



# הערכת חשיפה תעסוקתית לממיס אורגני בהופעה כבודד ובתערובת

- ד"ר אשר פרדו<sup>1</sup>
- ד"ר אלון פרץ<sup>2</sup>
- מר סלבה אומנסקי<sup>1</sup>
- ד"ר אנה אנטול<sup>3</sup>
- ד"ר גשי מוחליס<sup>3</sup>
- ד"ר מרינה דימנט<sup>3</sup>
- ד"ר אליו פלמה<sup>4</sup>
- ד"ר תייסיר מחאמיד<sup>4</sup>
- ד"ר ארנונה אייל<sup>5</sup>
- ד"ר אריק קפל<sup>5</sup>
- ד"ר אדולפו סבסטיאן<sup>5</sup>
- ד"ר דורית ויינברג<sup>6</sup>
- ד"ר חנה טורגוביצקי<sup>7</sup>
- ד"ר יבגניה זוס<sup>7</sup>
- ד"ר איליה נוביקוב<sup>8</sup>

<sup>1</sup> המוסד לבטיחות ולגיהות

<sup>2</sup> מרפאה לרפואה תעסוקתית – מרכז רפואי רבין

<sup>3</sup> המחלקה לרפואה תעסוקתית- מחוז חיפה, שירותי בריאות כללית.

<sup>4</sup> המחלקה לרפואה תעסוקתית- מחוז הצפון-עפולה, שירותי בריאות כללית.

<sup>5</sup> המחלקה לרפואה תעסוקתית- מחוז הדרום, שירותי בריאות כללית.

<sup>6</sup> המחלקה לרפואה תעסוקתית - מחוז השרון-נתניה, שירותי בריאות כללית.

<sup>7</sup> המחלקה לרפואה תעסוקתית - נתבי"ג, שירותי בריאות כללית.

<sup>8</sup> היחידה לביוסטטיסטיקה - מכון גרטנר, תל השומר.

**המחקר מומן ע"י הפעולה המונעת והמחקר בבטיחות ובבריאות בעבודה**

כסלו תשע"ב, נובמבר 2011

## תוכן עניינים

### עמוד

4	תקציר
5	תקציר מורחב
8	מבוא ורקע מדעי
11	מטרות המחקר
11	השערת המחקר
12	מתודולוגיה ושיטות מחקר
12	בניית בסיס נתוני חשיפה סביבתית לממיסים אורגנים
14	בניית בסיס נתונים של תוצאות ניטור ביולוגי
17	בניית מתאמים בין חשיפה סביבתית לנתוני ניטור ביולוגי
17	שיטות סטטיסטיות
18	תוצאות המחקר
18	אוכלוסיית הנתונים
20	ממצאים
29	דיון ומסקנות
33	סיכום המסקנות
33	מסקנות עקריות
34	מסקנות משנה
35	ישום והמלצות
37	ביבליוגרפיה



### טבלאות

#### עמוד

- 19 : טבלה מס' 1 : פילוח כמות בדיקות סביבתיות לפי קבוצת ממיס בודד וקבוצת ממיס בתערובת בשלושה תחומי חשיפה
- 21 : טבלה מס' 2 : רמות חשיפה סביבתיות של ממיסים אורגניים בהופעה בנפרד ובתערובת
- 22 : טבלה מס' 3 : השוואת משתני בקרה בין שתי קבוצות החשופים (בודד ותערובת ממיסים)
- 23 : טבלה מס' 4 : רמות ניטור ביולוגי של סמני ממיסים אורגניים בהופעה בנפרד ובתערובת
- 24 : טבלה מס' 5 : שיפועי גרסיה ליניארית של מתאם בין רמות חשיפה סביבתית לרמות ניטור ביולוגי בעת הופעת ממיס אורגני כבודד או בתערובת ממיסים

#### עמוד

#### איורים

- 25 : איור מס' 1 : גרסיה ליניארית של רמות חומצה טרנס-טרנס מוקונית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של בנזן
- 26 : איור מס' 2 : גרסיה ליניארית של רמות חומצה היפורית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של טולואן
- 26 : איור מס' 3 : גרסיה ליניארית של רמות חומצה מתיל היפורית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של קסילן
- 27 : איור מס' 4 : גרסיה ליניארית של רמות חומצה מנדלית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של סטירן
- 27 : איור מס' 5 : גרסיה ליניארית של רמות חומצה טריכלורואצטית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של טריכלורואתילן

### רמות חשיפה סביבתיות של פרכלורואתילן

#### תקציר המחקר

ממיסים אורגניים משמשים את מרבית ענפי התעשייה, ולרוב בתערובות ממיסים מרובים. מחקרים שבדקו את ההשפעה של חשיפה סביבתית לתערובת ממיסים על הפרשת סמן ביולוגי של אחד מהם מצאו שרמתו של סמן ביולוגי של ממיס נתון בנוזלי הגוף עלולה להשתנות כתוצאה מחשיפה לריבוי ממיסים בהשוואה לחשיפה לממיס הבודד. מעקב רפואי אחרי חשיפה לממיסים אורגניים מתבסס על מעקב אחרי כל ממיס בנפרד גם אם העובד חשוף לתערובת ממיסים. גישה זאת אינה מביאה בחשבון אפשרות של השפעה בריאותית משותפת ומתווספת של הממיסים המרובים בתערובת על אותו אתר ביולוגי בגוף כתוצאה מהחשיפה המשולבת והבו-זמנית בתהליך עבודה, ולכן עלולה ליצור תת-הערכה של הסיכון האקטואלי לעובד. השערת המחקר היתה שרמת סמן ביולוגי של ממיס נתון כאשר החשיפה אליו מתרחשת בו זמנית עם חשיפה לממיסים אחרים גבוהה או נמוכה יותר מרמת הסמן כאשר החשיפה היא לממיס הנתון בלבד. מטרת המחקר היתה לבדוק האם קיים הבדל במדדי המעקב הרפואי בין שני מצבי החשיפה.

בסיס נתונים של תוצאות ניטור סביבתי (משרד התמי"ת), רמות סמנים בשתן מניטור ביולוגי ונתוני בדיקות רפואיות (מרפאות תעסוקתיות), שנאספו במשך 10 שנים כחלק מהפיקוח הסביבתי והרפואי על עובדים, נבנה לשישה ממיסים אורגניים, המופיעים בתקנות הפיקוח על העבודה, לאחר קבלת כל האישורים המתאימים לטיפול בנתונים מסוג זה. נאספו נתונים גם עבור מדדים ביוכימיים ונתונים סוציו-דמוגרפיים, הרגלים ומצב בריאותי ששימשו כמשתני בקרה, או עלולים להיות משתנים מערפלים. תוצאות הניטור הביולוגי והמעקב הרפואי בתרחישי חשיפה לממיס הושוו לנתונים המקבילים כאשר הממיס מופיע בתרחישי חשיפה בתערובת ממיסים. העיבוד הסטטיסטי של הנתונים כלל סטטיסטיקה תיאורית, מבחנים סטטיסטיים לבדיקת ההבדלים בין הקבוצות, ובדיקת קשר בין רמות החשיפה הסביבתית לבין רמות הסמנים בשתן באמצעות רגרסיה ליניארית תוך השוואה בין השיפועים של קווי הרגרסיה.

רמות החשיפה הסביבתית ברוב המקרים היו בתחום המותר לחשיפה תעסוקתית. אחוז גבוה של חריגות מערך ה- BEI המרבי המותר נמצא עבור חומצה טרנס-טרנס מוקונית בשתן (50%) במדידות של חשיפה לבנזן כאשר הוא מופיע לבדו ו- 18% חריגות כאשר הבנזן מופיע בתערובת בממיסים, בעיקר ממיסים ארומטים. הבדל מובהק בין ממוצע הרמה של הסמן הביולוגי בשתן לאחר חשיפה לממיס בודד לעומת חשיפה לממיס זה כשהוא מופיע בתערובת ממיסים נמצא רק לגבי הסטירן ( $p = 0.029$ ). הבדל ברמת מובהקות נמוכה יותר נמצא לגבי טולואן ( $p = 0.089$ ). העדר המובהקות

בהבדלים שנמצאו בין הממוצעים לגבי הממיסים האחרים מושפע גם מגדלי המדגמים. רגרסיה ליניארית לבדיקת הקשר בין רמת החשיפה הסביבתית של כל ממיס לרמת הסמן הביולוגי שלו בשתן במצב הופעה כבודד לעומת הופעה בתערובת הראתה הבדלים מובהקים בין שיפועי הקווים בממיסים טולואן, סטירן ופרכלוראתילן ( $<0.001$ ,  $0.005$ ,  $0.034$ , בהתאמה). ברמות חשיפה קרובות או גבוהות מהרמה המרבית המשוקלת המותרת לחשיפה המרווח האנכי בין קו הרגרסיה של הממיסים הארומטים בתרחיש חשיפה לממיס בודד לבין קו זה בתרחיש חשיפה לממיס בתערובת גדל עם העליה בחשיפה הסביבתית.

הממצאים מצביעים על אפשרות לשינוי ברמות ההפרשה של סמן ביולוגי של ממיס נתון כאשר החשיפה לממיס זה מתרחשת במשולב עם ממיסים אחרים לרבות ממיסים טעוני ניטור.

### **תקציר מורחב למחקר**

ממיסים אורגניים משמשים את מרבית ענפי התעשייה, ולרוב מופיעים בתערובות. הספרות המקצועית מתארת השפעות בריאותיות של חשיפה כרונית לריבוי ממיסים אורגניים. מחקרים שבדקו את ההשפעה של חשיפה סביבתית לתערובת ממיסים על הפרשת סמן ביולוגי של אחד מהם מצאו שרמתו של סמן ביולוגי של ממיס נתון בנוזלי הגוף עלולה להשתנות כתוצאה מחשיפה לריבוי ממיסים אורגניים בהשוואה לחשיפה לממיס בודד. מגמת השינוי נטתה בחלק מהמקרים להגדלת רמת הסמן בנוכחות ממיסים אחרים ובחלק מהמקרים להקטנת רמתו.

הערכת חשיפה תעסוקתית לממיסים אורגניים המופיעים בתקנות יחודיות מתבססת בד"כ על הערכה לכל ממיס בנפרד, ובעקבותיה נקבע הצורך במעקב רפואי תקופתי לעובד. גישה זאת אינה מביאה בחשבון אפשרות של השפעה בריאותית משותפת מתווספת של הממיסים המרובים בתערובת על אותו אתר ביולוגי בגוף כתוצאה מהחשיפה המשולבת והבו-זמנית בתהליך עבודה.

רבים המקרים בהם ריכוזו של כל ממיס בנפרד בתערובת נמוך מרמת הפעולה, ולכן העובד אינו מוגדר כעובד בחומר לשם פיקוח סביבתי ורפואי, אך הריכוז המשוקלל של התערובת גבוה מרמה זו או מהרמה המרבית המותרת. במקרה של חשיפה נמוכה מהרמה המרבית המותרת אין דרישה בחוק לשיפור אמצעי הגנה. אי התחשבות בחשיפה המשולבת לתערובת עלולה ליצור תת-הערכה של הסיכון האקטואלי לעובד.

השערת המחקר היתה שרמת מטבוליט של ממיס נתון כאשר החשיפה אליו מתרחשת בו זמנית עם חשיפה לממיסים אחרים משתנה בהשוואה לרמת המטבוליט כאשר החשיפה היא לממיס הנתון בלבד. מטרת המחקר היתה לבדוק האם קיים הבדל במדדי המעקב הרפואי בין שני מצבי החשיפה.

המחקר הוא מחקר חתך שהתבסס על שימוש בתוצאות ממאגרי נתונים שנאספו במשך 10 שנים כחלק מהפיקוח הסביבתי והרפואי על עובדים. המחקר התבסס על איסוף נתונים ממאגרים של תוצאות ניטור סביבתי (משרד התמי"ת) ונתונים של ניטור ביולוגי ובדיקות רפואיות (מרפאות תעסוקתיות). איסוף הנתונים הוחל לאחר קבלת כל האישורים הדרושים במסגרת חוק חופש המידע ובמסגרת ועדת הלסינקי לאישור שימוש בנתוני הבדיקות של הניטור הביולוגי. נבנה בסיס נתונים סביבתיים של חשיפה לשישה ממיסים אורגניים, המופיעים בתקנות הפיקוח על העבודה, ע"י סקירת מאגרי נתונים של ניטורים סביבתיים תעסוקתיים בישראל וחילוץ נתונים המתייחסים לחשיפה לממיסים אורגניים. נבנה בסיס נתונים של תוצאות בדיקות למטבוליטים של הממיסים בשתן. שני בסיסי הנתונים נבנו עבור ממיסים שהופיעו בסביבת העבודה בנפרד ועבור אותם ממיסים כאשר הם הופיעו בסביבת העבודה בתערובת עם ממיסים אחרים. מתוך בסיסים אלו שויכו נתונים של בדיקות מטבוליטים לנתונים של הניטור הסביבתי הן עבור תרחיש חשיפה לממיס בודד והן עבור תרחיש חשיפה לאותו ממיס בתערובת ממיסים. במקביל נבנו בסיסי נתונים גם עבור מדדים ביוכימיים ונתונים סוציו-דמוגרפיים, הרגלים ומצב בריאותי ששימשו כמשתני בקרה, או עלולים להיות משתנים מערפלים. הבדלים בין ממוצעים של משתנים רווחיים נבדקו באמצעות מבחן  $t$ , הבדלים בין משתנים קטגוריאליים נבדקו בעזרת מבחן פישר וכן נעשה שימוש במודלים מעורבים לבדיקת אינטראקציות ואפקטים קבועים ואקראיים. הבדל מובהק הוגדר כרמת מובהקות של 0.05. קשר בין הנתונים הסביבתיים לבין הנתונים של המטבוליטים בשתן נבדק באמצעות רגרסיה ליניארית. נערכה השוואה בין השיפועים של קווי הרגרסיה.

למעלה מ-1500 צמדדים של תוצאה סביבתית ותוצאת ניטור ביולוגי של ממיס נכללו במדגם. רמות החשיפה הסביבתית ברוב המקרים היו בתחום המותר לחשיפה תעסוקתית. למעט סטירן, אחוז החריגות הסביבתיות של הממיסים האחרים מהרמה המרבית המותרת לחשיפה לא עלה על 10%. אחוזים משתנים של חריגות מערך ה- BEI המרבי המותר נמצאו בקרב תוצאות הניטור הביולוגי של הממיסים. 50% חריגות נמצאו בחומצה טרנס-טרנס מוקונית בשתן במדידות של חשיפה לבנזן כאשר הוא מופיע לבדו ו-18% חריגות כאשר הבנזן מופיע בתערובת בממיסים, בעיקר ממיסים ארומטים. הרמות של חומצה טריכלורואצטית בשתן לאחר חשיפה לפרכלורואתילן חרגו ב-כ-13% מה- BEI המרבי בהופעה של הממיס לבד. בשאר הממיסים לא היו החריגות גבוהות מ-7%.

הבדל מובהק בין ממוצע הרמה של הסמן הביולוגי בשתן לאחר חשיפה לממיס בודד לעומת חשיפה לממיס זה כשהוא מופיע בתערובת ממיסים נמצא רק לגבי הסטירן ( $p = 0.029$ ). הבדל ברמת מובהקות נמוכה יותר נמצא לגבי טולואן ( $p = 0.089$ ). העדר מובהקות בהבדלים שנמצאו בין הממוצעים שנמצא לגבי הממיסים מושפע גם מגדלי המדגמים ויתכן וההבדלים היו שונים אילו המדגמים בחלק מהממיסים היו יותר גדולים.

רגרסיה ליניארית לבדיקת הקשר בין רמת החשיפה הסביבתית של כל ממיס לרמת הסמן הביולוגי שלו בשתן במצב הופעה כבודד לעומת הופעה בתערובת. הראתה הבדלים מובהקים בין שיפועי הקווים בממיסים טולואן, סטירן ופרכלוראתילן ( $<0.001$ ,  $0.005$ ,  $0.034$ , בהתאמה). השיפוע של הקווים הוא חיובי למעט הקו של חומצה טריכלורואצטית בחשיפה לפרכלורואתילן כממיס בודד שם השיפוע שלילי. שיפועי קווי הרגרסיה של הממיסים הארומטיים בתרחיש חשיפה לממיס בודד גבוהים מהמקבילים בתרחיש חשיפה לממיס בתערובת. בחלק מהממיסים קו הרגרסיה של הקשר בין הרמה הסביבתית לרמה הביולוגית עבור ממיס בודד נמצא כולו מעל הקו המקביל עבור ממיס בתערובת (בנון, קסילן, טריכלורואתילן). בחלק אחר (טולואן, סטירן) קו הרגרסיה של ממיס בודד יורד מתחת לקו של ממיס בתערובת בתחום הנמוך של ריכוזים סביבתיים עד לתחום הרמה המרבית המותרת והמגמה מתהפכת בריכוזים סביבתיים גבוהים מהרמה המרבית המותרת. המרווח האנכי בין קטעים בקווי הרגרסיה של ממיס בודד וממיס בתערובת הולך וגדל ככל שרמות החשיפה הסביבתית עולות ובבנון ופרכלורואתילן עלול מרווח זה בסמן הביולוגי להגיע מעל 100% של ה- BEI המירבי המותר כאשר רמות החשיפה גבוהות מהרמה המרבית המותרת. בטולואן עלול מרווח זה להגיע באותו תחום ל- 25% ה- BEI המרבי המותר ובסטירן ל- 15% - 20%.

מיעוט הנתונים של מספר ממיסים בהופעתם כבודדים או בהופעתם בתערובת במדגם נובעת מהעדר כמות מספקת של תהליכים בתעשייה שבהם משתמשים בממיסים האלה במצב זה או אחר. בעשור האחרון ירדו רמות החשיפה לממיסים ולכן צומצם מספר הבדיקות הרפואיות והניטור הביולוגי. בחלק גדול ממקומות העבודה המופיעים במאגר הסביבתי לא נערכו כלל בדיקות רפואיות עקב הימצאות רמות סביבתיות נמוכות מרמת הפעולה. המדגמים הקטנים מאד של חלק מהממיסים בהופעה בודדת אינם מאפשרים לקבל ודאות ומובהקות בהבדלים בין הופעה במצב בודד להופעה בתערובת.

הממצאים מצביעים על אפשרות לשינוי ברמות ההפרשה של סמן ביולוגי של ממיס נתון כאשר החשיפה לממיס זה מתרחשת במשולב עם ממיסים אחרים לרבות ממיסים טעוני ניטור. עקב מגמת ירידה ברמות החשיפה הסביבתית לממיסים בעשור האחרון והבדלים לא גדולים ברמות הסמן הביולוגי של ממיס בהופעה כבודד לעומת אלה של ממיס בהופעה בתערובת בתחומי חשיפה נמוכים מהרמה המרבית המותרת, יתכן ולא יסתמן צורך בשינוי ההתייחסות של הרופא התעסוקתי לשגרת הניטור הביולוגי של ממיס בודד לעומת ממיס בתערובת לגבי רוב הממיסים. עם זאת, כאשר החשיפה היא לממיס בתערובת ורמות החשיפה גבוהות, מומלץ לבדוק היטב אם הסמן הביולוגי אכן מייצג את העומס האמיתי של הממיס בגוף ואת פוטנציאל הסיכון ממנו. הממיס הראוי ביותר לתשומת לב מבחינת הבדלים בין רמות הממד הביולוגי בהופעה בודדת לעומת הופעה בתערובת הוא בנון.



## מבוא ורקע מדעי

שכיחותם של ממיסים אורגניים בשימוש תעשייתי, ביתי וכו' והידע הרב שהצטבר על השפעותיהם הביאו לתחיקת עבודה שמטרתה להגן על העובד מפני חשיפה אליהם. הגנה זו דרושה הן מחשיפה כרונית והן מחשיפה אקוטית. ממיסים אורגניים עלולים לפגוע כמעט בכל מערכת כאשר המערכות הבולטות הן מערכת העצבים, כבד, כליות, עור ודרכי נשימה [1]. מבין האפקטים שנצפו לגבי ממיסים מסויימים נמנים גם פגיעה בעובר וקרצינוגניות.

נדבך חשוב בפיקוח על בריאות העובד בממיסים הוא פיקוח על סביבת עבודתו. חלק מפיקוח זה מתבסס על אמצעים ניהוליים שמפעיל המעסיק בעקבות דרישות רגולטוריות. ניטור סביבתי של ממיסים אורגניים ומעקב רפואי אחרי עובדים בהם הם אמצעים ניהוליים בולטים כדי לעקוב אחרי שינויים בחשיפת העובד במטרה להמנע מחשיפה לרמות העלולות לגרום לו לנזק בריאותי לטווח קצר או ארוך. הניטור הסביבתי בודק את רמות הריכוזים באוויר בסביבת עבודתו של העובד בעוד שהניטור הביולוגי עוקב אחרי שינויים בעומס החומר בגוף וברמות מוקדמות של השפעה שלילית. היכולת להשתמש בניטור סביבתי כמדד לחשיפה לממיסים אורגניים, כמו גם לחומרים אחרים, מסתמכת גם על קיומן של רמות מירביות מותרות לחשיפה לחומרים אלו. הרמות מגדירות תחום של איכות אוויר ראוייה לנשימה כאשר שמירה על חשיפה נמוכה מהרמה המרבית המותרת מבטיחה הסתברות זניחה עד נמוכה מאד לפגיעה בריאותית ואילו חריגה בחשיפה לרמות אלה אינה מבטיחה חסינות מפני השפעות בריאותיות שליליות [2]. היכולת להשתמש בניטור ביולוגי כמדד לעומס החומר בגוף נעוצה בקיומם של סמנים או אינדיקטורים ביולוגיים שניתן לבדקם בעיקר בנוזלי גוף או במערכות אחרות, אולם גם לגביהם יש צורך ברמה המהווה קו יחוס לעומס המרבי המותר לגבי החומר או תוצר פירוק שלו בתווך ביולוגי נתון. כדוגמה לקווי יחוס מרביים ניתן להצביע על אינדקס החשיפה הביולוגי (BEI) [2]. בד"כ נבחר סמן ספציפי לחומר וגם לחלק מהממיסים האורגניים יש סמנים כאלה. כמו כן קיים מתאם בין הרמה המרבית המותרת לחשיפה באוויר לבין אינדקס החשיפה הביולוגי, כלומר, לא מצופה שרמת הסמן הביולוגי תעלה על רמת ה-BEI אם החשיפה הסביבתית היתה נמוכה מהרמה המרבית הסביבתית שנקבעה לחומר כמותרת לחשיפה.





בעוד שנקבעו רמות חשיפה מרביות לכ- 1000 חומרים, לא נקבע אינדקס חשיפה ביולוגי להרבה חומרים ומצב זה מקטיף את אפשרותה של בקרה רפואית רחבה על העובד.

כאמור, לפי עקרון המנה-תגובה מבוסס הניטור הביולוגי על מתאם בין רמות החשיפה לחומר נתון לבין רמות הסמן הביולוגי המופיע בתווך בו הוא נמדד. חוקרים שונים הצביעו על האפשרות שמתאם זה לא ישמר אם חומרים אחרים נוכחים יחד עם החומר בעל העניין. חומרים אלה יכולים להיות דומים במבנם ותכונותיהם או שונים אחד מהשני. אי ההתאמה בין רמת הסמן של החומר בעל העניין לבין רמת החומר באוויר עלולה לפעול בכיוון של עליה ברמת הסמן מעל המצופה או ירידה ברמת מתחת למצופה לפי המתאם.

כבר בסוף שנות השבעים ותחילת שנות השמונים של המאה הקודמת פורסמו מחקרים המצביעים על שינוי ברמתו של סמן ביולוגי לממיסים אורגניים בנוכחות ממיסים אחרים. מחקרים אלה המשיכו גם בשנות התשעים של המאה שעברה וגם בשנות ה-2000. המחקרים עסקו בצירופי שונים של ממיסים אורגניים: הקסן יחד עם טולואן ומתיל אתיל קטון [3, 4, 5], הקסן יחד עם מתיל אתיל קטון [6], טריכלורואתילן יחד עם טטרהכלורואתילן [7], אתיל בנזן וקסילן [8]. המחקרים בוצעו בד"כ על אוכלוסיות קטנות של חיות. אחת הדרכים לבדוק את ההשפעה של הפרשת מטבוליט של ממיס אחד בנוכחות ממיס שני היתה לשמור על ריכוז קבוע של ממיס אחד ולשנות את ריכוזו של הממיס השני. באחד הניסויים בהקסן ירדה רמת המטבוליט שלו ביחס הפוך לעליה בחשיפה למתיל אתיל קטון [6]. רמת המטבוליט של הקסן בנוכחות מתיל אתיל קטון ירדה ל- 20% - 60% מרמתו בחשיפה להקסן בלבד. המחקר הצביע על האפשרות שהגברת האפקט הניאורוטוקסי במקרה זה בגלל החשיפה המשותפת לשני הממיסים אינה משתקפת בתוצאות הניטור הביולוגי של אחד מהם. הגברת האפקט של ממיס אחד בנוכחות ממיס אחר אינה באה לידי ביטוי ע"י סמנים שנבחרו לניטור הביולוגי.

מחקרים נוספים הצביעו על ירידה בהפרשת מטבוליטים הנובעים מממיס אחד בנוכחות ממיס אחר בעובדים חשופים. הפרשתם של מטבוליטים של בנזן קטנה בנוכחות טולואן ולהפך [9]. מחקרים בבני אדם בנושא נעשו בד"כ בשני סוגי אוכלוסיות, מתנדבים ועובדים חשופים [10]. הריכוזים שאליהם נחשפו האנשים היו גבוהים במקצת מהרמה המרבית המותרת לחשיפה (TLV) ובשנים מאוחרות יותר גם נמוכים מה-TLV. הסתבר שכאשר החשיפות נמוכות העיכוב ההדדי של הפרשת מטבוליטים בחשיפה למספר ממיסים הוא קטן והעיכוב עולה ככל שעולות רמות החשיפה. גם משך החשיפה ביום משפיע על רמת העיכוב. מאמר רביו טוב מאד משנת 1998 מסכם ניסויים בבני אדם וחיות על השפעות הדדיות של מטבוליטים של ממיס אחד בנוכחות ממיס או ממיסים אחרים [11]. במאמר זה רוב הניסויים מדווחים על ירידה בהפרשת מטבוליטים של ממיס נתון בשתן בנוכחות ממיסים אחרים.

לעומת ירידה בהפרשת מטבוליטים בחשיפה לריבוי ממיסים נמצאה דוקא עליה בהפרשת מטבוליט של הקסן בנוכחות חשיפה לממיסים אחרים כמו אצטון, טולואן, אתיל אצטט ומתיל אתיל קטון אצל

עובדים בתעשיית הנעליים [12]. הגברת סימפטומים נמצאה בחשיפה משולבת לטולואן וקסילן בקרב עובדים בסין. [13]. בעבודה מאוחרת יותר נמצא שעומס עבודה הנמדד במונחים של הספק (ואט) עבור פעילות פיסית משפיע על רמות הממיסים טולואן והקסן בדם ורמות המטבוליטים שלהם בשתן [14]. בעבודה זו עלתה רמת הטולואן בדם ובשתן, כמו גם רמת המטבוליט שלו אורתו-קרזול בשתן פי שתיים ויותר עם העליה במאמץ, בעוד שהעליה המקבילה של רמת המטבוליט של הקסן בשתן באותה דרגת מאמץ היתה מתונה הרבה יותר.

חוקרים אחרים התמקדו בחשיפה לתערובת ממיסים אורגניים ובאפקטים מערכתיים אחרים ולא דוקא ברמה של מטבוליטים בשתן. שינויים ביוכימיים בכבד נבדקו בקרב צבעים [15]. השוואה נערכה בין אפקטים של ביצועים פסיכולוגיים כתוצאה מחשיפה לממיס בודד (טולואן) לבין אותם אפקטים לאחר חשיפה לתערובת ממיסים [16]. נבדקו אפקטים על דרכי הנשימה [17], כליות [18] ואפקטים ניאורוטוקסיים [19]. קשר בין חשיפה לתערובות ממיסים והשפעה ארגונומית נבדקה גם כן [20].

לא מעט מחקרים נעשו גם כדי לבדוק השפעה סינרגיסטית בין חשיפה סביבתית לממיסים, לדוגמה סטירן, לבין פגיעה בשמיעה [21]. תחום אחר שנחקר הוא קשר בין חשיפה לממיסים לבין הפלות ספונטניות ופגיעה אפשרית בעובר [22,23]. השפעת חשיפה לממיסים נבדקה גם על נפילות והחלקות [24].

מחקרים אלה ואחרים מצביעים על העובדה ששינויים טוקסיקוקינטיים וטוקסיקודינמיים הנגרמים בעת ספיגת ממיסים עלולים לגרום לתמונה שונה בניטור ביולוגי ומדדים ביולוגיים אחרים בין מצב בו עובדים חשופים לממיס בודד לבין מצב בו הינם חשופי לריבוי ממיסים. תערובות ממיסים מופיעות בתהליכים תעשייתיים רבים. הערכה של חשיפה סביבתית דווקא מביאה בחשבון חשיפה לממיסים מרובים באמצעות מודל שאומץ ע"י ה-ACGIH ומתבסס על ההנחה שתגובת תערובת של ממיסים אורגניים היא תגובה אדיטיבית של מרכיביה אם מדובר בהשפעה על אותו איבר מטרה. הערכה זו מבוססת על היחס בין רמת חשיפה לממיס בודד לבין הרמה המרבית המותרת לחשיפה אליו ונקראת שקולה. כל עוד סך השקולות של תערובת ממיסים לא חרג מיחידה (100%) המצב הוא שווה ערך לחשיפה לממיס בודד ששקולתו שווה לסכום השקולות של הממיסים בתערובת [2]. אולם מניפולציה דומה אינה מומלצת עדיין לגבי ניטור ביולוגי, על אף שחוקרים אחדים ניסו להשתמש בה בבואם להעריך אפקטים ניאורוטוקסיים כתוצאה מחשיפה לתערובות של ממיסים אורגניים [19]. החוקרים יצרו פרמטר חדש המהווה מכפלה של הרמה המשוקללת של סמן ביולוגי בשתן במספר שנות החשיפה. הרמה המשוקללת היא היחס בין רמת הסמן בשתן לבין הרמה המרבית המותרת לעובדים בשתן (BEI) וההנחה בבסיס שימוש ביחס זה היתה שהממיסים האורגניים שנבדקו הם בעלי אפקט אדיטיבי. חוקרים אחרים ניסו לבנות מודלים אמפיריים אחרים כדי לאמוד רמה מרבית מותרת לחשיפה לתערובת ממיסים [25, 26]. במודלים אלה המדדים שנבחרו כאפקטים קריטיים הם סף הריח וסף הגירוי האפי של חומר נדיף. הספים חושבו על פי מודלים של רגרסיה ליניארית תוך שימוש



במקדמי חלוקה של חומר בין מים לאוויר ובין מים לאוקטנול (מייצג פאזה ליפופילית) וביחסי מבנה-פעילות. באמצעות המדדים המחושבים על פי מקדמי החלוקה ניסו החוקרים להציע רמות חשיפה מרביות נמוכות, שלדעתם מגנות על האוכלוסייה. מדדים אלה אינם ישימים כרגע בניטור סביבתי או ביולוגי והם פותחו בעיקר עבור איכות אוויר פנים-מבנית שהתקנים לגביה נמוכים בד"כ מתקני חשיפה תעסוקתית כיוון שמדובר גם באוכלוסייה שאינה מוגדרת כעובדת בגורמי סיכון כימיים.

העדר היכולת להעריך נכון חשיפה לריבוי ממיסים באמצעות אינדקס חשיפה של ממיס אחד עלולה לגרום לטעות מסדר שני (false negative) לפיה ירידה ברמת מטבוליט של ממיס נתון בנוכחות ממיס אחר תביא למחשבה שעוצמת החשיפה לממיס הנתון נמוכה ואינה דורשת המשך מעקב. בכל תקנת גיהות בישראל הדנה בממיסים אורגניים מוגדר עובד כעובד בממיסים לצורך פיקוח על פי חשיפתו לכל ממיס בנפרד בהתאם לרמת החשיפה המדודה וייחוסה לרמת הפעולה או לרמה מירבית מותרת. כנגזר מכך, נקבע גם הצורך בניטור סביבתי תקופתי ובדיקות רפואיות לעובד. במקרה של חשיפה נמוכה מרמת הפעולה לא נדרש, למעשה, פיקוח סביבתי ורפואי תקופתי ובמקרה של חשיפה נמוכה מהרמה המרבית המותרת אין דרישה בחוק לשיפור אמצעי הגנה.

מיעוט המחקרים שמשווים בין חשיפה לממיס בודד לבין חשיפה לריבוי ממיסים עורר את הצורך להרחיב את המחקר בנושא זה. אחת הסיבות המשוערות לקושי בהשוואה זו היא הקושי בהסקת יחסי מנה-אפקט ומנה-תגובה בשני המצבים – ממיס בודד וקבוצת ממיסים. על מנת להתגבר על קושי זה יש צורך להשיג מתאם בין רמות החשיפה לבין רמות סמן ביולוגי או עוצמת אפקט של אינדקס ביולוגי המגלה תלות בגורם החשיפה. קיומו של מתאם כזה עם אפשרות לאקסטרפולציה, ובדיקת המתאם בתרחישים של חשיפה לממיסים מרובים עשויים ללמד על הבדלים בהשפעות בין שני התרחישים.

אחת הבעיות הקיימות בהשוואות היא נוכחות גורמים מבלבלים כגון נטילת תרופות, שתיה, תחביבים הקשורים בממיסים, עישון. יש צורך לנטרל עד כמה שאפשר את השפעתם של משתנים אלה. אחת הדרכים לכך היא לחקור קבוצות בקורת ולראות כיצד מתנהגים המשתנים הנ"ל בקבוצה כזו. דרך אחרת המתאימה במחקר הנוכחי היא השוואת התפלגות המשתנים המערפלים בשתי הקבוצות, זו של ממיס בודד וזו של אותו ממיס בנוכחות ממיסים אחרים. יש צורך בהנחה בסיסית שהמשתנים המבלבלים מתפלגים באופן שווה בין שתי האוכלוסיות כך שהאפקט שלהם מנוטרל. בכוונת המחקר לנצל מאגר נתונים קיים כדי לבדוק בין תגובה לחשיפה לממיס בודד לבין תגובה לחשיפה לריבוי ממיסים.

## מטרות המחקר



מטרת המחקר היא לבדוק אם קיים הבדל במדד המעקב הרפואי בין חשיפה לממיס אורגני כאשר הוא מופיע בסביבת העבודה בנפרד מממיסים אחרים לבין חשיפה לממיס זה כאשר הוא מופיע בסביבת העבודה בתערובת עם ממיסים נוספים.

## השערת המחקר

רמת הסמן הביולוגי של חשיפה לממיס אורגני המופיע יחד עם ממיסים אחרים בתערובת תהיה גבוהה או נמוכה מרמת אותו סמן כאשר החשיפה היא לממיס המופיע לבדו.

## מתודולוגיה ושיטות מחקר

המחקר הוא מחקר חתך משווה המתבסס על שימוש בתוצאות ממאגרי נתונים שנאספו במשך שנים כחלק מהפיקוח הסביבתי והרפואי על עובדים. אחת מנקודות המוצא במתודולוגיית המחקר היא קיומם של נתוני ניטור סביבתי (מדד לחשיפה), הנאספים באופן תקופתי באותו מקום עבודה לאורך שנים, וקיומם של נתוני מעקב רפואי וניטור ביולוגי של עובדים באופן מקביל במקומות בהם נאספו הנתונים הסביבתיים לאורך אותו ציר זמן.

אחת ההנחות הבסיסיות במחקר היא שהעדר היכולת לזווג כל נתון סביבתי של עובד מסויים לנתון רפואי תואם באופן חד ערכי מפוצה ע"י טיפול בקבוצות קטנות של עובדים בעלי מכנה תעסוקתי משותף כך שהנתונים הסביבתיים שייכים אליהם כקבוצה ועל כן, נתוני החשיפה מייצגים עבור כל הקבוצה.

הנחה בסיסית נוספת במחקר, שלא נבדקה, היא שבתהליכים התעשייתיים שנכללו במחקר דרגת החשיפה העורית דומה לאותו ממיס באוכלוסיית העובדים המשתמשת בממיס כבודד ובאוכלוסייה המשתמשת בו בתערובת עם ממיסים אחרים. שימוש נכון בכפפות, האמור להתבצע על פי תקנות בעת עבודה בממיסים אורגניים, אמנם מצמצם מאד את תוספת החשיפה העורית לכלל עומס הממיס בגוף, אבל, על פי בסיסי הנתונים לא ניתן להעריך את התרומה של חשיפה עורית לכלל החשיפה ולכן מהווה גורם זה מגבלה במחקר.

כל הנתונים נאספו ברשות לאחר קבלת אישורים לאיסוף נתונים סביבתיים על פי חוק חופש המידע ולאיסוף נתונים רפואיים לאחר אישור ועדת האתיקה (הצהרת הלסינקי).

מתודולוגיית המחקר מתבססת על השלבים הבאים:



#### א. בניית בסיס נתוני חשיפה סביבתית לממיסים אורגניים

1. סקירת מאגרי נתונים של ניטורים סביבתיים תעסוקתיים בישראל וחילוץ נתונים המתייחסים לחשיפה לממיסים אורגניים.
- נתוני ניטור סביבתי-תעסוקתי של ממיסים אורגניים קובצו ממאגר משרד התמ"ת שהכילו נתונים שנאספו במיגוון תעשיות בין השנים 2000 – 2010. בשלב הראשון, לאחר קבלת הנתונים הגולמיים הם מוינו על פי שבעת הממיסים הרלוואנטים בהם עוסק המחקר (טולואן, קסילן, סטירן, בנזן, טריכלורואתילן פרכלורואתילן, 1,1,1 – טריכלורואתן). בשלב זה נבדקה כמות הנתונים עבור כל ממיס כדי להעריך את הכמות הפוטנציאלית של בדיקות רפואיות שניתן יהיה להתאים לכל חומר. אחד החומרים שלא נכנס למחקר בשל העדר כמות בדיקות מספקת הוא 1,1,1 – טריכלורואתן, אשר השימוש בו בתעשייה הופסק בשנת 2000.
2. בחירת תעשיות ותהליכים בהם משתמשים בממיס בודד ובריבוי ממיסים בתהליך נתון. התהליכים שנבחרו לשני המדגמים עברו בקרה כדי למנוע מצבים בהם החשיפה המתועדת היא לא רק לחומרים המופיעים בחשיפה. לדוגמא, נערכה בקרה על תהליכים בהם מופיעה חשיפה לממיס בודד כדי לוודא שאינם תהליכים שחשיפתם משוייכת לתערובת ממיסים.
3. התעשיות והתהליכים שהוכללו במחקר הן אלו שהופיעו בהם ניטורים סביבתיים תקופתיים במשך מספר שנים מתוך הנחה שנערך בהם ניטור ביולוגי עוקב במשך שנים אלו וקיימת סבירות גבוהה שוותק העיסוק של עובדים בממיסים נמשך על פני מספר שנים.
4. חילוץ הנתונים המתייחסים לדגימות אישיות או לדגימות אזור הנשימה בלבד. על פי מטרת המחקר מוינו נתונים אלה לנתוני חשיפה לממיס המופיע בסביבת העבודה באופן בודד (להלן בודד) ולנתוני חשיפה לממיס בתערובת ממיסים (להלן תערובת). במקרה שבתערובת היה ממיס אחד דומיננטי ואינדקס האפקט המשוקלל של החשיפה המשולבת לשאר הממיסים בתערובת היה נמוך מ-10% חושבה כל החשיפה במקרה זה כחשיפה לממיס בודד. אינדקס האפקט המשוקלל הוא הסכום של היחס בין הריכוז המדוד של כל מרכיב בתערובת לבין הרמה המירבית המותרת לחשיפה למרכיב זה.
5. ממניעי עלות ולוגיסטיקה, ניטור סביבתי בישראל וגם בעולם לא מתבצע ברוב המקרים לכלל העובדים במפעל. המענה הגיהותי לסוגיה זו הוא להתבסס על קבוצה בעלת חשיפה דומה, לנטר חלק מהקבוצה על פי כלים סטטיסטיים ולחשב ממוצע המייצג את החשיפה הממוצעת של כלל הקבוצה ברמת סמך מסויימת. התפלגות הנתונים בניטור סביבתי תעסוקתי של קבוצה בעלת חשיפה דומה תואמת לרוב התפלגות לוג-נורמלית ולכן הממוצע שמייצג בצורה הטובה ביותר את ריכוז החומר באוויר הוא הממוצע הגיאומטרי ואילו האומדן לממוצע האריתמטי הנגזר מהתפלגות הלוג-נורמלית



הוא הממוצע הבלתי מוטה. לאחר מכן, אפשר לשייך את הממוצע לכל אחד מפרטי הקבוצה, בתנאי שכולם עונים על קריטריונים של קבוצה בעלת חשיפה דומה. במחקר שלנו נעשה טיפול זהה, היות ולחלק מהעובדים שנעשה להם ניטור ביולוגי לא בוצע ניטור סביבתי אישי ולכן שויכה להם תוצאה סביבתית ממוצעת.

6. בדיקות רפואיות בישראל, לחומרים שנמצאים בתקנות, נעשות בד"כ כאשר רמת החשיפה באוויר גבוהה מרמת הפעולה (חצי הרמה המירבית המשוקללת באוויר). הופעת ריכוזים גבוהים מרמת הפעולה בבדיקות הסביבתיות הוותה קריטריון לבחירת מקומות עבודה למדגם המחקר. אולם, מתוך בירור, בחלק מהמקרים ועל פי שיקול דעת של רופא תעסוקתי נערכות לעובדים במקומות העבודה שנבחרו בדיקות רפואיות גם כאשר רמת החשיפה נמוכה מרמת הפעולה. על מנת לא לפגוע בעקרון ה"קבוצה בעלת חשיפה דומה", ובכך לגרום הטייה, הוכללו בקבוצת תוצאות מאותו מקור הן תוצאות של רמות גבוהות מרמת הפעולה והן תוצאות של רמות נמוכות מרמת הפעולה. למעט מקרים יוצאי דופן, ניתן לומר שב-10 השנים שהמחקר מקיף לא נערך לעובדים ניטור ביולוגי של ממיסים אורגנים במפעל או במחלקה שבהם כל הבדיקות הסביבתיות הראו רמות נמוכות מרמת הפעולה. עובדה זו אוששה בבדיקה מדגמית של תיקי מפעלים שבהם כל תוצאות הבדיקות הסביבתיות היו נמוכות מרמת הפעולה הנקובה בתקנות. מפעלים מסוג זה מהווים את החלק הארי של כלל המפעלים שבהם נערכו בדיקות סביבתיות לממיסים על פי נתוני המאגר של משרד התמי"ת.

7. באותם מקרים בהם היה חשש שנתונים של חשיפה לתערובת ממיסים סווגו במאגר הסביבתי בטעות כנתונים של חשיפה לממיס בודד ולהיפך, נערכה בדיקת התאמה ע"י סקירת ספרות לתיקוף החומרים שאותם אפשר למצוא בתהליך כזה או אחר השייך לעבודה עם ממיסים. במספר מקרים של נתונים שלא נמצאה להם תשובה חד ערכית, אומתה האבחנה עם בודקים מוסמכים.

## ב. בניית בסיס נתונים של תוצאות ניטור ביולוגי

1. הוחלט להתמקד בנתונים רפואיים של שירותי בריאות כללית בשל אחוז גבוה של בדיקות רפואיות הנמצאים בה מכלל הבדיקות הקיימות בין השנים 2000 – 2010 (מעל ל-80%). השימוש בנתוני ניטור ביולוגי נעשה לאחר קבלת אישורים מתאימים (כגון אישור ועדת הלסינקי). הרשות לעיין בתיקים רפואיים ניתנה רק לרופאים התעסוקתיים האחראים על התיקים. נתונים אנונימיים נשלפו ממערכת ממוחשבת (החל מ-2006) ומתיקי ארכיון.

2. בחירת סמנים ביולוגיים שמהווים מדדי השפעה של החשיפה (משתנים תלויים). הסמנים המופיעים בתקנות כסמני ניטור ביולוגי של ממיסים אורגנים ונבדקו ע"י הרפואה התעסוקתית על פני השנים הם מטבוליטים בשתן. סמנים אלה נבחרו למחקר.

הסמנים המייצגים הם :



חומצה טרנס-טרנס מוקונית בשתן כסמן לחשיפה לבנון.

חומצה היפורית בשתן כסמן חשיפה לטולואן.

חומצה מתיל-היפורית בשתן כסמן לחשיפה לקסילן.

חומצה מנדלית בשתן כסמן לחשיפה לסטירן.

חומצה טריכלורואצטית כסמן לחשיפה לטריכלורואתילן, 1,1,1- טריכלורואתן ולפרכלורואתילן.

כפי שצויין בדו"ח הקודם, הממיס 1,1,1- טריכלורואתן הוצא משימוש בתעשייה בארץ ובעולם משיקולים של איכות סביבה. מספר הבדיקות הביולוגיות של ממיס זה הוא קטן מאד כמו גם מספר הבדיקות הסביבתיות שלו באחת עשרה השנים האחרונות, ועל כן הוצא ממדגם המחקר.

במאגרי הבדיקות הביולוגיות לא נמצאו בדיקות של סמנים בדם כמדדי חשיפה לממיסים הנכללים במחקר על אף האפשרות לערוך בדיקות לסמנים כאלה. הסיבה היא, כנראה, העדר סטנדרטיזציה של שיטות מעבדה בארץ לסמנים אלה, או שיקול רפואי לא לבצע בדיקת סמן זה או אחר בדם לעובדים באופן שגרתי.

3. בחירת אינדיקטורים ביולוגיים כמשתני בקרה. אינדיקטורים אלה הם מדדים לתיפקוד תקין של כבד וכליה, איברים חיוניים שעלולים להיות מושפעים מחשיפה לממיסים אורגניים ואולי להשפיע על תוצאות הניטור הביולוגי. תוצאות המדדים האלה נאספו מהמאגר הרפואי. מטרתם היתה לבדוק הבדלים בין אוכלוסיית החשופים לממיס בודד לבין אוכלוסיית החשופים לריבוי ממיסים כדי למנוע הטיית הנובעות מהבדלים בין האוכלוסיות ולא מהבדלים במשתנה הבלתי תלוי, כלומר בחשיפה הסביבתית.

האינדיקטורים האנזימטיים שנבחרו לתקינות/אי תקינות של תיפקודי כבד הם :

Alkaline phosphatase בדם

serum glutamic-oxaloacetic transminase (SGOT) בדם

serum glutamic-pyruvic transminase (SGPT) בדם

Gamma glutamyl transpeptidase (GGT) בדם

בילירובין בדם

האינדיקטורים שנבחרו לבדיקת תקינות תיפקודי כליה הם :

אוריאה בדם

קריאטינין בדם

4. סקירת מאגרי נתונים של ניטור ביולוגי ובדיקות רפואיות במרפאות התעסוקתיות להצלבה בין הנתונים הסביבתיים לבין נתוני סמנים ואינדיקטורים ביולוגיים קשורים. כאמור, בשתי אוכלוסיות המדגם (בודד ותערובת) נבחרו גם תוצאות ניטור ביולוגי שרמת החשיפה הסביבתית התואמת היתה



נמוכה מרמת הפעולה והתוצאות שייכות לקבוצה בעלת חשיפה דומה (סעיף 6 בבניית בסיס נתוני חשיפה סביבתית לממיסים אורגנים).

בשלב זה הובחנו שני מצבים :

א. נתונים ביולוגים לעובדים שנערכה להם בדיקה סביבתית אישית.

ב. נתונים ביולוגים לעובדים שלא נערכה להם בדיקה סביבתית אישית.

במצב הראשון זוג כל נתון סביבתי בשנה מסוימת עם הנתון הביולוגי התואם מאותה שנה. במצב השני שויכו נתונים ביולוגיים בלתי מזווגים לממוצע הסביבתי הקבוצתי על פי בסיס של קבוצה בעלת חשיפה דומה (SEG), הדומה בסוג העיסוק, תהליך, גורם חשיפה ומשתני חשיפה סביבתית אחרים (סעיף 5 בבניית בסיס נתוני חשיפה סביבתית לממיסים אורגנים).

אחד הקריטריונים להכללת תוצאות ניטור ביולוגי היה ותק העיסוק בממיסים על פני חמש שנים לפחות. רק במספר בודד של קבוצות בעלות חשיפה דומה הוכללו מספר תוצאות התואמות ותק חשיפה נמוך מחמש שנים, כדי לאפשר חישוב של חשיפה סביבתית ממוצעת בקבוצה ולא להוציא את הקבוצה מהמחקר.

5. איסוף נתונים על משתנים שעלולים להיות מערפלים למשתני המחקר וקביעת קריטריונים לאי הכללה של תוצאות במחקר.

נאספו נתונים על המשתנים הבאים :

- גיל

- ותק חשיפה (הסטוריה תעסוקתית)

- גובה ומשקל לחישוב BMI.

- הרגלים שונים

- מחלות (הסטוריה רפואית)

- נטילת תרופות

שלושת הנתונים האחרונים : הרגלים, מחלות ונטילת תרופות, נסקרו כדי לבדוק אם יש סיבה לאי הכללת תוצאות של נבדק מסויים במדגם מחשש להטייה.

6. קריטריונים לאי הכללה של נתונים במדגם הבדיקות של הניטור הביולוגי :

א. חריגה ברמות אנזימים של תיפקוד כבד (מעל התחום הנורמלי) המעלה חשש לנוק כבדי או

כבד שומני.





- ב. חריגה ברמות אוריאה וקריאטינין (מעל או מתחת לערכים נורמליים) המעלה חשש לנזק כלייתי.
- ג. נוכחות מחלות כרוניות ונטילת תרופות שיש מידע על אפשרות לקשר בין לבין השפעה על הפרשת מטבוליטים של ממיסים אורגנים.
- ד. דיווח על צריכה מרובה של אלכוהול.
- הקריטריונים עלולים להיות מחמירים כיוון שיתכן שזק כבדי או כלייתי בדרגות נמוכות עדיין אינו משפיע על מטבוליזם של ממיסים אורגנים או על פינוי של המטבוליטים שלהם ע"י הכליה וכן אין מספיק מידע על השפעת מחלות ותרופות על מטבוליזם של ממיסים אורגניים. אעפ"י כן, מטעמי זהירות וצמצום אפשרות של גורמים מערפלים לא הוכללו מקרים חשודים לאחר התייעצות עם גורם רפואי.
- כמו כן, הוקפד על רישום מועד הלקיחה של הבדיקות הביולוגיות כדי לעמוד על פער הזמן בין הניטור הסביבתי לניטור הביולוגי.

#### ג. בדיקת קשר בין חשיפה סביבתית לנתוני ניטור ביולוגי

1. קשר נבדק על פי רגרסיה ליניארית של הטרנספורמציה הלוגריתמית בין רמות חשיפה לממיס בודד (משתנה בלתי תלוי) לבין רמות הסמן הביולוגי התואם (משתנה תלוי). קו הרגרסיה נבנה עבור כל ממיס בנפרד.
2. קשר נבדק על פי רגרסיה ליניארית של הטרנספורמציה הלוגריתמית בין רמות חשיפה לממיס בתערובת (משתנה בלתי תלוי) לבין רמות הסמן הביולוגי התואם (משתנה תלוי). קו הרגרסיה נבנה עבור כל ממיס בנפרד.
3. השוואה בין קו הרגרסיה שהתקבל עבור ממיס בודד לבין קו הרגרסיה שהתקבל עבור אותו ממיס כאשר הוא נמצא בתערובת. הבדלים בין שני הקווים עשויים להסביר הבדלים בהתנהגות החשיפה בין שני המצבים הנבדקים.

#### ד. שיטות סטטיסטיות

הנתונים טופלו באמצעות סטטיסטיקה תיאורית. חולצו מדדי מקום ופיזור בטרנספורמציה לוגריתמית (ממוצע גיאומטרי וסטיית תקן גיאומטרית). לנתונים סביבתיים חושב הממוצע האריתמטי הבלתי מוטה המשקף התאמה טובה יותר בין חשיפה לתוצאה. הבדלים בין ממוצעים של משתנים רווחיים נבדקו באמצעות מבחן t, הבדלים בין משתנים קטגוריאליים נבדקו בעזרת מבחן פישר וכן נעשה שימוש במודלים מעורבים לבדיקת אינטראקציות ואפקטים קבועים ואקראיים. הבדל מובהק הוגדר כרמת מובהקות של 0.05. הקשר בין הנתונים הסביבתיים לבין הנתונים של המטבוליטים בשתן נבדקו באמצעות רגרסיה ליניארית.



## תוצאות המחקר

### אוכלוסיית הנתונים

קובץ הנתונים של ממיס המופיע בנפרד (ממיס בודד) כלל כ- 29,820 תוצאות של בדיקות סביבתיות וקובץ הנתונים של ממיס בתערובת כלל כ- 57,510 תוצאות. תוצאות השייכות לדגימת שטח (דגימות המוצבות בנקודה קבועה באזור העבודה) לא הוכללו במחקר מחשש שתוצאה של דגימת שטח אינה בהכרח משקפת חשיפה אישית של עובד ועלולה להוות גורם מעוות בהשוואות מאוחרות יותר במחקר. לאחר אי הכללה זו התקבלו כ- 45,500 נתוני תוצאות שהתפלגו בין 13,970 נתונים של בדיקות אישיות של ממיס בודד ו- 31,620 תוצאות של בדיקות אישיות של תערובות ממיסים, הכוללים את ששת הממיסים בתקנות שחלה לגביהם חובת ביצוע בדיקות רפואיות וניטור ביולוגי. בשלב מאוחר יותר נופו תוצאות השייכות לדגימות בהן נבדקה חשיפה לזמן קצר בהשוואה לתקני TLV-STEL או שיאי חשיפה כיוון שניטור ביולוגי נערך ע"י המחלקה לקפואה תעסוקתית על סמך חשיפה כרונית ממוצעת ומשוקללת. טבלה מס' 1 מציגה כמות נתונים גולמיים של בדיקות סביבתיות ממויינים על פי ששת הממיסים שהם נשוא המחקר ובמקביל המיון על פי שלושה תחומי חשיפה שהם: א. נמוך מרמת הפעולה; ב. בין רמת הפעולה לרמה המרבית המותרת לחשיפה; ג. גבוה מהרמה המרבית המותרת.

הקבוצה של תערובת ממיסים כללה 15,457 נתוני בדיקות של ששת הממיסים (ללא טריכלורואתן) שעבורם מתבצעות בדיקות רפואיות ו- 16,163 נתוני בדיקות של ממיסים אחרים בתערובת שעבורם אין פיקוח רפואי הנדרש ע"י תקנות.

הניתוח הני"ל מלמד שטולואן וקסילן הם הממיסים בעלי המספר הגבוה ביותר של בדיקות סביבתיות ובעלי המספר הגבוה ביותר של בדיקות עם ערכים המהווים סיבה לביצוע ניטור ביולוגי.

לאחר קבלת הנתונים ומיונם הראשון החל מיון בכל קובץ על פי מקומות עבודה. בכל מקום נבדקו סוג הממיס/ממיסים, תהליך העבודה בו משתמשים בממיס ומספר החזרות על ניטורים במהלך העשור האחרון.

למעלה מ-2500 הופעות של מקומות עבודה במאגר שוייכו לנתוני הבדיקות הסביבתיות. פילוג הופעת המקומות על פי שבעת הממיסים בתקנות הייחודיות הוא:

טולואן –	850	הופעות של מקומות עבודה
קסילן –	830	"
בנזן –	150	"
סטירן –	380	"
טריכלורואתילן –	140	הופעות של מקומות עבודה
פרכלורואתילן –	135	"
1,1,1-טריכלורואתן –	32	"

מספר ההופעות גדול ממספר מקומות העבודה בפועל כיוון שבאותו מקום עבודה יש אפשרות להופעה של ממיס בודד באתר אחד (כגון מחלקה) ולהופעה של תערובת ממיסים באתר אחר.

**טבלה מס' 1:** פילוח כמות בדיקות סביבתיות לפי קבוצת ממיס בודד וקבוצת ממיס בתערובת בשלושה תחומי חשיפה

חומר	ריכוז קטן מרמת הפעולה		ריכוז בין רמת הפעולה לרמת המרבית המותרת		ריכוז גבוה מרמה מרבית מותרת		סה"כ
	בודד	תערובת	בודד	תערובת	בודד	תערובת	
טולואן	5689	5887	72	241	96	115	12,100
קסילן	4521	5395	5	214	5	13	10,153
בנזן	1526	1246	12	40	10	42	2,876



1,744	27	17	63	26	803	808	סטירן
1,384	6	27	28	12	737	574	טריכלורואתילן
963	5	11	22	20	500	405	פרכלורואתילן
212	1	-	4	-	73	134	-1,1,1 טריכלורואתן
29,432	209	166	612	147	14,641	13,657	סה"כ

להלן רשימת תהליכים שהופיעו במאגר הבדיקות הסביבתיות שנערכו במקומות עבודה שונים :  
תהליכי ניקוי, ניקוי יבש של בגדים, יצור צבעים ומדללים, תהליכי צביעה בטכניקות שונות (מברשת, אלקטרוסטטית), תהליכי הדבקה (בטכנולוגיות שונות) ומריחת דבק, פירוק והרכבה, יצור פלסטיק (כבישה), יציקת תבניות ויציקה לתבניות, יצור לוחות שיש, מבנאות, מילוי ממיסים, תהליכי מעבדה (שקילה, ערבוב, ניקוי, בקרת איכות), ערבול, שינוע, אחזקה, פרזול, עבודות חשמל, פחחות במוסכים, מסגרות, נגרות, הסרת שמנים, מלגזנות, פיקוח מתקן מחסנאות, עיבוד שבבי : כרסום וחריטה, תדלוק, ניקוי תרמילים.

המדגם הסופי לאחר כל המיונים והניפויים שנעשו על פי המתודולוגיה שתוארה לעיל ושניתן היה ליצור בו התאמה בין תוצאות סביבתיות לתוצאות של ניטור ביולוגי כלל 1514 צמדים של תוצאות ניטור סביבתי ותוצאות ניטור ביולוגי עבור ששת הממיסים שנבדקו. מדגם זה כלל גם תוצאות של ממוצעים סביבתיים על פי סעיף 5 של פרק בניית בסיס נתוני חשיפה סביבתית לממיסים אורגניים בשיטות המחקר.

### ממצאים

טבלה מס' 2 מציגה רמות חשיפה סביבתיות של ממיסים אורגניים בהופעה בנפרד ובתערובת. הממוצעים הגיאומטרים נמוכים מרמת הפעולה, אך בכל ממיס נמצאו מספר תוצאות גבוהות מהרמה המרבית המותרת. אחוז התוצאות שהיה גבוה מרמה זו עלה על 10% רק בסטירן, טריכלורואתילן ופרכלורואתילן בחשיפה לתערובת, אולם מספר התוצאות של הממיס בתערובת קטן מאד ולכן אחוזי החריגות מטעים ביחס לכמות האבסולוטית של החריגות. לעומת הממוצע הגיאומטרי, הממוצע האריתמטי הבלתי מוטה של ההתפלגות הלוג-נרומלית מצביע על ריכוזים גבוהים יותר וחלקם גבוה מרמת הפעולה. ממוצעים אלה עלולים להיות גבוהים מהרמה המרבית המותרת עבור סטירן והממיסים ההלוגניים בתערובת, אולם כאמור, גודל המדגם שלהם בתערובת קטן ולכן סטיות התקן הגיאומטריות שלהם גבוהות מאד. שני הממוצעים מתארים מצבי חשיפה שונים במעט, כל אחד על פי



התכונות שלו. הממוצע הגיאומטרי מתאר ערך המתחשב אך ורק בתוצאות הקיימות במדגם, בעוד שהממוצע האריתמטי הבלתי מוטה מתחשב גם בסטיות התקן הגיאומטריות.

טבלה מס' 3 מציגה את תוצאות האנליזה של ההבדלים במשתני הבקרה בין שתי קבוצות החשופים, הקבוצה החשופה לממיס בודד והקבוצה החשופה לממיס בתערובת. ההבדלים נבחנו על פי שלושה מבחנים סטטיסטיים להשוואה בין שתי קבוצות. לתפקודי כבד וכליות נעשה חישוב דואלי, גם על פי t-test וגם על פי mixed models. הבדלים בין רמות האנזים אלקלין פוספטאז ורמות כלל הבילירובין אמנם נמצאו מובהקים על פי מבחן t-test, אך לא על פי מבחן mixed models. ההבדלים בין כל משתני הבקרה בשתי הקבוצות אינם מובהקים, מה שמצביע על כך שאין הבדל בין הקבוצות וניתן להסיק שאין הטייה או השפעה של בחירת מדגם או גורם מערפל אחר על תוצאות המשתנים התלויים.

טבלה מס' 4 מציגה רמות ניטור ביולוגי של ממיסים אורגניים בהופעה בנפרד ובתערובת. ניתן לראות שאין הבדל מובהק בין ממוצעי הסמנים בשתי קבוצות החשופים לממיסים (בודד ותערובת) למעט החומצה הטרנס-טרנס מוקונית המהווה סמן ביולוגי לחשיפה לבנזן. ההבדלים בין רמות החומצה ההיפורית בשתי הקבוצות קרובים למובהקות על פי הקריטריון של  $p < 0.05$ . משמעות ההבדל המובהק בין שתי הקבוצות הוא קיום הבדל במסלול המטבולי של הממיס וברמת ההפרשה של המטבוליט שלו בשתן בין מצב בו העובד חשוף לממיס בודד באוויר למצב בו העובד חשוף לממיס בתערובת ממיסים באוויר. ממוצע הרמות של חומצה טרנס-טרנס מוקונית חרג מה- BEI המרבי המותר בחשיפה לבנזן כאשר הוא מופיע בנפרד, וממוצע הרמות של חומצה טריכלורואצטית חרג מה- BEI המרבי המותר בחשיפה לפרכלורואתילן כאשר הוא מופיע בתערובת עם ממיסים אחרים. בזה האחרון מדגם התוצאות קטן.

**טבלה מס' 2: רמות חשיפה סביבתיות של ממיסים אורגניים בהופעה בנפרד ובתערובת**

ממס	מצב	N	MIN (חל"מ)	MAX (חל"מ)	ממוצע גיאומטרי (GM) (חל"מ)	סטיית תקן גיאומטרית (GSD)	ממוצע אריתמטי בלתי מוטה (חל"מ)	-TLV TWA (חל"מ)
בנזן	בודד	16	0.006	1.44	0.11	3.8	0.26	0.5
	תערובת	207	0.003	39.7	0.08	3.3	0.16	
טולואן	בודד	218	0.02	242.9	6.75	3.21	13.3	50
	תערובת	443	0.016	125.7	1.36	9.3	16.4	



100	7.3	8.6	0.72	17.8	0.05	6	בודד	קסילן
	4.8	8.0	0.55	185.2	0.01	300	תערובת	
20	10.0	2.4	6.79	34.9	0.18	110	בודד	סטירן
	N.A	12.3	2.57	20.37	0.01	9	תערובת	
50	7.48	3.8	3.1	161.3	0.074	165	בודד	טריכלורואתילן
	42.1	3.3	20.6	49.8	4.6	5	תערובת	
25	11.5	3.8	4.7	48.1	0.3	31	בודד	פרכלורואתילן
	N.A	17.5	7.1	95.2	0.12	4	תערובת	
						546	בודד	סה"כ
						968	תערובת	

**טבלה מס' 3:** השוואת משתני בקרה בין שתי קבוצות החשופים (בודד ותערובת ממיסים)

Mixed models	מבחן פישר	t-test	ממיס בתערובת	ממיס בודד	משתנה
		0.92	48.6 ± 11.2*	48.7 ± 12.5*	גיל
	0.71		גברים : 202 נשים : 13	גברים : 210 נשים : 16	מין
		0.90	18 ± 10.2*	17 ± 10.2*	ותק
	1.00		לא : 156 כן : 56	לא : 167 כן : 60	עישון
	0.22		לא : 183 כן : 29	לא : 205 כן : 21	אלכוהול



	0.09		לא: 195 כן: 17	לא: 196 כן: 30	תרופות
	0.52		לא: 179 כן: 33	לא: 185 כן: 41	מחלות
0.533		0.358	**29.7 (29.1, 30.3)	**29.2 (28.3, 30.1)	אוריאה
0.228		0.167	**0.86 (0.83, 0.89)	**1.0 (0.72, 1.31)	קריאטינין
0.218		<0.001	**59.3 (57.4, 61.2)	**65.6 (63.4, 67.7)	Alk. Phos
0.764		0.708	**21.1 (20.6, 21.6)	**20.9 (20.2, 21.6)	GOT
0.245		0.065	**23.2 (22.3, 24.1)	**21.9(20.8, 22.9)	GPT
0.250		0.503	**18.2 (17.0, 19.4)	**17.5 (15.5, 19.5)	GGT
0.219		0.003	**0.42 (0.39, 0.44)	**0.48 (0.45, 0.51)	בילירובין (Tot)
0.074		0.845	**0.040 (0.036, 0.044)	**0.040 (0.034, 0.046)	בילירובין (Dir)

\*ממוצע + סטיית תקן

\*\*ממוצע + רווח בר-סמך

**טבלה מס' 4:** רמות ניטור ביולוגי של סמני ממסים אורגניים בהופעה בנפרד ובתערובת

P-value (t-test)	טעות תקן (SEM)	ממוצע גיאומטרי (GM)	MAX	N	מצב	BEI	סמן ביולוגי
0.029	1.39	0.57	4.53	16	בודד	0.5 מ"ג/גרם קריאטינין	חומצה טרנס-טרנס מוקונית (בנזן)
	1.08	0.26	18.9	207	תערובת		
0.089	1.05	0.48	16.4	218	בודד	1.6 גרם/גרם קריאטינין	חומצה היפורית (טולואן)
	1.04	0.43	3.3	443	תערובת		



0.383	1.62	0.03	0.2	6	בודד	1.5 גרם/גרם קריאטינין	חומצה מתיל היפורית (קסילן)
	1.07	0.02	0.8	300	תערובת		
0.947	1.09	71.1	514	110	בודד	400 מ"ג/גרם קריאטינין	חומצה מנדלית (סטירן)
	1.49	69.1	368	9	תערובת		
0.459	1.09	1.9	44	165	בודד	100 מ"ג/ליטר	חומצה טריכלורו- אצטית (טריכלורו- אתילן)
	1.45	2.6	5.3	5	תערובת		
0.262	1.14	1.92	10.7	31	בודד	3.5 מ"ג/ליטר	חומצה טריכלורו- אצטית (פרכלורו- אתילן)
	1.63	3.8	10.7	4	תערובת		
				546	בודד	סה"כ	
				948	תערובת		

טבלה מס' 5 מציגה את השיפועים ורווחי בר-סמך של קווי הרגרסיה של רמות סמנים ביולוגיים כנגד רמות חשיפה סביבתית עבור מצב של ממיס בודד וממיס בתערובת. השיפוע של הקווים הוא חיובי למעט הקו של חומצה טריכלורואצטית בחשיפה לפרכלורואתילן כממיס בודד שהוא שלילי. משמעות השיפוע השלילי היא ירידה בהפרשת המטבוליט עם עליה ברמת החשיפה הסביבתית. הבדלים מובהקים בין שיפועי הקווים נמצאו לגבי טולואן, סטירן ופרכלורואתילן. הבדלים אלה מצביעים על האפשרות להתנהגות מטבולית שונה של הממיסים בין מצב הופעה כבודד לבין הופעה בתערובת ממיסים.

**טבלה מס' 5:** שיפועי רגרסיה ליניארית של מתאם בין רמות חשיפה סביבתית לרמות ניטור ביולוגי בעת הופעת ממיס אורגני כבודד או בתערובת ממיסים

P- value (t-test)	רווח בר סמך (CI)	שיפוע קו	מצב	BEI	ממס
0.562	(0.36, 0.573)	0.467	בודד	חומצה טריכלורו-אצטית	טריכלורו-אתילן
	(0.549, 0.831)	0.69	תערובת		
0.034	(-0.373, 0.066)	-0.154	בודד	חומצה	פרכלורו-



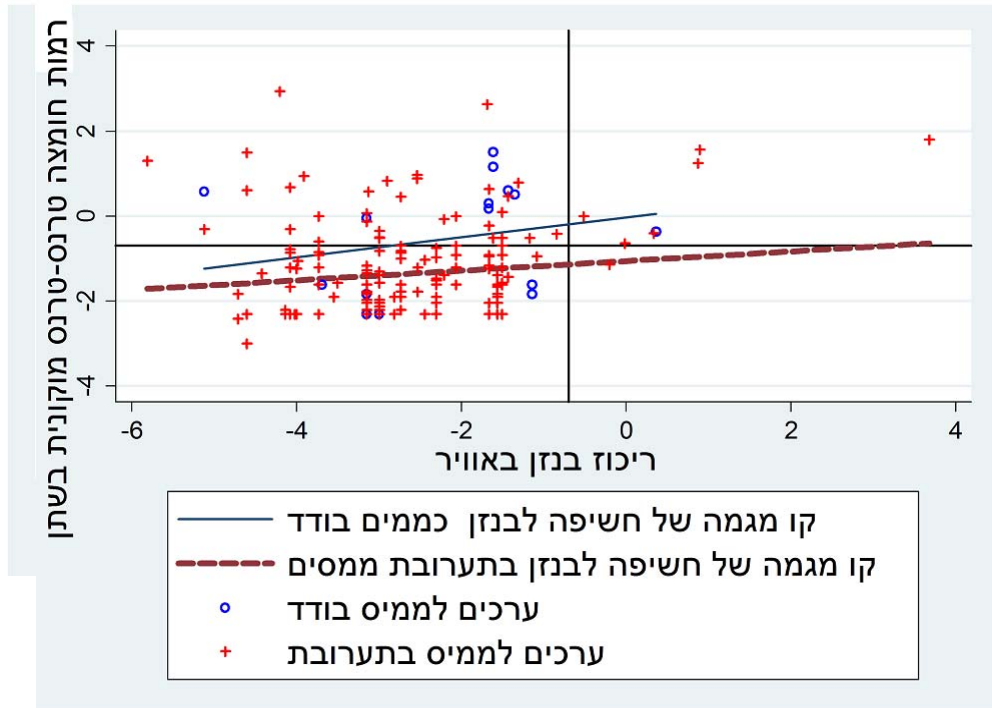


	(-0.552, 1.009)	0.228	תערובת	טריכלורו- אצטית	אתילן
0.659	(-0.318, 0.784)	0.233	בודד	חומצה טראנס- טראנס מוקונית	בנזן
	(0.019, 0.265)	0.137	תערובת		
<0.001	(0.185, 0.35)	0.268	בודד	חומצה היפורית	טולואן
	(0.042, 0.101)	0.072	תערובת		
0.787	(-0.348, 0.945)	0.298	בודד	חומצה מתיל היפורית	קסילן
	(0.187, 0.296)	0.241	תערובת		
0.005	(0.526, 0.87)	0.698	בודד	חומצה מנדלית	סטירן
	(-0.39, 0.627)	0.293	תערובת		

התבוננות במגמת קווי הרגרסיה מצביעה על ההתנהגות של הסמנים ביולוגיים כפונקציה של החשיפה הסביבתית. איורים 1 – 6 מדגימים זאת. בחלק מהממייסים קו המגמה של התלות בין הרמה הסביבתית לרמה הביולוגית עבור ממייס בודד גבוה מהקו המקביל עבור ממייס בתערובת (בנזן, קסילן, טריכלורואתילן). בחלק אחר (טולואן, סטירן) קו הרגרסיה של ממייס בודד נמוך מהקו של ממייס בתערובת בתחום הריכוזים הנמוכים עד לתחום הרמה המרבית המותרת והמגמה מתהפכת בריכוזים סביבתיים גבוהים מהרמה המרבית המותרת. הקו של פרכלורואתילן מראה התנהגות הפוכה מזו, כאשר ברמות הנמוכות גבוה קטע הקו של ממייס בודד מהקטע המקביל של ממייס בתערובת וברמות הגבוהות התמונה הפוכה. אקסטרפולציה לניארית בקצה הימני של הקווים מראה שמלבד טריכלורואתילן, המרווח האנכי בין קווי המגמה של ממייס בודד וממייס בתערובת הולך וגדל ככל שרמות החשיפה עולות ובבנזן ופרכלורואתילן עלול מרווח זה בסמן הביולוגי להגיע מעל 100% של ה-BEI המירבי המותר כאשר רמות החשיפה גבוהות מהרמה המרבית המותרת, בטולואן עלול מרווח זה להגיע באותו תחום ל- 25% ה-BEI המרבי המותר ובסטירן ל- 15% - 20%.

רווחי סמך גבוהים לגבי השיפוע של הקווים התקבלו בחומצה טריכלורואצטית (פרכלורואתילן) בתערובת, חומצה טראנס – טראנס מוקונית בבודד, חומצה היפורית בתערובת, חומצה מתיל היפורית בבודד וחומצה מנדלית בתערובת.

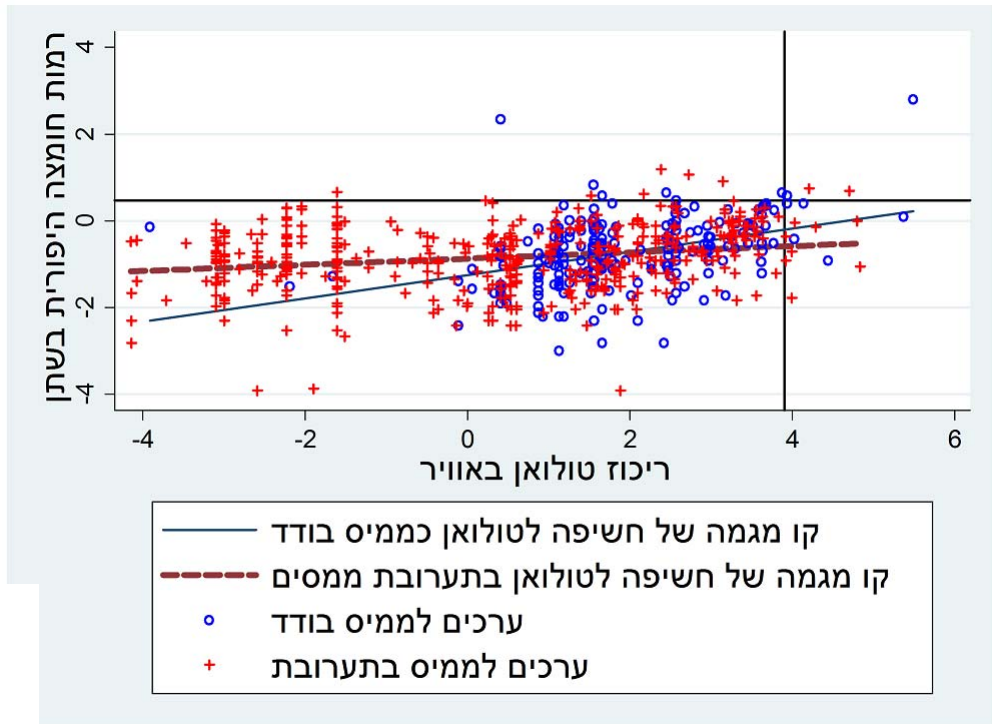
**איור מס' 1:** רגרסיה ליניארית של רמות חומצה טראנס-טראנס מוקונית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של בנזן (צירים לוגריתמיים)



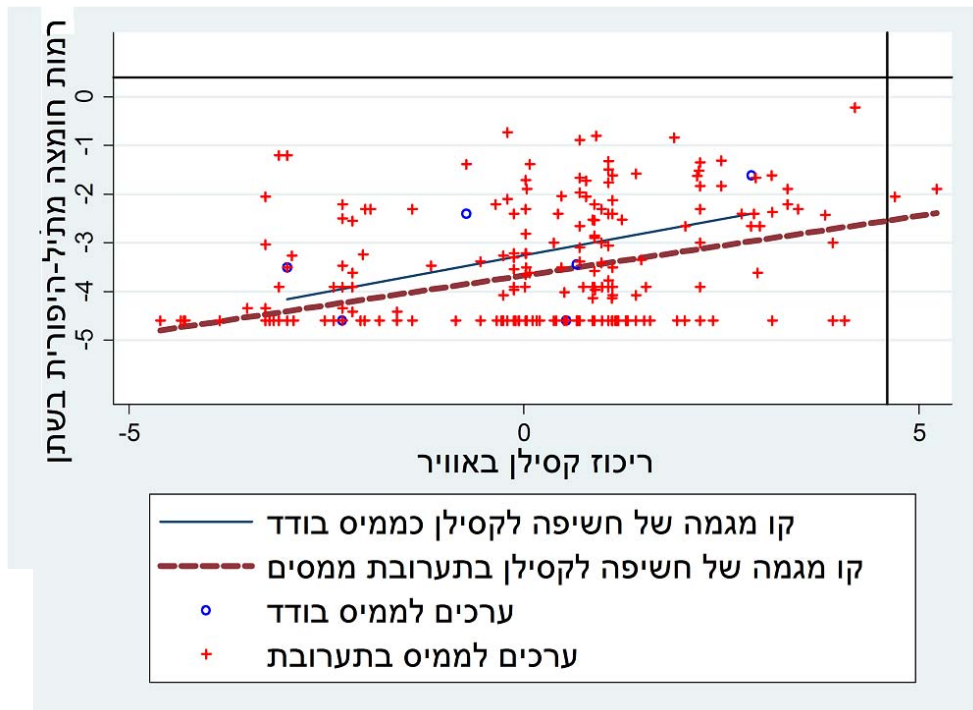
$$R^2_{\text{single}} = 0.06$$

$$R^2_{\text{multi}} = 0.03$$

**איור מס' 2:** רגרסיה ליניארית של רמות חומצה היפורית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של טולואן (צירים לוגריתמיים)

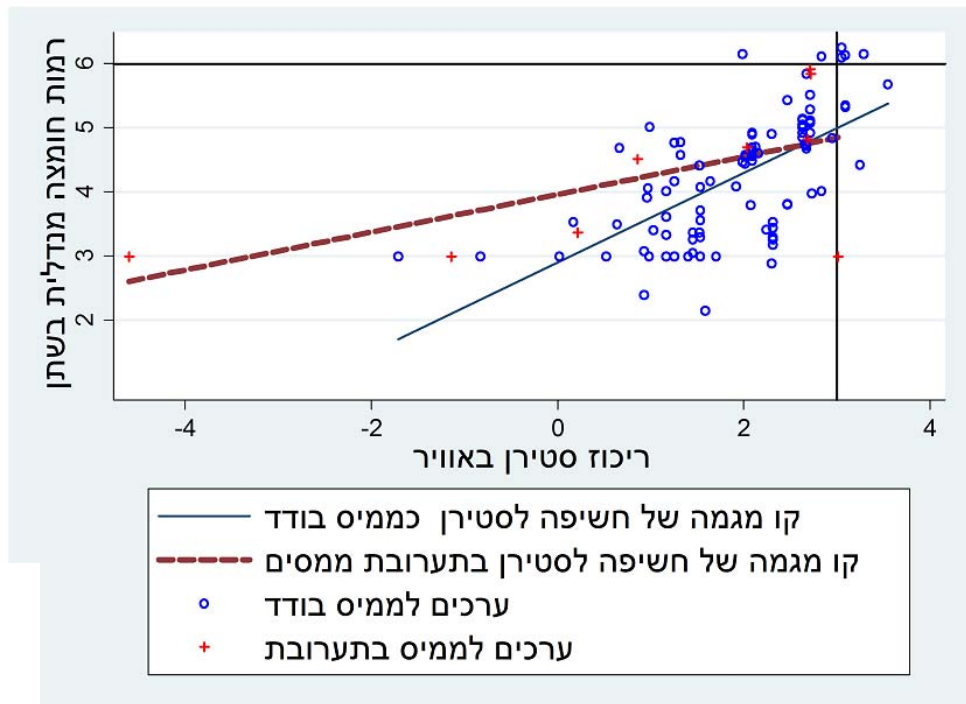


**איור מס' 3:** רגרסיה ליניארית של רמות חומצה מתיל היפורית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של קסילן (צירים לוגריתמיים)

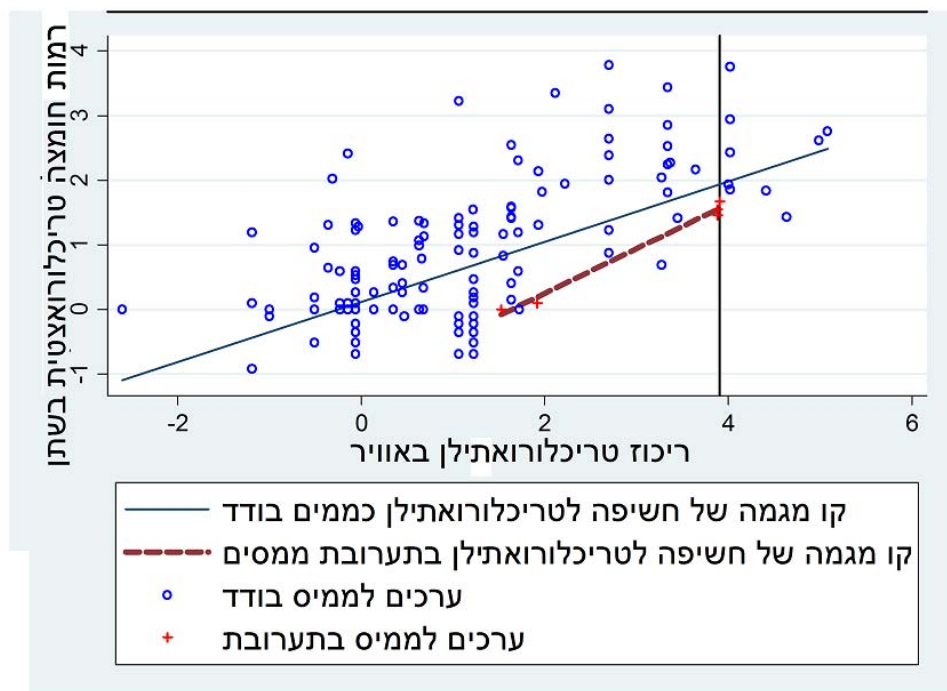




**איור מס' 4:** רגרסיה ליניארית של רמות חומצה מנדלית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של סטירן (צירים לוגריתמיים)

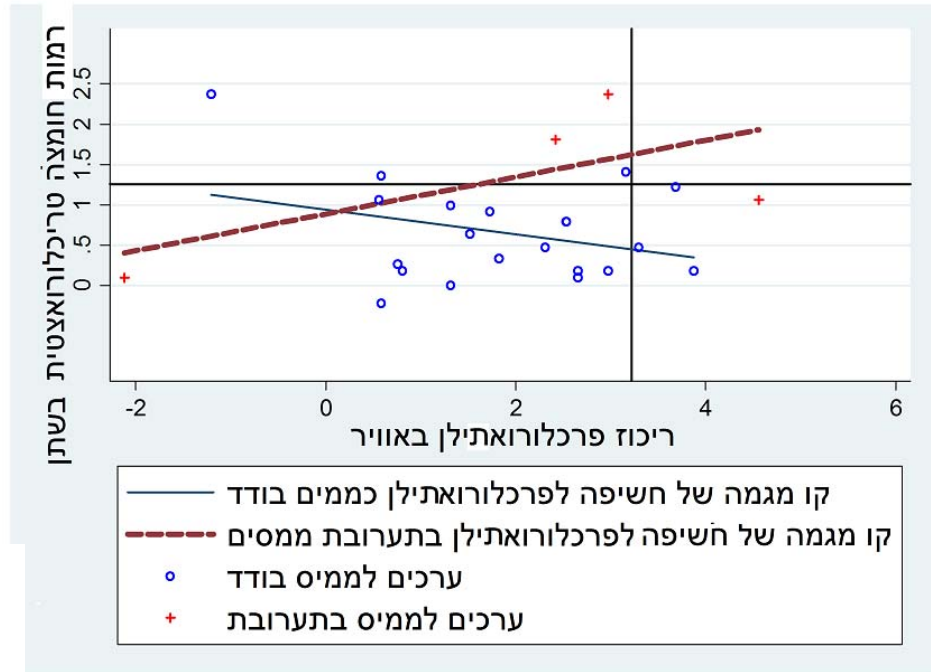


**איור מס' 5:** רגרסיה ליניארית של רמות חומצה טריכלורואצטית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של טריכלורואתילן (צירים לוגריתמיים)





**איור מס' 6:** רגרסיה ליניארית של רמות חומצה טריכלורואצטית בשתן כנגד רמות חשיפה סביבתיות של פרכלוראתילן (צירים לוגריתמיים)



$$R^2_{\text{single}} = 0.1$$

$$R^2_{\text{multi}} = 0.44$$



## דיון ומסקנות

המחקר בדק אפשרות להבדלים ברמות הסמנים הביולוגיים לחשיפה לממיסים אורגנים בין שני מצבים, מצב בו בתהליך עבודה מופיע ממיס באופן בודד ללא נוכחות ממיסים אחרים, ובתהליך עבודה בו מופיע אותו ממיס בתערובת עם ממיסים אחרים.

ממיסים עשויים לעבור ביוטרנספורמציה במספר מסלולים מטבוליים המניבים תוצרי פירוק שונים המופרשים בשתן. הרציונל לחיפוש הבדלים בביוטרנספורמציה של ממיס בנוכחות ממיסים אחרים נובע מאפשרות להתערבות ישירה או השראתית (כגון עיכוב אנזימתי) של ממיס אחד במסלול המטבולי של ממיס אחר, הגורמת לעיכוב או הפחתה בביוטרנספורמציה של הממיס במסלול זה. לחילופין, התערבות ממיס אחד במסלול המטבולי של השני עשויה לגרום לאינדוקציה אנזימתית או אחרת המגבירה את הביוטרנספורמציה של הממיס השני. רציונל זה נבדק באופן מחקרי, בעיקר מעבדתי, לגבי צירופים שונים של תערובות ממיסים המופיעים בתעשייה. התערבות או עיכוב באחד המסלולים של ממיס נתון עקב נוכחות ממיס אחר עלולה לגרום לשינוי בגודל הפרקציה של הממיס העוברת ביוטרנספורמציה במסלול זה ולהפחתה או הגברה בהפרשת המטבוליט שלו בשתן. שינויים בפרקציית הממיס העוברת ביוטרנספורמציה במסלול מטבולי מסויים עלולים לחול גם כתלות בגודל החשיפה הסביבתית, כפי שנמצא לגבי פרכלורואתילן (טטרהכלורואתילן) שאחוז החומר ממנו העובר מטבוליזם לחומצה טריכלורואצטית, המופרשת בשתן, קטן ככל שרמת החשיפה אליו עולה, כנראה עקב אפקט רוויון של אתרי קישור למולקולת הממיס [27]. במחקר הנוכחי נוצלו נתוני ניטור ביולוגי הנאספים מעובדים בממיסים בתעשייה ולכן משקפים נתונים אלה את החשיפה בסביבת העבודה ולא בתנאי מעבדה.

ככלל, מצביעות רמות החשיפה הסביבתית שנמדדו על אחוז חריגה לא גבוה לממיסים אורגניים המופיעים בתקנות בהשוואה לרמות מרביות משוקללות. אחוזי החריגה מרמות אלו בתהליכים הכוללים ממיס בודד ובתהליכים הכוללים ממיס בתערובת ממיסים, בהתאמה, הגיעו ל- 5.5% ו- 60% (מדגם קטן מאד) בטריכלורואתילן, 10% ו- 25% (מדגם קטן מאד) בפרכלורואתילן, 7.3% ו- 11.1% בסטירן, 3.7% ו- 2.2% בטולואן ו- 6.3% ו- 3.4% בבנזן. האחוזים הגבוהים יותר לגבי חריגה מרמת הפעולה. האחוזים הגבוהים של חריגה בממיסים ההלוגניים המופיעים בתערובת נובעים ממצאת תוצאות בודדות של ממיסים אלו בתערובת ולכן אין זה נכון להסיק מכך על מצב מייצג. אחוזי החריגה בקסילן בהופעה בתערובת זניחים (0.7%). אולם, יש להתחשב בנקודה אחרת הנוגעת לתערובת ממיסים. מקובל שאם ממיסים שונים משפיעים על אותו איבר או מערכת בגוף, ההשפעה יכולה להיות אדיטיבית, דהיינו ההשפעה הכוללת של התערובת היא סכום ההשפעות הבודדות של כל מרכיב בתערובת. בהיבט זה, חישוב מנות החשיפה של כל הממיסים בתערובת נתונה (כולל אלה שאין

עבורם חובת ניטור ביולוגי בתקנות) וסיכום מנות אלה מצביע על אחוז גבוה יותר של חריגה מהרמה המרבית המותרת מאשר מדווח כאן לגבי כל ממיס בנפרד.

במקביל, גם אחוזי החריגה מרמות מרביות של BEI שונות מממיס לממיס. 50% חריגות נמצאו בחומצה טרנס-טרנס מוקונית בשתן במדידות של חשיפה לבנזן כאשר הוא מופיע לבדו ו- 18% חריגות כאשר הבנזן מופיע בתערובת בממיסים, בעיקר ממסיסים ארומטיים. 3.7% חריגות במדידות של חומצה היפורית בשתן נמצאו לגבי הופעת טולואן בנפרד ו- 2.2% חריגות להופעה בתערובת. לא נמצאו חריגות ברמת חומצה מתיל היפורית, המהווה מדד ביולוגי לקסילן, ואילו ברמות חומצה מנדלית, שהיא מטבוליט של סטירן, נמצא 6.2% חריגות רק בהופעה של הממיס בנפרד. לא נמצאו חריגות ברמת החומצה הטריכלורואצטית לאחר חשיפה לטריכלורואתילן, אך הרמות של אותה חומצה בשתן לאחר חשיפה לפרכלורואתילן חרגו ב-כ- 13% מה- BEI המרבי בהופעה של הממיס לבד. עקב המספר הנמוך של בדיקות להופעת ממיס זה בתערובת אין ממצאי החריגה (50%) ברמת החומצה הטריכלורואצטית מייצגים את המצב האמיתי בשטח.

הבדל מובהק בין ממוצע הרמה של המדד הביולוגי בשתן בעת הופעת ממיס כבודד לעומת הופעתו בתערובת ממסיסים (טבלה 3) נמצא רק לגבי הסטירן ( $p = 0.029$ ). ההבדל בין שני המצבים לגבי טולואן לא היה מובהק ברמת הקריטריון  $p < 0.05$ , אבל ההבדל התקרב לרמת מובהקות זו ( $p = 0.089$ ). העדר המובהקות בהבדלים בין הממוצעים שנמצא לגבי הממיסים האחרים מושפעת גם מגודל המדגם במצב בודד או במצב תערובת ויתכן וההבדלים היו שונים אילו המדגמים בחלק מהממיסים היו יותר גדולים. על פי ממצאים אלה התמלאה השערת המחקר רק באופן חלקי.

תמונה מעניינת ומשמעותית יותר מתקבלת מהשוואת השיפועים של קווי הרגרסיה (טבלה 4) ומהקשר בין רמות חשיפה סביבתית לרמות המדדים בניטור ביולוגי עבור הממיסים השונים בהופעה כבודדים או בתערובת (איורים 1-6). הבדלים מובהקים בין השיפועים הושגו עבור טולואן, סטירן ופרכלורואתילן. שיפוט על פי ההבדלים בין השיפועים של קווי הרגרסיה מביא גם כאן לקביעה שהשערת המחקר התמלאה באופן חלקי. על אף רווחי סמך חופפים בחלק מהממיסים, ההבדלים מצביעים על האפשרות שרמות של מדד ביולוגי בחשיפה לממיס המופיע כבודד עשויות להיות שונות מרמות של אותו מדד כאשר הממיס מופיע בתערובת עם ממיסים אחרים. גם כאן ייתכן ויש השפעה לגודל המדגם בחלק מהממיסים, אולם על אף זאת, ניתן להצביע על מגמה מסויימת בהתנהגות הממיסים בנפרד או בתערובת. מדגם התוצאות הגדול ביותר הושג עבור טולואן וקיים הבדל מובהק בין שיפוע הקו המייצג טולואן בהופעה כממיס בודד לבין שיפוע הקו המייצג הופעת טולואן בתערובת. רווחי הסמך של השיפוע אין תחום חופף. ניתן לראות (איור 2) שברמות חשיפה נמוכות מרמת הפעולה קיימת נטייה של רמות החומצה ההיפורית להיות נמוכות יותר כאשר הטולואן מופיע בנפרד מממיסים אחרים לעומת הופעתו בתערובת ממסיסים, אולם ברמות חשיפה גבוהות יותר המגמה

מתהפכת ורמות החומצה ההיפורית עולות כאשר הטולואן מופיע בנפרד. ברמות חשיפה הגבוהות פי 2 ויותר מה-TLV-TWA, הפער ברמות המדד הביולוגי בין חשיפה לטולואן כממיס בודד לבין חשיפה אליו בתערובת מגיע לכ- 25% מערך ה-BEI המרבי המותר. מגמת העליה ברמת ההפרשה של חומצה היפורית בשתן עם העליה ברמת החשיפה הסביבתית במצב של ממיס בודד יכולה להיות מוסברת ביחסי מנה-אפקט או מנה תגובה ללא התערבות של ממיס אחר בביוטרנספורמציה של הטולואן. לעומת זאת, השינוי במגמת קו הרגרסיה של טולואן, כאשר הוא נמצא בתערובת, מתון מאד וקטן מאד עם העליה ברמות החשיפה. עובדה זו מצביעה על האפשרות שנוכחות ממיסים אחרים מעכבת הפרשה של חומצה היפורית החל מרמות מסויימות של חשיפה סביבתית לטולואן, אך יתכן ואינה מעכבת מסלולים מטבוליים אחרים, לדוגמה הפרשת אורתו-קרזול בשתן. ברמות חשיפה נמוכות לטולואן מטבוליים החומר במסלול החומצה ההיפורית כנראה אינו מעוכב ואולי אפילו מוגבר.

הבדל במגמת קווי הרגרסיה של מצב בודד לעומת תערובת נצפה גם עבור הממיסים האחרים כאשר בקסילן ההבדל נמוך מאד, אך בגלל גודל המדגם של הממיס בהופעה בנפרד לא ניתן להסיק מסקנה יותר מבוססת. בסטירן ההבדל בשיפועים היה מובהק ונראית הגברה של הפרשת חומצה מנדלית כאשר הוא מופיע בתערובת לעומת הופעה כבודד, אך מגמה זו מתהפכת בזווית יותר חדה החל מרמות חשיפה בגובה הרמה המרבית המותרת ומגיעה לפער של 15% - 20% מרמת ה-BEI המרבי המותר. בבנון ובטריכלורואתילן שתי המגמות כמעט מקבילות כאשר רמות המדד הביולוגי בחשיפה לממיס בודד גבוהות מאלה המקבילות בחשיפה לממיס בתערובת. ההבדלים בין המגמות בבנון ברמת ה-TLV מגיעים לכ- 100% ה-BEI המרבי המותר של חומצה טרנס-טרנס מוקונית ומעל ה-TLV אף ל- 125%, אך ההבדלים אינם מובהקים. בטריכלורואתילן ההבדלים בין המגמות קטנים ומגיעים לכ- 2% - 3% מערך ה-BEI המרבי. התנהגות שונה נצפית בקווי הרגרסיה של פרכלורואתילן. קו הממיס בהופעה בנפרד הוא בעל שיפוע שלילי המצביע על ירידה ברמת ההפרשה של המטבוליט עם העליה בריכוז הפרכלורואתילן באוויר, בעוד שקו הממיס בהופעה בתערובת הוא בעל שיפוע חיובי. על אף שבספרות מדווח על ירידה באחוז הפרכלורואתילן ההופך לחומצה טריכלורואצטית עם העליה ברמות החשיפה לפרכלורואתילן [27], אין לנו הסבר מניח את הדעת לירידה ברמות האבסולוטיות של הפרשת החומצה, אעפ"י שגודל המדגם במקרה זה מספק לניתוח. הפער ברמות המדד הביולוגי בין הופעת הממיס לבד לבין הופעתו בתערובת מגיע ברמות חשיפה גבוהות מהרמה המרבית המשוקללת לכ- 130% מרמת ה-BEI המרבי המותר, לטובת חשיפה בתערובת, אולם שכיחות פרכלורואתילן בתערובת עם ממיסים אחרים היא נמוכה מאד.

בהתייחס לממצאים שפורסמו בעבודות מחקר אחרות מציגים ממצאי מחקר זה עקביות במגמה שנצפתה ברמות גבוהות של חשיפה סביבתית ביחוד לגבי דיכוי הפרשת מטבוליט של ממיס נתון כאשר החשיפה אליו היא יחד עם ממיסים אחרים בתערובת [11]. עבודות המוצגות בספרות מדווחות





על ירידה ברמות המטבוליט של טולואן בשתן בנוכחות ממיסים אחרים ועל ירידה קטנה יותר כאשר רמות החשיפה נמוכות, אך יש כאלה המצביעים על עליה ברמות ביחוד לאחר עבודה מאומצת. חלק מהעבודות מדווחות, כאמור, על ירידה ברמת ההפרשה של מטבוליט עם עליה ברמת החשיפה.

נדרשה בקרה רבה על שלמות הנתונים וניטרולם מגורמים מערפלים רבים (confounders) היכולים להשפיע על הנתונים ומהטיות של בחירת אוכלוסיה והטיות הנובעות מאי התאמה למצבים שנבדקו. המיון וההתאמה בין אוכלוסיית תוצאות סביבתיות לאוכלוסיית תוצאות של ניטור ביולוגי גרם לניפוי כמות משמעותית של ערכים והמדגם הצטמצם למרות הצפי למדגמים גדולים של תוצאות במשך עשר שנות ניטור סביבתי וביולוגי. נבדקו משתני בקרה, הן אלו הקשורים במאפיינים של האוכלוסיה הנבדקת והן אלו היכולים להצביע על ליקויים פיסיוולוגיים שעלולים להשפיע על התוצאות. בדיקת המשתנים (טבלה 3) הראתה שאין הבדלים בין אוכלוסיית הנתונים השייכת להופעה של ממיס בודד לבין האוכלוסיה השייכת להופעה של ממיס בתערובת. העדר הבדלים תורם לצמצום הטיות במחקר.

במאגר הבדיקות הביולוגיות נמצא מספר גדול יותר של תוצאות ביולוגיות בקרב קבוצת עובדים נתונה מאשר תוצאות של דגימות סביבתיות אישיות באותה קבוצה. הבדל זה נובע בד"כ משיקולים מפעליים ושיקולי עלות המעורבים בביצוע ניטור סביבתי במקומות עבודה. המענה המקצועי להשמת רמות חשיפה סביבתיות לעובדים שבוצע להם ניטור ביולוגי, אך לא בוצע להם ניטור סביבתי בתקופה מסויימת הוא שימוש בממוצעים משוקללים מחושבים של רמת חשיפה. על אף שהערכת ממוצע של חשיפת קבוצה בעלת חשיפה דומה הוא מקובל, מומלץ ומייצג באופן הבולט ביותר את האסטרטגיה המקצועית של הערכת חשיפה, ושימוש בממוצע מקוזז סטיות בולטות במדידות, מקטין שימוש זה את התנודתיות והווריאביליות של רמות החשיפה הסביבתית. הקטנה זו עלולה ליצור עיוות מסויים במתאם הרגרסיה שהושג עבור כל ממיס בין רמות החשיפה הסביבתית לרמות המטבוליטים בשתן.

בעת איסוף הנתונים הסתבר שמרחק הזמן בין מועד ביצוע הניטור הסביבתי לבין מועד ביצוע הניטור הביולוגי יכול להיות ארוך. אמנם ההנחה הבסיסית במחקר היתה שהחשיפה לממיסים היא כרונית ולכן הנתונים מייצגים חשיפה שאינה משתנה באופן משמעותי לאורך זמן, אך המשמעות של הבדל גדול במועדי הביצוע של בדיקות סביבתיות ובדיקות ביולוגיות הנערכות בעקבותיהן אינה ברורה ונדרש לכך מחקר נוסף.

### **מגבלות במחקר**

מגבלה משמעותית במחקר היא מיעוט הנתונים של מספר ממיסים בהופעתם כבודדים או בהופעתם בתערובת. הסיבה העיקרית היא העדר כמות מספקת של תהליכים בתעשייה שבהם משתמשים בממיסים האלה במצב זה או אחר. בנוסף, אי היכולת להגדיל את המדגמים של הממיסים השונים נובעת משתי עובדות קשורות נוספות: א. בעשור האחרון ירדו רמות החשיפה לממיסים ולכן צומצם מספר הבדיקות הרפואיות והניטור הביולוגי; ב. בחלק גדול ממקומות העבודה המופיעים במאגר



הסביבתי לא נערכו כלל בדיקות רפואיות עקב הימצאות רמות סביבתיות נמוכות מרמת הפעולה. המדגמים הקטנים מאד של חלק מהממסים כגון הממסים ההלוגניים וסטירן בתערובת וקסילן בהופעה בודדת אינם מאפשרים לקבל ודאות ומובהקות בהבדלים בין הופעה במצב בודד להופעה בתערובת.

כמות הנתונים של הניטור הביולוגי שנאספה תלויה לחלוטין בהיקף הבדיקות הרפואיות שמבוצעות ע"י הרפואה התעסוקתית. מאגר הבדיקות הטוקסיקולוגיות (ניטור ביולוגי) הוותיק ביותר והגדול ביותר הוא זה של שירותי בריאות כללית המכיל גם את המבוטחים של קופת חולים מאוחדת. לשירותי בריאות כללית גם הפריסה הרחבה ביותר של מרפאות תעסוקתיות במדינת ישראל, מספר הרופאים התעסוקתיים הגדול ביותר ומספר המבוטחים הרב ביותר בתעסוקה. מסיבות אלה ועקב התכנון להשתמש בנתונים הנפרסים על פני 10 שנים, הוחלט להשתמש במאגר זה למחקר. נקודה נוספת להעדפת המאגר של שירותי בריאות כללית היתה המחשבה שבמקרה הצורך תתאפשר בדיקה של נתונים מהתקופה של טרום חוק בריאות ממלכתי שבה שירותי בריאות כללית היו אחראים על ביצוע ניטור ביולוגי גם למבוטחי קופות אחרות. על אף יתרון זה, משך המחקר, לוח הזמנים והתהליך הארוך להשגת האישורים הנדרשים לא איפשרו להתפרס על מאגרי בדיקות של קופות חולים אחרות (מכבי, לאומית).

מגבלת היכולת להעריך את תרומת החשיפה העורית לעומס הממיס בגוף הוזכרה קודם לכן.

מגבלה נוספת היא אי היכולת לחקור מתאמים בין רמות ממסים או מטבוליטים שלהם בדם לבין רמות חשיפה סביבתיות. בד"כ לא מתבצעות בדיקות כאלה ע"י הרפואה התעסוקתית, או אינן נדרשות בתקנות ולכן במאגרי הבדיקות הביולוגיות לא נמצאו בדיקות של סמנים בדם כמדדי חשיפה לממסים הנכללים במחקר על אף האפשרות לערוך בדיקות לסמנים כאלה. העדר סטנדרטיזציה של שיטות מעבדה בארץ לסמנים בדם, או שיקול רפואי לא לבצע בדיקת סמן זה או אחר בדם לעובדים באופן שגרתי הן סיבות נוספות לאי ביצוע ניטור ביולוגי בדם לממסים אורגניים שמופיעים בתקנות. רמות בדם הן רמות ניידות העשויות לסייע לחיפוש קשר בין חשיפה להשפעה בתיזמון טוב יותר מאשר התיזמון הקיים בין מועדי החשיפה הסביבתית למועדי הניטור הביולוגי בשתן בקרב העובדים החשופים.

## סיכום המסקנות

### א. מסקנות עיקריות

1. חשיפה תעסוקתית לריבוי ממסים אורגניים, לרבות ממסים טעוני ניטור, הנמצאים בשימוש תעשייתי ונוכחים בסביבת העבודה בו-זמנית עם ממיס המופיע בתקנות הייחודיות גורמת לשינוי בהתנהגות המדד הביולוגי של ממיס זה.



2. בתחום רמות החשיפה הקרובות לרמה המרבית המשוקללת וברמות גבוהות ממנה, רמות המדד הביולוגי של ממיס בתקנות הייחודיות המופיע בסביבת העבודה בתערובת עם ממיסים אחרים נמוכות מהרמות המקבילות כאשר הממיס מופיע לבד, למעט בחשיפה לפרכלוראתילן.
3. בתחום רמות החשיפה הנמוכות מהרמה המרבית המשוקללת ונמוכות אף מרמת הפעולה, רמות המדד הביולוגי של בנזן, קסילן וטריכלורואתילן כאשר הם מופיעים בסביבת העבודה בתערובת עם ממיסים אחרים נמוכות מהרמות המקבילות כאשר הם מופיעים לבד. רמות המדד הביולוגי של טולואן, סטירן ופרכלורואתילן בתחומי החשיפה הנמוכים גבוהות בהופעה בתערובת מהרמות המקבילות כאשר הם מופיעים לבד.
4. פערי הרמות של המדד ביולוגי של ממיס נתון בין מצב בו הוא מופיע בסביבת העבודה כבודד לבין מצב הופעתו עם ממיסים מרובים בתערובת כאשר רמות החשיפה גבוהות מהרמה המרבית המותרת שונים מממיס לממיס ובחלק מהממיסים עשויים להגיע לערכים גבוהים, למעלה מ- 100% של ערך ה-BEI המרבי המותר בבנזן, 25% של ערך ה-BEI המרבי בטולואן, 15% - 20% בסטירן, אחוזים בודדים בקסילן ובטריכלורואתילן, ולמעלה מ- 100% בפרכלורואתילן במגמה הפוכה.
5. לכאורה, יש להתחשב בניתוח תוצאות של ניטור ביולוגי והערכת עומס החומר בגוף כאשר מטפלים בחשיפה לממיס בודד לעומת טיפול בחשיפה לאותו ממיס כאשר הוא מופיע בתערובת, דהיינו לריבוי ממיסים. למעשה, קיימת מגמת צמצום בחשיפה הסביבתית ולכן הפערים בין רמות המדד הביולוגי בשני המצבים הנ"ל נמצאים גם כן במגמת ירידה. עקב מגמת הצמצום בחשיפה הסביבתית ושכיחות נמוכה מאד של תהליכים בהם מופיעים הממיסים ההלוגנים בתערובת ובריכוזים גבוהים מהרמה המרבית המותרת, יתכן ואין צורך בשינוי ההתייחסות של הרופא התעסוקתי לשגרת הניטור הביולוגי של ממיס בודד לעומת ממיס בתערובת לגבי רוב הממיסים. יחד עם זאת, כאשר החשיפה היא לריבוי ממיסים הכוללים ממיס בתקנות הייחודיות ורמות החשיפה גבוהות, מסתמן הצורך לבדוק היטב אם הסמן הביולוגי אכן מייצג את העומס האמיתי של הממיס בגוף ואת פוטנציאל הסיכון ממנו. הממיס הראוי ביותר לתשומת לב מבחינת הבדלים בין רמות המדד הביולוגי בהופעה בודדת לעומת הופעה בתערובת הוא בנזן.

#### ב. מסקנות משנה

1. ממיסים הלוגנים וסטירן כמעט ולא מופיעים בתערובות.
2. קסילן כמעט ולא מופיע כבודד בתהליך.
3. חריגה מעל הרמה המרבית המותרת לחשיפה בבדיקות הסביבתיות של הממיסים בתקנות הייחודיות מתרחשת באחוזים בודדים של הבדיקות למעט סטירן ופרכלורואתילן. אחוזי החריגה מהרמה האפקטיבית של תערובת (אפקט אדיטיבי) גבוהים יותר.



4. אחוזי החריגה מ-BEI נמוכים בששת הממסים למעט בנזן ופרכלוראתילן.

## ישום והמלצות

היישום הבולט ביותר הנובע מתוצאות המחקר הוא בתחום המעקב הרפואי אחרי עובדים חשופים לממיסים אורגנים בתקנות הייחודיות. הרופא התעסוקתי המוזן בתוצאות של ניטור סביבתי יכול לקבל מידע מיידי מדו"ח הניטור אם מדובר בחשיפה לממיס בודד או לריבוי ממסים ובתוכם הממיס בתקנות. בחשיפה לתערובת ממסים מומלץ שהרופא יבדוק את רמות החשיפה של הממיס הנדון ושל הממיסים האחרים בתערובת. יש חשיבות לרמת החשיפה המשוקללת של התערובת המורכבת מסכום מנות החשיפה של כל ממיס בתערובת בנפרד. מנת החשיפה מוגדרת כיחס שבין ריכוז הממיס באוויר לבין הרמה המרבית המותרת שלו. הרופא עשוי לפגוש באחד המצבים הבאים:

1. רמות החשיפה של הממיס בתקנות גבוהות ונמצאות בקירבת הרמה המרבית המותרת לחשיפה, או חורגות ממנה, אולם רמות הממיסים האחרים בתערובת נמוכות מאד וסכום מנות החשיפה שלהם מהווה אחוז נמוך ממנת החשיפה של הממיס בתקנות.
2. רמות החשיפה של הממיס בתקנות גבוהות ונמצאות בקירבת הרמה המרבית המותרת לחשיפה, או חורגות ממנה, וגם רמות הממיסים האחרים בתערובת גבוהות וסכום מנות החשיפה שלהם מהווה אחוז גבוה ממנת החשיפה של הממיס בתקנות או גבוה ממנה זו.
3. רמות החשיפה של הממיס בתקנות גבוהות במעט מרמת הפעולה (הצדקת ביצוע ניטור ביולוגי) וגם רמות הממיסים האחרים בתערובת נמוכות וסכום מנות החשיפה שלהם נמוך באופן משמעותי מהרמה המרבית היחסית של התערובת (מוגדרת כ-1).
4. רמות החשיפה של הממיס בתקנות נמוכות, אך רמות הממיסים האחרים בתערובת גבוהות וסכום מנות החשיפה שלהם מתקרב לרמה המרבית היחסית של התערובת או גבוה ממנה.

במקרה של קיום אפשרויות 1 ו-3 לא נראה צורך, על פי ממצאי המחקר, לבחון מחדש את תוצאות הניטור הביולוגי. הסבירות להשפעת חשיפה לריבוי ממסים אורגנים על הביוטורנספורמציה של הממיס בתקנות ולדיכוי הפרשת המטבוליט בשתן היא נמוכה. מאידך, במקרה של קיום אפשרויות 2 ו-4 מומלץ להיות ערני לאפשרות שארע דיכוי של מסלול הפירוק של הממיס בגוף ותוצאות הניטור הביולוגי נמוכות מהמצופה ומעוותות את דרגת הסיכון הבריאותי שבו נתון העובד. הפער בין המצופה לבין המתקבל בפועל עשוי להגיע לעשרות אחוזים הן כאשר רמות הממיס בתקנות נמוכות והן כאשר הן גבוהות מאד. במקרה זה מומלץ לשקול ביצוע בדיקות של מדדים נוספים (ביוכימיים או



אחרים) כדי לבחון אם קיים דיכוי של הפרשת מטבוליט או לא. קווי המגמה שהושגו ברגרסיה הליניארית במחקר עשויים לשמש ככלי עזר כדי לנבא או לצפות את ההשפעה של ריבוי ממיסים בתערובת על ההתנהגות של הממיס שלגביו מבקשים לערוך ניטור ביולוגי. הגיהותן יוכל להתריע על הימצאות ממיס בתערובת עם ממיסים אחרים והרופא יוכל לאמוד באופן חצי כמותי את מידת השינוי הצפוי ברמת המדד הביולוגי, ולהחליט אם יש צורך בהתערבות נוספת להערכת עומס הממיס בגוף העובד החשוף.

**א.** מומלץ ליידע את הרופאים התעסוקתיים בממצאי המחקר ומחקרים אחרים בנושא ולגבש ביחד איתם דרכים לניתוח והסקה נכונה על משמעות התוצאות של ניטור ביולוגי בחשיפה לריבוי ממיסים כדי למנוע פירוש מוטעה של תוצאות במקרים שבהם מסתמן שינוי בערכי המדד הביולוגי בגלל נוכחות ממיסים אחרים.

**ב.** המדד הביולוגי המומלץ כיום לחשיפה לטולואן הוא אורתו-קרזול בשתן ולא חומצה היפורית. לאור הירידה האפשרית ברמות החומצה ההיפורית בעת חשיפה לטולואן בנוכחות ממיסים אחרים מומלץ לשקול את הכנסת מדד זה לשימוש כאלטרנטיבה לחומצה ההיפורית ולבדוק אם נוכחות ממיסים אחרים יכולה להשפיע גם על מדד האורתו-קרזול.

**ג.** עקב אילוצים במערכת הגיהות התעסוקתית ובמערכת הרפואה התעסוקתית מתבצע ניטור ביולוגי הבא בעקבות ממצאי ניטור סביבתי זמן ניכר (שבועות ולעתים חודשים) אחרי ביצוע הניטור הסביבתי. ההנחה שתוצאת הניטור הביולוגי משקפת את החשיפה הסביבתית גם כאשר מרווח הזמן בין שתי הבדיקות גדול נכונה במצב של חשיפה כרונית בה אין שינויים עם הזמן, אולם היא טעונה בדיקה באמצעות מחקר או פרוייקט שיבחן את היחס בין רמות המדד של החשיפה הסביבתית לבין רמות המדד הביולוגי על פני תקופות זמן שונות התואמות את המצב הריאלי במערכות הבדיקה של שני המדדים. ניתן לערוך השוואה זו ע"י ביצוע ניטורים סביבתיים אישיים במרווחי זמן נתונים לעובדים בתהליכים המשתמשים בממיסים ובמקביל ביצוע ניטור ביולוגי לעובדים אלו במרווחי זמן משתנים ממועדי הניטור הסביבתי.

## ביבליוגרפיה:

1. Baker, E.,I.: A review of recent research on health effects on human occupational exposure to organic solvents: a critical review. *J. Occup. Med.* 36:1079-1092 (1994).
2. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): Threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices (2008).
3. Iwata, M., Y. Takeuchi, N. Hisanaga, and Y. Ono: Changes of N-hexane neurotoxicity and its urinary metabolites by long-term co-exposure with MEK or toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 54(4):273-81 (1984).
4. Iwata, M., Y. Takeuchi, N. Hisanaga, and Y. Ono: Changes of n-Hexane metabolites in urine of rats exposed to various concentrations of n-Hexane and its mixture with toluene or MEK. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 53:1-8, (1983).
5. Iwata, M., Y. Takeuchi, N. Hisanaga, and Y. Ono: Changes of n-Hexane neurotoxicity and its urinary metabolites by long-term co-exposure with MEK or toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health,* 54:273-281, (1984).
6. Shibata, E., J. Huang, Y. Ono, and Y. Takeuchi: Changes of urinary n-Hexane metabolites by co-exposure to various concentrations of MEK and fixed n- Hexane levels. *Arch. Toxicol.,* 64:165-168, (1991).
7. Dobrev, I.D., M.E. Andersen, and R.S. Yang: Assessing interaction thresholds for trichloroethylene in combination with tetrachloroethylene and 1,1,1-trichloroethane using gas uptake studies and PBPK modeling. *Arch. Toxicol.* May;75(3):134-44 (2001).
8. Jang, J.Y., P.O. Droz, and S. Kim: Biological monitoring of workers exposure to ethylbenzene and co-exposed to xylene. *Int. Arch. Occup. Environ Health.* Jan;74(1):31-7 (2001).
9. Osamu, i., Kazunori, S., Takao, W., Miyuki, K., et al: Mutual metabolic suppression between benzene and toluene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 60:15-20 (1988).
10. Alessio, L.: Multiple exposure to solvents in the workplace. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 69:1-4 (1996).
11. Lof, A., Johanson, G.: Toxicokinetics of organic solvents: A review of modifying factors. *Critical Reviews in Toxicology,* 28(6):571-650, (1998).
12. Mayan, O., TeiXeira, JP., Pires, AF. Biological monitoring of n-hexane exposure in Portuguese shoe manufacturing workers. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 16:736-741 (2001).
13. Zhen, C., Shi-Jie, L., Shi-Xiong, C., et al. Exposure of workers to a mixture of toluene and Xylenes. II effects. *Occup. Environ. Med.* 51:47-49 (1994).



14. Minodier, I.S, Truchon, J., Charest-Tardif, G., Berub, A., Tardif, R.: The effect of workload on biological monitoring of occupational exposure to Toluene and N-Hexane: Contribution of physiologically based toxicokinetic modeling. *J. Occ. Environ. Hyg.*, 6:415-432, (2009).
15. Chen, J.D., J.D. Wang, J.P. Jang and Y.Y. Chen: Exposure to mixtures of solvents among paint workers and biochemical alterations of liver function. *British Journal of Industrial Medicine*. 48:696-701 (1991).
16. Iregren, A.: Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene) – a comparison with effects of exposure to mixture of organic solvents. *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* Nov-Dec; 4(6):695-701 (1982).
17. Schenker, M.B. and J.A. Jacobs: Respiratory effects of organic solvents exposure. *Tubercle and Lung Disease*. February; 77(1):4-18 (1996).
18. Franchini, I., A. Cavatorta, M. Falzoi, S. Lucertini and A. Mutti: Early indicators of renal damage in workers exposed to organic solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 52:1-9 (1983).
19. Park, J.B., K.J. Lee, K.W. Lee, and K.J. Lim: Neurotoxic effect of occupational exposure to mixed organic solvents in Korea: Posturographic study. *Am. J. Ind. Med.* May;52(5):429-37 (2009).
20. Todd, L., S.T. Puangthongthub, K. Mottus, G. Mihlan, and S. Wing: Health survey of workers exposed to mixed solvent and ergonomic hazards in footwear and equipment factory workers in Thailand. *Ann. Occup. Hyg.* Apr;52(3):195-205 (2008).
21. Sliwinska-Kowalska, Mariola et al: Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*. January; 45(1):15-24 (2003).
22. Lindbohm, L.M., H. Taskinen, S. Markku and K. Hemminki: Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *American Journal of Industrial Medicine*. 17( 4): 449-463 (1990)
23. Gayle, C. W., D. Shusterman, H.S. Swan, L. Fenster and B. Eskenazi: Exposure to organic solvents and adverse pregnancy outcome. *American Journal of Industrial Medicine*. 20(2): 241-259 (1991).
24. Katherine, L., et al: Solvent exposure and the risk of slips, trips and falls among painters. *American Journal of Industrial Medicine*. 20(3): 353-370 (1991).
25. Hau, K.M., Connell, D.W., Richardson, B.J.: Use of partition models in setting health guidelines for volatile organic compounds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 31: 22-29 (2000).
26. Hau, K.M., Connell, D.W., Richardson, B.J.: Use of partition models to evaluate guidelines for mixtures of volatile organic compounds. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 32: 36-41 (2000).
27. Bois, F.Y., Gelman, A., Jiang, J., Maszle, D.R., Zeise, L., Alexeef, G.: Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Arch. Toxicol.*, 70:347-355, (1996).

## **Abstract**

Organic solvents are used in almost all industrial sectors and in many cases appear in mixtures. Studies have demonstrated changes in the excretion levels of a solvent-specific biological marker in urine under circumstances of co-exposure to other solvents. Medical follow-up of workers exposed to organic solvents is based on exposure to the individual solvent. Thus additive effects of co-exposure to other solvents on a given biological site in the body are ignored, possibly leading to an underestimation of the health risk. The present study hypothesized that the level of a solvent-specific biological marker corresponding to exposure to an individual solvent may be higher or lower than the corresponding level resulting from exposure to that solvent when present in a mixture with other solvents. The goal of the study was to test the difference in the urinary excretion level of the markers of regulated solvents between the two exposure scenarios.

Databases of industrial hygiene monitoring results, and medical records of biological monitoring collected during 10 years as part of regulatory requirements were used to extract data pertaining to six regulated organic solvents (benzene, toluene, xylene, styrene, trichloroethylene, perchloroethylene), subject to inclusion and exclusion criteria. Data were collected with permission, in accordance with ethical conventions (Helsinki committee) to avoid ethical conflicts. The extracted data were divided into two groups, one referring to exposure to each individual solvent and the other referring to that solvent when present in a mixture with other solvents. Dependent variables included urinary levels of specific biological markers whereas occupational exposure levels comprised the independent variables. Each value of dependent variable was matched with a value of independent variable. Markers of liver and kidney functions as well as socio-demographics, habits and health condition were collected as control variables for the reduction of confounding factors. Analysis of the data included descriptive statistics and statistical analysis on both groups employing t-test for testing the difference between interval variables, Fisher exact test for categorical variables and mixed models for fixed and random effects. Association between the levels of occupational exposure and the levels of the corresponding metabolic markers was assessed by linear regression, and slopes of the regression lines corresponding to the same solvents were compared between the two groups.

Exposure levels in most cases were within Threshold Limit Values (TLV). Workers exposed to benzene only and to benzene in mixtures of solvents (mainly aromatic mixtures) exhibited urinary trans-trans muconic acid values exceeding the BEI limit in 50% and 18% of cases, respectively. The mean levels of biological markers resulting from exposure to individual solvents differed significantly from those in solvent mixtures only in the case of styrene ( $p = 0.029$ ). Worth noting, although not significant, was the difference in the mean levels for toluene ( $p = 0.089$ ). Lack of significance in the difference between the biological marker means obtained for the other solvents may be partially due to small sample size. Linear regression performed for each solvent in both exposure scenarios to test the association between the occupational exposure level and the level of the corresponding biological marker indicated significant difference in slopes of the lines drawn for toluene, styrene and perchloroethylene ( $<0.001$ ,  $0.005$ ,  $0.034$ , respectively). At exposure levels close to or higher than the TLV-TWA the vertical interval between the





המוסד לבטיחות ולגיהות  
בטיחות ובריאות בעבודה - זה אנחנו.

[www.osh.org.il](http://www.osh.org.il)

regression line of the individual aromatic solvent and the line of this solvent when present in solvent mixtures increased with increasing exposure level.

The results suggest possible changes in urinary excretion levels of a biological marker of a given solvent when the exposure to that solvent is combined with exposure to other solvents including those under regulations.