקשר זה ראו למשל [4-8]. ייתכן שזו אחת הסיבות לכך שאצל נשים המחלה מתבטאת בגילאים מוקדמים יותר.



¹⁰² המדינות שאליהן הושוותה ישראל הן: דנמרק, צרפת,

בלגיה, ספרד, הולנד, איטליה, פורטוגל, גרמניה,

בריטניה, אוסטרליה, יוון, אירלנד, שוודיה וקפריסין.

¹⁰³ בהקשר זה ראו עמ' 192 במקור [2].

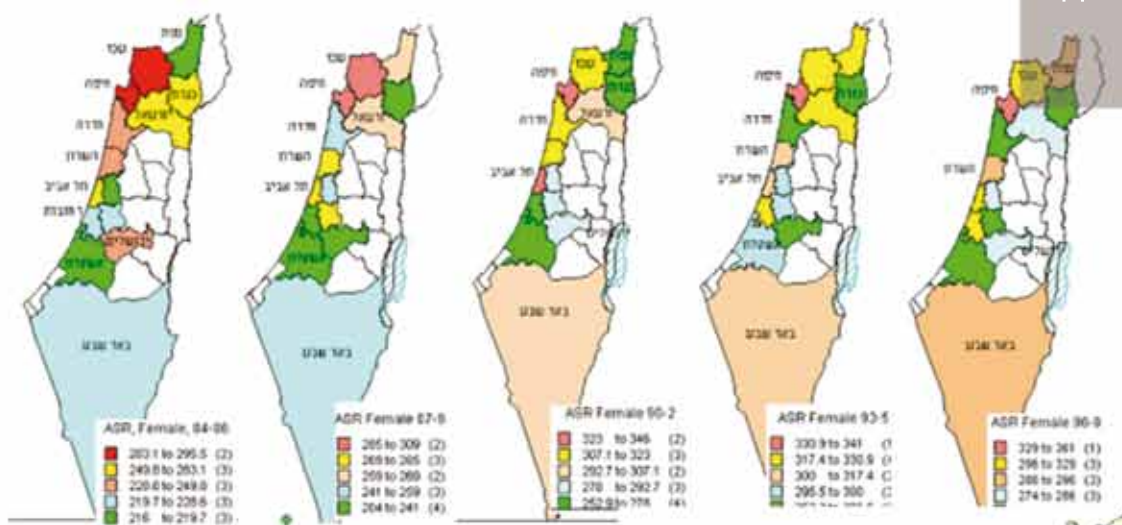
היארעות סרטן לפי נפה/אזור מגורים¹⁰⁴. כאשר משווים את שיעור התחלואה (מתוקן לגיל) בסרטן בנפוח המדינה לאורך זמן, לומדים שיש קשר בין המיקום למידת התחלואה בסרטן: בנפוח עכו וחיפה מודגמים מאז שנת 1993 ועד שנת 2005 שיעורי תחלואה, מתוקנים לגיל, גבוהים יותר בקרב נשים מאשר בקרב גברים (על פי ניתוחי רישום הסרטן). נתון זה עולה בקנה אחד עם תחלואת סרטן גבוהה בקרב שני המינים בנפוח אלה בהשוואה לממוצע הארצי בתקופות שנסקרו.

שנות השמונים. דו"ח גינזבורג טולצ'ינסקי, המשווה את התחלואה בסרטן בשני המינים בין הנפוח בקרב האוכלוסייה היהודית, מצא בנפוח חיפה, עכו ותל אביב שיעורי תחלואה ותמותה גבוהים מסרטן (מתוקנים לגיל ולמין). ביתר פירוט, בדו"ח נמצאו שיעורי תמותה גבוהים מסרטן הריאה בנפוח עכו. בנפוח חיפה נמצאו שיעורי תמותה מתוקנים גבוהים מסרטן המעי הגס, סרטן השד וסרטני הלימפומה (מובהק) [9]. בנפוח רמלה ועכו נמצא הבדל מגדרי, שרימז על קשר לחשיפות תעסוקתיות (מפעל בטון, אזבסט). החוקרים המליצו אז לתכנן תכניות מקומיות למניעת סרטן שיאתרו גורמי סיכון ויצמצמו אותם.

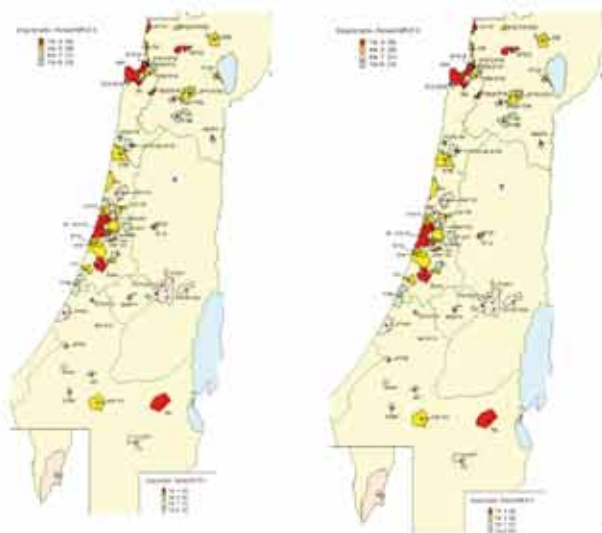
שנות התשעים. דו"ח רשמי של מחלקת רישום הסרטן במשרד הבריאות לשנים 1984-1998 מלמד, שוב, על הבדלים של ממש בהיארעות סרטן אצל נשים בין הנפוח בישראל (ראו להלן תרשים 17) [10]. במפוח ספציפיות יותר בדו"ח זה מוצגים גם שיעורי היארעות סרטן המתוקנים לגיל בקרב נשים (ל-100,000) לפי עשירונים בשנים 1997-1998 (ראו להלן תרשים 18). כלומר ערים בקטגוריות 1-4 הן הערים שנמצאו בעשירונים העליונים של תחלואת נשים בתקופה זו. ניתן לראות בבירור שישנם אזורים שבהם התחלואה מדורגת בעשירונים הראשונים, וכי התפוצה של התחלואה בסרטן בקרב נשים בשנת 1997/1998 אינה אקראית במרחב (אך צריך לבחון מובהקות). כאשר משווים בין המינים, רואים שיש דמיון בין מפת תחלואת הגברים למפת תחלואת הנשים.

שנות האלפיים. הדו"ח הרשמי האחרון שהתפרסם והעוסק בהשוואות גאוגרפיות, מלמד גם הוא על פערים בין הנפוח בהיארעות סרטן בשנים 2001-2005 [11].

תרשים 17:
שיעור היארעות סרטן כללי מתוקן
לגיל בקרב נשים, לפי נפה,
בין השנים 1984-1999 [10]



תרשים 18:
שיעור היארעות סרטן כללי מתוקן
לגיל אצל נשים (צד שמאל) לעומת
גברים (צד ימין) ביישובים בכל ישראל,
בשנים 1997-1998 לפי עשירוני תחלואה



¹⁰⁴בהקשר זה יש לזכור שלסרטן לסוגיו יש תקופות חביון. התחלואה בנפוח כיום משקפת חשיפות שקרו לפני עשר-עשרים שנה. אם יש אזור החשוף כיום לרמות גבוהות של זיהום בסביבה, תחלואה גבוהה עלולה להימצא בו רק בעוד עשור ויותר.

מחקרים שבדקו קשר בין מיקום גאוגרפי להיארעות סרטן כללי או ספציפי בישראל

בשני מחקרים עוקבים שהתפרסמו בשנים 2010-2011 והתמקדו בנפת חיפה, נבדק אם אכן יש תחלואה רבה יותר בנפה זו שאינה מוסברת במשתנים דמוגרפיים, משתנים סוציו-אקונומיים ובעישון¹⁰⁵ [12-13]. החוקר בדק את הקשר שבין: (א) מגורים בנפת חיפה (גברים ונשים כאחד) ובין סיכון מוגבר לחלות בסרטן, לאחר תקנון לגיל, למין ולמוצא. (ב) חשיפה לקדמיום במקום המגורים ובין סרטן כללי או ספציפי (מסוגים שונים)¹⁰⁶.

החוקר גילה ששיעור התחלואה בסרטן בקרב אנשים הגרים בנפת חיפה גבוה ב-13% (מובהק) משיעורו בקרב אנשים הגרים בשאר אזורי הארץ, אחרי תקנון לגיל, מין ומוצא¹⁰⁷. סרטנים ששיעור התחלואה בהם היה עודף (מובהק) בשני המינים יחד בנפה היו בין השאר: 29% יותר סרטן ריאה, 48% יותר סרטני ראש צוואר, 42% יותר סרטן צוואר הרחם (בקרב נשים), 16% יותר סרטן במעי הגס, 37% יותר סרטן במערכת העיכול (גסטריק ואזופגוס), 26% יותר סרטן בשלפוחית השתן. כן נמצא שבאזורים שבהם נמדדה המתכת קדמיום ברמה כלשהי באדמה, במרחבי נפת חיפה ובגליל המערבי, בהשוואה לאזורים שבהם רמת הקדמיום הייתה מתחת לסף הגילוי, יש סיכון גבוה ב-11% (מובהק) לחלות בסרטן (נשים וגברים גם יחד, אין הפרדה במקור). התברר גם שהסיכון לחלות בסרטן עולה (בנוגע לכל משתנה לחוד): אצל הגרים באזור עתיר קדמיום, אצל מבוגרים, אצל נשים ואצל בעלי מוצא אמריקני. עם זה, במחקר לא הייתה התייחסות לגורמי סיכון אישיים.

מחקר ישראלי זה תומך בטיעון שבאזורים מסוימים בישראל יש תחלואה גבוהה יותר, ולכולם מכנה משותף כלשהו הקשור לחשיפה לזיהום (במקרה זה, מתכת שמקורה בפליטות תעשייתיות).

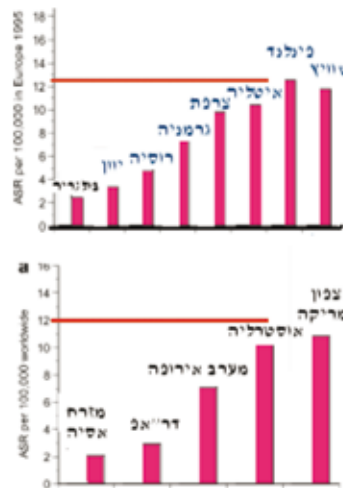
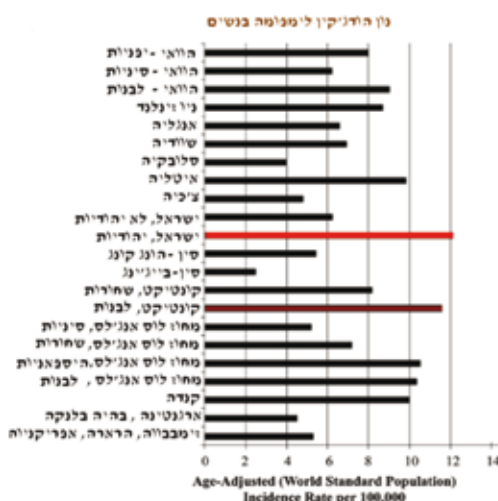
לימפומה שאינה הודג'קין (NHL) בקרב נשים בישראל

כדי להבין את מצב התחלואה אצל נשים בסרטן מסוג זה, יש לענות תחילה על כמה שאלות:

- היכן הנשים בישראל ממוקמות מבחינת שיעורי היארעות המחלה בעולם?
- האם גם בישראל יש עלייה בשיעורי היארעות המחלה (על פי המתואר לעיל בפרק שני)?
- האם היארעות המחלה בישראל אחידה בהתפלגותה, או שקיימים אזורים שבהם נשים חולות יותר? נשיב על שאלות אלה לפי סדרן:

- חקר מעמיק של תחלואת נשים בישראל ב-NHL בהשוואה לאוכלוסיות נשים שנחקרו במקומות אחרים בעולם מלמד (ראו להלן תרשים 19) שבשנים 1993-1997 נמצא אצל נשים יהודיות בישראל שיעור ההיארעות הגבוה ביותר של סרטן זה [14, 15]. גם כאשר משווים את שיעורי היארעות המחלה בקרב נשים יהודיות בישראל לטווח שיעורי התחלואה המצויים במדינות שונות, אפשר לזהות אצל נשים יהודיות בישראל שיעורי תחלואה מהגבוהים בעולם.
- על פי נתוני מגמות התחלואה של רישום הסרטן הלאומי, גם בישראל חלה עלייה אצל הנשים בתחלואה בסרטן מסוג זה (ראו לעיל פרק שני, עמ' 10 בעניין עלייה כלל-עולמית בסוג סרטן זה). המגמה החלה באמצע שנות השמונים, והתמתנה מעט משנת 2004 ואילך. העלייה בשיעורי ההיארעות, המתוקננים לגיל, מאפיינת נשים יהודיות ולא יהודיות כאחד. אצל הנשים היהודיות נצפתה עלייה פי שישה (!) בשיעורי ההיארעות בין השנים 1970 ו-2007. אצל נשים לא יהודיות נצפתה עלייה פי שלושה, בשנת 2007 לעומת שנת 1980 (ראו להלן תרשים 20).

בהקשר המגדרי, מתברר שבישראל סרטן מסוג זה הוא אחד הסרטנים היחידים שבהם תחלואת הנשים והגברים דומה בשיעוריה. בקרב האוכלוסייה היהודית, גברים חולים במחלה פי 1.3 יותר מנשים (פער הנחשב לנמוך), ובקרב האוכלוסייה הערבית, נשים וגברים חולים במחלה באותם השיעורים¹⁰⁸.



תרשים 19:
שיעורי היארעות מתוקננים לגיל בקרב נשים לפי יבשת ובמדינות אחדות באירופה ובעולם [17]

* הערה: הקו האדום מסמן את שיעור ההיארעות הממוצע של אוכלוסיית הנשים היהודיות בישראל, על פי מקור [17]

¹⁰⁵ מקור: פרוטוקול ישיבת הכנסת על סרטן הריאה במפרץ חיפה.

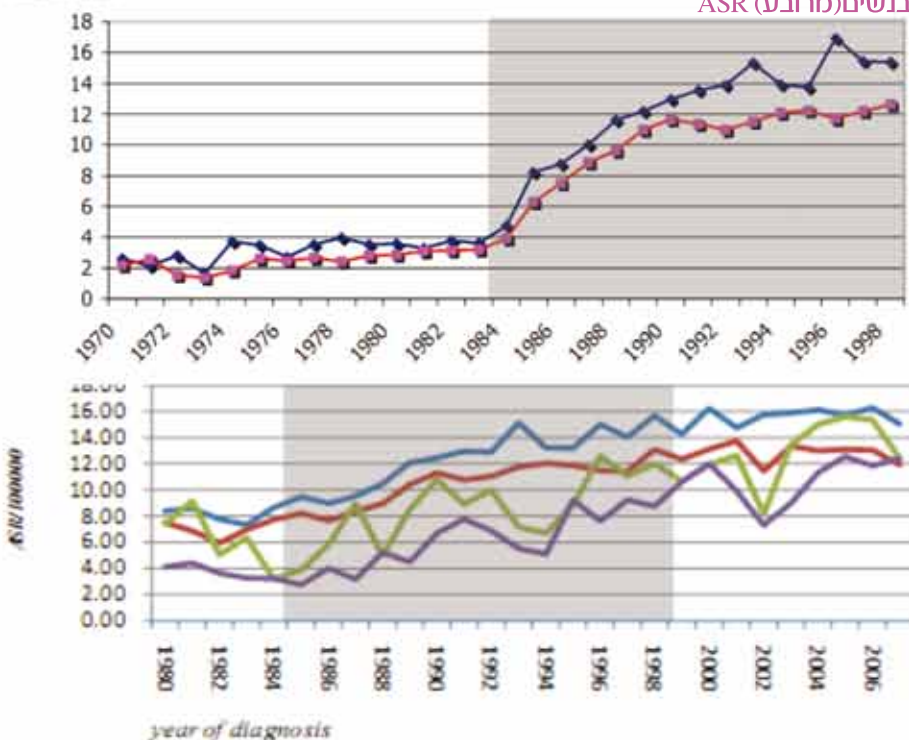
¹⁰⁶ באמצעות תוצאות סקר גאוכימי של הקרקע, השוואה בין מי שחשופים לרמה שהיא מעל לסף הגילוי לבין מי שגרים בסביבה שהיא ברמה שמתחת לסף.

¹⁰⁷ מוצא: שיוך אתני ושיוך לפי קבוצה (יליד ישראל, יליד ברית המועצות וכו').

¹⁰⁸ נתון שמחזק את ההשערה שמעורבים בהבדלים אלה גורמים נוספים מלבד עישון, שכן נשים ערביות מעשנות פחות מנשים יהודיות.

ASR/100,000

גברים (מעוין) ASR
בנשים (מרובע) ASR



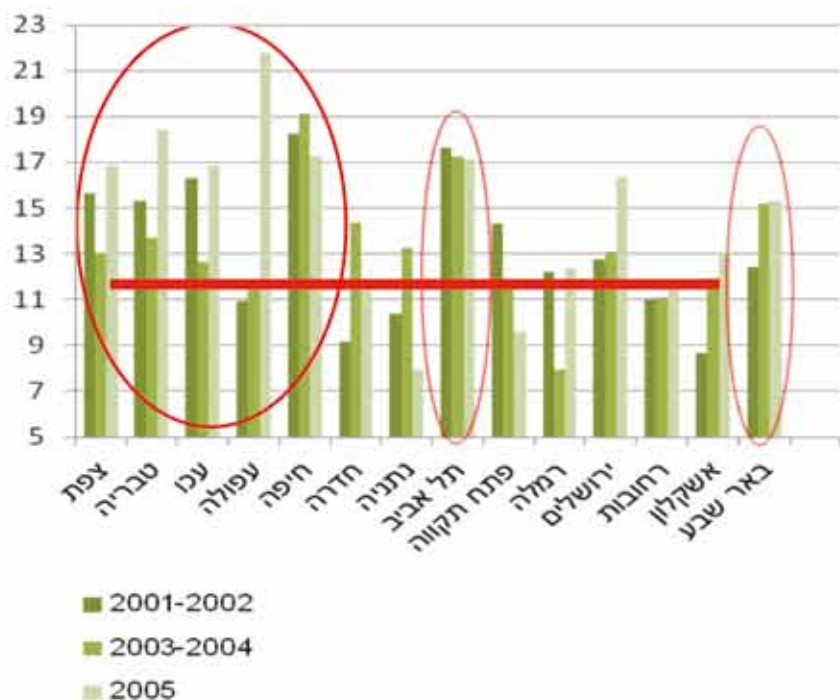
תרשים 20:

שיעור מתוקן לגיל (ASR) של היארעות סרטן מסוג NHL, על פי מגדר בשתי תקופות: בשנים 1970-1998 (יהודיות בלבד), ובשנים 1980-2007 (גם לפי קבוצת אוכלוסייה) [10] [11]

בכל קבוצות האוכלוסייה נצפתה עלייה בהיארעות סרטן זה

Non-Jews, Female
Non-Jews, Male
Jews, Male
Jews, Female

תרשים 22: שיעור היארעות (ל-100,000) של תחלואה בסרטן מסוג NHL בקרב נשים - אוכלוסייה יהודית בשנים 2001-2005* [16]

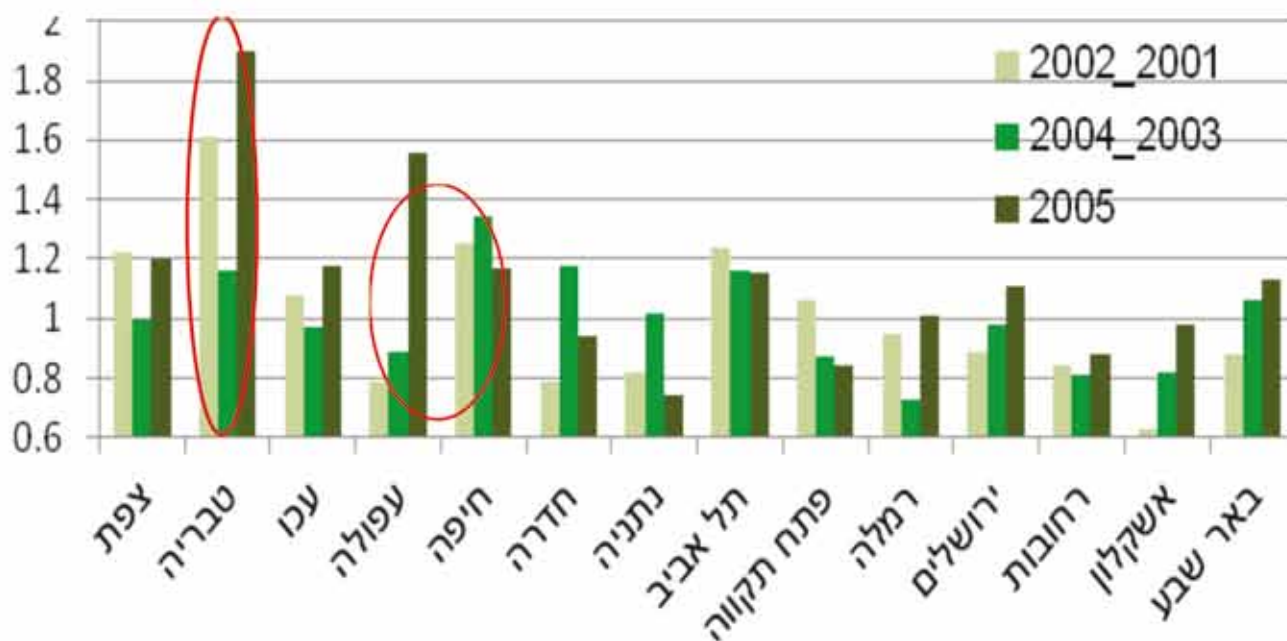


תרשים 21: שיעור היארעות מתוקנים לגיל (ל-100,000) של תחלואה בסרטן מסוג NHL בקרב נשים - אוכלוסייה יהודית בשנים 1998-1999 [10].



* הקו האדום מסמן את שיעור ההיארעות הממוצע של אוכלוסיית הנשים היהודית בישראל, על פי [17]

תרשים 23: שיעורי תחלואה בלימפומה שאינה הודג'קין (NHL) מתוקננים לגיל בקרב נשים, על פי נפה (SIR) בשנים 2001-2005 [16]



הבדלים ניכרים בין הנפות מבחינת תחלואת נשים בסרטן מסוג NHL:

השנים 1980-1981. דו"ח ג'ניזבורג-טולצ'ינסקי (שני המינים, יהודים בלבד) מלמד על הבדלים ניכרים בין הנפות. בחיפה נמצא שיעור ההיארעות, המתוקנן לגיל ולמין, הגבוה ביותר (מובהק) של NHL. כאמור, ההבדל בין המינים בשיעורי ההיארעות המתוקננים נחשב לנמוך יחסית בנפת חיפה, כלומר קצב הופעת המקרים החדשים של הגברים גבוה רק במעט מזה של הנשים (והדבר יכול לרמז על כך שהסביבה הכללית מעורבת יותר מסביבת העבודה בהשפעה על המחלה)¹⁰⁹. נפות נוספות שבהן הבדל זה אפילו נמוך יותר הן תל אביב ועפולה, בשתיהן היו מקרים חדשים רבים יותר בקרב נשים.

השנים 1998-1999.¹¹⁰ על פי דו"ח רישום הסרטן, גם בשנים אלה יש הבדלים ניכרים בין הנפות (בדו"חות נסקרה אוכלוסיית הנשים היהודיות בלבד), והם אינם מוסברים רק בריבוי עישון (בנפת חיפה היו שיעורי עישון בינוניים בתקופה זו)¹¹¹. נוסף על כך, דווקא נפות שהיו בהן שיעורי היארעות גבוהים בשנות התשעים, לא התאפיינו בנפחי תחבורה רבים משל נפות אחרות. לעתים ההפך הוא הנכון (ראו להלן תרשים 21) [10].

השנים 2001-2005. תרשים 22 שלהלן מלמד שבנפות הצפוניות ובנפת באר שבע עדיין ישנם שיעורי היארעות גבוהים של מחלה זו בקרב נשים¹¹². הנתונים שהתקבלו בנפות אלה גבוהים גם בהשוואה למוכר אצל נשים במדינות מערביות אחרות (ראו תרשים 19) [16].

מתרשימים 19-23 לעיל ניתן ללמוד שהתחלואה בנפות מסוימות בקרב נשים גבוהה יותר בהשוואה לנפות אחרות בישראל, אך גם בהשוואה למוכר אצל נשים בעולם (אפילו גבוהה יותר מהתחלואה של נשים בפינלנד ובשווייץ, שבהן שיעורי ההיארעות הממוצעים הלאומיים עומדים על 12/100,000).

זאת ועוד, מדד אחר המלמד על מצב התחלואה ב-NHL בשנים 2001-2005 הוא מדד SIR, המספק השוואה של מגמות תוך-נפתיות. על פי מדד זה, מתברר שבנפות טבריה ועפולה יש עלייה בשיעורי ההיארעות של NHL בקרב נשים יהודיות **בשנים 2001-2005** (לא מובהקת). לדוגמה, בשנת 2005 היו 56% יותר מקרי מחלה מהצפוי בנפת עפולה, 90% יותר מהצפוי בנפת טבריה, ו-17% יותר מהצפוי בנפת חיפה. מדד ה-SIR מלמד על מגמת עלייה בתחלואה גם בנפות אחרות כגון אשקלון ובאר שבע.

¹⁰⁹ פער גבוה לרעת הגברים (שיעורי תחלואה גבוהים מאוד בקרב גברים בהשוואה לנשים) עשוי לעתים לנבוע מהבדלים בחשיפות תעסוקתיות בין המינים (לדוגמה בנפה שבה לגברים יש פי 15 יותר סרטן הריאה, עשוי להיות לפער זה קשר לחשיפה תעסוקתית מקומית כלשהי. פער נמוך, לעומת זאת, מראה ששיעורי התחלואה דומים, מה שיכול לרמז בין השאר גם על חשיפות סביבתיות דומות בשני המינים. אישר בהן תתבטא תחלואה עקב חשיפות לזיהום סביבתי שאירע במוצא 15 שנה קודם לכן.

¹¹⁰ סקרי הלמ"ס לדוגמה: 2009 - נשות חיפה מעשנות פחות מנשים בתל אביב וראשון לציון (ויותר מבירושלים, אשדוד ופ"ת). בגילאי 45-64: שיעור המעשנות בחיפה קטן יותר מאשר בת"א-יפו, ראשון לציון ופתח תקווה. בהשוואה בין מחוזות, במחוז חיפה (נפת חיפה וחדרה יחד) בקרב נשים בגילאי 45-64 שיעור המעשנות היה הנמוך ביותר: [128.3/1000]. גם סקר הלמ"ס לשנת 2006 תומך במסקנה זו.

¹¹² לדאבוננו, נתונים אלה נאספו רק בנוגע לאוכלוסיית הנשים היהודיות, בהקשר זה ראו לעיל.

¹¹³ על פי מחלקת רישום הסרטן, אין די נתונים בנוגע לנשים באוכלוסייה הערבית.

מספרים מוחלטים. בשנים 2001-2005 התגלו בנפוח הצפוניות חיפה, עפולה, טבריה, צפת ועכו 740 מקרי מחלה חדשים בקרב נשים. לשם השוואה בנפת תל אביב היו 830 מקרים חדשים, בנפוח חדרה, נתניה, פתח תקווה ורמלה יחדיו התגלו 507 מקרים חדשים בקרב נשים.

מה פשר התחלואה המתוארת לעיל? קרוב לוודאי שניתן לייחס חלק מההבדלים הנצפים בין הנפוח לחשיפות תעסוקתיות של נשים (חשיפה לממסים, לדוגמה, או לחומרי הדברה הנמצאים בסביבה חקלאית) או להרגלים אישיים. דווקא שיעורי העישון בנפוח שבהן נצפתה תחלואה גבוהה, הם נמוכים בקרב נשים בהשוואה לנפוח אחרות (נתוני הלמ"ס 2009; נתוני הלמ"ס 1999-2000), אך ייתכן שיש גם קשר במקרה זה לחשיפה פסיבית לעישון בסביבה הביתית. בכל אופן, סביר שלסביבה החיצונית יש השפעה לא מעטה, וזו צריכה להיבדק באופן יסודי יותר, בעיקר מכיוון שבחלק מנפוח אלה כבר הוכחה בעבר נוכחותם של מזהמים אלה באוויר (דיוקסינים, PCB's ואחרים)¹¹⁵. בנפוח אחרות חשודה נוכחותם של מזהמים אלה באוויר (דיוקסינים, PCB's כמו גם חומרי הדברה מרסס אוויר וממזון מודבר, ותוצרי שריפות לא מבוקרות של פסולת ביתית וחקלאית), אך אין ניטור מספק וייעודי שיוכל לאשר זאת¹¹⁶. נוסף על כך ייתכן שנפוח אלה (עפולה וכנרת) סובלות מזיהום משני המגיע ממקורות מרוחקים יותר (חיפה, חדרה).

רמת התחלואה העולה בקרב נשים מחייבת מחקר ספציפי יסודי, וכן שימת הנושא על סדר היום הבריאותי הלאומי, למטרות מניעה.

מחקרים על אודות קשר אפשרי בין חשיפות סביבתיות לתחלואה בלימפומה שאינה הודג'קין

בישיבת הכנסת מ-18 באוקטובר 2010, שעסקה בזיהום במפרץ חיפה, טען רשם הסרטן של משרד הבריאות, ד"ר מיכה ברחנא, שידועים שיעורי תחלואה גבוהים במיוחד ב-NHL בכלל בישראל, וייתכן שאף הגבוהים בעולם. נפת חיפה מובילה בראש ולה שיעורי הארעויות גבוהים במיוחד [19].

בישראל נערכו כמה מחקרים שהתמקדו בגורמי סיכון סביבתיים, ובהם ניסו החוקרים לבדוק קשר בין חשיפות לזיהום סביבתי לסרטן מסוג NHL. במחקר אחד נבדק הקשר שבין חשיפה לזיהום אוויר תחבורתי (שהוערכה על פי מרחק מקום המגורים מנתיב תחבורה ראשי) בנפת חיפה¹¹⁷ ובין תחלואה ב-NHL [15]. במחקר נכללו כל המקרים החדשים של NHL (נשים וגברים) בשנים 1995-2004, 1,512 במספרם. צוות המחקר מצא בקרב שני המינים, ובכמה קבוצות גיל, קשר בין קרבה לצירי תחבורה ראשיים ובין תחלואה ב-NHL. נמצא הבדל סטטיסטי בולט: מחצית מהחולים גרו עד 50 מטר מכביש ראשי. עם זאת, החוקרים לא הביאו בחשבון משתני סיכון אישיים אחרים, וגם לא נטרלו את השפעתה של חשיפה למזהמי אוויר אחרים ממקורות תעשייתיים (מזהמים אלה עשויים לבלבל את הקשר הנחקר). כמו כן לא נבחנו סינרגיה אפשרית בין מזהמים. [15].

שני מחקרים אחרים ניסו לקשר בין חשיפה לזיהום אוויר ובין תחלואה ב-NHL אך לא הצליחו בכך: בראשון שבהם (מחקר אקולוגי)¹¹⁸, ניסה החוקר לקשר בין הדגם המרחבי של זיהום האוויר לבין הדגם המרחבי של התחלואה ב-NHL בקרב נשים וגברים. ניסיון זה לקשר בין המשתנים לא צלח מאחר שהפרישה המרחבית של התחלואה ב-NHL הייתה אקראית במרחב, ואילו פיזור זיהום האוויר לא היה אקראי¹¹⁹ [20-21]. ממצאים נוספים ממחקר זה ראו לעיל בעמ' 55-56.

במחקר השני (ד"ר זיק, ראו לעיל בעמ' 48) נבדק הקשר שבין מגורים בנפת חיפה ובין סיכון מוגבר לחלות ב-NHL, לאחר תקנון לגיל, למין ולמוצא, אך הקשר לא נמצא [13]. ממצאים נוספים ממחקר זה ראו לעיל בעמ' 55-56.

¹¹⁵ בנפת חיפה נמצאו בבדיקות אוויר בשנים 2007-2010 רמות גבוהות של דיוקסינים, PCB's, מתכות ותרכובות אורגניות נדיפות למיניהן, המכילות גם ממסים אחדים - בקרבת אזורי תעשייה (המקור: בדיקות אוויר של המשרד להגנת הסביבה).

¹¹⁶ בנפת כנרת (המכונה גם "טבריה") אין ניטור אוויר קבוע, אלא רק בדיקות זמניות של אוויר (באמצעות ניידת). גם בנפת עפולה (המכונה גם "זרעאל") יש ניטור דל (תחנת ניטור אחת בלבד, שמנטרת רק אבק, ולא חלקיקים).

¹¹⁷ חקר סוגיה זו בנפת חיפה בעייתי מאחר שצריך לתקן גם להשפעת זיהום אוויר מהתעשייה, ולא רק מתחבורה, כדי שהזיהום מהתעשייה לא יבלבל את הקשר הנבדק.

¹¹⁸ מחקר הבדוק ברמה הכללית קשר בין שני משתנים בלא התייחסות למשתני סיכון אישיים. יש לזכור שעם גורמי הסיכון ל-NHL, אשר הוזכרו קודם לכן, נמנים רבים אשר החשיפה אליהם נעשית לרוב דרך תזונה, כמו הדיוקסינים, ואחרים שניתן גם להיחשף אליהם בסביבה הביתית (חומרי הדברה). נוסף על כך יש לזכור שאנשים נבדלים זה מזה ברגישות לחלות. שני אלה יכולים להסביר מדוע הדגם המרחבי של התחלואה אינו תואם את דגם זיהום האוויר. במחקרים עתידיים צריך לבדוק בצורה מדגמית בדם החולים ריכוזים של מזהמים למיניהם המהווים גורמי סיכון, כפי שנעשה במחקרים מחוץ לישראל, ולא להסתמך רק על קורלציות מהאוויר.

על פי נתוני דו"ח "מצב הבריאות בישראל 2010" [2-3], שיעור ההיארעות של סרטן הריאה גבוה פי שניים אצל גברים יהודים לעומת נשים יהודיות, וגבוה פי 7.3 אצל גברים ערבים בהשוואה לנשים ערביות. על פניו נראה שתחלואה זו דומיננטית יותר בקרב גברים, אך למעשה אצל נשים יהודיות וערביות יש עלייה מדאיגה בהיארעות המחלה. נוסף על כך מניעת סרטן זה חשובה לשני המינים מאחר שהוא סרטן קטלני מאוד: הוא הסרטן הכי קטלני בקרב גברים, והסרטן השלישי הקטלני ביותר בקרב נשים, מיד אחרי סרטן השד וסרטן המעי הגס. רק בשנת 2007 לבדה, נפטרו בישראל 507 נשים ממחלה זו.

נשאלת אפוא השאלה, האם גם בישראל ייתכן קשר בין סרטן הריאה לגורמי סביבה?

- כדי להבין את מצב התחלואה אצל נשים בסרטן מסוג זה, נשיב תחילה על כמה שאלות:
1. היכן נשים בישראל ממוקמות מבחינת שיעורי היארעות המחלה אצלן בהשוואה לעולם?
 2. האם גם בישראל יש עלייה בשיעורי היארעות המחלה?
 3. האם היארעות המחלה בישראל אחידה בהתפלגותה, או שקיימים אזורים שבהם נשים חולות יותר?

1. ישראל - בהשוואה לעולם. כאשר משווים את שיעור ההיארעות של סרטן הריאה מסוג אדנוקרצינומה¹²⁰ בין נשים בישראל ובעולם, על פי הדו"ח האחרון של IARC [22] (עמ' 774-770), מגלים שבהסתכלות כללית לפי מדינה, ישראל איננה מהמובילות בתחלואת סרטן הריאה מסוג זה. שיעור ההיארעות של סוג זה¹²² בקרב יהודיות בישראל הוא 5.3/100,000, ובלא יהודיות הוא 2.2/100,000. מדינות בולטות בסוג סרטן זה אצל נשים הן מדינת מישגן בארה"ב (דטרואיט)¹²³, מחוז מניטובה בקנדה ומדינת קונטיקט. ניתן ללמוד עוד מעיון בדו"ח ה-IARC ששיעור היארעות אדנוקרצינומה העומד על 15/100,000 נחשב יחסית לגבוה מאוד. כאשר בוחנים סרטן ריאה כללי בישראל, בהשוואה למדינות אירופה, שיעורי ההיארעות שלו והתמותה ממנו בקרב נשים גם הם אינם נחשבים לגבוהים [2] (עמ' 214-212).

2. עלייה בשיעורי התחלואה. כאשר בוחנים את מגמות השינוי בתחלואת הסרטן אצל נשים (יהודיות) בישראל¹²⁴ מגלים שאצלן הייתה עלייה של 10% בשיעורי ההיארעות של סרטן הריאה בין השנים 2000 ו-2007, ואילו אצל גברים הייתה, לשם ההשוואה, ירידה של 1% בתקופה זו [3] [2]. נתון זה אינו עולה בקנה אחד עם נתונים של דו"ח אחר, שבו (מקור 23, עמ' 16) נראה שהמצב בקרב נשים יהודיות מתמתן [23].

אם אכן יש עלייה בשיעור התחלואה, צריך לברר את פשרה, מאחר שידוע, לדוגמה, ששיעורי העישון בקרב אוכלוסיית הנשים היהודיות והערביות בישראל ירדו למחצית משהיו מאז שנות השמונים (ראו להלן תרשים 24) [2] [24, 25]. עוד ידוע שבהשוואה למדינות אחרות החברות ב-OECD, אצל נשים בישראל יש שיעורי עישון נמוכים יחסית. בלא ספק, נתון זה צריך לעורר תהיות ולעודד חקר לבירור פשר היארעות סרטן הריאה בקרב נשים ישראליות.



3. הבדלים ניכרים בין הנפות בישראל מבחינת היארעות סרטן הריאה בקרב נשים.

השנים 1980-1981. דו"ח גינזבורג-טולצ'נסקי (לשני המינים, יהודים בלבד) מלמד על הבדלים של ממש בין הנפות. בנפות הצפוניות - עכו, כנרת, חיפה ועמק יזרעאל - שיעור ההיארעות המתוקנן לגיל ולמין היה הגבוה ביותר בקרב יהודים. כמו כן נפת רמלה שבמרכז התאפיינה בשיעורי היארעות גבוהים. בהקשר המגדרי, עובדה מעניינת היא שיחס שיעורי ההיארעות המתוקננים בין המינים נחשב לגבוה בנפת רמלה (ומרמז על חשיפה תעסוקתית מסוכנת כלשהי אצל גברים). יחס השיעורים היה נמוך יחסית בנפות תל אביב, באר שבע וירושלים (ויכול לרמז על השפעה פחותה של התעסוקה לעומת הסביבה הכללית) [9].

¹²⁰ ראו לעיל פרק שלישי.

¹²¹ האיגוד הבינלאומי לחקר הסרטן.

¹²² אדנוקרצינומה.

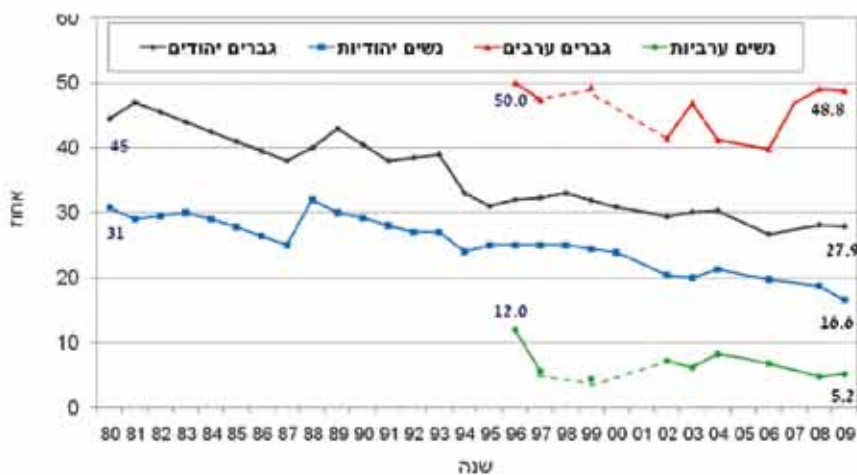
¹²³ המדינה השנייה בארה"ב בשיעור הכרייה של עפרות.

ברזל [28].

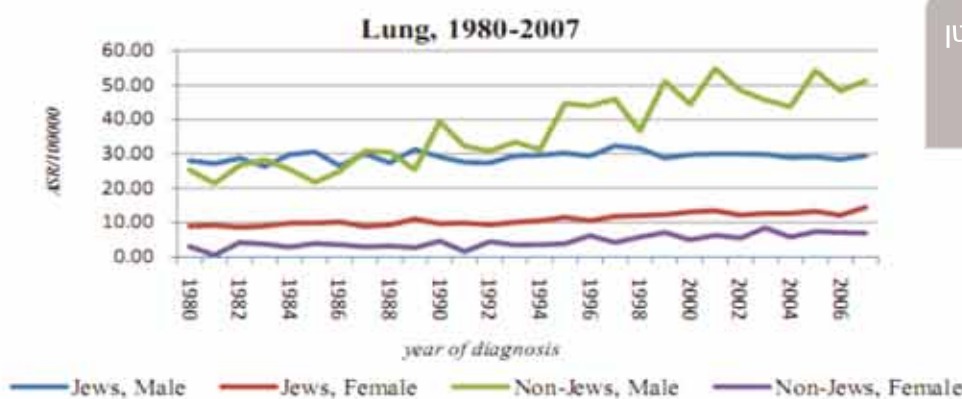
¹²⁴ המידע לא חושב בנוגע לנשים ערביות בדו"ח המצוטט.

השנים 1997-1998¹²⁵. מיפוי התחלואה בסרטן הריאה בקרב נשים לפי יישובים מלמד על הבדלים בתחלואה בין נשים לפי ערי מגוריהן בישראל (בדו"חות נסקרה אוכלוסיית הנשים היהודיות בלבד) [10]. כאשר המידע ממין לפי ערים, מתברר ששיעור ההיארעות הגבוהים ביותר היו (מהגבוה לנמוך) בקרית אונו, תל אביב-יפו, עכו, רמלה, גבעתיים, קרית מוצקין ורמת גן (ראו להלן תרשים 26). מאחר שהמידע אינו מפורט לפי סוג היסטולוגי (ההשוואה היא של כלל סוגי סרטן הריאה), סביר להניח שתוצאות אלה משקפות גורמי סיכון משולבים: חשיפות אישיות (עישון פסיבי ואקטיבי) כמו גם חשיפות תעסוקתיות וסביבתיות (קרבה לפליטות של תחבורה ותעשייה). נוסף על כך, אל לנו לשכוח שתחלואה בשנות התשעים, מקורה בחשיפות מלפני עשרים שנה ויותר.

השנים 2001-2005. כאמור הוצגו תוצאות התחלואה לפי נפות בשנים אלה [16]. עיון בנתונים מלמד שבנפות טבריה, צפת, חיפה ותל אביב יש שיעורי תחלואת נשים גבוהים מאלה שבשאר הנפות בארץ. לדאבונו, נתונים אלה נוגעים רק לאוכלוסיית הנשים היהודיות בארץ¹²⁶, ורק לסרטן הריאה בכלל. לכן קשה מאוד להשוות נתונים אלה למוכר ממדינות מערביות אחרות. לא נמסר מידע מפורט על סוגים ספציפיים של סרטן הריאה לפי נפות, ולכן גורמים אחרים עשויים לבלבל אותנו, כגון שיעור העישון בנפה. עם זה, על פניו נראה שבנפות אלה שיעורי ההיארעות גבוהים גם בקנה מידה עולמי (ראו תרשים



תרשים 24:
מגמות בשיעורי המעשנים בישראל
בשנים 1980-2009 לפי מגדר וקבוצה אתנית
[24, 2]

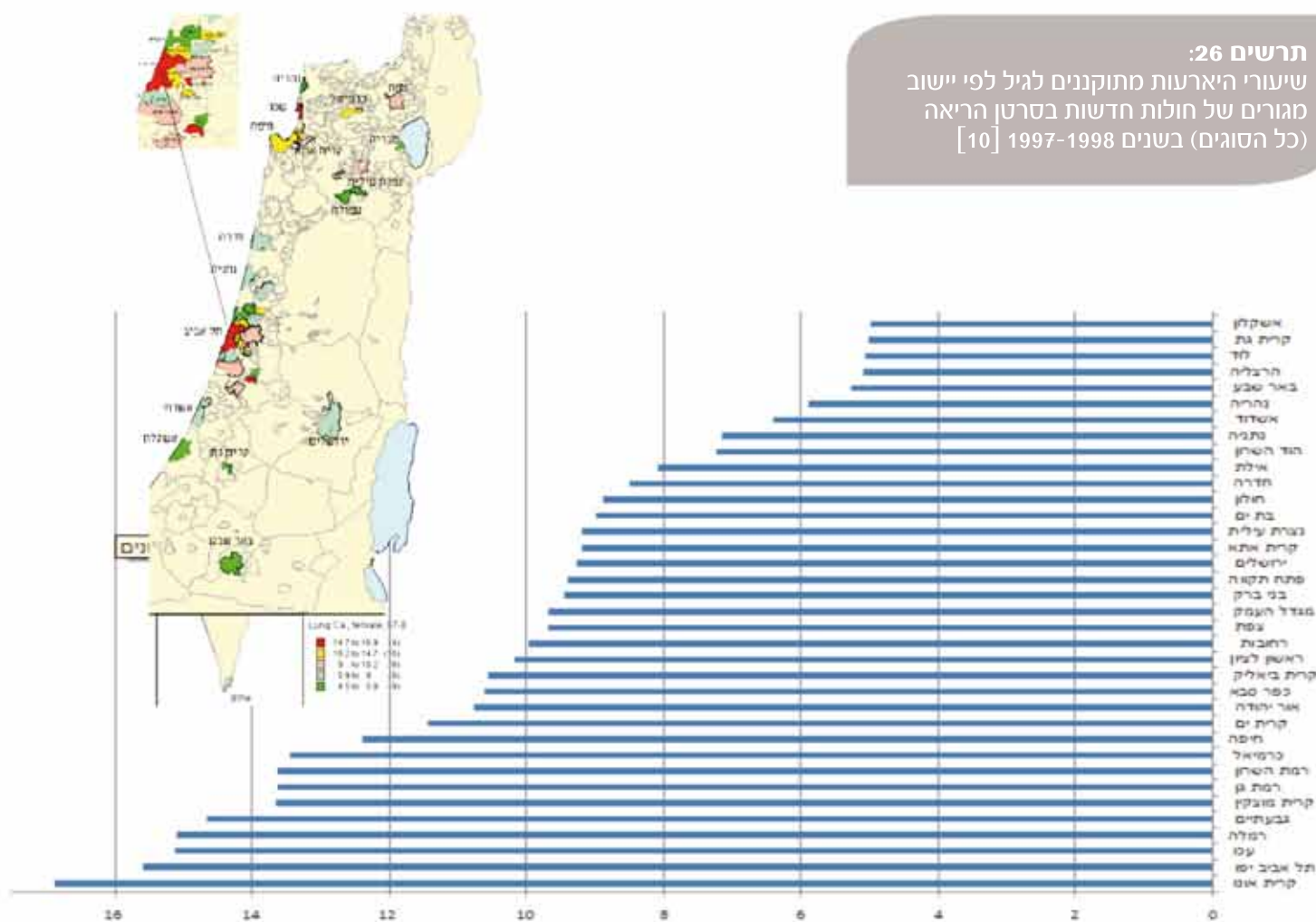


תרשים 25:
שיעור מתוקן לגיל (ASR) של היארעות סרטן
הריאה על פי מגדר וקבוצת אוכלוסייה
בשנים 1980-2007 [26]

¹²⁵ אשר בהן תתבטא תחלואה עקב חשיפה לזיהום סביבתי שקרה 15 שנים קודם לכן.
¹²⁶ על פי נציגי רישום הסרטן, אין נתונים דומים בנוגע לנשים באוכלוסייה הערבית, בשל חסר בנתונים.

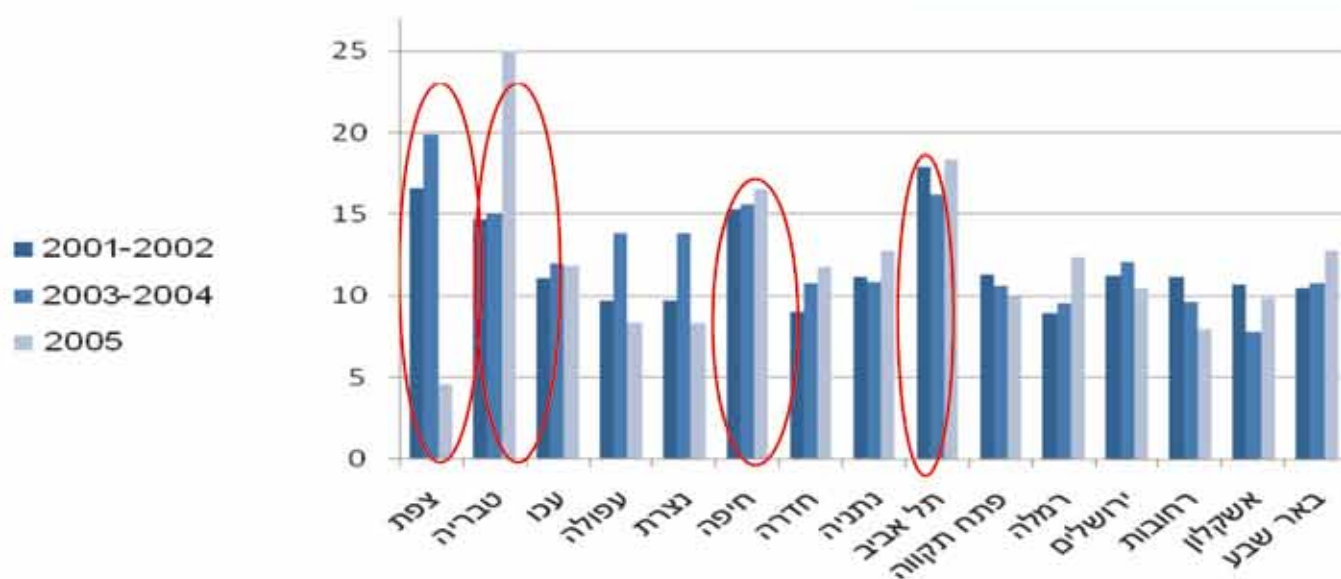
תרשים 26:

שיעורי היארעות מתוקנים לגיל לפי יישוב
מגורים של חולות חדשות בסרטן הריאה
(כל הסוגים) בשנים 1997-1998 [10]



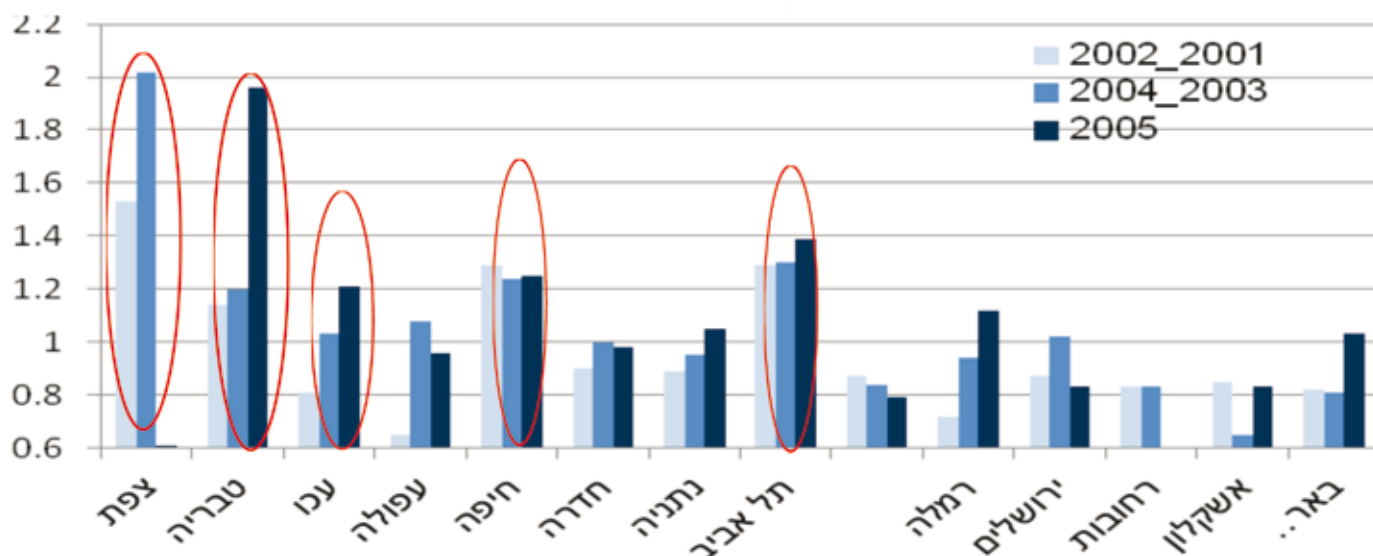
תרשים 27:

שיעור היארעות (ל-100,000) של תחלואה
בסרטן הריאה (כללי) בנשים - אוכלוסיות יהודיות*
[16] 23



תרשים 28:

שיעורי תחלואה בסרטן הריאה מתוקנים לגיל בקרב נשים, על פי נפה (SIR) בשנים 2001-2005 לפי תקופות [16]



עוד מדד שמלמד אותנו על מצב התחלואה בסרטן הריאה בכלל בשנים 2001-2005 הוא מדד SIR¹²⁷, המספק כאמור השוואה של מגמות תוך-נפתיות. על פי מדד זה, מתברר שבנפות כגון צפת, טבריה, עכו, חיפה (בכולן יחד 668 מקרים)

ותל אביב (894 מקרים) הייתה עלייה בשיעורי ההיארעות של סרטן הריאה בקרב נשים יהודיות. לדוגמה, בשנת 2005 היו 21% יותר מקרים מהצפוי בנפת עכו (לא מובהק), 96% יותר מקרים מהצפוי בנפת טבריה (לא מובהק), ו-25% יותר מקרים מהצפוי בנפת חיפה (לא מובהק). ניתן ללמוד ממדד ה-SIR גם על מגמת עלייה בנפות אחרות כגון רמלה ובאר שבע (ראו לעיל תרשים 28).

מה פשר ריבוי התחלואה בנפות המצוינות המתואר לעיל? קרוב לוודאי שאפשר לזקוף חלק ממנו להבדלים בהרגלים האישיים, כגון עישון אקטיבי ופסיבי. עם זה יש לזכור שבקרב נשים, בהשוואה לגברים, ידוע שיש יותר מקרים של חולות במחלה אשר לא עישנו. טעם נוסף לעלייה, כך ניתן לשער, הוא חשיפות תעסוקתיות, כלומר חשיפות לזיהום במקום העבודה.

עם זה, לאור האמור בפרק שלישי (ראו לעיל), לא מן הנמנע שבנפות אשר בלטו ברמת התחלואה שבהן, יש גם חשיפות פוטנציאליות לזיהום סביבתי אשר תרם לריבוי התחלואה: כאלה הם למשל זיהום אוויר בחלקיקים ובמתכות, מגורים בקרבת צירי תחבורה, חשיפה לעשן של מתקני תעשייה וייצור חשמל, חשיפה לאבק מתכתי ממתקני עיבוד מתכת, חשיפה לרסס חומרי הדברה, חשיפה לעשן שריפות מהסקה ביתית או משריפות גזם ופסולת, חשיפה לראדון ולאזבסט. לדאבונו, הקשר בין חשיפה לחומרים אלה ובין תחלואת נשים בסרטן הריאה מתת סוגים ספציפיים טרם נבדק בישראל (תוך התחשבות בגורמי סיכון אישיים).

חקר הנושא דורש בדיקה מעמיקה ויסודית יותר של כל חולה ברמה האישית, של גורמי הסיכון כמו גם בדיקת הקשר למצאי הפליטות, ועריכת בדיקות אוויר תכופות יותר באזורים בעייתיים. הוא דורש גם התחשבות בגורמים מבלבלים כגון הרגלי תזונה ומאפיינים גנטיים.

נזכיר שבנפות מסוימות כבר הוכחה בעבר חשיפה יתרה למזהמי אוויר למיניהם (חיפה, תל אביב).

בנפות אחרות, לעומת זאת, חסר ניטור מספק וממוקד במטרה ספציפית שיבסס בדיקה כזאת¹²⁸.

גם במחלה זו רב הנסתר על הנגלה וחובה לעודד ולממן מחקרים שיבדקו את הקשר שבין סביבה לבריאות.

¹²⁷ראו לעיל הערה 114

¹²⁸ראו לעיל הערה 116

מחקרים על אודות קשר אפשרי בין חשיפות סביבתיות לתחלואה בסרטן הריאה בקרב נשים בישראל.

כמה חוקרים ניסו לבדוק קשר בין תחלואה בסרטן הריאה לבין הסביבה והגיעו לתוצאות דומות באופן כללי: בשנת 2009 בחנה קבוצת חוקרים מאוניברסיטת חיפה את הקשר בין חשיפה לזיהום האוויר ובין סרטן הריאה והשתמשה בשיטה חדשה להערכת חשיפה פרטנית. החוקרים מצאו השפעה של זיהום האוויר על תחלואת גברים בסרטן הריאה באזור חיפה [27].

צוות מחקר אחר, בראשות ד"ר זיק (ראו לעיל), מצא במחקרו כי לנשים וגברים שגרו בנפת חיפה היה סיכון מוגבר לחלות בסרטן הריאה (29% יותר, מובהק), לאחר תקנון לגיל, למין ולמוצא. הסיכון היה גבוה עוד יותר (55%, מובהק) אצל אנשים מאזור נפת חיפה והגליל המערבי שנחשפו במקום מגוריהם לקדמיום ברמה שהיא אפשר למדוד באדמה (בהשוואה לרמה מתחת לסף הגילוי)¹²⁹. בשנות המחקר אין עדות ליתר עישון בנפת חיפה בהשוואה לנפות אחרות ובהשוואה לאזורים שבהם רמת הקדמיום הייתה נמוכה מסף הגילוי.

במחקר שערכו איתן ושותפים (ראו לעיל) נבדק הקשר בין זיהום האוויר לתחלואה בסרטן הריאה בקרב נשים וגברים (בלא התחשבות במשתנים אישיים). החוקרים גילו שלזיהום האוויר יש פיזור לא אקראי במרחב. נוסף על כך נמצא שחלק מדגמי התחלואה גם הם אינם אקראיים במרחב (כלומר אינם מפוזרים שווה בשווה). בנוגע לסרטן הריאה, המחקר העלה מסקנות חיוביות ועקיבות רק בנוגע לגברים [20]. מפתיע שהתוצאה שנמצאה אצלם¹³⁰ הייתה גבוהה מהממצאים במדינות אחרות. עם זה, במחקר זה לא נמצא קשר עקיב או חיובי אצל נשים בין היארעות סרטן הריאה ולבין חשיפה ממושכת ל-PM10 [21].

סיכום הפרק

בישראל ניכרת מגמת עלייה בהיארעות של שני סוגי סרטן בקרב נשים, והם נסקרו בפרק זה: סרטן הריאה וסרטן מסוג NHL. עם זה, דווקא בתחום מחלות הלב נצפית ירידה בתמותת נשים בשנים האחרונות, כנראה בזכות חידושים רבים בטיפול במחלות הלב (תרופות וטכנולוגיות חדשניות). במדינות אחרות, שיעורי תחלואה גבוהים הביאו לידי סדרות מחקרים אנליטיים פרטניים (כגון חקר ה-NHL במדינת קונטיקט), ובזכותם היה אפשר לברר את פשר התחלואה היתרה ולצמצם חשיפות לגורמי סיכון שנמצאו חשודים בגרימתה.

סקירת הקשרים האקולוגיים בין מגורים בנפות מסוימות ובין שיעורי היארעות גבוהים של סרטן ותחלואה לבבית (מחלות לב, NHL, סרטן הריאה) מלמדת על הבדלים ניכרים בתחלואה ובתמותה מנפה לנפה, אשר התגלו כבר בשנות השמונים. בכל שנה שעברה מאז, נוספו נשים רבות למעגל התחלואה והתמותה. תמונת מצב זו של התחלואה בקרב נשים לא זכתה למענה ראוי: לא הפכה לחלק מהבקרה של משרד הבריאות; הידע הקיים לא הוטמע במדיניות הבריאות; לא נעשתה הפניית תקציבים למחקרים ולא נוהלה מערכה להעלאת המודעות בקרב ציבור הנשים. לפיכך לא ננקטה מדיניות מניעה מתאימה שהייתה יכולה לחסוך סבל רב.

על קובעי המדיניות בישראל להבין שנשים שונות מגברים בפיזיולוגיה ובביוכימיה שלהן גם בהקשר של חשיפות לזיהום סביבתי, ויש אצלן רגישות יתרה בפרקי זמן מסוימים בחייהן ורגישות למזהמי סביבה המשפיעים על המערכת ההורמונלית בגופן ומשבשים אותה, גם אם נפלטות לסביבה כמויות מזעריות של חומרים מזהמים. על החברה הישראלית במדינה בכללותה להפנים הבדלים אלה ולנקוט מדיניות ראויה שתבוא לידי ביטוי בסביבה בריאה וראויה לכול, נשים וגברים.

¹²⁹רמת הקדמיום באדמות שנסקרו בגליל המערבי ו130 בנפת חיפה משקפת את הקדמיום ששקע באדמה בעקבות שנים

של פליטות לאטמוספירה, מעשה ידי האדם.

¹³⁰חשיפה ממושכת אצל גברים לעלייה של 1 מיקרוגרם למ"ק של ריכוז החלקיקים מסוג PM10 עשויה להעלות את שיעור מקרי

סרטן הריאה אצל גברים ב-12%.

מניעה

אמנם ישראל חתמה על "אמנת אוטווה", שנוסחה על ידי ארגון הבריאות העולמי ב-1986 וקראה לקדם את הבריאות בדרכי מניעה, אך עדיין חסרה בה גישה מונעת ראויה גם לנושאי בריאות וסביבה. על מערכת הבריאות הישראלית להעמיק את חקר גורמי הסיכון הסביבתיים כפי שהיא חוקרת גורמי סיכון אחרים כגון תזונה לקויה, פעילות גופנית מעטה ועישון.

הרחבת סמכויות משרד הבריאות ותקצוב הולם

כדי לחקור כראוי את הסוגיה, יש להקצות משאבים לתכנון וביצוע של סקרים שנתיים של ניטור ביולוגי של מגוון מזהמים, על פי מדגם מייצג של האוכלוסייה הכללית בישראל, ולפי אזורים גאוגרפיים; לתקצב מחקרים אפידמיולוגיים בתחום הניטור הביולוגי שיבחנו את השפעתם של מגוון מזהמים על האוכלוסייה הכללית בישראל, או על אוכלוסיות ספציפיות; לממן מחקרים לאיתור אוכלוסיות הנושאות גנוטיפים רגישים יותר לחשיפות בסביבה; לבצע חקירות אפידמיולוגיות הקשורות להשפעת הסביבה על התחלואה.

על מחקרים אלה להיות עצמאיים ברמה הביצועית והכלכלית, שכן ניסיון העבר מלמד שרק אי תלות במימון ממקורות חיצוניים תמנע ניגודי עניינים מובנים.

על משרדי הבריאות והגנת הסביבה להקים מנגנונים מקצועיים, קבועים (בלי תלות בזיהומם של ממלאי התפקידים), שייפגשו תדיר ויוכלו ליישם מדיניות מחמירה יותר של הגבלת זיהום הסביבה ומתן השתלמויות מאת עובדי המשרד להגנת הסביבה בתחום הנזקים הבריאותיים של מזהמים.

תכנית לאומית**תכנית לאומית למניעה ולצמצום של נזקי בריאות מגורמים סביבתיים, בהובלת משרד הבריאות**

א. המודעות הגוברת כיום בעולם להשפעת הסביבה על הבריאות, הנתמכת בהוכחות להשפעת הסביבה על מגוון סוגי תחלואה (ראו לדוגמה את הפרק על NHL והפרק על מחלות ריאה), מחייבת תכנון תכנית מניעה לאומית, אשר תפעל כבר היום למניעת התחלואה בעתיד, ותשים לה למטרה לצמצם את גורמי הסיכון: זיהום האוויר (תעשייתי ותחבורתי), זיהום הקרקע, זיהום המים, החשיפה לחומרי הדברה והחשיפות התעסוקתיות.

ב. כחלק מהתכנית, על משרד הבריאות להכין מסד נתוני בריאות עדכני ונרחב יותר, אשר יכיל רישום מחלות נוספות, מלבד מחלת הסרטן, כגון מחלות לב ומחלות שלא נסקרו בדו"ח זה כגון מחלות נשימה, מחלות הורמונליות, מחלות נירולוגיות ומחלות אוטואימוניות. על מסד זה להיות מעוגן בחוק, שיורה על תיאום בין מוסדי רב ויעיל: קלט בזמן אמת מקופות החולים, מבתי החולים ומלשכות הבריאות המחוזיות.

ב.1. על המידע להיות מונגש לציבור, מותאם לשאלות מן הציבור, מארגונים חברתיים ומהאקדמיה. על העובדים לענות בתוך פרק זמן סביר על שאלות הציבור לפי חוק חופש המידע. נוסף על כך התכנית צריכה להפיק דו"חות תקופתיים נגישים (חודשיים, שנתיים), כמו דו"חות מנ"א (מערך ניטור האוויר הארצי).

ב.2. באמצעות הטכנולוגיות הזמינות כיום (כגון GIS), יש להצליב בסיסי נתונים בריאותיים עם רבדים של נתונים על אודות זיהום הסביבה, ולאתר קשרים אקולוגיים למקבצי תחלואה, ואלו צריכים להוות בסיס לחקירה אפידמיולוגית סביבתית של משרד הבריאות, לצורכי מניעה.

ב.3. בהכנת התכנית וביישומה ישולבו, על פי חוק, משרדי הממשלה הרלוונטיים הנוספים: המשרד להגנת הסביבה, משרד התשתיות, מנהל התכנון - משרד הפנים, משרד התחבורה ומשרד האוצר, ויוקצה לכך תקציב הולם.

על הרשויות להרחיב את פרויקט חינוך הקהילה הרפואית (למשל באמצעות קורסים במסגרת לימודי הרפואה על מקורות זיהום האוויר ונזקיו), ולחנך את האוכלוסייה הבוגרת בנושאי הקשר בין בריאות לסביבה, כשם שהוטמעו ערכים אחרים (על נזקי העישון ונזקי השמנה).

ניטור ואכיפה למטרות מניעה

במרוצת השנים גורמי סיכון חדשים נוספים למעגל הידע ומתבררת השפעתם על בריאות האדם. לא תוכל להיות מניעה של תחלואה בעתיד, בלא מדידה וניטור של גורמי סיכון חדשים לצד הגורמים המוכרים והמבוססים יותר. כדי להפחית ולצמצם נזק עתידי של מזהמים ותיקים וחדשים, חובה לנקוט צעדים אלה:

יש להרחיב את מערך הניטור הארצי הכללי (של זיהום אוויר) גם לאזורים שכיום אינם מנוטרים כראוי (כגון טבריה, רמת הגולן, עמק יזרעאל ומדרום לירוחם). כמו כן יש לאסוף מידע גם על אודות זיהום הקרקע וזיהום המים בגורמי סיכון מוכחים או פוטנציאליים: מתכות למיניהן, תרכובות אורגניות ועוד.

1. יש ליישם את דיגום מזהמי האוויר שאינם מנוטרים בשגרה: מתברר שיש דיגומים שאינם מתבצעים כלל או שהם מתבצעים בתדירות נמוכה בשל מגבלות תקציביות [1]. על כן יש לוודא שיוקצה תקציב הולם ליישום דיגומים אלה.

2. בכל אזור יש להתמקד בניטור המזהמים הרלוונטיים למקורות הפליטה שבו (מדידה של ריכוזי חומרי הדברה ותוצרי פירוקם בקרבת אזורים חקלאיים; מדידה של תרכובות אורגניות נדיפות ומתכות ליד תעשיות פטרוכימיות וכימיות; מדידה של חלקיקים נשימים, תחמוצות חנקן ואוזון בקרבת אזורים המתאפיינים בעומס תחבורתי ועוד).

3. יש לערוך ניטור ביולוגי (באמצעות בדיקת דם, בדיקת שתן, בדיקת חלב אם [BEI]) בקרב אוכלוסיות שנחשפו או ייתכן שנחשפו לרמות גבוהות של זיהום הסביבה לסוגיו ולרכיביו (מתכות, תרכובות אורגניות).

4. חובה להעביר את תוצאות ניטור הזיהום בסביבה ותוצאות הניטור הביולוגי למסד הנתונים שצוין לעיל.

ב. תקינה ואכיפה

1. יש לדאוג לכך שיוגדרו ערכי סביבה לכלל 28 המזהמים הנכללים בתוספת הראשונה לחוק אוויר נקי. נכון לינואר 2012, עדיין יש מזהמים שטרם נקבע להם ערך סביבתי [1].

2. יש לשאוף להוסיף ערכי סביבה לתקנות על פי חוק אוויר נקי, ולעדכן ערכים שנקבעו בתקנות, באופן שיהיו קרובים ככל האפשר לערכי היעד, המבוססים על מדדי בריאות, לפי תקנים מקובלים במערב. אם יש פערים לא סבירים בין ערכי היעד לערכי הסביבה, יש לצמצמם.

3. יש לנקוט את כל אמצעי המדיניות הנגזרים מחוק אוויר נקי, לרבות אכיפה, כדי למזער את השפעתו הבריאותית המזיקה של זיהום האוויר. תחומים ראויים לשיפור הם בין השאר: אישור הממשלה לתכנית הלאומית לצמצום פליטות לאוויר, הכרזה על אזורים מרובי זיהום כנפגעי זיהום אוויר, יישום החוק לצמצום זיהום האוויר שמקורו בתחבורה [1].

הפרדה מגדרית במחקרי סביבה

את צעדי המניעה, שפורטו לעיל, יש ליישם בנפרד לנשים ולגברים, בשל ההבדלים הפיזיולוגיים, הביוכימיים והחברתיים בין המינים. ההפרדה נחוצה בקביעת המחקרים ותקצובם, במתודולוגיית המחקרים, בניתוח הנתונים לאור ראייה מגדרית ובהבנה מעמיקה של השונות בין המינים וההשפעה הנבדלת של הסביבה עליהם.

תקינה סביבתית

א. בקרב האוכלוסייה הכללית יש אוכלוסיות פגיעות יותר, מלבד ילדים וקשישים, כגון נשים, ולאו דווקא רק נשים בהיריון. בדו"ח זה הובאו בין השאר דוגמאות למקרים שבהם נצפתה השפעה ניכרת של מזהמי הסביבה על נשים, בשעה שבגברים לא נצפתה כל השפעה (כגון מחקר הדיוקסינים בצרפת). על כן יש לנקוט משנה זהירות בקביעת תקינה של מזהמים המתערבים הורמונלית בגוף הנשי.

א.1. יש לעדכן את התקנות שעל פי חוק אוויר נקי, באופן שתתחשבנה באוכלוסייה הפגיעה ביותר. כפי שהודגם בעבודה זו, יש להקדיש תשומת לב מיוחדת בתקנות לחומרים המחקרים הורמונליים (חקייני אסטרוגן, למשל), שנשים עשויות להיות פגיעות להם יותר מגברים ולהיות מושפעות מהם גם בריכוזים מזעריים. בתקנים שייקבעו יש לשאוף לריכוז הסביבתי המינימלי האפשרי (ALARA):

א.2. על החברה לשקול מחדש את שיטת חישוב התקן הסביבתי הישראלי, ולאמץ שיטה שתגן גם על נשים וילדות, המהוות מחצית האוכלוסייה: כיום אופן החישוב של תקני הסביבה בישראל מתבסס על חלוקת ריכוזים שנמצא כי השפיעו על חיות מעבדה או על אוכלוסיות עובדים בערך מספרי מסוים [2]. כאשר מתברר שאוכלוסיות שנבדקו היו על פי רוב ממין זכר, עולה הצורך להתאים את אופן החישוב למין הנשי. צורך זה חיוני במיוחד בנוגע למזהמים בעלי פעילות הורמונלית, שנצפית להם השפעה נבדלת על נשים לעומת גברים, כבר ברמות חשיפה מזעריות.

ב. יש לשקלל בצורה טובה יותר מהנהוג את הסיכונים עקב חשיפות מרובות לסביבה.

ג. בהוספה בעתיד של מזהמים לתקנות שעל פי חוק אוויר נקי, יש להעדיף (בגישה מתקנת) את אלה שהוכחו כבעלי השפעה מזיקה יותר על נשים (כגון דיאוקסינים).

א. עבודת נשים עם חומרים מסוכנים. מומלץ לנשים המעוניינות לעסוק בעבודה עם חומרים מסוכנים, כגון ממסים או חומרי הדברה, לעבור בדיקת סינון ראשונית באשר לרגישותן הספציפית לעבודה עם מזהמים אלה. כמו כן עליהן לנקוט משנה זהירות בעבודה זו ואף יותר בפרקי הזמן הרגילים כגון הריונות. על מקומות התעסוקה לאפשר בדיקות סינון אלה בעלות מסובסדת לתועלת שני הצדדים.

ב. חשיפה אישית - נשים. חקיקה מגנה על נשים יש בתקנות עבודת נשים (עבודות אסורות, עבודות מוגבלות, ועבודות מסוכנות) (תיקון), התשע"א-2011. התקנות שעודכנו מתבססות כעת על התוספת השנייה לתקנות הבטיחות בעבודה (ניטור סביבתי וביולוגי של עובדים בגורמים מזיקים), התשע"א-2011, וגם על הספר הנלווה (BEI's 2011 TLV & ACGIH). במקורות הללו מוגדרות רמות חשיפה מותרות לגורמים מזיקים שיש לבקר את החשיפה אליהם במקום העבודה. זאת ועוד, מעסיקים מחויבים לנטר גורמים מזיקים בסביבת העבודה מדי שנה, ותוצאות הניטור מפורסמות אצל האגף המחוזי לפיקוח על העבודה.

מומלץ בזאת לנשים המעוניינות לשמור על בריאותן, לברר הן את הרמות המותרות לחשיפה, הן את תוצאות הניטור במקום עבודתן, כדי שתוכלנה לבחון את מידת חשיפתן האישית, ולפעול לפי הצורך להפחתתה.

ג. מציאת חלופות בסביבה הביתית. מומלץ לנשים (ולגברים) המשתמשים בתכשירי הדברה (כנגד כינים, חרקים ועוד) לשקול שימוש באפשרויות מזיקות פחות, כגון הדברה ביולוגית או הדברה באמצעות תמציות צמחים. אם אכן ננקטת הדברה כימית, יש לבצעה שלא בפרקי זמן רגילים יותר, כגון תקופת הבגרות המינית, הריון והנקה, וכן יש לוודא את מהות החומרים המשמשים להדברה ואת רמת מסוכנותם.

ד. אחריות צרכנית. על צרכנים, נשים וגברים כאחד, להתעמק בהשפעות הבריאותיות הישירות של שימוש במוצרים למיניהם (לדוגמה, מוצרים פלסטיים לא מתכלים, אשר בבוא העת יישרפו וייצרו בתוך כך מזהמים כגון הדיוקסינים), ולשנות הרגלי צריכה אלה, לטובתם ולטובת הקהילה כולה.

¹³¹ Biological Exposure Indices - מדדים לניטור ביולוגי.
¹³² כגון LOAEL (או LBMC05): הריכוז המינימלי שנמדד בתנאי ניסוי וגרם לעלייה בשכיחות תופעת לוואי כלשהי בקרב האוכלוסייה הכללית לעומת האוכלוסייה הנבדקת.

¹³³ כגון TLV-TWA: הריכוז המרבי הממוצע המשוכלל בזמן, אשר חשיפה אליו במשך שמונה שעות עבודה ביום* ו-40 שעות בשבוע לא תגרום לרוב המכריע של העובדים לתופעות לוואי בריאותיות מזיקות.

¹³⁴ פקטור אי ודאות: חלוקה במספר משתנה (10,100) המתיימרת להציע ריכוז המגן על כלל האוכלוסייה.

¹³⁵ ראו לדוגמה מחקרים על אודות חשיפה לחומרי הדברה ו-NHL וכן את המבוא לדו"ח זה.