



ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה: 2015 – 2020

יום ראשון 05 יוני 2016

דו"ח התקדמות שנתי

תקופת דיווח: מרץ 2015 – פברואר 2016

(לשימוש פנימי בלבד – לא לציטוט והפצה)

תוכן העניינים

2.....	תוכן העניינים
3.....	דו"ח התקדמות שנתי – כללי
4.....	1. רקע
6.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
14.....	הקשר בין היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה לזיהום האוויר
14.....	1. פרוטוקול המחקר
15.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
17.....	3. ניתוח ותוצאות
23.....	4. רשימת הנספחים
74.....	הקשר בין איכות אוויר ומדדי גדילה של ילדים בנפת חיפה
74.....	1. פרוטוקול המחקר לתקופת הדיווח
75.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
75.....	3. ניתוח ותוצאות
78.....	4. רשימת הנספחים
95.....	מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים והקשר עם זיהום אוויר
95.....	1. פרוטוקול המחקר
96.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
98.....	3. ניתוח ותוצאות
102.....	4. רשימת הנספחים
119.....	תחלואת אסתמה בקרב מיועדים לשירות ביטחון
119.....	1. פרוטוקול המחקר
120.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
122.....	3. ניתוח ותוצאות
125.....	4. רשימת הנספחים
152.....	ניטור ביולוגי של זיהום האוויר
152.....	1. פרוטוקול המחקר לתקופת הדיווח
153.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
154.....	3. ניתוח ותוצאות
154.....	4. רשימת הנספחים
160.....	ניטור איכות אוויר
160.....	1. פרוטוקול המחקר לתקופת הדיווח
161.....	2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח
162.....	3. ניתוח ותוצאות
167.....	4. רשימת הנספחים
188.....	סיכום ומסקנות

דו"ח התקדמות שנתי – כללי

תקופת דיווח: מרץ 2015 – פברואר 2016

מבוא

החל משנות ה-30 של המאה העשרים, אזור מפרץ חיפה שימש כבסיס לתעשייה הכבדה הגדולה ביותר בישראל (איתן ואח', 2010). באזור נמצאים בתי הזיקוק לנפט הגדולים ביותר בישראל, כמו גם מפעלים פטרוכימיים ומפעלי אגרו-כימיה קטנים (פורטנוב ואח', 2008).

המיקום של מתחמי תעשייה אלו, הטופוגרפיה שבאזור ודפוסים מטאורולוגיים ייחודיים יוצרים מרחב ייחודי של זיהום אוויר. כ-37 מפעלים פועלים באזור חיפה. כ-20 מתוכם ממוקמים באזור התעשייה שבמפרץ חיפה (IMEP, 2015). אלה כוללים את המפעלים הכימיים, בהם גם מפעלי זיקוק ומפעלי נפט, פלסטיק ותעשיות הגומי. מפעלים אלה פרוסים על כ-66% מהשטח התעשייתי בעיר, בשטח של כ-2.9 מיליון מטרים מרובעים. נכון לשנת 2009, 37 מפעלים אלה העסיקו כ-11.5% מהאוכלוסייה בעיר, אשר היוו 3.3% מסך כל המועסקים בישראל (ספקטור בן ארי, 2014).

נתונים על בריאותם של תושבי מפרץ חיפה מתפרסמים לעתים רחוקות, ומצב התחלואה המדויק באזור מפרץ חיפה לרוב אינו ברור. המחקר הנוכחי בודק האם ישנה השפעה של המצב הסביבתי באזור המפרץ על בריאות התושבים באזור.

עיצוב המחקר הינו כמחקר פרוספקטיבי רחב היקף המשלב מגוון אוכלוסיות, שיטות מחקר ומקורות מידע. מגוון האוכלוסיות כולל תינוקות, ילדים, מלשבי"ם ואוכלוסייה בוגרת.

מקורות המידע כוללים מסדי נתונים ממאגרי מידע ממשלתיים, צבאיים, ומאיסוף נתונים עצמאי של החוקרים. שיטות המחקר כוללות ניטור ביולוגי, וניתוח סטטיסטי. עיבוד מגוון הנתונים והשיטות מעניק נקודת מבט לרוחב ולעומק מאפייני התחלואה וזיהום האוויר באזור מפרץ חיפה. כחלק מתהליך המחקר מתבצעת גם השוואת מספר מדדים בין רמתם בעיר חיפה לערים תל-אביב וחדרה.

1. רקע

1.1. מטרות פרויקט המחקר

למחקר ארבע מטרות ספציפיות:

- לקבוע את הדפוסים הגיאוגרפיים ושיעורי ההימצאות של סוגי תחלואה שונים באוכלוסיית האזור בהשוואה לשתי ערי ביקורת: תל אביב וחדרה;
- לעקוב באופן פרוספקטיבי אחר השינויים השנתיים בדפוסים הגיאוגרפיים של התחלואה באוכלוסייה ושיעורי ההימצאות של התחלואה באזור מפרץ חיפה ביחס לערי הביקורת;
- לחקור את עוצמת הקשר בין התחלואה באוכלוסייה לבין רמות זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה;
- לעקוב אחר שינויים שנתיים בעוצמת הקשר בין תחלואה הנצפית באוכלוסייה לבין חשיפתה של האוכלוסייה לזיהום האוויר באזור.

1.1 שיטת הניטור

גישת המחקר הכללית הינה כי על הניטור הבריאותי להיות מיושם תוך כדי שילוב של מקורות מידע קיימים, ממוחשבים וזמינים לעיבוד, לצד איסוף מידע חדש ועדכני, דוגמת הניטור הביולוגי האוסף דגימות מנבדקים ומנתח את תכולתן.

1.2 מאגרי מידע

- רישום הסרטן הלאומי של ישראל משמש כמקור נתונים לצורך ניטור שינויים בשעורי תחלואת הסרטן באזור.
- רשומות ממרפאות "טיפת חלב" משמשות כמקור נתונים למעקב אחר שינויים במצב בריאותן של תינוקות וילדים בגיל הרך באזור;
- רשומות ממוחשבות במרפאות של "שירותי בריאות כללית" משמשות כמקור מידע לגבי הימצאות אסתמה בגילאי 6-14, וכן לגבי נטילת תרופות עם מרשם, כביטוי לתגובה פוטנציאלית לאירועי זיהום אוויר באזור.
- מידע על המיועדים לשירות בטחון (מלש"בים) לצה"ל, הכולל מאפיינים דמוגרפיים ומצב הבריאות מנתוני לשכות הגיוס, משמש כמקור נתונים לניטור שינויים בהימצאות אסתמה בקרב הנבדקים במהלך תקופת המחקר.

1.3 נושאי הפרויקט

הפרויקט כולל שישה תתי נושאים (מודולים של ניטור):

- **תת נושא 1:** היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה והקשר לזיהום האוויר (פרופ' בוריס א. פורטנוב – חוקר אחראי (ח"א, אונ' חיפה), פרופ' בן רייזר, ד"ר ליטל קינן-בוקר, ד"ר מרינה זוסמן, ד"ר זלמן קאופמן, ד"ר איתי דטנר, גב' נטליה ריבניקובה, גב' אלינה סווצ'קינה, גב' שרית דבראשווילי ומר הרולד שיפ).
- **תת נושא 2:** מצב בריאותם של תינוקות ונשים בהריון באזור והקשר לזיהום האוויר (ד"ר איתי קלוג – ח"א (אונ' בן-גוריון), פרופ' ג'ואל שוורץ, פרופ' בוריס א. פורטנוב, וגב' הילה אסתרין).
- **תת נושא 3:** מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים, כפי שהיא משתקפת במחזוריות של ביקורים במרפאות (פרופ' חאלד כרכבי – ח"א, טכניון ו-"שירותי בריאות כללית", פרופ' בוריס א. פורטנוב ומר עופר שטיינברג).
- **תת נושא 4:** הערכת הסיכון לתחלואת אסתמה בקרב המיועדים לשירות בטחון (פרופ' רפאל כראל – ח"א (אונ' חיפה), פרופ' בוריס א. פורטנוב, ד"ר אלכסנדר טיקטינסקי וגב' נילי גרינברג).
- **תת נושא 5:** ניטור ביולוגי של השפעת זיהום האוויר (פרופ' ליזי פיירמן – ח"א (אונ' ת"א), ד"ר פטריסיה שוברטס, ופרופ' איריס יודסין).
- **תת נושא 6:** ניטור איכות האוויר (ד"ר מרינה זוסמן – ח"א (אונ' חיפה), ד"ר שלומית פז, ד"ר ישראל פאינרו ומר תמיר גדות).

מבנה ועקרונות המחקר



1.5 איור 1 : מבנה ועקרונות המחקר

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1 רכישת נתונים

סוגי נתונים ומקוריהם	פירוט הנתונים	מטרות השימוש והמודולים הרלוונטיים
שכבת בניינים (שכבת "בנט"ל"; מרכז למיפוי ישראל- מפ"י)	שכבות עם מיקום גיאוגרפי של בניינים באזור חיפה וקריות עם נתוני נפח, סוגי הבניין וכד'	שימוש כשכבת רקע למיפוי של היארעות סרטן, אסתמה, התפתחות תינוקות ולחישוב של צפיפות האוכלוסייה הכללית (מודולים 1-5)
נתוני היארעות סרטן (המרכז הלאומי הישראלי לבקרת המחלות – האגף לאומי לרשום סרטן)	נתוני היארעות סרטן ריאה ו-NHL לפי גיל, מין בשנת 2012	מיפוי היארעות סרטן וניתוח סטטיסטי בהקשר לרמת זיהום האוויר באזור (מודול 1)
שכבות ממוחשבות של אזורים סטטיסטיים קטנים (אג"סים); לשכה מרכזית לסטטיסטיקה (למ"ס)	גבולות גיאוגרפיים ומוניציפליים הכוללים נתוני צפיפות אוכלוסייה לשנת 2008, 2011, קבוצות גיל, מצב כלכלי-חברתי ואחוזי מועסקים בענפי תעסוקה שונים וכד'	מיפוי של היארעות של סוגי תחלואה שונים ולחישוב של צפיפות האוכלוסייה הכללית (מודולים 1-6)
טבלאות נתונים של גודל והרכב אוכלוסייה לשנת 2012, 2013 על פי אג"סים (למ"ס)	נתונים מפורטים על גודל האוכלוסייה על פי חלוקה לקבוצות גיל (כל 5 שנים) ומין	חישוב של שעורי סרטן מתוקנן לקבוצות גיל ומין (מודול 1)
שכבה גאוגרפית של בניינים עם נתוני ארנונה משנת 2014	נתונים על מספר תושבים בכל בניין לפי מספר משלמי ארנונה במשק בית	חישוב של צפיפות האוכלוסייה הכללית באזור לצורכי הערכת שעורי תחלואה (מודולים 1-5)
תרגום של נתוני מיקוד לכתובות ומיפוייהם על גבי מפה גיאוגרפית (חברת "מפה")	מיקום גיאוגרפי של המיקודים והכתובות	מיפוי נחקרים ע"י שיוך לכתובת/מיקוד (מודולים 2-5)
גיאוקודינג (חברת Here ו-Systematics)	תוספת לתוכנת GIS המאפשרת ביצוע מיפוי של הכתובות	מיפוי כתובות של חולים ונבדקים על גבי מפה גיאוגרפית (מודולים 1-5)

2.1. רכישת נתונים – המשך

סוגי נתונים ומקוריהם	פירוט הנתונים	מטרות השימוש והמודלים הרלוונטיים	נספח מס'
נתונים אישיים על מתגייסים צה"ל בין השנים 2012-2014	נתונים דמוגרפיים ורפואיים של מלש"ב	ניתוח תיאורי ובחינת הקשר בין תחלואת אסתמה לבין זיהום אוויר, בנטרול גורמים מערפלים	נערך ניתוח באמצעות מודלים סטטיסטיים.
נתוני איכות אוויר ממשרד להגנת הסביבה, איגוד ערים וחברת החשמל	נתוני ניטור אוויר לאזור מחקר	השוואה בין שכוחות אסתמה באזור חיפה ומתחילים מאזורים אחרים	
רשימת מיקודים, דואר ישראל	מיקודים בערי המחקר	מיפוי וניתוח של תחלואת אסתמה בהתאם לחשיפה אישית של המתחילים ע"פ שיוך לכתובת/מיקוד	

2.2. הכנת פרסומים מדעיים

נושא	חוקרים אחראים	סטטוס
מאמר מתודולוגי בנושא: "Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets"	פרופ' פורטנוב, ד"ר זוסמן וד"ר ברויטמן	מבוסס על נתונים, שאינם קשורים לפרויקט. פורסם בכתב העת Letters in Spatial Resource Sciences, ב-2016
מאמר מתודולוגי בנושא: "Using Double Kernel Density Approach for the Analysis of Cancer Morbidity in a Large Metropolitan Area"	פרופ' פורטנוב, ד"ר זוסמן, ד"ר קינן-בוקר, ד"ר זלמן קאופמן וגב' דוראשוולי	בהכנה
"Air Pollution and Respiratory Morbidity in Israel: Review of Accumulated Empirical Evidence"	Greenberg Nili, Carel Rafael Portnov Boris.A.	פורסם ב- IMAJ, יולי 2015
מאמר בנושא: "Long-term Effects of SO ₂ and NO ₂ Air Pollution Exposure on Severity of Childhood Asthma in Young Adults"	Greenberg Nili, Carel Rafael, Derazne, Bibi Haim, Shpriz Manor, Tzur Dorit, and Portnov Boris A.	פורסם ב- Journal of Toxicology and Environmental Health, Part ,2016A: Current Issues

2.3 הצגת הנושאים הקשורים לפרויקט בכנסים לאומיים ובין-לאומיים

תאריך ומקום	נושא	חוקרים אחראיים
18 לפברואר 2015, איגוד ערים לאיכות הסביבה – ישיבה של ועדת ההיגוי החיצונית	דיווח על פרוטוקול המחקר ושיטות כלליות של המחקר	
24 למרץ 2015	טקס השקת הפרויקט	פרופ' בוריס א. פורטנוב, פרופ' רפאל כראל
15 באפריל 2015, נווה אילן	הצגת הפרויקט בפני הנהלת המשרד להגנת הסביבה	פרופ' בוריס א. פורטנוב, ד"ר מרינה זוסמן
כנס ERSA, 25-28 לאוגוסט, 2015, ליסבון, פורטוגל	מושב כנס מיוחד: "Urban Environment and Human Health: Novel Investigation and Monitoring Approaches"	פרופ' פורטנוב (רה"מ), ד"ר זוסמן, נילי גרינברג
כנס ERSA, 25-28 לאוגוסט, 2015, ליסבון, פורטוגל	Long-term Effects of SO ₂ and NO ₂ Air Pollution Exposure on Severity of Childhood Asthma in Young Adults	Greenberg Nili, Carel Rafael Portnov Boris. A.
כנס ERSA, 25-28 לאוגוסט, 2015, ליסבון, פורטוגל	פיתוח מודלים לווייניים לניטור זיהום אוויר	ד"ר איתי קלוג
כנס ERSA, 25-28 לאוגוסט, 2015, ליסבון, פורטוגל	הרצאה בנושא: "Using Multivariate Double Kernel Density Approach for Analyzing Health-Related Geographic Databases" במושב: "Urban Environment and Human Health: Novel Investigation" and Monitoring Approaches"	ד"ר זוסמן, ד"ר ברויטמן ופרופ' פורטנוב
כנס NARSC, 2015- 10-14 לנובמבר, 2015	Using Double Kernel Density Smoothing for Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets	פרופ' פורטנוב וד"ר זוסמן
13.12.15	כנס האגודה הישראלית הישראלית לגיאוגרפיה, האונ' העברית בירושלים	מושב מיוחד בנושא בריאות וסביבה, יו"ר – פרופ' פורטנוב
כנס האגודה הגאוגרפית הישראלית ה-56, אוניברסיטה העברית, ירושלים	"Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets"	ד"ר זוסמן, ד"ר ברויטמן ופרופ' פורטנוב

2.4 ישיבות מקצועיות ופגישות עבודה עם גורמי מפתח

תאריך	תאור הפגישה ומשתתפים	מקום המפגש	נושא הפגישה
18.2.15	וועדה מקצועית לניטור סביבה ובריאות	איגוד ערים חיפה להגנת הסביבה	יסודות פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020"
1.3.15	פגישה שנתית אודות המצב הסביבתי של אזור מפרץ חיפה	המשרד להגנת הסביבה, משרד מחוז חיפה	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020"
15.4.15	פורום מקצועי של המשרד להגנת הסביבה	נווה אילן, סי הוטל	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020"
22.6.15	כנס מחקר של המשרד להגנת הסביבה	נווה אילן, סי הוטל	"Stimulating Green Construction in Israel by Influencing Decision-making of Main Players"
18.10.15	המשרד להגנת הסביבה, ישיבה מיוחדת	המשרד להגנת הסביבה, ירושלים	הרצאה מוזמנת: פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – ממצאים עיקריים משנת המחקר הראשונה
19.10.15	ישיבה בכנסת עם חה"כ דב חנין	הכנסת, ירושלים	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – מתודולוגיית הפרויקט.
1.11.15	ישיבה עם מנכ"ל המשרד להגנת הסביבה	משרד להגנת הסביבה, ירושלים	
8.11.15	פגישה עם הנהלת עיריית חיפה	עיריית חיפה	הצגת נתונים ראשוניים
8.12.15	ישיבה עם הוועדה המקצועית המלווה מטעם משרת הבריאות	משרד הבריאות מחוז חיפה, חיפה	
14.12.15	פגישה עם הוועדה המלווה	איגוד ערים חיפה להגנת הסביבה,	
15.12.15	פגישה עם צוות המכון הביולוגי	המכון הביולוגי, רחובות	
1.11.15	ישיבת מנכ"ל	המשרד להגנת הסביבה, ירושלים	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" מתודולוגיית הפרויקט
8.11.15	ישיבת מנכ"ל – עיריית חיפה	עיריית חיפה	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" מתודולוגיית הפרויקט

תאריך	תאור הפגישה ומשתתפים	מקום המפגש	נושא הפגישה
8.12.15 14.12.15	וועדה מקצועית לניטור סביבה ובריאות	איגוד ערים חיפה להגנת הסביבה	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – ממצאים עיקריים משנת המחקר הראשונה
2.2.16	ישיבת מנכ"ל	משרד הבריאות, האגף לבריאות הציבור, תל-אביב	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – ממצאים עיקריים משנת המחקר הראשונה
2.2.16	ישיבת חירום של מועצת העיר חיפה בהשתתפות שר הבריאות והשר להגנת הסביבה	עיריית חיפה	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – ממצאים עיקריים משנת המחקר הראשונה
8.2.16	ישיבת חירום של וועדת הכנסת לסביבה ובריאות בהשתתפות שר הבריאות והשר להגנת הסביבה	הכנסת, ירושלים	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – ממצאים עיקריים משנת המחקר הראשונה
10.2.16	ישיבת מנכ"ל	משרד הבריאות – מחוז חיפה	פרויקט המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה 2015-2020" – ממצאים עיקריים משנת המחקר הראשונה

2.5 פעולות אחרות

שם הפעולה	מטרותיה	חוקרים אחראיים
בניית אתר אינטרנט של הפרויקט http://health-monitoring.haifa.ac.il/index.php/he	שקיפות ונגישות המידע על הפרויקט, הסברה, איתור סטודנטים, ושיתופי פעולה מדעיים	פרופ' בוריס א. פורטנוב, שחר פרטיג וד"ר מרינה זוסמן
עריכת מפות 'זיהום' של כל מזהמי האוויר הנמדדים ע"י מנ"א (מערך ניטור האוויר)	חישוב ממוצעים בשנים 2003-2013 באזור חיפה ביחס לתל אביב וחדרה	ד"ר מרינה זוסמן
רכישת תוכנת ממ"ג	לצורך ניתוח שעורי היארעות של סרטן	פרופ' בוריס א. פורטנוב, ד"ר ליטל קינן-בוקר, ד"ר ברברה סילברמן, ד"ר זלמן קאופמן, ד"ר מרינה זוסמן

2.6 רשימת החוקרים ותפקידם

מס'	שם החוקר	תפקיד בפרויקט	שם המוסד	תחום התמחות
1	פרופ' בוריס א. פורטנוב	ראש צוות המחקר וחוקר ראשי; חוקר אחראי במודול 1	הפקולטה לניהול, אוניברסיטת חיפה	ניתוח של חשיפה סביבתית; מערכת מידע גיאוגרפי (ממ"ג)
2	פרופ' שי לין	חוקר ראשי	ביה"ס לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה	אפידמיולוגיה ורפואה
3	פרופ' רפאל כראל	חוקר ראשי וחוקר אחראי במודול 4	ביה"ס לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה	אפידמיולוגיה, רפואה תעסוקתית
4	פרופ' בנימין רייזר	סטטיסטיקאי ראשי	החוג לסטטיסטיקה אוניברסיטת חיפה	ביו-סטטיסטיקה
5	פרופ' יואל שוורץ	יועץ מיקצועי	ביה"ס לבריאות הציבור, אוניברסיטת הרווארד	בניית מודלים של זיהום אוויר; אפידמיולוגיה סביבתית
6	פרופ' חיים ביבי	חוקר	המרכז הרפואי ברזילי;	רפואת ילדים
7	פרופ' חאלד כרכבי	חוקר אחראי במודול 3	מרפאת הטכניון, בריאות כללית	רפואת משפחה
8	פרופ' אליזבט פיירמן	חוקרת אחראית במודול 5	ריאות ואלרגיה, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי; הפקולטה לרפואה, אוניבר-סיטת תל אביב	ניטור ביולוגי
9	פרופ' איריס יודסין	חוקרת	מחקר קליני ורפואה תעסוקתית, מרכז רפואי רוטגר	רפואה סביבתית ותעסוקתית
10	ד"ר ליטל קינן בוקר	חוקרת	ביה"ס לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה; המרכז הלאומי לבקרת מחלות	אפידמיולוגיה, בקרת מחלות
11	ד"ר איתי קלוג	חוקר אחראי במודול 2	החוג לגאוגרפיה ופיתוח סביבתי, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב	אפידמיולוגיה סביבתית וממ"ג
12	ד"ר שלומית פז	חוקרת	החוג לגאוגרפיה ולימודי סביבה, אוניברסיטת חיפה	שינויי אקלים, אפידמיולוגיה סביבתית
13	ד"ר טיקטינסקי אלכסנדר	חוקר		ראש ענף בריאות הצבא

2.6. רשימת החוקרים ותפקידם – המשך.

מס'	שם החוקר	תפקיד בפרויקט	שם המוסד	תחום התמחות
14	ד"ר מרינה זוסמן	מרכזת הפרויקט, חוקרת אחראית במודול 6	הפקולטה לניהול, אוניברסיטת חיפה	רפואה תעסוקתית, אפידמיולוגיה סביבתית
15	ד"ר פטריסיה שוברטס	חוקרת	ביה"ס לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב	רפואה סביבתית ותעסוקתית
16	גב' נילי גרינברג	חוקרת	ביה"ס לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה; צה"ל	חשיפה תעסוקתית, בריאות הסביבה
17	גב' נטליה ריבניקובה	עוזרת מחקר	אוניברסיטת חיפה	כלכלה, מחקרים סביבתיים
18	גב' אלינה סווצ'קנה	עוזרת מחקר	אוניברסיטת חיפה	כלכלה, מחקרים סביבתיים
19	מר עופר שטיינברג	עוזר מחקר	אוניברסיטת חיפה	מערכות מידע
20	מר שחר פרטיג	חוקר	הפקולטה לניהול, אוניברסיטת חיפה	קידום בריאות
21	מר תמיר גדות	עוזר מחקר	אוניברסיטת חיפה	
22	גב' הילה אסתרין	עוזרת מחקר	החוג לגאוגרפיה ופיתוח סביבתי, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב	אפידמיולוגיה סביבתית וממ"ג

2.1 סטודנטים המועסקים במודולים המחקריים

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
גרינברג, נילי	תחלואת אסתמה בקרב המתגייסים	דוקטורט	פרופ' פורטנוב, פרופ' כראל
סווצ'קינה, אלינה	Spatial Identification of Potential Environmental Hazards Associated with Adverse Health Outcomes: A Systematic Areal Search Approach	דוקטורט	פרופ' פורטנוב
פרטיג, שחר	Individual Risk Factors for Lung Cancer and Non-Hodgkin's Lymphoma in areas of higher-incidence rates in the Haifa bay area	דוקטורט	פרופ' פורטנוב, פרופ' כראל
שיפ, הרולד	Application of Monte-Carlo Techniques for Characterization of the Accuracy of the Double Kernel Density (DKD) Estimation Procedure	מ.א. (תזה)	פרופ' פורטנוב, פרופ' רייזר וד"ר דטנר
שטיינברג, עופר	השוואת שיטות סטטיסטיות לניתוח דפוסים מרחביים של תחלואת אסתמה בקרב ילדים באזור חיפה רבתי	מ.א. (תזה)	פרופ' פורטנוב, פרופ' כרכבי
דבראשווילי, שרית	השפעת זיהום האוויר על תחלואת סרטן באזור מפרץ חיפה עם השוואות ארציות	מ.א. (תזה)	פרופ' פורטנוב, ד"ר ליטל קינן-בוקר וד"ר מרינה זוסמן

מודול מחקרי (תת-נושא) מס': 1

הקשר בין היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה לזיהום האוויר

תקופת דיווח: מרץ 2015-פברואר 2016

1. פרוטוקול המחקר

פרופ' בוריס א. פורטנוב (אונ' חיפה)	חוקר ראשי
פרופ' בן רייזר (החוג לסטטיסטיקה, אונ' חיפה), ד"ר ליטל קינן-בוקר (מרכז לבקרת המחלות ואונ' חיפה), ד"ר ברברה סילברמן (רשום סרטן לאומי), ד"ר איתי דטנר (החוג לסטטיסטיקה, אונ' חיפה), מר זלמן קאופמן (המרכז הלאומי לבקרת מחלות), ד"ר מרינה זוסמן (אונ' חיפה) וגב' נטליה ריבניקובה (אונ' חיפה).	שמות חוקרים נוספים ומקומות תעסוקתם
סרטן ריאה וסרטן לימפומה שאינה הודג'קין (NHL: Non-Hodgkin Lymphoma).	סוגי התחלואה שבניתוח
מפרץ חיפה: כל המקרים החדשים אשר התגלו בשנת 2012: <ul style="list-style-type: none"> ○ מקובצים לפי אזורים גיאוגרפיים סטטיסטיים (אג"ס); ○ מחושבים לפי Standardized Incidence ratios (SIRs); ○ מחושבים לפי צפיפות ליחידת שטח בעזרת שיטת "צפיפות קרנל כפול" (DKD: Double Kernel Density). תל אביב וחדרה: סה"כ מקרים חדשים ברמת העיר, מתוקננות לגיל ומין.	רזולוציה מרחבית
נשים וגברים בחלוקה לשתי קבוצות גיל: <ul style="list-style-type: none"> • מתחת לגיל 65 • מעל גיל 65 	קבוצות גיל ומין
היארעות סרטן בשנת 2012	מסגרת זמן
2015	השגת נתונים
הסרטן של כ-10 שנים. (PM, NO _x ו-SO ₂), בהתחשב בתקופת החביון להתפתחות	קישור לזיהום אוויר

פרוטוקול המחקר – המשך –

נתונים גיאוגרפיים וסוציו-דמוגרפיים	<ul style="list-style-type: none"> • אזורים גיאוגרפיים סטטיסטיים קטנים (אג"סים) ומאפייניהם החברתיים-כלכליים (צפיפות האוכלוסייה, מצב סוציו-דמוגרפי ואחוז המועסקים בענפי תעסוקה שונים). • אומדן המעשנים כאחוז ממספר התושבים באג"ס (המודל נערך בהתייחס למרכיבים סוציו-דמוגרפיים ובהתייחס לשיעורי העישון בקבוצות סוציו-דמוגרפיות של האוכלוסייה). • גובה טופוגרפי (גובה מעל פני הים, כאומדן לסטטוס כלכלי של הפרט). • קרבה לכבישים ולאזורי התעשייה במרכזיים; • משתנים גיאוגרפיים נוספים ע"פ מערכת המידע הגיאוגרפית (ממ"ג).
ניתוח	<ul style="list-style-type: none"> • השוואה של שיעורי תחלואה בין אזור מפרץ חיפה לבין תל-אביב וחדרה ברמת העיר, מתוקנן לגיל, לאום ומין, לכל סוג סרטן בנפרד. • מיפוי הפיזור הגאוגרפי של מקרי הסרטן באזור מפרץ חיפה, לפי סוג סרטן, גיל ומין, בשיטת "צפיפות קרנל כפולה" (DKD) - מתוקננת לצפיפות האוכלוסייה הכללית, וגם בשיטת Standardized Incidence Rates (SIRs). • ניתוח רב-משתני של חוזק הקשר בין רמת זיהום האוויר וגורמי סיכון אחרים לבין היארעות סרטן (מודלים נפרדים לסרטן ריאה וסרטן NHL).
דיווח	דו"ח התקדמות – חצי-שנתי; דו"ח מדעי – שנתי.

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1 רכישת\קבלת נתונים בתקופת הדיווח

סוגי נתונים	מקור הנתונים	מטרת השימוש	פירוט
שכבת בניינים עם נתוני נפח וסוג השימוש בהם (שכבת "בנט"ל")	מרכז למיפוי ישראל (מפ"י)	שימוש כשכבת רקע למיפוי של היארעות סרטן ולחישוב של צפיפות האוכלוסייה הכללית	http://mapi.gov.il/
שכבת "ארנונה" (צפיפות משקי בית ליחידת שטח)	למ"ס	תיקון של צפיפות חולי סרטן ביחס לצפיפות אוכלוסייה כללית באזור	חישוב על פי הזמנה מיוחדת לצרכי המחקר
נתוני היארעות סרטן לפי גיל, מין וסוג המחלה	המרכז הישראלי הלאומי לבקרת מחלות, האגף הלאומי לרישום הסרטן	מיפוי היארעות סרטן וניתוח סטטיסטי ביחס לרמת זיהום אוויר באזור	שיעורי סרטן מתוקננים לגיל לפי מין ולאום וצפיפות DKD של מקרי סרטן באזור המפרץ (לפי סוג הסרטן)

פירוט	מטרת השימוש	מקור הנתונים	סוגי נתונים
http://www.cbs.gov.il/	תיקון צפיפות חולי סרטן ביחס לצפיפות אוכלוסייה כללית באזור	למ"ס	שכבות אזוריים סטטיסטיים קטנים (אג"ס) עם נתוני צפיפות אוכלוסייה, הרכב גילאים, מצב חברתי-כלכלי ואחוז המועסקים בענפי תעסוקה שונים

2.2. הכנת פרסומים מדעיים

נושא	חוקרים אחראיים	סטטוס
מאמר מתודולוגי בנושא: Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets	פרופ' פורטנוב, ד"ר זוסמן וד"ר ברויטמן	מבוסס על נתונים שאינם קשורים לפרויקט. פורסם ב-2016 בכתב עת: <i>Letters in Spatial and Resource Sciences</i>
מאמר מתודולוגי בנושא: Using Double Kernel Density Approach for the Analysis of Cancer Morbidity in a Large Metropolitan Area	פרופ' פורטנוב, ד"ר זוסמן, ד"ר קינן-בוקר, ד"ר סילברמן, ד"ר זלמן קאופמן וגב' דווראשווילי	בהכנה
מאמר מתודולוגי בנושא: Spatial Identification of Potential Health Hazards: A Systematic Areal Search Approach	גב' אלינה סווצ'קינה, פרופ' פורטנוב, ד"ר מרינה זוסמן וגב' נטליה ריבניקובה	בהכנה

2.3. הצגת הנושאים הקשורים לפרויקט בכנסים לאומיים ובינלאומיים

תאריך ומקום	נושא	חוקרים אחראיים
כנס 25-28, ERSA לאוגוסט 2015, ליסבון, פורטוגל	מושב כנס מיוחד: Urban Environment and Human Health: Novel Investigation and Monitoring Approaches	פרופ' פורטנוב (ראש המושב) וד"ר זוסמן
כנס 2015-NARSC, 10-14 לנובמבר, 2015	Using Double Kernel Density Smoothing for Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets	פרופ' פורטנוב וד"ר זוסמן

2.4. הסטודנטים המועסקים במודול המחקרי

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
אלינה סווצ'קינה	Spatial Identification of Potential Environmental Hazards Associated with Adverse Health Outcomes: A Systematic Areal Search Approach	דוקטורט	פרופ' פורטנוב
שרית דברשווילי	השפעת זיהום האוויר על תחלואת סרטן באזור מפרץ חיפה עם השוואות ארציות	מ.א. (תזה)	פרופ' פורטנוב, ד"ר ליטל קינן-בוקר וד"ר מרינה זוסמן
הרולד שיפ	Application of Monte-Carlo Techniques for Characterization of the Accuracy of the Double Kernel Density (DKD) Estimation Procedure	מ.א. (תזה)	פרופ' פורטנוב, פרופ' רייזר וד"ר דטנר

3. ניתוח ותוצאות

3.1. ניתוח נתונים

סוג הניתוח	מטרתו
השוואת שיעורי תחלואה בסרטן בין אזור מפרץ חיפה לבין שיעורי התחלואה בתל-אביב ובחדרה (תל אביב וחדרה ברמת העיר)	ניתוח קיימות (או אי-קיימות) של עודף תחלואה בסרטן בין מטרופולין חיפה לבין המטרופוליטניים האחרים שבניתוח.
מיפוי הפיזור הגיאוגרפי של מקרי הסרטן באזור מפרץ חיפה, לפי סוג סרטן, וקבוצות גיל ומין, בשיטת Standardized Incidence Rates (SIRs)	איתורם של אג"ס באזור מפרץ חיפה בהם ריכוז החולים בסרטן הינו גבוה מהממוצע.
מיפוי הפיזור הגיאוגרפי של מקרי הסרטן באזור מפרץ חיפה לפי סוג סרטן, גיל ומין, באמצעות Double Kernel Density (DKD).	איתור מוקדים באזור מפרץ חיפה בהם תחלואת הסרטן גבוהה מהממוצע.
ניתוח רב-משתני לקשר בין רמת זיהום האוויר וגורמי סיכון אחרים לבין היארעות סרטן בשנת 2012 (מודלים נפרדים לפי גיל, מין וסוג סרטן (סרטן ריאה ו-NHL))	ניתוח התרומה היחסית של זיהום האוויר ושל גורמי סיכון אחרים לתחלואה בסרטן ריאה ו-NHL באזור המפרץ.

3.2. תוצאות

3.2.1. שיעורי סרטן מתוקננים לגיל ומין בשנת 2012: נתונים כלליים להשוואה בין אזור

מפרץ חיפה לבין תל-אביב וחדרה.

תוצאות הניתוח של שיעורי סרטן מתוקננים לגיל ומין בשנת 2012 (נתונים כלליים) מדווחים **בנספח 1-א**. מהטבלה עולה כי שיעורי סרטן הריאה ו-NHL באזור מפרץ חיפה (Standardized Incident Rates - SIRs) גבוהים יותר מהממוצע הארצי, אך דומים (בסרטן ריאה אפילו נמוכים יותר) לשיעורי הסרטן באזורים מטרופוליטניים אחרים שבניתוח – כגון תל-אביב וחדרה.

3.2.2. שיעורי סרטן ריאה ו-NHL באזורים שונים (אג"ס) של מפרץ חיפה ב-2012
(אזורים עם 2 מקרי סרטן לפחות)

כפי שניתן לראות ב**נספח 1-ב**, רק באזורים סטטיסטיים בודדים נמצאו יותר ממקרה סרטן אחד בשנת-2012. בשל כך אין אפשרות לנתח את התחלואה דרך שימוש באגסי"ם. המשך הניתוח התבצע בשיטת DKD.

3.2.3. שימוש בשיטת Double Kernel Density (DKD) לניתוח תחלואה בסרטן ב-2012

עקרונות שיטת DKD מפורטות במספר מאמרים של צוות המחקר¹ ומסוכמות ב**נספח 1-ל**. השיטה מאפשרת לנרמל את צפיפות החולים ביחס לצפיפות האוכלוסייה הכללית. בעבר הוכח כי שיטה זו רגישה יותר לניתוח ההשפעות של גורמים סביבתיים על תחלואה, לעומת השיטות האזוריות הנפוצות בשימוש במחקרים אפידמיולוגיים מסורתיים (Zusman et al 2012).

"צפיפויות קרנל רגילות" (ללא נירמול לגודל האוכלוסייה) של התחלואה בסרטן בשנת 2012 מסוכמות ב**נספח 1-ג**. מהנתונים עולה צפיפות חריגה של סרטן במוקדים הבאים: מרכז הכרמל, שכונת הדר והקריות. אין ליחס חשיבות-יתר למוקדים אלה מאחר שמדדי "צפיפות קרנל רגילה" אינם לוקחים בחשבון את צפיפות האוכלוסייה הכללית בה נרשמו אירועי הסרטן.

צפיפות האוכלוסייה הכללית באזור המפרץ מופיעה ב**נספח 1-ד** (מאגר "בנט"ל" ומאגר "ארנונה", בהם נעשה שימוש במחקר). נתונים אלה מהווים את הבסיס לחישובי "הקרנל הכפול" (DKD).

צפיפות התחלואה המתוקנת לאוכלוסייה הכללית (DKD) מופיעה ב**נספחים 1-ה עד 1-י** (כלל החולים; תחלואה עד גיל 65 לפי מגדר).

¹Portnov B.A., Dubnov J. and M. Barchana. Studying the Association between Air-Pollution and Lung Cancer Incidence in a Large Metropolitan Area Using a Kernel Density Function, *Socio-Economic Planning Sciences*, 2009, 43: 141–150 (doi:10.1016/j.seps.2008.09.001); Kloog, I, Haim, A. and B.A. Portnov, Using Kernel Density Function as an Urban Analysis Tool: Investigating the Association between Nightlight Exposure and the Incidence of Breast Cancer in Haifa, Israel, *Computers, Environment and Urban Systems*, 2009, 33: 55–63; Zusman M., Dubnov J, Barchana M., and B.A. Portnov, Residential Proximity to Petroleum Storage Tanks and Associated Cancer Risks: Double Kernel Density Approach vs. Zonal Estimates, *Science of the Total Environment*, 441, 2012, 265–276; Portnov B.A. and M. Zusman, Spatial Data Analysis Using Kernel Density Tools, *Encyclopedia of Business Analytics and Optimization*, 1st Edition, Ed. J. Wang, IGI Global Publishers, Hershey, Pennsylvania, 2014, Vol. V; Zusman M., Broitman D. and Portnov B.A. Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets, *Letters in Spatial and Resource Sciences*, 2016 (in press).

בנספח 1-ה ניתן לראות כי ישנם שני אזורים בהם ריכוז חולי סרטן הריאה גבוהים במיוחד (עד פי-5 מהממוצע הארצי):

- קריית חיים, קריית מוצקין וקריית ביאליק;
- הדר התחתון ורכס הכרמל.

המצב דומה גם מבחינת סרטן NHL, ראה **נספח 1-ו**. ניתן לראות מספר מוקדים עם ריכוז גבוה במיוחד של מקרי סרטן (עד פי-5 מהממוצע הארצי):

- קריית חיים, קריית מוצקין וקריית ביאליק;
- מרכז הכרמל והדר;
- דרום-מערב חיפה;
- ודרום-מזרח קריית טבעון.

המצב דומה גם בקרב האוכלוסיות הצעירות (נשים וגברים עד גיל 65; ראה **נספחים 1-ז עד 1-י**). לאוכלוסיות אלה מוקדים דומים של תחלואה מוגברת כגון:

- מרכז הכרמל;
- דרום-מזרח קריית טבעון;
- חלק מהקריית הסמוכות לאזורי תעשייה.

בנוסף לכך, בוצע ניתוח לאיתור "נקודות חמות" מובהקות סטטיסטית באמצעות שיטת GiZScore בתוכנת ArcGIS. ניתוח זה נעשה עם ביצוע תיקון "בונפרוני" (ראה **נספח 1-כ**).

3.2.4. ניתוח רב-משתנים

בכדי לנתח את הקשר בין רמת זיהום האוויר בשנת 2003 וגורמי סיכון אחרים, לבין היארעות סרטן בשנת 2012, נבנו מודלים נפרדים על-פי קבוצות גיל שונות, מין וסוג סרטן – סרטן ריאה וסרטן NHL. הניתוח כלל רגרסיה רבת-משתנים, בה המשתנים התלויים היו מדדי DKD של סרטן-ריאה וסרטן-NHL. המשתנים הבלתי-תלויים (המשתנים המסבירים) מפורטים ב**נספח 1-מ**.

בשלב הראשון, הוכנסו לניתוח רק משתנים עם מולטי-קולינאריות נמוכה ($VIF < 3$). המודלים הטובים ביותר (עם משתנים של קירבה לתעשיות פטרוכימיות ו-NOx) מופיעים

בנספח 1-נ.

בכדי לקבוע את התרומה היחסית של גורמי סיכון שונים בשלב השני של הניתוח, המשתנים המסבירים הוכנסו למודל כארבע קבוצות נפרדות, אחת אחרי השנייה (כמפורט ב**נספח 1-מ**):

- קבוצה ראשונה: משתני הרקע ומיקום (קבוצה 1);
- קבוצה שנייה: משתנים של ענפי תעסוקה באג"ס (קבוצה 2);

- קבוצה שלישית: נתונים הקשורים לזיהום אוויר (קבוצה 3);
- קבוצה רביעית ואחרונה: נתונים לגבי קירבה ל-5 האתרים המרכזיים של התעשייה באזור (קבוצה 4).

תרומתה היחסית של קבוצת הגורמים הוערכה באמצעות רגרסיית STEPWISE, לפי שינוי בטיב התאמה (R^2 CHANGE).

הרגרסיות הנ"ל מדווחות ב**נספח 1-נ** (A, B, C) ותרומתן של כל אחת מהקבוצות להסבר של השונות התחלואה, מסוכמות ב**נספח 1-ס**.

בתהליך המידול התייחסנו לסוגיות סטטיסטיות שונות, הכוללות נורמליות, מולטי-קולינאריות וקשר מרחבי. כמו כן נעשה שימוש במודלים מסוג "DEPENDENCY SPATIAL" שתוצאותיהם דומות למדי למודלים מסוג OLS והם אינם מופיעים בדו"ח זה.

נספח 1-ז מדווח את תוצאות מבחן רגישות מדדי סרטן ריאה וסרטן NHL לשינויים אפשריים במשתנים סביבתיים נבחרים.

3.3. מסקנות

על פי נתוני המחקר, שיעורי סרטן הריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה בשנת 2012 היו גבוהים יותר מהממוצע הארצי, אך גם דומים למדי לשיעורי הסרטן באזורים המטרופוליטניים האחרים שבניתוח – תל-אביב וחדרה.

עם זאת, קיימים מקומות באזור בהם ריכוזי התחלואה בסרטן ריאה וסרטן NHL גבוהים במיוחד. האזורים האלה כוללים את:

- חלק מהקריות הסמוכות לאזורי תעשייה;
- הדר התחתון ורכס הכרמל;
- דרום-מערב קריית טבעון.

על פי הערכתנו, תרומתם היחסית של הקרבה לתעשייה ושל זיהום האוויר הנמדד לתחלואת סרטן ריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה מהווה כ-20%-22% (תלוי בסוג הסרטן).

3.4. מגבלות

- מחקר זה הינו מחקר אפידמיולוגי-סביבתי. ככזה, תוצאות המחקר אינן מהוות הוכחה לסיבתיות.
- תוצאות המחקר המדווחות בדו"ח זה מבוססות על שימוש בכלי גאו-סטטיסטי הנקרא "קרנל-כפול". השימוש בכלי זה מאפשר:
 - א. לקבל אומדנים לצפיפות מרחבית של האוכלוסייה הכללית ושל חולים. חשוב להדגיש כי למרות שכלי זה משמש בספרות, לא ברור מהן תכונותיו הסטטיסטיות ובפרט, כיצד לחשב סטיות-תקן ורווחי-סמך (נקודתיים ומרחביים) על מנת לבצע הסקה סטטיסטית. המשמעות היא שכל פרשנות על בסיס כלי זה צריכה להיעשות במשנה זהירות וככלל, עדיף להסיק מסקנות על בסיס מספר שנים של נתונים ולא רק שנה אחת.
 - ב. לבנות מודלים של רגרסיה רב משתנית למציאת קשר בין גורמים שונים להיארעות התחלואה. במודלים אלו, המשתנה המוסבר הוא ההערכה שהתקבלה מה"קרנל-הכפול" וחלק מהמשתנים המסבירים הקשורים לזיהום האוויר גם הם התקבלו משיטות החלקה, או שהם חשופים לשגיאות מדידה. בפרט, התכונות הסטטיסטיות של הרגרסיה איתה עבדנו במחקר זה אינן ידועות: לא ברור מהן התכונות הסטטיסטיות של המבחנים הסטטיסטיים המבוצעים על בסיס המודלים, וכן לא ברור מהי חסינות מודל הרגרסיה המבוסס על "קרנל-כפול" להטיות ולשגיאות מדידה.
- ההגבלות שצוינו בסעיפים א ו-ב נחקרות כחלק מפרויקט זה.
- עודף תחלואה בסרטן ריאה ובסרטן קשרי הלימפה NHL – נצפה במספר אזורים ברחבי הארץ ולכן רצוי שסקרים דומים יתבצעו גם באזורים המטרופוליטניים האחרים אשר יסייעו במציאת "נקודות חמות" (hotspots) נוספות של תחלואה בסרטן. ה"נקודות החמות" מבוססות על ההערכות המתקבלות מכלי ה"קרנל-כפול" ולכן גם כאן כדאי לנהוג במשנה זהירות כאשר מפרשים את התוצאות ומסיקים מסקנות.
- במקרה של התפתחות סרטן, פרק הזמן הסביר של החשיפה הקודמת לתחלואה הינו מספר שנים (השפעות טמפורליות). לכן, מחקר זה לקח בחשבון תקופת חביון של תחלואה ביחס למספר גורמים (כגון: עישון וזיהום אוויר, בהם התייחסנו לתקופת חביון של כ-10 שנים). עם זאת, יש להניח שקיימות השפעות טמפורליות של גורמים נוספים הקשורים לסרטן, שלא נבחנו במחקר זה.
- הערכת החשיפה במחקר מתבססת על נתוני כתובת המגורים של החולה בעת האבחנה. להערכתנו, בכ-10% מהמקרים היה שינוי כתובת במהלך 4-5 שנים

אחרונות. לכן חשוב בעתיד, לקשור את מאגר המידע של רישום הסרטן הלאומי למאגר המידע של רישום האוכלוסין הכללי, ולסנן מהניתוח חולים ששינו את כתובת מגוריהם לאחרונה (4-5 שנים לפני האבחנה).

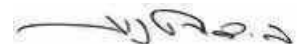
- עישון הוא גורם סיכון מוכר וידוע לשני סוגי הסרטן שנבדקו. תיקנון לעישון התבצע במחקר על בסיס מודל ברמה אקולוגית (**נספחים 1-ע\1-פ**). לכן, בבדיקת התרומה היחסית של העישון לתחלואה האחוזים נמוכים באופן יחסי.
- התיקנון לגורמי סיכון אישיים רלוונטיים אחרים מתבצע גם הוא על בסיס אקולוגי-אזורי או שאינו מתקיים כלל בשל חוסר בנתונים אישיים. בשל כך, במחקרים עתידיים יש לבצע סקרים אינדיבידואליים ב"נקודות החמות" (hotspots), בהן התגלתה תחלואה מוגברת.

חוקר אחראי:

שם, תואר: פרופ' בוריס א. פורטנוב

תאריך: 26/03/2016

חתימה:



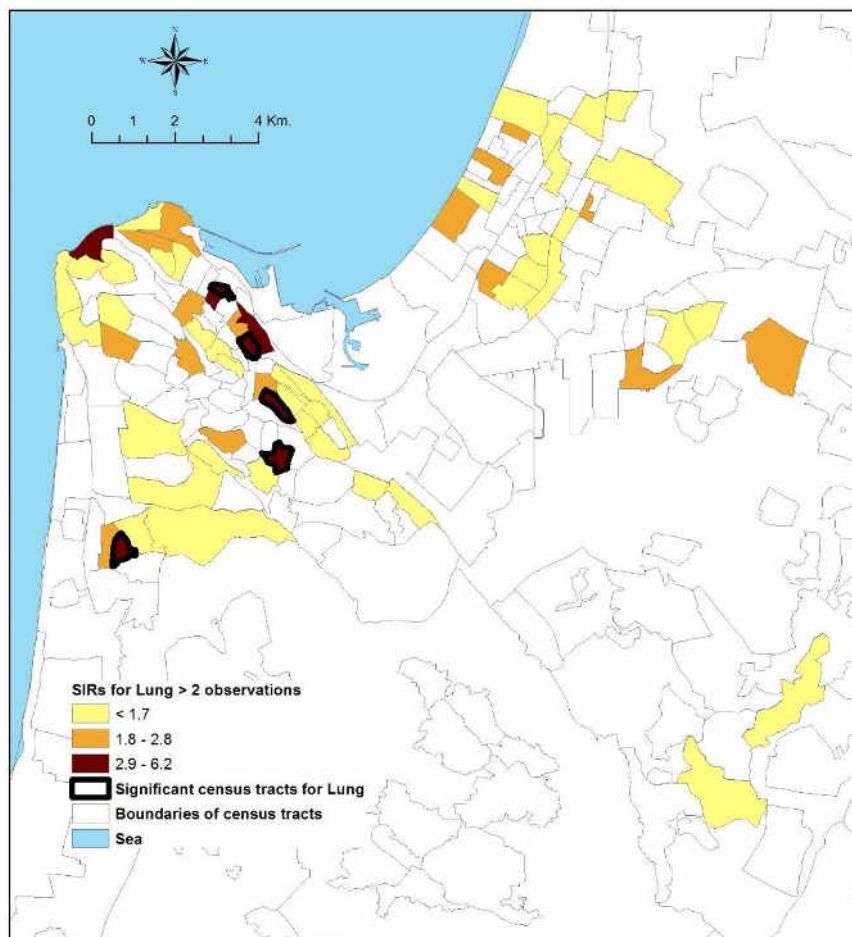
4. רשימת הנספחים

מס'	כותרת
א-1	שיעורי סרטן ריאה ו-NHL מתוקננים לגיל ומין באזור מפרץ חיפה בשנת 2012, בהשוואה לתל-אביב וחדרה (נתונים כלליים).
ב-1	שיעורי סרטן ריאה ו-NHL (Standardized Incident Rates - SIRs) על-פי אזורים גיאוגרפיים סטטיסטיים (אג"ס) של מפרץ חיפה ב-2012 (אג"ס עם 2 מקרי סרטן לפחות).
ג-1	"צפיפות קרנל רגילה" של תחלואה בסרטן, התחלואה ב-2012.
ד-1	צפיפות אוכלוסייה כללית.
ה-1	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן ריאה (כלל האוכלוסייה).
ו-1	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן NHL (כלל האוכלוסייה).
ז-1	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן ריאה (גברים עד גיל 65).
ח-1	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן NHL (גברים עד גיל 65).
ט-1	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן ריאה (נשים עד גיל 65).
י-1	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן NHL (נשים עד גיל 65).
כ-1	"נקודות חמות" מובהקות סטטיסטית (GiZScore) עם תקנון בונפרוני.
ל-1	עקרונות של שיטת ניתוח "צפיפות קרנל כפולה" (DKD).
מ-1	הגורמים המסבירים בחלוקה על-פי קבוצות, כפי שהוכנסו למודלים רבי-המשתנים לתחלואה בסרטן ריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה.
נ-1 (A, B, C)	מודלים רבי-משתנים לתרומה היחסית של הגורמים המסבירים לתחלואה בסרטן ריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה.
ס-1	הערכת התרומה היחסית של הגורמים המסבירים לתחלואה בסרטן (ריאה ו-NHL) באזור המחקר.
ע-1	הערכת אחוז המעשנים באג"ס בשנת 2003.
פ-1	מפת הערכת אחוז המעשנים באג"ס בשנת 2003.
צ-1	מבחן רגישות למדדי סרטן ריאה וסרטן NHL לשינויים אפשריים במשתנים סביבתיים נבחרים.
ק-1	הבהרות לדוח השנתי

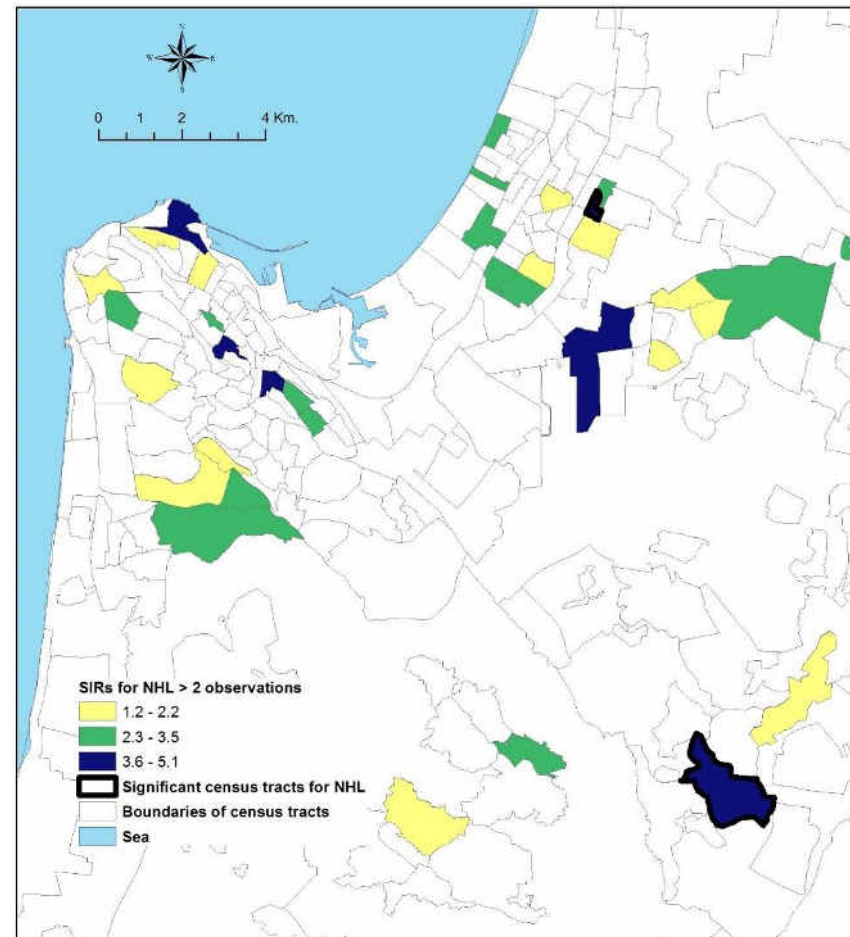
נספח 1-א: שיעורי סרטן ריאה ו-NHL מתוקננים לגיל ומין באזור מפרץ חיפה בשנת 2012, בהשוואה לתל-אביב וחדרה (נתונים כלליים).

All Cases Rates Per 100,000				
Region	Lung		NHL	
	Crude	Age & sex-adjusted*	Crude	Age & sex-adjusted*
Haifa sub-district	43.1	29.2	34.92	19.2
Tel-Aviv	49.8	38.3	19.53	13.6
Hadera	40.8	36.2	35.59	23.4
Israel		28.5		16.6
*adjusted for Israel population in 2012				

נספח 1-ב: שיעורי סרטן ריאה ו-NHL (Standardized Incident Rates - SIRs) על-פי אזורים גיאוגרפיים סטטיסטיים (אג"ס) של מפרץ חיפה ב-2012 (אג"ס עם 2 מקרי סרטן לפחות).

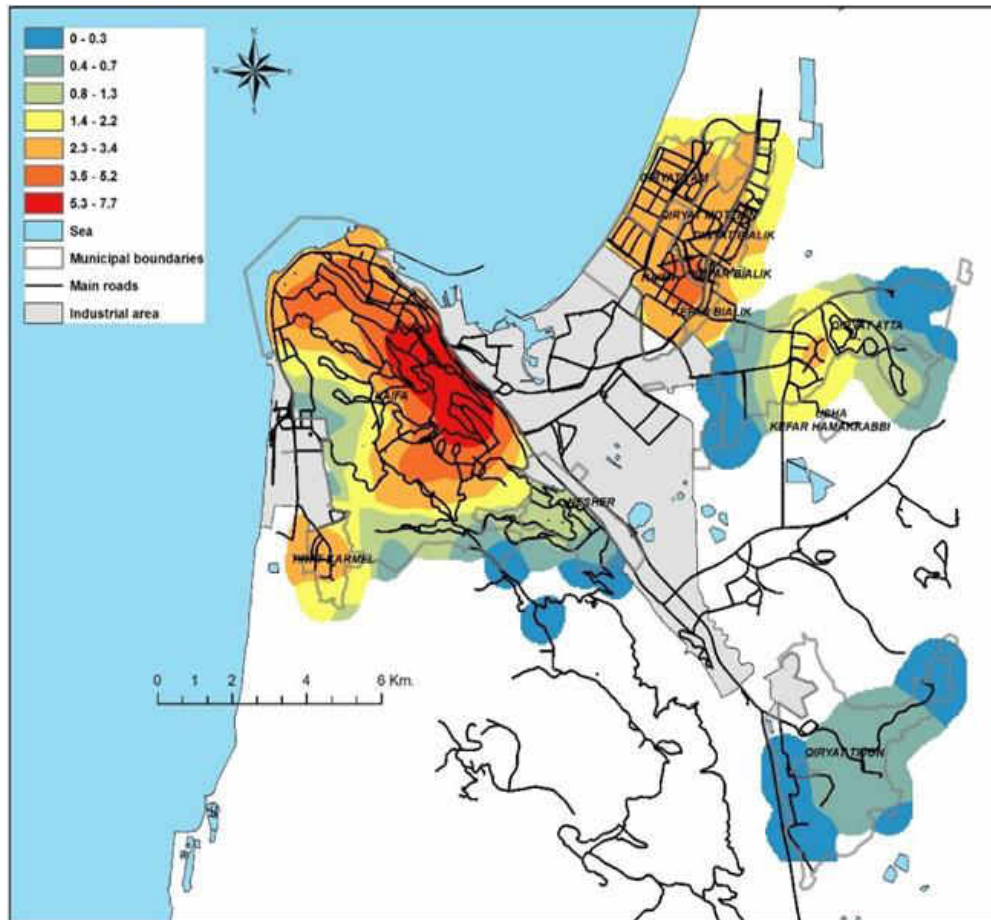


סרטן ריאה

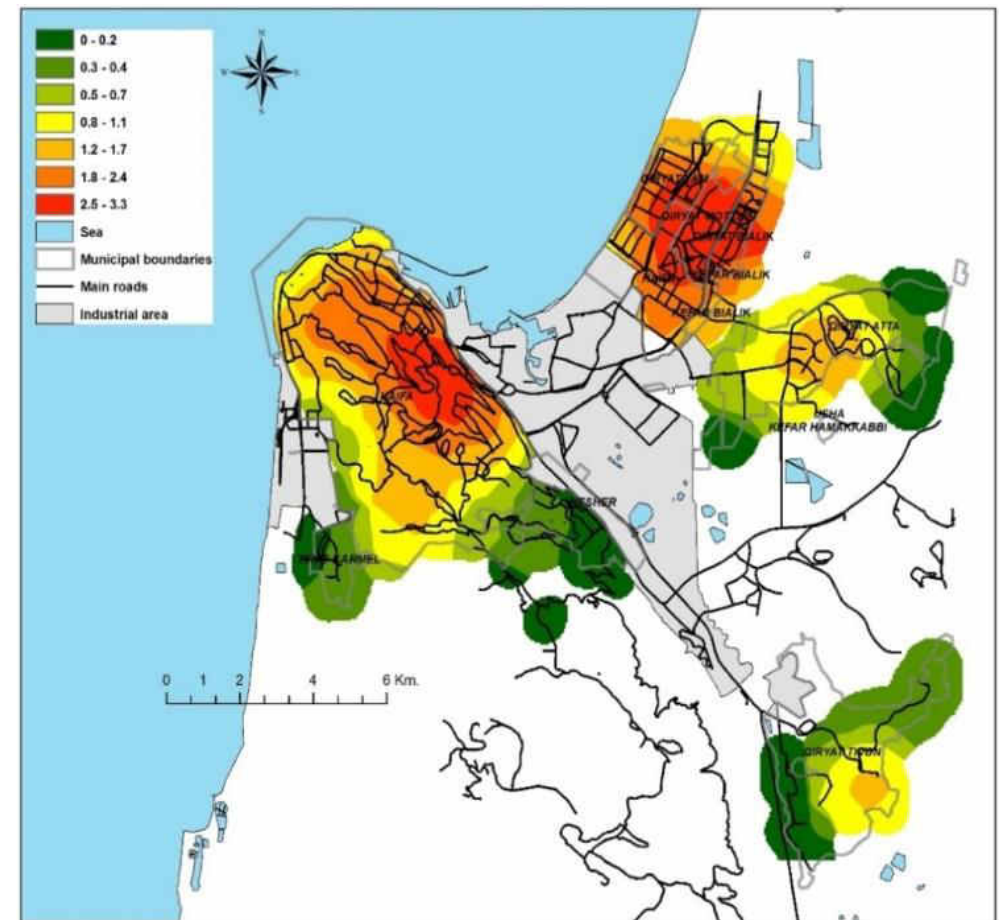


NHL

נספח 1-ג: מדדי קרנל רגילים של התחלואה בסרטן בשנת 2012 (ללא נירמול לצפיפות אוכלוסייה כללית).

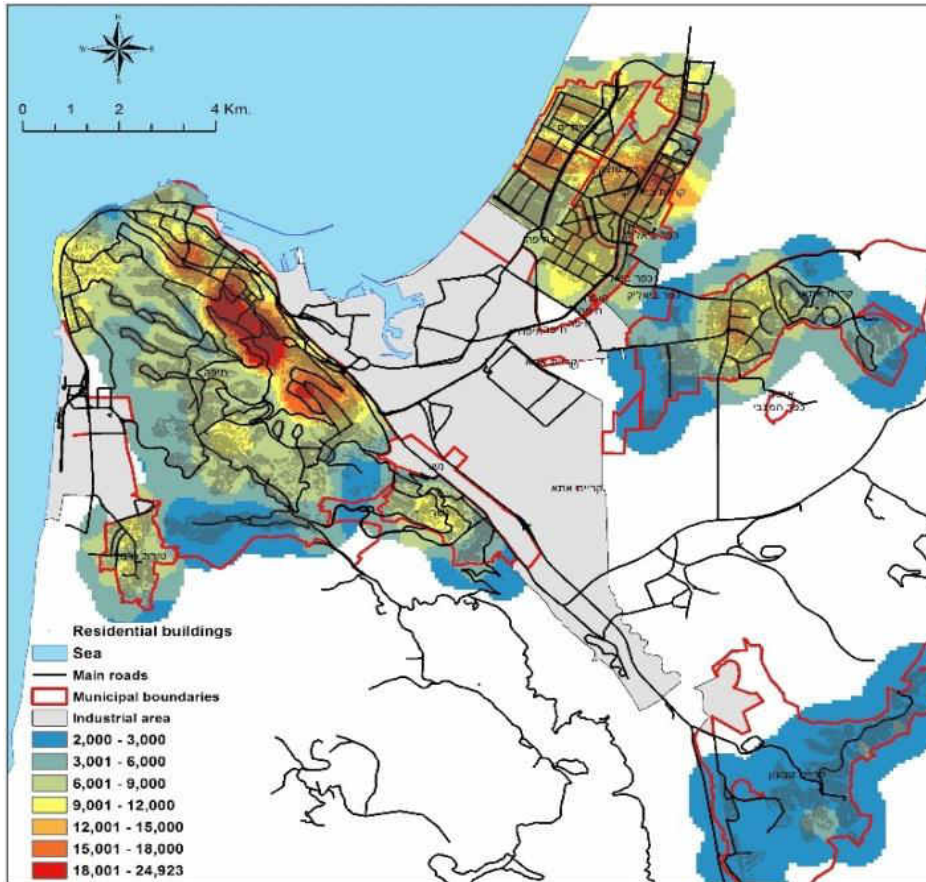


סרטן ריאה

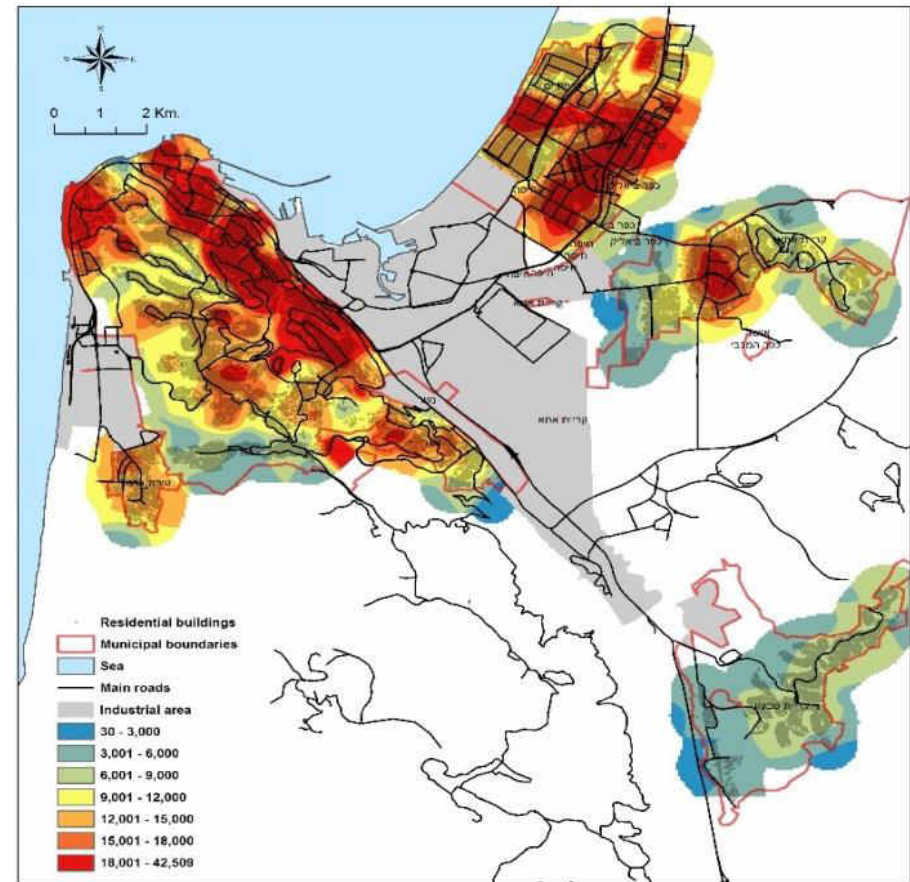


NHL

נספח 1-ד: צפיפות אוכלוסייה כללית לפי המאגרים "בנט"ל" ו"ארנונה".

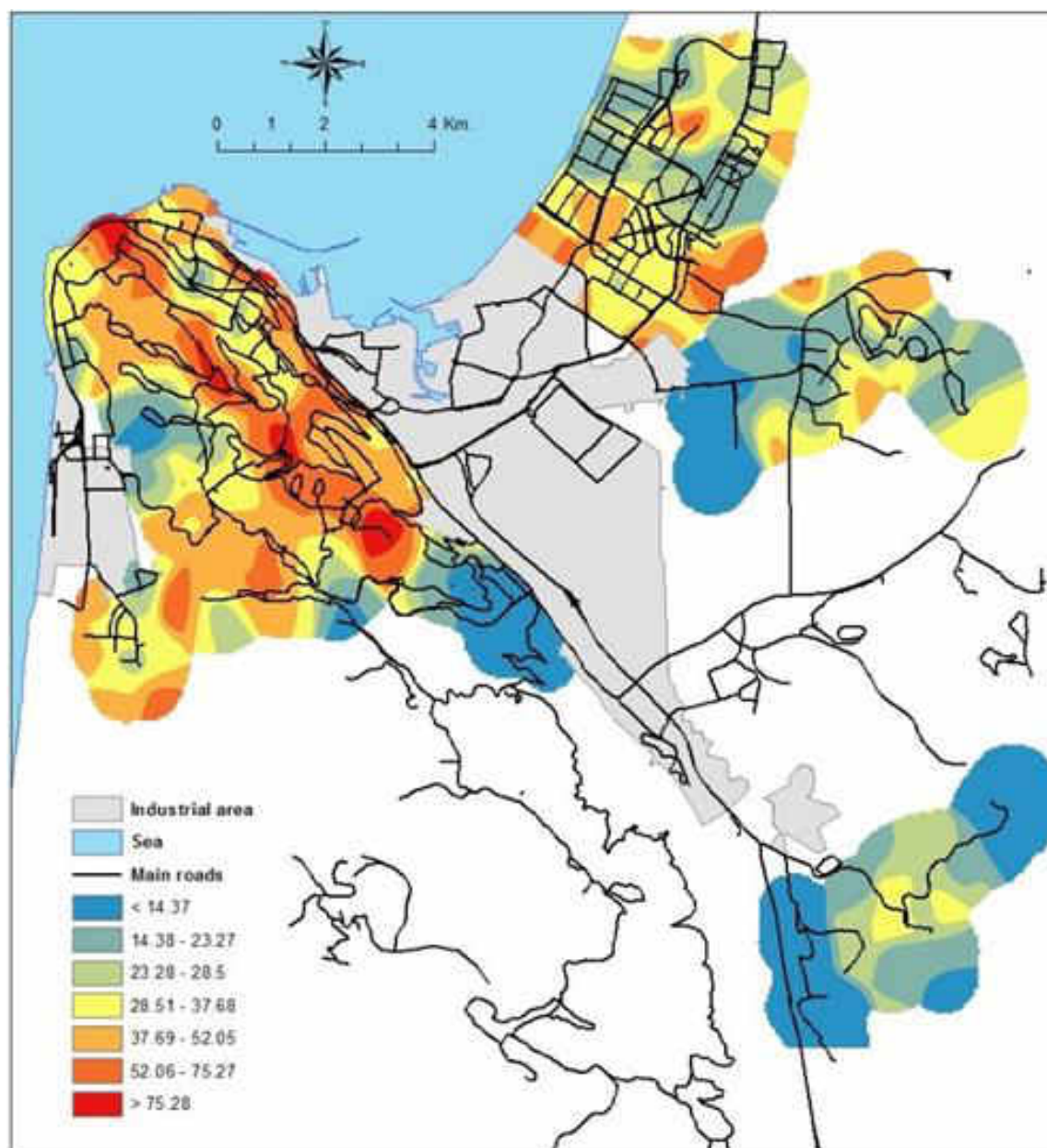


מאגר ארנונה

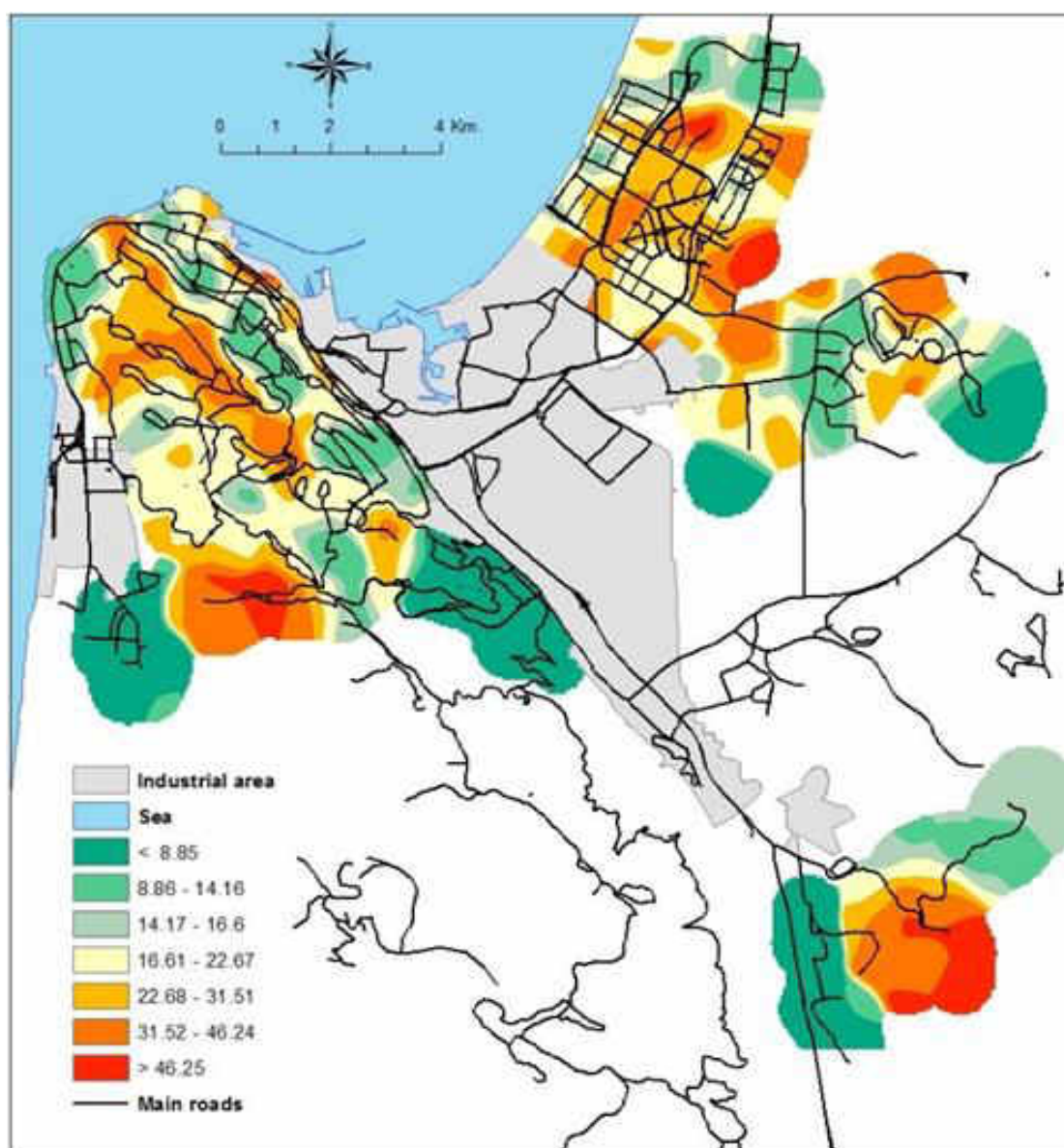


מאגר בנט"ל

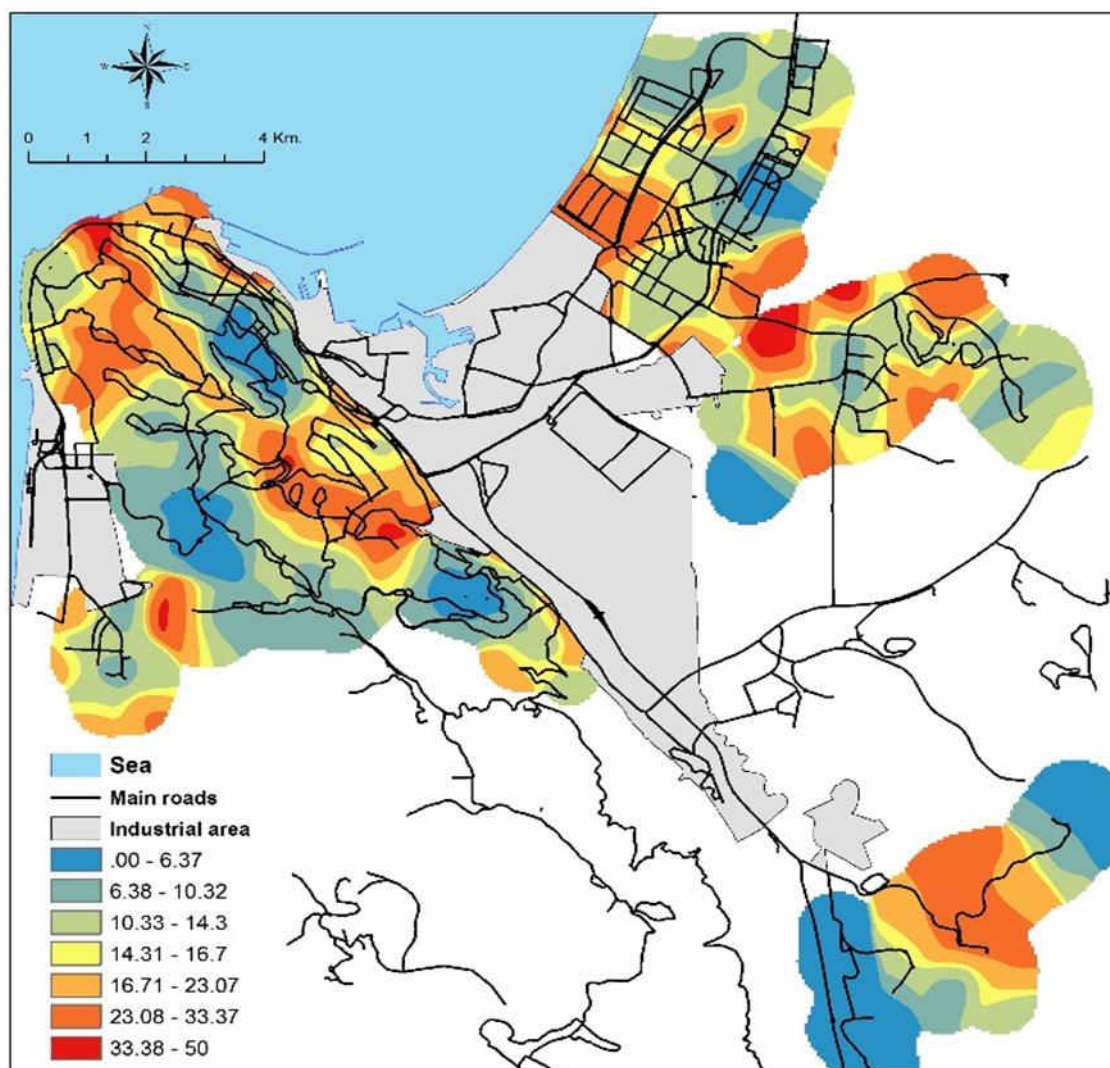
נספח 1-ה: " צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטון ריאה (כלל האוכלוסייה).



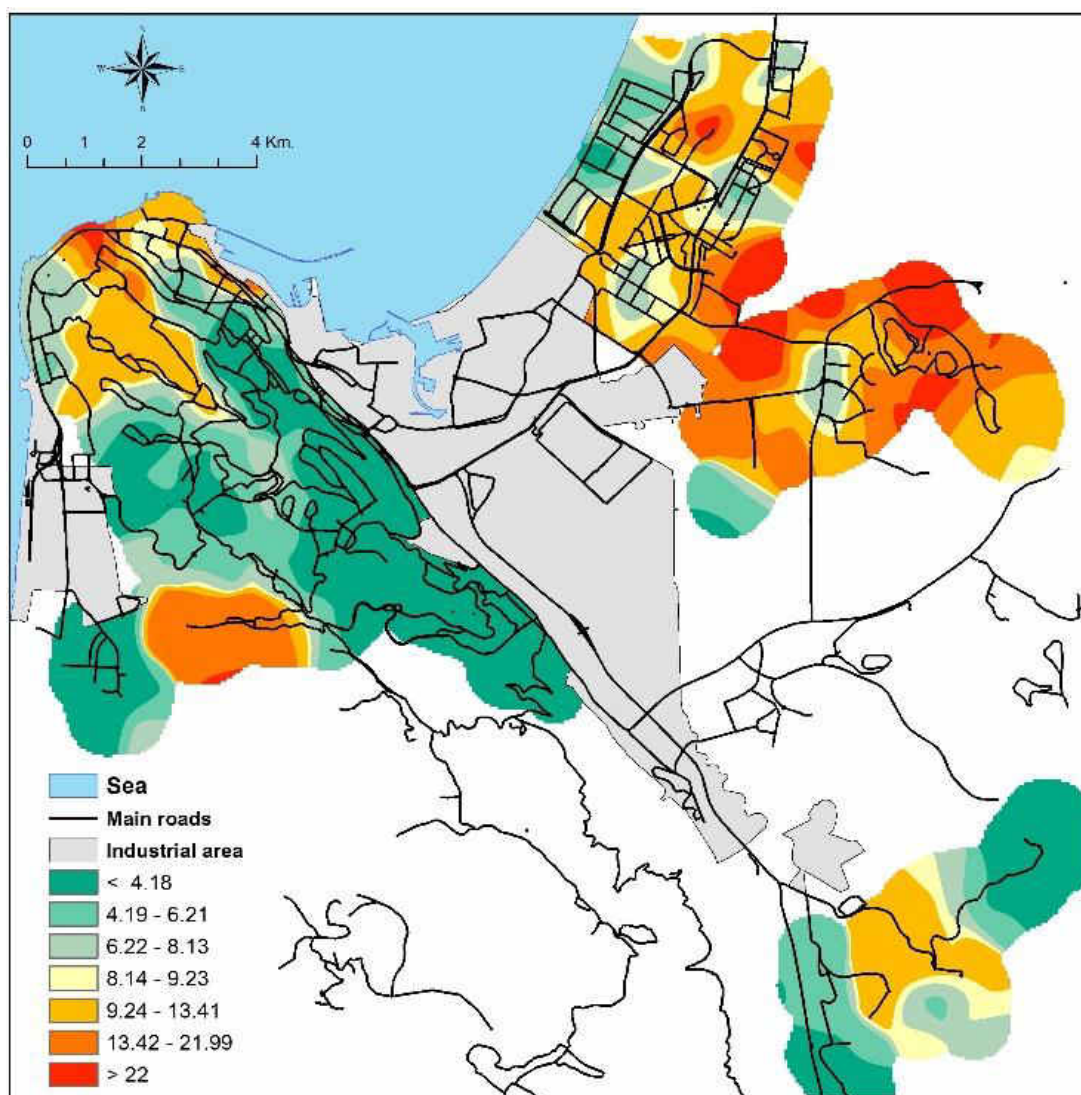
נספח 1-1: " צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן NHL (כלל האוכלוסייה).



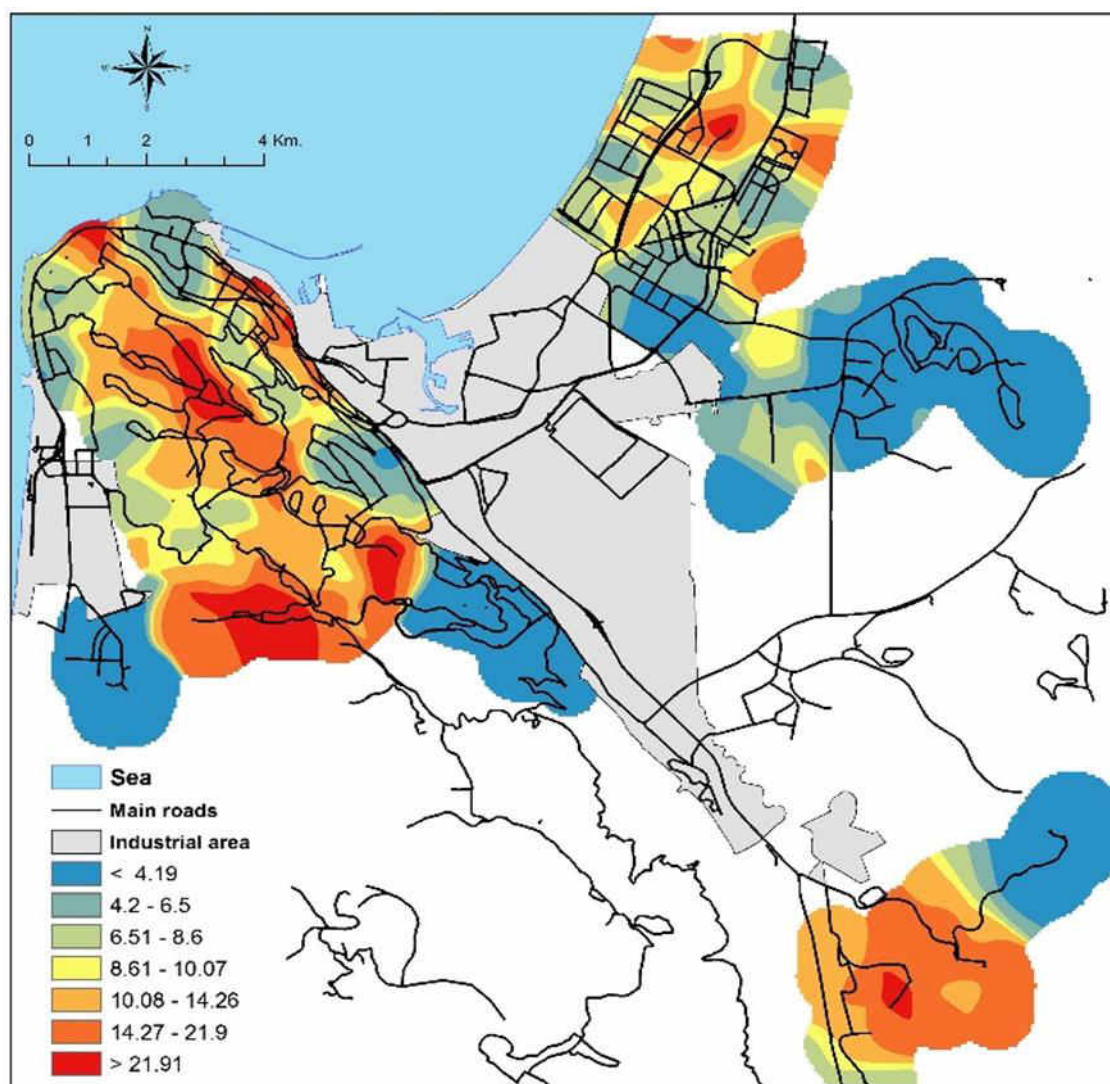
נספח 1-ז: " צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן ריאה בקרב גברים עד גיל 65.



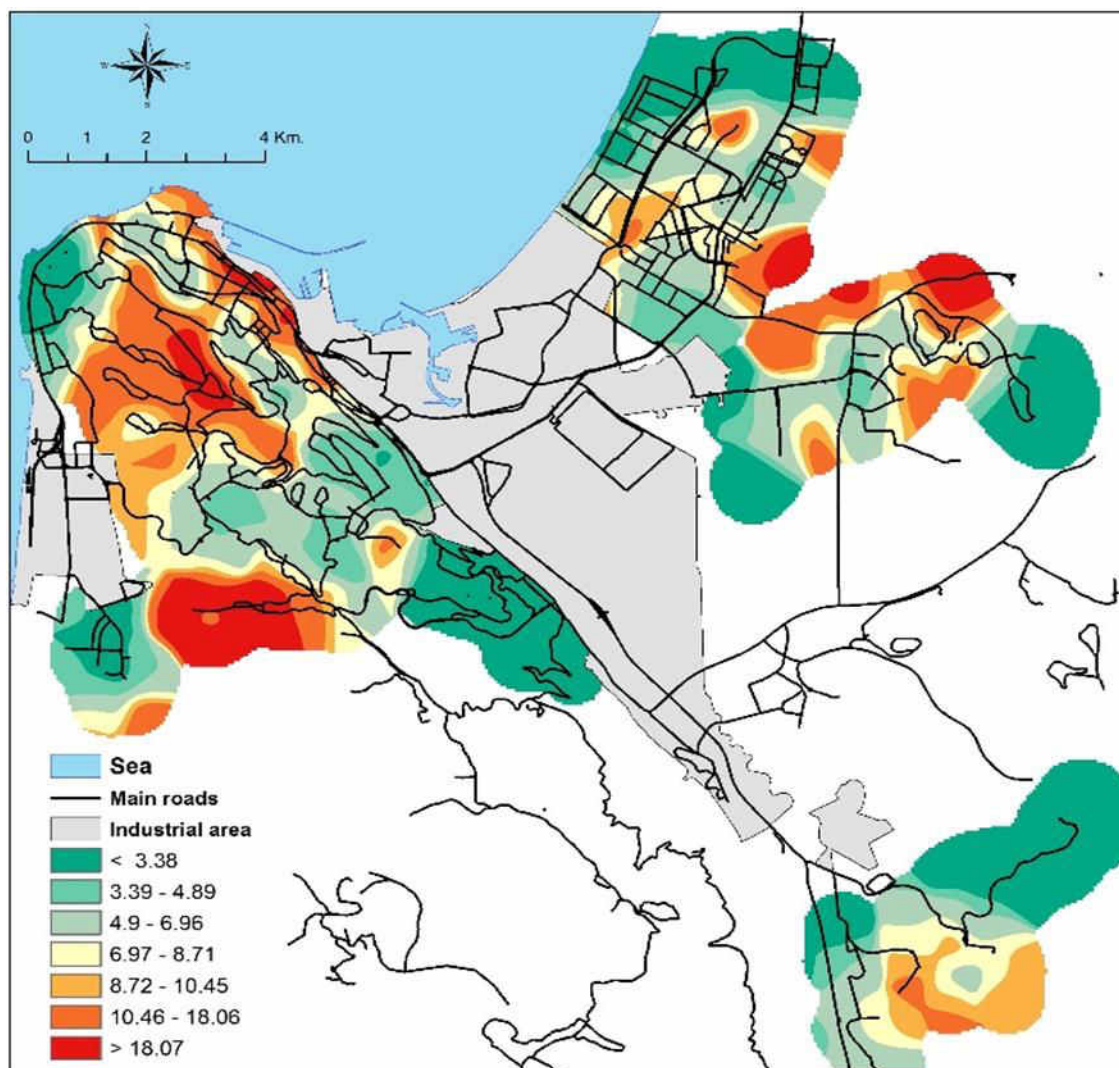
נספח 1-ח: " צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן NHL (בקרוב גברים עד גיל 65).



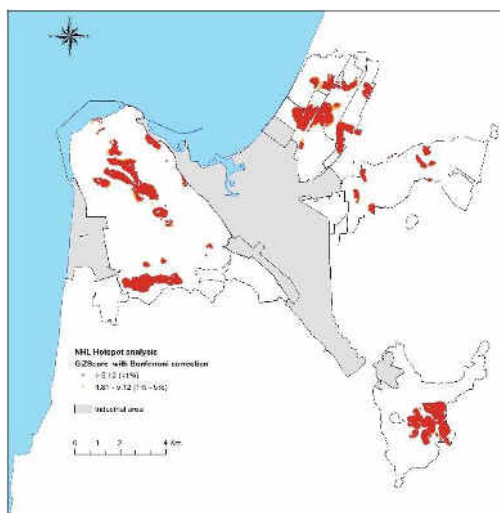
נספח 1-ט: " צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן ריאה בקרב נשים עד גיל 65.



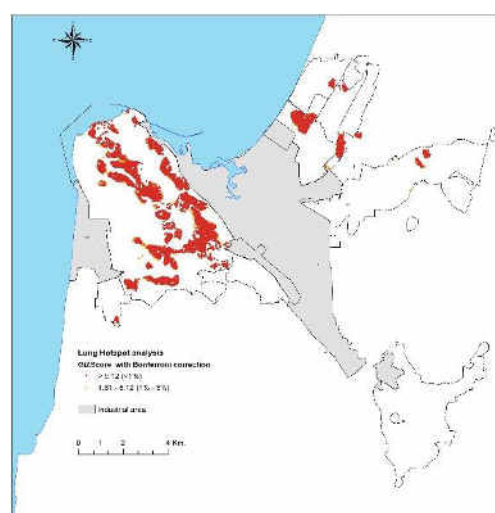
נספח 1-י: "צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של סרטן NHL בקרב נשים עד גיל 65.



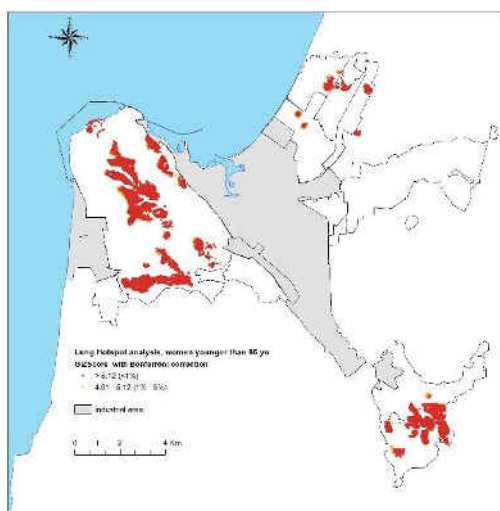
נספח 1-כ: "נקודות חמות" מובהקות סטטיסטית (GiZScore) עם תקנון "בונפרוני".



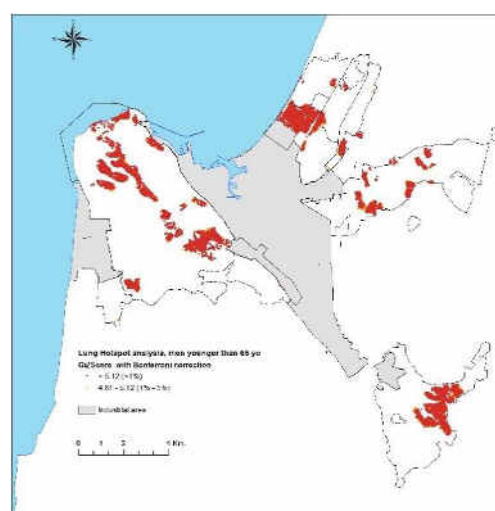
כלל חולי סרטן NHL



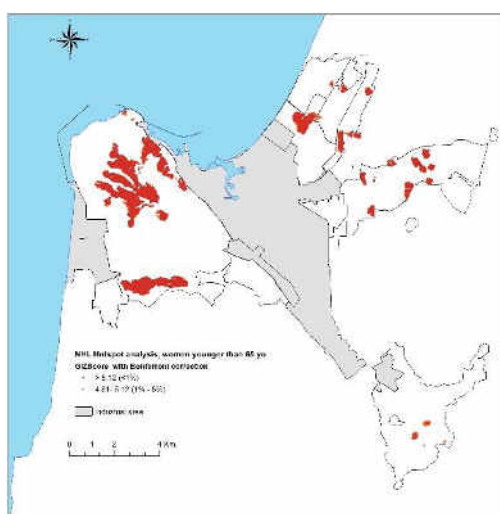
כלל חולי סרטן ריאה



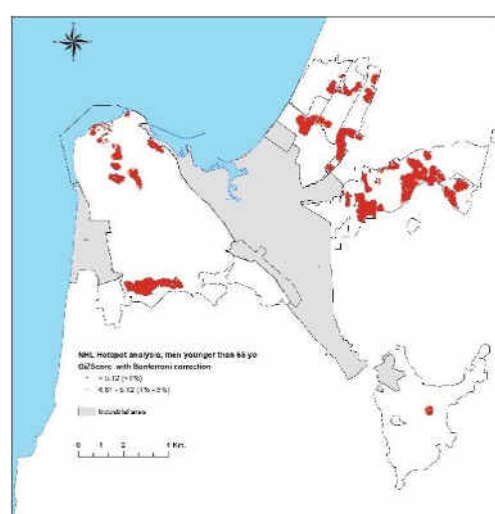
סרטן ריאה, נשים מתחת לגיל 65



סרטן ריאה, גברים מתחת לגיל 65



סרטן NHL, נשים מתחת לגיל 65



סרטן NHL, גברים מתחת לגיל 65

נספח 1-ל: עקרונות של שיטת ניתוח "צפיפות קרנל כפולה" (DKD).

The method description is based on: Portnov B. A. and M. Zusman, Spatial Data Analysis Using Kernel Density Tools, *Encyclopedia of Business Analytics and Optimization*, 1st Edition, Ed. J. Wang, IGI Global Publishers, Hershey, Pennsylvania, 2014.

Introduction

Density analysis uses empirically recorded observations of some phenomenon or event (such as home locations of business customers, crime spots or locations of past forest fires) and transforms these observations into continuous surfaces of "event density." Such surfaces show where the events of interest are concentrated geographically, thus helping to analyze their underlying patterns (Silverman, 1986; ESRI, 2012).

The main advantage of density analysis, compared to other popular methods of spatial smoothing (such as, spline, inverse distance weighted (IDW) method or *kriging*) is that it can be used for a study of a spatial phenomenon that has no recorded attributes, except for geographic location (Portnov, Dubnov, & Barchana, 2009).

In this appendix, we discuss the basic features of the density analysis method, focusing, in particular, on the Double Kernel Density (DKD) approach.

Density analysis in empirical studies

In many business and research applications, there is a need to investigate the spatial distribution of some events of interests, in order to identify their geographic "hotspots" and to develop policy remedies, if required (see Table 1).

Thus, for example, in their study of the association between air pollution and lung cancer in the City of Haifa, Israel, Portnov et al. (2009), used the density method for a multivariate analysis of environmental and socio-demographic factors affecting lung cancer risk. In the studies two analytical methods – calculation of age-standardized rates (ASRs) for small census areas and density analysis – were compared. While AS comparison across small census areas detected no significant association between air pollution and lung cancer risk, density analysis helped to identify a significant association between lung cancer incidence and SO₂ pollution. The authors of the study demonstrated that density tools can be especially useful for the analysis of data that have only X,Y coordinates, such as, e.g., residential locations of lung cancer patients.

In another recent study by Gonzalez-Olabarria, Brotons, Gritten, Tudela, & Teres (2012), density analysis was used for the identification of regions in Spain with a recurrent history of forest fires. With the help of KD tools, the researchers compared the causes of ignitions and occurrence of hotspots. The analysis demonstrated that ignitions in the region of Catalonia were not random, thus helping to concentrate future firefighting efforts on specific "hotspots" of an elevated ignition risk.

TABLE 1: Examples of density analysis use in different scientific fields and applications

Scientific field	Research application
Criminology	Forecasting locations of future criminal and terrorist events (Porter, & Reich, 2012)
	Mapping the addresses of recorded crime events for the identification of crime spots (Wolff, & Asche, 2009)
Environmental sciences	Estimating the conditional probabilities of the rainfall (Sharma, 2000)
	Identification of regions with recurrent forest fires (Gonzalez-Olabarria et al., 2012)
	Forecasting wind power potential (Taylor, & Jeon, 2012)
Epidemiology and public health studies	Identifying the association between disease density and environmental risk factors (Kloog, Haim, & Portnov, 2009; Portnov et al., 2009; Zusman, Dubnov, Barchana, & Portnov, 2012)
	Analysis of the distribution of alcohol outlets in residential neighborhoods (Carlos, Shi, Sargent, Tanski, & Berke, 2010)
Marketing	Analysis of the service area of a restaurant (Donthu, 1991)
	Modeling the patterns of customer density aimed at locating prospective new customers (Sliwinski, 2002)
Transportation	Density analysis of recorded traffic accidents for understanding their spatial patterns (Anderson, 2009; Xie, & Yan, 2008)
	Space-time analysis of traffic trajectories of passenger ships and tankers (Demšar, & Virrantaus, 2010).

Density analysis has been also widely used in criminology. Thus, Porter, & Reich (2012) used KD estimations to forecast the locations of future criminal and terrorist events. The researchers based their analysis on a temporally weighted KD model, used to predict how much influence past events may have on predicting future event locations. The analysis showed that forecasting quality tends to vary by the type of crime and relatively little by time-series length.

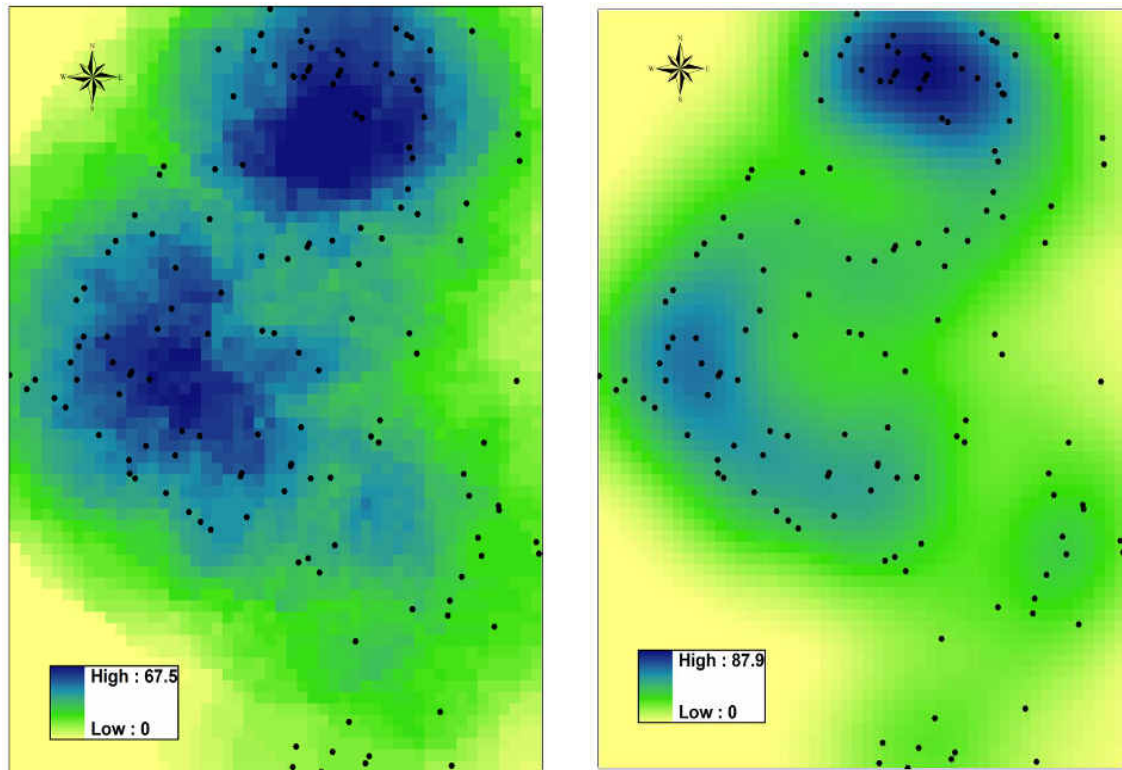
Types of density estimates

There are two basic approaches to calculating density surfaces – *linear averaging* and *kernel density (KD)*. In both methods, the areal density of geographically referenced features (or events) is calculated for a neighborhood of a raster cell (pixel), which "net" covers the entire area of interest. By way of this estimation, density is calculated as the number of features or events located in each cell's predefined proximity range, per unit of area (that is, per m² or km² or any other areal measure). To this end, a circle is drawn around each raster cell, using some predefined search radius (see the subsection on the "KD calculation", for more detail). The number of features (or events), which fall inside the circle, are then summed up, and the total number of events is divided by the circle's area (Gatrell, Bailey, Diggle, & Rowlingson, 1996; Silverman, 1986). KD estimates are calculated similarly, but according to this method, points, lying near the center of a given raster cell, are weighted more heavily than

those lying near its edge (McCoy & Johnston, 2001).

Figure 1 helps to illustrate differences between maps produced by two different density methods - linear averaging (Fig.1A) and KD method (Fig.1B). In both cases, the same geographic distribution of input points (events) is used, with these points being marked by tiny black dots on the maps. In particular, as Figure 1 shows, the calculated density surface, estimated using the linear averaging (Fig. 1A), appears to be coarser and more dispersed than the surface obtained using KD estimates (Fig. 1B).

FIGURE 1: Density estimation using linear averaging (left) and kernel density (KD) smoothing (right)



KD calculation

The KD calculation procedure is relatively simple; it is based on a non-linear kernel function, λ_τ estimated as follows:

$$\hat{\lambda}_\tau(s) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{\tau^2} k\left(\frac{(s-s_i)}{\tau}\right) \quad (1)$$

Where s is point for which KD is calculated; s_1, \dots, s_n are the vector locations of the n observed point events around point s ; $k(\cdot)$ represents the kernel weighting function, and $\tau > 0$, is the bandwidth parameter, with the value of τ chosen so as to provide the required degree of smoothing in the estimate (Gatrell et al., 1996; Silverman, 1986).

Figure 2 shows graphically how a KD function is calculated around each point s on the raster grid. Distances to each observed event, s_i that lies within the area of

influence (controlled by τ), are measured and contribute to the intensity estimate at s , according to how close they are to s (Gatrell et al., 1996).

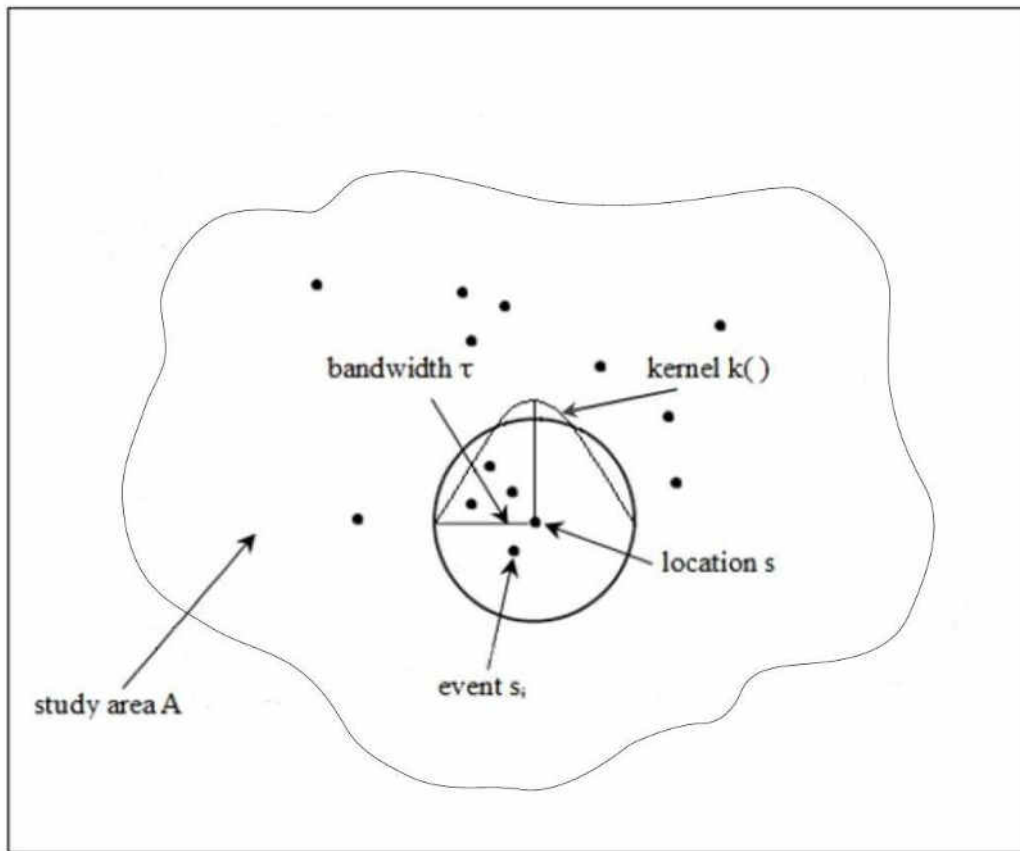
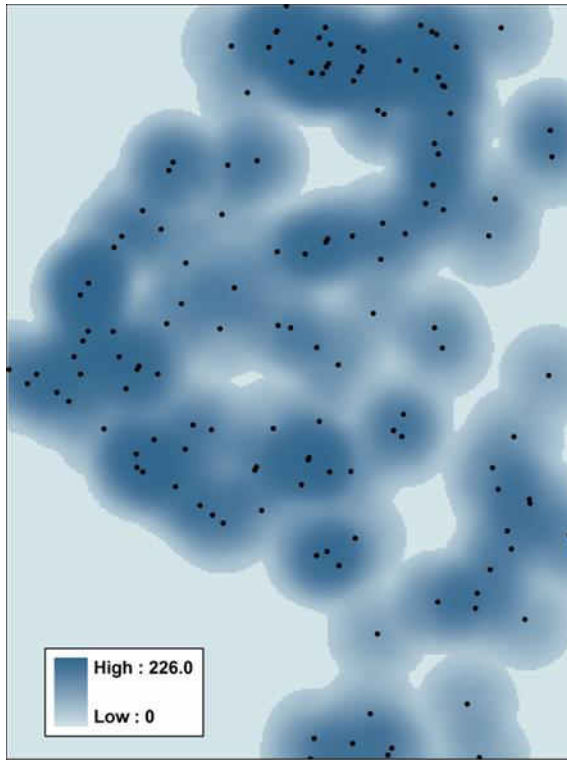
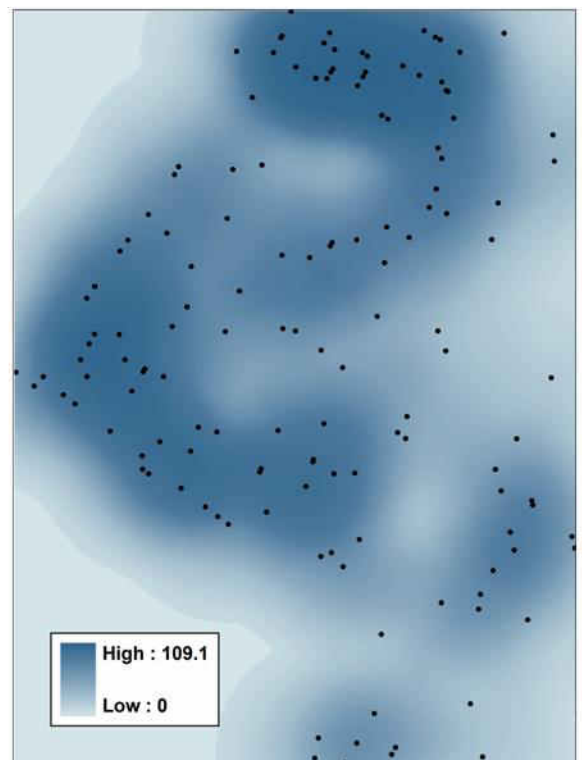


FIGURE 2: KD estimation of a point pattern (after Gatrell et al., 1996).

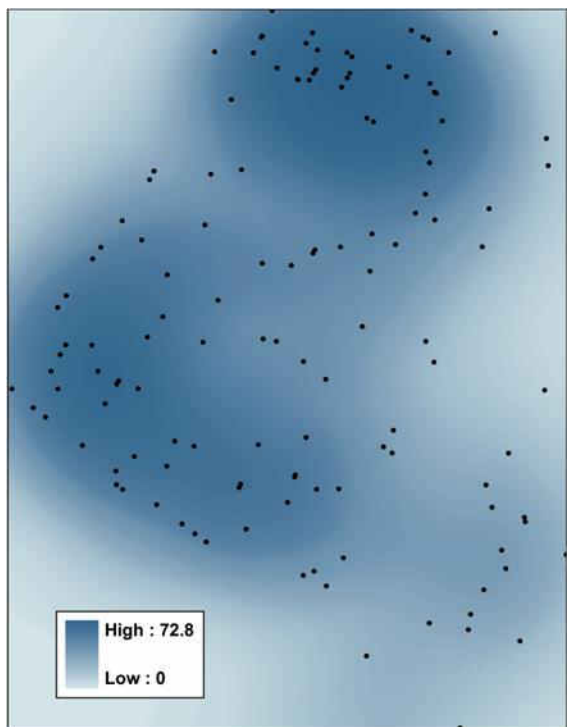
Because the number of event points considered to be neighbors of location s depends on the search radius (bandwidth or τ), the resulting KD estimate depends heavily on its choice. In particular, the size of the bandwidth chosen for KD estimation determines the degree of smoothing produced. If the search radius is larger, there is more smoothing, while smaller values of the radius produce increasingly 'spiky' estimate (Gatrell et al., 1996). To illustrate this point, let us examine several KD plots based on the same event distribution, but smoothed using different bandwidths: from 200 m to 1200 m, with a 200-m increment (see Fig. 3).



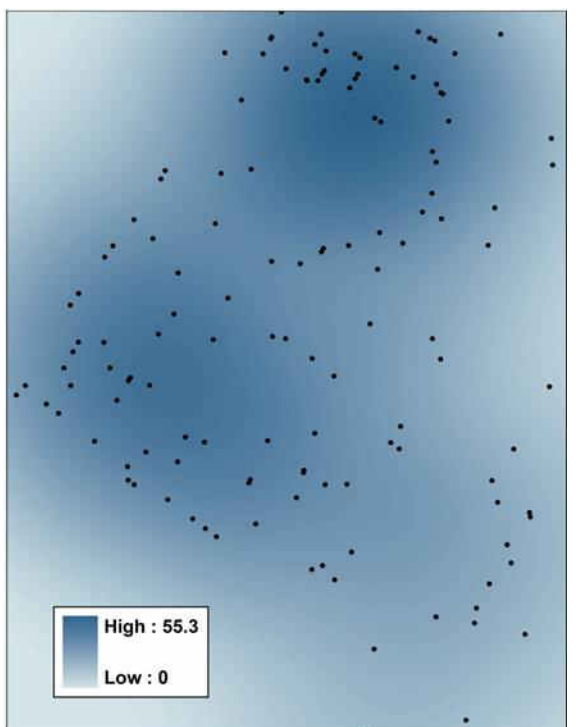
A



B



C



D

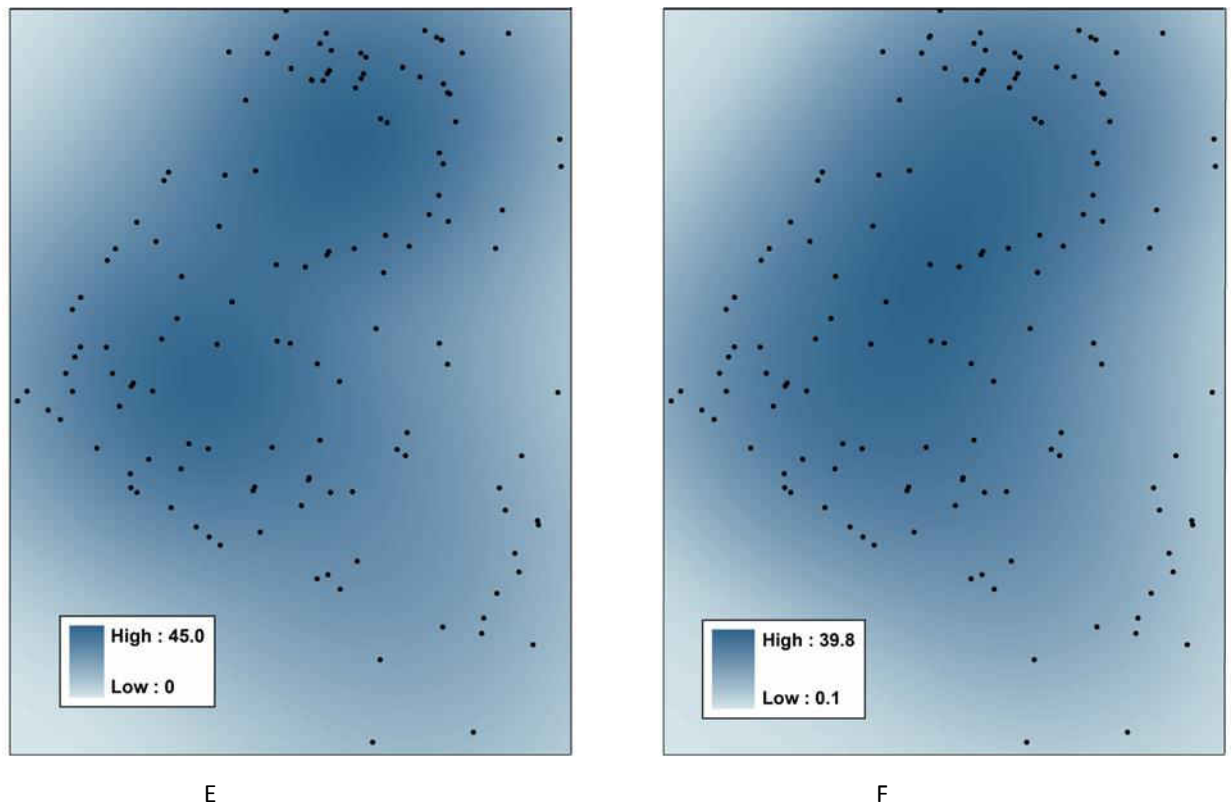


FIGURE 3: Kernel density calculation using different bandwidth settings for the same input data

A – 200-m bandwidth; B – 400-m bandwidth; C – 600-m bandwidth; D – 800-m bandwidth; E – 1000-m bandwidth; F – 1200-m bandwidth

Note: input data are marked by tiny black dots on the diagram.

As Fig. 3 shows, while input points (marked by black dots on the diagrams) remain unchanged, the resulting KD surfaces becomes visually smoother in line with increasing values of the bandwidth, exhibiting less and less localized peaks with each bandwidth increment. Smaller bandwidths thus result in multi-peak, discrete surfaces, which might contain spurious features that are artifacts of the sampling process. In contrast, choosing excessive smoothing, by setting larger bandwidths, may lead to another undesirable outcome: important features of the underlying structure are smoothed away, with a possibility to detect potential density peaks decreasing (Jones, Marron, & Sheather, 1996).

How should the optimal bandwidth be chosen?

There is no consensus among researchers or any straightforward answer to this question. Instead, there are different approaches to choosing the bandwidth for KD calculation, apart from visual examination. However, there are some empirical rules. First, the approach of choosing the bandwidth may be based upon nearest neighbor distances. According to this approach, the bandwidth is calculated based on a predefined number of observations closest to the point of interest, called the "nearest neighbors" (Silverman, 1986). For instance, if the *average distance*, across the entire set of observations for 3 or 4 nearest neighbors, is, for instance, 200 m, the researcher may set the search bandwidth incremental to it, that is, equal to 200m, 400m, etc.

Some researchers look for a particular size of the kernel bandwidth, which would produce better estimates in a multivariate analysis of event densities, calculated using KD functions with different bandwidths (Portnov et al., 2009; Kloog et al., 2009). According to this approach, the researcher tests a number of *radii*, for instance, 200, 300, 400, etc. and then applies each radius separately to the study data. The results are then examined in a multivariate analysis, and the "best performing" radius is chosen, based on regression fits provided by multivariate models (Portnov et al., 2009).

As an alternative, the bandwidth can be set proportional to the physical dimensions of the study area, by setting the bandwidth to, say, $1/30^{\text{th}}$ or $1/50^{\text{th}}$ of its largest dimension, longitudinal or latitudinal, as it is currently implemented in ArcGIS10.x™ software (ESRI, 2012). It should be noted, however, that such an approach is quite arbitrary and somewhat mechanistic and may thus lead to spurious results in the analysis.

In any case, choosing a specific size of bandwidth will always be accompanied by some level of bias ("misreporting of the shape") and a lack of precision ("excessive variance") in the bandwidth distributions. Trying to reduce such as bias by getting the optimal shape may entail more variance, while trying to get more precision in the expected values can result in bigger bias (DiNardo & Tobias, 2001; Jones *et al.*, 1996). The decision about what is more important should thus be taken considering the type of the data, and objectives of the researcher.

Kernel density vs. other techniques of spatial smoothing

There are several interpolation tools which perform tasks similar to KD smoothing. As previously mentioned, these interpolation techniques include spline, Inverse Distance Weighted (IDW) method, radial basis functions, triangulation, and *kriging* (ESRI, 2012). IDW and spline are interpolation methods which use measured values around a point, to predict a parameter's "unknown" value at the subject point. These methods use different averaging schemes, with or without weighting for proximities between neighboring data points (ESRI, 2012; PB, 2009).

Kriging is another interpolation technique which also uses the measured values, to derive a predicted value for an unmeasured location, based on statistical autocorrelation between the observed values at measured points. As compared to IDW and spline techniques, *kriging* calculates predicted values based not only on the evaluated values observed in neighboring locations, but also takes into account the statistical correlation between these points (estimated by taking into account distances between the points). As a result, *kriging* helps to provide, in some cases, more accurate predictions, especially for neighboring observations with similar values of a parameter (*cf. inter alia*, ESRI, 2012; PB, 2009; Putti, 2003).

It should be noted, however, that for producing event surfaces, all these methods (that is, spline, IDW, kriging and other similar methods of spatial interpolation) require a parameter's values, observed in different neighboring locations, that is, the magnitude of the parameter in each point of the geographic distribution (often called,

the "population field"). However, such values may not always be available for the researcher. For instance, sometimes the researcher deals with data which are represented only by their geographic coordinates and have no other information available. For instance, in the case of disease patients, the only information available may be residential locations of disease patients.

A major advantage of the KD technique, compared to other techniques of spatial smoothing, is that it *does not* require the presence of a parameter's value in a given location. Thereby the KD technique makes it possible to generate a continuous surface of event' density by using information on the location of neighboring events, even if individual observations are represented only by their geographic location, that is, by their x, y coordinates, and have no other attributes whatsoever (Carlos et al., 2010; Kloog et al., 2009; Portnov et al., 2009).

Double kernel density (DKD) estimates

The Double Kernel Density (DKD), also known as Relative Kernel Density (RKD) or Normalized Kernel Density (NKD), is produced by normalization of KD surfaces, that is, by dividing a parameter's values observed in data points (or raster cells) by values of another parameter observed at the same locations. Such normalization is performed when there is a need to control the spatial distribution of events of interest, drawn from a general population, by the spatial distribution of that population across the study area. For instance, in health studies sometimes there is a need to calculate the relative risk of a disease by normalizing the number of disease patients in each location by the *total number* of people living there (Portnov et al., 2009). In other words, such normalization is required to assure that the concentration of patients near e.g., a pollution source is not solely due to high population densities around it (Zusman *et al.*, 2012).

DKD normalization also helps to minimize the "edge effect" inherent to KD estimates, that is, the effect which tends to occur because there are fewer neighboring observations near the boundary of the study area and there are no observations outside the boundary (Gatrell et al., 1996). This situation may lead to an "artificial" drop in density values near the study area's boundaries. Since this (or similar) pattern may expected to be found both in the distribution of the event of interest, and in the distribution pattern of the general population, DKD may help to minimize (albeit not eliminate) the underlying source of such a bias, as Figure 4, which compares KD and DKD surfaces estimated for the same set of event points, demonstrates.

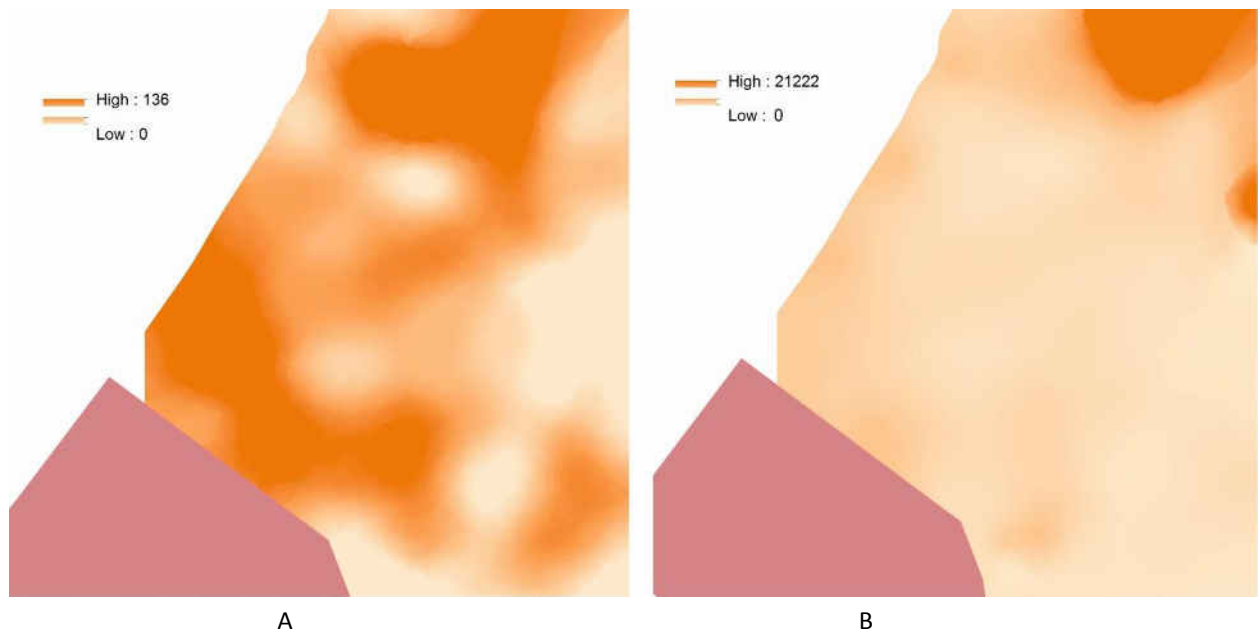


FIGURE 4: Kernel Density and Double Kernel Density estimation of events in study area

(Number of events per 100,000 residents in each location)

A – Kernel Density smoothing; B - Double Kernel Density smoothing

As Fig. 4 shows, differences between the two maps are considerable. While the KD map (Fig. 4A) shows several continuous concentrations of the event of interest, which are spread over the whole study area, the DKD map (Fig. 4B) indicates only two clearly pronounced event peaks, located in the north-east corner of the study area. Another important difference between diagrams can be seen while looking at the boundaries of the images. A values dropping tendency that is observed in KD map, closer to the image boundaries of the image (left diagram), is an “edge effect” which almost inexistent in DKD diagram (right diagram), evidently because the normalized density values near the boundaries are distributed more evenly. Obviously, these are crucial differences which may change the interpretation of research results.

Stages of DKD calculation

According to previous studies on the methodology of DKD analysis (Portnov et al., 2009 and Zusman et al., 2012) The calculation of DKD and its multivariate analysis (whenever required) can be performed in the following several stages. In the first stage, the events of interest (e.g., residential locations of disease patients, or addresses of recorded crime events) are mapped. To this end, such locations are geocoded, that is, street addresses are converted into X and Y coordinates. The mapped points are next transformed into a continuous KD surface using the optimal bandwidth (see the subsection on KD calculation). The transformation results in a raster map featuring the KD of the events of interest. The KD surfaces can be produced using the “Spatial Analyst” tool of the ArcGIS9.x™ software (ESRI, 2012) or any other appropriate geographic information system (GIS) software.

Since KD interpolation is a raster map, possibilities of its further geo-statistical processing and analysis are rather limited. Therefore, for further analysis, such maps

can be transformed into vectorized contours, that is, into continuous lines linking points with identical values of a parameter of interest (ESRI, 2012).

If a researcher wants to analyze whether some exogenous variables influence the density of observed events, there may be a need to use a multivariable statistical analysis, such as e.g., multivariate regression. However, it should be kept in mind that the regression analysis is applied to discrete points and cannot be used on continuous surfaces. Therefore, a KD surface needs to be converted from a raster map (or vectorized contours) into discrete point data. As suggested by Zusman et al., (2012), for this purpose, a number of randomly distributed "reference" points (1000 points or more) should be generated, to cover the whole study area. Such points might be generated using Hawth's Analysis Tool in ArcGIS10.x™ (ESRI, 2012) or any other appropriate geo-statistical software. Fig. 5 features an example of randomly generated "reference" points created for the subsequent use in a multivariate analysis.

After a layer with reference points is generated, the reference points are spatially linked, according to the methodology proposed in Zusman et al. (2012), to KD contours, that is, each reference point gets value from the KD contour closed to it. The calculation can be performed using the "spatial join" tool in ArcGIS10.x™ that links geographic lays (maps) together, based on their spatial location. The KD values of the population distribution, from which the events of interests are drawn, should next be linked to the reference points, in a similar way (that is, by first constructing KD surface of overall population density, converting it into contours and joining the contours with the same set of reference points).

During the next phase of the analysis, DKD values are calculated, by dividing KD values of the event of interest by KD values of the total population, both observed at the corresponding "reference" points. The values obtained thereby can then be used as the dependent variable in a multivariate analysis.

Explanatory factors for multivariable analysis may also be estimated in a similar way. In particular, KD raster maps can be produced for each of such factors in separation, and, then, spatially linked to the same set "reference points" for a subsequent use in a multivariate statistical analysis as predictors (or controls).

References

- Anderson, T.K. (2009). Kernel density estimation and K-means clustering to profile road accident hotspots. *Accident Analysis and Prevention*, 41(3), 359–364.
- Anselin, L., & Rey S. (1991). Properties of tests for spatial dependence in linear regression models. *Geographical Analysis*, 23(2), 112–31.
- Carlos, H., Shi, X., Sargent, J., Tanski, S., & Berke, E.M. (2010). Density estimation and adaptive bandwidths: A primer for public health practitioners. *International Journal of Health Geographies*, 9-39.
- Demšar, U., & Verrantaus, K. (2010). Space-time density of trajectories: Exploring spatio-temporal patterns in movement data. *International Journal of Geographical Information Science*, 24(10), 1527-1542.

- DiNardo, J., & Tobias, J.L. (2001). Nonparametric density and regression estimation. *The Journal of Economic Perspectives*, 15(4), 11-28.
- Donthu, N. (1991). Comparing market areas using kernel density estimation. *Journal of Academy of Marketing Science*, 19(4), 323-332.
- ESRI (Environmental Systems Research Institute). (2012). How kernel density works. Retrieved October 10, 2012, from <http://edndoc.esri.com>
- Gatrell, A.C., Bailey, T.C., Diggle, P.G., & Rowlingson, B.S. (1996). Spatial point pattern analysis and its application in geographical epidemiology. *Transactions of the Institute of British geographers*, 21, 256-274.
- Gonzalez-Olabarria, J.R., Brotons, L., Gritten, D., Tudela, A., & Teres, J.A. (2012). Identifying location and causality of fire ignition hotspots in a Mediterranean region. *International Journal of Wildland Fire*. <http://dx.doi.org/10.1071/WF11039>
- Jones, M.C., Marron, J.S., & Sheather, S.J. (1996). A brief survey of bandwidth selection for density estimation. *Journal of the American Statistical Association*, 91, 401-407.
- Kloog, I., Haim, A., & Portnov B.A. (2009). Using kernel density function as an urban analysis tool: Investigating the association between nightlight exposure and the incidence of breast cancer in Haifa, Israel. *Computers, Environment and Urban Systems*, 33, 55-63.
- McCoy, J., & Johnston, K. (2001). *Using ArcGIS spatial analyst*. Redlands: ESRI.
- PB (Pitney Bowes). (2009). MapInfo vertical mapper. Retrieved October 18, 2012, from <http://www.pbinsight.com>
- Porter, M.P., & Reich, B.J. (2012). Evaluating temporally weighted kernel density methods for predicting the next event location in a series. *Annals of GIS*, 18, 225-240.
- Portnov, B.A., Dubnov, J., & Barchana, M. (2009). Studying the association between air-pollution and lung cancer incidence in a large metropolitan area using a kernel density function. *Socio-Economic Planning Sciences*, 43(3), 141-150.
- Putti, M. (2003). Geostatistics in hydrology: Kriging interpolation. Retrieved October 16, 2012, from <http://dispense.dmsa.unipd.it>
- Sharma, A. (2000). Seasonal to interannual rainfall probabilistic forecasts for improved water supply management: Part 3 - A nonparametric probabilistic forecast model. *Journal of Hydrology*, 239(1-4), 249-258.
- Silverman, B.W. *Density estimation for statistics and data analysis*, 26, New York: Chapman and Hall, 1986.
- Sliwinski, A. (2002). Spatial point pattern analysis for targeting prospective new customers: Bringing GIS functionality into direct marketing. *Journal of Geographic Information and Decision Analysis*, 6(1), 31-48.
- Taylor, J., & Jeon, J. (2012). Using conditional kernel density estimation for wind power forecasting. *Journal of the American Statistical Association*. ISSN 1537-274X (In Press)

Wolff, M., & Asche, H. (2009). Towards geovisual analysis of crime scenes – A 3D crime mapping approach. In Sester, M., Bernard, L., & V. Paelke (Eds.), *Advances in GISciences*. Proc. 12th AGILE Conference, Hannover. Berlin: Springer Lecture Notes in Geoinformation and Cartography (LNGC), 429-448.

Xie, Z., & Yan, J. (2008). Kernel density estimation of traffic accidents in a network space. *Computers, Environment and Urban Systems*, 32, 396 – 406.

Zusman, M., Dubnov, J., Barchana, M., & Portnov, B.A. (2012) Residential proximity to petroleum storage tanks and associated cancer risks: Double kernel density approach vs. zonal estimates. *Science of the Total Environment*, 441, 265-276.

Key terms & definitions

Age-standardized rate (ASR) is the rate of a disease adjusted to the age distribution of a “standard” population (that is, population of a region or a country, set as a conditional baseline).

Bandwidth is the radius of a search circle used for density calculation.

Double Kernel Density (DKD) is a product of normalization of Kernel Density (KD) surface by another KD surface, for instance, by the KD of the total population residing in the study area.

Edge effect is a KD surface distortion characterized by a drop in the values observed near the edge of the study area.

Kernel Density (KD) estimation is a density calculation method that weights events that are close to the center of the search circle more than more distant ones.

Kriging – a geostatistical interpolation method based on predicting values for unmeasured locations using regression estimates.

Linear averaging – density estimation method which calculates the number of events inside the search radius divided by the search circle area, without applying any weighting scheme to the input events.

Raster cell – usually a small rectangle used for surface tessellation.

נספח 1-מ: הגורמים המסבירים בחלוקה על-פי קבוצות כפי שהוכנסו למודלים רבי-המשתנים לתחלואה בסרטן ריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה.

אוכלוסייה ומיקום (קבוצה 1)	ענפי תעסוקה (קבוצה 2)	זיהום אוויר (קבוצה 3)	קירבה לתעשייה (קבוצה 4)
צפיפות אוכלוסייה; אחוז מבוגרים (+65); גובה טופוגרפי (פרוקסי למצב כלכלי של הפרט); אחוז יהודים; מרחק מחוף הים; מדד סוציו-כלכלי; אחוז מעשנים (מידול).	אחוז מועסקים בתעשייה; אחוז מועסקים בתחבורה; אחוז מועסקים בתשתיות; אחוז מועסקים בחקלאות; אחוז מועסקים ברפואה ורווחה; אחוז מועסקים בענף הבניה.	זיהום אוויר מ- $PM_{2.5}$; SO_2 ; NO_x ; קירבה לכבישים ראשיים; מפנה של הר כרמל.	מתחם מפעלים פטרוכימיים; שדה תעופה; מכלי דלק (2 אתרים); תחנת כוח של חברת החשמל.

נספח 1-א: מודלים רבי-משתנים לתרומה היחסית של גורמים שונים לתחלואה בסרטן ריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה.

Predictors	Model A ^e		Model B ^e	
	B ^a	(SE) ^b	B ^a	(SE) ^b
(Constant)	6.683	(0.340)**	-4.185	(0.245)***
Population density (per km ²)	-2.74E-04	(3.772E-06)**	-2.02E-04	(2.72E-06)***
Elevation above the sea level (km)	2.98E-07	(2.252E-04)	-2.00E-06	(1.62E-04)***
Percent of Jewish population in the SCA	0.022	(0.002)***	0.029	(0.001)***
SCA Socio-economic status	-1.70E-04	(0.025)	0.928	(0.018)***
Percent of the elderly (above 65)	1.327	(0.343)***	4.817	(0.247)***
Distance to the sea (km)	-4.21E-07	(7.35E-06)***	-6.34E-10	(5.29E-06)
Smoking rate 2003 (%)	0.180	(0.009)***	0.259	(6.20E-03)***
Employment structure (% of total population of the SCA):				
Agriculture	-0.632	(0.038)***	-0.415	(0.027)***
Manufacturing	-0.102	(0.004)***	0.085	(0.003)***
Electricity and water sectors	0.316	(0.013)***	0.046	(0.010)***
Construction	-0.178	(0.009)***	-0.013	(0.006)***
Transportation	-0.156	(0.006)***	-0.135	(0.004)***
Health & welfare	0.071	(0.005)***	0.09	(0.004)***
Distance to the main road (km)	-1.86E-06	(1.23E-04)***	-1.00E-06	(8.86E-05)***
Side of the Carmel Mountain (West=1)	-1.32	(0.058)***	-0.98	(0.042)***
NO _x (year 2003, IDW interpolation, ppb)	6.49E-03	(0.001)***	0.042	(0.001)***
Linear distance to the Petrochemical Industrial Complex (km)	1.55E-06	(4.60E-05)***	1.00E-06	(3.31E-05)***
Squared distance to the Petrochemical Industrial Complex (km)	-1.33E-13	(4.59E-09)***	-3.38E-11	(3.31E-09)***
N of obs.	32824		32824	
R ²	0.410		0.462	
R ² -adjusted	0.410		0.461	
SEE ^c	2.302		1.658	

Notes: * indicates a 0.05 significance level; ^a Unstandardized regression coefficient; ^b t-statistic; ^c Standard error of the estimate; g – Box-Cox transformation ($\lambda = 0.555$ in Model A, $\lambda = 0.476$ in Model B).

Model A: Depended variable - Double Kernel density (DKDs) of Lung cancer in 2012.

Model B: Depended variable - Double Kernel density (DKDs) of NHL cancer in 2012.

נספח 1-ב: מודל רב-משתנים לתרומה היחסית של גורמים שונים לתחלואה בסרטן ריאה באזור מפרץ חיפה.

Table B: Factors affecting *Lung cancer* incidence in the Haifa Bay area (dependent variables – lung cancer DKD (cases per 100,000), Box-Cox transformed values ($\lambda=0.555$); method – OLS regression)

Predictors	Model I		Model II		Model III		Model IV	
	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b
(Constant)	9.035	(0.309)***	11.697	(0.312)***	18.097	(0.507)***	45.046	(0.701)***
Population density (per km ²)	-1.475E-04	(3.47E-06)***	-2.048E-04	(3.48E-06)***	-2.388E-04	(3.85E-06)***	-3.975E-04	(3.49E-06)***
Elevation above the sea level (m)	0.003	(1.73E-04)***	-0.001	(1.82E-04)***	0.003	(2.32E-04)***	-0.005	(2.32E-04)***
Percent of Jewish population in the SCA	-0.011	(0.002)***	0.002	(0.002)***	0.004	(0.002)**	-0.042	(0.002)***
SCA Socio-economic status	0.457	(0.021)***	0.027	(0.024)***	-0.078	(0.025)***	-0.208	(0.025)***
Percent of older population (above age 65)	9.402	(0.308)***	4.703	(0.345)***	4.439	(0.347)***	5.504	(0.317)***
Distance to the sea (m)	-3.561E-04	(4.98E-06)***	-3.918E-04	(5.78E-06)***	-3.937E-04	(7.16E-06)***	1.620E-04	(4.70E-05)***
Smoking rate 2003 (%; model estimates; Appendix 1)	0.117	(0.009)***	0.158	(0.009)***	0.140	(0.009)***	-0.134	(0.008)***
Employment structure (% of total population of SCA):								
Employment in agriculture	–	–	-0.781	(0.037)***	-0.623	(0.039)***	-0.286	(0.032)***
Manufacturing employment	–	–	-0.051	(0.004)***	-0.100	(0.004)***	-4.175E-04	(0.004)
Employment in electricity and water sectors	–	–	0.213	(0.013)***	0.237	(0.013)***	0.339	(0.011)***
Employment in construction	–	–	-0.245	(0.009)***	-0.233	(0.009)***	-0.019	(0.008)**
Transport employment	–	–	-0.209	(0.006)***	-0.220	(0.006)***	-0.005	(0.005)
Employment in health & welfare	–	–	0.041	(0.005)***	0.054	(0.005)***	-0.007	(0.005)
Distance to the main road (m)	–	–	–	–	-0.002	(1.24E-04)***	-0.002	(1.06E-04)***
Side of the Carmel Mountain (West=1)	–	–	–	–	-0.887	(0.053)***	-1.200	(0.076)***
SO ₂ (year 2003, IDW interpolation, ppb)	–	–	–	–	0.504	(0.071)***	1.585	(0.071)***
PM2.5 (year 2003, IDW interpolation, Mg/m ²)	–	–	–	–	-0.320	(0.020)***	-1.523	(0.033)***
NO _x (year 2003, IDW interpolation, ppb)	–	–	–	–	0.020	(0.002)***	0.028	(0.003)***
Linear distance to Oil Tanks, (small) (m)	–	–	–	–	–	–	-0.001	(1.73E-04)***
Squared distance to Oil Tanks, (small) (m ²)	–	–	–	–	–	–	1.507E-07	(8.02E-09)***
Linear distance to the Haifa Power Station (m)	–	–	–	–	–	–	-3.911E-06	(2.47E-04)
Squared distance to the Haifa Power Station (m ²)	–	–	–	–	–	–	–#	–#
Linear distance to the Airport (m)	–	–	–	–	–	–	-0.005	(1.79E-04)***
Squared distance to the Airport (m ²)	–	–	–	–	–	–	-2.150E-07	(2.13E-08)***
Linear distance to Oil Tanks, (large) (m)	–	–	–	–	–	–	0.002	(9.13E-05)***

Predictors	Model I		Model II		Model III		Model IV	
	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b
Squared distance to Oil Tanks, (large) (m ²)	–	–	–	–	–	–	9.647E-08	(9.77E-09)***
Linear distance to the Oil refineries (m)	–	–	–	–	–	–	0.004	(7.95E-05)***
Squared distance to the Oil refineries (m ²)	–	–	–	–	–	–	-7.996E-08	(1.11E-08)***
N of obs.	32824		32824		32824		32824	
R ²	0.296		0.368		0.388		0.592	
R ² -adjusted	0.296		0.368		0.388		0.592	
F	(1971.800)***		(1472.683)***		(1154.761)***		(1765.321)***	
SEE ^c	2.518		2.381		2.345		1.914	
R ² Change compared to previous model	0.296		0.072		0.019		0.205	
F Change	(1971.800)***		(627.058)***		(207.607)***		(1828.507)***	

Model I: Geographic attributes, socio-economic variables and smoking rates included.

Model II: Geographic attributes, socio-economic variables, smoking rates and employment structure variables included.

Model III: Geographic attributes, socio-economic variables, smoking rates, employment structure and air pollution variables included.

Model IIII: Geographic attributes, socio-economic variables, smoking rates, employment structure, air pollution variables and distance to potential industrial source of pollution included.

Notes: *, ** and *** indicates a 0.1, 0.05 and 0.01 significance levels, respectively. a - Unstandardized regression coefficient; b - t-statistic; c - Standard error of the estimate; # - the variable was excluded from the regression analysis because of collinearity reasons.

נספח 1-נ-C: מודל רב-משתנים לתרומה היחסית של גורמים שונים לתחלואה בסרטן NHL באזור מפרץ חיפה.

Table C: Factors affecting *NHL cancer* incidence in the Haifa Bay area (dependent variables – NHL cancer DKD (cases per 100,000), Box-Cox transformed values ($\lambda=0.476$); method – OLS regression; proximities to major industrial facilities added)

Predictors	Model V		Model VI		Model VII		Model VIII	
	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b
(Constant)	-1.166	(0.230)***	0.126	(0.229)	14.922	(0.343)***	11.174	(0.521)***
Population density (per km ²)	-1.273E-04	(2.58E-06)***	-1.478E-04	(2.55E-06)***	-1.804E-04	(2.60E-06)***	-2.382E-04	(2.60E-06)***
Elevation above the sea level (m)	-0.005	(1.29E-04)***	-0.006	(1.33E-04)***	0.001	(1.57E-04)***	-3.252E-04	(1.73E-04)***
Percent of Jewish population in the SCA	0.019	(0.001)***	0.002	(0.001)*	0.007	(0.001)***	-0.005	(0.001)***
SCA Socio-economic status	1.041	(0.015)***	1.170	(0.018)***	0.741	(0.017)***	0.588	(0.018)***
Percent of older population (above age 65)	10.756	(0.229)***	7.791	(0.253)***	8.285	(0.235)***	5.944	(0.236)***
Distance to the sea (m)	-2.246E-05	(3.71E-06)***	-4.175E-05	(4.24E-06)***	4.429E-05	(4.84E-06)***	0.001	(3.49E-05)***
Smoking rate 2003 (%; model estimates; Appendix 1)	0.281	(0.007)***	0.252	(0.007)***	0.194	(0.006)***	0.113	(0.006)***
Employment structure (% of total population of SCA):								
Employment in agriculture	–	–	-0.424	(0.027)***	-0.162	(0.026)***	-0.223	(0.024)***
Manufacturing employment	–	–	0.131	(0.003)***	0.024	(0.003)***	0.050	(0.003)***
Employment in electricity and water sectors	–	–	-4.046E-04	(0.010)	0.036	(0.009)***	0.024	(0.008)***
Employment in construction	–	–	-0.044	(0.006)***	-0.017	(0.006)***	0.035	(0.006)***
Transport employment	–	–	-0.147	(0.004)***	-0.194	(0.004)***	-0.064	(0.004)***
Employment in health & welfare	–	–	0.080	(0.004)***	0.100	(0.004)***	0.033	(0.003)***
Distance to the main road (m)	–	–	–	–	-0.001	(8.37E-05)***	-0.001	(7.88E-05)***
Side of the Carmel Mountain (West=1)	–	–	–	–	-0.483	(0.036)***	-0.639	(0.056)***
SO ₂ (year 2003, IDW interpolation, ppb)	–	–	–	–	1.204	(0.048)***	0.953	(0.053)***
PM2.5 (year 2003, IDW interpolation, Mg/m ²)	–	–	–	–	-0.860	(0.014)***	-0.081	(0.025)***
NOx (year 2003, IDW interpolation, ppb)	–	–	–	–	0.078	(0.001)***	-0.029	(0.002)***
Linear distance to Oil Tanks, (small) (m)	–	–	–	–	–	–	-0.002	(1.28E-04)***
Squared distance to Oil Tanks, (small) (m ²)	–	–	–	–	–	–	2.056E-07	(5.97E-09)***
Linear distance to the Haifa Power Station (m)	–	–	–	–	–	–	-7.241E-05	(1.84E-04)
Squared distance to the Haifa Power Station (m ²)	–	–	–	–	–	–	–#	–#
Linear distance to the Airport (m)	–	–	–	–	–	–	0.002	(1.33E-04)***
Squared distance to the Airport (m ²)	–	–	–	–	–	–	-6.598E-07	(1.59E-08)***
Linear distance to Oil Tanks, (large) (m)	–	–	–	–	–	–	-0.003	(6.79E-05)***

Predictors	Model V		Model VI		Model VII		Model VIII	
	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b	B ^a	(Std. Error) ^b
Squared distance to Oil Tanks, (large) (m ²)	–	–	–	–	–	–	3.258E-07	(7.27E-09)***
Linear distance to the Oil refineries (m)	–	–	–	–	–	–	-3.800E-04	(5.92E-05)***
Squared distance to the Oil refineries (m ²)	–	–	–	–	–	–	3.209E-07	(8.25E-09)***
N of obs.	32824		32824		32824		32824	
R ²	0.314		0.404		0.508		0.603	
R ² -adjusted	0.314		0.404		0.508		0.603	
F	(2146.422)***		(1712.359)***		(1883.572)***		(1846.872)***	
SEE ^c	1.871		1.744		1.585		1.424	
R ² Change compared to previous model	0.314		0.090		0.104		0.095	
F Change	(2146.422)***		(827.524)***		(1387.812)***		(872.632)***	

Model V: Geographic attributes, socio-economic variables and smoking rates included.

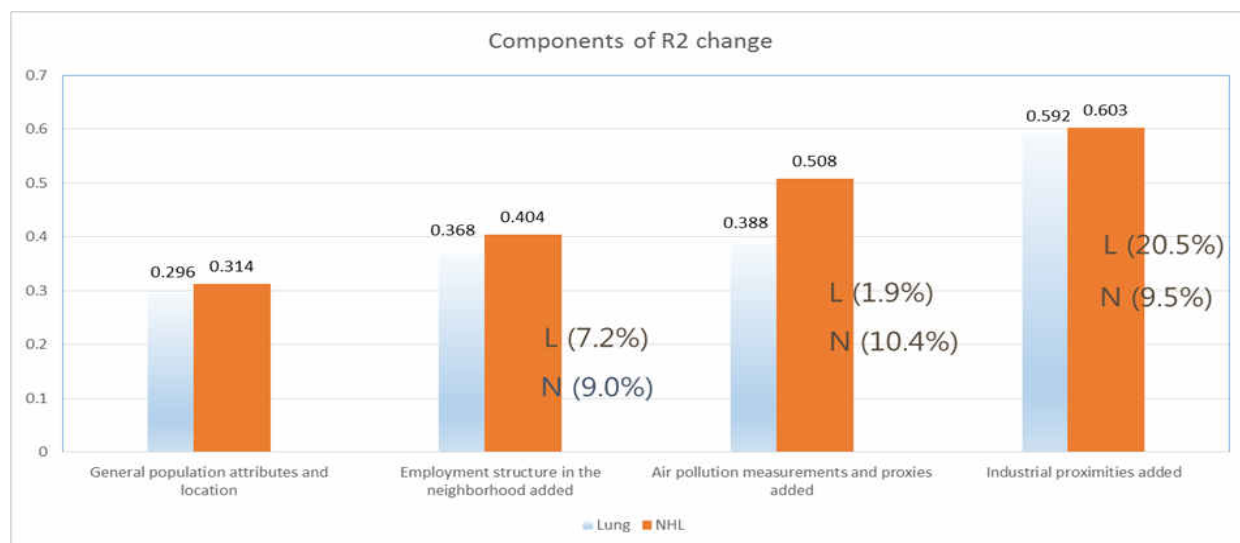
Model VI: Geographic attributes, socio-economic variables, smoking rates and employment structure variables included.

Model VII: Geographic attributes, socio-economic variables, smoking rates, employment structure and air pollution variables included.

Model VIII: Geographic attributes, socio-economic variables, smoking rates, employment structure, air pollution variables and distance to potential industrial source of pollution included.

Notes: *, ** and *** indicates a 0.1, 0.05 and 0.01 significance levels, respectively. a - Unstandardized regression coefficient; b - t-statistic; c - Standard error of the estimate; # - the variable was excluded from the regression analysis because of collinearity reasons.

נספח 1-ס: הערכת התרומה היחסית של הגורמים המסבירים לתחלואה בסרטן ריאה
וסרטן NHL באזור המחקר*



*ההערכה נעשתה על בסיס נתוני צפיפות אוכלוסייה על פי מאגר "ארנונה" והמודלים המדווחים
בנספח 1-מ.

נספח 1-ע: הערכת אחוז המעשנים באג"ס בשנת 2003.

We used smoking prevalence rates in the year 2002 among different groups of Israeli population reported in Baron-Epel et al. (2010), and obtained by representative telephone surveys. To calculate smoking prevalence rates among population in the Haifa Bay statistical areas, we applied the mentioned data for three population groupings: ethnicity (Jews/Arabs), age (up to 65 and above 65 years old) and education (academic vs. non-academic). The percentages of these population groups in an SCA were obtained from ICBS databases (ICBS, 2015), and predicted rates for smoking prevalence were calculated as follows:

$$SPR_i = \left(\frac{(Jews_i * 0.232 + NonJews_i * 0.457) + (Young_i * 0.285 + NonYoung_i * 0.119) + (Acad_i * 0.185 + NonAcad_i * 0.288)}{3} \right),$$

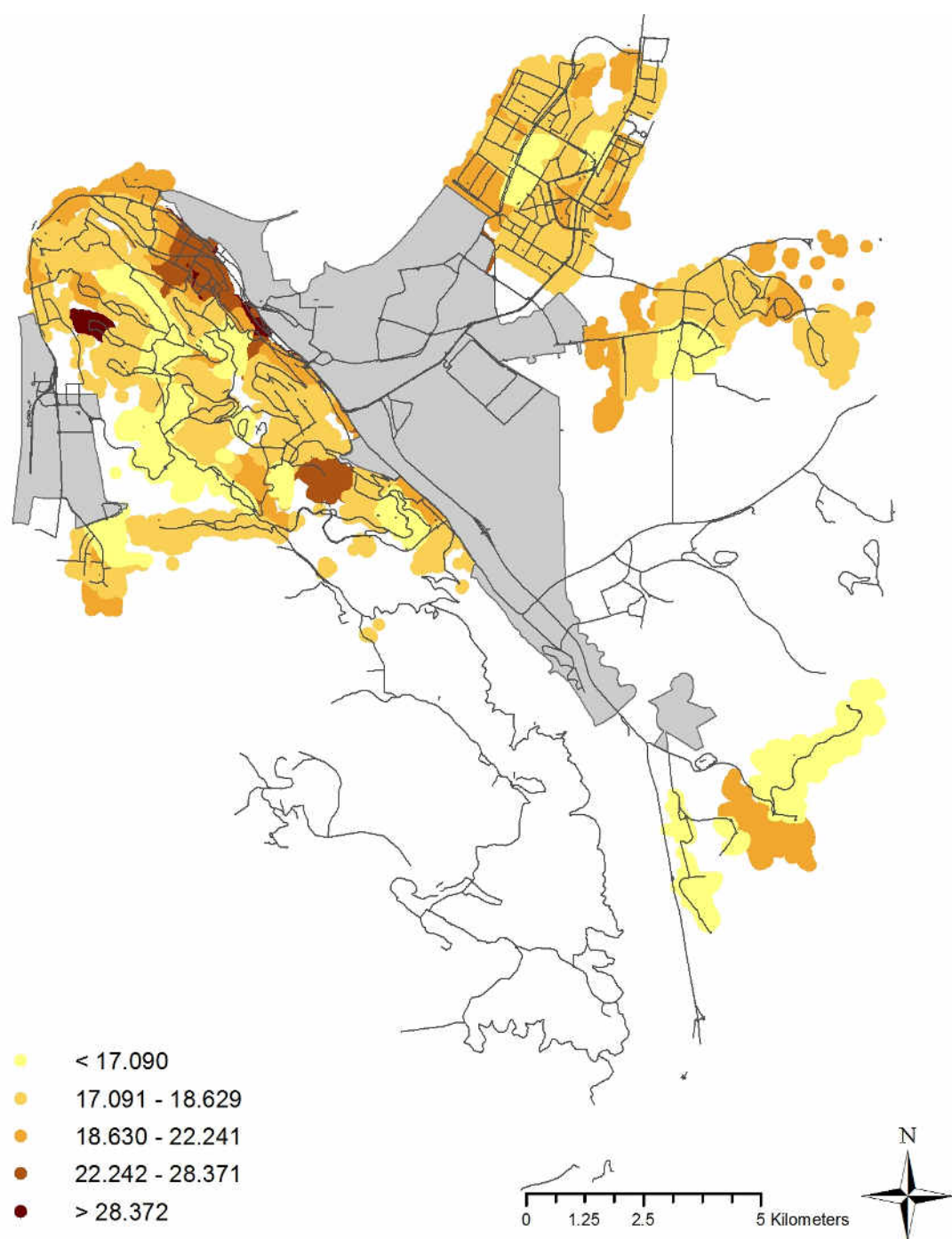
where SPR_i = smoking prevalence rate in the i th statistical area of the Haifa Bay region; $Jews$ – percent of Jewish population in the SCA, $NonJews$ ($=1-Jews$) – percent of non-Jewish population in the SCA; $Young$ – percent of population under 65 years old, $NonYoung$ ($=1-Young$) – percent of population over 65 years old; $Acad$ – percent of population with academic degree of BA, $NonAcad$ ($=1-Acad$) – percent of population without any academic degree; numerals are $SPRs$ among corresponding population groups.

References

Baron-Epel O, Keinan-Boker L, Weinstein R, Shohat T (2010) Persistent High Rates of Smoking among Israeli Arab Males with Concomitant Decrease among Jews. *IMA*, 12:732-737.

Israel Central Bureau of Statistics, 2015. Layers and Files for Geographic Information Systems Jerusalem, Israel: ICBS.

נספח 1-פ: מפת הערכת אחוז המעשנים באג"ס בשנת 2003.



נספח 1-צ. מבחן רגישות למדדי סרטן ריאה וסרטן NHL לשינויים במשתנים סביבתיים
נבחרים*.

Variable	Value	Lung cancer (DKD per 10,000)	NHL cancer (DKD per 10,000)
Side of the Carmel Mountain	West	24.79	14.44
	East	29.46	16.79
Distance to the petrochemical complex (m)	0	13.11	10.20
	1000	18.08	11.96
	2000	22.62	13.55
	3000	26.39	14.92
	4000	29.16	16.03
	5000	30.76	16.84
	6000	31.10	17.34
	7000	30.15	17.50
	8000	27.98	17.34
	9000	24.71	16.85
	10000	20.54	16.05
Distance to the nearest main road (m)	0	29.23	16.47
	100	28.44	16.25
	200	27.66	16.02
	300	26.89	15.80
	400	26.13	15.58
	500	25.38	15.36
	600	24.64	15.14
	700	23.91	14.93
	800	23.19	14.71
	900	22.48	14.50
	1000	21.78	14.28
NOx (year 2003, IDW interpolation, ppb)	0	27.81	12.07
	10	27.95	13.28
	20	28.09	14.55
	30	28.23	15.86
	40	28.38	17.23
	50	28.52	18.64
	60	28.66	20.11
	70	28.80	21.62
	80	28.95	23.19
	90	29.09	24.80
	100	29.23	26.46
	110	29.38	28.16
	120	29.52	29.92

Notes: Based on models in the Appendix 1-A: the values of all controlled variables are kept constant and equal to their average values over the entire study area.

נספח 1-ק. הבהרות לדוח השנתי (שנת מחקר 2015)

מודול מס' 1

שם המודול: הקשר בין היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה לזיהום האוויר

חוקר אחראי: פרופ' בוריס א. פורטנוב

1. סקירת ספרות קצרה / Short literature survey:

Major metropolitan areas are often characterized by complex and confound relationships between mortality and air pollution (Jarrett et al., 2013). Although in recent years, increasing public awareness about air pollution and improved air pollution standards have led to positive changes in many urban areas, hazardous materials are still released into the air from multiple industrial sources, power plants and motor vehicles (Ames, et al., 1995; Cohen, 2000), leading to increased morbidity and mortality (Dockery, et al., 1993; Miller et al., 2007; Norman et al., 2014; Pope et al., 2009). In almost 1,600 cities monitored in 91 countries worldwide, only 12% of people living in cities in which air quality fully complies with WHO standards (WHO, 2014).

Cancer is the second leading cause of mortality in the OECD countries that accounts for 25% of all deaths (OECD, 2015). Studies, carried out worldwide, point out that chronic exposure to air pollution increases the risk of cancer (Cui et al., 2014; Jarrett et al., 2005; Portnov, et al., 2009; Vineis, et al., 2004), specifically lung cancer (Ames et al., 1995; Chakraborty, 2012; Cohen, 2000; Jarrett et al., 2013; Nyberg, et al., 2000; Zanini et al., 2013) and, possibly, also non-Hodgkin lymphomas (NHL). Elevated risks of lung cancer and NHL have been reported in the world's major metropolitan cities, such as Los Angeles, Trieste, and Toronto, especially among populations living in proximity to thoroughfare roads and industrial facilities (Al-Ahmadi & Al-Zaharani, 2013; Johnson et al., 2003; Nyberg, et al., 2000; Parodi et al., 2014; Ramis et al., 2009).

According to recent epidemiological literature, high ambient levels of NO_x from motor traffic and industrial sites affect cancer morbidity and mortality (Al-Ahmadi, & Al-Zahrani, 2013; Hystad., et al 2012; Norman et al., 2014; Raaschou-Nielsen et al., 2011; Spector Ben-Ari, 2014). In a recently published meta-analysis paper, Cui et al., (2014) provide strong evidence that particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀) are a significant risk factor for lung cancer mortality. Proximity to main roads is another well-known factor associated with cancer morbidity (Hart et al., 2015; Paz et al., 2009).

In the past decades, air quality in Israel has improved due to technological developments and stricter regulatory practices (IMEP, 2015). However, in some geographic areas of the country (especially in the Tel Aviv and Haifa metropolitan areas), air pollution is still a major problem due to industrial activity and increased transportation flows (IMEP, 2015).

In 2014, the Israel National Cancer Registry (INCR) published information about cancer morbidity and mortality, showing higher than average rates of cancer in the sub-districts of Akko, Hadera, Tel Aviv, Be'er-Sheva and Haifa (MoH, 2015).

Several studies carried out in Haifa sub-district and in the Greater Haifa Metropolitan Area (GHMA) revealed associations between cancer morbidity and ambient air pollution, although findings of these studies were not always consistent (Paz et al., 2009; Portnov et al., 2009; Rottenberg et al., 2013; Zusman et al., 2012).

Thus, Paz et al. (2009) analyzed the link between NHL morbidity and residence near heavy-traffic roads in the GHMA. In the study, the geographical distribution of NHL patients was adjusted to the overall density of population residing in the study area. The study showed that NHL incidence was higher in close proximity to main roads ($P < 0.01$). Portnov *et al.* (2009) investigated the association between the geographical distribution of lung cancer and air pollution in the GHMA. The results of the study showed a positive association between SO_2 pollution and lung cancer incidence ($P < 0.01$), adjusted for several covariates such as residential density, road proximity and population welfare levels.

In a more recent study, Zusman *et al.*, (2012) examined cancer incidence in a residential neighborhood adjacent to the main industrial zone in the GHMA, using both traditional zonal approaches and GIS technology. After adjusting for potential confounders (such as proximity to the main roads, population density, smoking rates and socio-demographic attributes), the study revealed that the areal density of lung and NHL cancers declined in line with distances from the industrial zone, especially among the elderly ($P < 0.01$). However, the study was focused on one, relatively small neighborhood, immediately adjacent to the industrial zone and not characterized by significant variance in the levels of exposure.

These results call for a further examination of the association between air pollution and cancer morbidity.

2. מטרה ספציפית של המודול, כפי שהוגדרה בתכנית המחקר / Study goal

The main goal of this module is to investigate the association between environmental conditions in general, and measured air pollution, in particular, and cancer morbidity observed in the GHMA. Mapping local cancer morbidity hotspots and investigating factors behind them is an important thrust of the analysis. Since the whole project is defined as prospective population level study with retrospective assessment of exposures, the present report deals with year-2012 cancer data only.

3. שיטות מפורטות / Research methods

The present study used two analytical techniques: the traditional zonal approach (Boyle & Parkin, 1991; Curtin & Klein, 1995) and, mostly, more recently developed Double Kernel Density (DKD) tools (Portnov et al., 2009; Zusman et al., 2012; Chakraborty, 2012), which underlying basics are detailed in **Appendix 1-L** of the annual research report.

3.1 הגדרה מדויקת של אוכלוסיית המחקר (כולל תנאי הכללה והוצאה – Exclusion criteria , Eligibility).

All cases of Lung and NHL cancers, reported as the main cancer cause in the study area in 2012, and drawn from the Israel Cancer Registry database, were included in the analysis.

3.2 הגדרה מדויקת של תקופות איסוף הנתונים עבור אוכלוסיית המחקר, החשיפה והמשתנים השונים / Time frame for health effects and exposures

Lung and NHL cancers, reported in 2012, were compared to monitored air pollution data for 2003 (10-year latency period) and other environmental and socio-demographic variables, specified in the next sub-section (3.3) of this response. Street addresses of the cancer patients were relevant to the date of the diagnosis, not exposures (see Section 3.4 of the module report).

3.3. הגדרה תפעולית מדויקת של משתני החשיפה והמשתנים המסבירים /

.Operational definition of research variables

The list of research variables, units used to measure their effects, and data sources are specified in **Table 1** below.

Table 1: List of research variables

Variables	Units	Data source	Comments
A. Health effects			
DKD of Lung cancer (all cases in 2012)	per 100,000 population	National Cancer Registry	Received as kernel density contours and transformed into DKD rates by normalization by population density
DKD of NHL cancer (all cases in 2012)	per 100,000 population	As above	As above
DKD of Lung cancer (males below 65 yo)	per 100,000 in relevant population group	As above	Received as kernel density contours and transformed into DKD by normalization by relevant population density; used for DKD mapping only, not for multivariate analysis, due to relatively small number of observations
DKD of Lung cancer (females below 65 yo)	As above	As above	As above
DKD of Lung cancer (males 65+ yo)	As above	As above	As above
DKD of Lung cancer (females 65+ yo)	As above	As above	As above
DKD of NHL (males below 65 yo)	As above	As above	As above
DKD of NHL (females below 65 yo)	As above	As above	As above

Variables	Units	Data source	Comments
DKD of NHL (males 65+ yo)	As above	As above	As above
DKD of NHL (females 65+ yo)	As above	As above	As above

B. Environmental and socio-demographic variables used as predictors in multivariate analysis²

SO ₂	ppb	Annual averages for individual air quality monitoring stations obtained from annual reports of the MoEP	Year 2003 data, IDW interpolation
NO _x	ppb	As above	Year 2003 data, IDW interpolation
PM _{2.5}	ppb	As above	Year 2003, IDW interpolation
Population density	per km ²	ICBS, "Arnona" database	Received via <i>ad hoc</i> contracting of ICBS as KD contours of household densities (per km ²) and converted into population densities by "spatial joining" with residential building layer and multiplying by the average size of the household in the SCA (<i>aga's</i>).
Distance to the sea	km	Calculated in ArcGIS	Calculated for each residential building in the study area considering that sea winds may transfer emissions and contaminants

² Several variables in the predictors' group are collinear (e.g., distances to industrial facilities, SES vs. elevation above sea level, percent of Jewish population, etc.). To account for multicollinearity, in most regression analyses, collinear factors (especially distances to industrial facilities) were introduced into the models separately and multicollinearity monitored with the acceptable variance inflation factor (VIF) set to 3.0 or less. The only exception was models in which the contribution of integrated factor groups to the observed morbidity was estimated (see Appendices 1-M and 1-N of the Module report).

Variables	Units	Data source	Comments
			affecting human health
Percent of Jewish population in the SCA	%	Calculated using GIS layers provided by ICBS (year 2008 data)	As above; proxy for the ethnic makeup
SCA Socio-Economic status	Dimensionless ratio scale	Calculated using GIS layers provided by ICBS (year 2008 data)	As above; indicator of population welfare
Percent of the elderly in the SCA (share of residents in the neighborhood above the age of 65)	%	As above	As above; a control variable for the local share of the elderly
Elevation above the sea level	km	Calculated in ArcGIS	As above; proxy for population welfare
Smoking rate in 2003	%	Model estimates for 2003	See Appendix 1-A of the research report
Employment in agriculture in 2005, %	%	Calculated using GIS layers provided by ICBS (year 2008 data for SCAs)	Assigned to all locations in the same neighborhood as an indicator of employment structure
Manufacturing employment in 2005, %	As above	As above	As above
Employment in electricity and water sectors in 2005, %	As above	As above	As above
Employment in construction in 2005, %	As above	As above	As above
Transport employment in 2005, %	As above	As above	As above
Employment in health & welfare in 2005, %	As above	As above	As above
Distance to the nearest main roads	km	Calculated in ArcGIS using the layer of main thoroughfares	Calculated for each residential building in the study area

Variables	Units	Data source	Comments
Side of the Carmel Mountain	Left side (West)=0, Right side (East) =1	Calculated in ArcGIS	Calculated for each residential building in the study area; proxy for industrial proximity
Distance to industrial Facility 1 (Small Oil tanks)	km	Calculated in ArcGIS using "join and relates" tool	Calculated for each residential building in the study area as distance from the facility's boundary; measure of proximity to a specific industrial location
Distance to industrial Facility 2 (IEC Power station)	km	As above	As above
Distance to industrial Facility 3 (Haifa airport)	km	As above	As above
Distance to industrial Facility 4 (large oil tanks)	km	As above	As above
Distance to industrial Facility 5 (Petrochemical industries complex)	km	As above	As above

3.4. מקור הנתונים ומגבלותיהם (מידת הכיסוי של הנתונים את אוכלוסיית המחקר, היקף נתונים חסרים, תוקף ומהימנות) / Data sources and limitations

See Table 1. As the tables shows all the data for the analysis were received from three main sources – 1) Israel National Cancer registry (health effects); 2) MoEP (measured air pollution levels), and 3) Israel Central Bureau of Statistics. We consider these sources as unquestionably trustworthy and fully reliable. Additional variables (proximities and distances) were generated in the ArcGISTM10.x software, which provide a high degree of accuracy for geographically referenced calculations.

3.5. הגדרה מדויקת של התוצאים הבריאותיים / Description of health measures used in the analysis

See Table 1.

3.6. הגדרה מפורטת של אזור המחקר ומיקום מקורות הזיהום העיקריים / Exposure matrices

The map of the study area is featured by Figure 1, footnote to which lists the localities forming the study area.

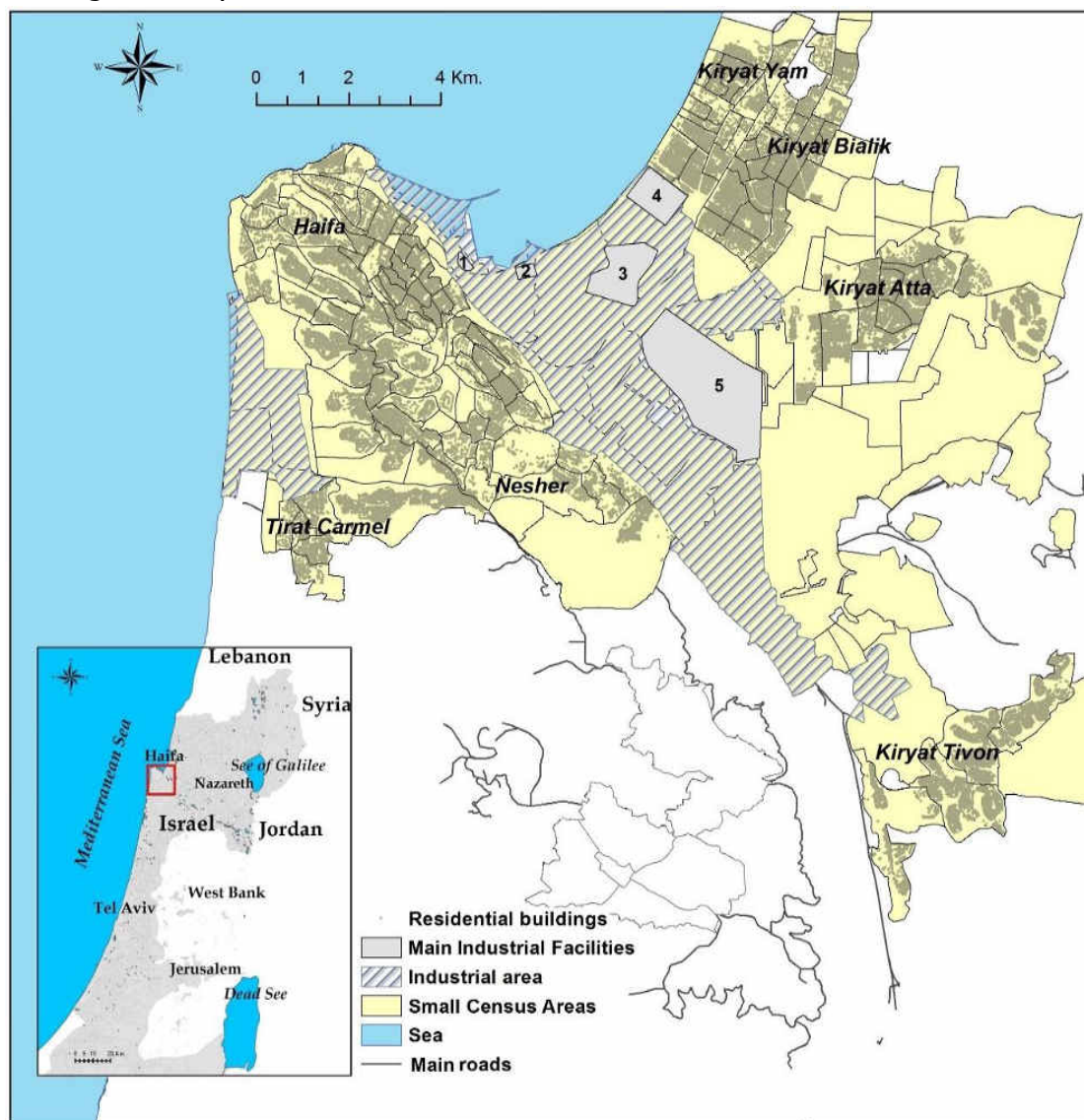


Figure 1: Map of the study area showing the location of main industrial facilities (1 through 5), small census areas (SCAs), and townships under study

List of localities forming the study area:

אושה	קריית אתא
דאלית אל-כרמל	קריית ביאליק
חיפה	קריית טבעון
טירת כרמל	קריית ים
יגור	קריית מוצקין
כפר ביאליק	ראס עלי
כפר המכבי	רכסים
עספיא	נשר

Below we report some additional details on the variables used in the analysis and justification for their use.

Air pollution data

Information on air pollution in the study area was obtained from the national air quality monitoring system, which is based on stationary and mobile air quality monitoring stations (MoH, 2011). A total of 26 such stations are located in the GHMA, of which 23 are general monitoring (stationary) stations, and 3 stations are traffic monitoring stations, positioned near main thoroughfare roads and monitoring air pollution from motor vehicles. Currently, 22 stations monitor NO_x, 19 stations monitor SO₂ and 16 stations record particulate matter, PM_{2.5}, PM₁₀ or both of them (IMEP, 2015).

We used annual averages of the above mentioned air pollutants observed at the locations of individual air quality monitoring stations (AQMSs) in 2003, that is, air pollution data lagged by 10 years, to account for a latency period (Norman et al., 2014).³

The average annual air pollution values, observed at the AQMSs' locations, were first interpolated by the Inverse Distance Weighted (IDW) method into continuous pollution surfaces, covering the entire study area (McCoy and Johnston, 2001). The calculations were performed separately for three different air pollutants covered by the study, that is, SO₂, NO_x, and PM_{2.5}. The task was performed using the "spatial join" tool in the ArcGIS9x™10.x software, which merges geographically referenced information from different geographic layers (maps) based on the spatial location of individual features in these layers (McCoy and Johnston, 2001). Air pollution estimates for the DKD analysis were calculated in a similar way, by using the spatial join tool in ArcGIS™ 10.x.

Control variables

In addition to air pollution variables, our analysis covered several additional potential predictors for the observed cancer morbidity. These variables included distances to main industrial sites (5 major industrial enterprises located in the study areas (see Fig. 1), distances to main thoroughfare roads, and several socio-demographic and locational factors, including population density (per km²), distance to the sea (km), percent of Jewish population in the SCA, SCA Socio-Economic status (SES), percent of the elderly (above the age of 65), elevation above the sea level (km), smoking rate in 2003, side of

³ In 2003, 9 stations monitored NO_x, 19 stations monitored SO₂ and 11 stations recorded particulate matter in the GHMA (IMEP, 2003).

the Carmel Mountain (facing industries vs. facing the Mediterranean), and employment structure, measured by percent of the employed in different economic sectors (see Table 1).

High population density is a surrogate measure for low income and poverty, associated with cancer morbidity (Fuller-Thomson et al., 2000). Chakraborty (2012) and Siegel et al. (2015) provide evidence that disadvantaged populations are more vulnerable to air pollution and often exhibit higher cancer morbidity because they live in close proximity to industrial areas and main roads. Further, Siegel et al. (2015) argues that substantial lung cancer mortality occurs more on those in the lowest socioeconomic bracket and other disadvantaged populations. Ethnicity may also play a role in diversifying area specific cancer rates due to different genetic and behavioral background of different populations. In Israel, for instance, Jews often present with higher cancer incidence rates than non-Jews (Rottenberg et al., 2013). Due to these considerations, population density, and percent of Jewish population in the neighborhood were used in the analysis as potential predictors for the observed cancer morbidity.

We also included distance to the sea shore to the list of explanatory variables since there is evidence that sea winds may transfer emissions and contaminants affecting human health (Bidoli et al., 1997; Busby, 2004). The elevation above the sea variable is also important in the local context. Due to a hot and humid climate of the area, high elevations of dwellings above the sea level help to provide cross-ventilation of indoor spaces. That is why in Haifa, high elevations of the dwellings above the sea level are closely associated with more expensive housing and higher socioeconomic status of local residents (Portnov et al., 2005).

Exposure to environmental tobacco smoke can also affect the incidence of cancer (Anand et al., 2008; Rottenberg et al., 2013). To account for cancer latency, we used smoking prevalence rates in the year 2003 among different groups of Israeli population, obtained by representative telephone surveys and reported in Baron-Epel et al. (2010).

Several occupational studies have reported higher cancer incidence and mortality among workers exposed to industrial solvents (Ames et al., 1995; Dockery et al., 1993; Dockery & Pope, 1994; Pope et al., 2009, Ramis et al., 2009). Therefore, we included proportional shares of workers in different economic sectors in SCAs as additional explanatory variables for cancer morbidity.

4. תוצאות מפורטות:

4.1. תיאור הנתונים – טבלאות המתארות תכונות רקע של המשתתפים במחקר ושל מאפייני החשיפה שלהם, יש להוסיף תיאור גם של התפלגות המשתתפים התלויים

ומשתני החשיפה / Descriptive statistics of the research variables

Descriptive statistics of cancer cases and of research variables used in the multivariate analysis are reported in Tables 2&3 below.

Table 2: Descriptive statistics of cancer cases recorded in 2012

LUNG		NHL		קבוצות
145	63.30%	81	57.00%	נשים
84	36.70%	61	43.00%	גברים
229	100.00%	142	100.00%	Total
206	90.00%	124	87.30%	יהודים
11	4.80%	11	7.70%	ערבים
12	5.20%	7	4.90%	אחרים
229	100.00%	142	100.00%	Total
0	0.00%	1	0.70%	19 and under
1	0.40%	5	3.50%	20 - 29
4	1.70%	4	2.80%	30 - 39
8	3.50%	8	5.60%	40 - 49
27	11.80%	20	14.10%	50 - 59
71	31.00%	33	23.20%	60 - 69
118	51.50%	71	50.00%	70+
229	100.00%	142	100.00%	Total

Table 3: Descriptive statistics of research variables (DKD estimates used in multivariate modelling)

DKDs Variables	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev
DKD of Lung cancer (per 100,000 residents)	0.00	175.00	31.12	16.42
DKD of NHL cancer (per 100,000 residents)	0.00	130.00	20.49	11.47
DKD of Lung cancer (Box-Cox normalized)	0.00	27.67	9.67	3.21
DKD of NHL cancer (Box-Cox normalized)	0.00	19.31	6.62	2.31
SO ₂ (year 2003, IDW interpolation, ppb)	1.02	2.98	1.46	0.39
NO _x (year 2003, IDW interpolation, ppb)	7.20	120.00	32.24	16.80
PM _{2.5} (year 2003, IDW interpolation, ppb)	17.20	26.80	19.95	1.34
Population density (per km ²)	2000.00	47700.00	8375.85	4951.23
Distance to the sea (km)	0.01	14.39	3.97	3.70
Percent of Jewish population in the SCA	4.27	99.90	93.42	15.55
SCA Socio-Economic status	-1.62	2.88	0.53	0.10
Percent of the elderly (above age 65)	0.00	39.85	15.25	7.82
Elevation above the sea level, km	0.00	0.43	0.10	0.12

DKDs Variables	Minimum	Maximum	Mean	Std. Dev
Smoking rate in 2003 (model estimates)	15.07	41.78	18.60	2.95
Employment in agriculture in 2005, %	0.00	1.80	0.35	0.46
Manufacturing employment in 2005, %	0.00	29.30	15.97	5.31
Employment in electricity and water sectors in 2005, %	0.00	7.60	1.77	1.23
Employment in construction in 2005, %	0.00	8.90	2.89	1.83
Transport employment in 2005, %	0.00	20.10	8.03	3.27
Employment in health & welfare in 2005, %	3.40	20.90	11.57	3.40
Distance to the main roads, km	0.00	0.10	0.12	0.12
Side of the Carmel Mountain	0.00	1.00	0.25	0.43
Distance to industrial Facility 1, km (see Fig. 1)	0.39	16.78	6.62	4.05
Distance to industrial Facility 2, km (see Fig. 1)	1.23	15.75	6.20	3.44
Distance to industrial Facility 3, km (see Fig. 1)	0.97	14.01	5.34	2.96
Distance to industrial Facility 4, km (see Fig. 1)	0.75	9.96	5.08	2.01
Distance to industrial Facility 5, km (see Fig. 1)	0.00	15.38	5.80	3.56
Valid N (listwise)	32,824			

4.2. תיאור כלל התוצאות (חיוביות ושליליות) / General description of study results

The results reported in this section of the response refer to Tables A-C of Appendix 1-N of the research report.

Table A in Appendix 1-N reports best performing models with minimal multicollinearity between variables ($VIF < 3.0$), models in Tables B-C include all the factors, introduced into the models as groups, as specified in Appendix 1-M.

As Tables B&C show, the estimated models, based on the DKD estimates, exhibit reasonably good fit (Lung cancer: $R^2 = 0.296-0.592$; Table B; and NHL: $R^2 = 0.314-0.603$, see Table C), with the inclusion of environmental variables (that is, air pollution measures and industrial proximities) contributing to about 20-22% of the total explained variance (Lung cancer: $\Delta R^2 = 0.019 + 0.205 = 0.224$ (Table B) and NHL: $\Delta R^2 = 0.104 + 0.095 = 0.195$ (Table C)).

Characteristically, among all air pollution variables, covered by the analysis, only NO_x emerged as statistically significant and exhibited the expected (positive) sign, indicating that lung cancer and NHL incidence increase in line with increasing NO_x air pollution levels (Lung cancer: $b = 6.49E-03$; $P < 0.01$; NHL: $b = 0.042$; $P < 0.01$).

A negative and statistically significant association is also observed between DKD of lung cancer and proximities to industrial Facilities 1 and 2, while proximity to industrial Facility 4 is statistically significant for NHL cancer (see Tables B&C).

Although the models reported in Tables B-C show no significant association between the observed cancer incidence and proximity to industrial Facility 5, which is the main industrial facility in the study area, we decided to investigate this association further.

The scatter plot of this association, featured in Figure 2 below, showed a non-linear relationship between the DKD of cancer and distance to this facility, with the peak values of DKD rates observed at the average distance of about 5 km from the facility in question.

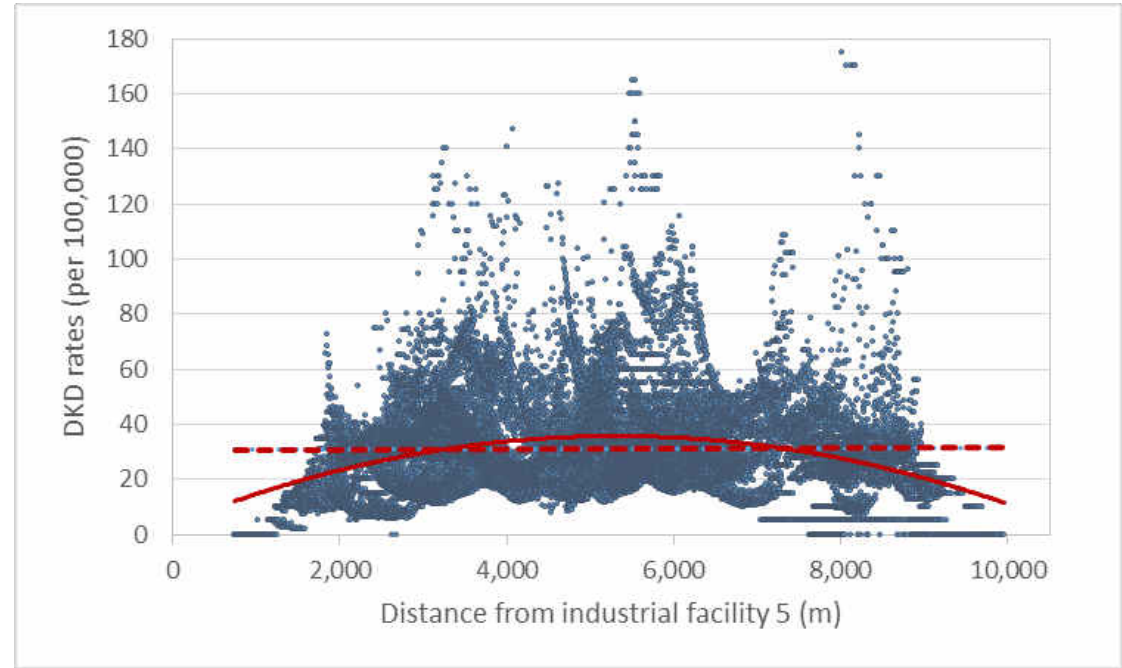


Figure 2: The association between lung cancer (cases per 100,000; DKD estimates) and distances from individual buildings to industrial Facility 5 (see Fig. 1)
Note: The dotted red line in the diagram features the linear fit, while the solid red line indicates the quadratic fit (see text for explanations).

This non-linearity of distance-DKD relationship is apparently due to the fact that plumes of air pollution from tall industrial smokestacks of Facility 5 land at some distances from the emission source.

To account for this type of non-linear association, we included a quadratic term of distance to Facility 5 and repeated the analysis. The results of reanalysis are reported in Table A (Models A-B; Appendix 1-N). As Models A-B reveal, upon accounting for non-linearity, the regression coefficients for Facility 5 proximity variables emerged as statistically significant and exhibited the expected signs:

Predictors	Model A ^e		Model B ^e	
	B ^a	(SE) ^b	B ^a	(SE) ^b
Linear distance to the Petrochemical Industrial Complex (km)	1.55E-06	(4.60E-05)***	1.00E-06	(3.31E-05)***
Squared distance to the Petrochemical Industrial Complex (km)	-1.33E-13	(4.59E-09)***	-3.38E-11	(3.31E-09)***

This indicates that, in line with the increasing distance to this facility, the DKD ratios of both types of cancer under analysis initially increase (up to the 5-6 km proximity range and then start to drop.

4.3. הסבר מילולי מפורט של התוצאות המוצגות / Discussion of results and conclusions

See Module 1 - Section 3.3 of the research report and also the Limitations section (Section 3.4).

Additional comments:

The results of this study are similar to those reported by Kloog et al. (2009); Portnov et al. (2009) and Zusman et al. (2012) in which the DKD analysis performance was compared to alternative investigation techniques and provided better results, compared to those obtained using zonal estimates.

As the results of the present study indicates, areal concentrations of cancer morbidity in the study area appear to be linked to proximities to motor traffic and heavy industry, which generally coincides with the results of previous studies that revealed positive associations between environmental exposure to air pollution from traffic and industrial sources and cancer risks (Cui et al., 2014; Hart et al., 2015; Jerrett et al., 2005; Portnov, et al., 2009).

It should be kept in mind, however, that the present study is an ecological research. Ecological and individual correlations tend to be dissimilar and no individual-based conclusions can be drawn from group-level aggregated data considering a possibility of assessment error (Robinson, 1950; Portnov et al., 2007). In addition, the study focused on two cancer types only and on one calendric year, which limits the study power. These are main limitations of the present research which should be dealt with in follow up studies.

Reference list

- Al-Ahmadi, K., & Al-Zahrani, A. (2013). NO₂ and cancer incidence in Saudi Arabia. *International journal of environmental research and public health*, 10(11), 5844-5862.
- Ames, B. N., Gold, L. S., & Willett, W. C. (1995). The causes and prevention of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(12), 5258-5265.
- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S & Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research*, 25(9), 2097-2116.
- Anselin, L. (1995). Local indicators of spatial association-LISA. *Geographical analysis*, 27(2), 93-115.
- Aschengrau, A., & Seage, G. (2008). Essentials of epidemiology in public health. *Jones & Bartlett Learning*.
- Bailey, T. C., & Gatrell, A. C. (1995). Interactive spatial data analysis (Vol. 413). Essex: Longman Scientific & Technical.
- Barchana, M., Liptshitz, I., Fishler, Y., & Green, M. (2007). Geographical mapping of malignant diseases in Israel 2001–2005. Israel National Cancer Registry: Jerusalem, Israel.
- Baron-Epel O, Keinan-Boker L, Weinstein R, Shohat T (2010) Persistent High Rates of Smoking among Israeli Arab Males with Concomitant Decrease among Jews. *IMAJ*, 12:732-737.

- Bernstein, J. A., Alexis, N., Barnes, C., Bernstein, I. L., Nel, A., Peden, D. & Williams, P. B. (2004). Health effects of air pollution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 114(5), 1116-1123.
- Bidoli, E., Franceschi, S., & Montella, M. (1997). Cancer mortality by urbanization and proximity to the sea coast in Campania Region, southern Italy. *Tumori*, 84(4), 460-466.
- Boyle, P., & Parkin, D. M. (1991). Statistical methods for registries. *Cancer registration: principles and methods*, 95, 126-158.
- Busby, C., & Parry, L. (2004). Nuclear pollution, childhood leukaemia, retinoblastoma and brain tumors in Gwynedd and Anglesey Wards near the Menai Straits, North Wales 2000-2003. Green Audit.
- Carlos, H. A., Shi, X., Sargent, J., Tanski, S., & Berke, E. M. (2010). Density estimation and adaptive bandwidths: a primer for public health practitioners. *International journal of health geographics*, 9(1), 39.
- Cartwright, R., Brincker, H., Carli, P. M. F., Clayden, D., Coebergh, J. W., Jack, A., & Vornanen, M. (1999). The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985–1992. *European Journal of Cancer*, 35(4), 627-633.
- Chakraborty, J. (2012). Cancer risk from exposure to hazardous air pollutants: spatial and social inequities in Tampa Bay, Florida. *International Journal of Environmental Health Research*, 22(2), 165-183.
- Cohen, A. J. (2000). Outdoor air pollution and lung cancer. *Environmental Health Perspectives*, 108(Suppl 4), 743.
- Cui, P., Huang, Y., Han, J., Song, F., & Chen, K. (2014). Ambient particulate matter and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective studies. *The European Journal of Public Health*, cku145.
- Curtin LR, Klein RJ. Direct standardization (age-adjusted death rates). Hyattsville: Maryland: National Center for Health Statistics; 1995 [Statistical Notes; No.6].
- Dockery, D. W., Pope, C. A., Xu, X., Spengler, J. D., Ware, J. H., Fay, M. E. & Speizer, F. E. (1993). An association between air pollution and mortality in six US cities. *New England Journal of Medicine*, 329(24), 1753-1759.
- Dockery, D. W., & Pope, C. A. (1994). Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annual Review of Public Health*, 15(1), 107-132.
- Fuller-Thomson, E., Hulchanski, J. D., & Hwang, S. (2000). The housing/health relationship: what do we know? *Reviews on Environmental Health*, 15(1-2), 109-134.
- Gelfand, A. E., Zhu, L., & Carlin, B. P. (2001). On the change of support problem for spatio-temporal data. *Biostatistics*, 2(1), 31-45.
- Hart J.E., Spiegelman D., Beelen R., Hoek G., Brunekreef B., Schouten L.J., van den Brandt P. (2015). Long-Term Ambient Residential Traffic-Related Exposures and Measurement Error-Adjusted Risk of Incident Lung Cancer in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Environ Health Perspect.* Sep;123(9):860-6
- Hollenbeck, J. R., DeRue, D. S., & Mannor, M. (2006). Statistical power and parameter stability when subjects are few and tests are many: comment on Peterson, Smith, Martorana, and Owens (2003).

- Hystad, P., Demers, P. A., Johnson, K. C., Brook, J., van Donkelaar, A., Lamsal, L., & Brauer, M. (2012). Spatiotemporal air pollution exposure assessment for a Canadian population-based lung cancer case-control study. *Environ Health*, 11(1), 22.
- ICBS (2012). Haifa, 2012 (Israel Central Bureau of Statistics). Retrieved From <http://www.cbs.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].
- IMEP (2003). Public expert committee on the subject of Israel's air quality status. (Ministry of Environmental Protection, Division of Air Quality and Climate Change) Retrieved from <http://www.sviva.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].
- IMEP (2015). Emissions and air quality in the Haifa Bay Area, update, December 2014 (Ministry of Environmental Protection, Division of Air Quality and Climate Change) Retrieved from <http://www.sviva.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].
- Jarrett, M., Arain, A., Kanaroglou, P., Beckerman, B., Potoglou, D., Sahuvaroglu, T., & Giovis, C. (2005). A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 15(2), 185-204.
- Jarrett, M., Burnett, R. T., Beckerman, B. S., Turner, M. C., Krewski, D., Thurston, G& Pope III, C. A. (2013). Spatial analysis of air pollution and mortality in California. *American Journal of Respiratory and Critical Care. Medicine*, 188(5), 593-599.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.
- Johnson, K. C., Pan, S., Fry, R., Mao, Y., & Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. (2003). Residential proximity to industrial plants and non-Hodgkin lymphoma. *Epidemiology*, 14(6), 687-693.
- Kloog, I., Haim, A., & Portnov, B. A. (2009). Using kernel density function as an urban analysis tool: Investigating the association between nightlight exposure and the incidence of breast cancer in Haifa, Israel. *Computers, Environment and Urban Systems*, 33(1), 55-63.
- Lan, L., & Lian, Z. (2010). Application of statistical power analysis—How to determine the right sample size in human health, comfort and productivity research. *Building and Environment*, 45(5), 1202-1213.
- McCoy, J., & Johnston, K. (2001). Using ArcGIS Spatial Analyst. Redlands: ESRI.
- Miller, K. A., Siscovick, D. S., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J. H., Anderson, G. L., & Kaufman, J. D. (2007). Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 356(5), 447-458.
- MoH (2011). Health status in Israel in 2010 (2011). (Publication No. 333). (Ministry of Health, the National Cancer Registry). Retrieved From <http://www.health.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].
- MoH (2015). The incidence of cancer in Israel from 2001 to 2011 according to districts (Ministry of Health, the National Cancer Registry). Retrieved From <http://www.health.gov.il> (May, 2015) [In Hebrew].

- MoH (2015). Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in Israel, 1990-2012 (Ministry of Health, the National Cancer Registry). Retrieved from <http://www.health.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].
- MoH (2015). Update Data, 2012 (Ministry of Health, the National Cancer Registry). Retrieved from <http://www.health.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].
- Montgomery, D. C., Peck, E. A., & Vining, G. G. (2012). *Introduction to linear regression analysis (Vol. 821)*. John Wiley & Sons, p. 287.
- Nakaya, T., & Yano, K. (2010). Visualising Crime Clusters in a Space-time Cube: An Exploratory Data-analysis Approach Using Space-time Kernel Density Estimation and Scan Statistics. *Transactions in GIS*, 14(3), 223-239.
- Norman, R. E., Ryan, A., Grant, K., Sitas, F., & Scott, J. G. (2014). Environmental contributions to childhood cancers. *J Environ Immunol Toxicol*, 2(2), 86-98.
- Nyberg, F., Gustavsson, P., Järup, L., Bellander, T., Berglind, N., Jakobsson, R., & Pershagen, G. (2000). Urban air pollution and lung cancer in *Stockholm*. *Epidemiology*, 11(5), 487-495.
- OECD (2015), *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris
- Parodi, S., Santi, I., Marani, E., Casella, C., Puppo, A., Vercelli, M., & Stagnaro, E. (2014). Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma and Residential Exposure to Air Pollution in an Industrial Area in Northern Italy: A Case-Control Study. *Archives of environmental & occupational health*, 69(3), 139-147.
- Paz, S., Linn, S., Portnov, B. A., Lazimi, A., Futerman, B., & Barchana, M. (2009). Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) linkage with residence near heavy roads—A case study from Haifa Bay, Israel. *Health & Place*, 15(2), 636-641.
- Pope III, C. A., Ezzati, M., & Dockery, D. W. (2009). Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *New England Journal of Medicine*, 360(4), 376-386.
- Portnov, B., Odish Y, Fleishman L. (2005). Factors affecting housing modifications and housing pricing: A case study of four residential neighborhoods in Haifa, Israel. *Journal of Real Estate Research*, 27(4), 371-407.
- Portnov, B. A., Dubnov, J., & Barchana, M. (2007). On ecological fallacy, assessment errors stemming from misguided variable selection, and the effect of aggregation on the outcome of epidemiological study. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 17(1), 106-121.
- Portnov, B. A., Dubnov, J., & Barchana, M. (2009). Studying the association between air pollution and lung cancer incidence in a large metropolitan area using a kernel density function. *Socio-Economic Planning Sciences*, 43(3), 141-150.
- Pruss-Ustun, A., & Corvalan, C. (2006). Preventing disease through healthy environments. Geneva: WHO.
- Raaschou-Nielsen, O., Jovanovic Andersen, Z., Hvidberg, M., Solvang Jensen, S., Ketzel, M., Sørensen, M., & Tjønneland, A. (2011). Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 860.
- Ramis, R., Vidal, E., García-Pérez, J., Lope, V., Aragonés, N., Pérez-Gómez, B., & López-Abente, G. (2009). Study of non-Hodgkin's lymphoma mortality associated with industrial pollution in Spain, using Poisson models. *BMC Public Health*, 9(1), 26.

- Robinson W.S. (1950) Ecological correlations and the behavior of individuals. *Am Social Rev* 15: 351–357.
- Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2008). *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA.
- Rottenberg, Y., Zick, A., Barchana, M., & Peretz, T. (2013). Organ Specific Cancer Incidence in an Industrial Sub-district: A Population-based Study with 12 Years Follow-up. *American Journal of Cancer Epidemiology and Prevention*, 1(1), 13-22.
- Schoenbach, V. J., & Rosamond, W. D. (2000). Understanding the fundamentals of epidemiology: an evolving text. Chapel Hill: North Carolina.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, 65(1), 5-29.
- Spector Ben-Ari, S. (2014). Environmental and Planning Issues in the Haifa Bay, the 'Oil Refineries Complex' and the Program 'Northern Lands'. Israeli Knesset. Retrieved from: <http://www.knesset.gov.il> (April, 2015).
- Straif K., Cohen A., Samet J. (eds). Air pollution and cancer. IARC, WHO, 2013
- Vineis, P., Forastiere, F., Hoek, G., & Lipsett, M. (2004). Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *International Journal of Cancer*, 111(5), 647-652.
- Zanini, D. A., Kimura, K. C., Nishiya, A. T., Ubukata, R., Leandro, R. M., Brito, C. P. D., & Dagli, M. L. Z. (2013). Environmental risk factors related to the development of canine non-Hodgkin's lymphoma. *Ciência Rural*, 43(7), 1302- 1308.
- Zusman, M., Dubnov, J., Barchana, M., & Portnov, B. A. (2012). Residential proximity to petroleum storage tanks and associated cancer risks: Double Kernel Density approach vs. zonal estimates. *Science of the Total Environment*, 441, 265-276.
- Zusman, M., Broitman, D., & Portnov, B. A. (2015). "Application of the double kernel density approach to the multivariate analysis of attributeless event point datasets." *Letters in Spatial and Resource Sciences*, 1-20.

ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה: 2015 – 2020

מודול מחקרי (תת-נושא) מס' 2:

הקשר בין איכות אוויר ומדדי גדילה של ילדים בנפת חיפה

תקופת דיווח: מרץ 2015-פברואר 2016

1. פרוטוקול המחקר לתקופת הדיווח

חוקר אחראי	ד"ר איתי קלוג אוניברסיטת בן גוריון
שמות חוקרים נוספים ומקומות תעסוקתם	<ul style="list-style-type: none"> פרופ' בוריס א. פורטנוב - אוניברסיטת חיפה פרופ' ג'ואל שוורץ - אוניברסיטת הרווארד, ארה"ב
סוגי התחלואה שבניתוח	<ul style="list-style-type: none"> מדדי גדילה של ילדים מלידה עד גיל 24 חודשים
רזולוציה מרחבית	<ul style="list-style-type: none"> נפת חיפה (ניתוח פרטני).
קבוצות גיל ומין	<ul style="list-style-type: none"> ילדים מלידה עד גיל 24 חודשים.
מסגרת זמן	<ul style="list-style-type: none"> 2014-2015
השגת נתונים	<ul style="list-style-type: none"> נתונים ממשרד הבריאות – תחנות טיפות חלב.
קישור לזיהום אוויר	<ul style="list-style-type: none"> נתונים מתחנות ניטור ומרחק ממקורות זיהום
נתונים גיאוגרפיים וסוציו - דמוגרפיים	<ul style="list-style-type: none"> כתובת; תאריך לידה; שבוע הריון; מספר אחים ואחיות; גיל האם; השכלת האם; לאום; ארץ לידת האם; משקל לידה, היקף ראש ביום הלידה;; משקל, היקף ראש גובה/אורך ביום הביקור בתחנה; משתנים נוספים: לאום האם; השכלה; גיל; נתונים כלכליים-חברתיים מהלמ"ס בהתאם למקום המגורים.
ניתוח	<ul style="list-style-type: none"> סטטיסטיקה תיאורית, מיפוי בממ"ג וניתוח רב-משתנים.
דיווח	<ul style="list-style-type: none"> דו"ח התקדמות – חצי-שנתי; דו"ח מדעי – שנתי.

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1 רכישת\קבלת נתונים בתקופת הדיווח

סוגי הנתונים	מקור הנתונים	מטרת השימוש	פירוט\נספח מס'
נתונים של טיפות חלב (מערכת "מחשבה בבריאה")	משרד הבריאות	ניתוח נתוני משקל והיקף ראש	07.2014-06.2015

2.2 2.2 הכנת פרסומים מדעיים

נושא	חוקרים אחראים	סטטוס
אין בשלב זה		

2.3 2.3 הצגת הנושאים הקשורים לפרויקט בכנסים לאומיים ובינלאומיים

תאריך ומקום	נושא	חוקרים אחראים	הערות
פורטוגל, אוגוסט 2015	פיתוח מודלים לווייניים לניטור זיהום אוויר	איתי קלוג	ERSA 55th conference, Lisbon, Portugal, 25-29 August 2015.

2.4 2.4 הסטודנטים המועסקים במודול מחקרי

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
הילה אסתרין	ניתוח קשר בין איכות האוויר ומדדי גדילה של ילדים באזור מפרץ חיפה	M.A. 25.10.2015	ד"ר איתי קלוג פרופ' בוריס א. פורטנוב

3. ניתוח ותוצאות

3.1 3.1 ניתוח נתונים

סוג הניתוח	מטרתו
סטטיסטיקה תאורית	בדיקה ואימות הנתונים, ניתוח מגמות כלליות, השוואות ראשוניות.
ניתוחי "נקודות חמות" Hotspots	מיפוי אזורים ובדיקה של Hotspots של משקל לידה והיקף ראש.
ניתוח גרסיה רב משתנים: למשקל לידה והיקף ראש	בדיקת קשרים מובהקים בין גורמים סביבתיים השונים להיקף הראש\משקל לידה.

3.2. תוצאות

לצורך המחקר קיבלנו מרישומי טיפת-חלב נתוני 6,614 תינוקות שנולדו בנפת חיפה בין התאריכים 07.2014 עד 06.2015. בקובץ הנ"ל לא נכללו ילדים מישובים ערביים ודרוזיים עקב העדר כתובות מגורים ואי יכולת לבצע מיפוי וקישור מרחבי. מתוך 6,614 תינוקות מופו בהצלחה כתובות של 5,702 ילדים (86.2%), באמצעות פרוצדורת מיפוי GeoCoding בתכנת ArcView 10.3. בכדי לוודא כי אין הבדל מבחינת מובהקות סטטיסטית בין התפלגות משתנים התלויים בקבוצת הילדים אשר מופו (5,702) לבין קבוצת הילדים אשר לא מופו (912) ובכך לשלול הטיית בחירה, בוצע מבחן T-test לבחינת ההבדלים בין שתי הקבוצות למשתנים של משקל לידה והיקף הראש (**נספח 2-א-1**). במבחן זה לא נמצאו הבדלים מובהקים בין הקבוצות.

בשלב הראשון של הניתוח, ביצענו בדיקות לוגיות של משתנים כגון, איתור משקל לידה חסר, היקף ראש חסר, ערכים שלילים וכו'. בכ-200 רשומות הילדים (כ-3.5%), נמצאו מדדי היקף הראש ומשקל בלידה אשר היו מתייחסים למועד מאוחר יותר מאשר למועד הלידה, דהיינו נרשמו מדדים שנמדדו בפועל כאשר ילדים באו לביקור ראשון בטיפת חלב. לאחר ביצוע בדיקות לוגיות והניקוי הרשומות עם הערכים החסרים או לא הגיוניים לשלב עיבוד הסופי נשארו 5,258 רשומות של הילדים. התפלגות נתונים תיאוריים נבחרים של הילדים אלה ניתן לראות ב **נספח 2-א-2**.

מיקומי מגורים של אוכלוסיית התינוקות במחקר (2014-2015) מוצגים ב**נספח 2-ב**.

נספח 2-ג מציג את ניתוחי ה"נקודות החמות" של המשקל בלידה (2-ג-1) ושל היקפי הראש (2-ג-2). במפות אלה ניתן לראות מספר מקבצים של משקל נמוך והיקף ראש נמוך של תינוקות.

נספח 2-ד מציג ניתוחי מובהקות של מפות ה"נקודות חמות" (hot-spots) ו"נקודות קרות" (cold-spot) של משקל לידה, ושל היקפי ראש בלידה (Getis-Ord GI* Index).

במפות (**2-ד-1** ו **2-ד-2**) ניתן לראות ריכוזים בהם הנקודות החמות מובהקות סטטיסטית, שם היקפי הראש ומשקל התינוקות נמוכים מהממוצע באופן מובהק, כמו גם ריכוזים של הנקודות הקרות שם היקפי הראש ומשקל התינוקות גבוהים מהממוצע באופן מובהק. בנספח **2-ד-3** ניתן לראות בטבלה את אחוז היקפי הראש ומשקל התינוקות הנמוכים מהממוצע באופן מובהק בנקודות החמות (hot-spots). ניתן לראות בברור את המיקום של הנקודות החמות באזור הקריות, מצפון לאזורי התעשייה ובאזור של מרכז הכרמל.

בנספח 2-ה אפשר לראות טבלאות רגרסיה מרובות משתנים, המציגות גורמים מסבירים להיקף ראש של תינוקות: רגרסיה רבת-משתנים לכלל הנבדקים (2-ו-1): מודל משתני רקע

ומודל הכולל נתונים סביבתיים, ורגרסיה רבת-משתנים מחולקת לתינוקות שנולדו טרם זמנם לעומת שנולדו בזמנם או אחריו (2-ו-2), כולל משתנים סביבתיים.

הגורמים המסבירים במודלים הנ"ל הם: משך ההיריון, חודש הלידה, מספר לידות קודמות, רמת ההשכלה של האם, מין, ציון אפגר, אחוז בעלי דירות (לפי אזור סטטיסטי), אחוז משכירי דירות (לפי אזור סטטיסטי), אחוזי בגרות (לפי אזור סטטיסטי), אחוז BA (לפי אזור סטטיסטי), מרחק ממתחם תעשיות פטרו-כימיות ומרחק מכבישים.

המודל שהתקבל הנו רובסטי עם שונות מוסברת (R^2) של 0.534-0.535 ו-F של 283.861, 229.995 למודלים ללא וכולל הגורמים הסביבתיים, בהתאמה. המשתנים המסבירים הסביבתיים המובהקים הראשיים היו המרחק מכבישים ראשיים ($B=0.273$, $P<0.05$) והמרחק מאזור תעשייה ($B=0.0004$, $P<0.05$). לא נמצא קשר מובהק עם NO_x ($B=-0.005$, ns).

ניתוח הרגישות של המקדמים הסביבתיים במודל הרגרסיה הינו מדווח ב**נספח 2-ה-2**, בו ניתן לראות את השינוי בהיקף הראש ביחס למרחקים שונים.

3.3. מסקנות

מניתוח של הנתונים מהשנה הראשונה במחקר (2014-2015) לא נמצא קשר מובהק בין חשיפה ל- NO_x ומזהמים אחרים לבין ירידה בהיקף ראש בלידה. במודל המרחבי המלא נמצא קשר מובהק וחיובי בין המרחק מאזור תעשייה ומרחק מכבישים ראשיים לבין היקף ראש בלידה.

מגבלות

יש לציין שתהליך מחשוב רשומות הילדים המטופלים בטיפות החלב החל בארץ בשנת 2014 לכן היה צפוי שבחלק מן הרשומות נמצאו משתני הכתובת ומשתנים תלויים חסרים. צוות החוקרים לאחר בדיקות הלוגיות של מסד הנתונים והתייעצות עם הגורמים הרלוונטיים קיבל החלטה לנקות את הרשומות עם משתנים החסרים. בבדיקת ההתפלגות הילדים אשר מופו למעות אלה שלא מופו (בטבלה 2 א 1) לא נמצאו הבדלים מובהקים מבחינה סטטיסטית. לכן אנחנו מניחים שאפשרות למיס-קלסיפיקציה דיפרנציאלית בין כלל הרשומות הילדים לבין הרשומות הילדים אשר נשארו לאחר תהליך הניקוי הנה מינימלית. נציין מגבלה נוספת של חסר משתנים אינדיבידואליים ברשומות הנ"ל: עישון; כתובת מגורים של האם בזמן ההיריון ועוד.

למרות שמודל החשיפה שהשתמשנו בו נתן תוצאות אמינות עדיין אינו אופטימלי. בעתיד הקרוב נשתמש במדדי חשיפה מדויקים יותר ונפתח מודלים החשיפה מתקדמים יותר.

בנוסף יש לציין כי התוצאות שהוצגו הם ראשוניות והיציבות של התוצאות יבחנו בצורה מעמיקה ככל שהמחקר יתקדם ויתקבלו נתונים נוספים. אנחנו מאמינים שנתונים הגולמיים (מסד הנתונים) בשנים הבאות יהיו מדויקים יותר עקב שיתוף פעולה הדוק עם משרד הבריאות וביצוע תהליכי בקרת איכות ולכן נבצע מיפוי מדויק יותר ("GeoCoding") לנתונים החדשים.

4. רשימת הנספחים

מס'	כותרת
2-א (1-2-3)	התפלגות נתונים תיאוריים לאחר ניקוי רשומות חסרות במסד הנתונים.
2-ב	מיפוי כתובות המגורים של הילדים במחקר (2014-2015).
2-ג (1-2)	משקל לידה והיקף ראש של הילדים בנקודות החמות (hot-spots).
2-ד (1-2-3)	מפה וטבלה של מובהקות "נקודות חמות" (hot-spots) ו"נקודות קרות" (cold-spot) של משקל לידה ושל היקפי ראש בלידה-Getis (GI* Index Ord).
2-ה (1-2-3)	רגרסיות רבות-משתנים להיקף ראש של תינוקות.
2-ו	הבהרות לדוח השנתי

חוקר אחראי:

שם, תואר: איתי קלוג, ד"ר
תאריך: 10.12.2015

נספח 2-א. נתונים תיאוריים וניקוי מסד נתונים.

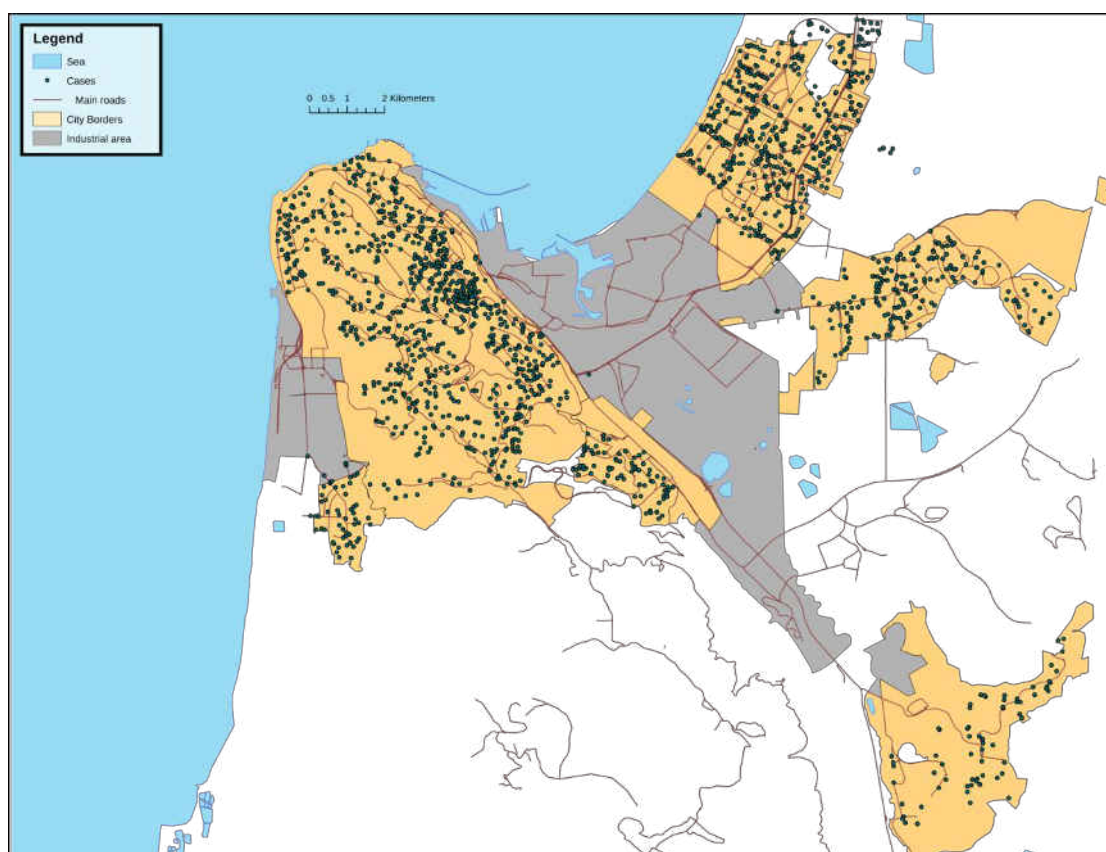
נספח 2-א-1. מבחן T-test לבחינת ההבדלים בין הילדים אשר מופו לבין הילדים שלא מופו

משתנה	מיפוי GeoCoding	מספר נבדקים	ממוצע	t	מובהקות Sig.(2-tailed)
היקף ראש (ס"מ)	מופו לא מופו	5,702 912	34.417 34.473	0.662	0.508
משקל לידה (ג"ר)	מופו לא מופו	5,702 912	3.271 3.297	1.084	0.278

נספח 2-א-2. התפלגות נתונים תיאוריים גולמיים של כלל ילדים לאחר ביצוע בדיקות לוגיות וניקוי רשומות חסרות (5,258).

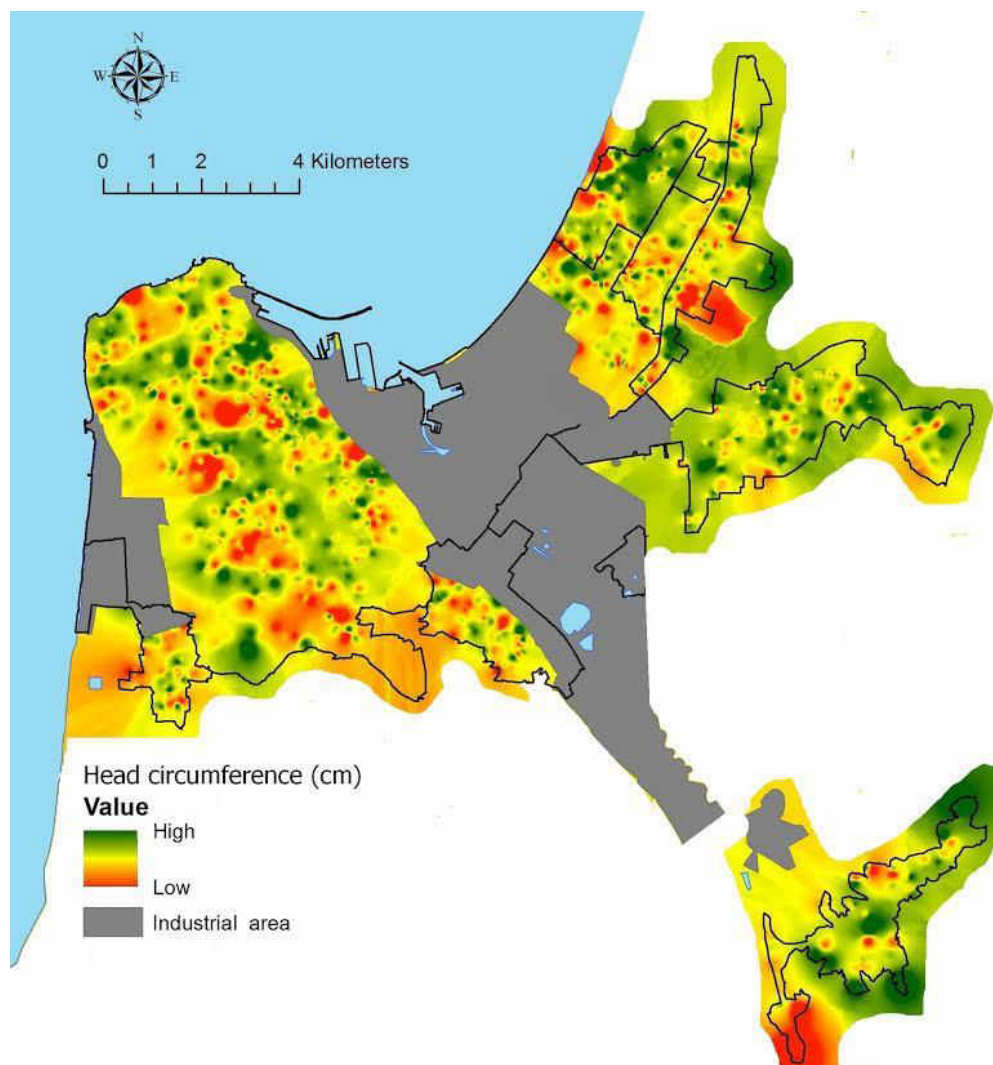
שבוע הריון	מינימום	מקסימום	ממוצע	סטיית תקן
היקף ראש (ס"מ)	24.3	39.8	34.4	1.6
משקל (גרם)	760	5,000	3,270	540
מס' לידות קודמות	0	14.0	1.94	1.33

נספח 2-ב. מיפוי כתובות המגורים של הילדים במחקר (2014-2015).

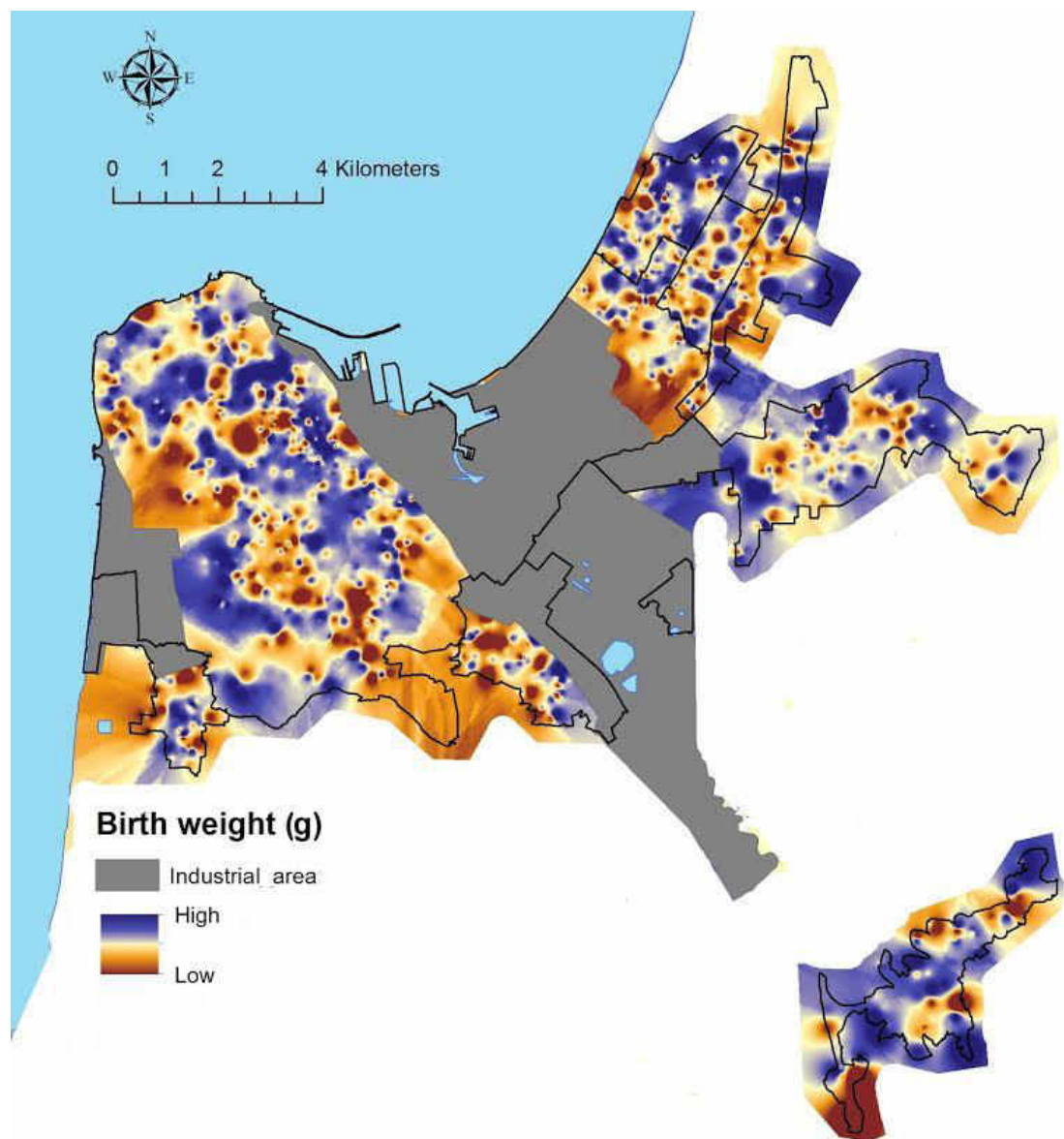


נספח 2-ג. מפת "נקודות חמות": היקפי ראש ומשקל לידה.

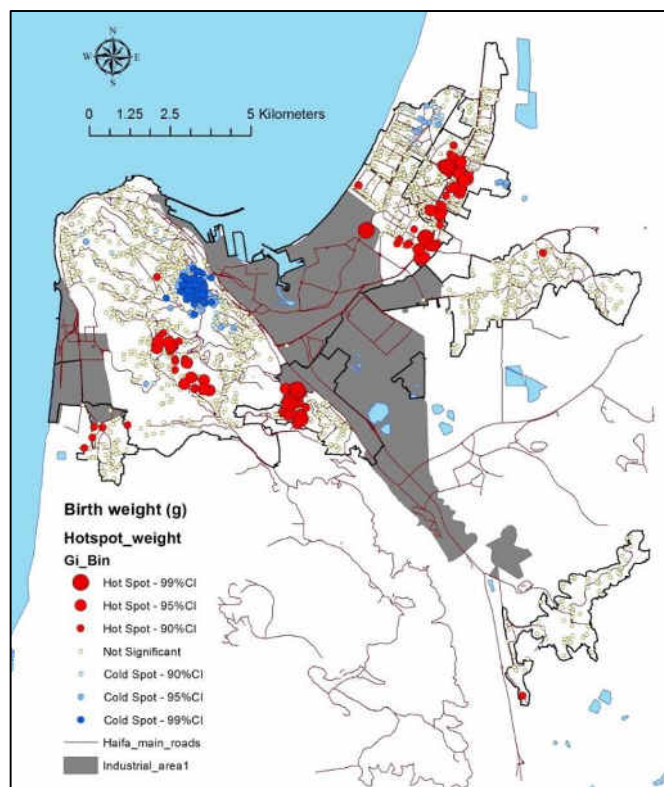
נספח 2-ג-1. היקפי ראש תינוקות: מפת "נקודות חמות".



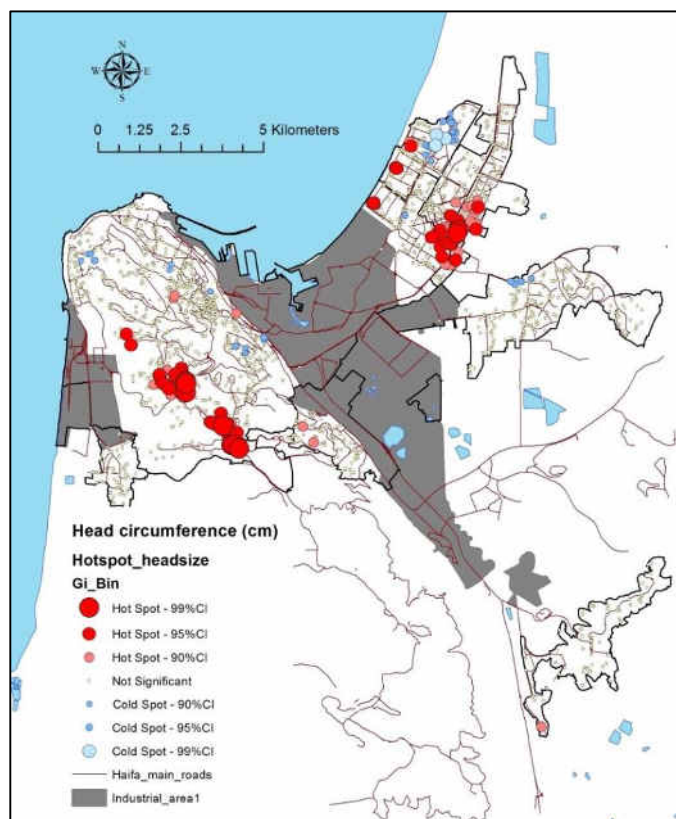
נספח 2-ג-2. משקל לידה: מפת "נקודות חמות".



נספח 2-ד. מפת מובהקות נקודות חמות (hot-spots) ונקודות קרות (cold-spot) של משקל לידה (איור למעלה), ושל היקפי ראש בלידה (איור למטה).
שיטה - Getis-Ord GI* Index.



2-ד-1: משקל לידה



2-ד-2: היקף ראש בלידה

2-ד-3: משקל לידה והיקף ראש של תינוקות בנקודות החמות (hot-spots).

($P < 0.1$)

Variable	N of obs.	Percent of the total number of children (5,258)	Mean of hotspot observations (mean of total cases)	SD of hotspot observations (SD of total cases)
Birth weight, grams	391	7.4	3,109 (3,270)	555 (540)
Head circumference, cm	354	6.7	34.05 (34.40)	3.04 (1.6)

נספח 2-ה. רגרסיות רבות-משתנים להיקף ראש של תינוקות.

נספח 2-ה-1. גורמים מנבאים להיקף ראש של תינוקות: רגרסיה רבת-משתנים (כל התצפיות).

Predictors	Model 1 (All cases)		Model 2 (All cases)	
	B ^a	(t) ^b	B ^a	(t) ^b
(Constant)	179.189	32.203***	175.908	31.036***
Birth weight (gr)	0.0277	57.205***	27.642	57.198***
Gender (1=boy; 0=girl)	5.632	13.421***	5.662	13.491***
NOx (ppb, 2014)	–	–	-0.005	-0.279
Distance to main roads, m (ln)	–	–	0.273	2.427**
Side of Mount Carmel (1=west; 0=east)	–	–	-0.894	-1.328
Distance to the main industrial zone, m	–	–	4.381E-04	2.013**
Township code 8200	–	–	-1.089	-1.300
N of obs.	5,258	5,258		
R ²	0.534	0.535		
R ² -adjusted	0.532	0.532		
F	283.861***	229.995***		
SEE ^c	14.929	14.919		

Note: Controlled for the month of birth (dummy variables), weeks of pregnancy, total number of siblings, mother's age, ethnicity, birth country, side of Mt Carmel and socio-demographic attributes of SCAs

נספח 2-ה-2. ניתוח רגישות לשינוי במרחק מגורמי זיהום אוויר שונים (משתנה מוסבר: היקף ראש, ס"מ)

Varying predictor	Value of the predictor	Head circumference, cm	Absolute change in cm (relative to Distance 0)	% Change (relative to Distance 0)
Township code (1=Code 8200; 0=other)	0	34.427		
	1	34.351	-0.076	-0.22
Distance to main industrial zone, m	0	34.366		
	1000	34.396	0.031	0.09
	2000	34.427	0.061	0.18
	3000	34.458	0.092	0.27
	4000	34.488	0.123	0.36
	5000	34.519	0.153	0.45
	6000	34.549	0.184	0.53
	7000	34.580	0.214	0.62
Distance to main roads, m	0	34.269		
	100	34.443	0.173	0.51
	200	34.456	0.187	0.54
	300	34.464	0.194	0.57
	400	34.469	0.200	0.58
	500	34.473	0.204	0.60
	600	34.477	0.208	0.61
	700	34.480	0.211	0.61
	800	34.482	0.213	0.62
	900	34.485	0.215	0.63
	1000	34.487	0.217	0.63

Note: The models on which sensitivity estimates are based include birth weight as an explanatory variable for head circumference. Therefore, estimates reported in the tables may be underestimated due to the fact that the estimated proximities may affect head circumference, both directly, and indirectly via birth weight and, potentially, via other variables (e.g., pregnancy week).

נספח 2-ה-3. גורמים מנבאים להיקף הראש של תינוקות: רגרסיה רבת-משתנים (תת-קבוצות).

Predictors	Full-term cases		Pre-term cases	
	B ^a	(t) ^b	B ^a	(t) ^b
(Constant)	151.211	20.982***	285.310	8.872***
Birth weight (kg)	27.717	58.189***	27.497	8.557***
Gender (1=boy; 0=girl)	5.820	14.190***	2.939	0.969
NOx (ppb, 2014)	7.256E-05	0.004	-0.045	-0.346
Distance to main roads, m (ln)	0.203	1.834*	1.411	1.893*
Distance to the main industrial zone, m	0.001	2.889***	-0.001	-0.911
Settlement code (1=Code 8200; 0=other)	-1.138	-1.383	-1.259	-0.226
N of obs.	5,009		276	
R ²	0.511		0.342	
R ² -adjusted	0.508		0.273	
F	(197.853)***		(4.974)***	
SEE ^c	14.198		23.130	

Note: Controlled for the month of birth (dummy variables), weeks of pregnancy, total number of siblings, mother's age, ethnicity, birth country, side of Mt Carmel and socio-demographic attributes of SCAs

מודול מס': 2

שם המודול: הקשר בין איכות אוויר ומדדי גדילה של ילדים בנפת חיפה

1. סקירת ספרות קצרה / Short literature survey:

Recent epidemiological studies have established the association between maternal exposure to air pollution and adverse pregnancy outcomes [1-10]. The studies have shown that exposure to air pollution may elevate the risk of adverse birth outcomes, including infant death [11], small head circumference [6] low birth weight (LBW) [4, 12, 13], preterm delivery [8], and small for gestational age [14].

Low or reduced birth weight (LBW) is an important predictor of children's health and is associated with higher risk of infant and childhood mortality [15] and coronary heart disease [16]. Preterm birth (PTB) is an indicator of prenatal disturbances of the placenta and of fetal development. Like LBW, prematurity is an important predictor of infant mortality, childhood morbidity, and possibly adult morbidity [8].

Interpretations of studies are complicated since LBW (birth weight smaller than 2500 g) represents a heterogeneous group of outcomes with different pathogenic mechanisms. Some infants have LBW as a result of PTB (less than 37 completed weeks of gestation at delivery), while others are a result of intrauterine growth restriction- IUGR (birth weight less than that expected for a given gestational age). Some maternal prenatal determinants may be associated with an increased risk of LBW through effects on the length of gestation alone (e.g., premature rupture of the membranes, placenta abruption), others through effects on intrauterine fetal growth alone (e.g., maternal weight gain, hypertension), and some possibly through effects on both PTB and IUGR (e.g., maternal cigarette smoking). Where air pollution falls in this spectrum is not fully resolved.

Despite the large number of studies dealing with air pollutants and birth outcomes, the evidence for a causal association remains still weak. Thus, further examination of the association between air pollution and birth outcomes (birth weight and head circumference) is needed.

2. מטרה ספציפית של המודול, כפי שהוגדרה בתכנית המחקר / Study goal

The main goal of this module is to investigate the association between environmental conditions in general, and measured air pollution, in particular, with birth weight and head circumference in the GHMA. Mapping birth weight and head circumference hotspots and investigating factors behind them is an important thrust of the analysis. Since the whole project is defined as prospective population level study with retrospective assessment of exposures, the present report deals with 2014 data only.

3. שיטות מפורטות / Research methods:

3.1. הגדרה מדויקת של אוכלוסיית המחקר (כולל תנאי הכללה והוצאה – Exclusion criteria , Eligibility).

We received data on 6614 newborns from the “Mahsheva Briah” database. We excluded some kids mainly from Arab and Druze towns due to lack of residential address and thus no geocoded data on them. Out of the 6614 kids we managed to map successfully 5702 (86.2%) of the kids using ESRI ArcGIS 10.x Geocoding. In order to check that there were no statistically significant differences in the distribution of the outcomes between the geocoded kids (5702) and left out kids (912 non-geocoded kids) we conducted a T-test to look at differences in birth weight and head circumference. We found no significant differences between the groups. While looking at the data in depth we found an additional 200 (3.5%) kids with data errors (such as negative values, implausible values, missing values) which were taken out. The final dataset included 5258.

3.2. הגדרה מדויקת של תקופות איסוף הנתונים עבור אוכלוסיית המחקר, החשיפה והמשתנים השונים / Time frame for health effects and exposures.

The data included all new born population from the “Nafat” Haifa registered at “Tipat Halav” between 07/2016 to 06/2015.

3.3. הגדרה תפעולית מדויקת של משתני החשיפה והמשתנים המסבירים / Operational definition of research variables.

The list of research variables, units used to measure their effects, and data sources are specified in Table 1 below.

Table 1: List of research variables

Variables	Units	Data source	Comments
C. Health effects			
Birth weight	Kg	Tipat Halav	
Head Circumference	Cm	Tipat Halav	
D. Environmental and socio-demographic variables used as predictors in multivariate analysis⁴			
SO ₂	ppb	Annual averages for individual air	Year 2003 data, IDW interpolation

⁴ Several variables in the predictors' group are collinear (e.g., distances to industrial facilities, SES vs. elevation above sea level, percent of Jewish population, etc.). To account for multicollinearity, in most regression analyses, collinear factors (especially distances to industrial facilities) were introduced into the models separately and multicollinearity monitored with the acceptable variance inflation factor (VIF) set to 3.0 or less.

Variables	Units	Data source	Comments
		quality monitoring stations obtained from annual reports of the MoEP	
NO _x	ppb	As above	Year 2003 data, IDW interpolation
PM _{2.5}	ppb	As above	Year 2003, IDW interpolation
Population density	per km ²	ICBS, "Arnona" database	Received via <i>ad hoc</i> contracting of ICBS as KD contours of household densities (per km ²) and converted into population densities by "spatial joining" with residential building layer and multiplying by the average size of the household in the SCA (<i>aga's</i>).
Gestational age	Weeks	Tipat Halav	
Gender	(male/female)	Tipat Halav	
Total Siblings		Tipat Halav	
Mother's age	years	Tipat Halav	
Jewish	(1=yes; 0=no)	Tipat Halav	
Mother's birth country	(1=Israel; 0=other)	Tipat Halav	
SCA Socio-Economic status	Dimensionless ratio scale	Calculated using GIS layers provided by ICBS (year 2008 data)	As above; indicator of population welfare
Elevation above the sea level	km	Calculated in ArcGIS	As above; proxy for population welfare
Distance to the nearest main roads	km	Calculated in ArcGIS using the layer of main thoroughfares	Calculated for each residential building in the study area

Variables	Units	Data source	Comments
Side of the Carmel Mountain	Left side (West)=0, Right side (East) =1	Calculated in ArcGIS	Calculated for each residential building in the study area; proxy for industrial proximity
Distance to industrial Facility 1 (Small Oil tanks)	km	Calculated in ArcGIS using "join and relates" tool	Calculated for each residential building in the study area as distance from the facility's boundary; measure of proximity to a specific industrial location
Distance to industrial Facility 2 (IEC Power station)	km	As above	As above
Distance to industrial Facility 3 (Haifa airport)	km	As above	As above
Distance to industrial Facility 4 (large oil tanks)	km	As above	As above
Distance to industrial Facility 5 (Petrochemical industries complex)	km	As above	As above

3.4. מקור הנתונים ומגבלותיהם (מידת הכיסוי של הנתונים את אוכלוסיית המחקר,

היקף נתונים חסרים, תוקף ומהימנות) / Data sources and limitations.

All the data for the analysis were received from three main sources – 1) "Tipat Halav" birth data (health effects); 2) MoEP (measured air pollution levels), and 3) Israel Central Bureau of Statistics. We consider these sources as unquestionably trustworthy and fully reliable. Additional variables (proximities and distances) were generated in the ArcGIS™10.x software, which provide a high degree of accuracy for geographically referenced calculations

3.5. הגדרה מדויקת של התוצאים הבריאותיים / Description of health measures

used in the analysis

See **Table 1**.

3.6. הגדרה מפורטת של אזור המחקר ומיקום מקורות הזיהום העיקריים / Exposure matrices

The map of the study area is featured by Figure 1, footnote to which lists the localities forming the study area.

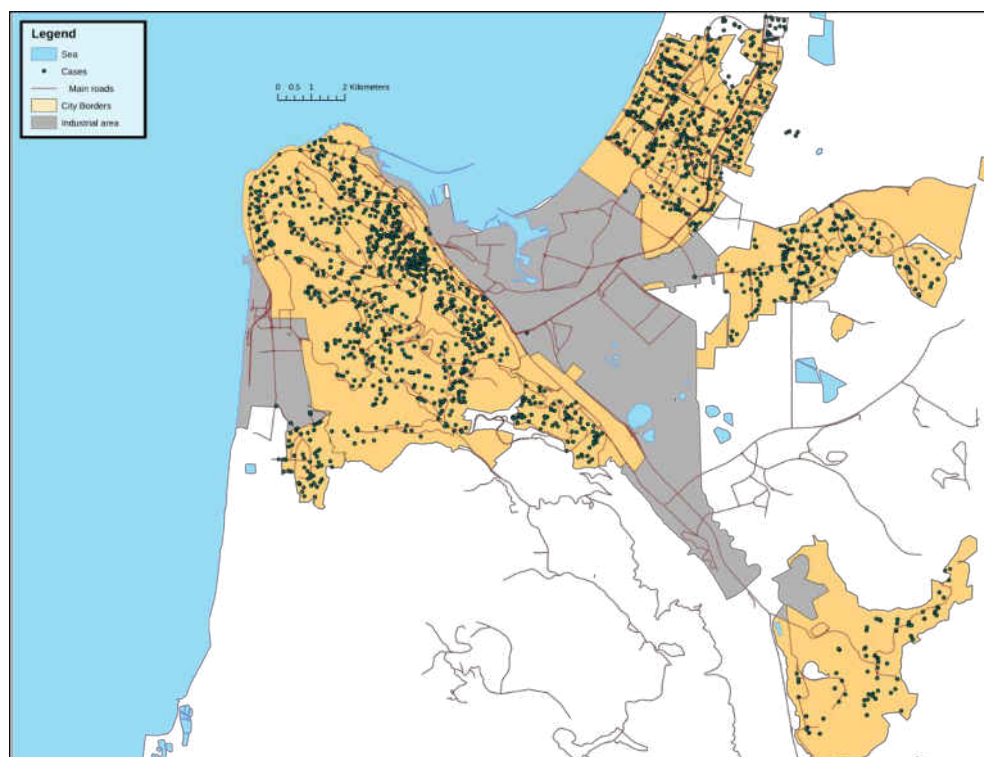


Figure 1: Map of the study area showing the location of main industrial facilities and the location of cased. List of localities forming the study area:

אוושה	קריית אתא
דאלית אל-כרמל	קריית ביאליק
חיפה	קריית טבעון
טירת כרמל	קריית ים
יגור	קריית מוצקין
כפר ביאליק	ראס עלי
כפר המכבי	רכסים
עספיא	נשר

Below we report some additional details on the variables used in the analysis and justification for their use.

Air pollution data

Information on air pollution in the study area was obtained from the national air quality monitoring system, which is based on stationary and mobile air quality monitoring stations (MoH, 2011). A total of 26 such stations are located in the GHMA, of which 23 are general monitoring (stationary) stations, and 3 stations are traffic monitoring

stations, positioned near main thoroughfare roads and monitoring air pollution from motor vehicles. Currently, 22 stations monitor NO_x, 19 stations monitor SO₂ and 16 stations record particulate matter, PM_{2.5}, PM₁₀ or both of them (IMEP, 2015).

We used annual averages of the above mentioned air pollutants observed at the locations of individual air quality monitoring stations (AQMSs) in 2014. The average annual air pollution values, observed at the AQMSs' locations, were first interpolated by the Inverse Distance Weighted (IDW) method into continuous pollution surfaces, covering the entire study area (McCoy and Johnston, 2001). The calculations were performed separately for three different air pollutants covered by the study, that is, SO₂, NO_x, and PM_{2.5}. The task was performed using the "spatial join" tool in the ArcGIS9x™10.x software, which merges geographically referenced information from different geographic layers (maps) based on the spatial location of individual features in these layers (McCoy and Johnston, 2001).

4. תוצאות מפורטות:

4.1. תיאור הנתונים – טבלאות המתארות תכונות רקע של המשתתפים במחקר ושל

מאפייני החשיפה שלהם, יש להוסיף תיאור גם של התפלגות המשתתפים התלויים

משתני החשיפה / Descriptive statistics of the research variables

התפלגות נתונים תיאוריים גולמיים של כלל ילדים לאחר ביצוע בדיקות לוגיות וניקוי רשומות חסרות (5,258).

מנימום	מקסימום	ממוצע	סטיית תקן	
26	43.3	39.08	1.84	שבוע הריון
24.3	39.8	34.40	1.6	היקף ראש (ס"מ)
760	5,000	3,270	540	משקל (ג"ר)
0	14.0	1.94	1.33	מס' לידות קודמות

הסבר מילולי מפורט של התוצאות המוצגות / Discussion of results and conclusions

The regression models, exhibited reasonably good fit ($R^2=0.534-0.535$). The main explanatory environmental variables were Distance to the nearest main roads ($B=0.273$, $P<0.05$) and distance from distance to the Petrochemical Industrial Complex (km) ($B=0.0004$, $P<0.05$). There was no association found with NoX ($B=-0.005$, ns).

Reference list

- Bell ML, Belanger K, Ebisu K, Gent JF, Lee HJ, Koutrakis P, Leaderer BP: Prenatal Exposure to Fine Particulate Matter and Birth Weight: Variations by Particulate Constituents and Sources. *Epidemiology* 2010, 21:884-891.
- Dejmek J, Selevan S, Benes I, Solanský I, Srám R: Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environmental health perspectives* 1999, 107:475.

- Glinianaia S, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D: Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004, 15:36.
- Gouveia N, Bremner S, Novaes H: Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil. *Journal of epidemiology and community health* 2004, 58:11.
- Ha E, Hong Y, Lee B, Woo B, Schwartz J, Christiani D: Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology* 2001, 12:643.
- Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, Penar A, Jacek R, Kaim I, Spengler J, Camann D, Perera F: Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environmental health perspectives* 2004, 112:1398.
- Maisonet M, Bush T, Correa A, Jaakkola J: Relation between ambient air pollution and low birth weight in the Northeastern United States. *Environmental health perspectives* 2001, 109:351.
- Ritz B, Yu F, Chapa G, Fruin S: Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology* 2000, 11:502.
- Zeka A, Melly S, Schwartz J: The effects of socioeconomic status and indices of physical environment on reduced birth weight and preterm births in Eastern Massachusetts. *Environmental Health* 2008, 7:60.
- Zeka A, Schwartz J, Melly S: Traffic-Related and Socioeconomic Indicators in Association With Low Birth Weight and Preterm Births in Eastern Massachusetts Between 1996 and 2002. *Epidemiology* 2006, 17:S105.
- Ritz B, Wilhelm M, Zhao Y: Air pollution and infant death in southern California, 1989-2000. *Pediatrics* 2006, 118:493.
- Lee B, Ha E, Park H, Kim Y, Hong Y, Kim H, Lee J: Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Human Reproduction* 2003, 18:638.
- Vassilev Z, Robson M, Klotz J: Associations of polycyclic organic matter in outdoor air with decreased birth weight: a pilot cross-sectional analysis. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2001, 64:595-605.
- Bobak M: Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect* 2000, 108:173-176.
- McCormick M: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *New England journal of medicine* 1985, 312:82-90.
- Vos L, Oren A, Bots M, Gorissen W, Grobbee D, Uiterwaal C: Birth size and coronary heart disease risk score in young adulthood. The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *European journal of epidemiology* 2006, 21:33-38.

דו"ח התקדמות שנתי

מודול מחקרי (תת-נושא) מס': 3

מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים והקשר עם זיהום אוויר

(מבוסס על מאגר הנתונים של שירותי בריאות כללית)

תקופת דיווח: מרץ 2015-פברואר 2016

1. פרוטוקול המחקר

<ul style="list-style-type: none"> פרופ' מ.ק. חאלד כרכבי, שירותי בריאות כללית; הפקולטה לרפואה, טכניון. 	חוקר ראשי
<ul style="list-style-type: none"> עופר שטיינברג פרופ' שלמה וינקר פרופ' בוריס א. פורטנוב 	שמות חוקרים נוספים ומקומות תעסוקתם
<ul style="list-style-type: none"> תחלואת אסתמה בקרב חולים אשר אובחנו על ידי רופא וקיבלו טיפול תרופתי נוגד אסתמה. המחקר בוחן את כלל המקרים החדשים שאובחנו בשנה נתונה ואת שתי השכיחויות הבאות: <ul style="list-style-type: none"> חולים מאובחנים; חולים מאובחנים וגם מטופלים חסרי דיאגנוזה המקבלים טיפול תרופתי של אסתמה. 	סוגי התחלואה שבניתוח
<ul style="list-style-type: none"> כל המקרים החדשים אשר התגלו בשנת 2014 במפרץ חיפה: <ul style="list-style-type: none"> מקובצים לפי אזורים גיאוגרפיים סטטיסטיים (אג"ס); מחושבים לפי צפיפות ליחידת שטח בעזרת שיטת "צפיפות קרנל כפולה" (DKD: Double Kernel Density). תל אביב וחדרה: סה"כ מקרים חדשים ברמת העיר, מתוקנן לגיל ולמין. 	רזולוציה מרחבית
<ul style="list-style-type: none"> ילדים בגילאי 6-14 	קבוצות גיל ומין
<ul style="list-style-type: none"> מקרי אסתמה לשנת 2014 	מסגרת זמן
<ul style="list-style-type: none"> דצמבר 2015 	השגת נתונים

1. פרוטוקול המחקר – המשך.

קישור לזיהום אוויר	<ul style="list-style-type: none"> • נתוני זיהום אוויר : 2014-2018. • מרכיבי זיהום אוויר: SO₂, NOX, PM₁₀ ו- PM_{2.5}. • רשומות של נתוני זיהום אוויר: ממוצע חצי שעי שנמדד בתחנות לניטור איכות אוויר הממוקמים בתוך אזור המחקר וממוצע עירוני. • אזורים גיאוגרפיים: מפרץ חיפה, תל אביב, חדרה.
נתונים גיאוגרפיים וסוציו-דמוגרפיים	<ul style="list-style-type: none"> • אזורים גיאוגרפיים סטטיסטיים קטנים (אג"ס) ומאפייניהם החברתיים-כלכליים (צפיפות האוכלוסייה, מצב תעסוקה ואחוז המועסקים בענפי תעסוקה שונים). • אומדן המעשנים כאחוז ממספר התושבים באג"ס (המודל נערך בהתייחס למרכיבים סוציו-דמוגרפים ובהתייחס לשיעורי העישון בקבוצות סוציו-דמוגרפיות של האוכלוסייה). • גובה טופוגרפי (גובה מעל פני הים, כאומדן לסטטוס כלכלי של הפרט). • קרבה לכבישים ולאזורי התעשייה במרכזיים; • משתנים גיאוגרפיים נוספים ברמת הפרט על-פי מערכת המידע הגיאוגרפית (ממ"ג).
ניתוח	<ul style="list-style-type: none"> • מבחנים א-פרמטרים של הבדלים עם ערי ביקורת (תל אביב וחדרה). • מבחנים א-פרמטרים של הבדלים בין האג"סים המזהמים ביותר לבין הכי פחות מזהמים (מתבסס על ניתוח אשכולות של מזהמים השונים). • ניתוח הקשר בין שכיחות מחלת אסתמה לבין זיהום אוויר. • מיפוי הפיזור הגאוגרפי של מקרי האסתמה באזור מפרץ חיפה בשיטת "צפיפות קרנל כפולה" (DKD), מתוקנת לצפיפות האוכלוסייה הכללית. • ניתוח רב-משתני של חוזק הקשר בין רמת זיהום האוויר וגורמי סיכון אחרים לבין היארעות אסתמה.
דיווח	דו"ח התקדמות – חצי-שנתי; דו"ח מדעי – שנתי.

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1. רכישת\קבלת נתונים בתקופת הדיווח

סוגי נתונים	מקור הנתונים	מטרת השימוש	פירוט
הגשת בקשה לוועדת הלסינקי	הוגשה בקשה להוצאת נתונים ב-1.2.2015	שלב בקבלת אישור וועדת הלסינקי	
קבלת אישור הלסינקי מקופת חולים כללית וקבלת הנתונים	שירותי בריאות כללית	ניתוח נתונים	

סוגי נתונים	מקור הנתונים	מטרת השימוש	פירוט
נתוני תחלואת אסתמה	שירותי בריאות כללית	מיפוי תחלואת אסתמה וניתוח סטטיסטי ביחס לרמת זיהום אוויר באזור	שיעורי אסתמה וצפיפות DKD של מקרי אסתמה באזור המפרץ
שכבות אזוריים סטטיסטיים קטנים (אג"ס) עם נתוני צפיפות אוכלוסייה, הרכב גילאים, מצב חברתי-כלכלי ואחוז המועסקים בענפי תעסוקה שונים	למ"ס	נירמול של צפיפות חולי אסתמה ביחס לצפיפות אוכלוסייה כללית באזור	http://www.cbs.gov.il/

2.2 הסטודנטים המועסקים במודול המחקרי

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
עופר שטיינברג	Comparison of Statistical Methods for the Analysis of Spatial Patterns of Childhood Asthma Morbidity in the Greater Haifa Metropolitan Area	מ.א. (תזה)	פרופ' ב.א. פורטנוב ופרופ' מ.ק. כרכבי

2.3 פגישות עבודה

שם הפעולה, נוכחים	מטרותיה	תיאור התוצאות
11.12.2014 פרופ' כרכבי ומתאמת המחקר במחלקה, גב' רחלין זייגמן: בחינת הדרכים לקידום המחקר; טיפול באישור ועדת הלסינקי.	הכנת החבילה להגשה לוועדת הלסינקי	סוכם על אופי ותוכן ההגשה
12.2.2015 המח' לרפואת המשפחה בחיפה: שיטות המחקר. השתתפו פרופ' כרכבי פרופ' פורטנוב, ד"ר זוסמן	דיון על שיטת המחקר ומענק מהקרן	סוכם על פרוטוקול סופי פרופ' כרכבי קיבל פירוט חלוקת המענקים
29.3.2015 פרופ' כרכבי ומתאמת מחקר במחלקה גב' רחלין: טיפול באישור ועדת הלסינקי	טיפול באישור ועדת הלסינקי	טיפול בבקשה לאישור קבלת נתונים ממאגר הכללית
30.4.2015 פרופ' כרכבי ומתאמת מחקר במחלקה גב' רחלין	בחינת האישור להוצאת נתונים	המשך דיון בוועדת הלסינקי
10.2015	אפיון טבלה לשליפת נתונים	
3.12.2015 ד"ר מרינה זוסמן ומר עופר שטיינברג	קבלת מאגר המידע והצגתו	

3. ניתוח ותוצאות

3.1. ניתוח נתונים

מטרתו	סוג הניתוח
ניתוח קיימות (או אי-קיימות) של תחלואת אסתמה בין מטרופולין חיפה לבין המטרופוליטניים האחרים שבניתוח.	השוואת שיעורי תחלואה באסתמה בין אזור מפרץ חיפה לבין שיעורי התחלואה בתל-אביב ובחדרה ברמת העיר.
איתור ריכוזי אזורים בהם ישנם ילדים; איתור ריכוזי ילדים חולים באסתמה.	מיפוי הצפיפות של אוכלוסיית הילדים ואוכלוסיית חולי האסתמה באזור מפרץ חיפה בשיטת Kernel Density (KD).
איתור מוקדים באזור מפרץ חיפה בהם תחלואת האסתמה בקרב ילדים גבוהה מהממוצע.	מיפוי הפיזור הגיאוגרפי של מקרי אסתמה בקרב ילדים באזור מפרץ חיפה באמצעות Double Kernel Density (DKD).
ניתוח התרומה היחסית של זיהום האוויר ושל גורמי סיכון אחרים לתחלואה באסתמה באזור המפרץ.	ניתוח רב-משתנים לקשר בין רמת זיהום האוויר וגורמי סיכון אחרים לבין היארעות אסתמה בשנת 2014.

3.2. תוצאות

3.2.1. שיעורי אסתמה לשנת 2014: נתונים כלליים

תוצאות הניתוח של שיעורי האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 לפי חלוקה לערים לשנת 2014 (נתונים כלליים) מדווחים ב**נספח 3-א**. כאשר באזור מפרץ חיפה שיעורי האסתמה הם 2.6%, בתל אביב 2.2% ובחדרה 3.3%. כמו כן, מהגרף עולה כי הן שיעורי האסתמה הכלליים, והן שיעורי האסתמה המחולקים לפי מגדר באזור חדרה הינם גבוהים יותר מאלו שבחיפה ובתל אביב אולם ללא פערים משמעותיים.

3.2.2. מבחן t למדגמים בלתי-תלויים: השוואת שיעורי האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-

14 בין אזור מפרץ חיפה לתל-אביב ובין אזור מפרץ חיפה לחדרה.

כפי שניתן לראות ב**נספח 3-ב**, ישנו הבדל מובהק רק בין אזור מפרץ חיפה לחדרה $[t(9.014) = -2.375, p < 0.05]$. כך ששיעורי האסתמה בקרב ילדים המתגוררים בעיר חדרה גבוהים מאלו של מפרץ חיפה. בנוסף, לא נמצא הבדל מובהק בשיעורי האסתמה בין הילדים המתגוררים באזור מפרץ חיפה לבין אלו המתגוררים בעיר תל-אביב, $[t(16) = 1.973, n.s.]$. כמו כן, הטבלה המוצגת בנספח זה מציגה כי אין הבדלים מובהקים בשיעורי האסתמה של הילדים על פי חלוקה מגדרית.

המשך הניתוח התבצע בשיטת DKD.

עקרונות שיטת DKD מפורטות במספר מאמרים של צוות המחקר⁵. השיטה מאפשרת לנרמל את צפיפות החולים ביחס לצפיפות האוכלוסייה הכללית. בעבר הוכח כי שיטה זו רגישה יותר לניתוח ההשפעות של גורמים סביבתיים על תחלואה, לעומת השיטות האזוריות הנפוצות בשימוש במחקרים אפידמיולוגיים מסורתיים (Zusman et al., 2012).

מדדי "צפיפות קרנל רגילה" (ללא נרמול לגודל האוכלוסייה) של התחלואה באסתמה בשנת 2014 מסוכמים ב**נספח 3-ג**. מהנתונים עולה צפיפות חריגה של אסתמה במוקדים הבאים: רכס הכרמל, העיר התחתית והקריות. אין ליחס חשיבות-יתר למוקדים אלה מאחר שמדדי "צפיפות קרנל רגילה" אינם לוקחים בחשבון את צפיפות האוכלוסייה הכללית בה נרשמו אירועי האסתמה.

צפיפות האוכלוסייה הכללית באזור המפרץ מופיעה גם היא ב**נספח 3-ג**, צפיפות זו מהווה את הבסיס לחישובם של "קרנלים כפולים" (DKD).

צפיפות התחלואה המנורמלת לאוכלוסייה הכללית (DKD) מופיעה ב**נספחים 3-ד; 3-ה** (כלל חולי האסתמה ע"פ המשתנה Asthma_Diag_2014; כלל חולי האסתמה ע"פ המשתנה Asthma_2014 בהתאמה).

ב**נספח 3-ד** ספירת מקרי האסתמה נערכה בהתאם למשתנה Asthma_Diag_2014 המוגדר כמי שאובחן אצל הרופא כחולה אסתמה בלבד. ניתן לראות כי ישנם שלושה אזורים בהם ריכוז חולי האסתמה גבוהים במיוחד:

- קריית חיים, קריית מוצקין וקריית ביאליק;
- העיר התחתית ורכס הכרמל;
- צפון מערב קריית טבעון.

⁵Portnov B.A., Dubnov J. and M. Barchana. Studying the Association between Air-Pollution and Lung Cancer Incidence in a Large Metropolitan Area Using a Kernel Density Function. *Socio-Economic Planning Sciences*, 2009, 43: 141–150 (doi:10.1016/j.seps.2008.09.001); Kloog, I, Haim, A. and B.A. Portnov, Using Kernel Density Function as an Urban Analysis Tool: Investigating the Association between Nightlight Exposure and the Incidence of Breast Cancer in Haifa, Israel, *Computers, Environment and Urban Systems*, 2009, 33: 55–63 (doi:10.1016/j.compenvurbsys.2008.09.006); Zusman M., Dubnov J, Bartchana M., and B.A. Portnov, Residential Proximity to Petroleum Storage Tanks and Associated Cancer Risks: Double Kernel Density Approach vs. Zonal Estimates, *Science of the Total Environment*, 441, 2012, 265–276; Portnov B.A. and M. Zusman, Spatial Data Analysis Using Kernel Density Tools, *Encyclopedia of Business Analytics and Optimization*, 1st Edition, Ed. J. Wang, IGI Global Publishers, Hershey, Pennsylvania, 2914, Vol. V.; Zusman M., Broitman D. and Portnov B.A. Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets, *Letters in Spatial and Resource Sciences* (Accepted for publication in 2015).

המצב דומה גם על פי ספירת מקרי האסתמה בהתאם למשתנה Asthma_2014 המוגדר כמי שאובחן אצל הרופא כחולה אסתמה וגם מי שנוטל תרופות לאסתמה אך לאו דווקא אובחן כחולה אסתמה, ראה **נספח 3-ה**. ניתן לראות כי מדובר באותם שלושה מוקדים כפי שצוין ב**נספח 3-ד**, בהם נמצא ריכוז גבוהה במיוחד של חולי אסתמה.

3.2.4. ניתוח רב משתנים

על מנת לנתח את הקשר בין זיהום אוויר לתחלואת אסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 באזור מפרץ חיפה, נבנה מודל רב-משתנים. הניתוח כלל רגרסיה רבת משתנים בה המשתנה התלוי היה מדדי DKD של אסתמה באזור מפרץ חיפה. המשתנים הבלתי-תלויים מפורטים ב**נספח 3-ו**.

בנוסף, ב**נספח 3-ז** ישנה טבלה המתארת את התרומה היחסית של קבוצות שונות של הגורמים המסבירים לתחלואה באסתמה. כאשר נמצא כי משתנים כלכליים-חברתיים מסבירים כ- 24.8% מתחלואת האסתמה. משתני זיהום האוויר, קרבה לכבישים ראשיים ומגורים בצד המזרחי של רכס הכרמל מוסיפים עוד כ-15.1% להסבר תחלואת האסתמה. בנוסף, תוספת של משתני המרחק מן המפעלים המזהמים מוסיפים עוד כ-11.1% להסבר תחלואת האסתמה.

3.2.5. מודל "תלות מרחבית" של שיעורי DKD של תחלואת אסתמה

בשלב הראשון, נערך מבחן Moran's I על תוצאות הרגרסיה הלינארית (**נספח 3-ו**). מאחר וערך זה הינו גבוהה ומובהק ($\text{Moran's } I = 1380.871, p < 0.001$) הרצנו את מודל ה"תלות מרחבית" (**נספח 3-ח**). מודל זה מציג כי אחוז השונות המוסברת עומד על כ- 93.6% ($R^2 = 0.936$), לעומת 40.3% שנמצאו במודל הרגרסיה הלינארית (**נספח 3-ו**). בנוסף, בדומה למודל הרגרסיה הלינארית, כל המשתנים המסבירים נמצאו מובהקים אם כי הקבוע הפך מחיובי לשלילי.

מסקנות

על פי ניתוח הנתונים התקבלו המסקנות הבאות:

- שיעור האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 עומד על 2.2%-3.3%.
- מניתוח ראשוני של המודל נמצא כי שיעור האסתמה בחדרה גבוה מזה שבאזור מפרץ חיפה.
- ישנם שלושה מוקדים עם שיעורי תחלואת אסתמה גבוהים במיוחד: רכס הכרמל והעיר התחתית, אזור הקריות, וצפון מערב קריית טבעון.

- נמצא כי זיהום האוויר הנמדד, קרבה לתעשיות ולכבישים ראשיים מהווים כ-26% מאחוז השונות המוסברת לתחלואת אסתמה באזור מפרץ חיפה בקרב ילדים בגילאי 6-14.

3.3. מגבלות

- מחקר זה הינו מחקר אפידמיולוגי-סביבתי. ככזה, תוצאות המחקר אינן מהוות הוכחה לסיבתיות.
- לאור העובדה שתחלואת אסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 מתקיימת במטרופוליטנים שונים אם כי בשיעורים דומים לאלו שישנם באזור מפרץ חיפה, רצוי שסקרים דומים יתבצעו גם במטרופוליטנים אלו בכדי לוודא האם "נקודות חמות" של תחלואת אסתמה קיימות גם שם, בניגוד לפיזור אחיד, שלא בהכרח ייקשרו לגורמים סביבתיים.
- חישוב ה-Geocoding (פעולת המרה מרחוב ומספר בית לקואורדינטות) שנערכה נמצאה מדויקת ב-89% מתוך כלל המדגם (אזור מפרץ חיפה, תל-אביב וחדרה). אזי, יתכן ומספר מקרים הושמטו מהניתוח.
- לפי סקר שנערך בביטוח לאומי⁶, נכון לנובמבר 2014, אחוז הילדים הארצי בגילאי 6-14 המבוטחים ב"שירותי בריאות כללית" עומד על 49%. לפיכך, אף על פי שמדובר בחישובים ארציים ולא ממוקדם לאזור מפרץ חיפה, ראוי לקחת בחשבון כי ניתוח זה לא כלל לערך כ-50% מן האוכלוסייה באזור (אם כי מן הנתונים אנו למדים כי ל"שירותי בריאות כללית" ישנו רוב מוחלט של מבוטחים ביחס לקופות החולים האחרות.
- יש לבחון בשיטות סטטיסטיות נוספות את הקשר בין זיהום אוויר לתחלואת אסתמה בקרב ילדים באזור מפרץ חיפה.

⁶ ישראל. המוסד לביטוח לאומי (2015). *חברות בקופת חולים 2014*. ישראל: ירושלים.

4. רשימת הנספחים

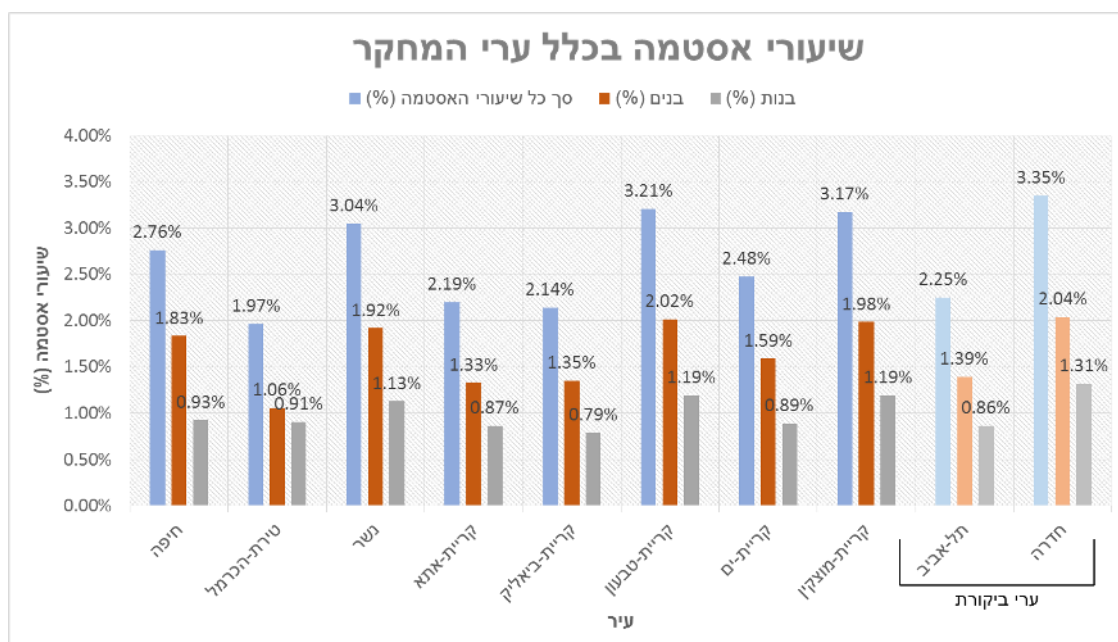
מס'	כותרת
א-3	שיעורי אסתמה לשנת 2014: נתונים כלליים
ב-3	מבחן t למדגמים בלתי-תלויים: השוואת שיעורי האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 בין אזור מפרץ חיפה לתל-אביב ובין אזור מפרץ חיפה לחדרה.
ג-3 (1-2)	מדדי קרנל רגילים של אוכלוסיית ילדים כלליתושל תחלואת אסתמה בקרב ילדים בשנת 2014.
ד-3	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של תחלואת אסתמה על-פי Asthma_Diag_2014.
ה-3	"צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של תחלואת אסתמה על-פי Asthma_2014.
ו-3	ניתוח רב משתנים: מודל רב משתנים.
ז-3	ניתוח רב משתנים: הערכת התרומה היחסית של הגורמים המסבירים לתחלואה באסתמה.
ח-3	מודל "תלות מרחבית" של שיעורי DKD של תחלואת אסתמה
ט-3	הבהרות לדוח השנתי

חוקר אחראי:

שם, תואר: פרופ' מ.ק. חאלד כרכבי

תאריך: 4.1.2016

נספח 3-א: שיעורי אסתמה באזור מפרץ חיפה בשנת 2014 בהשוואה לתל-אביב וחדרה (נתונים כלליים).

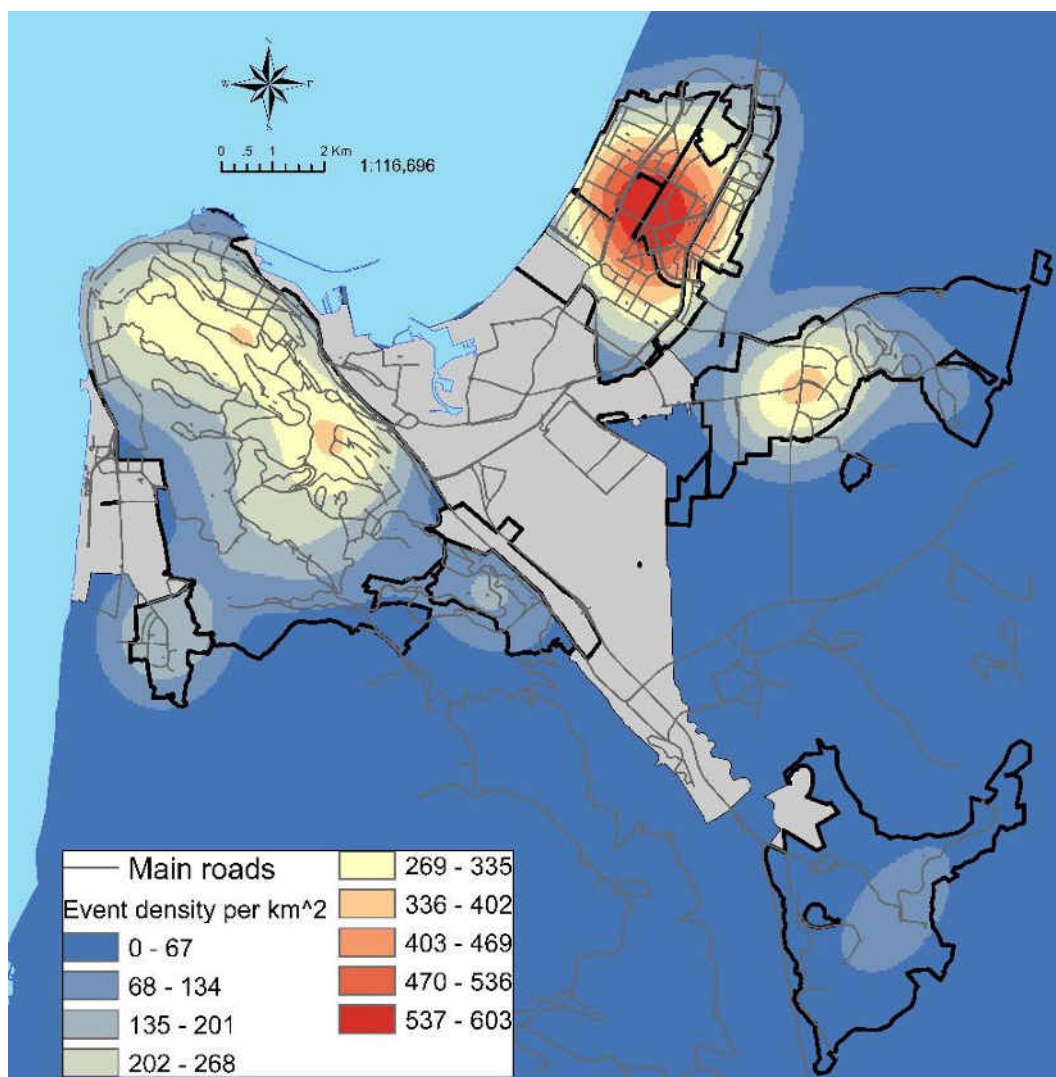


נספח 3-ב: מבחן t למדגמים בלתי-תלויים: השוואת שיעורי האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 בין אזור מפרץ חיפה לתל-אביב ובין אזור מפרץ חיפה לחדרה

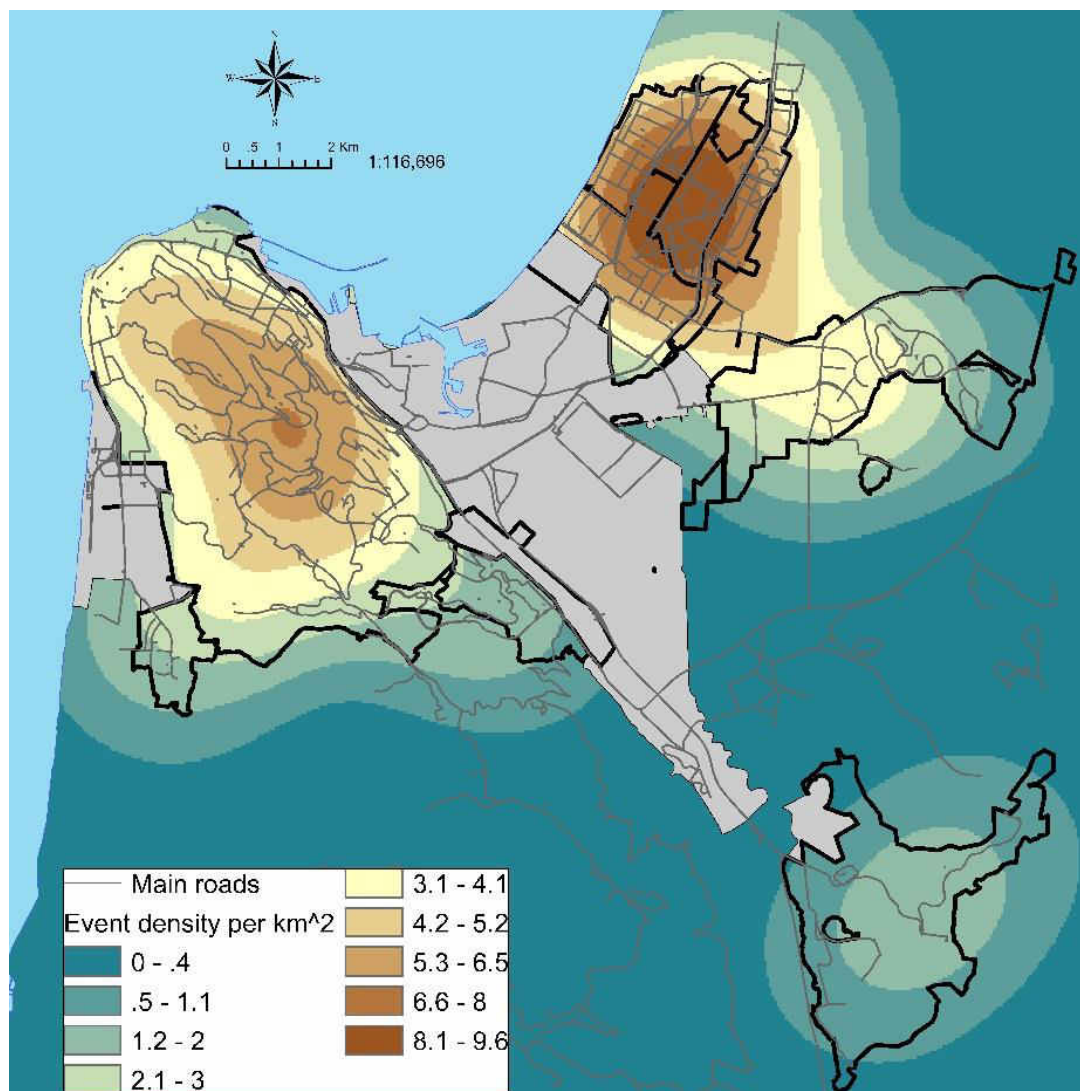
	City	Mean	T
Total Asthma	Haifa	2.63	1.973(df=16)
	Tel Aviv	2.19	
Total Asthma	Haifa	2.63	-2.375*(df=9.014)
	Hadera	3.67	
Boys	Haifa	3.17	1.47(df=16)
	Tel Aviv	2.58	
Boys	Haifa	3.17	-1.571(df=16)
	Hadera	4.82	
Girls	Haifa	2.06	1.268(df=16)
	Tel Aviv	1.79	
Girls	Haifa	2.06	-0.758(df=9.786)
	Hadera	2.48	

*p≤0.05

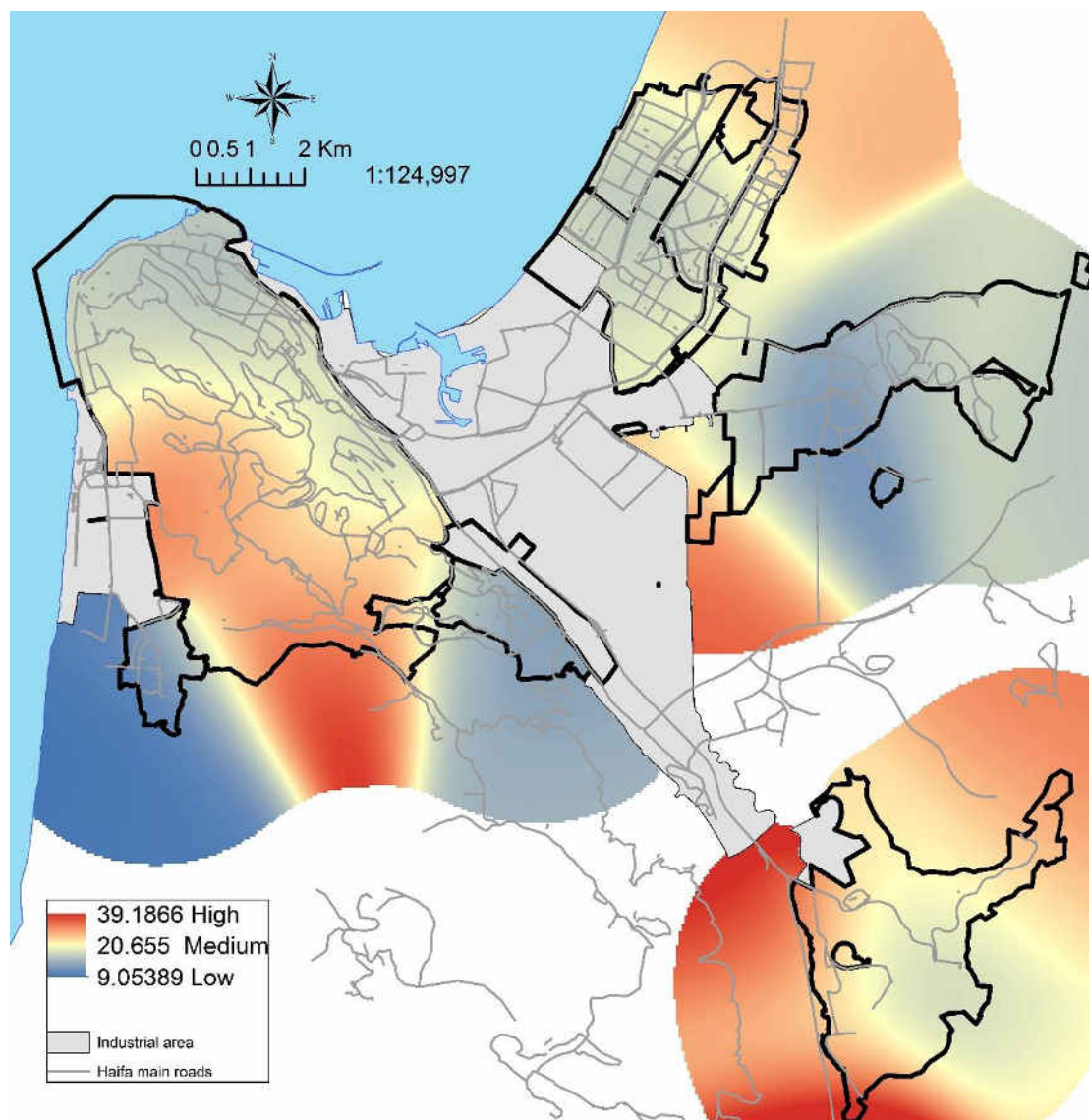
נספח 3-ג-1: "צפיפות קרנל רגילה" של אוכלוסיית ילדים כללית בשנת 2014.



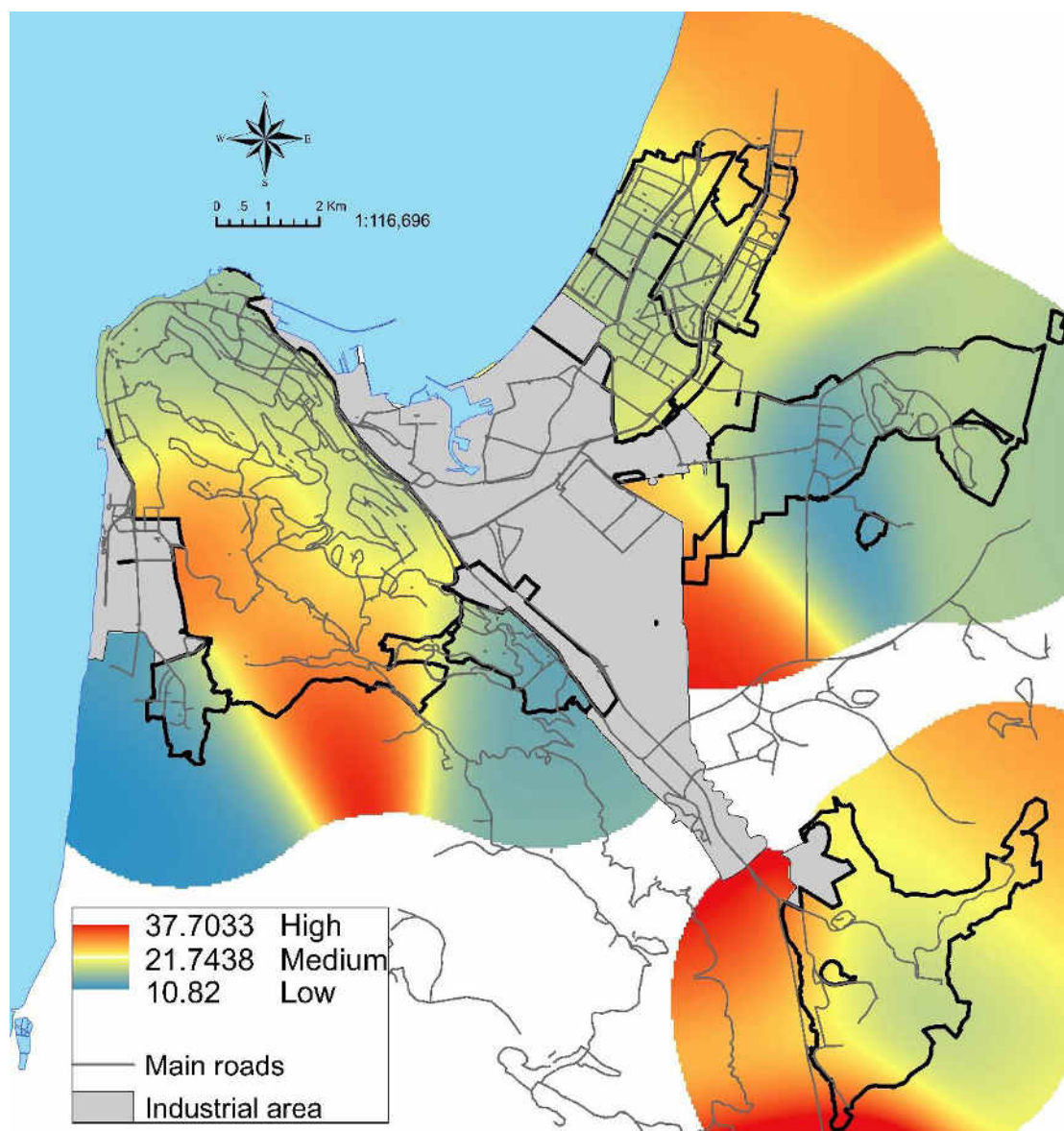
נספח 3-ג-2: "צפיפות קרנל רגילה" של תחלואת אסתמה בקרב ילדים בשנת 2014.



**נספח 3-ד: "צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של תחלואת אסתמה על-פי
Asthma_Diag_2014**



נספח 3-ה: "צפיפות קרנל כפולה" (DKD) של תחלואת אסתמה על-פי Asthma_2014



נספח 3-1: ניתוח רב משתנים: מודל רב משתנים

Variable	B	S.E
(Constant)	1.259*	(0.599)
Socioeconomic index	1.574***	(0.041)
Elevation above the sea level (m)	0.006***	(0.000)
Distance to the sea shore (km)	-0.535***	(0.17)
Jewish population in the neighborhood (%)	-0.01**	(0.001)
Population density (persons per km ²)	-0.313***	(0.006)
Distance to the main roads (m)	0.003***	(0.000)
Smoking rate in the neighborhood (%)	-0.045**	(0.01)
Side of the Carmel mountain (left=1; right=0)	-2.921***	(0.086)
PM _{2.5} (year 2014, ppm)	0.855***	(0.032)
Petrochemical complex distance (km)	3.483***	(0.084)
Petrochemical complex distance ² (km)	-0.317***	(0.008)

***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05

F= 1275.465***

Adjusted R²: 0.403 (40.3%)

N of obs.: 20,782

Dependent variable: DKD of asthma rate

נספח 3-ז: הערכת התרומה היחסית של הגורמים המסבירים לתחלואה באסתמה.

ניתוח רב משתנים.

Model Type	Variable included	R ²	F-test of R ² change significance	R ² Change
Socioeconomic variables	Socioeconomic index, Jewish population (%), Population density, Height topography, Sea distance & Smoking rate	1377.787***	-	0.284
Air pollution measurements and proxies	PM _{2.5} , NO _x , SO ₂ , Main roads distance & side of the mountain	1112.437***	0.151 (15.1%)	0.435
Distances to main industries	Petrochemical complex distance (km), Petrochemical complex distance (km) ² , Power station distance (km), Oil tanks Kiryat-Haim (large) distance (km), Oil tanks (small) distance (km), Airport distance (km), Main roads distance (m), PM _{2.5} , NO _x & SO ₂	848.492***	0.111 (11.1%)	0.546

**p<0.001

נספח 3-ח: מודל "תלות מרחבית" של שיעורי DKD של תחלואת אסתמה

Variable	Spatial Error Model B and (S.E)
(Constant) ^a	-3.189*** (0.605)
Socioeconomic index	0.605*** (0.026)
Elevation above the sea level (m)	0.008*** (0.0003)
Distance to the sea shore (km)	-0.231*** (0.018)
Jewish population in the neighborhood (%)	-0.003*** (0.0007)
Population density (persons per km ²)	-0.084*** (0.002)
Distance to the main roads (m)	0.0006*** (0.0001)
Smoking rate in the neighborhood (%)	-0.013* (0.006)
Side of the Carmel mountain (left=1; right=0)	-1.746*** (0.078)
PM _{2.5} (year 2014, ppm)	0.914*** (0.035)
Petrochemical complex distance (km)	3.074*** (0.093)
Petrochemical complex distance ² (km)	-0.268*** (0.008)
Spatial error (Lambda)	1.283*** (0.003)
R ²	0.936
N. of observations	20,782

Notes: ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05.

Distance threshold: 525.45m.

^aDKD of asthma rate.

מודול מס': 3

שם המודול: מגמות ושינויים בתחלואת אסטמה בקרב ילדים והקשר עם זיהום אוויר (מבוסס על מאגר הנתונים של שירותי בריאות כללית).

חוקר ראשי: פרופ' מ.ק. חאלד כרכבי

חוקרים נוספים: מר עופר שטיינברג, ד"ר מרינה זוסמן, פרופ' שלמה וינקר, פרופ' בוריס פורטנוב.

1. סקירת ספרות קצרה / Literature survey:

ילדים מהווים את קבוצת הסיכון הפגיעה ביותר למזהמים הנישאים באוויר ומחקרים אפידמיולוגיים רבים מצביעים על השפעת זיהום האוויר כגורם לתחלואה נשימתית בקרב ילדים (Robinson & Van Asperen, 2009; Bateman, et al., 2008). חשיפה למזהמים הנישאים באוויר מחמירים את הסימפטומים לאסטמה וכן מהווים פגיעה בתפקוד ריאותיהם של ילדים הן אסתמטיים והן בריאים. מחקרי עבר בחנו את השפעת זיהום האוויר על אוכלוסייה כללית מבלי להתייחס להבדלים של חשיפה אינדיבידואלית למזהמים (Robinson & Van Asperen, 2009; Guarneri & Balmes, 2014).

כאמור, אסטמה הינה מחלה ריאתית הגורמת להתנגדות זרימה האוויר בדרכי הנשימה, ברונכיטיס כרונית ואמפיזמה (Godfrey, 1985). תופעות הלואי מהם סובלים האסתמטיים הינם גירויים בדרכי הנשימה כגון אוויר קר, חומרים כימיים פעילים פרמקולוגית וחומרים מגרים באוויר (Ellis, 1983). הסימפטום האופייני ביותר לאסטמה הינו צפצופים המבטאים את חסימת הסימפונות. תסמינים נוספים יכולים להיות שיעור, קוצר נשימה, הפרעות עוריות, אי נוחות בבית החזה ועוד (אסתמה: כל מה שרציתם לדעת על אסטמה, 2016). מכון החקר הבינלאומי לאסטמה ואלרגיות בקרב ילדים (ISAAC) מדווח כי אסטמה הינה מחלה כרונית שכיחה יחסית בקרב ילדים, בעלת שיעור עולמי של כ- 14% (Global asthma network, 2014). כמו כן, ISAAC מדווח כי ילדים בגיל ההתבגרות (בגילאי 10-14) סובלים ממוגבלויות וממוות בטרם עת עקב תחלואה באסטמה. בנוסף, דו"ח זה מציג כי המדינות עם השכיחות הגבהה ביותר בתחלואת אסטמה הינן אוסטרליה, מדינות צפון ומערב אירופה וברזיל. בישראל, המרכז לבקרת מחלות שתחת פיקוח משרד הבריאות דיווח כי ממצאי סקר משנת 2008 כ- 7.9% מן הילדים שבגילאי 13-14 סובלים מאסטמה (The center for disease control, 2011).

הסיבות לתחלואת אסטמה בקרב ילדים הינן שונות ומגוונות. מחקרים שונים מצאו כי ילדים המתגוררים בקירוב לכבישים בפרט ודרכים ראשיות בכלל, נמצאים ברמת סיכון גבוהה יותר בחשיפה לסימפטומים נשימתיים כגון אסטמה (Salam, Islam, & Gilliland, 2008; Heinrich & Gilliland, 2008).

(Wichmann, 2004). יתר על כן, מחקרים אפידמיולוגיים מצאו כי חשיפה של ילדים לעשן סביבתי, קרי עשן ממפעלים תעשייתיים, הינה אחת הסיבות העיקריות לתחלואת אסטמה (Ding, Ji, & Bao, 2015; Burke, et al., 2012). בנוסף, גם ילדים שהוריהם מעשנים וחשופים לעשן סיגריות נמצאים ברמת סיכון גבוהה לתחלואת אסטמה (DiFranza, Aligne, & Weitzman, 2004; Li, Langholz, Salam, & Gilliland, 2005). השילוב בין החשיפה לעישון עם זיהום אוויר גורם לאפקט סינרגטי של תחלואת אסטמה (Kohli, et al., 2012).

מחקרים נוספים מצביעים כי ישנו קשר בין חשיפה לרמות גבוהות של חומר חלקיקי (PM) לבין צפופים ואסטמה בקרב ילדים (Ding, Ji, & Bao, 2015; Burke, et al., 2012; Bowatte, et al., 2015). אחד מן המחקרים האחרונים שבחן את הקשר בין זיהום האוויר לתחלואת אסטמה בקבוצת ילדים באזור חיפה רבתי בוצע בשנת 2012 כאשר המדגם כלל כ-3922 ילדים בגילאי 6-14 (Portnov, 2012). מחקר זה עשה שימוש בשיטות סטטיסטיות מסורתיות, ומצא כי קיים קשר בין תחלואת אסטמה בקרב ילדים לבין חשיפה לחלקיקי PM_{10} , וכי שיעורי האסטמה נעו בין 8.7% בקריית טבעון עד ל-21.4% בקריית ים. יש לציין כי בשונה ממחקר זה, לא נערכה השוואה של שיעורי האסטמה עם ערי ביקורת, מספר המקרים קטן יותר, וכן הניתוחים הסטטיסטיים בוצעו בשיטות מסורתיות.

במחקר זה ייעשה שימוש בשיטת Double Kernel Density (DKD) לניתוח תחלואת האסטמה. שיטה זו הינה חדשנית, אשר מאפשרת לנרמל את צפיפות החולים ביחס לצפיפות האוכלוסייה הכללית (Zusman, Dubnov, Barchana, & Portnov, 2012; Portnov & Zusman, Spatial Data Analysis Using Kernel Density Tools, 2014). בעבר הוכח כי שיטה זו רגישה יותר לניתוח ההשפעות של גורמים סביבתיים על תחלואה לעומת השיטות האזוריות הנפוצות בשימוש במחקרים אפידמיולוגיים מסורתיים (Zusman, Broitman, & Portnov, 2015). שיטה זו מבוססת על Geographic Information Systems (GIS) technology.

2. מטרה ספציפית, כפי שהוגדרה בתכנית המחקר Study goal

- א. בדיקת היארעות של תחלואת אסטמה באזור מפרץ חיפה (מספרים אבסולוטיים ל 1000 ילדים) והשוואה עם ערי ביקורת.
- ב. בדיקה של עוצמת הקשר בין היארעות אסטמה וחשיפה לזיהום אוויר.

3. שיטות מפורטות:

3.1. הגדרה מדויקת של אוכלוסיית המחקר (כולל תנאי הכללה והוצאה – Exclusion criteria , Eligibility).

ילדים בכיתות א' עד ח' (גילאי 6-14) המחולקים לשלוש קבוצות לפי עיר מגורים:
א. חיפה רבתי: חיפה (כולל ק.חיים), קריית טבעון, נשר, קריית אתא, קריית מוצקין, קריית ים, קריית ביאליק וטירת הכרמל.

ב. תל אביב

ג. חדרה

קריטריונים לאי הכללה:

ילדים עם מחלות כרוניות אחרות פרט לאסטמה או נזלת אלרגית, כגון: סכרת נעורים, ציסטיק פיברוסיס, מחלות לב כרוניות מולדות או נרכשות, מחלות כליה כרוניות, מחלות ראומטיות כרוניות, מחלות כרוניות בדרכי העיכול, מחלות נוירולוגיות כרוניות למשל אפילפסיה, מחלות ממאירות וילדים עם פיגור שכלי.

3.2. הגדרה מדויקת של תקופות איסוף הנתונים עבור אוכלוסיית המחקר, החשיפה והמשתנים השונים.

איסוף הנתונים נערך מתוך מערכת הBO של קופת חולים כללית. הוצאו נתונים על קוהורט משנת 2014 שנבנו בהתאם להגדרות הבאות:

א. כל מי שב 1.1.2014 מלאו לו 6-14 שנים כלומר נולד בין 1.1.2000-31.12.2007 והיה חבר בקופת חולים כללית במשך כל שנת 2014.

ב. חלוקה ל-3 קבוצות לפי ערי מגורים כפי שפורט בסעיף 3.1

חשיפה:

נתוני זיהום אוויר לשנת 2014.

מרכיבי זיהום אוויר: SO_2 , NO_x , ו- $PM_{2.5}$.

רשומות של נתוני זיהום אוויר: ממוצע חצי שעתי שנמדד בתחנות לניטור איכות אוויר הממוקמים בתוך אזור המחקר וממוצע עירוני.

3.3. הגדרה תפעולית מדויקת של משתני החשיפה והמשתנים המסבירים.

משתנים ממאגר המידע של קופת חולים כללית:

מקום מגורים – כתובת, עיר, רחוב ומספר בית או/ו מיקוד.

שם המרפאה – מרפאה בה מטופל כל מקרה.

נתונים דמוגרפיים – גיל ומגדר של כל מקרה.

מדדים רפואיים – גובה (בס"מ), משקל (בק"ג) ו- BMI.

אבחנת אסטמה – כן/לא ותאריך אבחנת האסטמה.
מספר ביקורים אצל הרופאה בשנה האחרונה.

משתנים מן הלמ"ס:

מדד סוציאקונומי – שכבה ממוחשבת של אג"סים אודות גבולות גיאוגרפיים ומוניציפליים מצב הכלכלי-חברתי של האוכלוסייה נכון לשנת 2008.
שיעור התושבים היהודים – שכבה ממוחשבת אודות אחוז היהודים המתגוררים בכל שכונה נכון לשנת 2012 על פי אג"ס (למ"ס).
צפיפות אוכלוסין (לק"מ מרובע) – שכבה ממוחשבת של נתוני צפיפות אוכלוסייה לשנת 2008 של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה.
שיעור המעשנים – אומדן המעשנים כאחוז ממספר התושבים באג"ס (המודל נערך בהתייחס למרכיבים סוציו-דמוגרפיים ובהתייחס לשיעורי העישון בקבוצות סוציו-דמוגרפיות של האוכלוסייה).

משתנים גיאוגרפיים:

גובה מעל פני הים – שכבה ממוחשבת המודדת במטרים את גובה פני הים אודות מקום מגוריו.
מרחק מחוף הים – המרחק בק"מ של כל מקרה ממקום מגוריו לים התיכון.
מרחק מכבישים ראשיים – המרחק במטרים של כל מקרה ממקום מגוריו לכבישים ראשיים.
חלוקה של רכס הר הכרמל – קו חתך על פני הר הכרמל המחלק אותו לרכס מזרחי (קרבה יותר למפעלים המזהמים) ורכס מערבי.
זיהום אוויר – זיהום אוויר מ- $PM_{2.5}$; SO_2 ; NO_x שנמדד מתחנות הניטור, נכון לשנת 2014.
קרבה למפעלים פטרוכימיים (בז'ן) – המרחק בק"מ של כל מקרה ממקום מגוריו למפעלים הפטרוכימיים.

3.4. מקור הנתונים ומגבלותיהם (מידת הכיסוי של הנתונים את אוכלוסיית המחקר, היקף נתונים חסרים, תוקף ומהימנות).

כפי שצוין בס' 3.5, נתוני התחלואה נאספו ממאגר ה BO של שירותי בריאות כללית. לנתונים אלו המגבלות הבאות:

א. על מנת לבחון את הקשר בין מקום המגורים לחשיפת זיהום האוויר, התקבלו ממאגר המידע של קופת חולים כללית נתונים אודות כתובות המגורים של כלל המקרים. לשם יצירת שכבה גיאוגרפית זו יש לעשות שימוש ב Geocoding באמצעות תוכנת ArcGIS 10.x™. פעולה זו ממירה את שם הרחוב ומספר הבית לקואורדינטות. חישוב זה נמצא מדויק ב- 89% מתוך כלל המדגם (אזור מפרץ חיפה, תל-אביב וחדרה). אזי, יתכן ומספר מקרים הושמטו מהניתוח.
ב. לפי סקר שנערך בביטוח לאומי, נכון לנובמבר 2014, אחוז הילדים הארצי בגילאי 6-14 המבוטחים ב'שירותי בריאות כללית' עומד על 49% (המוסד לביטוח לאומי, 2015). לפיכך, אף על פי שמדובר בחישובים ארציים ולא ממוקדם לאזור מפרץ חיפה, ראוי לקחת בחשבון

כי ניתוח זה לא כלל לערך כ- 50% מן האוכלוסייה באזור (אם כי מן הנתונים אנו למדים כי "שירותי בריאות כללית" ישנו רוב מוחלט של מבטחים ביחס לקופות החולים האחרות.

3.5. הגדרה מדויקת של התוצאים הבריאותיים

כל הילדים הלוקים באסטמה על פי קיום של אחד מן הקריטריונים הבאים:

א. כל מקרי האסטמה לפי הגדרות של ICPC או ICD9 המופיעות ברשימה של מחלקות

כרוניות (ראה פירוט להלן) או בסיבות לביקור אצל רופא המשפחה:

ALLERGY GRASS ASTHMATIC 4930

ASTHMA INTRINSIC 4931

ASTHMATIC BRONCHITIS 4939

ASTHMA 493

ב. ילדים ללא אבחנה של אסטמה אשר נרשם עבורם טיפול בתרופות מסוג בטא אגוניסט

בשילוב של סטרואידים לפחות פעמיים באותה שנה.

ג. ילדים עבורם מופיעה אבחנה של אסטמה באבחנות בביקור אצל רופא משפחה.

3.6. הגדרה מפורטת של אזור המחקר ומיקום מקורות הזיהום העיקריים.

אזור המחקר – ראה ס' 3.1.

4. תוצאות מפורטות:

4.1. תיאור הנתונים – טבלאות המתארות תכונות רקע של המשתתפים במחקר ושל מאפייני החשיפה שלהם, יש להוסיף תיאור גם של התפלגות המשתנים התלויים ומשתני החשיפה.

טבלה 1: סטטיסטיקה תיאורית אודות משתני המחקר (אזור חיפה רבתי):

משתנה	מס' מקרים	ממוצע (ס.ת.)	מינימום – מקסימום
מדד סוציאקונומי	21,831	0.28 (0.888)	-2-3
גובה מעל פני הים (מ')	21,831	75.1 (98.325)	0-430
מרחק מחוף הים (ק"מ)	21,831	2.57 (1.87)	0-9
שיעור היהודים	21,263	87.96 (25.67)	1-99.9
צפיפות אוכלוסין (לק"מ מרובע)	20,782	8.17 (5.503)	1-28
מרחק מדרכים ראשיות (מ')	21,831	92.94 (128.145)	0-987
שיעור המעשנים	21,831	18.89 (3.3)	15-42
המזהם PM _{2.5} (שנת 2014)	21,831	16.68 (1.078)	11.7-19.98
מרחק ממפעלים פטרוכימיים (ק"מ)	21,831	5.07 (2.016)	1-10

4.2. תיאור כלל התוצאות (חיוביות ושליליות).

ראה נספח מס' 3.

4.3. הסבר מילולי מפורט של התוצאות המוצגות.

שיעורי אסטמה לשנת 2014

תוצאות הניתוח של שיעורי האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 לפי חלוקה לערים לשנת 2014 (נתונים כלליים) מדווחים בנספח 3-א. כאשר באזור מפרץ חיפה שיעורי האסתמה הם 2.6%, בתל אביב 2.2% ובחדרה 3.3%. כמו כן, מהגרף עולה כי הן שיעורי האסתמה הכלליים, והן שיעורי האסתמה המחולקים לפי מגדר באזור חדרה הינם גבוהים יותר מאלו שבחיפה ובתל אביב אולם ללא פערים משמעותיים.

מבחן t למדגמים בלתי-תלויים: השוואת שיעורי האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 בין אזור מפרץ חיפה לתל-אביב ובין אזור מפרץ חיפה לחדרה

כפי שניתן לראות בנספח 3-ב ישנו הבדל מובהק רק בין אזור מפרץ חיפה לחדרה $t(9.014) = -2.375, p < 0.05$. כך ששיעורי האסתמה בקרב ילדים המתגוררים בעיר חדרה גבוהים מאלו של מפרץ חיפה. בנוסף, לא נמצא הבדל מובהק בשיעורי האסתמה בין הילדים המתגוררים באזור מפרץ חיפה לבין אלו המתגוררים בעיר תל-אביב $t(16) = 1.973, n.s$. כמו כן, טבלה 2 מציגה כי אין הבדלים מובהקים בשיעורי האסתמה של הילדים על פי חלוקה מגדרית.

ניתוח רב משתנים (נספח 3-1)

על מנת לנתח את הקשר בין זיהום אוויר לתחלואת אסטמה בקרב ילדים באזור מפרץ חיפה, נבנה מודל רב משתנים. הניתוח כלל רגרסיה רבת משתנים בה המשתנה התלוי היה מדדי DKD של אסטמה באזור מפרץ חיפה.

מהניתוח עולה כי מודל הרגרסיה נמצא מובהק $[F(20,782) = 1275.465, p < 0.001]$. המודל מסביר כ-40.3% מתחלואת האסטמה המוסבר על ידי אחד-עשר המנבאים. כלל מקדמי הרגרסיה נמצאו מובהקים, להלן: מדד סוציאקונומי $(\beta = 0.281, p < 0.001)$, גובה מעל פני הים $(\beta = 0.121, p < 0.001)$, מרחק מחוף הים במטרים $(\beta = -0.204, p < 0.001)$, שיעור היהודים $(\beta = -0.054, p < 0.001)$, צפיפות האוכלוסייה $(\beta = -0.351, p < 0.001)$, מרחק מדרכים ראשיות (מ') $(\beta = 0.057, p < 0.001)$, שיעור המעשנים $(\beta = -0.03, p < 0.001)$, הצד המערבי של רכס הר הכרמל $(\beta = -0.224, p < 0.001)$, המזהם $PM_{2.5}$ $(\beta = 0.187, p < 0.001)$, מרחק בק"מ ממפעלים פטרוכימיים $(\beta = 1.43, p < 0.001)$, ומרחק בק"מ רבוע ממפעלים פטרוכימיים $(\beta = -1.403, p < 0.001)$.

הערכת התרומה היחסית

נספח 3-2 מתאר את התרומה היחסית של קבוצות שונות של הגורמים המסבירים לתחלואת אסטמה. כאשר נמצא כי משתנים כלכליים חברתיים מסבירים כ-24.8% מתחלואת האסטמה.

משתני זיהום האוויר, קרבה לדרכים ראשיות, ומגורים בצד המערבי של רכס הכרמל מוסיפים עוד כ- 15.1% להסבר תחלואת האסטמה. בנוסף, תוספת של משתני המרחק מן המפעלים המזהמים מוסיפים עוד כ- 11.1% להסבר תחלואת האסטמה.

מודל "תלות מרחבית" של שיעורי DKD של תחלואת אסטמה

בשלב הראשון, נערך מבחן Moran's I על תוצאות הרגרסיה רבת המשתנים. מאחר וערך זה הינו גבוהה ומובהק ($\text{Moran's } I = 1380.871, p < 0.001$) הרצנו את מודל ה"תלות מרחבית" (נספח n-3). מודל זה מציג כי אחוז השונות המוסברת עומד על כ- 93.6% ($R^2 = 0.936$), לעומת 40.3% שנמצאו במודל הרגרסיה. בנוסף, בדומה למודל הרגרסיה, כל המשתנים המסבירים נמצאו מובהקים אם כי הקבוע הפך מחיובי לשלילי.

ביבליוגרפיה

- Bateman, E., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, M., . . . Zar, H. J. (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *European Respiratory Journal*, 31(3), 143-178.
- Bowatte, G., Lodge, C., Lowe, A. J., Erbas, B., Perret, M., Abramson, M. J., . . . Dharmage, S. C. (2015). The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*, 70(3), 245-256. doi:10.1111/all.12561
- Burke, H., Leonardi-Bee, J., Hashim, A., Pine-Abata, H., Chen, Y., Cook, D. G., . . . McKeever, T. M. (2012). Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 129(4), 735-744.
- DiFranza, J. R., Aligne, C. A., & Weitzman, M. (2004). Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*, 113(Supplement 3), 1007-1015.
- Ding, G., Ji, R., & Bao, Y. (2015). Risk and protective factors for the development of childhood asthma. *Paediatric respiratory reviews*, 16(2), 133-139.
- Ellis, E. F. (1983). Asthma in childhood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 72(5), 526-539.
- Global asthma network. (2014). *Global asthma report 2014*. Auckland, New Zealand.
- Godfrey, S. (1985). What is asthma? *Archives of disease in childhood*, 60(11), 997-1000.
- Guarnieri, M., & Balmes, J. (2014). Outdoor air pollution. *Lancet*, 383, 1581-1592.
- Heinrich, J., & Wichmann, H.-E. (2004). Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 4(5), 341-348.
- Kohli, A., Garcia, M. A., Miller, R. L., Maher, C., Humblet, O., Hammond, S. K., & Nadeau, K. (2012). Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN-gamma in T

- effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clinical Epigenetics*, 4(1), 1-16.
doi:<http://dx.doi.org/10.1186/1868-7083-4-17>
- Li, Y. F., Langholz, B., Salam, M. T., & Gilliland, F. D. (2005). Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *CHEST Journal*, 127(4), 1232-1241.
- Portnov, B. A., & Zusman, M. (2014). Spatial Data Analysis Using Kernel Density Tools. (J. Wang, Ed.) *Encyclopedia of Business Analytics and Optimization*, 2252-264.
- Portnov, B. A., Reiser, B., Karkabi, K., Cohen-Kastel, O., & Dubnov, J. (2012). High prevalence of childhood asthma in Northern Israel is linked to air pollution by particulate matter: evidence from GIS analysis and Bayesian Model Averaging. *International Journal of Environmental Health Research*, 22(3), 249-269.
- Robinson, P. D., & Van Asperen, P. (2009). Asthma in childhood. *Pediatric Clinics of North America*, 56(1), 191-226.
- Salam, M. T., Islam, T., & Gilliland, F. D. (2008). Recent evidence for adverse effects of residential proximity to traffic sources on asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*, 14(1), 3-8.
- The center for disease control. (2011). *Health status in Israel in 2010*. Tel-Hashomer: The Ministry of Health.
- Zusman, M., Broitman, D., & Portnov, B. A. (2015). Application of the double kernel density approach to the multivariate analysis of attributeless event point datasets. *Letters in Spatial and Resource Sciences*, 1-20.
- Zusman, M., Dubnov, J., Barchana, M., & Portnov, B. A. (2012). Residential proximity to petroleum storage tanks and associated cancer risks: Double Kernel Density approach vs. zonal estimates. *Science of the Total Environment*, 441, 265-276.

גייר, א. (2016). אסתמה: כל מה שרציתם לדעת על אסתמה. תסמינים של אסתמה. אוחזר
בתאריך 22.5.2016 מהאתר:
<http://www.asthma.org.il/%D7%A1%D7%99%D7%9E%D7%A4%D7%98%D7%95%D7%9E%D7%99%D7%9D-%D7%90%D7%A1%D7%98%D7%9E%D7%94>
המוסד לביטוח לאומי (2015). חברות בקופת חולים 2014. ירושלים, ישראל.

ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה: 2015 – 2020

מודול מחקרי (תת-נושא) מס': 4

תחלואת אסתמה בקרב מיועדים לשירות ביטחון

תקופת דיווח: מרץ 2015 – פברואר 2016

1. פרוטוקול המחקר

פרופ' רפאל כראל (אונ' חיפה)	חוקר אחראי
פרופ' בוריס א. פורטנוב (אונ' חיפה) נילי גרינברג, צה"ל אלכס טיקטינסקי, צה"ל	שמות חוקרים ומקומות תעסוקתם
אסתמה	סוגי התחלואה שבניתוח
מפרץ חיפה (חיפה, קריית ים, קריית ביאליק, קריית מוצקין, קריית אתא, קריית טבעון, נשר, וטירת כרמל), חדרה, ותל אביב (7-ספרות מיקוד של מלש"בים).	רזולוציה מרחבית
מלש"בים גברים (מיועדים לשירות בטחון) בין השנים 2012-2014: מתגייסים שנבדקו בלשכת הגיוס ונקבע להם פרופיל צבאי עם וסעיפי ליקוי וביצוע אנמנזה ובדיקה רפואית מפורטת כולל שאלות ייעודיות לגבי אבחנת אסתמה בעבר.	אוכלוסיית המחקר
16-19	קבוצות גיל
2012-2014	מסגרת זמן
נתוני מלש"בים בלשכות הגיוס	נתונים
הערכת חשיפה לזיהום אוויר בשנת 2012 נערכה באמצעות כלי ממוחשב (GIS-Geographic Information System) ובאמצעות מודל IDW (Inverse Distance Weighted) מתחנות הניטור הקרובות אל המיקוד.	קישור לזיהום אויר

<p>תאריך לידה, תאריך עליה, BMI, כתובת מגורים (7-ספרות מיקוד), עיר, ארץ לידה, השכלה ויכולות קוגניטיביות. (בשנת עבודה 2015: נתונים מהשנים 2012-2014).</p>	<p>נתונים גיאוגרפיים וסוציו - דמוגרפיים</p>
<p>ניתוח תיאורי של המצאות אסתמה בערים השונות לאורך שנים וניתוח LOGIT רב-משתנים</p>	<p>ניתוח</p>
<p>דו"ח התקדמות - חצי-שנתי; דו"ח מדעי - שנתי</p>	<p>דיווח</p>

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1. עיבוד נתונים

מטרת השימוש	פירוט הנתונים	סוגי נתונים ומקורותיהם
ניתוח תיאורי ובחינת הקשר בין תחלואת אסתמה לבין זיהום אוויר, בנטרול גורמים מערפלים	נתונים דמוגרפיים ורפואיים של מלש"ב	נתונים אישיים על מתגייסים צה"ל בין השנים 2012-2014
השוואה בין שכירות אסתמה באזור חיפה ומלש"בים מאזורים אחרים	נתוני ניטור אוויר לאזור מחקר	נתוני איכות אוויר ממשרד להגנת הסביבה, איגוד ערים וחברת החשמל משנת 2009 עד שנת 2012
מיפוי וניתוח של תחלואת אסתמה בהתאם לחשיפה אישית של המלש"בים ע"פ שיוך לכתובת/מיקוד	מיקודים בערי המחקר	רשימת מיקודים (בעלי 7 ספרות), דואר ישראל

2.2. פגישות עבודה

תיאור התוצאות	מטרה	מקום ותאריך
דיונים עתיים על ניתוח נתונים תיאוריים ראשוניים.	דיון בפרוטוקול המחקר	אונ' חיפה 26/10/2015
דיונים עתיים על ניתוח נתונים תיאוריים ראשוניים. לאור הממצאים הוכנסו שינויים בתוכנית עיבוד הנתונים	הגדרת אזור המחקר, הגדרת משתנים	מכון מור 17/08/2015 1/11/2015 10/11/2015 20/11/2015 28/11/2015 25/01/2016 29/02/2016

2.3 הכנת פרסומים מדעיים

נושא	חוקרים אחראיים	סטטוס	הערות
Air Pollution and Respiratory Morbidity in Israel: Review of Accumulated Empirical Evidence	Greenberg Nili, Carel Rafael, Portnov Boris A.	פורסם ב- IMAJ, יולי 2015	מבוסס על נתונים שאינם קשורים לפרויקט. אושר לפרסום ע"י גורמי צה"ל.
Long-term Effects of SO ₂ and NO ₂ Air Pollution Exposure on Severity of Childhood Asthma in Young Adults	Greenberg Nili, Carel Rafael, Derazne, Bibi Haim, Shpriz Manor, Tzur Dorit, Portnov Boris. A.	פרסום ב- Journal of Toxicology and Environmental Health A	מבוסס על נתונים שאינם קשורים לפרויקט. אושר לפרסום ע"י גורמי צה"ל.

2.4 הצגת הנושאים הקשורים לפרויקט בכנסים לאומיים ובין-לאומיים

תאריך ומקום	נושא	חוקרים אחראיים	הערות
RSAI Congress 2015, Lisbon, Portugal, 25-28 August 2015	Long-term Effects of SO ₂ and NO ₂ Air Pollution Exposure on Severity of Childhood Asthma in Young Adults	Greenberg Nili, Carel Rafael, Portnov Boris. A.	מבוסס על נתונים, שאינם קשורים לפרויקט. אושר לפרסום ע"י גורמי צה"ל

2.5 הסטודנטים המועסקים במודול המחקרי

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
נילי גרינברג	תחלואת אסתמה בקרב המתגייסים	דוקטורנטית בבריאות הציבור	פרופ' כראל פרופ' פורטנוב

2.6 פעולות אחרות

שם הפעולה	מטרתה	חוקרים אחראיים	הערות
אין			

2.7 המחקר אושר ע"י וועדת הלסינקי של חיל הרפואה (1205-2012-2).

3. ניתוח ותוצאות

3.1. ניתוח נתונים

מטרתו	סוג הניתוח
בחינה של משתני בקרה (נתונים דמוגרפיים) בקרב נבדקים אסתמטיים ללא אסתמטיים (טבלה מס' 4.2)	Binary Logistic Regression
המצאות אסתמה בת"א ובחדרה לעומת מטרופולין חיפה (טבלה מס' 4.3a)	Descriptive Statistics
קשר בין אזורים שונים להמצאות אסתמה (טבלה מס' 4.3b).	Multivariate Logistic Regression
בחינה קשר בין ריכוז ממוצע של זיהום האוויר להמצאות אסתמה (טבלה מס' 4.4)	Multivariate Logistic Regression
בחינה קשר בין המרחק ממקורות תעשייתיים להמצאות אסתמה (מתוקנן למשתני בקרה וריכוז ממוצע של חלקיקים) (טבלאות מס' 4.5a-e)	Multivariate Logistic Regression
בחינה קשר בין המרחק בריבוע ממקורות תעשייתיים להמצאות אסתמה (מתוקנן למשתנים דמוגרפיים וריכוז ממוצע של חלקיקים), (טבלה מס' 4.6).	Multivariate Logistic Regression

3.2 תוצאות

מגרף מס' 4.1 עולה, כי בין השנים 2012-2014 שכיחות אסתמה הייתה גבוהה יותר בתל אביב (8.76%) לעומת חדרה (6.09%) וחיפה (6.68%).

מגרף מס' 4.2 עולה, כי בין השנים 2012-2014 שכיחות של אסתמה קלה הייתה גבוהה יותר בתל אביב (5.31%) לעומת חדרה וחיפה רבתי (3.17%). שיעור אסתמה בדרגה בינונית-קשה נמצאה דומה בתל אביב (3.45%) ובחיפה (3.79%).

מטבלה מס' 4.2 עולה, כי קיים הבדל לגבי חלק מן המשתנים הדמוגרפיים בין נבדקים אסתמטיים ללא אסתמטיים: ארץ לידה, BMI, מצב כלכלי-חברתי, מחלות בדרכי נשימה עליונים ודרמטיטיס. כמו כן, שכיחות האסתמה ביילידי ישראל היא כפולה מהשכיחות בקרב ילידי חו"ל.

מטבלה מס' 4.3a עולה שהשיעור הכללי של אסתמה בקרב המלש"בים גבוה יותר בתל-אביב (8.86%) מאשר בחיפה (6.96%) או חדרה (6.09%). באזור תל אביב כ-39% מהאסתמטיים מוגדרים כסובלים מאסתמה בדרגת חומרה בינונית או גבוהה (174 נבדקים מתוך 442). זאת לעומת 64% (276 נבדקים מתוך 507) באזור חיפה רבתי ו-48% (45 נבדקים מתוך 94) בחדרה.

במודל רב משתני בתיקון של משתנים דמוגרפיים (Multivariate Logistic Regression), לבחינת עודף תחלואת אסתמה בערים השונות, נמצא, כי בתל אביב קיים עודף תחלואה (של 13%) לעומת מטרופולין חיפה, אם כי עודף התחלואה אינו מובהק סטטיסטית.

במודל רב משתנים לבחינת עודף תחלואה של אסתמה בדרגה קלה, בתיקון משתנים דמוגרפיים (Multivariate Logistic Regression), נמצא, כי בתל אביב קיים עודף תחלואה (של 59%) לעומת מטרופולין חיפה, אם כי הסיכון לא מובהק.

לגבי אסתמה קשה לא נמצא עודף תחלואה בתל אביב ובחדרה. (טבלה מס' 4.3b)

במודלים השונים (Multivariate Logistic Regression) לקביעת הקשר בין רמות זיהום האוויר לתחלואת אסתמה, לא נמצא קשר בין ריכוז ממוצע של המזהמים השונים לתחלואת אסתמה (Total, Mild or Moderate-Severe Asthma), (טבלה מס' 4.4).

מאיוור מס' 2 ניתן להתרשם כי המצאות מקרי אסתמה גבוהה יותר סמוך לצירים הראשיים ובסמיכות לאזורי התעשייה.

במודל רב משתנים (בתיקון משתנים דמוגרפיים וריכוז ממוצע של חלקיקי $PM_{2.5}$) (Multivariate Logistic Regression), לקביעת הקשר בין משתנה המרחק בריבוע ממקורות זיהום ועודף תחלואת אסתמה, מתוך 5 המקורות המרכזיים שנבדקו, נמצא קשר מובהק ($p < 0.01$) בין הקרבה למתחם של המפעלים הפטרוכימיים ועודף תחלואה באסתמה (טבלה מס' 4.6).

3.3 מסקנות

בהערכה רחבה של המידע המתקבל מניתוח בסיס הנתונים הגדול של צה"ל שעמד לרשותנו נראה, כי, השכיחות של אסתמה במלש"בים באזור חיפה נמוכה מעט מזו שבתל אביב.

נמצא שגורמים מסוימים הם בעלי השפעה על שכיחות אסתמה בקבוצת הגיל הזו (גברים צעירים) כגון מצב כלכלי-חברתי, ארץ לידה, עודף (או תת) משקל וכמובן שכיחות מחלות אלרגיות אחרות באותו הפרט.

עיקר עניינה של עבודה זו היה בדיקת השפעה אפשרית של זיהום האוויר ממקורות סביבתיים (תעשייה ותחבורה) על שכיחות אסתמה במלש"בים. נמצא שקרבה לכבישים ראשיים קשורה לשכיחות יתר של אסתמה. ממצא זה מוכר ודווח בספרות הרפואית. בשלב העיבודים הנוכחיים בעבודתנו נמצא שיש קשר בין שכיחות אסתמה לבין קרבה (מרחק בריבוע) למתקנים פטרוכימיים-תעשייתיים באזור המפרץ. ממצא זה מודגם באופן גרפי באיורים Fig 4.3 (a and b). הגרף הראשון מראה שפיזור האוכלוסייה מאוד לא אחיד באזור. ניתן לראות, כי בשל המבנה הטופוגרפי של העיר, קיימים אזורים בהם האוכלוסייה צפופה יחסית, וביניהם נמצאים אזורי הוואדיות של הכרמל, בהם האוכלוסייה דלילה בהרבה. כמו כן העובדה שבצד מערב למפעלי המפרץ אין תושבים והאוכלוסייה

מתגוררת במעין פרבולה סביב אזור התעשייה, אינה מאפשרת הסקת מסקנות מלאות לפני עריכת הערכות נוספות של הממצאים הללו.

חשוב לציין שמעבר לאישוש קשר סטטיסטי חיובי עם המרחק בריבוע ממתקני התעשיות הפטרוכימיות, לא נמצא קשר עם סוג מזהם אויר מסוים כפי שנבדקו בעבודה זו (תחמוצות גופרית, חנקן או חלקיקים זעירים). לפיכך, התוצאות הנוכחיות מחייבות הוספה של עיבודים שיאפשרו הערכה יותר מדויקת של מקורות הזיהום הנייחים. התייחסות למזהמים נוספים שנפלטים שעד כה לא נבדקו, להם יכולה להיות השפעה על תחלואת אסתמה. כמו כן שימוש במודלים נוספים לביצוע הערכת חשיפה, בהתייחס לטופוגרפיה של האזור והשפעתה על פיזור המזהמים במקום. בנוסף, קיימת חשיבות למזהמי אוויר ספציפיים שנפלטים מהאזור הפטרוכימי ושקלול המרחק מהתעשייה. כל אלה יכולים לאפשר הערכה יותר מדויקת של מקורות הזיהום הנייחים והשפעתה על תחלואת האסתמה.

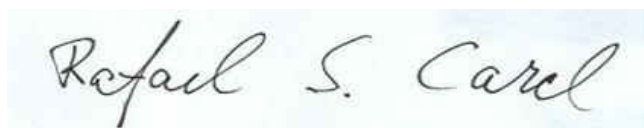
מניתוח הנתונים עולה, כי קיימת מגמה של שכיחות אסתמה גבוהה יותר בסמיכות לאזורי תעשייה. בנוסף, נמצא קשר בין משתנים סוציו-דמוגרפיים לתחלואת אסתמה. כך לדוגמה שכיחות אסתמה גבוהה יותר בקרב בני נוער שנולדו בישראל לעומת אלה שלא נולדו בישראל. קיים סיכון גבוה יותר לאסתמה בקרב בני נוער עם עודף משקל ותת משקל. מצב כלכלי-חברתי נמוך מהווה גורם סיכון לאסתמה. אנשים בעלי מחלות אלרגיות בדרכי נשימה עליונות ודרמטיטיס גם הם בעלי עודף סיכון להתפתחות אסתמה.

במודלים השונים נבדק הקשר בין רמות זיהום האוויר והקרבה לצירי כבישים ראשיים ולמקורות תעשייתיים. מהניתוח הנתונים עולה, שמבין חמשת המקורות שנבחנו, נמצא קשר מובהק רק בין המרחק למתחם המפעלים הפטרוכימיים לבין עודף תחלואה באסתמה ($OR = 1.441$; $p < 0.01$) ($95\%CI = 1.090-1.907$).

מהעבודה מסתמן שאת הערכת הקשר בין התחלואה לחשיפה ממקורות תעשייתיים ניתן לחשוף באמצעות מודלים המתבססים על ריבוע המרחק ממקור הזיהום.

3.4. מגבלות

העדר מידע לגבי עישון לא מאפשר תיקון. התיקון למשתנה בוצע באמצעות משתנה SES.



חוקר אחראי:
שם, תואר: פרופ' רפאל כראל
תאריך: 05/06/2016
חתימה:

4. רשימת הנספחים

Number	Title
Table 4.1	Study Population
Table 4.2	Demographic Characteristics of the Study Population in Haifa Metropolitan and Relation with Asthma (N=7,072, 2012-2014)
Table 4.3a	Prevalence of Asthma in Different Areas: Haifa Metropolitan, Hadera and Tel-Aviv (N=13875, with Zip Code, during 2012-2014)
Table 4.3b	The Association between Prevalence of Asthma and Different Geographic Areas by Severity (Single pollutant) ^a (N=13875, with Zip Code, during 2012-2014)
Table 4.4	The Association between Air-Pollutants and Severity Asthma in Haifa Metropolitan Area (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014. Single pollutant models)
Table 4.5a	The Association between Linear Distance from the Petrochemical Area [km] and Prevalence Rate of Asthma (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)
Table 4.5b	The Association between Linear Distance from Distance from the oil tanks, K. Haim [km] and Prevalence Rate of Asthma (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)
Table 4.5c	Association between Linear Distance from Airport [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)
Table 4.5d	Association between Linear Distance from the Power Station [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)
Table 4.5e	Association between Linear Distance from the Small Oil tanks [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)
Table 4.6	Association between Linear and Squared Distance from the Petrochemical Area [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a (N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)
Figure 4.1	Prevalence Rate of Asthma (%) in the Several Cities (N=13,875, with Zip code, during 2012-2014)
Figure 4.2	Prevalence Rate of Asthma and Severity (%) in the Different Geographic Areas (N=13,875 with ZIP Code, during 2012-2014)
Figure 4.3A	Distribution of Asthma Cases in Haifa Area
Figure 4.3B	Prevalence of Asthma Cases per 1000 Examinees
Figure 4.4	Prevalence of Asthma among Young Adults over the years 1999-2014 in Different Cities
Figure 4.4A	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Haifa
Figure 4.4B	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv

Number	Title
Figure 4.4C	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in Tivon
Figure 4.4D	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in K. Ata
Figure 4.4E	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in K. Mozkin
Figure 4.4F	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in K. Bialik
Figure 4.4G	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in K. Yam
Figure 4.4H	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in Hadera
Figure 4.4I	Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Tel Aviv in Nesher
Appendix 4.J.	הבהרות לדוח השנתי

Table 4.1: Study Population

(N=13,875 with ZIP Code, during 2012-2014)

City CODE	Study Population					
	Total		without Zip Code		with Zip Code	
	Count	N %	Count	N %	Count	N %
4000 Haifa	3699	100.00	318	8.60	3381	91.40
6500 Hadera	1761	100.00	217	12.32	1544	87.68
5000 Tel Aviv	5563	100.00	515	9.26	5048	90.74
2100 Tirat HaCarmel	405	100.00	49	12.10	356	87.90
2300 K. Tivon	329	100.00	35	10.64	294	89.36
2500 Nesher	382	100.00	23	6.02	359	93.98
6800 K. Ata	1108	100.00	65	5.87	1043	94.13
8200 K. Motzkin	699	100.00	67	9.59	632	90.41
9500 K. Bialik	677	100.00	67	9.90	610	90.10
9600 K. Yam	671	100.00	63	9.39	608	90.61
Total	15,294	100.00	1419	9.28	13875	90.72

הערה : מלש"בים , בין השנים 2012-2014 משובים שונים. כצפוי, קיימים הבדלים במספר המלש"בים בין הישובים השונים, בהתאם לגודל האוכלוסייה באותה השנה. לכ-90% מהמלש"בים קיים מידע לגבי מיקוד מגוריהם.

**Table 4.2 – Demographic Characteristics of the Study Population in Haifa
Metropolitan Area in Relation to Asthma**
(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

	No Asthma		Asthma		OR	95%CI	P value
	N=7,072						
	N	%	N	%			
Country Birth							
Other Countries	666	96.94	21	3.06	1		
Israel	5923	92.76	462	7.24	2.474	1.586-3.859	<0.0001
Cognitive Abilities							
Low (10-30)	1320	93.68	89	6.32	1		
Average (40-70)	4077	92.87	313	7.13	1.139	0.893-1.453	0.296
High (80-90)	927	92.42	76	7.58	1.216	0.885-1.670	0.227
Education (years)							
11 (less than 11 yr)	412	93.85	27	6.15	1		
11 (= or more than 11 yr)	5993	92.93	456	7.07	1.161	0.778-1.734	0.465
BMI (body mass index)							0.007
Normal (17.70-24.94)	4396	93.71	295	6.29	1		
Underweight (<17.70)	320	90.65	33	9.35	1.537	1.054-2.241	0.026
Overweight (24.95-28.26)	913	91.57	84	8.43	1.371	1.065-1.765	0.014
Obese (>28.27)	764	91.61	70	8.39	1.365	1.041-1.792	0.025
BP							
Normal	4587	92.69	362	7.31	1		
Hypertension	1817	93.76	121	6.24	0.844	0.682-1.044	0.118
Socioeconomic status							
Average (5-7)	6323	92.94	480	7.06	1		
High (8-10)	266	98.88	3	1.12	0.149	0.047-0.465	>0.001
Low (1-4)	0	0.00	0	0.00			
Upper Allergy							
No	6130	95.26	305	4.74	1		
Yes	459	72.06	178	27.94	7.794	6.332-9.594	>0.001
Dermatologic Allergy							
No	6532	93.43	459	6.57	1		
Yes	57	70.37	24	29.63	5.992	3.685-9.744	>0.001

הערה: האחוז (%) מתייחס לסך אוכלוסייה.

Table 4.3a Prevalence of Asthma in Different Areas: Haifa Metropolitan, Hadera and Tel-Aviv

(N=13875, with Zip Code, during 2012-2014)

	Total (N=13875)		Haifa Metropolitan (N=7283)		Hadera (N=1544)		Tel Aviv (N=5048)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
No Asthma	12832	92.48	6776	93.04	1450	93.91	4606	91.24
Asthma	1043	7.52	507	6.96	94	6.09	442	8.76
Mild Asthma	548	3.95	231	3.17	49	3.17	268	5.31
Moderate- Severe Asthma	495	3.57	276	3.79	45	2.91	174	3.45

Table 4.3b - The Association between Prevalence of Asthma and Different Geographic Areas by Severity (Single pollutant)^a

(N=13875, with Zip Code, during 2012-2014)

City	Total Asthma (N=1,043)		Mild Asthma (N = 548)		Moderate-Severe Asthma (N = 495)	
	OR (95% C.I.)	p value	OR (95% C.I.)	p value	OR (95% C.I.)	p value
Haifa Metropolitan (N=7,283)	1		1		1	
Hadera (N=1,544)	0.874 (0.695-1.099)	0.250	0.962 (0.702-1.318)	0.809	0.775 (0.562-1.070)	0.121
Tel Aviv (N=5,048)	1.131 (0.735-1.742)	0.575	1.590 (0.836-3.026)	0.158	0.910 (0.747-1.107)	0.344

^a Multivariate logistic regression analysis adjusted for year of birth, country of birth, BMI, Cognitive Abilities.

Table 4.4 – The Association between Air-Pollutants and Severity Asthma in Haifa Metropolitan Area

(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014. Single pollutant models)

Air pollutants	Total Asthma		p value	Mild Asthma		p value	Moderate-Severe Asthma		p value
Single pollutant models	OR	95% C.I.		OR	95% C.I.		OR	95% C.I.	
SO₂	1.000	0.869-1.151	0.996	0.987	0.805-1.209	0.899	0.978	0.812-1.178	0.817
PM_{2.5}	0.961	0.910-1.015	0.155	0.976	0.902-1.057	0.549	0.966	0.898-1.041	0.365
NO_x	0.992	0.985-1.000	0.042	0.996	0.985-1.006	0.410	0.995	0.985-1.004	0.277

^a Multivariate logistic regression analysis adjusted for BMI, for year of birth, country of birth, and SES.

Table 4.5a - The Association between Linear Distance from the Petrochemical area [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a

(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

Total Asthma ^b				
	OR	95% C.I.		p value
		Lower	Upper	
Year birth	0.860	0.784	0.943	0.001
Country birth				
Other Countries	1			
Israeli	2.767	1.764	4.338	<0.0001
Socioeconomic status				
Average (5-7)	1			
High (8-10)	0.171	0.046	0.631	0.008
BMI (body mass index)				
Normal (17.70-24.94)	1			
Underweight (<17.70)	1.574	1.076	2.303	0.019
Overweight (24.95-28.26)	1.340	1.039	1.727	0.024
Obese (>28.27)	1.290	0.981	1.695	0.068
Distance from the Sea Shore [km]	0.972	0.920	1.026	0.302
Distance from the main roads [km]	0.778	0.483	1.255	0.304
PM _{2.5}	0.946	0.895	1.001	0.054
Distance to the Petrochemical complex [km]	1.054	0.999	1.112	0.056

^a Multivariate logistic regression

^b Reference category: No asthma

**Table 4.5b - The Association between Linear Distance from the oil tanks,
K. Haim [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a**
(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

Total Asthma ^b				
	OR	95% C.I.		p value
		Lower	Upper	
Year birth	0.855	0.781	0.938	0.001
Country birth				
Other Countries	1			
Israeli	2.782	1.774	4.363	<0.0001
Socioeconomic status				
Average (5-7)	1			
High (8-10)	0.196	0.054	0.716	0.014
BMI (body mass index)				
Normal (17.70-24.94)	1.565	1.070	2.290	0.021
Underweight (<17.70)	1.342	1.041	1.730	0.023
Overweight (24.95-28.26)	1.288	0.980	1.692	0.070
Distance from the Sea Shore [km]	0.953	0.904	1.005	0.073
Distance from the main roads [km]	0.800	0.497	1.288	0.358
PM _{2.5}	0.963	0.908	1.021	0.208
Distance from the oil tanks, K. Haim [km]	1.028	0.986	1.073	0.192

^a Multivariate logistic regression

^b Reference category: No asthma

**Table 4.5c - Association between Linear Distance from Airport [km] and
Prevalence Rate of Asthma ^a**

(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

Total Asthma ^b				
	OR	95% C.I.		P value
		Lower	Upper	
Year birth	.860	.784	.942	<0.001
Country birth				
Other Countries	1			
Israeli	2.776	1.770	4.353	<0.001
Socioeconomic status				
Average (5-7)	1			
High (8-10)	0.186	0.051	0.678	0.011
BMI (body mass index)				
Normal (17.70-24.94)	1			
Underweight (<17.70)	1.568	1.072	2.295	0.020
Overweight (24.95-28.26)	1.338	1.038	1.725	0.025
Obese (>28.27)	1.284	.977	1.688	0.073
Distance from the Sea Shore [km]	0.945	0.895	0.998	0.041
Distance from the main roads [km]	0.779	0.485	1.251	0.302
PM _{2.5}	0.950	0.899	1.005	0.072
Distance to the Airport [km]	1.049	0.990	1.112	0.104

^a Multivariate logistic regression

^b Reference category: No asthma

Table 4.5d - Association between Linear Distance from the Power Station [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a

(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

Total Asthma ^b				
	OR	95% C.I.		P value
		Lower	Upper	
Year birth	0.862	0.786	0.945	0.002
Country birth				
Other Countries	1			
Israeli	2.769	1.766	4.342	<0.001
Socioeconomic status				
Average (5-7)	1			
High (8-10)	0.224	0.063	0.794	0.021
BMI (body mass index)				
Normal (17.70-24.94)	1			
Underweight (<17.70)	1.562	1.068	2.285	0.021
Overweight (24.95-28.26)	1.337	1.037	1.723	0.025
Obese (>28.27)	1.276	0.971	1.677	0.081
Distance from the Sea Shore [km]	0.933	0.872	0.999	0.046
Distance from the main roads [km]	0.807	0.507	1.284	0.365
PM _{2.5}	0.939	0.885	0.997	0.039
Distance to the Power Station [km]	1.035	0.973	1.102	0.271

^a Multivariate logistic regression

^b Reference category: No asthma

Table 4.5e - Association between Linear Distance from the Small Oil tanks [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a

(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

Total Asthma ^b				
	OR	95% C.I.		p value
		Lower	Upper	
Year birth	0.860	0.784	0.943	0.001
Country birth				
Other Countries	1			
Israeli	2.776	1.770	4.353	<0.001
Socioeconomic status				
Average (5-7)	1			
High (8-10)	0.238	0.067	0.841	0.026
BMI (body mass index)				
Normal (17.70-24.94)	1			
Underweight (<17.70)	1.560	1.067	2.282	0.022
Overweight (24.95-28.26)	1.339	1.039	1.727	0.024
Obese (>28.27)	1.278	.972	1.680	0.079
Distance from the Sea Shore [km]	0.944	0.880	1.011	0.101
Distance from the main roads [km]	0.835	0.526	1.326	0.445
PM _{2.5}	0.944	0.889	1.003	0.062
Distance to the Small Oil tanks [km]	1.014	0.967	1.064	0.562

^a Multivariate logistic regression;

^b Reference category: No asthma.

Table 4.6 - Association between Linear and Squared Distance from the Petrochemical Area [km] and Prevalence Rate of Asthma ^a

(N=7,072 with ZIP Code, during 2012-2014)

Source	Total Asthma ^d		
	OR	95% C.I.	p value
Distance from Petrochemical area [km] ^b	1.441	1.090-1.907	0.010
Distance ² from Petrochemical area [km] ^c	0.971	0.946-0.996	0.025

^a Multivariate logistic regression analysis adjusted for year of birth, country of birth, SES and BMI;

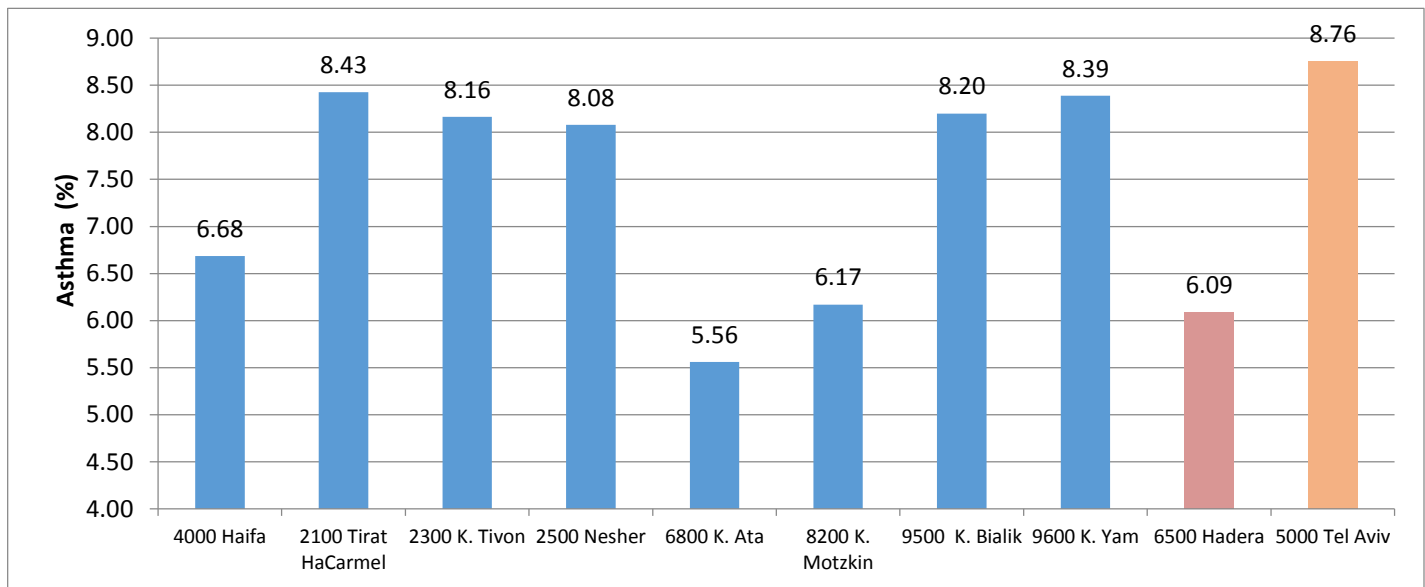
^b For PM_{2.5}: OR=0.943 (95%CI 0.891-0.998), p=0.044;

^c For PM_{2.5}: OR=0.939 (95%CI 0.885-0.997), p=0.039;

^d Reference category: No asthma.

Figure 4.1 - Prevalence Rate of Asthma (%) in the Several Cities

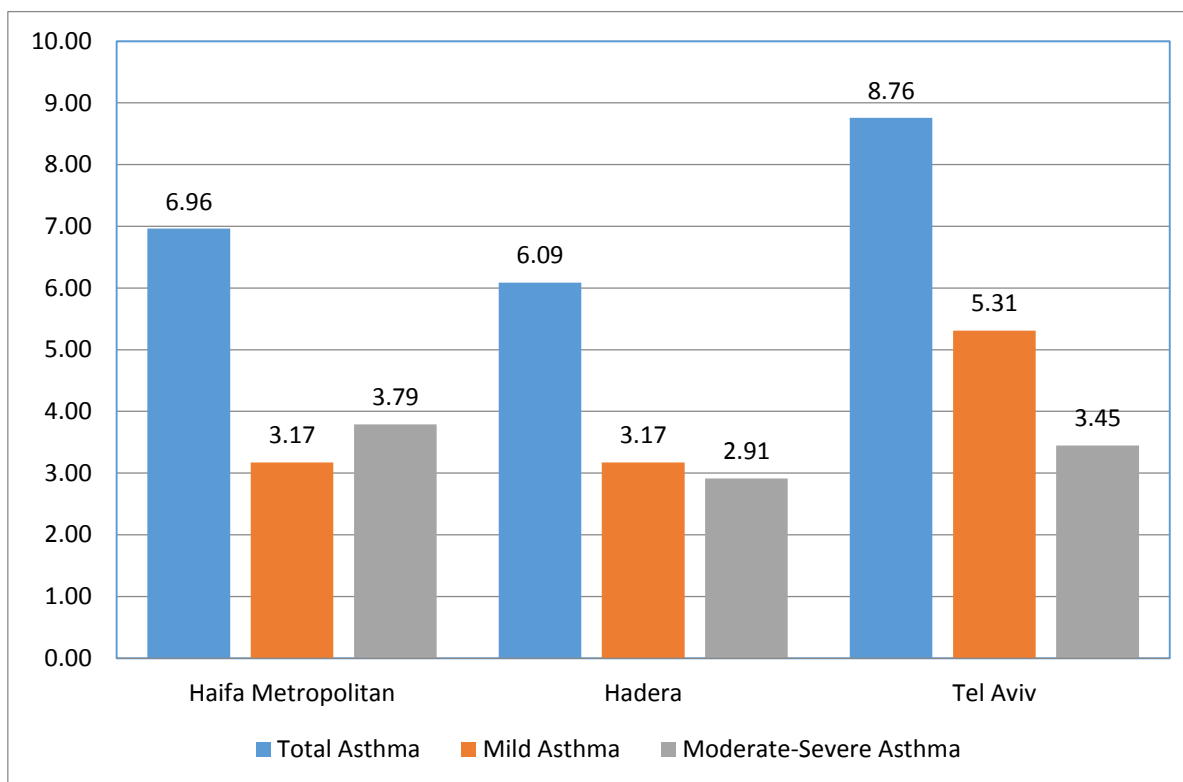
(N=13,875, with Zip code, during 2012-2014)



הערה: מהגרף עולה, כי בין השנים 2012-2014 שיעור מקרי אסתמה בקרב המלש"בים גבוה יותר בתל אביב (8.76%) לעומת חיפה (6.68%), בעוד שהשיעור בחדרה היה נמוך יותר (6.09%) מאשר בחיפה (ראה גם טבלה מס' 4.3a). השיעורים בישובים הקטנים יחסית נעים בין 5.56% לבין 8.43%.

Figure 4.2 - Prevalence Rate of Asthma and Severity (%) in the Different Geographic Areas

(N=13,875 with ZIP Code, during 2012-2014)



הערה: כאשר בוחנים את ההבדלים בשיעור תת קבוצות האסתמה בין שלושת הערים (Fig. 2) נראה, כי בהשוואת שיעורי אסתמה קלה בחיפה ובחדרה דומים בעוד שבתל אביב הם גבוהים יותר. לעומת זאת שיעורים בחומרה בינונית-גבוהה, דומים בחיפה ובתל אביב, אך נמוכים יותר בחדרה.

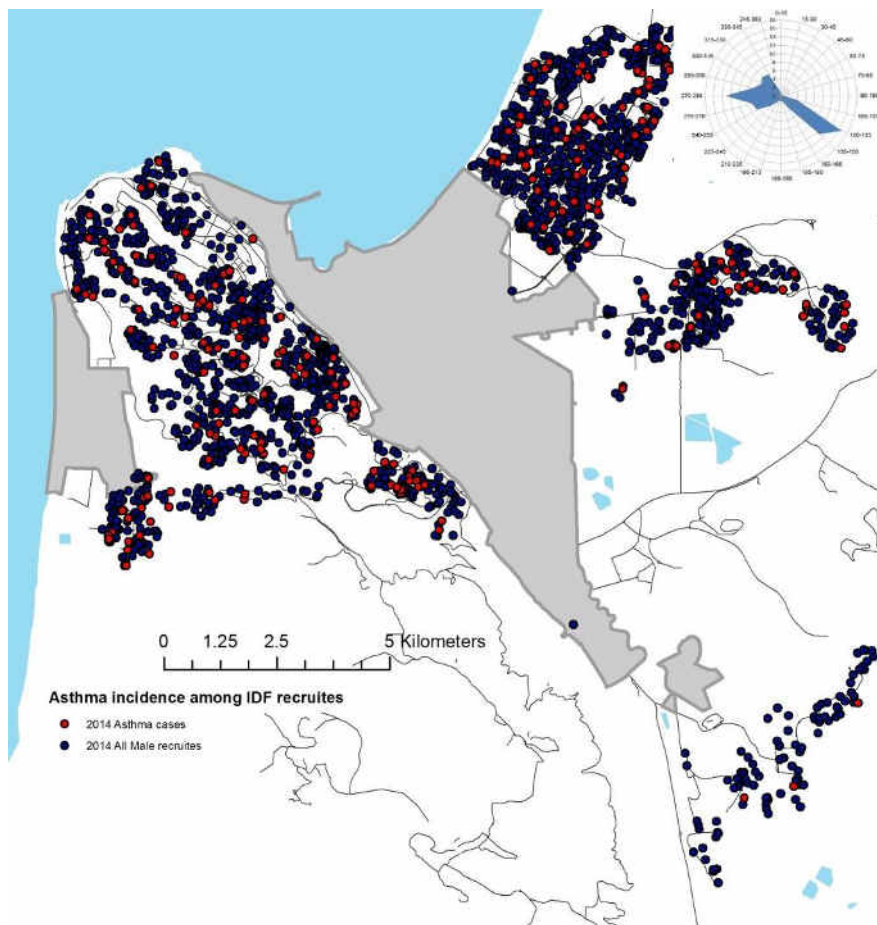


Figure 4.3A Distribution of all Examinees in Haifa Area

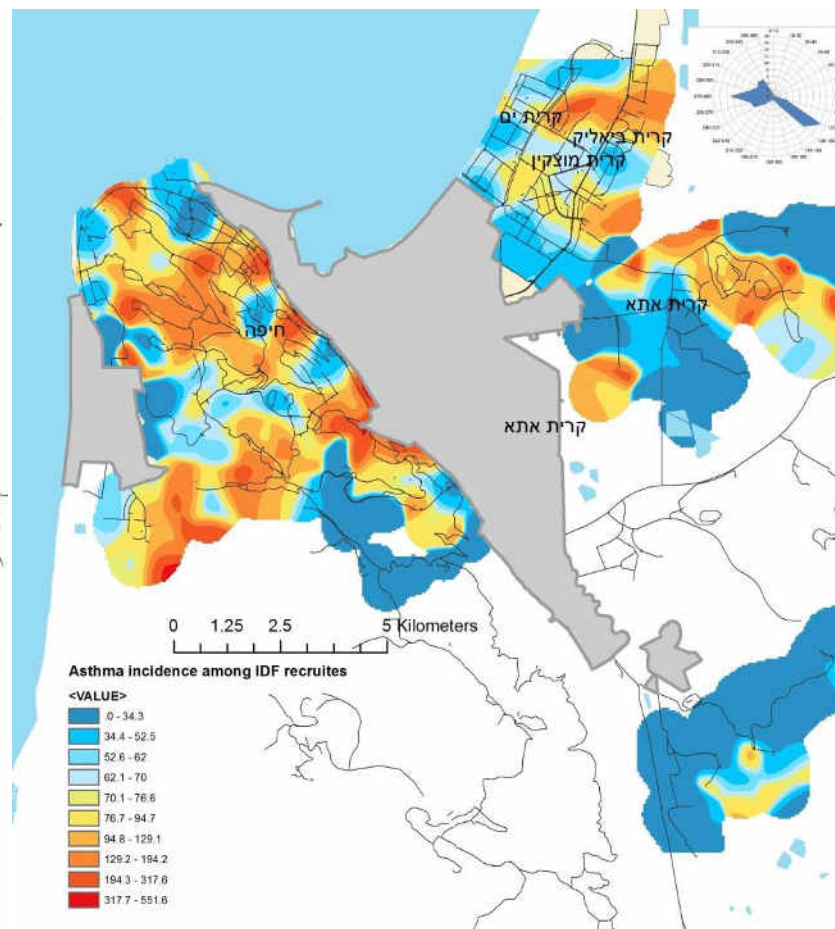


Figure 4.3B Prevalence of Asthma Cases per 1000 Examinees

Prevalence of Asthma by Severity among Young Adults over the years 1999-2014 in Different Cities

Figure 4.4A

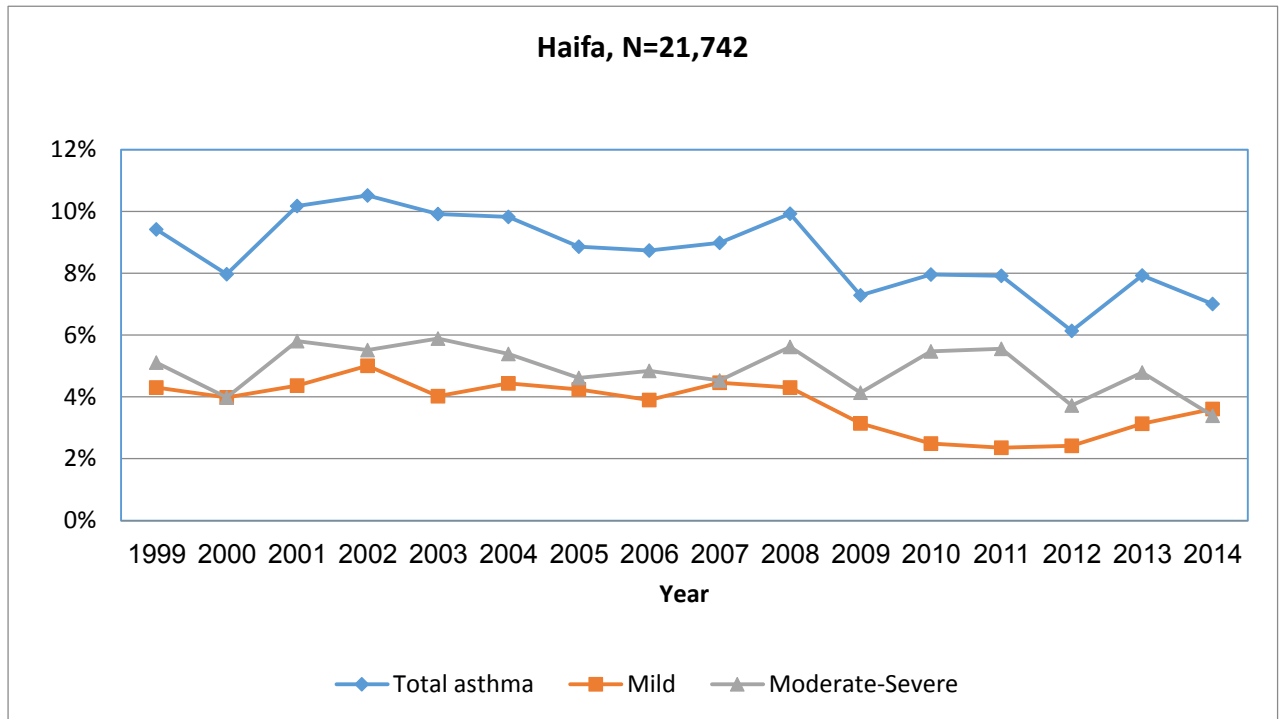


Figure 4.4B

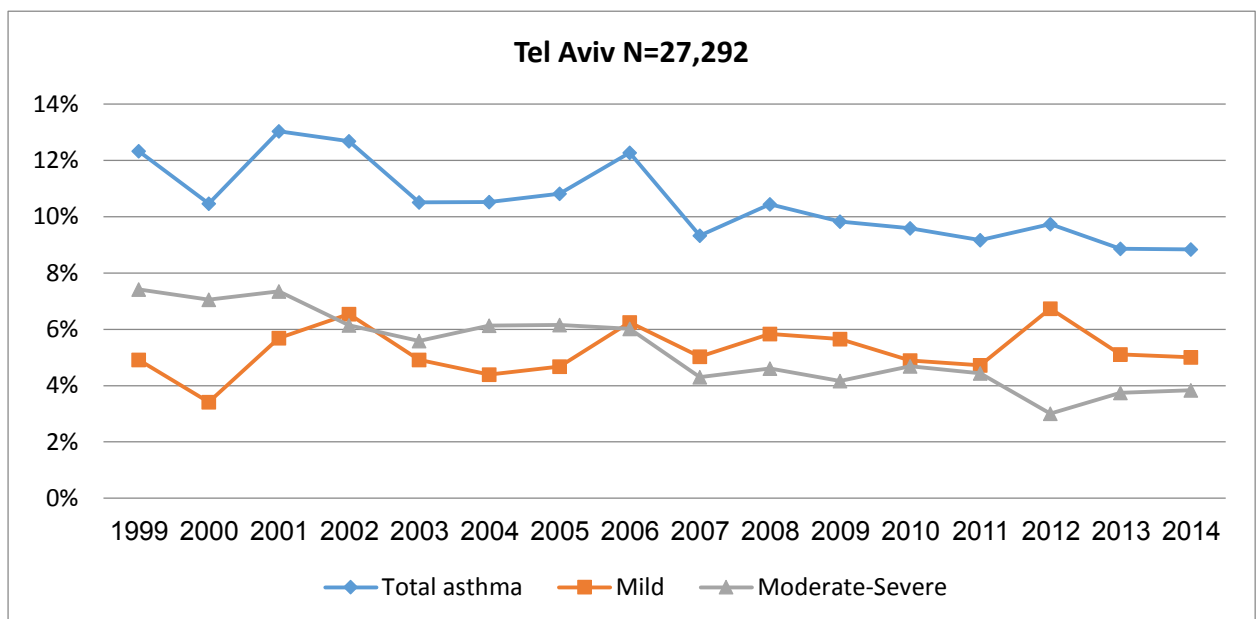


Figure 4.4C

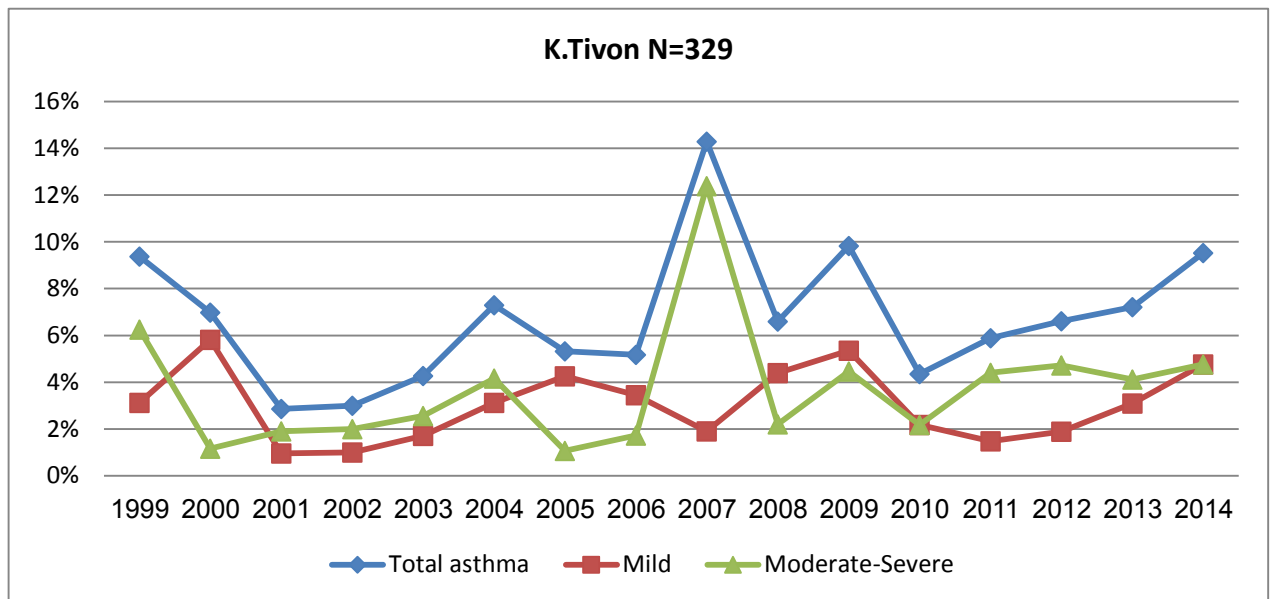


Figure 4.4D

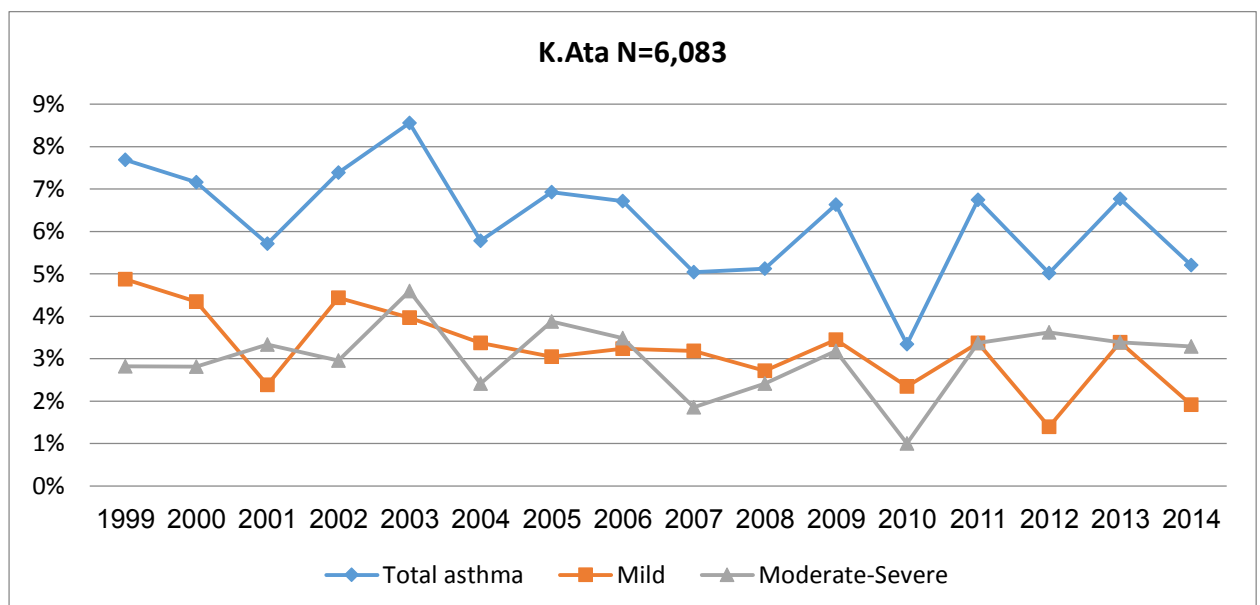


Figure 4.4E

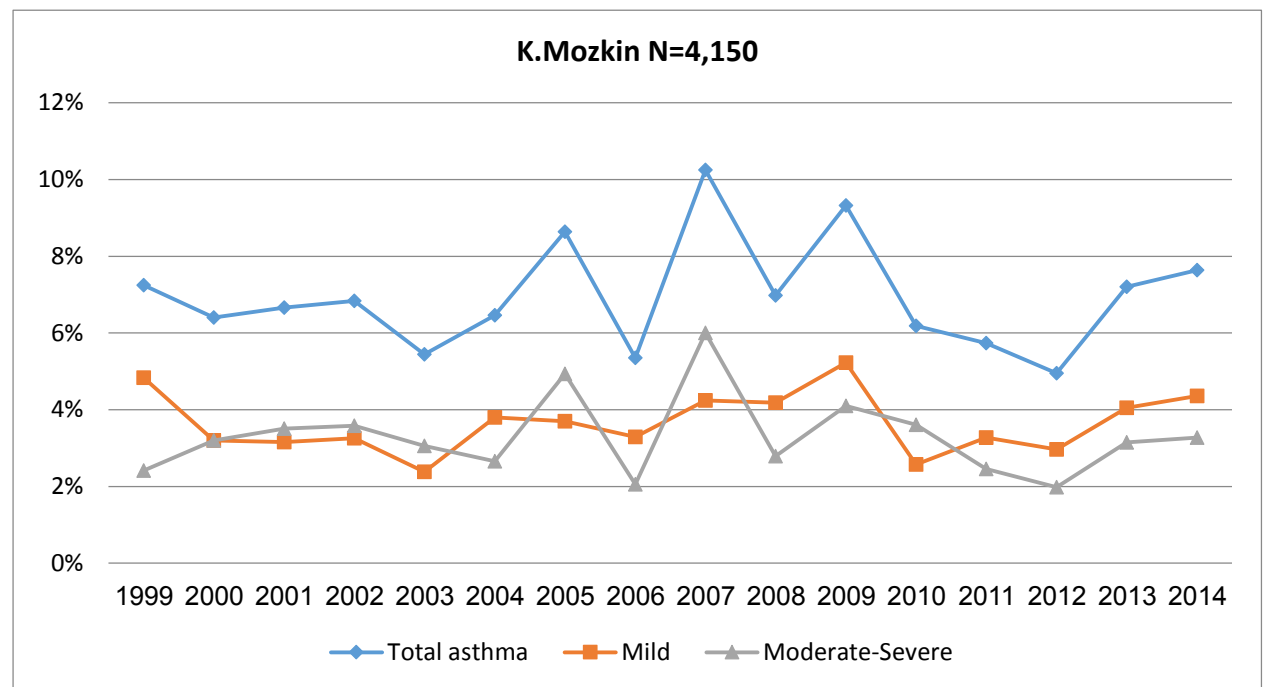


Figure 4.4F

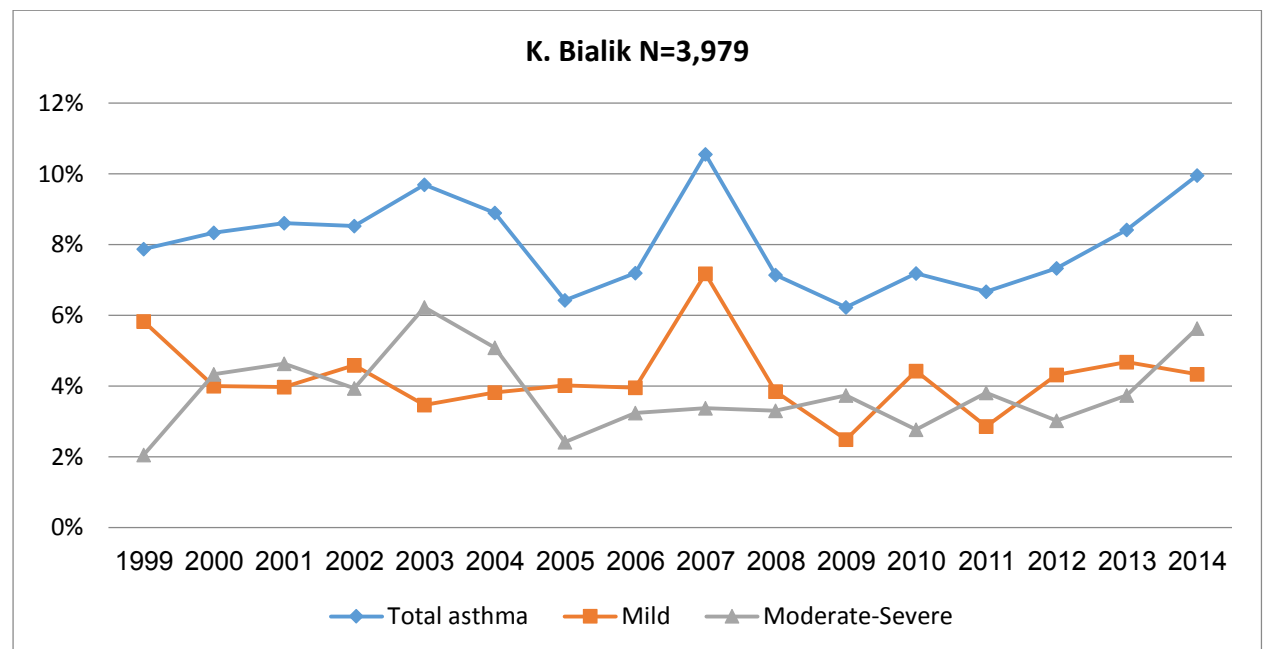


Figure 4.4G

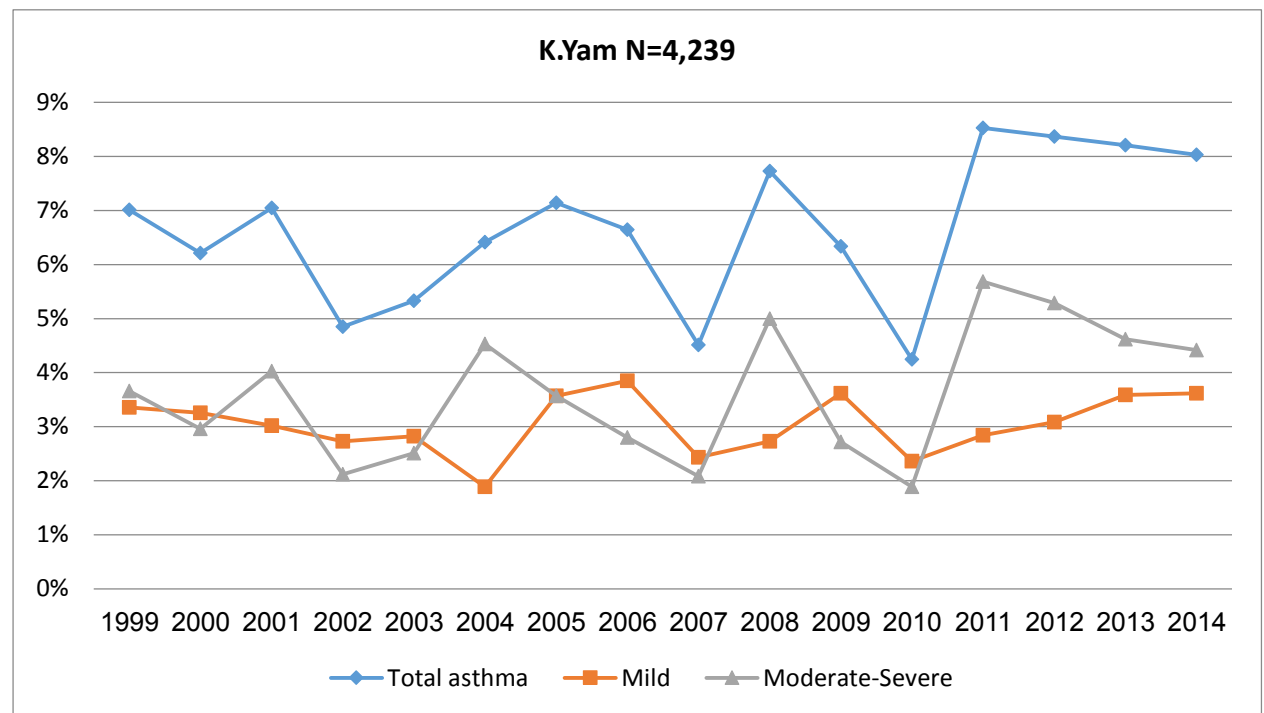


Figure 4.4H

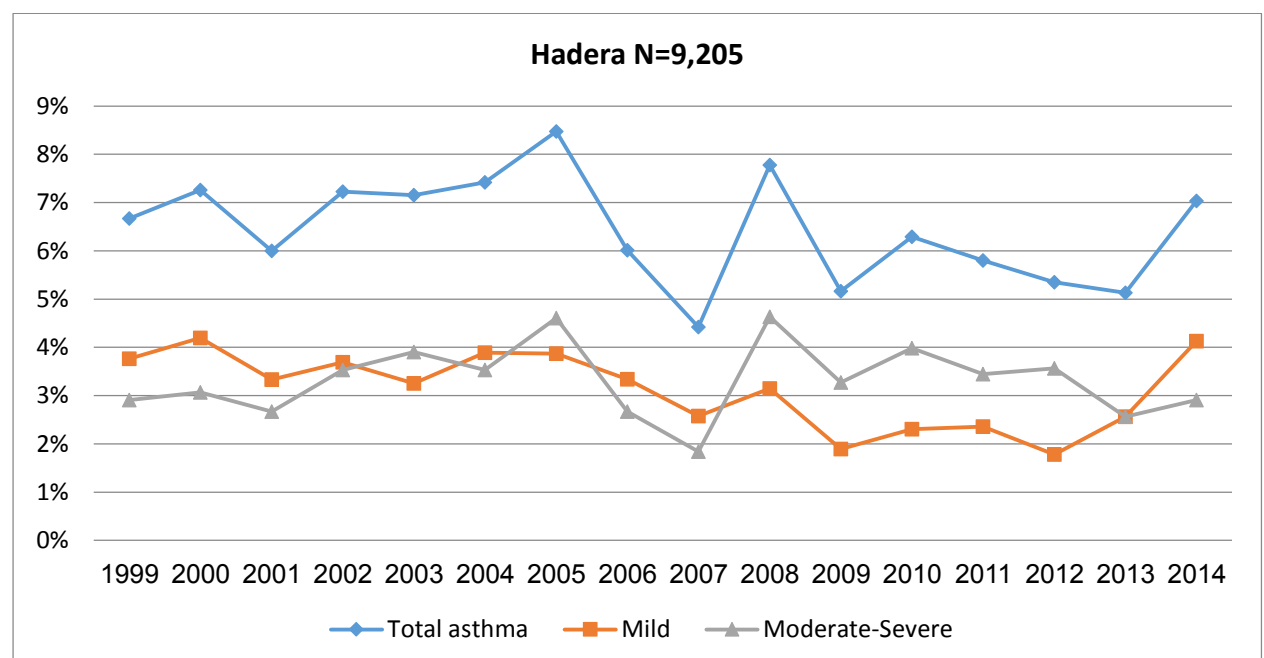
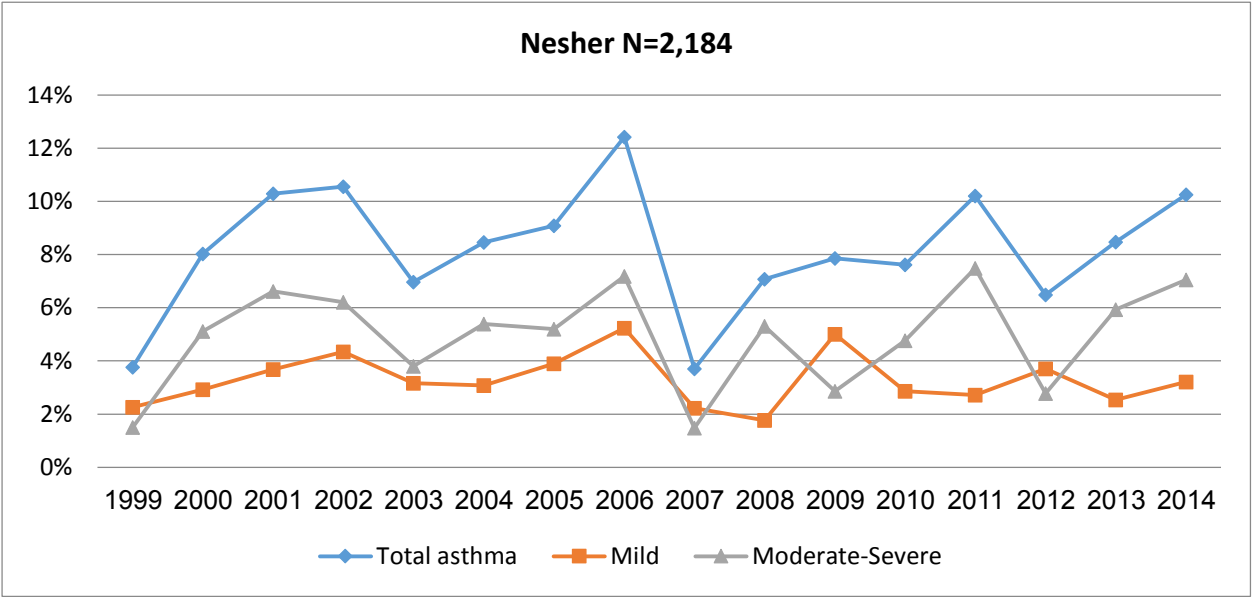


Figure 4.4I



נספח 4.J. מסמך הבהרות לדוח השנתי Appendix 4.J.

מודול מס': 4

שם המודול: תחלואת אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל

1. סקירת ספרות קצרה / Short literature survey

Asthma is a chronic disease characterized by inflammation of the bronchial airways and expiratory airflow limitations with episodes of reversible bronchoconstriction (GINA, 2015). Although previous studies reported that increase in ambient-outdoor air-pollution is significantly associated with asthma attacks in young children aged up to 12 years old and adolescents up to 18 years old, (CDC 2014; Costa et al., 2014; EPA, 2010; WHO, 2007; WHO, 2013) little is known about the susceptibility of asthmatic children to specific air-pollutants (Bateson and Schwartz, 2008). The present study examined the effects of certain air-pollutants on asthma frequency and severity, using a nationwide database composed of medical-records of the majority of young-adult men in Israel.

Epidemiological studies provide evidence that urban air-pollution is related to decreased lung-function and increased respiratory symptoms, (Beckerman et al., 2012; GINA, 2015; Tsai and Yang, 2014; WHO, 2013) as well as increased asthma-incidence. (Carosino et al., 2015; Cheng et al., 2014; Pope et al., 2009; Portnov et al., 2012). Several studies indicated that the association between air-pollution and respiratory health-effects was stronger in asthmatic than healthy children. (Hernandez-Cadena L. et al., 2009; Li Set et al., 2012; Mann et al., 2010). Mann et al., (2010) reported that wheezes were significantly associated with short-term exposure to NO₂ from traffic emissions and that the correlation between air pollution and wheezing was stronger in children who had positive skin-tests for cats or common-fungi. Greenwald et al., (2013) demonstrated that exposure to traffic-related air-pollution resulted in increased airways inflammation and decreased lung function in asthmatic children.

Bibi et al., (2002) compared results of positive allergy skin-tests among asthmatic children from rural and urban areas in Israel. Data demonstrated that urban children displayed a significantly higher response to indoor and outdoor allergens. However, this response did not indicate specific environmental factors that were responsible for this allergic response. Portnov et al., (2012) examined whether the high prevalence of asthma in children ages 6–14 years in northern Israel was related to air pollution. Evidence indicated that childhood asthma was significantly associated with particulate matter (PM₁₀) and SO₂ concentrations while these pollutants were introduced to the models separately. However, no marked association of asthma prevalence was found for SO₂, when PM₁₀ and SO₂ were introduced into the models simultaneously.

Fireman et al., (2015) assessed lung inflammation that was attributed to exposure to airborne PM and observations are in agreement with Carosino et al., (2015). Children with airways that displayed high concentrations of PM_{2.5} exhibited the highest risk of eosinophilic inflammation in induced-sputum analysis. Thus it was of interest to examine the effects of certain air pollutants on asthma frequency and severity in young-adult men, a potentially sensitive subpopulation, in Israel.

2. מטרה ספציפית של המודול, כפי שהוגדרה בתכנית המחקר / Study goal

The fourth module assessed the asthma risk among the IDF conscripts in the Haifa Bay Area (compared to Tel Aviv and Hadera). The main objective of the study was to examine the association between asthma prevalence and air pollution among the IDF recruits who live in the HBA.

3. שיטות מפורטות / Research methods

Medical records of 13,875, 16-19-years-old males, who underwent standard pre-military service health examinations during 2012–2014, were examined. Air-pollution assessment for NO₂, SO₂ and PM_{2.5} were performed by using geo-spatial analysis and linked to the place of residence of each subject in HBA based on ZIP codes. Assessments of past exposures during one years prior the medical examination was been carried out by using annual exposure average levels of air pollutants. Non-parametric test was used compare asthma prevalence in different areas in the state of Israel. The analysis of asthma risk factors have been assessed using conditional multivariate regressions analysis, to assess the association of air pollution exposures, and asthma prevalence and severity (for mild and moderate-severe asthma separately), controlling socio-demographic variables, for each pollutant's estimate. In addition was assessed the proximity of the Petrochemical industrial area on the occurrence of asthma in HBA.

3.1. הגדרה מדויקת של אוכלוסיית המחקר (כולל תנאי הכללה והוצאה – (Exclusion criteria , Eligibility)

The study population was drawn from 13,875 male 17-year-old young-adults who resided in HBA and in Tel Aviv and Hadera, Israel, continuously for at least 3 years. All young adults were examined using a uniform and standardized protocol, including a health-status questionnaire and information on demographic variables. The enlistment health assessment protocol varied for women, and thus, only men were included in the current study. Young-adults residing in localities with at least 50 or more recruits per year, to enable generalization, and having at least one air quality monitoring station (AQMS) in proximity to their residential district, were included in the study population.

3.2. הגדרה מדויקת של תקופות איסוף הנתונים עבור אוכלוסיית המחקר, החשיפה והמשתנים השונים / Time frame for health effects and exposures

This group included practically all young-males, candidates to the military service, who underwent medical examinations during 2012-2014, as a part of their enlistment process to the military service.

Health data

The medical history of each participant was obtained from the family physician in a structured protocol. When there was a current or previous physician diagnosis of asthma, or a positive reply to any question regarding symptoms (recurrent wheezing, exercise-induced cough, and reoccurring nocturnal cough), the concerned person was referred to a pulmonologist for additional evaluation with instructions not to take any asthma medication on the day of pulmonary function test (PFT). Pulmonary evaluation included a physical examination and spirometry at rest. All young adults, except those with overt clinical signs and spirometry evidence of severe airways obstruction also underwent an exercise test, comprised of a 6-min treadmill exercise running at a speed of 5 km/hr at an inclination of 10° while breathing room air (22°C, 50% relative humidity). Pulmonary function test were performed 5 and 10 min after exercise to determine % decrease in forced expiratory volume (FEV₁). Following this examination, each asthmatic participant was assigned an asthma severity code, according to the severity of the disease, history of asthma, lung function test, and prescribed medications (GINA, 2015, Katz et al., 1999). Based on these criteria, asthma severity was divided into two categories for the present study:

Mild-asthma (Intermittent Asthma) – Young subjects with history of asthma that had been in clinical remission for at least 3 years, who had normal spirometry (FEV₁ > 80% of predicted) and decrease in FEV₁ < 10% after exercise, and those with history of rare asthma exacerbations that did not require regular-medications.

Moderate-severe asthma (Persistent Asthma) – Young individuals with a history of active asthma that required regular (controller) treatment and young adults with abnormal PFT and response to metacholine challenge (metacholine ≤4 mg/ml) were placed in this category.

Environmental Data

The environmental variables include half-hourly measurements of: NO_x, SO₂, PM_{2.5} that were conducted by the Ministry of Environmental Protection, Independent Unions of Towns (UTEP). The measurements were available from 2011 through 2014.

Data on air pollution exposure levels at the place of residence of a certain subject were obtained from a network of 25 AQMS and averaged to estimate annual concentrations. As a proxy for cumulative exposures, 1-year annual averages of NO₂, SO₂ and PM 2.5 concentrations were utilized prior to the medical examination of each participant.

For examinees from HBA a process of encoding the residential address/zip code by using computerized tools – a geographic information system (GIS) was conducted. Air pollution concentration for the subject was calculated using IDW interpolation method regarding the levels of pollutants obtained from the closest monitoring station to the residence of the examinee.

3.3. הגדרה תפעולית מדויקת של משתני החשיפה והמשתנים המסבירים / Operational definition of research variables

The exposure variables were explained in the 3.1-3.2 paragraphs.

Data for several potential covariates that are known as predictors for asthma were examined, including: age, socioeconomic status (SES), education, cognitive-abilities, body-mass-index (BMI), and country of birth, immigration date, and number of siblings.

3.4. מקור הנתונים ומגבלותיהם (מידת הכיסוי של הנתונים את אוכלוסיית המחקר, היקף נתונים חסרים, תוקף ומהימנות) / Data sources and limitations

Health data and demographic variables of examinees were obtained from the IDF. The strengths of the study are the large population based cohort of young adults and the comprehensive medical information on each participant, which included spirometry at rest, exercise, and metacholine challenge for each participant. However, the smoking habits were not considered in the analysis, since these data were not available in the medical records. As a proxy, SES might be used for smoking habits. Several studies reported a significant correlation between SES and smoking habits (Dubnov et al., 2007; ICBS, 2009). Hanson and Chen (2007) and Portnov et al., (2012) found that lower income might be a risk factor for teenage smoking.

3.5. הגדרה מדויקת של התוצאים הבריאותיים / Description of health measures used in the analysis

3.6. הגדרה מפורטת של אזור המחקר ומיקום מקורות הזיהום העיקריים / Exposure matrices

The study goal was to examine the prevalence of asthma among young-adults who resided in HBA* and in Tel Aviv and Hadera. In addition, the relationship between air pollution parameters on asthma prevalence was examined in HBA at their point of residence in relation to the petrochemical industrial area and the main roads by using the distance from these sources.

* מפרץ חיפה (חיפה, קריית ים, קרית ביאליק, קרית מוצקין, קרית אתא, קרית טבעון, נשר, וטירת כרמל), חדרה, ותל אביב.

4. תוצאות מפורטות:

4.1. תיאור הנתונים – טבלאות המתארות תכונות רקע של המשתתפים במחקר ושל מאפייני החשיפה שלהם, יש להוסיף תיאור גם של התפלגות המשתנים התלויים ומשתני החשיפה / Descriptive statistics of the research variables. הנתונים מפורטים בטבלאות 4.1-4.2 בדו"ח.

4.2. תיאור כלל התוצאות (חיוביות ושליליות) / General description of study results

Table 4.1 presents the total number of recruits from different cities along the study period: 2012-2014. As expected there are mark differences in a number of recruits among the different cities reflecting the size of the total population in this location. This table includes recruits from Tel Aviv and Hadera for comparison. However, the analyses that will discuss address only the air pollutants in HBA.

Table 4.2 shows that there is a difference for some demographic parameters between subjects with asthma and without asthma. For example, a higher occurrence of asthma among adolescents who were born in Israel compared to those who were not born in the country. There is a higher risk of asthma in adolescents with overweight and underweight. Low socioeconomic status is a risk of asthma. People with allergic diseases and upper respiratory tract dermatitis also have an excess risk of developing asthma.

Table 4.3a indicates that generally during 2012-2014 the prevalence of asthma is higher among recruits in Tel Aviv (8.86%) than in HBA (6.96%) or Hadera (6.09%). Figure 4.2 is a graphical presentation of a table 4.3a. It shows that between the years 2012 to 2014 the prevalence of mild asthma was higher in Tel Aviv (5.31%) compared to Hadera and HBA (3.17%). Moderate-severe Asthma rate in Tel Aviv was similar (3.45%) to Haifa (3.79%). In Tel Aviv about 39% (174/442) of the recruits have moderate-severe asthma compared to 64% (276/507) in the Greater Haifa and 48% (45/94) in Hadera.

Table 4.3b presents Multivariate Logistic Regression Analysis (MLRA) showing OR of asthma risk in Hadera and Tel Aviv with respect Haifa. It shows that in Tel Aviv OR=1.131 95%CI (0.735-1.742) indicating non-significant higher risk in Tel Aviv respect to Haifa.

In Hadera the risk is somewhat lower in Haifa but not statistically significantly OR=0.874 95%CI (0.695-1.099). Similar analyses were done for mild and moderate-severe asthma separately. The same trends can be demonstrated, but not statistically significantly.

Table 4.4 shows MLRA examining the relationship between concentration of air pollution levels and asthma morbidity and severity. No significant association between the various air pollutants (NO_x , $\text{PM}_{2.5}$, and SO_2) and asthma morbidity could be demonstrated.

Table 4.5a demonstrates that by using linear distance model in MLRA controlling the socio-demographic, geographic variables and fine particles ($\text{PM}_{2.5}$), from 5 different facilities, was found a trend for a higher risk of asthma morbidity, and the distance from the petrochemical area ($p=0.056$).

Tables 4.5 b-e illustrate similar MLRA performed by using linear distance model to evaluate the proximity from other facilities such as: the oil tanks, K. Haim, the Airport, the power station, and the small oil tanks, on asthma morbidity. No significant association was demonstrated between the linear distance from these facilities and asthma morbidity.

However, when the squared distance was introduced to MLRA as described in Table 4.6, controlling the socio-demographic variables and fine particles ($\text{PM}_{2.5}$), from 5 different facilities, was found a significant association ($P < 0.01$) between the proximity to the petrochemical plants and the effect on asthma morbidity.

Discussion of results and conclusions / התוצאות המוצגות

Based on the health data obtained from the IDF, the results of the study illustrates the prevalence of asthma among the recruits from HBA is somewhat lower than in Tel Aviv. In addition, the present study demonstrated that socio-demographic variables

affect asthma prevalence among young adults, such as socioeconomic status, country of birth, BMI and allergic diseases.

The results in Figures 1 and 2 illustrated that asthma cases are not dispersed evenly in HBA. It seems that there are certain locations with higher concentrations with asthma compared to the other locations. The 1st figure shows the uniform dispersion of the population in the region due to the topography, with a relatively dense population and in the valley of the Carmel Mount with the population density is sparse. The topography influences pollutant dispersion in relation to residents who live within the petrochemical factories, which makes it difficult to draw conclusions.

The tested pollutants in this study (sulfur oxides, nitrogen or fine particles) did not show association with asthma. Thus, it is recommended to examine other pollutants that may exist in the area and effect on the occurrence of asthma. In addition, due to the topography of the region other models should be implemented to estimate the personal exposure of the individuals in this region. All of these can enable more accurate assessment of stationary sources of pollution and its impact on the incidence of asthma.

Conclusions

The results of the present study indicating non-significant higher risk in Tel Aviv respect to Haifa. The results of the current study demonstrated positive statistical associations of a higher risk for asthma related the distance square model of proximity the petrochemical-industrial facilities in the HBA region, indicating of the pollutants dispersion generated of the industries and dispersed typical plume.

References

- Bateson, T.F., Schwartz, J. 2008. Children's response to air pollutants. *J Toxicol Environ Health A* 71(3): 238-243.
- Beckerman, B.S., Jerrett M., Finkelstein M., Kanaroglou P., Brook JR., Arain MA., Sears M.R., Stieb D., Balmes J., Chapman K. 2012. The association between chronic exposure to traffic-related air pollution and ischemic heart disease. *J Toxicol Environ Health A* (7):402-11. doi: 10.1080/15287394.2012.670899.
- Bibi H., Shoseyov D., Feigenbaum D., Nir P., Shiachi R., Scharff S., Peled R. 2002. Comparison of positive allergy skin tests among asthmatic children from rural and urban areas living within small geographic area. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 88: 416-420.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. Summary Health Statistics Tables for the U.S. Population: National Health Interview Survey, http://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2014_SHS_Table_C-1.pdf. [Accessed 21 January 2016].
- Cheng M-H., Chen C-C., Chiu H., Yang C-Y. 2014. Fine Particulate Air Pollution and Hospital Admissions for Asthma: A Case-Crossover Study in Taipei. *J Toxicol Environ Health A* 77: 175-1083.
- Costa S., Ferreira J., Silveira C., Costa C., Lopes D., Relvas H., Borrego C., Roebeling P., Miranda A.I., Teixeira J.P. Integrating health on air quality assessment—Review report on health risks of two major European outdoor air pollutants: PM and NO₂. *J. Toxicol. Environ. Health Part B.* 2014;17:307–340.

- Dubnov J., Barchana M., Rishpon S., Leventhal A., Segal I., Carel R., Portnov B.A. 2007. Estimating the effect of air pollution from a coal-fired power station on the development of children's pulmonary function. *Environ Res.* 103: 87-98.
- Fireman E., Bliznuk D., Schwarz Y., Soferman R., Kivity S.. 2015. Biological monitoring of particulate matter accumulated in the lungs of urban asthmatic children in the Tel-Aviv area. *Int Arch Occup Environ Health.* 88: 443-453.
- GINA Report. 2015. The global strategy for asthma management and prevention: Global Initiative for Asthma (GINA).
- Hernandez-Cadena L, Holguin F, Barraza-Villarreal A, Del Rio-Navarro BE, Sienra-Monge JJ, Romieu I. 2009. Increased levels of outdoor air pollutants are associated with reduced bronchodilation in children with asthma. *Chest.* 136: 1529-1536.
- Israel Central Bureau of Statistics (ICBS). 2009. Demographic situation in Israel 2008.
- Katz I., Moshe S., Sosna J., Baum G.L., Fink G., Shemer J. 1999. The occurrence, recrudescence, and worsening of asthma in a population of young adults: Impact of varying types of occupation. *Chest.* 116: 614-618.
- Li S., Williams G., Jalaludin B., Baker P. 2012. Panel studies of air pollution on children's lung function and respiratory symptoms: a literature review. *J Asthma.* 49(9): 895-910.
- Mann J.K., Balmes J.R., Bruckner T.A., Mortimer K.M., Margolis H.G., Pratt B., Hammond S.K., Lurmann F.W., Tager I.B. 2010. Short-term effects of air pollution on wheeze in asthmatic children in Fresno, California. *Environ Health Perspect.* 118: 1497-1502.
- Pope, C. A. 3rd, Ezzati, M., and Dockery, D. W. 2009. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N. Engl. J. Med.* 360: 376–386.
- Portnov B.A., Reiser B., Karkabi K., Cohen-Kastel O., Dubnov J. 2012. High prevalence of childhood asthma in Northern Israel is linked to air pollution by particulate matter: Evidence from GIS analysis and Bayesian model averaging. *Int J Environ Health Res* 22:249-269.
- Tsai, S-S., Yang, C-H. 2014. Fine particulate air pollution and hospital admissions for pneumonia in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 77: 192-201.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). 2010. Primary national ambient air quality standards for nitrogen dioxide.
- World Health Organization (WHO). 2007. Michaud P. A, Suris J. C, Viner R. The adolescent with a chronic condition: epidemiology, developmental issues and health care provision. [Accessed 21 January 2016].
- World Health Organization (WHO). 2013. Review of evidence on health aspects of air pollution (REVIHAAP):
http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report-final-version.pdf. [Accessed 23 Apr 2015].



ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה:

דו"ח התקדמות שנתי

מודול מחקרי (תת-נושא) מס': 5

ניטור ביולוגי של זיהום האוויר

תקופת דיווח: מרץ 2015-פברואר 2016

1. פרוטוקול המחקר לתקופת הדיווח

פרופ' ליזי פיירמן (מרכז רפואי ת"א; אוניברסיטת ת"א)	חוקר אחראי
ד"ר אמיר בר שי (מרכז רפואי ת"א; אוניברסיטת ת"א), ד"ר גלית אליהו (מרכז רפואי ת"א). ד"ר פטריסיה שוברץ (אוניברסיטת ת"א), ד"ר איריס יודסין (אוניברסיטת רוטג'רס – ניו ג'רסי ארה"ב).	שמות חוקרים נוספים ומקומות תעסוקתם
מתנדבים בריאים החשופים לזיהום חלקיקי תעשייתי-סביבתי בחיפה בהשוואה לחשיפה של זיהום חלקיקי תחבורתי.	סוגי התחלואה שבניתוח
	רזולוציה מרחבית
צעירים בגילאים 18-35.	קבוצות גיל ומין
סה"כ 5 שנים הבדיקות יבוצעו פעמיים לכל נבדק, בהפרש של שנתיים.	מסגרת זמן
אין תוצאות נכון לפרסום הדו"ח.	השגת נתונים
	קישור לזיהום אוויר
לפי שאלון.	נתונים גיאוגרפיים וסוציו - דמוגרפיים
	ניתוח
דו"ח התקדמות – חצי-שנתי; דו"ח מדעי – שנתי.	דיווח

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1. רכישת\קבלת נתונים בתקופת הדיווח

סוגי הנתונים	מקור הנתונים	מטרת השימוש	פירוט\נספח מס'*
אין נתונים. נכון ל-2/2016 תחילת גיוס משוער 1.4.2016	ע"פ ביצוע בדיקות		

2.2. הכנת פרסומים מדעיים

נושא	חוקרים אחראיים	סטטוס
אין כרגע נתונים, נכון ל-2/2016		

2.3. הצגת הנושאים הקשורים לפרויקט בכנסים לאומיים ובינלאומיים

תאריך ומקום	נושא	חוקרים אחראיים	הערות
אין עדיין תוצאות			

2.4. הסטודנטים המועסקים במודול מחקרי

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
אין, נכון ל-2/2016			

2.5. פעולות אחרות

שם הפעולה	מטרותיה	חוקרים אחראיים	הערות
קבלת אישור ועדת הלסינקי 0731-14-TLV	ניסוי בבני אדם	פרופ ליזי פיירמן	טופס 7 מצ"ב נספח 5-א
קבלת אישור ועדה האתיקה של אוניברסיטת תל אביב מה - 21.012.2015 ע"י יו"ר ועדה האתיקה פרופ ערן דולב	גיוס סטודנטים לסיעוד לבדיקות במסגרת המחקר	ד"ר פטריסיה שוברץ/ד"ר אמיר בר שי	אישור אתיקה נספח 5-ב
קבלת אישור וועדה האתיקה אוניברסיטת חיפה	גיוס סטודנטים באוניברסיטת חיפה	פרופ ליזי פיירמן	בשלבי אישור
ביטוח זמני מחברת ענבל	לבטח את משתתפי המחקר	פרופ ליזי פיירמן	קיים אישור זמני נספח 5-ג

3. ניתוח ותוצאות

3.1. ניתוח נתונים

מטרתו	סוג הניתוח
	אין תוצאות, נכון ל-2/2016.

1.2. תוצאות

אין כרגע תוצאות. גיוס הנבדקים המשוער סביב התאריך 1.4.2016.

4. רשימת הנספחים

מס'	כותרת
א-5	טופס 7, אישור וועדת הלסינקי
ב-5	אישור ועדת האתיקה של אוניברסיטת תל אביב
ג-5	תעודת ביטוח מחברת עינבל

חוקר אחראי:

פרופ' ליזי פיירמן

תאריך: 23.12.2015

חתימה:



נספח 5-א. טופס 7, אישור וועדת הלסינקי.

THE STATE OF ISRAEL
MINISTRY OF HEALTH
TEL AVIV SOURASKY MEDICAL CENTER
Affiliated to the Tel Aviv University
Sackler Faculty of Medicine
Municipality of Tel Aviv-Yaffo



מדינת ישראל
משרד הבריאות
המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי
מסונף לסקולטה לרפואה ע"ש סאקלר
באוניברסיטת תל-אביב
עיריית תל-אביב-יפו

שם הנוהל: נוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם	תאריך: מאי 2014
טופס 7	
אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע ניסוי רפואי	

תאריך: 6-אוקטובר-2015

לכבוד
ד"ר אמיר בר-שי ריאות-מכון
המרכז הרפואי תל-אביב

הנדון: אישור לביצוע ניסוי רפואי בבני-אדם

בהתאם לבקשתך מיום: 21 / אפריל / 2015 ניתן בזה אישור לביצוע הניסוי הרפואי לפי מסמכי הבקשה

מספר בקשה בוועדה מוסדית: 0731-14-TLV	סוג הניסוי: אמ"ר
מספר הבקשה במשרד הבריאות:	מספר רישום ב-NIH: ללא
נושא הניסוי (בעברית): ניטור ביולוגי של אפקט זיהום האוויר במפרץ חיפה	
שם מוצר המחקר: ספירומטר KOKO	שם היצרן: nSpire
שם היזם וכתובתו: פרופ' ליזי פיימן מעבדה למחלות ריאה ואלרגיה מרכז רפואי ת"א	שם נציג היזם בארץ וכתובתו:
ניסוי רב-מרכזי בארץ: לא	

פרוטוקול הניסוי- שם/מספר: 0731-14-TLV	גרסה: 3	תאריך: 20 / ספטמבר / 2015
שאלון בריאות-מבוגרים	גרסה: 2	תאריך: 20 / יולי / 2015
טופס הסכמה- שם/מספר: ניטור ביולוגי של אפקט זיהום האוויר במפרץ חיפה עברית	גרסה: 2	תאריך: 20 / יולי / 2015
חוברת לחוקר- שם/מספר:	גרסה:	תאריך:
מסמך איכות מוצר - שם/מספר:	גרסה:	תאריך:
טופס 11- גרסה:	גרסה:	תאריך:
1	19 / אפריל / 2015	

בתוקף ההסמכה שקיבלתי מהמנהל הכללי של משרד הבריאות, לתת אישור כ"מנהל" לעשיית ניסוי רפואי בבני-אדם, במוסד הרפואי המרכז הרפואי תל-אביב, לאחר שהבקשה אושרה על-ידי ועדת הלסינקי המוסדית בתאריך: 27 / ספטמבר / 2015 ולאחר ששוכנעתי כי הניסוי הרפואי הנו בהתאם לעקרונות של הצהרת הלסינקי ותקנות בריאות



שם הנוהל: נוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם	תאריך: מאי 2014
טופס 7	
אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע ניסוי רפואי	

העם (ניסויים רפואיים בבני-אדם) תשמ"א-1980, וכי חוזה ההתקשרות בין היוזם, החוקר הראשי והמוסד הרפואי עומד בדרישות הנוהל לניסויים רפואיים בבני אדם, הנני מאשר את ביצוע הניסוי בכפוף לתנאים הבאים:

תנאי האישור

- הניסוי הרפואי יבוצע לפי העקרונות של הצהרת הלסינקי ועל-פי דרישות הנוהל של ניסויים רפואיים בבני אדם בישראל (2014) ודרישות הנהלים הבין-לאומיים העדכניים.
- הטיפול יינתן רק לאחר מתן הסבר למטופל או לנציגו החוקי והחתמתו על טופס ההסכמה מדעת שזורף לבקשה.
- כל שינוי, תוספת או חריגה מפרוטוקול הניסוי הרפואי, טעון אישור בכתב של ועדת הלסינקי של המוסד הרפואי ו/או של משרד הבריאות.
- על החוקר הראשי בניסוי הרפואי לדווח לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי וליזם על כל אירוע חריג רציני (SAE) שארע במהלך הניסוי הרפואי (כמפורט בפרק 13 בנוהל), או על הפסקת הניסוי (כמפורט בפרק 15 בנוהל). ועדת הלסינקי המוסדית תבדוק את הדיווח ותעביר את חוות-דעתה למשרד הבריאות.
- הארכת תוקף הניסוי הרפואי: **שלושה חודשים בטרם חלוף התקופה המאושרת לניסוי הרפואי**, חובה על החוקר הראשי להעביר דו"ח התקדמות על מהלך הניסוי לוועדת הלסינקי של המוסד הרפואי. הוועדה תודיע על החלטתה לגבי המשך הניסוי למנהל המוסד הרפואי. המנהל ינפיק אישור חדש לניסוי הרפואי.
- בתום הניסוי הרפואי יגיש החוקר הראשי, לוועדת הלסינקי דו"ח מסכם על מהלך הניסוי ותוצאותיו.
- האישור ניתן לחוקר הראשי ולמוסד הרפואי המצוינים לעיל ואינו ניתן להעברה לאחר.
- בניסויים רפואיים הכרוכים במתן שירותים: ביצוע בדיקות רפואיות או באספקת אביזרים, תכשירים רפואיים או משתלים, חובה על החוקר הראשי להודיע לרופא המטפל בחולה בקהילה על השתתפותו בניסוי.
- אין לפרסם כל מידע אודות הניסוי הרפואי באמצעי התקשורת הממוניים, כגון עיתונות, רדיו, טלוויזיה, אינטרנט, למעט פרסום בעיתונות מדעית או בכנסים מדעיים, ולמעט פרסום לצורך גיוס המשתתפים בניסוי.
- אספקת מוצר המחקר (Investigational Product – IP) או האמ"ר למוסד הרפואי בו נערך הניסוי הרפואי היא באחריות יזם הניסוי. אחסונו וניפוקו של מוצר המחקר למטופלים הם באחריות החוקר הראשי. במקרים של תכשירים רפואיים, פעולות אלו יבוצעו באמצעות בית המרקחת המוסדי, אלא אם כן ועדת הלסינקי החליטה אחרת.
- שמירת מסמכים: יש לשמור את כל מסמכי הבקשה, האישורים וכל המסמכים הנאספים במהלך הניסוי הרפואי **לפחות 15 שנים מתום הניסוי**.
- הגבלות נוספות:

13) תוקף האישור: 05 / אוקטובר / 2016



שם הנוהל: נוהל לניסויים רפואיים בבני-אדם	תאריך: מאי 2014
טופס 7	
אישור מנהל המוסד הרפואי לביצוע ניסוי רפואי	

ב ה צ ל ח ה !

בכבוד רב,

מנהל המוסד הרפואי

פרופ רוני גמזו

פרופ' רוני גמזו
מנהל המרכז הרפואי
ע"ש סוראסקי
מ.ר. 29062

העתק: יו"ר ועדת הלסינקי פרופ מרסל טופילסקי
מנהל בית המרקחתמגר' רונית דבי-לב
זם הניסוי / נציגו בארץ (באמצעות החוקר) פרופ ליזי פיירמן
המחלקה לניסויים קליניים, אגף הרוקחות-משרד הבריאות

נספח 5-ב. אישור ועדת האתיקה של אוניברסיטת תל אביב.



21 בדצמבר 2015

לכבוד
ד"ר אמיר בר-שי
חוג לבריאות סביבתית ותעסוקתית
הפקולטה לרפואה
כא

שלום רב,

הנדון: עבודת מחקר בנושא: ניטור ביולוגי של אפקט זיהום אוויר במפרץ חיפה

הצעת המחקר הנ"ל עומדת בקריטריונים של ועדת האתיקה של אוניברסיטת תל-אביב.

לידיעת החוקר: האישור הוא אישור אתי בלבד.

אני מאחל לך הצלחה בהמשך המחקר.

בפני ועדת האתיקה המוסדית הוצג אישור לביצוע ניסוי רפואי מאת מנהל המרכז הרפואי תל-אביב ע"ש סוראסקי.

תוקף האישור: 5.10.2016.

בברכה,

פרופ' ערן דולב

יו"ר ועדת אתיקה אוניברסיטאית

אוניברסיטת תל-אביב
ועדת האתיקה האוניברסיטאית

קר"ת האוניברסיטה, ת"ד 39040, רמת-אביב, תל-אביב 69978. טלפון: 6408878, 03-6409673, פקס: 03-6408778
TEL AVIV UNIVERSITY, P.O.B. 39040, RAMAT AVIV, TEL AVIV 69978, ISRAEL. TEL.: 972-3-6409673, 6408878, FAX: 972-3-6408778

נספח 5-ג. תעודת ביטוח מחברת ענבל.

ענבל INBAL	
קריית שדה התעופה, נתביג תאריך: 09/07/2015 סימון: 37284015	
לכבוד גבי גליה ששון אברהמי <u>מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי</u> ג.ג.	
הנדון: כסוי אחריות מקצועית לרופאים בעת ביצוע מחקר קליני	
הרינו לאשר כי הקרן הפנימית לביטוחי הממשלה תכסה את האחריות המקצועית של רופאי המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי, המבצעים את המחקר הקליני בנושא: "ניטור ביולוגי של אפקט זיהום האוויר במפרץ חיפה" פירוטקול מס': 0731-14-TLV המחקר המיל מבוצע ע"י המרכז הרפואי כמחקר פנימי ללא מימון חברה מסחרית. הרחבת כיסוי זו תיכנס לתוקף לאחר שיועבר לדי הקרן הפנימית לביטוחי הממשלה אישור סופי של ועדת הלסינקי.	
בברכה ליאת כהן חתמת רכוש וחביונות הקרן הפנימית לביטוחי הממשלה	
העתק: ע"יד מאיר ברודר הלשכה המשפטית, משרד הבריאות	
רח' ערבה, קריית שדה התעופה ת.ד. 282 נתביג 7015103 טל: 03-9778114 פקס: 03-9778140 3, Azava St, Air-Port City, P.O.B 282, B.G. Airport 7015103, Tel 03-9778114, Fax 03-9778140	

1 of 1 Words: 111 Hebrew (Israel)

דו"ח התקדמות שנתי

מודול מחקרי (תת-נושא) מס' 6:

ניטור איכות אוויר

תקופת דיווח: מרץ 2015-פברואר 2016

1. פרוטוקול המחקר לתקופת הדיווח

• ד"ר מרינה זוסמן (הפקולטה לניהול, אונ' חיפה)	חוקר אחראי
• ד"ר ישראל פינארו (איגוד ערים חיפה) • ד"ר שלומית פז (אונ' חיפה)	שמות חוקרים נוספים ומקומות תעסוקתם
• לא רלוונטי.	סוגי התחלואה שבניתוח
• מפרץ חיפה: מפות אינטרפולציה של ממוצעים (24 שעות) שנתיים של מזהמי-אוויר הנמדדים ע"י תחנות ניטור בנפרד וממוצעים ברמה של אזורים סטטיסטיים. • תל אביב-יפו: (ערכים ממוצעים ברמת האזור). • חדרה: (ערכים ממוצעים ברמת האזור).	רזולוציה מרחבית
אין	קבוצות גיל ומין
• נתוני זיהום אוויר של שנת 2003 בהנחת תקופת חביון של 10 שנים למודול 1. • נתוני זיהום אוויר של השנים 2013-2014 עבור מודולים 2- 5. • חישובי ממוצעים שנתיים בשנים 2003-2014 באזור חיפה בהשוואה לממוצעים בתל אביב ובחדרה.	מסגרת זמן
2015-2020 מדוחות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה	השגת נתונים ומקור הנתונים
• SO_2 , NO_x , PM_{10} , and $PM_{2.5}$ המדווחים בדוחות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה. • בדיקת נתוני מפל"ס לשנים 2012-2014. • בדיקת נתוני דיגום אוויר סביבתי 2007-2014.	מזהמי אוויר - מקורות מידע
מפה של תחנות הניטור הקיימות	נתונים גיאוגרפיים וסוציו - דמוגרפיים

<ul style="list-style-type: none"> • מיפוי תחנות ניטור. • הערכת רמות זיהום האוויר על פי המזהמים השונים באזור מפרץ חיפה בהשוואה לחדרה ולתל אביב (ברמת האזור). • בחינת שינויים ברמות המזהמים השונים לאורך השנים (2003-2014) באזור מפרץ חיפה בהשוואה לאזורים חדרה ותל אביב. • קביעת דפוסים גיאוגרפיים של זיהום באזור מפרץ חיפה (על פי כל מזהם בנפרד). • בחינת מודלים שונים להערכת רמת הזיהום מחומרים אורגניים נדיפים. 	ניתוח
<ul style="list-style-type: none"> • דו"ח התקדמות – חצי-שנתי; דו"ח מדעי – שנתי. 	דיווח

2. פעולות כלליות בתקופת הדיווח

2.1. רכישה וקבלת נתונים בתקופת הדיווח

פירוט	מטרת השימוש	מקור הנתונים	סוגי נתונים
http://www.sviva.gov.il/subjects/Env/SvivaAir/AirQualityData/NationalAirMonitoring/Pages/AirMonitoringReports.aspx	<ul style="list-style-type: none"> • הערכת רמות זיהום באזור חיפה, תל אביב וחדרה. • בניית מפות של זיהום באזור חיפה. 	דוחות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה	נתונים ממוצעים (24 שעות) שנתיים של מזהמי אוויר הנמדדים ע"י מנ"א (מערך ניטור אוויר) בתקופה 2003-2014
http://www.sviva.gov.il/subjects/Env/SvivaAir/AirQualityData/EnvSampling/Pages/default.aspx	<ul style="list-style-type: none"> • הערכת רמות זיהום האוויר על-ידי מזהמים שאינם מנוטרים דרך קבע ע"י מנ"א באזור חיפה. • בניית מפות זיהום אוויר באזור חיפה, במידה והנתונים יאפשרו זאת. 	דוחות של המשרד להגנת הסביבה	נתוני דיגום של מזהמי אוויר שאינם נמדדים ע"י מנ"א. מדידות בשנים 2007-2014

2.2 הכנת פרסומים מדעיים

נושא	חוקרים אחראיים	סטטוס
מאמר מתודולוגי בנושא: "Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets"	ד"ר זוסמן וד"ר ברויטמן, בהנחיית פרופ' פורטנוב	מבוסס על נתונים שאינם קשורים לפרויקט. התקבל לפרסום בכתב עת: <i>Letters in Spatial and Resource Sciences</i>
"Using Double Kernel Density Approach for the Analysis of Cancer Morbidity in a Large Metropolitan Area"	פרופ' פורטנוב, ד"ר זוסמן, ד"ר קינן-בוקר, ד"ר סילברמן, ד"ר זלמן קאופמן וגב' דווראשווילי	בהכנה

2.3 הצגת הנושאים הקשורים לפרויקט בכנסים לאומיים ובינלאומיים

תאריך ומקום	נושא	חוקרים אחראיים
כנס 25-28, ERSA לאוגוסט 2015, ליסבון, פורטוגל	הרצאה בנושא: "Using Multivariate Double Kernel Density Approach for Analyzing Health-Related Geographic Databases" במושב: "Urban Environment and Human Health: Novel Investigation" and Monitoring Approaches"	ד"ר זוסמן, ד"ר ברויטמן ופרופ' פורטנוב
כנס האגודה הגאוגרפית הישראלית ה-56, אוניברסיטה העברית, ירושלים	"Application of the Double Kernel Density Approach to the Multivariate Analysis of Attributeless Event Point Datasets"	ד"ר זוסמן, ד"ר ברויטמן ופרופ' פורטנוב

2.4 הסטודנטים המועסקים במודול מחקרי

שם הסטודנט	נושא המחקר	תואר ומועד התחלתו	מנחים
שרית דברשווילי	השפעת זיהום האוויר על תחלואת סרטן באזור מפרץ חיפה עם השוואות ארציות	מ.א. (תזה)	פרופ' פורטנוב, ד"ר ליטל קינן-בוקר וד"ר מרינה זוסמן
תמיר גדות		מ.א. (תזה)	

3. ניתוח ותוצאות

3.1 ניתוח הנתונים

סוג הניתוח	מטרתו
מיפוי תחנות ניטור	<ul style="list-style-type: none"> למפות את התחנות על גבי מפת האזור לשם ביצוע ניתוחים מרחביים

<ul style="list-style-type: none"> הערכת רמות זיהום האוויר באזור המפרץ על פי נתונים שנתיים של כל תחנת ניטור בנפרד וכל מזהם בנפרד. כל המזהמים שנבחנו נבדקו גם ביחס לערי השוואה - תל אביב וחדרה. מיפוי של רמות המזהמים השונים באזור מפרץ חיפה בכל שנה בנפרד (בתקופה שבין 2003 עד 2014). 	<p>הערכת רמות זיהום אוויר על פי המזהמים השונים באזור מפרץ חיפה. בניית טבלאות וגרפים בהשוואה לאזורים אחרים (תל אביב וחדרה).</p>
<ul style="list-style-type: none"> לבדוק האם חל שינוי בין השנים במזהמים השונים ובמקומות השונים באזור מפרץ חיפה, בחדרה ובתל אביב. 	<p>בחינת שינוי ברמות המזהמים השונים לאורך שנים (2003-2014) באזור מפרץ חיפה בהשוואה לאזורים חדרה ותל אביב.</p>
<ul style="list-style-type: none"> להעריך ולקבוע את רמת החשיפה האישית (על סמך מדידות מנ"א) לכל אוכלוסייה הנחקרת במודולים השונים. 	<p>שיוך של רמות זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה לאוכלוסייה אשר נבדקת בכל מודול בנפרד באזור מפרץ חיפה (על פי כל מזהם בנפרד)</p>

3.2. תוצאות:

3.2.1. בחינת השינויים ברמת זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה לאורך השנים.

נספח 6-א' מציג את מספר תחנות הניטור בכל שנה בהפרדה לפי המזהם הספציפי. ניתן לראות את העלייה במספר התחנות המנטרות חלקיקים נשימים בעלי קוטר ארודינמי קטן מ- 2.5 מיקרון ($PM_{2.5}$) באזור מפרץ חיפה מתחנה אחת בשנת 2003 ל-8 תחנות ב-2014. מספר התחנות המנטרות את החלקיקים הנשימים בעלי קוטר ארודינמי קטן מ-10 מיקרון (PM_{10}) ירד מ-9 תחנות ב-2003 ל-3 תחנות ב-2014. מספר התחנות המודדות NO_x ו- NO_2 , עלה מ-10 בשנת 2003 ל-14 תחנות בשנת 2014. מספר התחנות הבודקות את רמת הזיהום מ- SO_2 ירד מ-19 תחנות בשנת 2003 ל-15 בשנת 2014.

ניתן לציין, שלחישוב של גרפים ולצורך השוואה, הוצאו מהתצוגה תחנות ניטור אשר עבדו במשך פחות מ-50% מכל תקופת המחקר (2003-2014). התחנות שהתחילו לנטר בשנים האחרונות הושארו בניתוח.

נתונים על רמות זיהום האוויר המנטר ע"י תחנות מנ"א (מערך ניטור אוויר) מוצגים ב**נספח 6-ב'**, כפי שדווח בדו"חות שנתיים של משרד להגנת הסביבה. הגרף ב**נספח 6-ב'** נבנה על נתונים המבוססים על כל התחנות באזור (כולל תחבורתיות) אשר פעלו בתקופה 2003-2014 (כל שנה נבדקה בנפרד). כפי שניתן לראות מהגרף, לא נראים שינויים מהותיים ברמות הממוצעים השנתיים של זיהום האוויר מחלקיקים נשימים ($PM_{2.5}$ ו- PM_{10}) באזור חיפה בתקופה הנ"ל. ישנה ירידה מתונה בזיהום אוויר מ- NO_x , NO_2 ו- SO_2 . כמעט ולא נצפתה ירידה ברמות האוזון והחלקיקים הנשימים.

נספח 6-ג' מתאר את רמות זיהום האוויר המנטר ע"י תחנות מנ"א (מערך ניטור האוויר) בלי תחנות הניטור התחבורתיות. מהגרף ניתן לראות ירידה קלה בערכים הממוצעים של ריכוז תחמוצות החנקן (NO_x). בהשוואת ממוצעי הריכוז השנתיים של NO_x בין כלל תחנות

הניטור הקיימות (נספח 6-ב') לבין תחנות הניטור הרגילות (לא תחבורתיות) (נספח 6-ג'), נצפו הבדלים קטנים בלבד בריכוזי תחמוצות החנקן NO_x וחנקן דו-חמצני NO_2 , ללא שינוי במגמה הכללית של מזהמים אלו לאורך השנים.

3.2.2. בחינת שינוי ברמות המזהמים השונים בין השנים (2003-2014)

באזור חיפה בהשוואה לאזורים שרון-כרמל וגוש-דן

נספח 6-ד' מציג את היחס בין זיהום האוויר באזור חיפה לעומת גוש-דן. היחס חושב על פי ממוצעי הריכוז השנתיים של כל מזהם בנפרד באזור חיפה ביחס לגוש-דן, בהתבסס על ממצאים שדווחו בדו"חות השנתיים של משרד להגנת הסביבה. על פי מדדי זיהום האוויר המנוטר באופן קבוע, זיהום האוויר הנמדד באזור גוש-דן לרוב גבוה יותר מזה שבחיפה. זה מתייחס לרוב המזהמים למעט אוזון. היחס הנ"ל משתפר לאורך השנים לטובת אזור חיפה. עם השנים חל גם שיפור ברמת האוזון לעומת גוש-דן אך היחס הזה נשאר גבוה יותר באזור חיפה. תמונה זאת ניתן לראות כאשר מתבוננים במצב הזיהום באזור חיפה לעומת גוש-דן ללא תרומת התחנות התחבורתיות (ראה נספח 6-ה').

נספח 6-ו' מציג את היחס בין זיהום אוויר באזור חיפה לעומת שרון-כרמל. בדומה לחישוב המוצג בנספח 6-ד', היחס חושב על-פי ממוצעי הריכוז השנתיים של כל מזהם בנפרד באזור חיפה ביחס לאזור שרון-כרמל, בהתבסס על ממצאים שדווחו בדו"חות השנתיים של המשרד להגנת הסביבה. על-פי ממצאי הגרף, רמת זיהום האוויר באזור חיפה גבוהה מזו שבאזור שרון-כרמל, בעיקר בתחמוצות חנקן (NO_x) וחנקן דו-חמצני, אולם עם השנים היחס משתפר לטובת אזור חיפה. הזיהום מגופרית דו-חמצנית (SO_2) נמוך יותר באזור חיפה מאשר בשרון-כרמל, עם מגמת ירידה לאורך השנים. עם זאת, ניתן לראות שהיחס ברמות האוזון באזור חיפה עלה מעט בשנים האחרונות בהשוואה לאזור שרון-כרמל. כאשר מנתחים את מדדי זיהום האוויר המנוטרים ע"י תחנות הניטור הכלליות ללא תרומת התחנות התחבורתיות, התמונה הכללית של רמת הזיהום אינה משתנה (ראה נספח 6-ז').

3.2.3. מיפוי של זיהום באזור מפרץ חיפה על פי מדידות (ממוצעים

שנתיים) של תחנות ניטור הקיימות

נספח 6-ח' מציג מפות של רמת הזיהום מחלקיקים נשימים $\text{PM}_{2.5}$ בשנים 2003, 2007 ו-2014. נראה שהרמה הממוצעת השנתית הגבוהה ביותר נצפתה בשנת 2007 באזור נשר וקריית אתא. בשנת 2014 ריכוז החלקיקים הממוצע השנתי נמוך יותר ונוטה לכיוון אחזה וקריית ביאליק.

מפות של רמת הזיהום הממוצעת השנתית מתחמוצות החנקן (NO_x) במדגם של שנים 2003, 2007 ו-2014 מתוארות בנספח 6-ט'.

שלושת המפות מציגות את הריכוזים הגבוהים יותר אשר נמדדו בתחנה התחבורתית בקריית ביאליק. עם זאת, הרמות הממוצעות השנתיות של ריכוזי תחמוצות החנקן נמוכות יותר בשנים 2007 ו-2014 ביחס לשנת 2003.

כאשר בוחנים מפות המתארות את רמת הזיהום הממוצעת השנתית מגופרית דו חמצנית (SO_2) (ראה **נספח 6-י'**) נצפית ירידה בשנת 2014 לעומת שנים 2003 ו-2007. הריכוזים העיקריים נצפו באזור נשר ופארק הכרמל. בשנת 2007 היו ריכוזים גבוהים יחסית באזור קריית חיים וקריית טבעון. בשנת 2014 הריכוזים הגבוהים (אומנם כמחצית מרמתה בשנים 2003 ו-2007) נצפו גם באזור מרכז הכרמל וקריית אתא.

ניתן לציין שמפות אינטרפולציה של כל מזהם נבנו בשיטת IDW (Inverse Distance Weighting) בתוכנת ArcGIS על בסיס של שבע (לפחות) תחנות ניטור ומעלה. במידה ולא היו מספיק תחנות ניטור עם מידע אודות דגימות אויר (פחות משבע תחנות), הניתוח לא נעשה. המפות אשר נבנו מתבססות על מדידות של כל תחנות הניטור (כולל תחבורתיות) ומתבססות על הדוחות השנתיים של המשרד להגנת הסביבה.

הטבלה ב**נספח 6-כ'** משווה יכולת דיוק בין שיטות האינטרפולציה השונות. השיטה IDW נבחרה כשיטה המתאימה ביותר עם טעות ממוצעת יחסית קטנה בבחינת המזהמים השונים.

3.2.4. תרכובות אורגניות נדיפות וחצי נדיפות

מאגר הנתונים של דו"ח "מרשם פליטות לסביבה – מפל"ס" בשנים 2012-2013 של המשרד להגנת הסביבה נבדק, אך נמצא כבלתי-מספק מאחר והוא איננו מאפיין את החשיפה של אוכלוסיית המחקר לזיהום מתרכובות אורגניות נדיפות (VOCs) במקומות השונים באזור.

מאחר ומספר התחנות המנטרות דרך קבע תרכובות אורגניות נדיפות אינו מספיק לביצוע ניתוח ומיפוי רמות הזיהום בצורה מהימנה, אנו בוחנים כעת מודלים שונים לניבוי הפיזור של חומרים אורגניים נדיפים באזור מפרץ חיפה דוגמת מודל land use regression ואחרים.

בנוסף, אנו ממשיכים לעבוד עם מאגר נתונים של דיגומים סביבתיים נקודתיים יומתיים של המשרד להגנת הסביבה. המשרד להגנת הסביבה התחיל לבצע דגימות של חומרים אשר לא מנוטרים באופן קבוע ע"י מנ"א החל משנת 2007. תוצאות הדגימות הללו זמינות באתר של המשרד להגנת הסביבה. ניתן לראות את מפות האינטרפולציה של TVOC (Total Volatile Organic Compounds), בנזן ודיכלורומתאן ב**נספח 6-ל'**. המפות מתבססות על דיגומים סביבתיים נקודתיים יומתיים אשר נעשו בספטמבר 2007. הריכוזים הגבוהים בחודש ספטמבר נצפו בעיקר באזורים: קריית חיים וקריית ים, איגוד ערים חיפה ונווה שאנן.

3.3. מסקנות

- באופן כללי, אין שינוי מהותי ברמות זיהום האוויר הממוצעות השנתיות באזור חיפה בתקופה של 2003-2014. עם זאת, קיימת ירידה מתונה במזהמים מסוימים כגון SO_2 , NO_x , NO_2 .
- לפי רוב החומרים אשר נמדדים בשטח באופן רציף, זיהום האוויר בחיפה לרוב הינו נמוך מזה שבת"א.
- היחס בין רמת הזיהום בחיפה לבין זיהום האוויר בת"א משתפר לאורך השנים לטובת אזור חיפה (פרט לאוזון).
- כמו כן, לפי רוב החומרים הנמדדים בתחנות הניטור האזוריות, זיהום האוויר באזור חדרה נמוך מזה שבאזור חיפה, אך עם השנים היחס משתפר לטובת חיפה (למעט אוזון).
- קיימת בעיה מהותית של מחסור בנתונים אודות החומרים האורגנים הנדיפים (VOCs). ריכוזם של חומרים אלה אינו נמדד בצורה רציפה בעבר והם אינם נמדדים בהווה ברמה המספקת ביחס לרמת פליטתם לאוויר. מצב זה אינו מאפשר את הערכת החשיפה לחומרים אלה.

3.4 מגבלות

- בשל חשיבות ההערכה של חלקיקים עדינים ($\text{PM}_{2.5}$), בעלי קוטר אווירודינמי הקטן מ-2.5 מיקרון), ולמרות שבשנים מסוימות (כגון 2003) הייתה רק תחנה אחת שמדדה את המזהם, המרנו את ערכי החלקיקים בקוטר אווירודינמי הקטן מ-10 (PM_{10}) מיקרון לחלקיקים עדינים של פחות מ-2.5 מיקרון בעזרת מקדם המרה (0.45). המקדם חושב כיחס של $\text{PM}_{2.5}$ ב- PM_{10} , על סמך ממוצעים שנתיים שנמדדו ע"י תחנות ניטור הקיימות באזור מפרץ חיפה בשנים השונות. מפות אינטרפולציה של חלקיקים עדינים נבנו לאחר ביצוע ההמרה.
- תחנות ניטור של חברת "יפה נוף" המנטרות את זיהום אוויר בכניסה למנהרות הכרמל לא נלקחו בחשבון מאחר וערכיהם לא דווחו בדו"חות השנתיים של משרד להגנת הסביבה.
- לשיטות אינטרפולציה שונות יעוד שונה ויכולת ניבוי שונה. לכל שיטה יתרונות וחסרונות משלה. מספר שיטות אינטרפולציה (כגון IDW, Kriging, Empirical, Bayesian Kriging, Kernel Smoothing) נבחנו בעזרת נתונים של כל מזהם בנפרד בשנת 2003 והשיטה IDW נבחרה כשיטה עם הטעות הממוצעת הנמוכה ביותר יחסית לשיטות אחרות.
- חומרים כגון תרכובות אורגניות נדיפות וחצי נדיפות לא נמדדו באזור מפרץ חיפה בצורה רציפה במקומות השונים, למרות הפליטות המרובות של חומרים אלו כפי שהן מדווחות ע"י משרד להגנת הסביבה.

על הגורמים המוסמכים לפעול על מנת שנוכל להעריך את רמת זיהום האוויר מחומרים אלו.

4. רשימת הנספחים

מס'	כותרת
נספח 6-א'	מספר תחנות ניטור אוויר הפועלות באזור מפרץ חיפה בכל שנה על פי מזהם.
נספח 6-ב'	הממוצעים השנתיים (מק"ג/מ"ק) של כל מזהם בשנים 2003-2014 באזור מפרץ חיפה (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של משרד להגנת הסביבה).
נספח 6-ג'	הממוצעים השנתיים (מק"ג/מ"ק) של כל מזהם בשנים 2003-2014 באזור מפרץ חיפה, ללא תחנות ניטור תחבורתיות (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של משרד להגנת הסביבה).
נספח 6-ד'	זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר בגוש-דן (כל התחנות).
נספח 6-ה'	זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר בגוש-דן (ללא תחנות תחבורתיות).
נספח 6-ו'	זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר באזור שרון-כרמל (כל התחנות).
נספח 6-ז'	זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר באזור שרון-כרמל (ללא תחנות תחבורתיות).
נספח 6-ח'	מיפוי של רמות זיהום האוויר מחלקיקים נשימים ($PM_{2.5}$) בעלי קוטר אווירודינמי פחות מ-2.5 מיקרון (מק"ג/מ"ק) המנוטרים ע"י תחנות הניטור הקיימות בשנים 2003, 2007 ו-2014.
נספח 6-ט'	מיפוי של רמות זיהום האוויר מתחמוצות החנקן (NO_x) (מק"ג/מ"ק) המנוטרים ע"י תחנות הניטור הקיימות בשנים 2003, 2007 ו-2014.
נספח 6-י'	מיפוי של רמות זיהום אוויר מגופרית דו-חמצנית (SO_2) (מק"ג/מ"ק) המנוטרות ע"י תחנות הניטור הקיימות בשנים 2003, 2007 ו-2014.
נספח 6-כ'	השוואה בין יכולת דיוק של שיטות האינטרפולציה השונות על פי מזהם בשנת 2003.
נספח 6-ל'	דיגום סביבתי נקודתי יממתי של בנזן, TVOC ודיכלורומתאן בספטמבר 2007 ($\mu g/m^3$).
נספח 6-מ	הבהרות לדו"ח שנתי

חוקר אחראי:

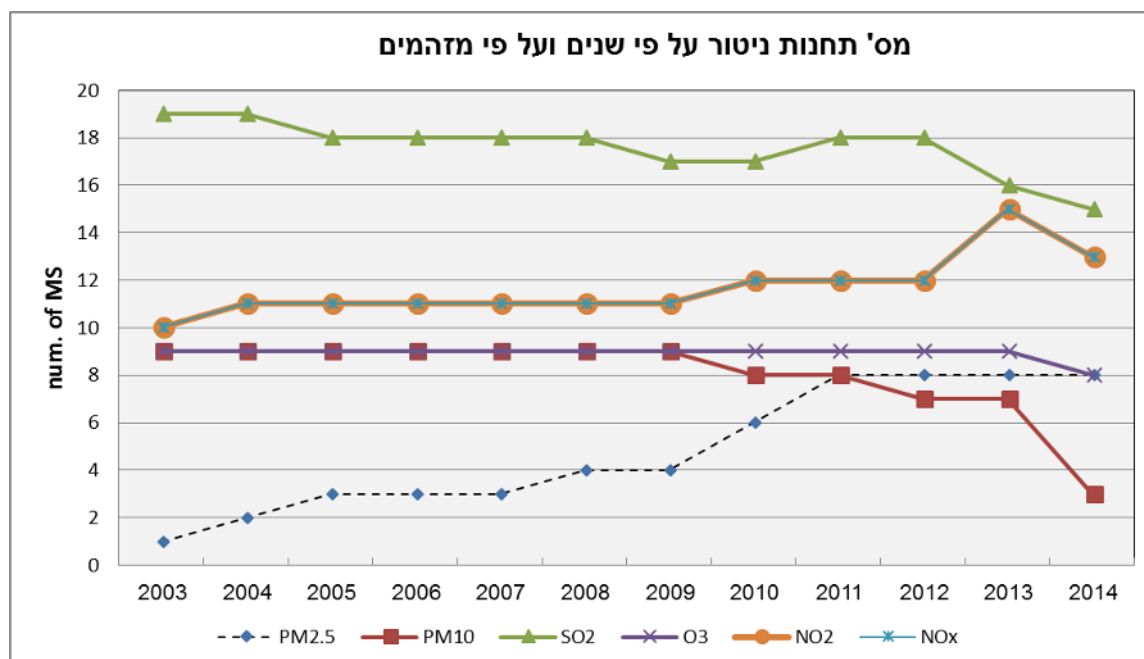
שם, תואר: ד"ר מרינה זוסמן

תאריך: 23.02.2015

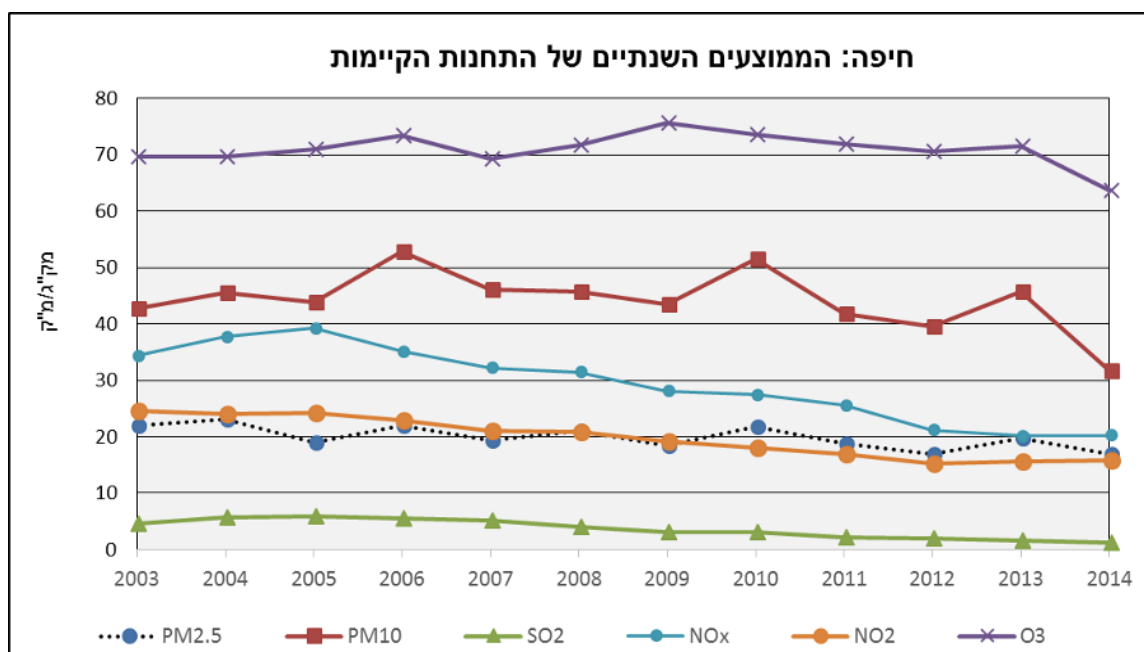
חתימה:

נספחים

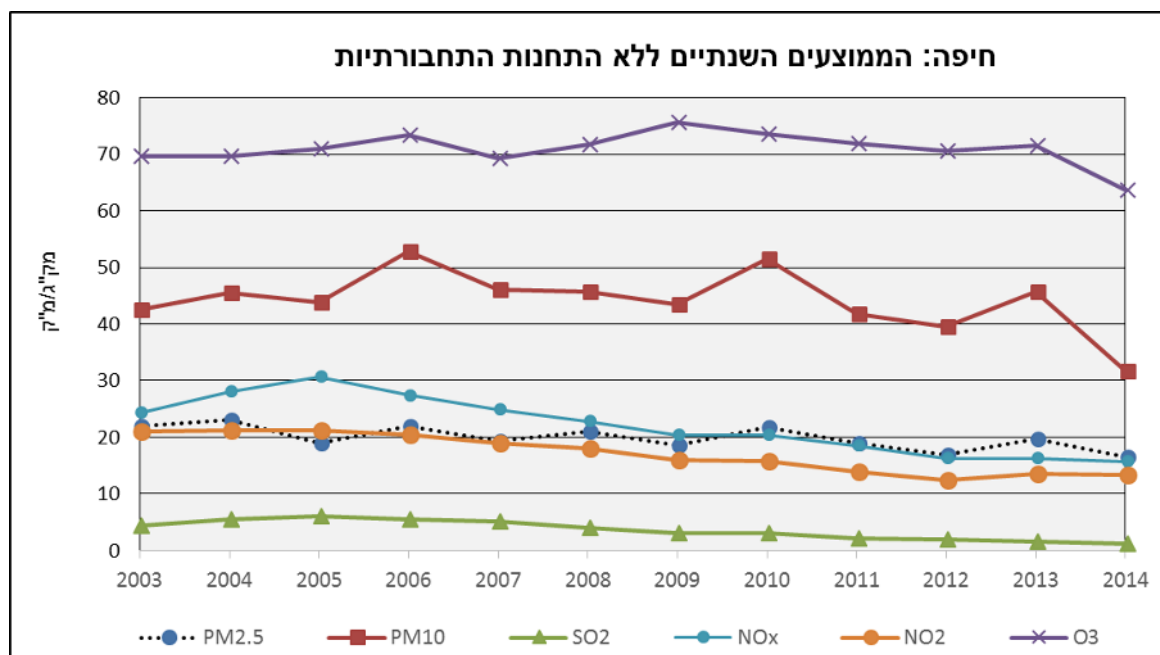
נספח 6-א': מספר תחנות ניטור אוויר שפעלו באזור מפרץ חיפה בכל שנה על פי סוג המזהם (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה).



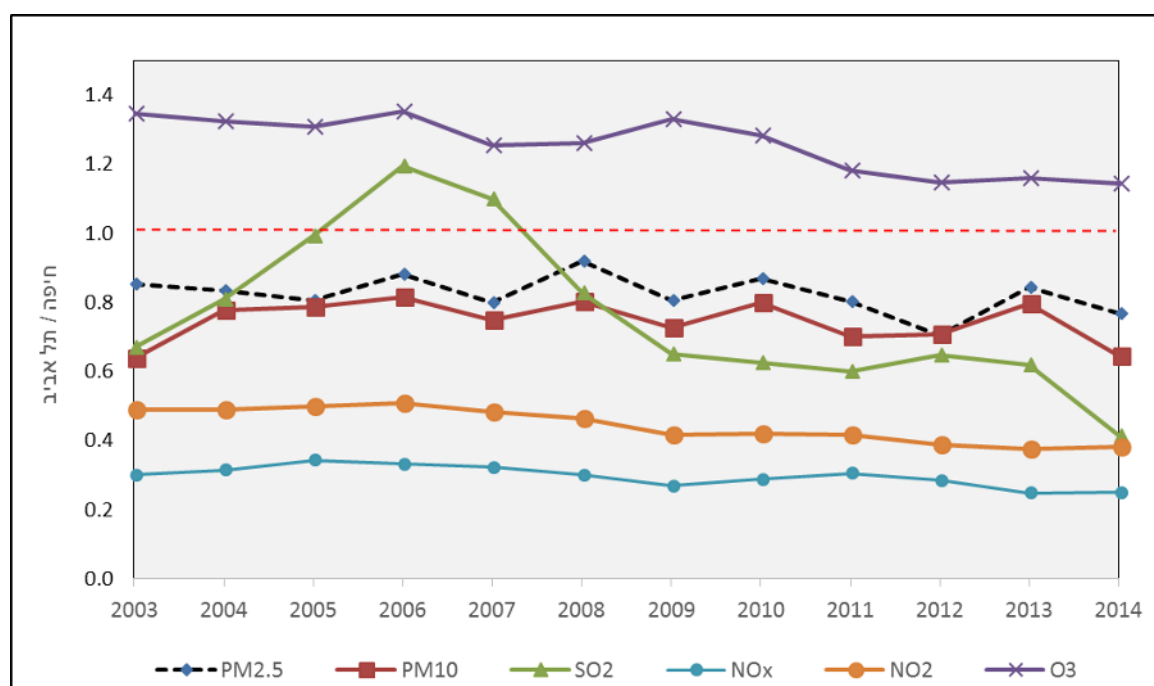
נספח 6-ב': הממוצעים השנתיים (מק"ג/מ"ק) של כל מזהם בשנים 2003-2014 באזור מפרץ חיפה (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה).



נספח 6-ג': הממוצעים השנתיים (מק"ג/מ"ק) של כל מזהם בשנים 2003-2014 באזור מפרץ חיפה ללא תחנות ניטור תחבורתיות (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה)

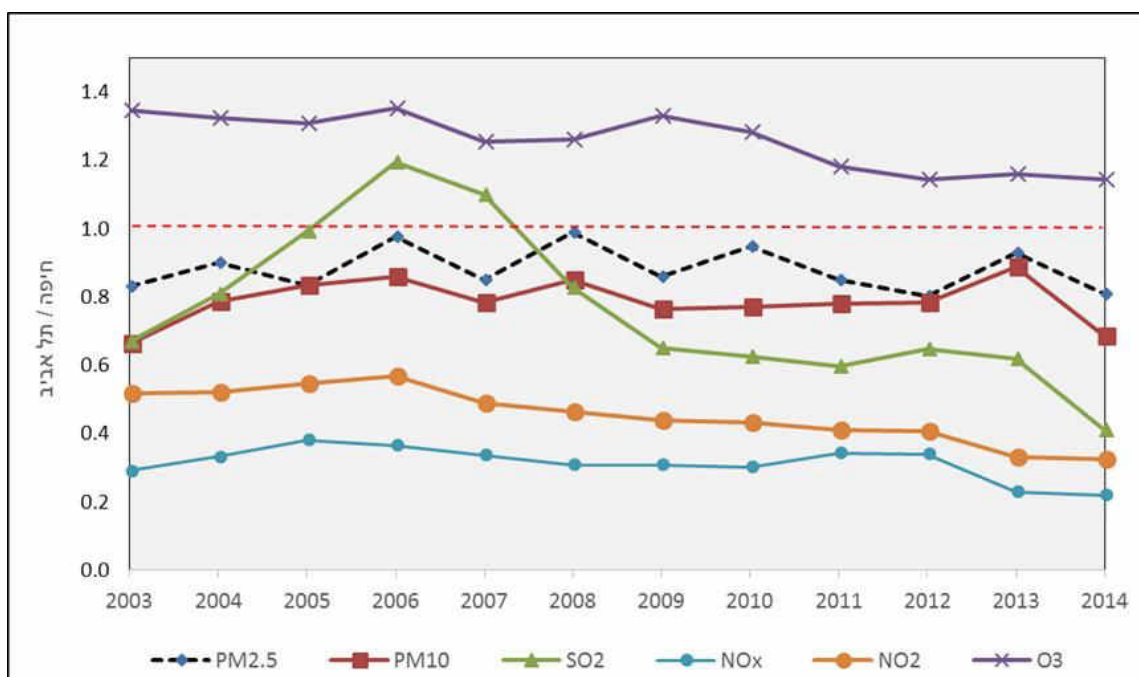


נספח 6-ד': זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר בגוש-דן (כל התחנות) (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה)



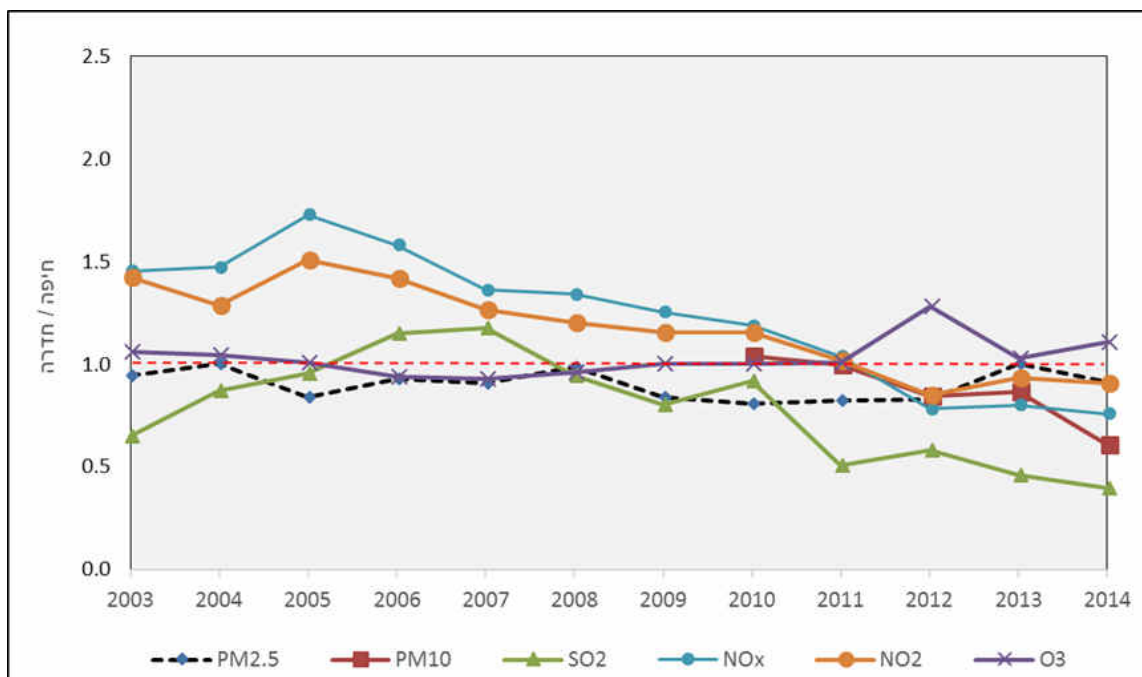
הערה: הקו האדום מציין יחס שווה בין זיהום באזור חיפה לבין גוש-דן. ערכים מעל הקו האדום מציינים רמות זיהום גבוהות יותר באזור חיפה לעומת גוש-דן, כאשר ערכים נמוכים מ-1 מציינים רמות זיהום נמוכות יותר באזור חיפה ביחס לגוש-דן.

נספח 6-ה': זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר בגוש-דן (ללא תחנות תחבורתיות) (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה)



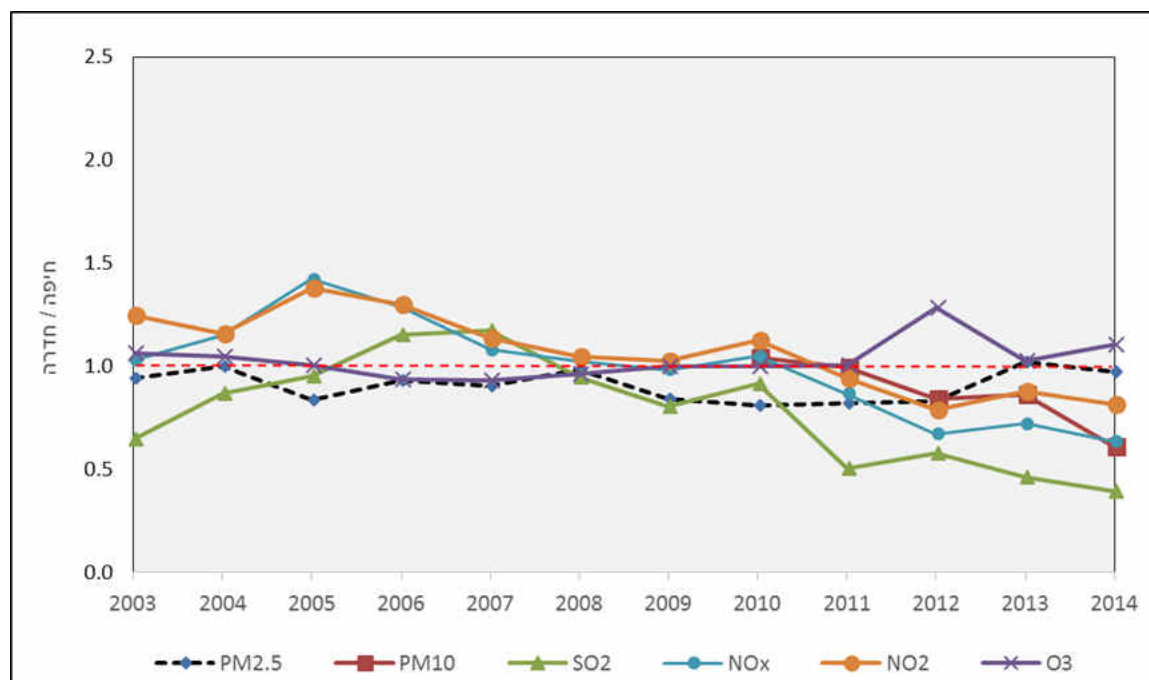
הערה: הקו האדום מציין יחס שווה בין זיהום באזור חיפה לבין גוש-דן. ערכים מעל הקו האדום מציינים רמות זיהום גבוהות יותר באזור חיפה לעומת גוש-דן, כאשר ערכים נמוכים מ-1 מציינים רמות זיהום נמוכות יותר באזור חיפה ביחס לגוש-דן.

נספח 6-ו': יחס בין זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה לבין זיהום האוויר באזור שרון-כרמל (כל התחנות) (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של משרד להגנת הסביבה)



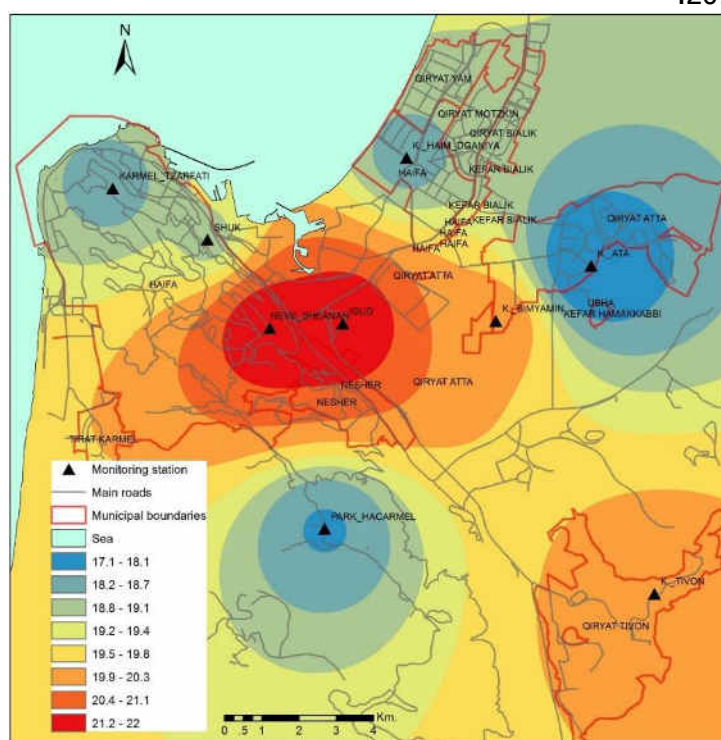
הערה: הקו האדום מציין יחס שווה בין זיהום באזור חיפה לבין שרון-כרמל. ערכים מעל הקו האדום מציינים רמות זיהום גבוהות יותר באזור חיפה לעומת שרון-כרמל, כאשר ערכים נמוכים מ-1 מציינים רמות זיהום נמוכות יותר באזור חיפה ביחס לשרון-כרמל.

נספח 6-ז': זיהום אוויר באזור מפרץ חיפה ביחס לזיהום אוויר באזור שרון-כרמל (ללא תחנות תחבורתיות) (על סמך דו"חות שנתיים ותקופתיים של המשרד להגנת הסביבה)

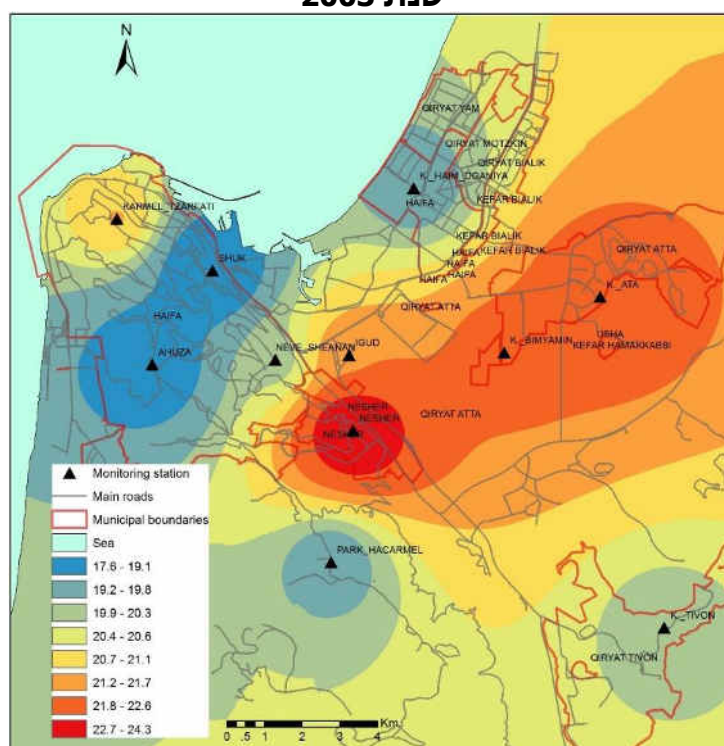


הערה: הקו האדום מציין יחס שווה בין זיהום באזור חיפה לבין שרון-כרמל. ערכים מעל הקו האדום מציינים רמות זיהום גבוהות יותר באזור חיפה לעומת שרון-כרמל, כאשר ערכים נמוכים מ-1 מציינים רמות זיהום נמוכות יותר באזור חיפה ביחס לשרון-כרמל.

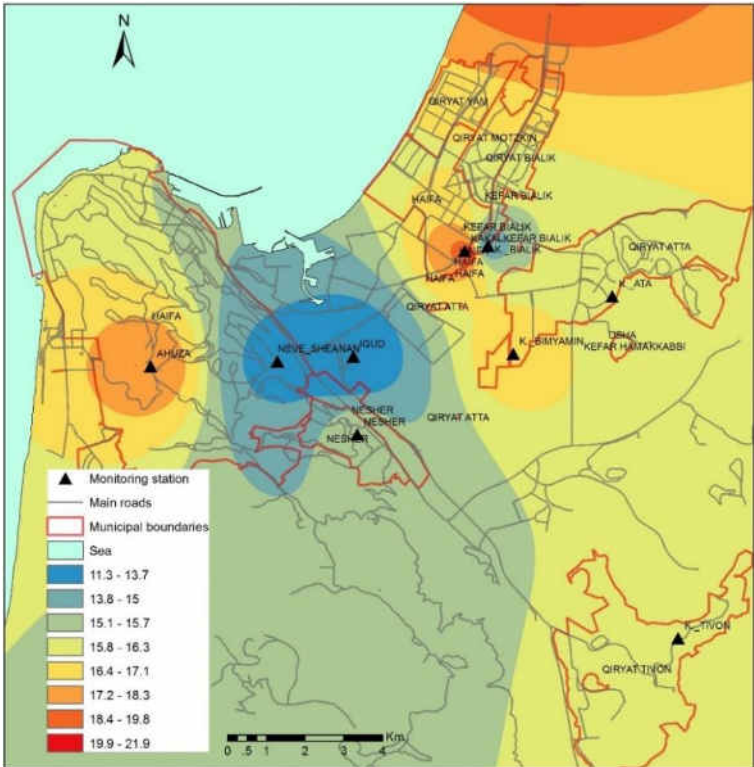
נספח 6-ח': מיפוי של רמות זיהום האוויר מחלקיקים נשימים בעלי קוטר אווירודינמי של פחות מ-2.5 מיקרון ($PM_{2.5}$) (מק"ג/מ"ק) המנטרים ע"י תחנות הניטור שפעלו בשנים 2003, 2007 ו-2014.



שנת 2003



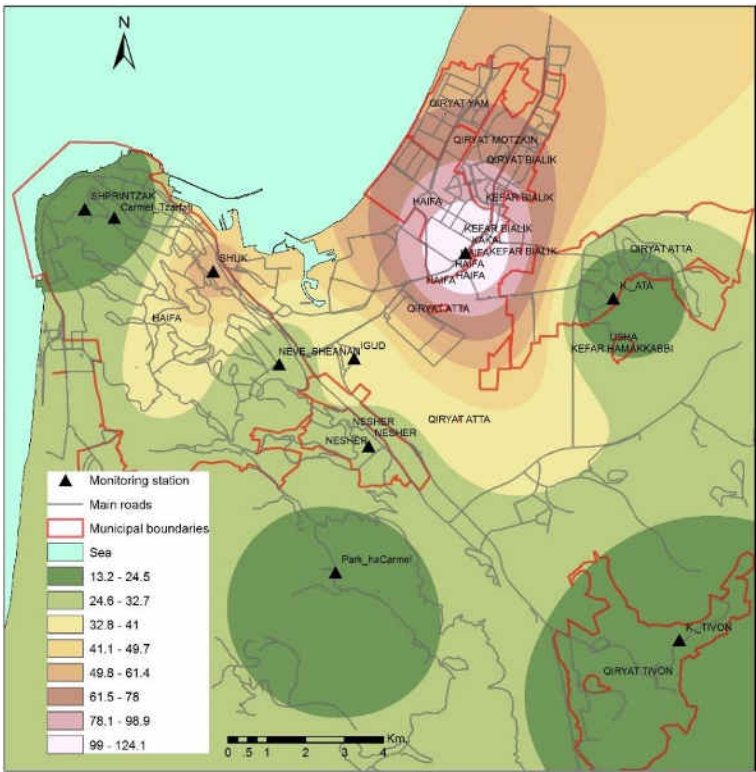
שנת 2007



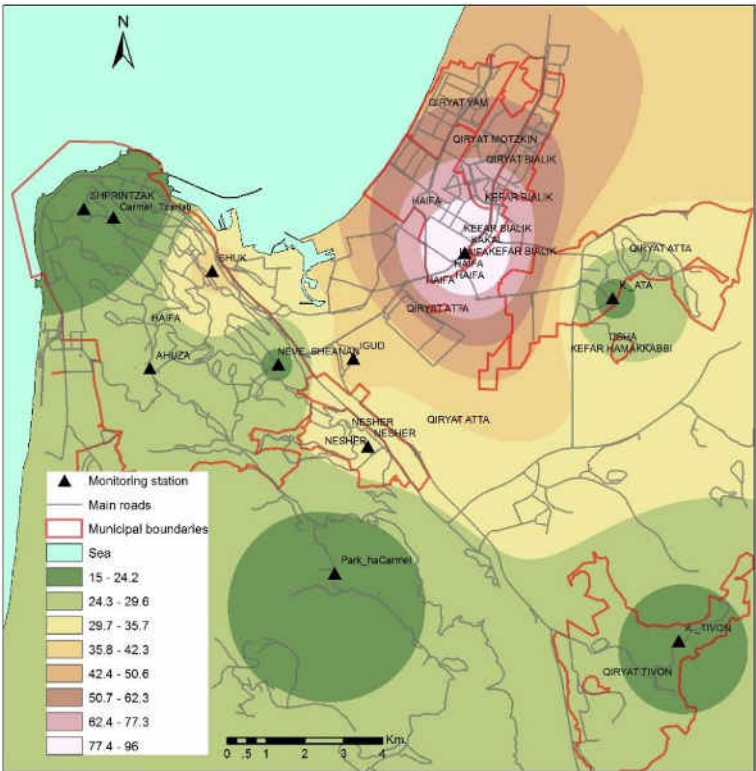
שנת 2014

*תחנות אשר לא מדדו רמות של $PM_{2.5}$ אך מדדו רמות PM_{10} , הוּמרו לרמות $PM_{2.5}$ על-פי מקדם המרה (0.45).

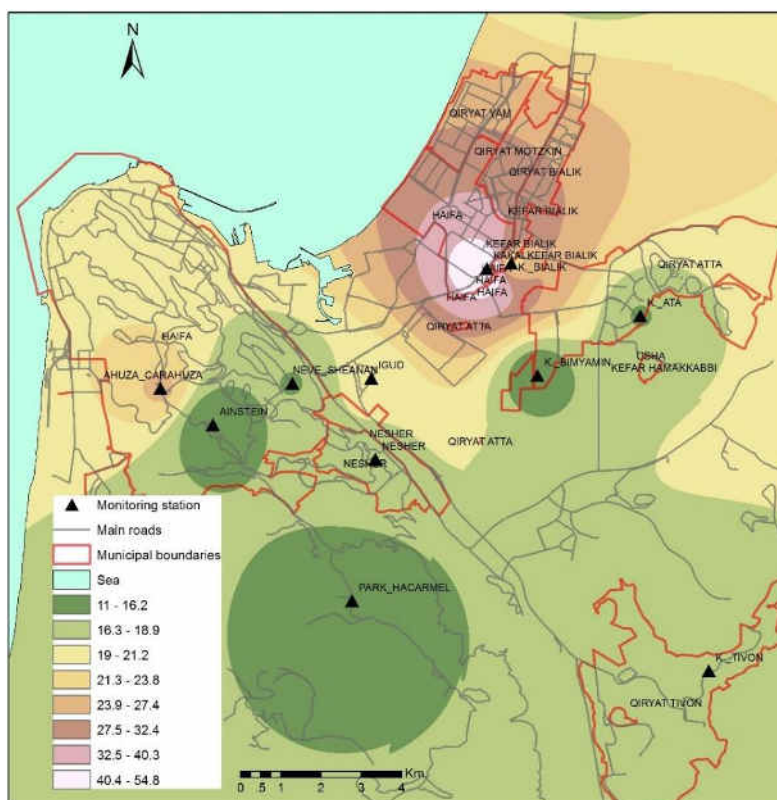
נספח 6-ט': מיפוי רמות זיהום האוויר מתחמוצות החנקן (NO_x) (מק"ג/מ"ק), הנמדדות ע"י תחנות ניטור שפעלו בשנים 2003, 2007 ו-2014.



שנת 2003

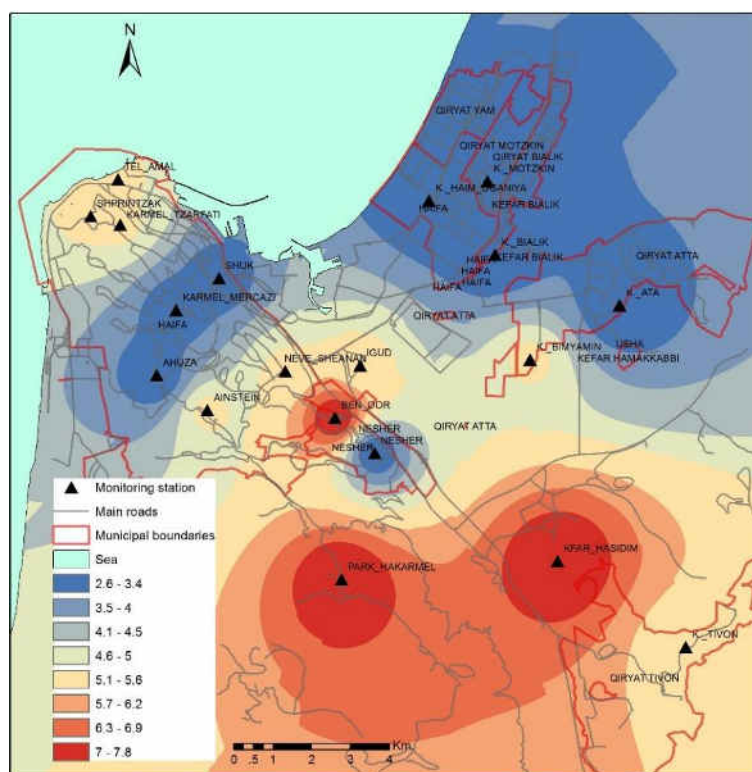


שנת 2007

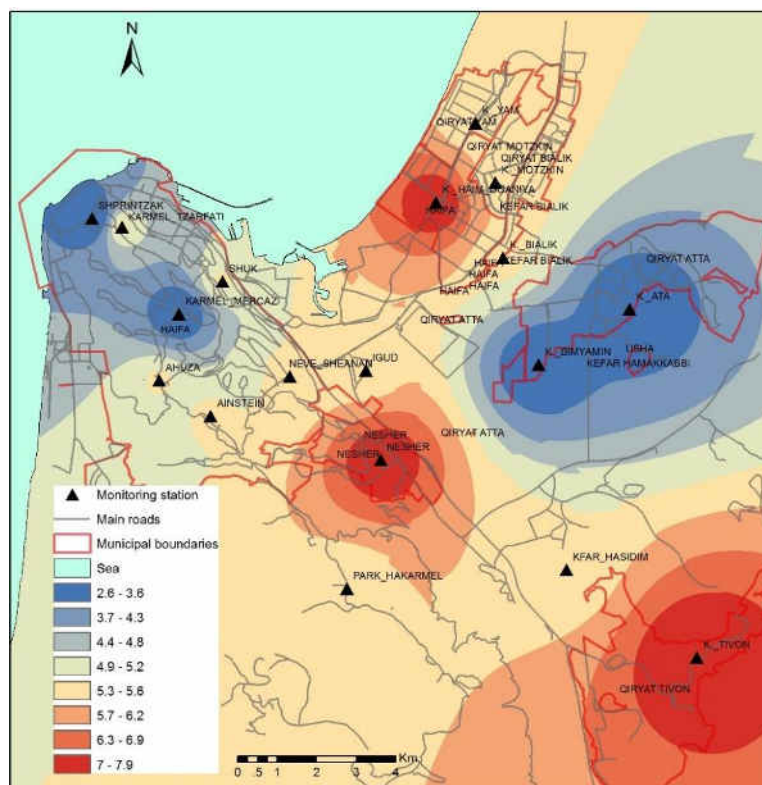


שנת 2014

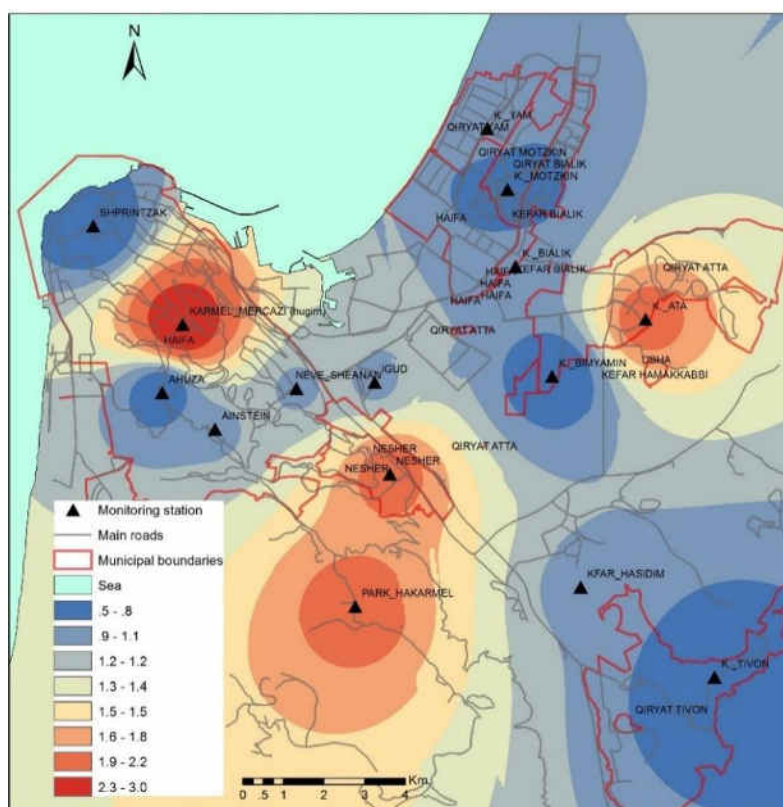
נספח 6-י': מיפוי רמות זיהום האוויר מגופרית דו-חמצנית (SO_2) (מק"ג/מ"ק) הנמדדות ע"י תחנות ניטור שפעלו בשנים 2003, 2007 ו-2014.



שנת 2003



שנת 2007

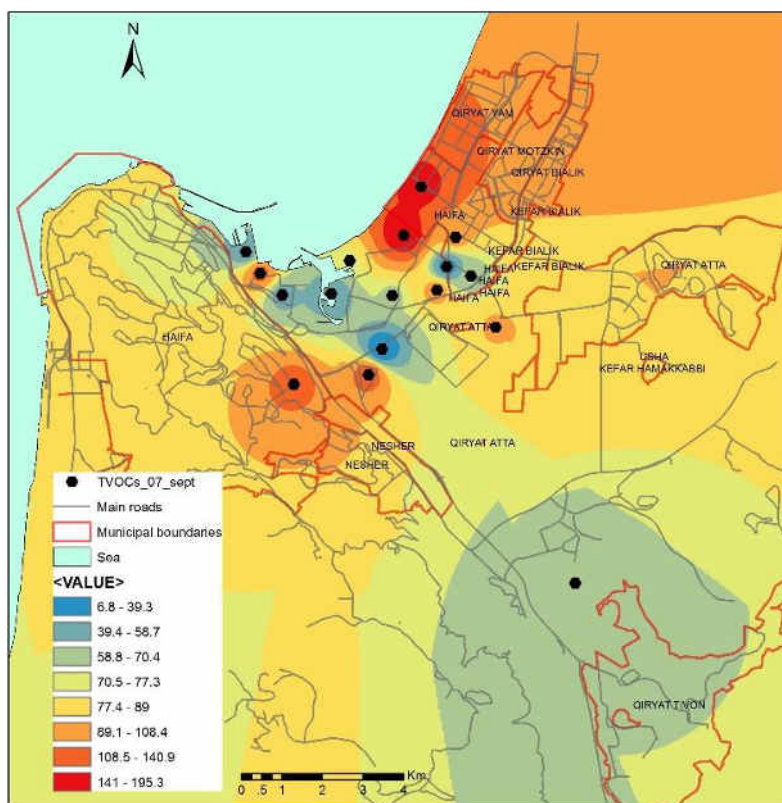


שנת 2014

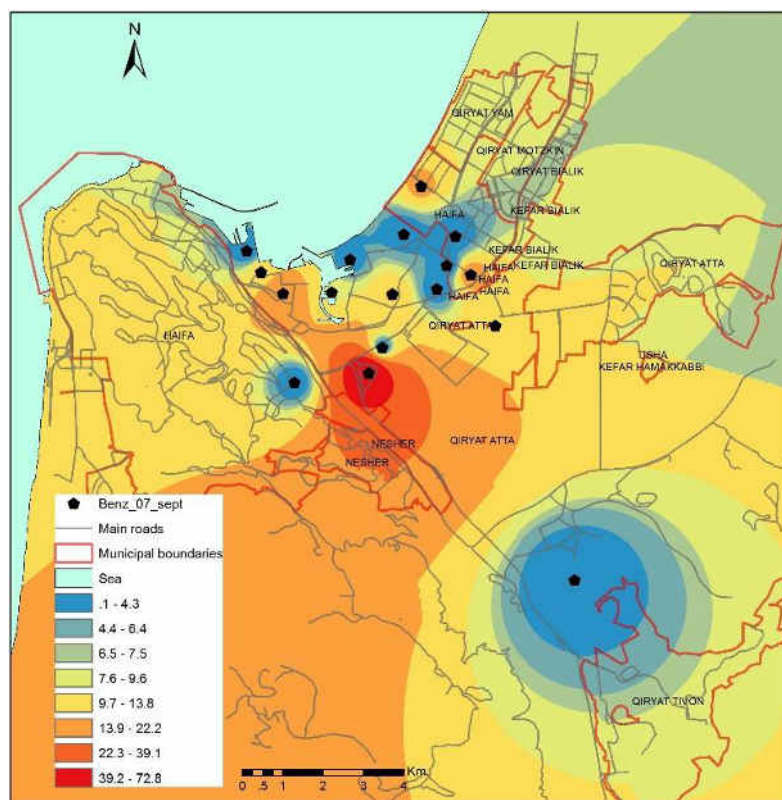
נספח 6-כ': השוואה בין יכולת הדיוק של שיטות האינטרפולציה השונות על פי מזהם בשנת 2003. הערכים מוצגים ביחידות של מיקרו-גרם למטר מעוקב.

Pollutants	Mean Error	Max. mg/m3	Min. mg/m3	Methods
SO₂_2003	-0.016	7.86	2.62	Kriging
	-0.031	7.86	2.62	IDW
	-0.007	7.86	2.62	Empirical Bayesian Kriging
	0.05	7.86	2.62	Kernel Smoothing
PM_{2.5}_2003	-0.002	17.1	22.05	Kriging
	0.458	17.1	22.05	IDW
	NA	17.1	22.05	Empirical Bayesian Kriging
	-0.387	17.1	22.05	Kernel Smoothing
NO_x_2003	-2.056	13.16	124.08	Kriging
	-0.301	13.16	124.08	IDW
	0.209	13.16	124.08	Empirical Bayesian Kriging
	4.964	13.16	124.08	Kernel Smoothing

נספח 6-ל': דיגום סביבתי נקודתי יממתי של TVOC, בנזן ודיכלורומתאן.
ספטמבר 2007 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$).



TVOC



בנזן

נספח 6-מ: מסמך הבהרות לדוח השנתי

מודול מס' 6

שם המודול: "ניטור איכות אוויר"

סקירת ספרות קצרה / Short literature survey:

החל משנות ה-30 של המאה העשרים, אזור מפרץ חיפה שימש כבסיס לתעשייה הכבדה הגדולה ביותר בישראל (איתן ואח', 2010). באזור נמצאים בתי הזיקוק לנפט הגדולים ביותר בישראל, כמו גם מפעלים פטרוכימיים ומפעלי אגרו-כימיה קטנים (פורטנוב ואח', 2009).

המיקום של מתחמי תעשייה אלו, הטופוגרפיה שבאזור ודפוסים מטאורולוגיים ייחודיים יוצרים מרחב ייחודי של זיהום אוויר. כ-37 מפעלים פועלים באזור חיפה. כ-20 מתוכם ממוקמים באזור התעשייה שבמפרץ חיפה (IMEP, 2015). אלה כוללים את המפעלים הכימיים, בהם גם מפעלי זיקוק ומפעלי נפט, פלסטיק ותעשיות הגומי. מפעלים אלה פרוסים על כ-66% מהשטח התעשייתי בעיר, בשטח של כ-2.9 מיליון מטרים מרובעים. נכון לשנת 2009, 37 מפעלים אלה העסיקו כ-11.5% מהאוכלוסייה בעיר, אשר היוו 3.3% מסך כל המועסקים בישראל (ספקטור בן ארי, 2014).

מזהמי אוויר, כגון חומר חלקיקים (PM), תחמוצת חנקן (NO_2), תרכובות אורגניות נדיפות (VOC), אוזון (O_3) ומזהמים רעילים אחרים הנפלטים מתעשיות ותהליכי בעירה עשויים להישאר בסביבה לתקופה ממושכת. הם עלולים להיסחף עם הרוחות למרחקים של מאות קילומטרים מהמקור הפליטה (EPA, 2009). יש הוכחות לכך שחשיפה ארוכת טווח למזהמים אלו עשויה להוות הגורם הסיכון העיקרי לתוצאות בריאותיות שונות כגון סרטן, ולפגוע לטווח ארוך במערכת הנשימה, לב וכלי דם, מערכת חיסון, בעיות נוירולוגיות, ומערכות רבייה (Pope & Dockery, 2006; Morello-Frosch et al., 2000; EPA, 2009; Samet et al., 2000; Suh et al., 2000).

למרות של ישראל רשת תחנות ניטור צפופה יחסית לשאר המדינות (Larssen et al, 1999), רוב התחנות הקיימות (107) מנטרות ריכוזי SO_2 , NO_x , ופחות מנטרות חלקיקים עדינים ($\text{PM}_{2.5}$ - PM_{10}) עובדה העשויה להקשות על הערכת החשיפה ממזהמים אלו (Portnov et al, 2009).

בעשורים האחרונים, איכות האוויר בישראל השתפרה כתוצאה מהתפתחויות טכנולוגיות ושיטות עבודה רגולטוריות מחמירות (IMEP 2015). עם זאת, בכמה אזורים גיאוגרפיים של המדינה (בעיקר בגוש דן ובמטרופולין חיפה), זיהום האוויר מהווה בעיה מרכזית בשל פעילות תעשייתית נרחבת ותנועה תחבורתית גוברת (IMEP 2015).

1. מטרה ספציפית של המודול, כפי שהוגדרה בתכנית המחקר / Study goal

המודול הנוכחי הוא מודול תומך המספק את נתוני החשיפה לשאר המודולים בהתאם לסוג התחלואה. מטרתו להעריך את מצב זיהום האוויר בשנים הנכללות במחקר מנתונים המדווחים ע"י המשרד להגנת הסביבה בדוחות השנתיים.

המטרה הספציפית היא למפות את התחנות הממוקמות באזור המחקר ולבנות מפות אינטרפולציה של כל מזהם בנפרד לפי שנה, על פי נתונים המדווחים ולפי צרכי המודול. המטרה הנוספת היא לעקוב אחר שינויים ברמות זיהום בין השנים ולהשוות את רמות הזיהום באזור חיפה לבין אזורים אחרים כגון חדרה וחיפה.

2. שיטות מפורטות / Research methods

2.1. הגדרה מדויקת של אוכלוסיית המחקר (כולל תנאי הכללה והוצאה – Exclusion

(criteria , Eligibility).

קריטריונים להכללה של תחנות הניטור: כל תחנות הניטור הקיימות, הפעילות בשנה הנבחרת, והמנטרות את המזהם הספציפי וממוקמות באזור המחקר (חיפה רבתי). רשימת התחנות עבור שנים 2003-2014 היא:

כלליות: תחבורתיות:

פארק הכרמל
קריית חיים
קריית בנימין
נווה שאנן
נשר
קריית אתא
שוק תלפיות
קריית טבעון
קריית מוצקין
קריית שפרינצק
איינשטיין
קריית ביאליק
כפר חסידים
כרמל צרפתי
תל עמל
אחזה
בן דור
כרמל מרכזי/חוגים
איגוד ערים צ'ק פוסט
קריית ים
כפר מסריק

קק"ל
אחזה תחבורתית
עצמאות

- תחנות מדווחות בדו"ח השנתי של המשרד להגנת הסביבה
- תחנות שהתחילו לנטר מזהמים רק בשנים האחרונות

קריטריונים להוצאה מהמחקר:

תחנות שפעלו פחות מחצי התקופה הנחקרת (2003-2014) אשר פעלו ואינן מנטרות בשנים האחרונות.

קיים הבדל בין תחנות סטציונאריות לבין תחנות תחבורתיות. מאחר ומספר התחנות התחבורתיות היה קטן (כ-3 תחנות), לא יכולנו לנתח אותן בנפרד. לפיכך, הנתונים מהתחנות התחבורתיות הוספו למפות של כלל תחנות הניטור.

2.2. הגדרה מדויקת של תקופות איסוף הנתונים עבור אוכלוסיית המחקר, החשיפה והמשתנים השונים / Time frame for health effects and exposures .

עבור מודול 1 (סרטן), נלקחו נתונים ממוצעים (24 שעותיים) של שנת 2003 (מדו"ח שנתי של המשרד להגנת הסביבה) בשל תקופת חביון של מחלת הסרטן (כ-10 שנים). עבור מודולים 2-4, נלקחו נתונים ממוצעים (24 שעותיים) של שנת 2014 בשל תגובה מיידית יחסית של מחלת אסטמה לעלייה ברמת זיהום האוויר ותגובה מיידית בקרב אוכלוסיית התינוקות לעלייה ברמת זיהום האוויר. עבור כל המודולים נבדקו ממוצעים שנתיים (24 שעותיים) של המזהמים הבאים: PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_x , SO_2 של אותה השנה הספציפית (2003 או 2014). מזהמים אחרים כגון BTEX, VOCs, אוזון, CO לא נכללו בניתוח או בשל מחסור בנתונים (תחנות בודדות שבודקות את החומרים הללו בשנים של המחקר) או בשל העדר הקשר בספרות המדעית בין חשיפה לרמות זיהום אוויר לחומר זה לבין סוגי התחלואה שבמחקר.

נבדקו שיטות אינטרפולציה שונות לבניית מפות אינטרפולציה של כל מזהם בשנה הספציפית. השיטה שנבחרה היא IDW שהראתה הטעות הממוצעת הנמוכה ביותר. ההשוואה נעשתה עבור כל משתנה בנפרד והתוצאות מוצגות בטבלה 6-כ'. המפות נבנו עבור אזור חיפה רבתי.

נתונים עבור תל אביב וחדרה נלקחו מאותו מקור (דו"חות שנתיים של המשרד להגנת הסביבה) אך באזורים הללו נלקחו ממוצעים שנתיים של כל האזור (גוש דן ושרון כרמל) ולא נבנו מפות אינטרפולציה מפורטות כפי שנעשה עבור אזור חיפה רבתי.

2.3. הגדרה תפעולית מדויקת של משתני החשיפה והמשתנים המסבירים / Operational definition of research variables

משתנים אינדיווידואליים ברמה של תחנת ניטור עבור נתונים משנת 2014 (למטרת מודלים רב משתנים) הם:

- ערכי IDW של SO_2 במ"ג/מ"ק, ערכי IDW של NO_x במ"ג/מ"ק, ערכי IDW של $PM_{2.5}$ במ"ג/מ"ק.
- עבור נתונים משנת 2003: ערכי IDW של SO_2 בחל"ב, ערכי IDW של NO_x בחל"ב, ערכי IDW של $PM_{2.5}$ במ"ג/מ"ק.
- בכל הגרפים תיאוריים, השתמשנו ביחידות מדידה של מזהמים אחידים עבור כל המזהמים ועבור כל השנים לצרכי השוואה והן במ"ג/מ"ק.
- כל אדם במחקר שממוקם על גבי מפה גיאוגרפית על פי כתובת המגורים קיבל ערך ממוצע שנתי של זיהום אוויר ממזהם ספציפי לפי ההתפלגות של כל מזהם על גבי מפה (בשיטת אינטרפולציה IDW).

נתונים של SO_2 ו- NO_x בדוחות השנתיים של המשרד להגנת הסביבה דווחו משנת המחקר 2003 עד שנת 2011 ביחידות חל"ב ומשנת 2011 ביחידות מ"ג/מ"ק. לפיכך, בהמשך העברנו את הנתונים שפורסמו מיחידות חל"ב ליחידות מ"ג/מ"ק (על מנת להציגם בין השנים בצורה אחידה) בעזרת המקדמים הקבועים הבאים: עבור NO_x ו-2.62 עבור SO_2 .

2.4. מקור הנתונים ומגבלותיהם (מידת הכיסוי של הנתונים את אוכלוסיית המחקר, היקף נתונים חסרים, תוקף ומהימנות) / Data sources and limitations.

מקור הנתונים הוא הדוחות השנתיים של המשרד להגנת הסביבה. מפות אינטרפולציה נבנו על-פי נתוני תחנות ניטור הנמצאות באזור חיפה רבתי ואשר היו זמינות באותה שנה.

מאחר ונצפתה אי התאמה במספר תחנות בשנים ספציפיים בין נתונים שנמסרו לידינו מאיגוד ערים חיפה לבין הדוחות של המשרד להגנת הסביבה, השתמשנו רק בנתונים הרשמיים מהדוחות השנתיים של המשרד להגנת הסביבה.

כפי שכבר צוין במסמך זה בסעיף 2.3, נתונים של SO_2 , NO_x בדוחות השנתיים של המשרד להגנת הסביבה דווחו משנת המחקר 2003 עד שנת 2011 ביחידות חל"ב ומשנת 2011 ביחידות מ"ג/מ"ק. לפיכך, בהמשך העברנו את הנתונים שפורסמו מיחידות חל"ב ליחידות מ"ג/מ"ק (על מנת להציגם בין השנים בצורה אחידה) בעזרת מקדמים קבועים הבאים: 1.88 עבור NO_x ו-2.62 עבור SO_2 .

מכל התחנות הקיימות שעבדו בתקופת המחקר, לצורך בניית הגרפים, לא השתמשנו בנתונים של אותן התחנות שעבדו שנים בודדות ופחות מחצי התקופה הנחקרת בפרויקט. עם זאת, תחנות שלא עבדו רוב התקופה אך התחילו לעבוד בשנים האחרונות ועבדו

בצורה קבועה, כן נכללו בניתוח. פירוט מספר התחנות שהיו זמינות לניתוח מתוארות בגרף 6-א'.

בשל מחסור בנתוני PM_{10} ו- $PM_{2.5}$ בנפרד, החלטנו להשתמש במקדם העברה של 0.45 המתאר את היחס של $PM_{2.5}$ ב- PM_{10} . המקדם חושב על בסיס של נתונים ממוצעים שנתיים באזור חיפה רבתי.

כפי שדווח לנו ע"י איגוד ערים חיפה, חלה טעות מדידה של NO_x בשתי תחנות באזור חיפה שהובילה לטעות בדיווח בדוח השנתי של המשרד להגנת הסביבה (תחנות קריית טבעון וקריית שפרינצק בתקופה של לפחות 2010-2013). על פי דברי מומחי המשרד להגנת הסביבה, הערכים האפשריים המנבאים מדידות של NO_x בתחנות אלו חושבו על סמך השנים הקודמות ותוקנו בדו"ח תקופתי של המשרד להגנת הסביבה. לפיכך, נתונים של NO_x תחנות אלו בשנים 2010-2013 נלקחו מהדו"ח תקופתי ולא מהדו"ח השנתי.

2.5. הגדרה מדויקת של התוצאים הבריאותיים / Description of health measures used in the analysis

לא רלוונטי

2.6. הגדרה מפורטת של אזור המחקר ומיקום מקורות הזיהום העיקריים / Exposure matrices

הליך הטרנספורמציה של מידע מתחנות הניטור אל תוכנת GIS התרחש באופן הבא: ראשית מיקמנו את התחנות הקיימות המשויות לאזור המחקר על גבי המפה הגאוגרפית. בנינו קובץ עם מידע עבור כל מזהם בנפרד, ולפי כל שנה בנפרד, ושייכנו את המידע לכל תחנה בהתאמה בתוכנת ממ"ג. לאחר שהתקבלה שיכבת תחנות הממוקמות על גבי מפה ביחד עם מידע של כל מזהם, הרצנו מפות אינטרפולציה בשיטת IDW עבור כל מזהם וכל שנה בנפרד. על מנת לייחס את נתוני הזיהום שהתקבלו באמצעות מפות לאוכלוסיית המחקר, מפות הזיהום הועברו לצורה של קונטורים ואוחדו עם שכבת אוכלוסיית המחקר בעזרת כלי spatial joint בתוכנת ממ"ג. כתוצאה מאיחוד זה של השכבות על בסיס מיקום גיאוגרפי, לכל אדם שבמחקר התווסף ערך של אותו המזהם שנחקר בשנה הספציפית. אזורי המחקר כללו את כל האזורים הבאים:

קריית אתא	אושה
קריית ביאליק	דאליית אל-כרמל
קריית טבעון	חיפה
קריית ים	טירת כרמל
קריית מוצקין	יגור
ראס עלי	כפר ביאליק
רכסים	כפר המכבי
נשר	עוספיא

3. תוצאות מפורטות:

3.1. תיאור הנתונים – טבלאות המתארות תכונות רקע של המשתתפים במחקר ושל מאפייני החשיפה שלהם, יש להוסיף תיאור גם של התפלגות המשתתפים התלויים

ומשתתפי החשיפה / Descriptive statistics of the research variables

את הנתונים התיאוריים של כל מזהם במודול ספציפי ניתן לראות בטבלאות התאוריות של כל מודול.

3.2. תיאור כלל התוצאות (חיוביות ושליליות) / General description of study results

ראו סעיף 3.2 בדו"ח.

3.3. הסבר מילולי מפורט של התוצאות המוצגות / Discussion of results and conclusions

ראו סעיף 3.2 בדו"ח.

ביבליוגרפיה

Eitan, O., Barchana, M., Dubnov, J., Linn, S., Carmel, Y., & Broday, D. M. (2010). Spatial analysis of air pollution and cancer incidence rates in Haifa Bay, Israel. Science of the total environment, 408(20), 4429-4439.

EPA (Environmental Protection Agency). (2009). Available from <http://www.epa.gov/air>.

IMEP (2015). Emissions and air quality in the Haifa Bay Area, update, December 2014 (Ministry of Environmental Protection, Division of Air Quality and Climate Change) Retrieved from <http://www.sviva.gov.il> (April, 2015) [In Hebrew].

Larssen, S., Sluyter, R., and Helmis, C. (1999). "Criteria for EUROAIRNET: The EEA air quality monitoring and information network". European Environment Agency Technical Report No 12/1999.

Morello-Frosch, R. A., Woodruff, T. J., Axelrad, D. A., & Caldwell, J. C. (2000). Air toxics and health risks in California: the public health implications of outdoor concentrations. Risk Anal, 20(2), 273-291.

Pope, C. A., 3rd, & Dockery, D. W. (2006). Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. J Air Waste Manag Assoc, 56(6), 709-742.

Portnov, B. A., Dubnov, J., & Barchana, M. (2009). Studying the association between air pollution and lung cancer incidence in a large metropolitan area using a kernel density function. *Socio-Economic Planning Sciences*, 43(3), 141-150.

Spector Ben-Ari, S. (2014). Environmental and Planning Issues in the Haifa Bay, the 'Oil Refineries Complex' and the Program 'Northern Lands'. Israeli Knesset. Retrieved from: <http://www.knesset.gov.il> (April, 2015).

Samet, J. M., Dominici, F., Curriero, F. C., Coursac, I., & Zeger, S. L. (2000). Fine particulate air pollution and mortality in 20 U.S. cities, 1987-1994. *N Engl J Med*, 343(24), 1742-1749.

Suh, H. H., Bahadori, T., Vallarino, J., & Spengler, J. D. (2000). Criteria air pollutants and toxic air pollutants. *Environ Health Perspect*, 108 Suppl 4, 625-633.

סיכום ומסקנות

(סיכום ממצאי הדו"ח השנתי מרץ 2015 – פברואר 2016)

1. הקשר בין היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה לזיהום האוויר

- 1.1. שיעורי סרטן הריאה ו-NHL באזור מפרץ חיפה הינם גבוהים יותר מהממוצע הארצי, אך דומים למדי לשיעורי הסרטן באזורים מטרופוליטניים אחרים שבניתוח – כגון תל-אביב וחדרה.
- 1.2. בשני אזורים ריכוז חולי סרטן הריאה גבוהים במיוחד: חלק מהקריות הסמוכות לאזורי תעשייה; הדר התחתון ורכס הכרמל.
- 1.3. מוקדים עם ריכוז גבוה במיוחד של מקרי סרטן: חלק מהקריות הסמוכות לאזורי תעשייה; מרכז הכרמל והדר; דרום-מערב חיפה; ודרום-מזרח קריית טבעון.
- 1.4. מוקדים של תחלואה מוגברת בקרב אוכלוסיות צעירות (נשים וגברים עד גיל 65): מרכז הכרמל; דרום-מזרח קריית טבעון; חלק מהקריות הסמוכות לאזורי תעשייה.
- 1.5. על פי הערכתנו, תרומתם היחסית של הקרבה לתעשייה ושל זיהום האוויר הנמדד לתחלואת סרטן ריאה וסרטן NHL באזור מפרץ חיפה מהווה כ-20%-22% (תלוי בסוג הסרטן).

2. מצב בריאותם של תינוקות ונשים בהריון באזור והקשר לזיהום האוויר

- 2.1. "נקודות חמות" (Hotspots) של היקפי ראש נמוכים וגם של משקלי לידה נמוכים נראות מצפון ומדרום לאזור התעשייה.
- 2.2. נמצא קשר מובהק וחיובי בין המרחק מאזור התעשיות ומשקל לידה מוקטן והיקף ראש קטן.
- 2.3. לא נמצא קשר מובהק בין חשיפה ל- NO_x ומזהמים אחרים ובין ירידה במשקל הילוד והיקף ראש הילוד.

3. מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים והקשר עם זיהום האוויר

- 3.1. שיעור האסתמה בקרב ילדים בגילאי 6-14 עומד על 2.2%-3.3%.
- 3.2. באזור מפרץ חיפה שיעורי האסתמה הם 2.6%, בתל אביב 2.2% ובחדרה 3.3%.
- 3.3. ישנם שלושה אזורים בהם ריכוז ילדים חולי האסתמה גבוהים במיוחד: חלק מהקריות הסמוכות לאזורי תעשייה; העיר התחתית ורכס הכרמל; צפון מערב קריית טבעון.
- 3.4. זיהום האוויר הנמדד, קרבה לתעשיות ולכבישים ראשיים מהווים כ-16% מאחוז השונות המוסברת לתחלואת אסתמה באזור מפרץ חיפה בקרב ילדים בגילאי 6-14.

4. תחלואת אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל

- 4.1. קשר מובהק נמצא בין הקרבה למתחם המפעלים הפטרוכימיים לבין עודף תחלואה באסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל.
- 4.2. קיימת מגמה של שכיחות אסתמה גבוהה יותר בסמיכות לאיזורי תעשייה ו/או צירי כבישים ראשיים.
- 4.3. נמצא קשר בין משתנים סוציו-דמוגרפיים לתחלואת אסתמה: שכיחות אסתמה גבוהה יותר בקרב בני נוער שנולדו בארץ לעומת אלה שלא נולדו בארץ; קיים סיכון גבוה יותר לאסתמה בקרב בני נוער עם עודף משקל ותת משקל; מצב כלכלי-חברתי נמוך הנו סיכון לאסתמה. אנשים עם מחלות אלרגיות בדרכי נשימה עליונים ודרמטיטיס גם כן בעלי עודף סיכון להתפתחות אסתמה.
- 4.4. מהעבודה מסתמן שאת הערכת הקשר בין התחלואה לחשיפה ממקורות תעשייתיים ניתן לחשוף באמצעות מודלים המתבססים על ריבוע המרחק ממקור הזיהום.

5. ניטור ביולוגי של אפקט זיהום האוויר

- 5.1. נכון ל-2016, עדיין אין נתונים.

6. ניטור איכות אוויר

- 6.1. אין שינוי מהותי ברמת זיהום האוויר באזור חיפה בין השנים 2003-2014.
- 6.2. היחס בין רמת הזיהום בחיפה לבין זיהום האוויר בת"א משתפר לאורך השנים לטובת אזור חיפה (פרט לאוזון O_3).
- 6.3. זיהום האוויר באזור חדרה נמוך מזה שבאזור חיפה, אך עם השנים היחס משתפר לטובת חיפה (פרט לאוזון O_3).
- 6.4. קיימת בעיה מהותית של מחסור בנתונים אודות החומרים האורגנים הנדיפים (VOCs). ריכוזם של חומרים אלה באוויר אינו נמדד בצורה רציפה בעבר והם אינם נמדדים בהווה, למרות חשיבותם, ולמרות הימצאותם באוויר. מצב זה אינו מאפשר את הערכת החשיפה לחומרים אלה.

7. סיכום כללי (שנה ראשונה מתוך חמש שנים: 2015-2020)

- 7.1. לא נמצא עודף תחלואה משמעותי באזור מפרץ חיפה בהשוואה לערים תל-אביב וחדרה.
- 7.2. בתוך אזור מפרץ חיפה נמצאו מספר נקודות חמות באופן עקבי: בחלק מהקירות סמוך לאזור התעשייה, רכס הכרמל וקריית טבעון.
- 7.3. בכל המודולים הנחקרים נמצאו ממצאים קונסיסטנטיים למיקום הגיאוגרפי של התחלואה.

EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF THE HAIFA BAY AREA: 2015-2020

1st Year report

ABSTRACT

Background

Measured air pollution in the Haifa Bay Area (HBA) has been declining in the past decades. However, there is still uncertainty whether these positive changes are accompanied by significant reduction in morbidity and improve health status of the local residents.

Data of the health status of the Haifa Bay Area (HBA) residents are rarely published and the actual epidemiological situation in the HBA is largely unknown. Although there are some indications that cancer morbidity in the area has started to drop after the year 2000, it is unclear whether these changes signify a sustained trend or just temporary fluctuations.

Research Goal and Objectives

The study aims to determine whether the ongoing reduction in air pollution, observed in the recent years in the HBA, resulted in a sustained improvement of the health status of its residents.

Specific objectives of the study are:

- To determine the geographic patterns and prevalence rates of population morbidity in the HBA, relative to the cities of Tel Aviv and Hadera, used in the study as comparative baselines;
- To monitor prospectively annual changes in the geographic patterns of population morbidity and morbidity prevalence rates across the HBA relative to the “baseline” cities of Hadera and Tela Aviv;
- To investigate the strength of association between population morbidity and air pollution in the HBA;
- To trace annual changes in the strength of association between the observed population morbidity and air pollution exposure in the HBA.

Monitoring Approach

The present health-monitoring project uses existing health monitoring data sources that are computerized and readily available.

The project includes six research subtopics (monitoring modules) and analyses cancer incidence, health status of the newborn, children's asthma morbidity, and asthma risk among the IDF conscripts. In addition, biological monitoring of air pollution impact will be performed. The last module is air quality monitoring section which supporting

module for other modules in the project, supplying these modules with relevant air pollution information.

Subtopic 1: Cancer incidence in the Haifa Bay area and its association with air pollution (Prof. B.A. Portnov (PI; University of Haifa); Prof. B. Reiser; Dr. I. Dattner, Dr. L. Keinan-Boker, Dr. B. Silverman, Dr. M. Zusman, Dr. Z. Kaufman, Mr. H. Ship, Ms. N. Rybnikova, Ms. A. Svechkina, Ms. S. Davarashvili).

The first module analyses lung and NHL cancer incidence in the Haifa Bay area in 2012 and its association with air pollution and other environmental attributes and compares the incidences rates of the subject cancer types with the incidence rates of these cancers in the Tel Aviv and Hadera metropolitan areas. Non-parametric tests and multivariate analyses were performed to examine the associations between cancer types under study and environmental conditions in the HBA. In addition, geospatial analysis was used to identify potential cancer hotspots.

According to the results of the analysis, age and sex adjusted standardized incidence rates of lung and NHL cancers in the HBA in 2012 were higher than the national averages but similar to the rates of these cancers in other metropolitan areas under comparison (Tel Aviv and Hadera). However, the study detected a number of hotspots with elevated cancer incidence rates. These hotspots are located in the Krayot area near the industrial zone, around the Carmel ridge, and in the southwestern part of Kiryat Tivon.

According to our estimates, residential proximity to industrial areas and air pollution (measured by the existing monitoring network) help to explain up to 20-22% of the observed variation of lung and NHL cancer incidence rates (depending on the cancer type). The absence of data on air pollution (and/or soil contamination) by volatile and semi-volatile organic compounds makes the analysis of the association between these types of air pollution with cancer morbidity unfeasible.

Subtopic 2: Health status of the newborn in the Haifa-bay area and its associations with air-pollution (Dr. I. Kloog (PI; Ben-Gurion University for the Negev); Prof. B. A. Portnov, Prof. J. Schwartz).

The module analyses the health status of the newborn in the Haifa Bay area (HBA) and its association with air pollution and other environmental attributes. The data on 6,614 newborns were received from the Ministry of Health computerized system, and 5,702 records were successfully geocoded. Non-parametric tests and multivariate analyses were performed to examine the link between the health status of the newborn (measured by birth weight and head circumference at birth) and environmental conditions in the study area, controlled for several individual level attributes of the newborn and their families. In additions, geospatial analysis was performed to identify potential hotspots.

Several hotspots of low birth-weight and head circumference were identified. These hotspots are located around the Carmel ridge and in the Krayot, near the industrial

zone. The multivariate regression analysis revealed significant associations between the observed health status of the newborn and several environmental variables, including proximity to the main thoroughfare roads and proximity to the industrial zone.

Subtopic 3: Trends and changes in children's asthma morbidity and its associations with air-pollution (Prof. K. Karkabi (PI); O. Steinberg, S. Vinker and Prof. B.A. Portnov)

This module studied the trends of asthma morbidity in children, based on Clalit health services database. Population of 6 to 14 years old children was mapped using GIS tools. Asthma incidence was measured either using the diagnosis of asthma by a physician or based on the prescription of medications for asthma. The associations between asthma morbidity and air pollution were assessed using non-parametric tests and multivariate analysis tools. Geospatial analysis was performed to identify potential hotspots. Rates of asthma in children in three metropolitan areas (Tel-Aviv, Hadera and the Haifa bay area) were also assessed and mutually compared with asthma incidence rates observed in the HBA.

Asthma rates among the study population were estimated to be between 2.2% and 3.3%. Asthma rates in Hadera were found higher than those in the HBA. The measured air pollution and distances to industries and main roads helped to explain up to 26% of the asthma cases among children in the Haifa bay area. Geospatial analysis revealed 3 areas with elevated asthma rates: the Carmel ridge, the lower city, Kiryat and the north-western part of Kiryat-Tivon.

Subtopic 4: Assessment of the asthma risk among the IDF conscripts (Prof R. Carel (PI); Prof. B.A. Portnov, Ms. N. Greenberg, Dr. A. Tiktinski)

The fourth module assesses the asthma risk among the IDF conscripts in the Haifa Bay Area (compared to Tel Aviv and Hadera metropolitan areas). The main objective of the module is to identify asthma incidence risk among the IDF recruits who live in the HBA and to investigate the association of the observed asthma risks with air pollution to which the conscripts were exposed prior to their recruitment. Non-parametric tests and multivariate analyses and, in addition, geo-spatial analysis were performed to examine this association.

Results: under review of data safety board of the Israel Defense Forces.

Subtopic 5: Biological monitoring of air pollution impact (Prof. L. Fireman (PI; University of Tel Aviv); Dr. A. Bar-Shai, Dr. G. Eliyahu, Dr. P. Chuwers and Prof. I. Udasin)

The goal of this study module is to analyze the actual exposure of adults in the HBA through biological monitoring of a cohort of residents, represented by students and policemen. The study aims to demonstrate the actual levels and chemical composition of air pollutants accumulated in the bodies of young, healthy subjects. Helsinki and ethics committees have already approved the procedure for this research. The study will start in 2016.

Subtopic 6: Air quality monitoring (supporting module) (Dr. M. Zusman (PI; University of Haifa); Dr. S. Paz, Dr. I. Finero and Mr. Tamir Gadot)

This module provides support to other study modules: it assembles maps and analyzes air pollution in the HBA, using data reported by the local Air Quality Monitoring Stations (AQMS). The module summarizes the annual 24h averages of SO₂, NO_x, PM₁₀, and PM_{2.5} air pollutants for individual AQMSs located in the study area.

According to our results, there were no fundamental changes in average annual concentrations of the above mentioned air pollutants during the period of 2003-2014, albeit some decrease in the annual concentrations of NO_x and SO₂ was detected. On the overall, the observed levels of the subject air pollutants were found to be lower than those in the Greater Tel Aviv area and similar to those in the Hadera metropolitan area.

Relatively to Tel Aviv and Hadera, the measured air pollution levels in the HBA appear to have improved over the study span. However, due to the lack of information on volatile organic compounds (VOCs), which are not continuously measured by local AQMSs, we were unable to estimate and map concentrations of these pollutants and analyze them in conjunction with the observed morbidity patterns.