

## חוות דעת הוועדה המדעית המלווה

לדו"ח התקדמות שנה א' של מחקר  
"ניטור אפידמיולוגי לאזור מפרץ חיפה, 2015-2020"

ראש צוות המחקר: פרופ' בוריס פורטנוב, אוניברסיטת חיפה

חוקרים ראשיים: פרופ' בוריס פורטנוב, אוניברסיטת חיפה  
פרופ' שי לין, אוניברסיטת חיפה  
פרופ' רפי כראל, אוניברסיטת חיפה

מוגשת לשר להגנת הסביבה ולשר הבריאות, כ"ח בתמוז תשע"ו, 3.8.2016

## הקדמה

חו"ד הוועדה המדעית שלהלן מוגשת לשר להגנת הסביבה ולשר הבריאות בהתאם למנדט שהוגדר על ידם בכתב המינוי מיום 6.3.2016 (נספח א'). חוות הדעת מפרטת את התייחסות הוועדה לשנת המחקר הראשונה לאחר קריאת דו"ח ההתקדמות השנתי ושמיעת נציגי צוות המחקר בעניין כל חלקי המחקר. בדו"ח נכללת התייחסות לאיכות הנתונים ואופן השימוש בהם, תאימות שיטות העבודה ומתודולוגיות המחקר לשאלות המחקר, תוצאות המחקר, מסקנותיו והמלצותיו.

חוות הדעת מתייחסת לכל 4 יעדי המחקר, כפי שהוצגו ע"י צוות המחקר בדו"ח ההתקדמות החצי שנתי ובדו"ח שנה א':

1. לקבוע את הדפוסים הגיאוגרפים ושיעורי ההימצאות של סוגי תחלואה שונים באוכלוסיית האזור, בהשוואה לשתי ערי ביקורת: ת"א וחדרה.
2. לעקוב באופן פרוספקטיבי אחר השינויים השנתיים בדפוסים הגיאוגרפיים של התחלואה באוכלוסייה ושיעורי ההימצאות של התחלואה באזור מפרץ חיפה ביחס לערי הביקורת.
3. לחקור את עוצמת הקשר בין התחלואה באוכלוסייה לבין רמות זיהום האוויר באזור מפרץ.
4. לעקוב אחר שינויים שנתיים בעוצמת הקשר בין תחלואה הנצפית באוכלוסייה לבין חשיפתה של אוכלוסייה לזיהום האוויר באזור.

מערך המחקר כולל 6 תתי נושאים, וחוות הדעת מפרטת את התייחסות הוועדה לכלל הדו"ח ולכל חלק וחלק:

| תת נושא: |                                                                                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.       | היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה והקשר לזיהום האוויר                                      |
| 2.       | מצב בריאותם של תינוקות ונשים בהריון באזור והקשר לזיהום אוויר                          |
| 3.       | מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים, כפי שהיא משתקפת במחזוריות של ביקורים במרפאות |
| 4.       | הערכת הסיכון לתחלואת אסתמה בקרב מיועדים לשירות הביטחון                                |
| 5.       | ניטור ביולוגי של השפעת זיהום האוויר                                                   |
| 6.       | ניטור איכות האוויר                                                                    |

כל חברי הוועדה החתומים בזאת מאשרים כי האמור בחוות דעת זו הינו על דעתם המלאה. חברי הוועדה מבקשים להודות באופן מיוחד ליועץ הוועדה הפרופ' לורנס פרידמן, מנהל היחידה לביו - סטטיסטיקה במכון גרטנר על הכנת חוות דעת משלימה ונוספת לסוגיות הסטטיסטיות שעלו במחקר, ולמרכזת הוועדה הגב' רגינה פנקס על עבודתה המסורה והיסודית בארגון עבודת הוועדה, בכתיבת פרוטוקולי הישיבות ובמתן תמיכה לגיבוש הדו"ח הסופי. חברי הוועדה מבקשים להדגיש כי בהכנת חוות הדעת הושקע עמל מצד כל חברי הוועדה תוך מודעות עמוקה לחשיבות המחקר לבריאות תושבי אזור חיפה וכאשר טובת תושבי האזור לנגד עיניהם.

### יו"ר הוועדה:

פרופ' סיגל סדצקי, מנהלת היחידה לאפידמיולוגיה של סרטן ושל קרינה, מכון גרטנר

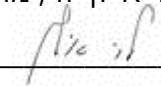


**חברי הוועדה:**

פרופ' אמריטוס אורי דיין, המחלקה לגיאוגרפיה, האוניברסיטה העברית בירושלים



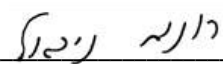
ד"ר אילן לוי, מרכז מודלים לאיכות אוויר, אגף איכות אוויר ושינוי אקלים, המשרד להגנ"ס



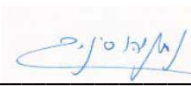
פרופ' ליאת לרנר גבע, מנהלת היחידה לחקר בריאות האישה והילד, מכון גרטנר



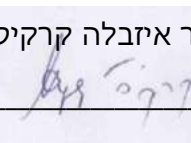
פרופ' רונית ניראל, המחלקה לסטטיסטיקה, האוניברסיטה העברית בירושלים



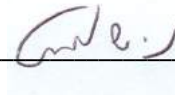
ד"ר סיניה נתניהו, המדענית הראשית, המשרד להגנת הסביבה



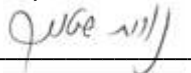
ד"ר איזבלה קרקיס, מנהלת המחלקה לאפידמיולוגיה סביבתית, משרד הבריאות



פרופ' תמי שוחט, מנהלת המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות



גב' נורית שטורק, סגנית מנהל מחוז ומתכננת, מחוז חיפה, המשרד להגנת הסביבה



## תוכן עניינים

עמ'

|    |                                                                    |
|----|--------------------------------------------------------------------|
| 5  | קיצורים וראשי תיבות                                                |
| 6  | פרק א' - רקע כללי ומבוא                                            |
| 9  | פרק ב' - הערות כלליות לדו"ח - מתודולוגיה                           |
| 16 | פרק ג' - הערות כלליות לדו"ח - סטטיסטיקה                            |
| 20 | פרק ד' - הערות לתת נושא 6: נתוני איכות האוויר                      |
| 31 | פרק ה' - הערות לתת נושא 1: היארעות של סרטן                         |
| 38 | פרק ו' - הערות לתת נושא 2: מצב בריאותם של תינוקות                  |
| 43 | פרק ז' - הערות לתת נושא 3: מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים |
| 47 | פרק ח' - הערות לתת נושא 4: תחלואת אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל        |
| 51 | פרק ט' - הערות לתת נושא 5: ניטור ביולוגי של השפעת זיהום האוויר     |
| 53 | פרק י' - חו"ד סטטיסטית משלימה: פרופ' לורנס פרידמן                  |
| 58 | פרק י"א - סיכום ומסקנות                                            |
| 63 | מקורות                                                             |
| 73 | נספחים                                                             |

## קיצורים וראשי תיבות

|                   |                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| אג"ס              | אזור גיאוגרפי סטטיסטי                                                                                                                                                                                            |
| בז"ן              | בתי זיקוק נפט                                                                                                                                                                                                    |
| למ"ס              | לשכה מרכזית לסטטיסטיקה                                                                                                                                                                                           |
| מזהמי קריטריון    | ששת מזהמי אוויר שכיחים המשמשים להערכת איכות האוויר ושעבורם נקבעו תקני איכות אוויר המבוססים על קריטריונים בריאותיים. מזהמים אלו כוללים חלקיקים נשימים, אוזון, פחמן חד חמצני, תחמוצות גופרית, תחמוצות חנקן ועופרת. |
| מלש"ב             | מיועד לשירות ביטחון                                                                                                                                                                                              |
| מפל"ס             | מרשם פליטות לסביבה                                                                                                                                                                                               |
| הגנ"ס             | המשרד להגנת הסביבה                                                                                                                                                                                               |
| DKD               | Double Kernel Density                                                                                                                                                                                            |
| GIS               | Geographical Information System, מערכת מידע גיאוגרפי (ממ"ג)                                                                                                                                                      |
| IDW               | Inverse Distance Weighting                                                                                                                                                                                       |
| LUR               | Land Use Regression                                                                                                                                                                                              |
| NHL               | Non-Hodgkin Lymphoma                                                                                                                                                                                             |
| NO <sub>x</sub>   | תחמוצות חנקן                                                                                                                                                                                                     |
| OR                | Odds Ratio                                                                                                                                                                                                       |
| PM <sub>2.5</sub> | חלקיקים נשימים עדינים                                                                                                                                                                                            |
| PM <sub>10</sub>  | חלקיקים נשימים                                                                                                                                                                                                   |
| RR                | Risk Ratio                                                                                                                                                                                                       |
| SIR               | Standardized Incidence Ratio                                                                                                                                                                                     |
| SO <sub>2</sub>   | גופרית דו חמצנית                                                                                                                                                                                                 |

## פרק א' - רקע כללי ומבוא

### 1. אזור מפרץ חיפה – תעשייה ותחלואה

באזור מפרץ חיפה<sup>1</sup> (חיפה, קריית אתא, מ.א. זבולון, קריית מוצקין, קריית ביאליק, קריית ים, נשר, רכסים וקריית טבעון) חיים כיום כ- 561 אלף תושבים. לאורך עשרות שנים מתבצעת באזור פעילות אינטנסיבית תעשייתית ושל תשתיות לאומיות כגון: ייצור חשמל, זיקוק דלקים, אחסון דלקים, מפעלי תעשייה כימית ופטרוכימית, נמל הכולל נמל מטענים, מסוף דלק, נמל נוסעים, מסוף כימיקלים ושדה תעופה. באזור יש ריכוז גדול של חומרים מסוכנים והפעילות התעשייתית האינטנסיבית מתקיימת בסמוך לאזור עירוני מאוכלס בצפיפות. כתוצאה מהפעילות התעשייתית הכבדה, קיומם של תשתיות לאומיות לייבוא, ייצוא ואחסון חומרים מסוכנים בכלל ודלק בפרט, מהעומס התחבורתי ומהמבנה הטופוגרפי היוצר תנאים אקלימיים מקומיים מיוחדים, סובל אזור מפרץ חיפה מבעיות של זיהום סביבתי הפוגע באיכות האוויר, איכות הקרקע, הנחלים ומקווי מים בכלל כולל הים. על פי דו"ח איכות האוויר במפרץ חיפה של המשרד להגנת הסביבה (יוני 2015), פליטת המזהמים מהמגזר התעשייתי ב-2015 פחתה בעשרות אחוזים בהשוואה לזו של 2009 (חומרים אורגניים נדיפים בכ-61%, תחמוצות גופרית בכ-90%, תחמוצות חנקן בכ-45% וחלקיקים בכ-60%) (1).

הגם שבשנים האחרונות ישנה ירידה ברמת המזהמים השונים הנמדדים באזור, בבחינה של נתוני מרשם הפליטות לסביבה (מפל"ס) ומצאי הפליטות לאוויר ועל פי דו"ח איכות האוויר במפרץ חיפה, עולה כי במפרץ חיפה מצוי עומס פליטות לאוויר של חומר אורגני נדיף ונוכחות משמעותית של מספר חומרים מזהמים באוויר ביניהם גם הבנזן (1-3).

חשיפה למזהמים אלה, עלולה להשפיע, תחת תנאים מסוימים, על בריאות הציבור (4, 5). מזה שנים נטען בפרסומים שונים (דוחות ומחקרים כאשר המחקרים ברובם בוצעו בגישה אקולוגית) כי קיים בחיפה, ביחס לממוצע הארצי, עודף תחלואה במחלות סרטן, תחלואה לבבית ותחלואה נשימתית (15-6). עודף התחלואה מיוחס לרמות גבוהות של מזהמים בסביבה בכלל ובאוויר בפרט.

מחקר זה, "ניטור אפידמיולוגי לאזור מפרץ חיפה, 2015-2020", מתמקד בהשלכות הבריאותיות האפשריות של זיהום האוויר במפרץ חיפה.

### 2. רקע לפרסום קול קורא למחקר ע"י איגוד ערים אזור מפרץ חיפה- הגנת הסביבה

בשנים האחרונות הוגשו לאישור מוסדות התכנון שתי תכניות פיתוח תעשייתיות: תכנית להגדלת כושר הייצור של תחנת הכוח חיפה ותכנית למתחם בז"ן בו פועלים בתי הזיקוק, מפעל כרמל אוליפנים, חברת גדיב תעשיות פטרוכימיה וחברת חיפה כימיקלים). תעשיות אלה בעלות השלכות פוטנציאליות סביבתיות ובריאותיות. בקשות אלו לוו בדרישה לנטר ולבחון את ההשפעות הסביבתיות והבריאותיות של הפעילות התעשייתית במפרץ.

באופן ספציפי, נקבע בהוראות תכנית המתאר הארצית לתחנת הכוח חיפה תמ"א 10/א/4 שאושרה ע"י הממשלה באוק' 2008 ובתכנית למתחם בתי הזיקוק לנפט מפרץ חיפה חפאג/1200ב' אשר אושרה להפקדה ע"י הוועדה המחזית לתכנון ובנייה ב- 28/10/2008 כי יוקם פורום מקצועי באחריות משרד הבריאות אשר יקדם מערך ניטור אפידמיולוגי ארוך טווח שמטרתו לבחון את הקשר בין איכות האוויר באזור חיפה לבין התחלואה הרלוונטית באזור לרבות בחינת שיעור וסוג התחלואה על בסיס נתוני מערכת הבריאות, בתי החולים ומרפאות שירותי הבריאות השונים באזור.

בשנת 2012 הוקם פורום מקצועי לליווי המחקר, במינוי משרד הבריאות ובראשות נציג משרד הבריאות, אשר כלל נציגים מהמשרד להגנת הסביבה, איגוד ערים אזור מפרץ חיפה-הגנת

<sup>1</sup>שטח הרשויות המקומיות החברות באיגוד ערים לפי צו איגוד ערים (אזור מפרץ חיפה – הגנת הסביבה), התשל"ט 1978

הסביבה, חברת החשמל, בית הזיקוק ונציג ציבור. ניהול הקמת המערך המחקרי הוטל על "איגוד ערים מפרץ חיפה – הגנת הסביבה". מימון המחקר הושט על התעשייה באמצעות אגרות שהוטלו על מפעלים גדולים עפ"י צריכת הדלקים ובהתאם לחוק עזר לאיגוד ערים (אזור מפרץ חיפה-הגנת הסביבה). הגורמים המממנים נקבעו כחברת חשמל ומפעלי מתחם בז"ן (מכתבו של מנכ"ל איגוד הערים, 7/5/2014).

### **3. מפרסום הקול קורא ע"י איגוד ערים ועד העברת ניהול המחקר לידי משרדי הממשלה**

ביולי 2012 פורסם ע"י איגוד ערים קול קורא (ק"ק) מקדמי בנושא. שתי קבוצות מחקר הביעו עניין בק"ק המקדמי. בספטמבר 2013 פרסם איגוד הערים קול קורא למחקר במכרז פומבי. מטרת המחקר הוגדרה כדלהלן: "לבחון את הקשר בין איכות האוויר באזור חיפה לבין התחלואה הרלוונטית באזור והאם שיפור באיכות האוויר יביא להפחתת תחלואה. אם כן, לאילו מחלות ולאילו גילאים." בין היתר, ביקש האיגוד במסמכי המכרז למחקר הניטור האפידמיולוגי כי המחקר יהיה: פרוספקטיבי, יכלול עוקבות ילדים/ילדים ומבוגרים, יאסוף מידע ממקורות קיימים, יבחר משתתפים למעקב באופן שיהיה פרופורציונאלי לצפיפות האוכלוסייה ורלבנטי לפיזור המזהמים בו, יתייחס למזהמים מנוטרים שבשגרה ושלא בשגרה, יכלול הערכת חשיפה אישית של מדגם מייצג, יבצע ניטור ביולוגי ברמת הפרט, יתייחס לסוגי תחלואות סרטן הידועים כבעלי קשר סביר או חשודים בהקשר לזיהום אוויר, תחלואה נשימתית בקרב ילדים ותחלואה קרדיו-וסקולרית בקרב מבוגרים. יצוין כי עם פרסום המכרז, האיגוד והפורום המקצועי היו ערים לכך ש"רוב הסקרים האפידמיולוגיים שנעשו באזור נפת חיפה היו בגישה אקולוגית, שהיא בעייתית מבחינת הסקת מסקנות על הקשר בין מזהמים סביבתיים לתחלואה ותמותה ולכן לא התגלו ממצאים חד משמעיים בהקשר להשפעת גורמי סיכון סביבתיים על בריאות התושבים" (עמ' 2 במכרז פומבי מס' 9/13 איגוד ערים אזור מפרץ חיפה-הגנת הסביבה). הערה זו חשובה, כי לבסוף סוג המחקר שאושר לביצוע היה בכל זאת מחקר אקולוגי ברובו.

למכרז הפומבי הוגשה הצעת מחקר אחת בהובלת אוניברסיטת חיפה. לאחר התדיינות לשם מתן הבהרות בין איגוד הערים לבין הפורום המקצועי אשר ליווה את המחקר וצוות המחקר וסיכום דרישות הפורום להצעת המחקר, המליץ הפורום לוועדת המכרזים של איגוד הערים לקבל את ההצעה שהוגשה בראשות אוניברסיטת חיפה בכפוף להמלצות ולדרישות שפורטו (מכתב יו"ר הפורום המקצועי מיום ה- 29/4/2014). בהמשך נמסרו לחוקרים דרישות נוספות לביצוע השוואה גיאוגרפית של התחלואה באזור מפרץ חיפה לאזורים נוספים בארץ (חדרה ות"א). הסכם התקשרות בין איגוד הערים ובין אוניברסיטת חיפה נחתם ובפועל יצא המחקר לדרך בסוף מרץ 2015.<sup>2</sup>

עם קבלת פניות מהציבור בעניין הרכב הפורום המקצועי של המחקר בו היו שותפים גם נציגי התעשייה ובעניין מימון המחקר ע"י התעשייה, החליטו השר להגנת הסביבה ושר הבריאות כי ניהול המחקר יועבר לידי המדינה וכי תוקם ועדה מדעית מלווה בלתי תלויה (הודעת השרים למנכ"ל האיגוד, 3/2/2016).

בהסתמך על הצעת המחקר הקיימת נכרת חוזה חדש בין המשרד להגנת הסביבה ואוניברסיטת חיפה ב- 30/3/2016 והובטח המשך רציף של עבודת החוקרים.

במסגרת החלטת השרים מונתה **ועדה מדעית מלווה** ובה נציגים ממשרדים ממשלתיים (משרד הבריאות והמשרד להג"ס), מהאקדמיה (האוני' העברית) וממכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות במרכז רפואי שיבא תל השומר. מנדט הוועדה על פי כתב המינוי, הוא **לבחון ולבקר מדעית את איכות הנתונים ואופן השימוש בהם, תאימות שיטות העבודה ומתודולוגיות המחקר לשאלות המחקר, תוצאות המחקר, מסקנותיו והמלצותיו** (נספח א' - כתב מינוי מטעם השרים, 6/3/2016).

<sup>2</sup> הסכם התקשרות בין איגוד הערים ובין אוניברסיטת חיפה נחתם ב- 2/10/2014, הוראת תחילת עבודה נמסרה לחוקרים ע"י איגוד הערים ב- 28/10/14, תשלום ראשון הועבר במהלך ינואר 2015, ישיבת התנעה ראשונה של המחקר התקיימה ב- 18/2/2015 ונמסרו לחוקרים בקשות להדגשים שונים בתכנית המחקר, המחקר יצא לדרך רשמית ב- 31/3/2015, דו"ח מחצית ראשון נמסר לאיגוד ביוני 2015, ישיבת פורום נוספת התקיימה ב- 14/12/2015.

**4. פרטי מועדי מסירת דו"ח שנה א'**

ב- 31.3.16 התקבל במשרד להגנת הסביבה דו"ח שנה א' אשר הופץ לחברי הוועדה המדעית המלווה.

ב- 5.6.16 התקבל דו"ח עם השלמות בעקבות דרישת הוועדה. בקשת ההשלמות לא כללה דרישות לשינוי, תוספת או הסרת הממצאים של שנה א' בפעילות המחקרית של צוות המחקר.

**5. סיכום פעילות הוועדה המדעית**

כל חברי הוועדה, היועץ החיצוני שהתבקש לתת חו"ד סטטיסטית, פרופ' לורנס פרידמן (מנהל המחלקה לביו - סטטיסטיקה במכון גרטנר) ומרכזת הוועדה חתמו על מסמך התחייבות לסודיות ואי ניגוד עניינים.

פעילות הוועדה התקיימה כדלהלן:

|                                                                                                                                                                                   |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| לימוד הדו"ח הראשון וכתיבת הערות ראשוניות (התכתבות פנימית של חברי הוועדה)                                                                                                          | <b>31.3-19.4.16</b> |
| התכנסות הוועדה בהשתתפות צוות המחקר להצגת ממצאי המודולים (נתוני איכות אוויר והיארעות סרטן) והשיטות הסטטיסטיות                                                                      | <b>19.4.16</b>      |
| בקשת הוועדה מצוות המחקר להשלמת החסרים בדו"ח ולהגשת דו"ח מדעי מקובל (ראה נספח ב')                                                                                                  | <b>11.5.16</b>      |
| התכנסות הוועדה לדיון במודולים שהוצגו בישיבה הראשונה (נתוני איכות אוויר והיארעות סרטן) ובשיטות הסטטיסטיות                                                                          | <b>19.5.16</b>      |
| ניסוח מכתב נוסף לחוקרים, מכתב לשרים וטיוטות מסמכי הערות לצוות המחקר (ראה נספחים ג' ו ד')                                                                                          | <b>19.5-9.6.16</b>  |
| התכנסות הוועדה להמשך דיון בשיטות הסטטיסטיות ובדו"ח המתקן שהתקבל ב - 5.6.16.                                                                                                       | <b>9.6.16</b>       |
| התכנסות הוועדה בהשתתפות צוות המחקר להמשך הצגת המודולים הנותרים (מצב בריאותם של תינוקות, תחלואת אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל, תחלואת אסתמה בקרב ילדים וניטור ביולוגי של זיהום האוויר) | <b>19.6.16</b>      |
| כתיבת חלקים של חוות הדעת ע"י המומחים חברי הוועדה וגיבוש טיוטת מסמך סופי                                                                                                           | <b>19.6-2.8.16</b>  |
| קיום שיחת ועידה של חברי הוועדה לגיבוש סופי של חו"ד הוועדה                                                                                                                         | <b>2.8.16</b>       |
| הגשת הדו"ח הסופי לשר להגנת הסביבה ולשר הבריאות                                                                                                                                    | <b>4.8.16</b>       |

## פרק ב' - הערות כלליות לדו"ח - מתודולוגיה

מחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה: 2015-2020" חוקר את הקשר בין הזיהום הסביבתי במפרץ חיפה לבין בריאות התושבים באזור.<sup>3</sup>

### המחקר כולל 6 תתי נושאים (מודולים):

1. היארעות סרטן באזור מפרץ חיפה והקשר לזיהום האוויר
2. מצב בריאותם של תינוקות ונשים בהריון באזור והקשר לזיהום אוויר<sup>4</sup>
3. מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים, כפי שהיא משתקפת במחזוריות של ביקורים במרפאות
4. הערכת הסיכון לתחלואת אסתמה בקרב מיועדים לשירות הביטחון
5. ניטור ביולוגי של השפעת זיהום האוויר
6. ניטור איכות האוויר (בדו"ח הנוכחי נדון כפרק ד' בשל התייחסותו לכל המודולים).

בדו"ח מוצגת חוות דעת הוועדה בנוגע לגישה ולשיטות המחקר אותן נקטו החוקרים, למשמעות הממצאים שהוצגו ודעת חברי הוועדה בנוגע להמשך פעילות המחקר. חוות דעת זו מתייחסת בעיקר לאספקטים מתודולוגיים-סטטיסטיים בכל המודולים ולהערכת החשיפה לזיהום האוויר, הכוללת את קבוצת המשתנים הבלתי תלויים הראשיים בכל המודולים. התייחסות למגבלות בסיסיות בתכנון המחקר הקשורות במודולים ספציפיים יידונו בהרחבה בחוות הדעת של הפרקים המתאימים, המגבלות באמידת הריכוזים של מזהמי קריטריון האוויר (חלקיקים נשימים, תחמוצות חנקן וגופרית דו חמצנית) יידונו בהרחבה בחוות הדעת בפרק נתוני איכות האוויר.

חוות הדעת מבוססת על דו"ח התקדמות שנתי כולל הבהרות מיום 5/6/16 ומצגות לוועדה המדעית המלווה, כפי שהוצגו בתאריכים 19/4/2016 ו 19/6/16. כמו כן משולב מידע שעלה בישיבות הוועדה ומאמר של החוקרים בפרסום מקוון ברשת (16).

דו"ח הוועדה מסודר באופן הבא: הערות מתודולוגיות כלליות (המתייחסות לכל המודולים), הערות סטטיסטיות (המתייחסות לכל המודולים), הערות לתת נושא 6 (המתייחסות לכל המודולים), הערות לתת נושא 1: היארעות של סרטן, הערות לתת נושא 2: מצב בריאותם של תינוקות, הערות לתת נושא 3: מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים, הערות לתת נושא 4: תחלואת אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל, הערות לתת נושא 5: ניטור ביולוגי של השפעת זיהום האוויר, וסיכום ומסקנות סופיים.

להלן מספר הערות כלליות לנושאים מתודולוגיים הקשורים למספר מודולים:

### 1. יעדים ומטרות:

כפי שנכתב במבוא בדו"ח שהוגש (עמ' 3), "המחקר בודק האם ישנה **השפעה** של המצב הסביבתי באזור המפרץ על בריאות התושבים באזור". עפ"י הגדרה זו, יעד המחקר הוא לבחון השפעה, כלומר **סיבתיות**. על פי הידע המדעי הקיים, אין חולק לכך שמחקר אקולוגי נועד להעלאת השערות בלבד ואינו יכול להצביע על סיבתיות. מכאן עולה כי, **לפחות עבור שני חלקים של המחקר (התפתחות סרטן ואסתמה בילדים), אין באפשרות מחקר זה לענות על היעד שהוגדר**. חשוב לציין כי עובדה זו אינה במחלוקת עם החוקרים המציינים זאת בעצמם כמגבלה במחקרם (עמ' 21).

כאמור בפרק המבוא לחו"ד הוועדה, הציבו החוקרים 4 מטרות למחקר, שעל פיהן יש לבחון את שיטת המחקר ותוצאותיו (סעיף 1.1, עמ' 4):

**א) לקבוע את הדפוסים הגיאוגרפיים ושיעורי ההימצאות של סוגי תחלואה שונים באוכלוסיית האזור, בהשוואה לשתי ערי ביקורת: ת"א וחדרה – באשר לניתוח**

<sup>3</sup> חו"ד זו וההפניות בה לעמודים בדו"ח מתייחסות לגרסת דו"ח החוקרים מיום ה, 5/6/2016  
<sup>4</sup> המדדים הקשורים לבריאות ילדים הם היקף ראש ומשקל בלידה. אף כי אלה אינם בגדר "תחלואה" נשתמש במונח זה עבור כל המודולים לשם קיצור

המקבצים הגיאוגרפיים של תחלואה, הדו"ח אינו מתייחס כלל למורכבות הנושא כפי שהיא משתקפת בספרות, או למבחנים סטטיסטיים שונים. יתר על כן, הממצאים אינם נתמכים ע"י ניתוח תהליכי זיהום האוויר באזור המחקר ואינם מלווים באזהרה או הסתייגות באשר לתקפות הממצאים. הטיפול האפידמיולוגי והסטטיסטי בנושא זה אינו מספק, במיוחד עקב הרגישות של ממצאי הדו"ח והאחריות המתחייבת לגבי משמעות הדו"ח, שעיקרו אינו דיון אקדמי בשיטות מחקר כי אם מענה לשאלות עובדתיות: האם קיים עודף תחלואה באזור חיפה, ואם כן, האם הוא קשור לזיהום אוויר? ולכן מטרה זו לא הושגה. לגבי השוואה לערי הביקורת, מטרה זו נענתה באופן מצומצם בלבד שכן השוואות שיעורי התחלואה בין אזור מפרץ חיפה לבין תל-אביב וחדרה בוצעו רק עבור שיעורים מתוקננים לגיל ומין (ראה הערות ספציפיות בפרקים הדנים במודולים הספציפיים וכן בסעיף 6-z' בפרק זה).

**מודולים 1,3 ו-4 כללו השוואות אגרגטיביות בין שיעורי התחלואה באזור מפרץ חיפה לתל אביב וחדרה. ככלל, תוצאות אלה לא הדגימו עודף תחלואה באזור חיפה לעומת אזורי ההשוואה.**

לנושא הסרטן (תת נושא 1) השוואות אלו הראו כי שיעורי סרטן (SIR) הריאה באזור חיפה היו נמוכים מאלה שבתל אביב וחדרה, ועבור NHL גבוהים מתל אביב ונמוכים מחדרה. התוצאות הוצגו ללא מבחנים סטטיסטיים התומכים במסקנות החוקרים. לנושא אסתמה בילדים (תת נושא 3), ההשוואה בין הערים הגדולות שנכללו במחקר הראתה שיעור גבוה בחדרה לעומת חיפה, באופן מובהק. לא נמצאו הבדלים בתחלואת האסתמה בקרב ילדים בין חיפה לתל אביב. כמו כן, שיעור האסתמה בקרב ילדים בחיפה לא נמצא גבוה בהשוואה לרוב הנתונים המקבילים בספרות (בקבוצת הגיל שנחקרה).

לנושא אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל (תת נושא 4), שיעורי התחלואה הגולמיים היו נמוכים בחיפה לעומת תל אביב וגבוהים במקצת (ללא מובהקות) בהשוואה לחדרה. גם לאחר תקנון (לשנת לידה, ארץ לידה, BMI ויכולות קוגניטיביות), לא נמצאו הבדלים מובהקים בין הערים.

כאמור, לנושא מדדי גדילה בילדים (תת נושא 2) – לא בוצעה השוואה לישובים אחרים.

**(ב) לעקוב באופן פרוספקטיבי אחר השינויים השנתיים בדפוסים הגיאוגרפיים של התחלואה באוכלוסייה ושיעורי ההימצאות של התחלואה באזור מפרץ חיפה ביחס לערי הביקורת - מטרה זו טרם הושגה ובכל מקרה, לשם השגתה אין צורך לחכות מספר שנים אלא, ניתן לנתח נתוני מספר שנים ברצף בנקודת זמן אחת, כנהוג בכל מחקר פרוספקטיבי היסטורי.**

לגבי תבנית המחקר כפרוספקטיבי במודול 1 (סרטן) ראה הערות ספציפיות (בפרק ה') וכן לחוות דעתו של היועץ המומחה פרופ' לורנס פרידמן (בפרק י').

**(ג) לחקור את עוצמת הקשר בין התחלואה באוכלוסייה לבין רמות זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה - בהתחשב בבעיות המתודולוגיות הקשות המתוארות להלן בנוגע להערכת החשיפה, בתוקף הנמוך של המשתנים הבלתי תלויים ובטיבם האקולוגי, היעדר פיקוח על ערפלנים משמעותיים ובאי הוודאות בנוגע לאמינות השיטה הסטטיסטית בשימוש למטרות המחקר, לא ניתן לאשר את תוקף התוצאות שהתקבלו (כמתואר ע"י החוקרים בעמ' 21) ולכן לדעת הוועדה, מטרה זו לא הושגה.**

**(ד) לעקוב אחר שינויים שנתיים בעוצמת הקשר בין תחלואה הנצפית באוכלוסייה לבין חשיפתה של אוכלוסייה לזיהום האוויר באזור - כנ"ל (ראה סעיף ג').**

## 2. גודל המדגם:

במבוא (עמ' 3) תארו החוקרים את המחקר כ"רחב היקף", בעוד שבמציאות חלק מתתי הנושאים מבוססים על מספר מקרים מוגבל ו/או הדורש הרחבה אותה תכננו החוקרים לבצע בשנים הבאות.

## 3. חדשנות המחקר:

בעמוד 5 (בצד איור 1) מציינים החוקרים שלושה נושאים המשקפים את החדשנות במחקר זה: התייחסות לסוגי האוכלוסיות הקיימות באזור, סקר פרוספקטיבי והשוואה עם ערים אחרות (ת"א וחדרה). כאמור בסעיף 32, תבנית המחקר ברוב המודולים העוסקים בניתוח המידע הבריאותי אינה פרוספקטיבית. כאמור בסעיף 2.א, ההשוואה לערים אחרות מוגבלת ביותר, ואחת ממגבלות המחקר הינה חוסר התייחסות לסוגי האוכלוסיות שבאזור (לדוגמה לאוכלוסייה הלא יהודית).

## 4. אזור המחקר ואוכלוסיית המחקר:

אזור המחקר הוא "מפרץ חיפה", אך חסרה הגדרה ברורה מהם הגבולות והתכולה של אזור זה. מודול 2 מתייחס לנפת חיפה (עמ' 74 בדו"ח) והישובים הנכללים במודול זה מצוינים בעמ' 92. בחינה של הישובים הנכללים בנפת חיפה (קובץ ישובים של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, למ"ס) (17) מראה כי ברשימה המופיעה בדו"ח לא נכללים כל יישובי הנפה (נפה 31), בהם ישובים עם אלפי תושבים. במודול 3 נכללת קבוצה קטנה עוד יותר של ישובים (עמ' 113 בדו"ח). במודולים 1 ו 4 אין התייחסות מפורטת לישובים הנכללים. באתר האינטרנט של איגוד ערים מפרץ חיפה-הגנת הסביבה קיימת רשימת ישובים אחרת ובצו האיגוד (ראה הערת שוליים מס' 1) מפורטת רשימת ישובים שונה. נדרשת הצגה ברורה של אזור המחקר, כולל פירוט כל הישובים הנכללים במחקר, גודל אוכלוסייתם וגודלי תתי-האוכלוסיות בעלות העניין במודולים השונים. במידה וחלק מהישובים אינם נכללים בניתוח הנתונים יש לפרט את הסיבות לכך ואת ההשלכות האפשריות של צמצום האוכלוסייה.

## 5. רמת הכיסוי של האוכלוסייה הגרה באזור המחקר:

לא קיימת התייחסות מספקת לנושא זה. במודולים 1 ו 4 התקבלו נתוני התחלואה ממאגר רישום הסרטן ומצה"ל, בהתאמה. לכל מאגר מנהלי יש חוזקות ומגבלות ואולם בדו"ח אין כל דיון באיכות מאגרים אלה ובהשלכות האפשריות על המחקר. מודול 2 מבוסס על מאגר "מחשבה בריאה" של טיפות חלב במשרד הבריאות. בדו"ח מצוין כי אין כיסוי של האוכלוסייה בישובים ערבים (עמ' 76 בדו"ח), אך ללא ציון היקף אוכלוסייה זו. כן לא הזכר כי בחלק מהיישובים המעקב אחר תינוקות אינו נערך בטיפות חלב של משרד הבריאות ולכן אלה אינם נכללים במאגר. במודול 3 נכללים רק ילדים חברי קופת חולים כללית (כ 49%, עמ' 101 בדו"ח). למרות שבהצעת המחקר מזכר כי יכללו גם חברי קופות חולים אחרות, בדו"ח אין התייחסות לאפשרות זו והאם נעשה מאמץ להשיג כיסוי מלא יותר של האוכלוסייה. כן אין ניתוח של מאפייני חברי כללית לעומת הקופות האחרות. כיוון שעניי הציבור ומקבלי ההחלטות נשואות אל מחקר זה ויכולות להיות לתוצאותיו השלכות מרחיקות לכת חשוב לנתח ולהבהיר את ההטיות האפשריות של תוצאות המחקר עקב כיסוי חלקי של אוכלוסיית היעד. לסיכום, אי כיסוי אזור המחקר ואוכלוסיית המחקר עלולה ליצור הטיות באומדני ההשפעה הבריאותית ולפגוע באפשרות ההכללה של תוצאות המחקר לאוכלוסיית היעד.

## 6. חשיפה למקורות זיהום תעשייתיים באזור המחקר:

הוועדה המדעית מתרשמת מגישה רחבה להגדרת החשיפה הסביבתית באזור מפרץ חיפה. קיימת התייחסות לכל מזהמי אוויר המנוטרים באזור. בנוסף, הוגדרו משתנים המיועדים להגדיר את מקור החשיפה, כמו מרחק מהמפעלים ומרחק מהכבישים. יחד עם זאת, הוועדה סבורה כי המוטיבציה העיקרית למחקר רחב היקף זה היא היותו של אזור מפרץ חיפה "בסיס לתעשייה הכבדה הגדולה ביותר בישראל" (עמ' 3 בדו"ח). במפרץ חיפה מפעלים פטרוכימיים בהם בתי הזיקוק, מפעלי כימיה, תחנות כוח, מתקני אחסון וניפוק

כימיקלים ודלקים, טיפול בפסולת מסוכנת ועוד (2). חקירת הקשר בין חשיפה לזיהום ממקור תעשייתי ותחלואה **מורכבת** בשל ריבוי מקורות הזיהום, ריבוי החומרים הרעילים, היעדר מדידות מסודרות של החומרים הנפלטים בתהליכי היצור השונים וכן והיעדר מידע מוצק לגבי הקשר בין ההשפעה הסביבתית לתוצאים הבריאותיים. בשל מורכבות זו מקובל להשתמש **במדדי חשיפה המבוססים על קרבה למקורות הזיהום**. גישות מקובלות כוללות השוואה בין אזורים הכוללים מקורות זיהום לאחרים (18), הגדרת קטגוריות מרחק (buffers) מבית הנחקר למקור הזיהום (19) או שימוש במרחק עצמו (כמשתנה רציף, למשל (20)). במחקר מפרץ חיפה נעשה שימוש **במרחק כמשתנה רציף וכן נערכו השוואות לערים אחרות. בכל המודולים של הדו"ח חסר פרק הדן בהרחבה ובפירוט בחשיפה ממקורות תעשייתיים**, הן בהקשר של הספרות המדעית הקיימת והן בהקשר לאזור המחקר.

בפרט הסוגיות העקרוניות הבאות ראויות להתייחסות. לדיון מפורט ומעמיק ראו גם בפרק ד':

**א.** מהן השערות המחקר באשר לקשר בין מיקום המקורות השונים לשכונות המגורים? על ההשערות להתייחס למקורות שונים ולהיתמך בניתוח מטאורולוגי-סינופטי תוך התייחסות לגורמים כגון כיווני רוחות וטופוגרפיה. בהקשר זה בולט העדרו של חוקר מומחה במטאורולוגיה של תהליכי זיהום אויר בצוות המחקר.

**ב.** חסר רציונל מדוע נבחרו מקורות מסוימים ולא אחרים (מתחם פטרוכימי, מכלי דלק, תחנת כוח, שדה תעופה) ומהי השפעתו הצפויה של כל מקור ומה האינטראקציה ביניהם.

**ג.** האם חלו שינויים בשנים האחרונות במקורות הזיהום ובסוגי המזהמים? בפרט האם נוספו / נסגרו מפעלים ו/או סוגי מזהמים באזור? לסוגיה זו חשיבות בהקשר לחשיפות ארוכות טווח כמו למשל עבור תחלואה בסרטן או חשיפות קצרות טווח עבור תחלואה, כמו אסתמה בילדים.

**ד.** **הכללת מקורות הזיהום מתעשייה במודלי הרגרסיה אינה אחידה ואינה ממצה.** בחלק מהמודלים הוכנס מרחק ממקור בודד כמשתנה מסביר (טבלאות 1-1 ו-A עמ' 48, 4.5a-e עמ' 131-135) ובמודלים אחרים הוכנסו בו-זמנית מרחקים ממספר מקורות (טבלה 1-1-B עמ' 49). בנוסף, במודולים 2 ו-3 ישנו דיווח על תוצאות רק עבור המתחם הפטרוכימי (טבלאות 2-ה-1,2 עמ' 6-85; 3-ו עמ' 108) ולא עבור מקורות הזיהום האחרים. נדרש הסבר להבדלים אלה. **מצב זה מעורר את השאלה האם משתנה החשיפה הראשי (זיהום מתעשייה) נבחר על פי תוצאת הרגרסיה (מובהקות המקדמים) או על פי שיקולי חשיפה שנקבעו מראש וזאת על יסוד שיקולים של סבירות ביולוגית (Biological plausibility) וללא תלות בתוצאה.**

**ה.** **צורת עקומת יחס מנה-תגובה (קשר שאינו ליניארי בין חשיפה ותחלואה) ושימוש במשתנה חשיפה רציף.** במודולים 1, 3 ו-4 החוקרים מצאו כי הסיכון לתחלואה אינו עולה ביחס ישר למרחק מהמתחם הפטרוכימי כי אם הקשר הוא ריבועי (פולינום ממעלה 2), כמודגם באיור 2 בעמ' 68 בדו"ח. לפי האיור הסיכון לחלות בסרטן ריאות מקסימלי במרחק 5 ק"מ מהמתחם הפטרוכימי ונמוך יותר לגרים קרוב יותר או רחוק יותר ממרחק זה. ההסבר של החוקרים להתנהגות הלא-ליניארית בקשר בין התחלואה לבין המרחק ממקור הזיהום (עמ' 68 לאחר איור 2) אינה נתמכת בראיות פיזיקליות-מטאורולוגיות, למשל ע"י ניתוח גורמים כגון גובה הארובות, כיווני הרוחות ועצמתן, כמו גם התנהגות שכבת הגבול האטמוספירית באזור. ניתוחים מעין אלה בוצעו, לכלל מישור החוף של ישראל ולאזור חיפה בפרט. כך ידוע, זה מכבר, כי בשעות הצהריים החמות של עונת הקיץ ובסמוך לחוף, יתכנו מצבים בהם תמרת הזיהום הנפלטת מארובות נמוכות (עשרות מטרים) "מתולתלת" (Looping Effect) בשל זרמים אנכיים חזקים בשכבת האטמוספירה הסמוכה לפני הקרקע החמה. במצב זה, אכן, דעיכת ריכוז המזהם במורד הרוח אינו ליניארי ויתכנו "כתמי זיהום" במרחק

של כמה ק"מ ממוקדי הפליטה. מן הראוי היה כי החוקרים יבדקו קיום התופעה ואת שכיחותה השנתית, לפחות תוך עיון במידע הקיים בנושא זאת על מנת לאמוד את מידת תרומתה בניסיון לאישוש ממצאיהם (21).

מודלים 3 ו-4 עוסקים באסתמה בילדים ונערים, בהתאמה, אך בראשון נמצא קשר לינארי עם המרחק (עמ' 85) ובשני קשר ריבועי (עמ' 136). כיצד מיישבים החוקרים את ההבדלים האלה? בדומה לסעיף הקודם (ד), נשאלת השאלה **האם המודלים שהוצגו נבחרו בהתאם לתוצאות בחירת משתנים ברגרסיה או בהתאם להגיון ביולוגי ומה היו תוצאות מודלים אחרים שלא הוצגו?** במידה שהקשר בין מרחק ותחלואה הוא אכן אינו לינארי מוצע **להוסיף מודל עם משתנה מרחק קטגורי** כדי שפירוש התוצאות יהיה יותר מובן ואינטואיטיבי.

בעיה נוספת היא כי הפיזור המרחבי של האוכלוסייה באזור המתחם הפטרוכימי אינו רציף (כלומר, ישנם צבירים של אוכלוסייה במרחקים שונים מהמתחם: 2000 מ' – קריית בנימין, 3000 מ' – קריית אתא, וכו'), זאת למשל בהשוואה לאזור המטרופוליטני של תל אביב בו ישנו רצף אוכלוסייה ברוב האזור. לכן ספק אם יש משמעות לאומדן אפקט בריאותי רציף על כל טווח המרחקים. גם בהקשר זה ייתכן כי נכון יותר להגדיר את החשיפה על ידי משתנה **בדיד ולא רציף**, בדומה לעבודות שהוזכרו בתחילת סעיף זה.

1. **אינטראקציה בין מרחק ממקור הזיהום וגורמים נוספים.** החוקרים מניחים כי המרחק ממקור זיהום משפיע בצורה אחידה על כל האוכלוסייה; למשל, נחקר הגר במרחק 2 ק"מ מצפון לבתי הזיקוק מושפע מהפליטות כמו נחקר הגר באותו מרחק אך מדרום למקור. מחקרים קודמים מצאו כי **מגורים במורד הרוח ממקורות תעשייתיים עלולים להגדיל את הסיכון הבריאותי.** בשל הפיזור הגדול של מקורות הזיהום באזור המחקר ומורכבותו של אזור המחקר ראוי **לבחון דיפרנציאליות בקשרים בין מרחק ותחלואה לפי גורמים כמו כיוון רוח, פרופיל תרמלי וטופוגרפיה (effect modification).**

2. **השוואה ליישובים אחרים (תל אביב וחדרה).** המחקר (מודלים 1, 3, 4) כולל השוואות אגרגטיביות בין שיעורי התחלואה באזור מפרץ חיפה לתל אביב וחדרה. חסרה הגדרה גיאוגרפית מדויקת: לגבי חדרה, האם מדובר בנפת חדרה, אזור שרון-כרמל (עמ' 163 בדו"ח)? לגבי תל אביב, מה כולל גוש דן (שם), כאשר מצוין "תל אביב" האם הכוונה לעיר עצמה? אילו תחנות ניטור נכללו במיצוע עבור כל אזור? האם רק אלו הנמצאות באזור הגיאוגרפי הרלוונטי? מעבר להגדרת האזורים לא ברורה **התועלת בהשוואות הכלליות בין האזורים ללא תקנון רב משתני למאפייני האוכלוסייה ולחשיפה הסביבתית.** על מנת שלהשוואה תהיה משמעות, נדרשת הרחבה. נשאלת גם השאלה מדוע במודל 2 (בריאות תינוקות) אין השוואה ליישובים אחרים בדומה לשאר המודלים האפידמיולוגיים.

**לסיכום, העדר התייחסות ממצה למקורות הזיהום באזור המחקר וחוסר האחידות באופן הגדרת החשיפה בין המודלים והאנליזות השונים עלולים לגרום להטיה באומדני האפקטים הבריאותיים ומעוררים ספקות בנוגע לתוקף הממצאים.**

## 7. חשיפה למקורות זיהום סביבתיים נוספים:

מקורות זיהום סביבתיים בולטים אשר הקשר שלהם לתחלואה ותמותה הוכח במחקרים רבים, כוללים תחבורה ומזהמים המוסעים מרחוק (ממקורות טבעיים כמו סופות אבק או ממקורות מעשה ידי אדם, כמו תעשייה כבדה באירופה). נזכיר כאן בקצרה את המגבלות המרכזיות בדו"ח בהקשר של מקורות זיהום אלה; דיון מפורט ומעמיק מובא בפרק ד'.

א. **זיהום ממקור תחבורתי.** המודלים בדו"ח כוללים שני מדדים מקובלים לזיהום ממקור תחבורתי: **מרחק לכבישים ראשיים ותחמוצות חנקן ( $\text{NO}_x$ ).** חסר בדו"ח

תיאור מאפייני התחבורה בחיפה וכיצד הוגדרו כבישים ראשיים. בנוסף, בשל תרומתה המשמעותית של התחבורה לזיהום האוויר בחיפה יש מקום להוסיף מדדים הקשורים לנסועה של משאיות ואוטובוסים אשר פליטותיהם נמצאו כגורמי הסיכון התחבורתיים העיקריים. כמו כן, יש להתייחס לתרומתה של תחנת הכוח בחיפה לריכוזי תחמוצות החנקן, בעיקר בשנים קודמות.

**ב. חומר חלקיקי (particulate matter, PM).** יש בדו"ח לכאורה פיקוח על חלקיקים במקטע העדין ( $PM_{2.5}$ ). החוקרים מציינים בסעיף מגבלות המחקר כי ריכוזי  $PM_{2.5}$  חושבו כשיעור קבוע מתוך ריכוז  $PM_{10}$  (עמ' 166), למרות שהיחס בין ריכוזי החלקיקים תלוי בגורמים רבים. עקב חשיבותו של מזהם זה בהקשר של כל התוצאים של המחקר ראוי היה **לבצע ניתוחי רגישות** של התוצאות כגון שימוש רק בתחנות בהם יש מדידה של  $PM_{2.5}$ . למעשה אם היחס בין החלקיקים העדינים לסך החלקיקים עם קוטר אווירודינמי קטן מ 10 מיקרון קבוע ברוב התחנות, **יש הטעה בכך שרשום כי במודלים ובמפות מדובר על  $PM_{2.5}$  כיוון שלמעשה המשתנה הוא  $PM_{10}$**  (מחולק בקבוע).

בנוסף, בשנים האחרונות גובר העניין בהשפעה הבריאותית של חלקיקים במקטע הגס כשלעצמו ( $PM_{10-2.5}$ ) (22). בהתחשב בריכוזי האבק הגבוהים בישראל ראוי לפקח במודלים גם על  $PM_{10-2.5}$ . לסיכום, יש לכלול במודלים את התרומה האמתית של החלקיקים במקטעים השונים ולא את תרומת  $PM_{10}$ . **טעויות סיווג ביחס לחשיפה לחומר חלקיקי עלולה ליצור הטיה באומדני האפקטים הבריאותיים.**

**ג. הכללת משתני החשיפה במודלי הרגרסיה.** החוקרים טוענים כי מטרתם "לחקור את עוצמת הקשר בין התחלואה באוכלוסייה לבין רמות זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה" (עמ' 4). לכן, יש לכלול את כל משתני החשיפה בכל המודלים, ללא קשר לרמת מובהקות בשלבי ניתוחים קודמים, כדי לקבל אומדנים לסיכון הבריאותי עבור כל משתנה חשיפה. אין להסתפק בתהליך אוטומטי של ניפוי משתנים שאינם מובהקים עבור משתני החשיפה, כפי שמוצג למשל בנספח 1-נ-A (עמ' 48) או בנספח 2-ה-3 (עמ' 87). כן חסר הסבר מדוע לא הוכנס אחון למודלים, על אף שהוא נקרא במודל 6.

**ד. קבוצת תחנות הניטור אשר שמשה לניתוח.** אומדני הריכוזים של הגזים המזהמים והחומר החלקיקי נלקחו מרשת תחנות הניטור שבמאגר המשרד להגנת הסביבה. ראשית, התחנות התחבורתיות נכללו בעיבודים יחד עם תחנות האוכלוסייה (עמ' 183) למרות שהן משקפות רמות זיהום מקומיות. נדרשת לפחות **בדיקת רגישות של אומדני הריכוזים עם ובלי תחנות אלה**. שנית, מאחר והיו שינויים גדולים במספר התחנות במשך התקופה, במיוחד מאז 2010 (נספח 6-א עמ' 168 בדו"ח) קיים חשש כי **אומדני החשיפה בשנים שונות אינם ברי השוואה** שכן חושבו על סמך תחנות אחרות. לכן חשוב לבחון את רגישות התוצאות עבור אומדני חשיפה המבוססים על אותה קבוצת תחנות לאורך כל התקופה.

לסיכום, **חוסר עקביות במדידת החשיפה למזהמים סביבתיים עלולה לפגום בהשוואתיות של תוצאות בין שנים. אי הכללת החלקיקים במקטע העדין והגס, כל אחד מהם בנפרד, וכן הכללת כל משתני החשיפה במודלים, עלולה ליצור הטיה באומדן האפקטים הבריאותיים.**

## 8. אמידת שיעורי עישון:

עבור מודולים 1 ו 3 החוקרים מיצרים אומדנים לשיעורי עישון באזורים סטטיסטיים ע"י **יחוס נתונים ארציים בחתך דת, גיל (2 קבוצות) והשכלה (2 קבוצות)** לאזורים

גיאוגרפים סטטיסטיים<sup>5</sup> (אג"ס) של הלמ"ס. חישוב שיעורי העישון מתבסס על התפלגויות שוליות של כל משתנה לחוד (דת, גיל, השכלה) ולא על ההתפלגות המשותפת שלהם (נספח 1-ע' 54). לא ברור מדוע הסתפקו החוקרים בשתי קבוצות גיל בלבד. כמו כן, ניתן לבנות אומדנים שישקפו את ההתפלגות המשותפת של המשתנים דת, גיל, השכלה ע"י שיטות כגון raking. במודלים 2 ו 4 אין כלל מידע על עישון, ומצוין כי מצב חברתי-כלכלי (SES) ברמת אזור סטטיסטי משמש כפרוקסי (עמ' 148 בדו"ח). מוצע לחוקרים לבחון אפשרות לבנות אומדן רלוונטי יותר ברמת אג"ס באמצעות נתונים כמו אלה של משרד הבריאות (דוחות שנתיים שר הבריאות) והלמ"ס (סקר חברתי 2010) (23). **העדר פיקוח ראוי על משתנה עישון עלול ליצור הטיה באומדני האפקטים הבריאותיים.**

## 9. הערות נוספות:

- א. **תקופת חשיפה בניתוח נתוני אסתמה.** במודל 3 (ילדים) נבחן קשר לרמות זיהום בשנת המחקר (עמ' 114) ואילו במודל 4 (מועמדים לשירות בטחון) נבחן הקשר לרמות הזיהום בשנה הקודמת לבדיקת המועמד (עמ' 147). ראוי להסביר את מקור ההבדל בין שני המודלים.
- ב. **סיכון בריאותי בקבוצות רגישות.** בדו"ח לא נבחנת אינטראקציה של החשיפה הסביבתית עם מאפייני החולים (effect modification). כמו בכל מחקר אפידמיולוגי סביבתי יש חשיבות באיתור תת-אוכלוסיות שהן רגישות יותר לזיהום. למשל, האם ההשפעה הבריאותית של זיהום גבוהה יותר בקרב אוכלוסיות ממעמד חברתי-כלכלי נמוך? האם יש הבדלים בהשפעה הבריאותית לפי מין? בדומה, בכל מודל ניתן להגדיר אינטראקציות שהן רלוונטיות לאוכלוסיית היעד של המודל.
- ג. **תיאור בדיקות הנתונים, טיפול בהם והערכת איכותם.** לאורך הדו"ח מזכרות ברמיזה בעיות בנתונים אך ללא תיעוד מפורט. שתי דוגמאות: (א) חסר תיעוד של שיעור הנתונים החסרים במשתנים השונים; האם נערכה השלמה של נתונים חסרים (data imputation) ואם כן, באיזו שיטה. (ב) כתובת החולים מתקבלת מקבצים מנהליים הכוללים בד"כ וריאנטים שונים של שמות רחובות וישובים, כמו גם שגיאות רבות. למשל, כיצד טופלה כתובת הכוללת מספר תא דואר? בדו"ח אין הסברים ותיעוד לגבי אופן הטיפול במשתנה זה. חוסרים וטעויות מדידה במשתנים עלולים ליצור הטיית באומדן האפקטים הבריאותיים ולגילוי אפקטים שאינם קיימים.
- ד. **ניתוחי רגישות (sensitivity analyses).** אחת הדרכים להתמודד עם מגבלות של מחקרים מסוג זה היא **להראות כי התוצאות עמידות (robust)** לשינויים בנתונים. מקובל לנסות לבדוק בעיות הקשורות בטעויות סיווג אפשריות של התחלואה והחשיפה, טעויות מדידה של משתנים מסבירים, ממצאים היכולים להיות מושפעים מתת-קבוצות ייחודיות באוכלוסייה או מהנחות בבסיס השיטות הסטטיסטיות. כאן למשל ניתן לחשוב על בדיקת רגישות התוצאות למידת הביטחון באבחנה הרפואית, לדיוק כתובת המגורים, למגורים ליד עורקי תחבורה מזהמים במיוחד, לאמידת חשיפה למזהמי קריטריון לפי תחנת ניטור קרובה למקום המגורים כמו גם לאמידת החשיפה רק על סמך קבוצת תחנות שעבדה בכל תקופת המחקר, או להכללה סימולטנית של מספר מקורות זיהום במודלים.
- ה. **דיון אפידמיולוגי בתוצאות.** ברוב המודלים מסקנות החוקרים מוצגות בתמצות רב ומצטטות בעיקרן את התוצאות הסטטיסטיות (למשל בעמ' 20, 77, 100). **חסר ניתוח של משמעות התוצאות וסבירותן** וכן הקשרן לספרות המדעית הבינלאומית והמקומית.

<sup>5</sup> אזור סטטיסטי כהגדרתו ע"י הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה כולל 3,000-5,000 תושבים ביישובים המונים מעל 10,000 תושבים [http://cbs.gov.il/reader/Milon/Milon\\_ByTerm.html?MyID=285&OnlyFinal=1](http://cbs.gov.il/reader/Milon/Milon_ByTerm.html?MyID=285&OnlyFinal=1)

## פרק ג' - הערות כלליות לדו"ח - סטטיסטיקה

### 1. חישוב משתנה תלוי ברגרסיות באמצעות שיטות אינטרפולציה:

במודלים 1 ו 3 מחושב המשתנה התלוי (היארעות או הימצאות) במודלי רגרסיה הקושרים חשיפה ותחלואה בשיטת הקרנל הכפול (DKD). בשיטה זו, יחידת הניתוח היא בנין מגורים ולא פרט. כדי לחשב את המשתנה התלוי מבצעים את הפעולות הבאות:

א. משייכים כתובת של כל חולה לנקודת ציון גיאוגרפית ולבניין המתאים (פעולה הנקראת עיגון, geo-coding).

ב. מהנתונים בסעיף א' מפיקים מפה רציפה של התחלואה באמצעות שיטת האינטרפולציה "צפיפות קרנל".

ג. באותה שיטה של סעיף ב' מפיקים גם מפה של האוכלוסייה בסיכון.

ד. לכל בנין מגורים מחשבים את היחס בין הערכים שהתקבלו בסעיף ב' ובסעיף ג' (ערך במפת התחלואה מחולק בערך במפת האוכלוסייה).

במודול 1 הופקו בצורה זו למעלה מ 30,000 אומדני היארעות סרטן עבור כל בנין מגורים באזור המחקר, על סמך 175 מקרי סרטן ריאות ו 130 מקרי סרטן NHL (לציין כי אלו המספרים איתם בוצע עיבוד הנתונים בעוד שמרשום סרטן התקבלו נתונים על 229 ו- 142 סרטנים בהתאמה), (עמ' 66 בדו"ח); במודול 3 הופקו למעלה מ 21,000 אומדני הימצאות (בכתובות כל הילדים בני 6-14 הנכללים במודול, עמ' 115) על סמך כ 600 חולי אסתמה (המספר המדויק לא צוין; הערכה לפי שיעור החולים, עמ' 116).

שיטות מיופיו כגון אלה מקובלות עבור תיאור גרפי של נתונים, אך למיטב ידיעתנו **לא מקובל להשתמש בתוצר של אינטרפולציות כמו DKD כתוצא בריאותי (משתנה תלוי) במודל רגרסיה**. החוקרים מציינים באופן מפורש את מגבלות השיטה (עמ' 21 בדו"ח). בין השאר, הם מציינים כי "התכונות הסטטיסטיות של הרגרסיה איתה עבדנו במחקר זה אינן ידועות".

הסיבה הראשונה לכך שתכונות הרגרסיה אינן ידועות היא כי אומדני ה DKD **אינם תצפיות אלא ערכים מחושבים מתוך התצפיות** (שמספרן כאמור קטן ביותר בייחוד בהשוואה למספר הערכים המחושבים), **ולכן חשופים לטעות הקשורה בתהליך החישוב**. החוקרים בצעו רגרסיה על ערכים אלה תוך התעלמות מטעות זו, ולכן **אומדני השונות של מקדמי הרגרסיה חשופים להערכת-חסר. הסיכון במצב זה הוא כי ימצא קשר מובהק בין חשיפה לתחלואה גם כאשר הוא אינו קיים (הטעות מסוג ראשון גדולה מזו הנקובה)**.

הסיבה השנייה לאי תקפות של תוצאות הרגרסיה קשורה לכך **שבתהליך האינטרפולציה נוצרו עשרות אלפי ערכים מחושבים ממספר מאות קטן של תצפיות**. כתוצאה עשויה להיווצר **התאמת יתר של המודל שגם היא קשורה באיתור אפקטים בריאותיים שאינם קיימים**. כלל לא ברור כי הערכת החוקרים כי הגדלת מספר התצפיות (עמ' 21 סעיף א.) תפתור בעיות קשות אלה, כיוון שגם אם עבור מספר שנים יהיו, נניח, 1000 מקרי סרטן, המגבלות שהזכרנו באשר ליצירת עשרות אלפי ערכים על סמך מקרים אלה ושימוש בהם כמשתנה תלוי ברגרסיה יישארו בעיני. לבסוף, תמוה כי **למרות המגבלות החמורות שהחוקרים מציינים לגבי השימוש שעשו ב DKD הם אינם נמנעים מלקבוע כי נמצאו קשרים מובהקים בין מרחק מגורים ממקורות הזיהום והתחלואה** (עמ' 8-67 ו 116 בדו"ח).

נושא נוסף שאין לגביו התייחסות הוא **התכונות ההתפלגותיות של המשתנה התלוי וההתייחסות לשאלה באיזו מידה מודל רגרסיה לינארית מתאים לאומדני ה DKD**. למשל, עבור נתונים של שיעורי היארעות נהוג להשתמש במודל פואסוני או בינומי-שלילי. אף שכאן המשתנה התלוי אינו מקבל ערכים שלמים עדיין יתכן כי התפלגות השאריות ממודל הרגרסיה אינה גאוסית וראוי להתייחס לסוגיה זו.

לבסוף, בדו"ח מופיעות מפות היארעות סטנדרטיות (SIR) עבור נתוני סרטן בכ- 140 אזורים סטטיסטיים של הלמ"ס (נספח 1-ב עמ' 25) אך **ללא ניתוח רב משתני** של נתונים אלה ("ניתוח מסורתי"). מעניין לציין כי מאמר של צוות המחקר (16), הדן באותם נתונים אשר שמשו לדו"ח, השווה את הניתוח המסורתי לניתוח המבוסס על DKD. בניתוח המסורתי לא נמצא קשר בין קרבת מגורים לתעשייה והיארעות סרטן. ראוי היה לכלול בדו"ח גם את הניתוח הזה ולו כדי להדגיש כי המסקנות מניתוח נתוני הסרטן אינן חד משמעיות.

**לסיכום, מלוא ההשלכות של שימוש בחישובי ה DKD כמשתנה תלוי בגרסיות אינו ידוע; סביר להניח כי אחת מההשלכות היא כי בשיטה זו יאותרו אפקטים בריאותיים אשר אינם קיימים.**

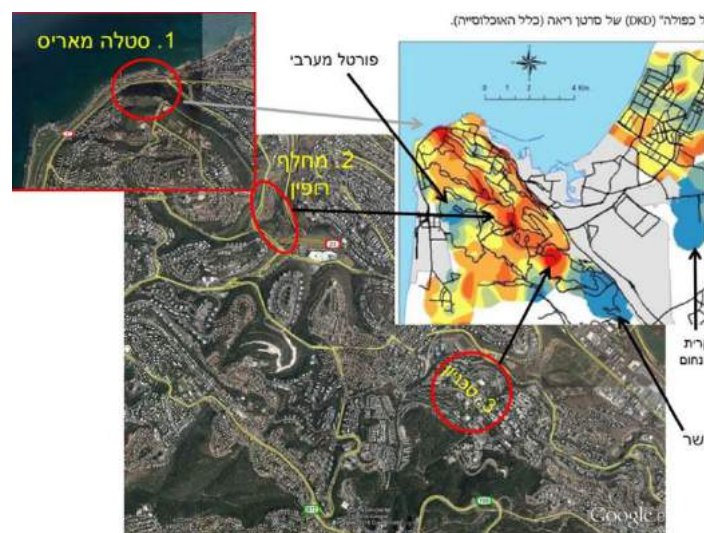
## 2. הערה לגבי מיפוי תחלואה בשיטת DKD:

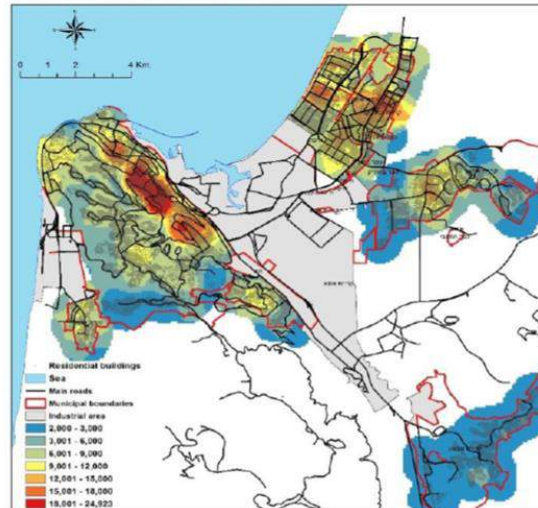
שיטת DKD מחשבת את הצפיפות ביחידת שטח במרחב של החולים במחלה נבדקת (למשל סרטן ריאה) ועבור כל מקום (בגודל השטח המוגדר) מחלקת את מספר החולים בגודל האוכלוסייה המתגוררת באותו המקום. תהליך זה של "תקנון" אמור להבליט אזורים בהם יש ריכוזים גבוהים של חולים לעומת אזורים בהם יש ריכוזים נמוכים.

אולם, במיפוי התחלואה בשיטת DKD אשר מציגים החוקרים בנספחים 1-ה עד 1-י (עמ' 28-33) מוצגים מספר ערכים קיצוניים באזורים בהם אין כלל אוכלוסייה. כך למשל בנספח 1-ה מוצגת צפיפות התחלואה של סרטן ריאה המתקוננת לגיל לעומת צפיפות האוכלוסייה הכללית (DKD). עיון במפה מראה ערכים קיצוניים גבוהים באזור סטלה מאריס (מסומן כאזור 1 במפה), במחלף רופין (אזור 2 במפה) ובקרית הטכניון (אזור 3 במפה). שניים מתוך שלושה אזורים אלו (סטלה מאריס ומחלף רופין) אינם מאוכלסים ולא צפוי להירשם בהם חולים. מספר קטן של חולים באזורים אלו עלול לגרום לשיעור מחושב גבוה, ולכן, לא ברור מה המשמעות של ערכי תחלואה גבוהים עבור האזורים האלה. בקרית הטכניון לא מתגוררים תושבים בדרך קבע (עם כתובת מגורים קבועה) ולכן לא צפוי שיהיו חולים רשומים במקום זה. מן הסתם, סטודנטים (או עובדי הטכניון) ירשמו כחולים בכתובת המגורים הקבועה שלהם ולא בקרית הטכניון. המצב המתואר עלול להופיע במהלך המיפוי עקב שימוש ב"כיפה" בגודל השטח מוגדר שזזה על המפה ובצורה זו "מחליקה" את מקרי המחלה (מונה) ואת גודל האוכלוסייה (מכנה).

בנוסף, גם במספר אזורים בהם מתקבלים ערכים נמוכים מהממוצע של תחלואה לא מתגוררים אנשים. למשל דרום מזרחית לנשר, סמוך לפורטל המערבי של מנהרות הכרמל ודרומית לקרית נחום הסמוכה למתחם התעשייה הפטרוכימית.

**ערכים חשודים של תחלואה גבוהה ונמוכה אשר מתקבלים כתוצאה משימוש אוטומטי בשיטת DKD, ללא בחינה ביקורתית של הממצאים, מעלים ספקות לגבי השיטה, התוקף והמשמעות של התוצאות המתקבלות באמצעותה.**





מאגר ארנונה

### 3. איתור מקבצים (clusters) גיאוגרפיים של תחלואה:

המחקר מנסה לאתר ריכוזים גיאוגרפיים של תחלואה ("נקודות חמות"). בדו"ח כלולות מפות מובהקות סטטיסטית של תחלואה באג"סים עבור מודול 1 (נספח 1-כ עמ' 34) ומודול 2 (נספח 2-ד עמ' 83) ומפות "חום" של תחלואה במודולים 3 (נספחים 3-ד, ה, 7-106) ו 4 (עמ' 139). במסקנותיהם קובעים החוקרים כי "קיימים מקומות באזור בהם ריכוזי התחלואה בסרטן ריאה וסרטן מסוג NHL גבוהים במיוחד" (עמ' 20), "ניתן לראות כי ישנם שלושה אזורים בהם ריכוז חולי האסתמה גבוהים במיוחד" (עמ' 99) ו"ניתן להתרשם כי המצאות מקרי אסתמה גבוהה יותר סמוך לצירים הראשיים ובסמיכות לאזורי התעשייה" (עמ' 123). קביעת המובהקות התבססה על  $Gi^*$  Getis-Ord score (ללא ציטוט המקור בדו"ח) המוטמע ב ArcGIS ולכן פשוט ליישום.

נושא זיהוי מקבצים גיאוגרפיים של תחלואה, בכלל, וסרטן, בפרט, מעסיק אפידמיולוגים כבר עשרות שנים. מצד אחד, המאמץ המחקרי בנושא נמשך בשל חשיבותו. איתור ריכוזי תחלואה עשוי לסייע בהגדרת אוכלוסיות הנמצאות בסיכון יתר לפיתוח תחלואה מסוימת, בהבנת האטיולוגיה של המחלה ובשיפור של בריאות הציבור על ידי הגברת המודעות לסיכונים בריאותיים ושימוש ברפואה מונעת. מצד שני, איתור צברי תחלואה קשה לביצוע וגם אם מבחינים בריכוזי תחלואה קיים קושי רב להוכיח כי אלה נגרמו מחשיפה סביבתית. מאמר סקירה שפורסם בשנים האחרונות (24) מצא כי מתוך 428 מחקרים שעסקו במקבצי סרטן בארה"ב בין השנים 1990-2011 רק 72 (17%) הצליחו להראות עליה בהיארעות סרטן, ומתוכם רק 3 הצליחו להראות קשר כלשהו לחשיפה סביבתית. עם זאת בשל חשיבות הנושא המרכזים לבקרת מחלות ומניעתן בארה"ב מפרסמים קיום מנחים למחקרים העוסקים בגילוי מקבצי מחלות, אשר עודכנו לאחרונה ספציפית עבור מקבצי סרטן (CDC, 2013).

ריכוזי תחלואה יכולים להיות תולדה של הבדלים באיכות המערכת הרפואית (נגישות, בדיקות סקר) ושל פערים חברתיים כלכליים. יתכן גם שאין הבדלים גיאוגרפיים בתחלואה אך המפה "נראית" עם מקבצים. לכן חשוב לבחון סטטיסטית את ההשערה האם הפיזור המרחבי הוא אכן מקרי. בשנת 2006 Kulldorff et al. (25) בחנו 9 מבחנים סטטיסטיים לאיתור מקבצי תחלואה והמליצו על המבחן הגלובלי Tango's MEET לבדיקה אם יש מקבצים באזור המחקר כולו ועל spatial scan statistic לאיתור מיקומם. עבודתו של Waller משנת 2015 (26) מדגימה את החשיבות בשימוש במספר מבחנים ושיטות כדי לתקף את הממצאים. המאמר משווה בין 5 עבודות של קבוצות מחקר שונות אשר נתחו אותם נתונים (סרטן בפלורידה, 2000-2010) בשיטות שונות.

מעבר לסוגיה של אופן חישוב המשתנים המשמשים למיפוי אשר נדון בסעיף הקודם, ניתוח המקבצים הגיאוגרפיים של תחלואה בדו"ח אינו מתייחס כלל למורכבות הנושא כפי שהיא משתקפת בספרות, או למבחינים סטטיסטיים שונים. יתר על כן, הממצאים אינם נתמכים על ידי

ניתוח תהליכי זיהום האוויר באזור המחקר ואינם מלווים באזהרה או הסתייגות באשר לתקפות הממצאים. הטיפול האפידמיולוגי והסטטיסטי בנושא זה אינו מספק במיוחד לאור הרגישות של ממצאי הדו"ח והאחריות המתחייבת לגבי משמעות הדו"ח שעיקרו אינו דיון אקדמי בשיטות מחקר, כי אם מענה לשאלות עובדתיות: האם קיים עודף תחלואה באזור חיפה, ואם כן, האם הוא קשור לזיהום אויר. האם קיימת בעיר חיפה אוכלוסייה הנמצאת בסיכון גבוה לפיתוח תחלואה מסוימת והאם יש לנקוט בפעולות מסוימות על מנת למנוע תחלואה כזאת אם קיימת. לכן ראויה זהירות רבה יותר בהיגדים לגבי ריכוזי תחלואה המתבססים על "התרשמות".

אם החוקרים מעוניינים להמשיך בחקירת מקבצי תחלואה דרוש להוסיף פרק הדין באופן מקיף בספרות בנושא תוך התייחסות למורכבותו וכן **נדרש שימוש בעקרונות ושיטות סטטיסטיות אשר נבדקו ונמצאו מתאימות לאיתור מקבצי תחלואה וזאת תוך שימוש במספר שיטות לניתוח נתונים שישלימו זו את מגבלותיה של זו וכך ניתן יהיה לבחון את עקביות הממצאים ותוקפם.**

**לסיכום, הדו"ח אינו מתייחס כלל למורכבות הנושא של איתור מקבצי תחלואה כפי שהוא משתקף בספרות המדעית, או למבחנים סטטיסטיים שונים. יתר על כן, הממצאים אינם נתמכים על ידי ניתוח תהליכי זיהום האוויר באזור המחקר ואינם מלווים באזהרה או הסתייגות באשר לתקפות הממצאים. קביעת מקבצי תחלואה בשיטות שאינן מתאימות למטרה זו עלולה לאתר ריכוזים גיאוגרפיים של מחלה שאינם קיימים.**

### סיכום:

בשל חשיבותו ורגישותו של המחקר ראוי כי החוקרים ישתמשו בשיטות סטטיסטיות אשר תכונותיהן ידועות. לדעתנו, תכנון המחקר ושיטות הניתוח במודול 1 (תחלואה מסרטן) ומודול 3 (תחלואת אסתמה בילדים) אינם עומדים בקריטריון זה וקיים חשש להטיה משמעותית באומדן הקשר בין חשיפה ותחלואה במודולים אלה. אף כי החוקרים מציינים בדו"ח כי התכונות הסטטיסטיות של מודלים המבוססים על שיעורי תחלואה המחושבים באינטרפולציה אינן ידועות הם מתעלמים לחלוטין ממגבלה זו בהציגם תוצאות במודולים אלו.

איתור מקבצים גיאוגרפיים של תחלואה הוא נושא מורכב והספרות בעשרות השנים האחרונות מדווחת על מספר זעום של מחקרים אשר הצליחו לקשור מקבצי תחלואה לזיהום סביבתי. גם בנושא זה שיטות ניתוח הנתונים בדו"ח אינן השיטות הסטטיסטיות המומלצות ובנוסף חסר ניתוח מטאורולוגי של תהליכי הזיהום אשר עשוי לתקף את התוצאות.

## פרק ד' - הערות לתת נושא 6: נתוני איכות האוויר ולשיטות הערכת החשיפה

### 1. רקע כללי:

שלושת האלמנטים המרכזיים בחקר הערכות החשיפה למזהמי אוויר הם: ריכוז המזהם בסביבה, מיקום האוכלוסייה, והמנה (Dose) שהינה כמות המזהם החדרת לגוף. החשיפה ממנה מתקבלת המנה, מבטאת את מידת האינטראקציה שבין הסביבה וגוף האדם ולכן דורשת מידע הן לגבי ריכוז המזהם במקום ובזמן נתון והן נוכחות אדם בזמן ובמקום זה.

היות והן הערכת החשיפה והן קביעת המנה תלויות בהערכת הריכוז בזמן ובמקום, הרי שמידת האמינות של שני גורמים אלה תלויה בראש ובראשונה בעיקר בהערכה נכונה של ריכוז המזהמים בסביבה (27-30). שגיאה בהערכת החשיפה למזהמי אוויר במחקרים אפידמיולוגיים עשויה לגרום טעות בהערכת הסיכון הבריאותי ולהשפיע על מידת המובהקות של המודלים הסטטיסטיים (31). הערכת החשיפה הינה, לפיכך, שלב קריטי במחקרים אפידמיולוגיים אשר לה השפעה רבה על תוצאות המחקר, איכותם ואמינותם. מכאן נובעת החשיבות הרבה של דיוק בהערכת החשיפה בכל מחקר הקושר בין זיהום אוויר להשפעות בריאותיות.

אזור מפרץ חיפה הינו מהמורכבים ביותר בישראל מבחינת התנהגות מזהמי האוויר בשל שילוב מספר גורמים, וביניהם ריבוי מקורות הפליטה ועוצמתם הגבוהה, הסמיכות של מקורות הפליטה לאוכלוסייה, הטופוגרפיה של המפרץ והמטאורולוגיה המורכבת הנגזרת מהטופוגרפיה. שילוב גורמים אלו באזור גיאוגרפי קטן יחסית מקשה מאוד על הערכה מדויקת של החשיפה. לפיכך, האתגר הראשון של כל מחקר אפידמיולוגי באזור זה הוא לתאר בצורה מדויקת את הפריסה המרחבית של מזהמי האוויר.

באופן כללי, הערכת החשיפה הנגזרת מהפריסה במרחב ובזמן של מזהמי אוויר יכולה להתבסס על מדידות, מודלים ו/או שילוב של מודלים עם מדידות. באזור מפרץ חיפה פועלות 26 תחנות ניטור המודדות באופן רציף מספר מזהמי אוויר, ומתוכן 22 תחנות כלליות, שתי תחנות תחבורתיות ושתי תחנות ניידות. ביחס לשטח האזור ולגודל האוכלוסייה, מדובר באחת מרשתות הניטור הצפופות בעולם. בנוסף לרשת זו קיים מערך משלים של בדיקות סביבתיות תקופתיות בו אחת לשבועיים נדגמים מזהמי אוויר אשר אינם מנוטרים באופן רציף. לאחר מספר סבבי מדידות בשנים 2007-8, החל מערך זה למדוד באופן סדיר באמצע שנת 2013 בארבע נקודות דיגום בחיפה. החל מהרבעון האחרון של שנת 2015 נוספו ארבע נקודות דיגום חדשות בחיפה.

**למרות צפיפותו של מערך מדידות זה ובשל מורכבות האזור, הוא לבדו אינו יכול לספק מידע מלא לגבי הפריסה המרחבית של מזהמי האוויר השונים וריכוזיהם בכל כתובת מגורים. על מנת להשלים את התמונה, יש צורך בשילוב של מודלים עם הנתונים המדוברים.**

### 2. מטרות החוקרים בפרק "ניטור איכות אוויר": (כפי שצוין בדו"ח ההתקדמות השנתי, עמ' 161)

- א. מיפוי תחנות הניטור.
- ב. הערכת רמות זיהום האוויר על פי המזהמים השונים באזור מפרץ חיפה בהשוואה לחדרה ולתל-אביב (ברמת האזור).
- ג. בחינת שינויים ברמות המזהמים השונים לאורך השנים (2003-2014) באזור מפרץ חיפה בהשוואה לאזורים חדרה ותל-אביב.
- ד. קביעת דפוסים גאוגרפיים של זיהום באזור מפרץ חיפה (על פי כל מזהם בנפרד).
- ה. בחינת מודלים שונים להערכת הזיהום מחומרים אורגניים נדיפים.

לשם כך השתמשו החוקרים בדוחות השנתיים והתקופתיים של המשרד להגנת הסביבה המבוססים על **ממוצעים יממתיים לתקופה 2003-2014 למטרות 1-4, ובנתוני הדיגומים הסביבתיים של המשרד להגנת הסביבה בשנים 2007-2014, עבור המטרה החמישית.**

בנוסף לנתונים אלו, השתמשו החוקרים **בשני מקורות מידע משלימים** לצורך הערכת החשיפה למזהמי אוויר: **מרחק מכביש ראשי ומרחק ממקורות פליטה.** משתנים אלו מופיעים כמשתנים מסבירים (לינארי ו/או ריבועי) במודלים הסטטיסטיים השונים.

### 3. **פרק התוצאות בדו"ח בוחן את:** (ס' 3.2 עמ' 163)

א. השינויים ברמת זיהום האוויר באזור מפרץ חיפה לאורך השנים.

ב. השינויים ברמת זיהום האוויר בין השנים (2003-2014) באזור מפרץ חיפה, בהשוואה לאזורים שרון-כרמל וגוש דן.

ג. מיפוי הזיהום באזור מפרץ חיפה על פי ממוצעים שנתיים של תחנות הניטור הקיימות.

ד. פרק קצר אחרון שתכליתו הנמקה לאי עמידה, בשלב זה, ביעד השני שהינו "הערכת זיהום אוויר של תרכובות אורגניות נדיפות וחצי נדיפות ובניית מפות זיהום אוויר למזהמים אלו באזור חיפה" זאת בשל העדר נתונים, לטענת החוקרים.

### 4. **מסקנת החוקרים:** (ס' 3.3 עמ' 166)

המסקנה העיקרית אליה מגיעים החוקרים היא כי: "אין שינוי מהותי ברמות זיהום האוויר הממוצעות השנתיות באזור חיפה לתקופה 2003-2014", תוך ציון האבחון של מגמת ירידה מתונה בריכוז תחמוצות החנקן, החנקן הדו-חמצני והגופרית הדו-חמצנית.

### 5. **תגובת הוועדה המדעית:**

**אנו סבורים כי סוג הנתונים והשיטות בהן עשו החוקרים שימוש לוקים בחסר וגורמים לבעיה מהותית בהערכת החשיפה במחקר זה.** שיטות אלו יכולות לענות באופן חלקי בלבד על המטרות 1 ו- 2 (ס' 1 עמ' 161) שהציבו החוקרים כאשר לבחינת השינויים לאורך זמן בריכוזי המזהמים והשוואה בין אזורים שונים (חיפה-חדרה-תל אביב). אולם, נתונים ושיטות אלו אינם יכולים לשמש בסיס להבחנה בהבדלים הפנים-עירוניים בריכוזי המזהמים. לדעתנו, הממצאים אינם משקפים את מצב איכות האוויר במידה אשר תאפשר להבחין בין אזורים בעלי זיהום גבוה לבין אזורים בעלי זיהום נמוך בתוך אזור מפרץ חיפה. **בהקשר זה נדגיש כי בולט העדרו של מומחה בתחום איכות האוויר בכלל והערכת חשיפה בפרט בצוות המחקר.**

להלן פירוט הערותינו לגבי דו"ח החוקרים תוך ציון הפתרונות הנדרשים למתן תמונה מהימנה ומשקפת יותר של הערכת איכות האוויר באזור מפרץ חיפה:

### 6. **שימוש בממוצעים שנתיים לאפיון איכות האוויר באזור חיפה:**

למרות ריבוי המחקרים האפידמיולוגיים העוסקים בהשפעות חשיפה לפרקי זמן ארוכים (חשיפה כרונית), לא קיימת עדיין תמימות דעים מוחלטת בדבר השפעות החשיפה לשכיחות גבוהה של ערכים קיצוניים קצרי משך. ככל שתקופת המיצוע גדלה, קטנה השונות, וכתוצאה נוצר "ריסון" (Smoothing) בערכי הקצה של סדרת הזמן. מכאן שחשוב להפיק סדרות זמן של ריכוזי המזהמים השונים בהפרדה עיתית עדינה יותר תוך ציון ערכי הקצה (אחוזונים מערכי סף) ושכיחותם. במחקרים אפידמיולוגיים מקובל לבדוק את התפלגות הערכים באחוזון ה- 90 כדי להעריך את האירועים הקיצוניים ולהימנע מהשפעתם של ערכים מקריים בעלי שגיאת מדידה. סדרות הזמן של ממוצעים שנתיים, אותם מציגים החוקרים, אכן מציגות מגמת ירידה בריכוזי רוב המזהמים שנבדקו, אך נשאלת השאלה באשר למצב איכות האוויר כמשתקף עבור סדרות זמן בהפרדה עיתית עדינה יותר. סדרות מסוג זה מאפשרות לדעת, למשל האם חיפה מאופיינת בשכיחות גבוהה של אירועים קצרים וחריגים בהשוואה לחדרה ותל-אביב. לשם כך, יש להפיק סדרות זמן למקטעי זמן קצרים יותר (30 דקות ו/או יממה) למזהמים אלו, על בסיס הנתונים החצי שעתיים אשר נמדדים בתחנות על הכרמל ובמפרץ ולהשוותם לסדרות זמן דומות בחדרה ובתל-אביב, על ידי

השוואת אחוזונים או שכיחות ערכי קצה. **התייחסות זו לערכי הקיצון ולתקופות זמן הקצרות משנה נעדרת כליל מדו"ח השנה הראשונה אשר הציגו החוקרים.**

הערה זו חשובה בפרט בפרק העוסק במדדי גדילה של ילודים. במודול זה העריכו החוקרים את השפעת מזהמי האוויר על ידי חישוב המרחק לחמישה אזורי תעשייה, מרחק מכבישים ראשיים והריכוז הממוצע השנתי של מזהמי אוויר (תחמוצות חנקן, גופרית דו חמצנית וחלקיקים נשימים עדינים) בשנת 2014 (נספח 2-ה-1). עבור ילודים, קיימת חשיבות רבה אף יותר בדיוק בהערכה החשיפה לתקופת הזמן הרלוונטית, מאחר ומשך היריון הוא כתשעה חודשים ותקופת ההיריון אינה חופפת לשנה קלנדרית. יתרה מכך, מחקרים מראים כי תזמון החשיפה על פי טרימסטרים של היריון משפיעה על הגדילה וההתפתחות של מדדי העובר (משקל, היקף ראש ואורך), כאשר הטרימסטר השני (32) ו/או האחרון נחשבים המשמעותיים ביותר מבחינת מדדי גדילה בלידה (33).

לפיכך, השימוש בנתוני הממוצעים השנתיים של מזהמי האוויר במודול מצב בריאותם של תינוקות הינו גס ואינו מתאים לשאלת המחקר. על מנת לדייק בהערכת החשיפה, על החוקרים לחשב את החשיפה בתקופת הזמן הרלוונטית עבור כל ילוד, כלומר ממוצע זיהום האוויר בכתובת המגורים במהלך ההיריון ובחלוקה לפי טרימסטרים.

## **7. ניכוי עונתיות (Deseasonality) של סדרות הזמן לניתוח נכון של המגמות:**

לתנאים האטמוספריים השפעה רבה על קביעת שדה הריכוזים, אם על ידי יצירת תנאים הגורמים לבניית ריכוזים גבוהים/נמוכים של מזהמי אוויר או על ידי הסעת מזהמים מרחוק (למשל סופות אבק). שכיחות שונה של תנאים אטמוספריים אלו בשנה נתונה תגרום לשינוי בריכוז לעומת הריכוזים הממוצעים הרב-שנתיים של המזהמים. על כן, **על מנת לבחון האם יש שינוי בפליטות מזהמי האוויר באזור מסוים (למשל חיפה, חדרה ותל-אביב) יש צורך, לנכות את העונתיות מסדרות הזמן וזאת על מנת לנטרל השפעות מטאורולוגיות שונות אשר גורמות לריכוזים גבוהים או נמוכים בשנים מסוימות ואינן קשורות בהכרח לשינויים ברמת הפליטות.** קיימות תוכנות ייעודיות המושתתות על מודלים אי-פרמטריים או פרמטריים לניכוי העונתיות בצורה מיטבית עבור סדרות זמן של מזהמי אוויר, כגון Seasonal Adjustment בפרוצדורת X-13 של SAS.

## **8. שימוש בשיטת אינטרפולציה שאינה מתאימה לאזור המחקר:**

על מנת לייצג את פריסת המזהמים במרחב חיפה, עושים החוקרים שימוש בשיטת **האינטרפולציה** (IDW: Inverse Distance Weighted). בשיטה זו מחושב ריכוז המזהם בכל נקודה במרחב על ידי **ממוצע משוקלל של כל תחנות הניטור בסביבה, כאשר לתחנות קרובות ניתן משקל גבוה יותר ביחס הופכי למרחק.**

ישנן שלוש בעיות עם שיטת האינטרפולציה והיישום שלה במחקר הנוכחי:

### **א. השיטה מתבססת על נתוני תחנות הניטור בלבד ואינה לוקחת בחשבון את**

**מקורות הפליטה הקיימים בעיר** (כגון תעשייה, תחבורה), תנאים מטאורולוגיים ואת הטופוגרפיה של העיר.

בסביבה העירונית קיימת שונות מרחבית גדולה בריכוזי המזהמים הנובעת ממספר גורמים והם: מספרם הרב של מקורות הפליטה (תחבורה, מסחר, תעשייה ועוד), הדעיכה המהירה עם המרחק ממקור הזיהום, מורכבות פני השטח (נוכחות בניינים, שימושי קרקע שונים – אזורים צפופי מבנים לעומת פארקים פתוחים) וכו'. כל אינטרפולציה באשר היא, המסתמכת על נתוני תחנות הניטור בלבד, מוגבלת ביציגותה המרחבית, ובעיקר כאשר היא מבוססת על מספר קטן של תחנות ניטור ביחס לשונות מרחבית הגדולה במקורות הפליטה ובטופוגרפיה מגוונת באזור המחקר, כיוון שאין ביכולתה לייצג תתי אזוריים בעלי צביון סביבתי שונה (Micro-Environments).

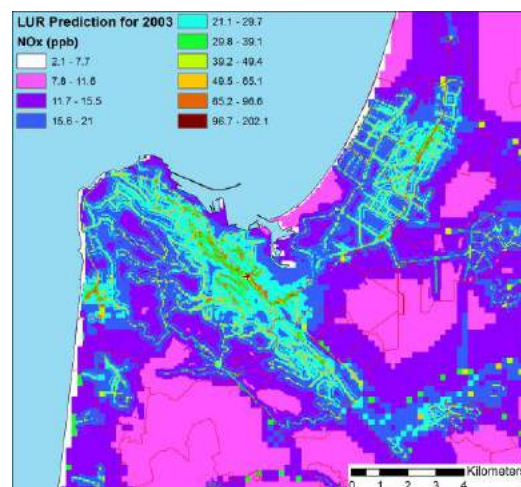
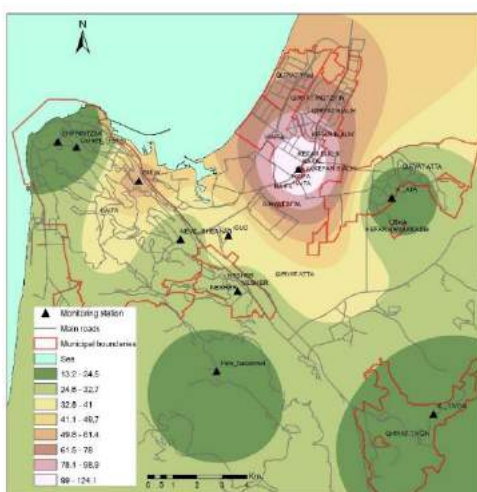
משום כך, **מחקרים עדכניים העוסקים בהערכת החשיפה למזהמי אוויר נוקטים גישה "היברידית" המשלבת בין נתונים מדודים בתחנות ניטור לבין תוצרים של**

**מודלים לפיזור והסעת מזהמים** (נתונים מחושבים) או מודלים סטטיסטיים המבוססים על משתנים מסבירים מרחביים (34-39).

היתרון במודלים לפיזור מזהמים הוא ביכולתם לאמוד את שונות הריכוזים כתלות בזמן ובמקום תוך התחשבות בזרימת הרוחות, אולם חסרונם הוא בכך שהם מבוססים על הדמיה של מספר מוגבל של מנגנונים המתקיימים באטמוספירה ולכן פשטניים במידה זו או אחרת, כך שחלקם הגדול אינם מתאימים לתנאי שטח מורכבים כפי שקיימים באזור מפרץ חיפה (ובעיקר נוכחות הר הכרמל ועקמומיות קו החוף אשר גורמים להפרעות בזרימת הרוח). המודלים הסטטיסטיים לעומת זאת בנויים בדרך כלל ממשוואות רגרסיה או ניתוח שונות (ANOVA) לחקר התלות שבין ריכוזי המזהמים הנמדדים בסביבה (המשתנה התלוי) לבין גורמים שונים (המשתנים הבלתי תלויים).

השיטה המקובלת במחקר בתחום החשיפה אשר התפתחה מאוד בשנים האחרונות היא שיטה בה עושים שימוש במודלים סטטיסטיים מבוססי מ"ג (מערכות מידע גיאוגרפיות – GIS) מסוג Land Use Regression Models (LUR). מודלים סטטיסטיים אלו (ליניארים או לא ליניארים) מבוססים על מדידות מזהמי אוויר במספר רב של נקודות מדידה באזור המחקר (משתנה מוסבר) ואפיון התנאים הפיזיים סביב כל נקודת מדידה (משתנים מסבירים) – דוגמת מרחק ממקורות פליטה, צפיפות אוכלוסייה, עומסי תחבורה, שימושי קרקע, ועוד. היתרונות הבולטים של מודלים אלו הם הרזולוציה המרחבית הגבוהה בה הם מסוגלים לחזות את הריכוזים (עשרות מטרים), עלותם הנמוכה וקלות הפיתוח אשר אינה דורשת הרצת מודלים מטאורולוגיים לפיזור מזהמים. חסרונם העיקרי הוא בכך שהם אינם מתחשבים בשינויים הדינמיים של הרוח באזור המחקר מחד ותלויים בזמינות של מדידות של הריכוזים בסביבה מאידך (אם כי יש דרכים לפתור את המגבלה האחרונה).

האיור למטה ממחיש את ההבדל ברמת הפירוט אליה ניתן להגיע עם אינטרפולציה מרחבית של תחנות הניטור כפי שבחרו החוקרים להשתמש במחקר (משמאל) לעומת תוצר של מודל מסוג LUR (מימין) (40). שתי המפות הן עבור ערכים ממוצעים שנתיים של תחמוצות חנקן בשנת 2003, אם כי היחידות של הריכוזים שונות (מק"ג/מ"ק באינטרפולציה לעומת חל"ב במודל LUR). במפת ה-IDW של החוקרים לא ניתן להבחין כלל בקיומם של כבישים ומקורות פליטה תחבורתיים, שהם מקור פליטה משמעותי מאוד למזהם זה ואף לא במקורות הפליטה התעשייתיים או בתחנת הכוח. לעומת זאת ניתן להסיק מהמפה שהמוקד של מזהם זה במפרץ חיפה הוא אזור מחלף אתא, בו נמצאת תחנת הניטור התחבורתית קק"ל ואילו הריכוזים הנמוכים ביותר הם סביב תחנות הניטור הכלליות. מן הסתם מקור הזיהום בחיפה אינו בתחנת הניטור קק"ל. **מפה זו אינה משקפת, לפיכך, את הריכוזים של מזהמי האוויר באזור המחקר.**



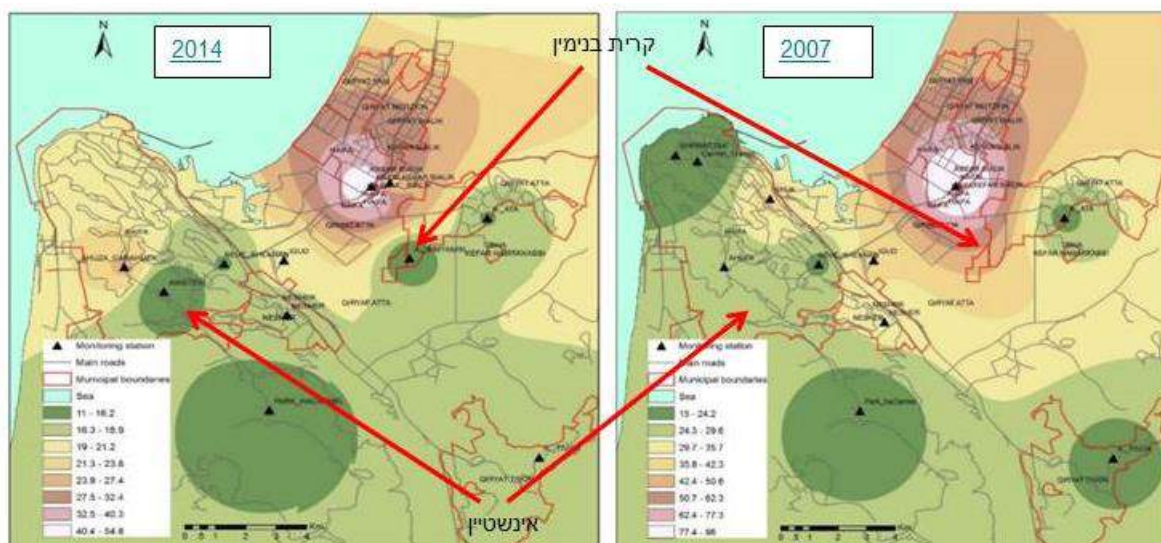
**ב. רגישות רבה לזמינות הנתונים של תחנות הניטור -** תוצאת אינטרפולציה IDW בה משתמשים החוקרים תלויה בזמינות הנתונים של תחנות הניטור. כך למשל במפות ריכוזי תחמוצות החנקן אשר מוצגות בנספחים 6-ח', 6-ט', 6-י' עבור השנים 2003, 2007 ו-2014 (עמ' 172-177) משתנות התחנות עליהן מתבססת המפה של כל שנה. במפות של שנת 2003 ו-2007 מופיעות תחנות הניטור שפרינצק וכרמל צרפתי, אולם במפה של שנת 2014 הן אינן נכללות, ומאידך נוספת תחנת איינשטיין אשר לא נכללה במפות השנים הקודמות. כתוצאה מכך **משתנות מפות החשיפה משנה לשנה, אולם לא בשל שינוי אמיתי בריכוזים אליהם נחשפה האוכלוסייה אלא בשל זמינות נתוני תחנות הניטור ושיטת האינטרפולציה.**

החוקרים מציינים בדו"ח (ס' 3.2.1, עמ' 163) "ניתן לציין, שלחשוב 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". מתוך ניסוח זה לא ברור האם הוצאו התחנות גם מחישוב מפות החשיפה. העדרה של תחנת הניטור התחבורתית עצמאות מהמפה של שנת 2014 (נספח 6-ט') מצביע על כך שהן הוצאו מחישוב המפות, אולם, כאמור, החוקרים אינם מציינים זאת במפורש.

**הוצאה של תחנות ניטור מהאינטרפולציה מחלישה את יכולת החיזוי ואת דיוק הערכת החשיפה במחקר,** ולכן לא ברור הרציונל העומד מאחורי החלטת החוקרים. הקריטריון היחיד המצדיק הוצאה של תחנת ניטור מחישוב האינטרפולציה הוא כאשר התחנה מדדה פחות מ-75% מהזמן במהלך שנה נתונה – ולא במצטבר על כלל התקופה או כאשר התחנה מייצגת תנאים אשר אינם אופייניים לכלל האזור בו היא נמצאת (כפי שיוסבר בהמשך לגבי תחנות תחבורתיות).

**ג. חוסר רציפות בזמן -** כפועל יוצא לרגישות שיטת האינטרפולציה לנתונים חסרים של תחנות ניטור בשנה מסוימת לעומת השנה שלפניה או אחריה, **במקרים בהם הפסיקה או התחילה תחנת ניטור לפעול בשנה מסוימת, הערכת החשיפה באמצעות שיטה זו עשויה לגרום לשינוי פתאומי בהערכת החשיפה בקרבת התחנה.** דוגמה לכך אפשר לראות במפות החשיפה אשר מציגים החוקרים עבור תחמוצות חנקן בשנים 2007 לעומת 2014 (נספחים 6-ח', 6-ט') אשר מוצגות למטה. במפה של שנת 2007 לא נכללות תחנות הניטור קריית בנימין ואיינשטיין. במפה של שנת 2014 נוספו תחנות אלו ו"שינוי" את הריכוזים החזויים בסביבתן.

אין סיבה להניח שהצבתה של תחנת ניטור חדשה במקום כלשהו תשנה את הריכוזים אליהם נחשפת האוכלוסייה בפועל ("בעולם האמיתי"), אולם בניתוח החשיפה באמצעות שיטת IDW זוהי התוצאה המתקבלת. מכאן ברור כי על החוקרים היה לעשות שימוש באותו מקבץ תחנות שכן אומדני החשיפה בשנים שונות אינם ברי השוואה.



**הסתמכות המחקר על מפות חשיפה אשר חושבו באמצעות אינטרפולציית IDW עבור המזהמים השונים גורמת להערכת חשיפה שגויה ומעקרת, למעשה, את יכולת החוקרים למצוא קשרים אפשריים בין חשיפה למזהמי אוויר לבין השפעות בריאותיות.**

### 9. שימוש לקוי בנתוני תחנות הניטור:

התחנות בהן בחרו החוקרים להשתמש עבור מיפוי ריכוזי תחמוצות החנקן (נספח 6-ט') וחלקיקים נשימים עדינים (נספח 6-ח') הן תחנות כלליות ותחנות תחבורתיות. כפי שניתן לראות מהמפות, הערכים המרביים של תחמוצות חנקן באזור חיפה אשר חזה שיטת האינטרפולציה מתקבלים בסמוך למחלף אתא. הסיבה לכך הינה, קרוב לוודאי, השימוש בתחנה התחבורתית קק"ל בה נמדדים ריכוזים גבוהים של תחמוצות חנקן בשל היותה תחנה תחבורתית הסמוכה לפליטות מכלי רכב. למשל בשנת 2003 הערך הממוצע בתחנת קק"ל היה 124 מק"ג/מ"ק, לעומת ערכים של 13-60 מק"ג/מ"ק בתחנות הכלליות באותו אזור.

לעומת תחנות כלליות אשר מטרתן היא למדוד את הריכוזים בסביבה אליהם נחשפת האוכלוסייה, תחנות תחבורתיות על פי הגדרתן מיועדות לניטור מזהמי אוויר שמקורם מתחבורה, וממוקמות לפיכך בסמוך לעורקי תנועה ראשיים<sup>6</sup>. מאחר ותחנות אלו ממוקמות בצדי הכבישים, הריכוזים הנמדדים בהן משקפים תנאים של "שפת כביש" בלבד ואינם מהווים אומדן לריכוזי המזהמים במרחקים גדולים מהכביש. טווח ההשפעה של כבישים המוערך בספרות המדעית מגיע למרחקים של עשרות מטרים ועד למאות בודדות של מטרים בסמוך לכבישים בעלי נפחי תנועה כבדים (41). לעומת זאת במפות החשיפה אשר חישוב החוקרים בשיטת IDW ניתן להבחין שהשפעת תחנת הניטור קק"ל מגיעה למרחקים של מספר קילומטרים.

**שילובן של תחנות הניטור התחבורתיות בחישוב מפות החשיפה גורם לפיכך להטיה בהערכת החשיפה על ידי עיוות המפות, ולהערכת יתר עבור האוכלוסייה המתגוררת באזור צומת אתא. יתרה מכך, שימוש שגוי זה בנתוני תחנות הניטור התחבורתיות מעיד על חוסר הבנה מצד החוקרים לגבי ההבדלים המהותיים בין סוגים שונים של תחנות ניטור וכן לגבי השונות הקיימת בפריסה המרחבית של מזהמי אוויר באזור עירוני.**

### 10. שימוש במקדם המרה קבוע לביטוי ריכוז PM<sub>2.5</sub> באמצעות מדידות קיימות של PM<sub>10</sub>:

קיימות מעט תחנות ניטור באזור חיפה המודדות ריכוז חלקיקים בפרקציה העדינה של PM<sub>2.5</sub>. על מנת לאפשר ייצוג מרחבי של חלקיקים אלה, נהוג לעשות שימוש במקדם המרה לביטוי ריכוזי PM<sub>2.5</sub> באמצעות מדידות קיימות של ריכוזי PM<sub>10</sub>. במקרה זה, החוקרים בחרו לעשות שימוש במקדם המרה **קבוע ואחיד** של 0.45 על אף שהם מודעים למגבלה של שימוש במקדם המרה קבוע (עמ' 166). בכך למעשה הם אינם מייחסים משקל לשינויים ביחס ההמרה על פי מקורות החלקיקים, שכן ידוע כי מקדם ההמרה תלוי בגורמים רבים ובעיקר עונתיות, מקורות גושי האוויר המכילים את האירוסולים הללו, קירבה לצירי תנועה, שולי העיר לעומת המרכז האורבני ועוד (42, 43).

שימוש במקדם המרה קבוע מבטל למעשה את השונות הטבעית הבין-שנתית הקיימת בריכוזי PM<sub>2.5</sub> בשל שכיחות שונה של סופות אבק. ביטוי לשונות העונתית הינה כי בקיץ, רוב הזמן הרוח מסיעה חלקיקים אנתרופוגניים מאירופה, להם מקטע גרגר עדין, ועל כן, מקדם המרה זה גדול ועומד על 0.5 בעוד שביתר העונות, בשל השכיחות הגבוהה יחסית של הסעת אבק מדברי, תרומת המקטע הגס גדולה יותר ומקדם ההמרה האופייני הוא 0.25 (44-46). כמו כן, ישנה שונות במרחב במקדם ההמרה (כלומר בין תחנה לתחנה) בשל תרומה שונה יחסית של מקורות שונים. כך למשל, תחנה הממוקמת במרכז העיר תהיה מושפעת יותר מפליטות מתחבורה ולכן מקדם ההמרה עבורה יהיה גבוה יותר לעומת תחנה בפרברים או בסמוך לשטח חקלאי.

<sup>6</sup> מתוך: הנחיות הממונה, <http://www.svivaatqm.net>

שימוש במקדם המרה אחיד משמעותו למעשה שימוש מעורב של ריכוזי  $PM_{10}$  (מוכפל בפקטור קבוע) עבור חלק מהתחנות וערכים מדודים של  $PM_{2.5}$  עבור היתר. דבר זה, יניב בהכרח ביטוי שגוי של ריכוז החלקיקים במקטעים השונים במרחב אזור חיפה ומכאן לערכי חשיפה שגויים.

### 11. העדר בקרה מספקת למודל החשיפה:

החוקרים מציינים בדו"ח כי השוו את הביצועים של ארבע שיטות אינטרפולציה מרחבית (IDW, Kriging, Empirical Bayesian kriging, kernel smoothing, נספח 6-כ'). להלן מספר הערות לגבי בחירת שיטת האינטרפולציה.

א. שיטות אינטרפולציה אלו מחייבות קביעה של מספר פרמטרים על מנת ליישמן, כאשר לכל שיטה פרמטרים שונים. למשל בשיטת IDW יש צורך להגדיר את החזקה של המרחק וכן את רדיוס ההשפעה של כל תחנה. בשיטת kriging יש צורך לקבוע פרמטרים אחרים (למשל nugget, variogram bins, variogram range, ועוד). החוקרים אינם מפרטים אילו פרמטרים החזו בכל שיטה, האם למשל החזו ברירות המחדל של תכנת ArcGIS? האם נבדקו הרגישויות של כל שיטה לפרמטרים השונים? **לפרמטרים אלו השפעה רבה על תוצאות האינטרפולציה ולכן גם על הערכת החשיפה.**

ב. בחירת שיטת האינטרפולציה המתאימה ביותר נעשתה על פי מדד של שגיאה ממוצעת של ריכוזי המזהמים – Mean Error – בלבד. הערכה זו לביצועים של השיטות השונות הינה חלקית ביותר מכיוון שהיא בוחנת מדד אחד בלבד (שגיאה ממוצעת) ומתעלמת ממספר רב של מדדים אפשריים, כגון שגיאה/הטיה מוחלטת ממוצעת (absolute mean bias), ריבוע שורש השגיאה הממוצעת (root mean square error) ועוד. יתכן מאוד כי על פי מדד שונה לשיטת אינטרפולציה אחרת יש יתרון על פני IDW.

ג. גם אם בחרו החוקרים להסתמך רק על מדד השגיאה הממוצעת, הרי שמדד זה נתן ביצועים שונים לכל שיטת אינטרפולציה בבחינה של מזהמים שונים. עבור תחמוצות חנקן, מתוך הטבלה בנספח 6-כ' (עמ' 179) עולה כי לשיטת Empirical Bayesian Kriging שגיאה קטנה יותר לעומת IDW. כמו כן עבור גופרית דו-חמצנית וחלקיקים נשימים עדינים הייתה השגיאה הממוצעת קטנה יותר בשיטת kriging לעומת IDW.

ד. החוקרים לא ביצעו אימות צולב (cross validation) לתחזית האינטרפולציה. שיטה מקובלת לאימות צולב היא Leave-One-Out cross validation, שיטה בה מוציאים תחנת ניטור אחת, מחשבים את האינטרפולציה המרחבית (IDW למשל) ומשווים בין הערך המדוד בתחנה לתחזית המודל ללא התחנה. **הצלחת המודל בשיטה זו היא מדד אמין יותר ליכולת החיזוי המרחבי של השיטה, לעומת יכולת חיזוי כללית הנמדדת במדדים של שגיאה ממוצעת.**

**נראה כי הבחירה בשיטת IDW אינה מבוססת על בחינה מדוקדקת של רמת הביצועים של כל שיטה עם כל האפשרויות הגלומות בה, תוך התחשבות במגוון אומדנים לביצועי השיטות השונות וביקורת עצמית לגבי השיטה אשר נבחרה.**

### 12. העדר התייחסות למזהמים המסוכנים לבריאות והרלוונטיים לאופי התעשייה באזור מפרץ חיפה:

קיימת בעיה מובנית ותפיסתית בגישת החוקרים לגבי מזהמים הרלוונטיים לאופי התעשייה הכימית והפטרו-כימית המאפיינת את אזור המפרץ. **אין להעלות על הדעת סקר אפידמיולוגי אשר אחד מיעדיו החשובים הוא "תיאור הקשר בין תחלואה למצב הסביבתי בחיפה תוך עיקוב לשינויים אלה על פני 5 שנים" אשר לא יכלול קבוצת מזהמים מסוכנת זו.** הוועדה מכירה בכך שקיים מחסור במידע כמותי לגבי הריכוזים בסביבה של חומרים אלו. המידע הזמין למחקרים אפידמיולוגיים הינו מארבע תחנות ניטור רציפות המודדות BTEX (בנזן, טולואן, אתיל-בנזן וקסילן) וכן דיגומים סביבתיים מארבע (ולאחרונה שמונה) נקודות באזור.

מקור מידע נוסף הזמין לחוקרים הוא מרשם הפליטות לסביבה – מפל"ס. מקור מידע זה מכיל פירוט לגבי הכמויות הנפלטות של מספר גדול של מזהמי אוויר ממקורות הפליטה העיקריים מהתעשייה בכלל והתעשייה הפטרוכימית במפרץ בפרט. החוקרים מציינים כי בדקו מאגר נתונים של זה בשנים 2012-2013 אך מצאו אותו "כבלתי מספק מאחר והוא איננו מאפיין את החשיפה של אוכלוסיית המחקר לזיהום מתרכבות אורגניות נדיפות במקומות השונים באזור". (סעיף 3.2.4 עמ' 165). אמנם החוקרים צודקים בכך שפליטות המזהמים דילול ומהילה באטמוספירה וכן לריכוזים בסביבה (מכיוון שלאחר הפליטה עוברים המזהמים דילול ומהילה באטמוספירה וכן מגיבים עם חומרים אחרים ליצירת מזהמים שניוניים), אולם ניתן עדיין להשתמש במידע על הפליטות כסמן לסיכון לתחלואה באזור, למשל על ידי חישוב סך הפליטות של מזהמים שונים ליחידת שטח או שקלול כמות הפליטה בחישוב המרחק ממקורות הפליטה. למעשה, החוקרים מניחים קשר בין הפליטות לחשיפת האוכלוסייה כאשר הם משתמשים במרחק מכבישים ראשיים וממקורות פליטה עיקריים במחקר הנוכחי. בנוסף, החוקרים אינם מציינים בדו"ח מקור מידע נוסף אשר עומד לרשותם והוא מצאי פליטות מזהמי האוויר של המשרד להגנת הסביבה, אשר מעבר לנתוני המפל"ס כולל גם מקורות פליטה נוספים ובעיקר פליטה מכלי רכב עבור כל קטע כביש באזור. מחקרים אפידמיולוגיים בעולם עושים שימוש במידע מסוג זה (47). גם אם יחליטו החוקרים לא להשתמש במקורות מידע אלו (מפל"ס ומצאי פליטות) לצורך הערכת החשיפה של האוכלוסייה לתרכובות אורגניות נדיפות, ניתן לעשות בהם שימוש על מנת לבצע השוואה בין תרומת מקורות פליטה שונים (תחבורה, תעשייה, שימושים ביתיים ועוד) בכל אחד מאזורי המחקר (חיפה, תל אביב וחדרה), ואף לזהות את מקורות הפליטה המשמעותיים בהם ראוי להתמקד בשלבים הבאים של המחקר (למשל תרומת התעשייה לעומת התחבורה באזור חיפה).

**הוועדה סבורה כי על החוקרים היה, בראש וראשונה, לבחון את כלל הנתונים הקיימים ולנתחם על מנת לאפשר מתן תשובה לשאלות מפתח יסודיות כגון:** האם קיימות מגמות כלשהן בריכוזי התרכובות האורגניות הנדיפות בסביבה? האם הריכוזים של המזהמים האורגניים הנמדדים בחיפה גבוהים יותר ביחס לתחנות ניטור אחרות וביחס לאתרי דיגומים סביבתיים אחרים בישראל בהם נמדדים מזהמים אלו? מהם מקורות הפליטה של התרכובות האורגניות במפרץ חיפה? מה התרומה של כל אחד מהסקטורים לפליטות תרכובות אלה? לאחר מאמץ מחקרי זה לקבלת תובנות עקרוניות בסוגיה חשובה זו, אנו סבורים כי יש לפתח הערכת החשיפה עבור כלל התרכובות האורגניות ו/או עבור תרכובות נבחרות באזור מפרץ חיפה. הערכת החשיפה יכולה להסתמך על המידע הקיים (ניטור רציף, דיגום, נתוני פליטות מהמפל"ס וממצאי הפליטות) תוך השלמה של מדידות נוספות באמצעים זולים יחסית (דוגמת דיגום פאסיבי – passive sampling), כפי שמקובל במחקרים בתחום זה בעולם (48, 49). ברור לוועדה כי הערכת חשיפה מדויקת לתרכובות אורגניות נדיפות עבור אזור מפרץ חיפה היא אתגר לא פשוט, ובפרט שחזור החשיפה בשנים עברו על מנת לקשור חשיפה בעבר עם תחלואה בהווה (במקרה של סוגי סרטן עם תקופת חביון ארוכה). יחד עם זאת **ללא מידע זה יהיו מסקנות המחקר לוקות בחסר ועלולות להוביל לפירוש מוטעה של התוצאות.**

### 13. מידע חלקי לגבי נתוני כבישים:

החוקרים מציינים שהשתמשו במרחק מכביש ראשי כאחד המשתנים המסבירים במודלים הסטטיסטיים (מודול סרטן ריאה ו-NHL, מדדי גדילה של ילדים, אסתמה בקרב ילדים, אסתמה בקרב מלש"בים). יחד עם זאת החוקרים אינם מפרטים על איזה בסיס נתונים של רשת כבישים נעשה החישוב (ישנם מספר מקורות מידע לגבי רשת הכבישים בישראל), כיצד הוגדר "כביש ראשי" – אילו כבישים נכללו בחישוב ואילו לא, מדוע לא נבחנו משתנים נוספים לגבי רשת הכבישים, כגון סך אורך הכבישים ברדיוסים שונים, סך הכבישים המקומיים ברדיוסים שונים (כבישים שכונתיים), ועוד.

### 14. התעלמות ממקורות פליטה משמעותיים במפרץ חיפה:

בתור אחד המשתנים המסבירים במודלים הסטטיסטיים, חישוב החוקרים את המרחק מחמישה מקורות פליטה במפרץ. המקורות הם (על פי מספור החוקרים בטבלה 1 עמ' 62 ואזור בעמוד 63): 1. מכלי אחסון דלק קטנים 2. תחנת הכוח של חברת החשמל 3. שדה התעופה 4. מכלי אחסון

דלק גדולים 5. מתחם התעשייה הפטרוכימית (מתחם בז"ן). החוקרים אינם מציינים על פי אילו קריטריונים נבחרו מקורות אלו ולא אחרים. למשל, לא ברור מדוע נכלל שדה התעופה (אשר אינו מקור זיהום משמעותי במפרץ) ומאידך **מדוע לא נכללו נמל חיפה, מפעל המלט נשר** (אשר היה אחראי לפליטות משמעותיות בשנים קודמות), מכלי אחסון הדלק באלרואי או תחנות תדלוק כלי הרכב הפזורות ברחבי העיר? יתרה מכך, לא ברור מדוע לא נעשה שימוש בנתוני המפל"ס, בסיס נתונים הזמין לציבור ובו מידע על פליטות של עשרות מזהמי אוויר מכל מפעל. ראוי היה שהחוקרים יתבססו על מקור מידע זה (או כל מקור נתונים רלוונטי אחר) בבחירה והגדרה של מקורות הפליטה המשמעותיים באזור.

**מאחר וחלק משמעותי במחקר זה קשור לחשיפה בעבר של האוכלוסייה, ניתן היה לצפות שהחוקרים יעשו מאמץ לזהות גם את מקורות הפליטה הגדולים אשר פעלו באזור בשנים קודמות והפסיקו לפלוט. בחירה זו של מקורות הפליטה מעלה ספקות באשר למידת ההיכרות של החוקרים עם מקורות הפליטה באזור המחקר, ובכל מקרה גורמת להערכת חשיפה שגויה.**

### 15. הערכת חשיפה תוך התייחסות לתקופת חביון:

על מנת לקשור בין חשיפה כרונית למזהמי אוויר לבין תחלואה, הניחו החוקרים תקופות חביון של עשר שנים, שלוש שנים ושנה במודולים השונים. בהתאם לכך השתמשו החוקרים בריכוזים ממוצעים שנתיים של שנת 2003 (עבור סרטן), שנת 2014 (עבור אסתמה אצל ילדים) וממוצע שנתי בשנה שלפני הבדיקה הרפואית עבור אסתמה אצל מלש"בים. שימוש זה בערכים ממוצעים שנתיים של שנה בודדת (למשל 2003) במטרה לאפיין את החשיפה אשר הובילה לתחלואה הינו בעייתי משתי סיבות: הסיבה הראשונה היא שתקופת החביון אינה פרק זמן מדויק ועשויה להשתנות מאדם לאדם ועל פי סוג הסרטן, למשל שנתיים עבור לויקמיה ועד מעל ל-40 שנה עבור גידולי מח וריאה (50). חשוב להבין כי כשמדובר בחשיפה רב פעמית או כרונית, לא ניתן לדעת מתי ארעה החשיפה שגרמה להתהוות הסרטן. מכאן נובע כי אם קיים קשר בין החשיפה לזיהום אוויר להתהוות הסרטן, ייתכן והחשיפה משנת 2003 גרמה למחלה, אך ייתכן גם כי חשיפה בכל זמן אחר גרמה לאתחול או קידום המחלה. לכן, **נהוג במחקרי סרטן לסכום ולהתייחס לחשיפה המצטברת ולגיל בעת החשיפה הראשונה, ולא לחשיפה בשנה בודדת.** הסיבה השנייה היא שקיימת שונות רבה גם בערכים הממוצעים השנתיים משנה אחת לשנייה, ובפרט עבור ריכוזי החלקיקים בישראל. שונות זו בריכוזי המזהמים נובעת גם משינויים בכמות המזהמים הנפלטים לאוויר (למשל מעבר תחנת הכוח בחיפה משריפת מזוט לשימוש בגז בשנים 2009-2011) אולם גם משינויים בתנאים המטאורולוגיים משנה לשנה (למשל שינויים בשכיחות של סופות אבק – ריבוי סופות אבק בשנים 2010 ו-2015 לעומת מיעוט סופות אבק בשנת 2014 – ראה סעיף 2 כאן הדן בניכוי עונתיות).

**הערכת חשיפה אשר תסתמך על קביעה שרירותית של תקופת חביון קשיחה (למשל, 10 שנים) עשויה להוביל למסקנות הפוכות במידה ושנת החשיפה הייתה שנה עם ריכוזים גבוהים או ריכוזים נמוכים של חלקיקים.**

### 16. הערכת השינוי ברמות זיהום האוויר בחיפה, חדרה ותל אביב בתקופה 2003-2014

המסקנה אליה מגיעים החוקרים כי "אין שינוי מהותי ברמות זיהום האוויר הממוצעות השנתיות באזור חיפה לתקופה 2003-2014" (ס' 3.3 עמ' 166) מסתמכת על סדרות הזמן ממוצעות של ממוצעים שנתיים של מזהמי האוויר בכל תחנות הניטור באזור חיפה (נספחים 6-ב', 6-ג'). קביעה זו מסתמכת על בחינה איכותית בלבד של סדרות הזמן ולא בחינה כמותית. נראה כי החוקרים הסתפקו בהצגה גרפית של נתוני המזהמים השונים על אותו הגרף ובאותה הסקלה כך שקשה להבחין במגמות. ניתן היה לצפות שהחוקרים יחשבו קו מגמה ליניארי ויציינו את המגמה באופן כמותי. למשל, עבור חנקן דו חמצני ( $\text{NO}_2$ ) ניתן להתרשם מהגרף בנספח 6-ג' כי יש ירידה מריכוזים ממוצעים של 21 מק"ג/מ"ק בשנת 2003 אל 13 מק"ג/מ"ק בשנת 2014, כלומר ירידה

של כ-62%. באופן דומה, נראה כי עבור כלל תחמוצות החנקן הירידה היא בשיעור של 41% ועבור גופרית דו חמצנית הירידה היא 75%. יש לציין כי האחוז הינו מזהם שניוני אשר ריכוזיו אינם נקבעים על פי הפליטות באזור המחקר אלא בעיקר על ידי רמות הרקע (המגיעות לרוב ממערב, כלומר מחוץ לגבולות ישראל). כמו כן לגבי חלקיקים נשימים ( $PM_{10}$ ), בריכוזים הנמדדים בישראל ישנה תרומה משמעותית של אבק מדברי לריכוזי הרקע כך שקשה להבחין במגמה ברורה. עבור חלקיקים נשימים עדינים ( $PM_{2.5}$ ), למרות התרומה של האבק המדברי עדיין ניכרת ירידה של כ-30%.

**לא ברור כיצד הגיעו החוקרים למסקנה כי ירידה בריכוזי מזהמי הקריטריון אינה מהותית. ניתן היה לצפות שהחוקרים יבססו את מסקנותיהם על בסיס בחינה סטטיסטית וידונו מעט בסיבות להבדלים במגמות הנצפות בין המזהמים השונים ולא יסתפקו בהצהרה כללית ולא מדויקת.**

### סיכום:

מלימוד דו"ח השנה הראשונה במחקר מסתמן כי **לחוקרים הכרות שטחית עם נושא זיהום האוויר בכלל והערכת חשיפה למזהמי אוויר בפרט**. השיטות בהן עשו החוקרים שימוש מתאימות באופן חלקי בלבד לצרכי המחקר, קרי להערכת השינויים בזמן בריכוזי המזהמים בחיפה רבתי לעומת חדרה ותל אביב. אולם שיטות אלו אינן מתאימות לזיהוי השינויים ברמות מזהמי האוויר בתוך (!) המרחב העירוני, כלומר הבדלים בין שכונה לשכונה או רחוב לרחוב ועל כן אינם מיצגים את החשיפה האמתית של התושבים למזהמי אוויר באזור חיפה.

בשל היות הערכת החשיפה שלב קריטי במחקר מסוג זה ומתוך ההכרה בחשיבות השפעתה על יתר תוצאות המחקר, איכותם ואמינותם, אנו נאלצים לקבוע כי ממצאי החוקרים אינם קבילים שכן אינם מיצגים את החשיפה האמתית של התושבים למזהמי אוויר באזור חיפה. אנו סבורים כי סוג הנתונים והשיטות בהן עשו החוקרים שימוש לוקים בחסר וגורמים הערכת חשיפה מוטעית המעקרת, למעשה, את יכולת החוקרים למצוא קשרים אפשריים בין חשיפה למזהמי אוויר לבין השפעות בריאותיות אם קיימות. להדגשת חומרת הליקויים נציין כאן לסיכום את העיקריים שבהם:

- א. הערכת חשיפה בשיטת אינטרפולציה שאינה מתאימה לאזור המחקר ואשר מתעלמת ממגוון מקורות הפליטה באזור ומעוצמתם.
- ב. שימוש לקוי בנתוני תחנות הניטור הגורר שינוי משמעותי במפות החשיפה משנה לשנה, שאינו נובע משינוי אמתי בריכוזים אליהם נחשפה האוכלוסייה אלא בשל זמינות נתוני תחנות הניטור ושיטת האינטרפולציה.
- ג. התעלמות ממקורות פליטה משמעותיים במפרץ חיפה וממזהמים המסוכנים לבריאות והרלוונטיים לאופי התעשייה באזור מפרץ חיפה כגון תרכובות אורגניות נדיפות.
- ד. הערכת חשיפה תוך התייחסות לתקופת חביון קשיחה, ובפרט השימוש בממוצעים שנתיים להערכת החשיפה עבור ילודים.

**המלצות אופרטיביות:**

עקב ליקויים חמורים אלה ועל מנת לבצע את המחקר כראוי, נדרש מהחוקרים לבצע שינויים מהותיים הן באשר לשיטות הערכת החשיפה במחקר, שיטות איסוף הנתונים וביצוע מחודש של ניתוח הנתונים, בהתאם לנתוני החשיפה המעודכנים. להלן רשימת השינויים, שהינם מבחינתנו הכרחיים לביצוע:

- א. שילוב מודלים סטטיסטיים או מודלי פיזור מזהמים עם נתוני תחנות הניטור כתחליף לשימוש בשיטות אינטרפולציה (כגון IDW) שאינן מתאימות לאזור חיפה.
- ב. שימוש בנתוני איכות אוויר בהפרדה עיתית עדינה יותר תוך התייחסות לערכי קצה ואחוזונים.
- ג. שימוש במקבץ תחנות ניטור האחידות בסוגן, תקופת מדידתן ומיקומן בהתאם למטרות הספציפיות של כל מודול.
- ד. חישוב מדויק יותר ותלוי זמן של מקדם ההמרה במקום שימוש במקדם המרה קבוע לביטוי  $PM_{2.5}$  כתלות במדידות  $PM_{10}$ .
- ה. בדיקה מעמיקה להבטחת הניצול של כל מקורות המידע אודות פליטות מזהמים באזור חיפה לרבות תרכובות אורגניות נדיפות במקומות השונים באזור וזאת כרקע למחקר בכלל וכהנמקה לבחירת מקורות הפליטה הגדולים בהערכת החשיפה בפרט.
- ו. ביצוע הערכת חשיפה תוך הקפדה על תקופות חביון ונתוני איכות אוויר התואמים את סוג אוכלוסייה וסוג המחלה.
- ז. יש לצרף מומחה להערכת חשיפה למזהמי אוויר לצוות, הבקיא במשטר הפיזור וההסעה של המזהמים לאזור חיפה.

אנו סבורים כי יישום המלצות אלה עשוי לשנות משמעותית את תוצאות המחקר ולכן אין לבצע ניתוח נתונים שאינם כולל תיקונים אלו.

## פרק ה' - הערות לתת נושא 1: היארעות של סרטן

### 1. יעדים ומטרות:

כאמור, בפרק המבוא לחוות דעת הוועדה, הציבו החוקרים 4 מטרות, שעל פיהן יש לבחון את שיטת המחקר ותוצאותיו (סעיף 1.1, עמ' 4). כל האמור בפרק ב' בהקשר להשגת היעדים והמטרות, תקף לנושא הסרטן.

להלן פירוט ספציפי הרלוונטי לתת נושא תחלואה בסרטן עבור יעד מספר 1:

▪ **לקבוע את הדפוסים הגיאוגרפיים ושיעורי ההימצאות של סוגי תחלואה שונים באוכלוסיית האזור, בהשוואה לשתי ערי ביקורת: ת"א וחדרה – לנושא תחלואה בסרטן,** מטרה זו נענתה באופן חלקי בלבד, שכן השוואות שיעורי התחלואה בין אזור מפרץ חיפה לבין תל-אביב וחדרה בוצעו רק עבור שיעורים מתוקננים לגיל ומין. בנוסף, חסר תקנון לפי קבוצות אתניות ולא ברור לאיזו שנה מתייחסים נתוני האוכלוסייה בסיכון. השוואות אלו הראו כי שיעורי סרטן (SIR) הריאה ולימפומה שאינה הודג'קין (NHL) באזור חיפה היו גבוהים מהממוצע הארצי, עבור סרטן הריאה נמוכים מאלה שבת"א ובחדרה ועבור NHL, גבוהים מת"א ונמוכים מחדרה. חסרים מבחנים סטטיסטיים התומכים במסקנות החוקרים. גם בהיעדר חישובי מובהקות (רווח בר סמך), תוצאות אלו **אינן מדגימות עודף סרטן באזור חיפה**. חשוב לציין, כי ההשוואה לממוצע הארצי אינה רלוונטית שכן מטבעו של הממוצע הארצי קיימים יישובים שיראו שיעורים גבוהים וכאלו בהם ייצפו שיעורים נמוכים ממנו. הבדלים כאלו צפויים בייחוד בגדלי מדגם גדולים ולכן ההשוואות צריכות להתבצע, כפי שנקבע, מול יישובים דומים (עירוניים ו/או בעלי אופי תעשייתי) ושבהם מתגוררים תושבים בעלי מאפיינים דמוגרפיים- חברתיים דומים במידת האפשר.

בהתייחס לקביעת הדפוס הגיאוגרפי **בתוך אזור חיפה – כפי שנכתב בהרחבה בפרק ד'** וכפי שמציינים החוקרים בעצמם (עמ' 21), לא ברור מהן תכונותיו הסטטיסטיות של כלי "הקרנל הכפול" ובפרט לא ברור כיצד לחשב מובהקות משימוש בו. מכאן עולה כי **לא ניתן להסיק על אומדני צפיפות הסרטן שהתקבלו במחקר** (זאת בלי להתייחס לטיבם של המשתנים שהוכנסו למודל).

יש לציין כי בכל מקרה מדובר על שיעורי היארעות (מקרים שאובחנו בשנת 2012), ולא על שיעורי הימצאות כפי שצינו החוקרים. בהקשר זה, נוסיף כי שיעורי ההיארעות (שאכן נבדקו) הם הרלוונטיים להערכת הסיכון לפיתוח תחלואה בעקבות חשיפה כלשהיא.

### 2. תבנית המחקר:

החוקרים מציינים במבוא (עמ' 3) כי "עיצוב המחקר הינו כמחקר **פרוספקטיבי**". **קביעה זו שגויה מיסודה**. מחקר פרוספקטיבי מגדיר אוכלוסיית יעד המחולקת לקבוצה שנחשפה לגורם הנחקר וקבוצה שאינה חשופה (או קבוצות שנחשפו יותר ופחות). במחקר פרוספקטיבי נבחן ומושווה שיעור התפתחות (היארעות) המשתנה התלוי בין קבוצות המחקר השונות.

העובדה כי החוקרים אוספים את הנתונים עליהם מושתת המשתנה התלוי באופן פרוספקטיבי עם התקדמות שנות המחקר, אינה הופכת את המחקר לפרוספקטיבי.

טיבו של מחקר זה דומה יותר למחקר מקרה-ביקורת<sup>7</sup> (או חתר), שכן החוקרים קיבלו נתונים על המשתנה התלוי (מקרי סרטן) ובחנו את הסיכוי של המקרים להיות חשופים (לדוגמה, לזיהום אוויר) לעומת הסיכוי של ביקורות שלא פיתחו סרטן בשנה שנבדקה. כאמור, העובדה שהחוקרים בחרו לחזור על חישוב זה משך מספר שנים המתקדמות עם הזמן, אינה הופכת את

<sup>7</sup> לציין כי מערך המחקר שגוי גם עבור תבנית מחקר של מקרה- ביקורת כיוון שהחשיפה של אוכלוסיית המחקר (מקרים וביקורות לא נמדדה כראוי כיוון שאיננו יודעים היכן התגוררו 10 שנים קודם להתפתחות מחלת המקרים (2013).

המחקר לפרוספקטיבי. נהוג לכנות עובדה זו בשם **Prolective**. בשנת 1973, פיינשטיין (51) הטביע את המושגים *prolective* ו-*retrolective* על מנת להסיר את הבלבול בהקשר של מחקרים פרוספקטיביים ורטרוספקטיביים. עפ"י מונחים אלו, המושגים *prospective* ו-*retrospective* מתייחסים לכיוונית המסקנה (מסיבה לתוצאה, והפוך), בעוד שהמושגים *prolective* ו-*retrolective* קשורים לכיוונית איסוף הנתונים (קדימה או אחורה בזמן) (52).

### 3. גודל המדגם:

במבוא (עמ' 3) תארו החוקרים את המחקר כ"רחב היקף", בעוד שבמציאות נשען על מספר מקרים מוגבל ביותר. תוצאות שנה א' מבוססות על 229 ( נכנסו למודל) ו-142 ( 175 במודל) מקרי סרטן ריאה ועל 130 מקרי לימפומה שאינה הודג'קין NHL (עמ' 66, טבלאות 2 ו- 3).

### 4. איכות המשתנים הבלתי תלויים:

**א. גיל ומין:** שני משתנים אלו נחשבים משתנים אוניברסליים עבור רוב המחלות, לרבות סרטן. לפיכך, **ריבוד, תקנון או זיווג עבור משתנים אלו הכרחי להשגת תוצאות תקפות בהערכת הסיכון להתפתחות סרטן.**

כך, יחס השיעור המתוקנן של סרטן ריאה בגברים לעומת נשים בשנת 2013 בישראל, היה גבוה פי 1.7 ופי 6.7 ביהודים וערבים, בהתאמה. במחקר זה אמנם בוצע תקנון למין בחישוב ה-SIR, אך המין לא הובא בחשבון במודל הרב משתני (עמ' 53-48) ולא בהערכת המכנה בחישוב הצפיפות.

עבור מחלות אלו קיים יחס ישר בין הגיל לבין תחלואה, כך לדוגמה שיעור סרטן ריאה בגברים היה 7.27, 37.8, 110.4 ו-222 ל-100,000 איש לשנה בגילאים 44-40, 54-50, 60-64 ו-74-70, בהתאמה. השיעורים המקבילים עבור לימפומה שאינה הודג'קין היו: 15.7, 19.6, 53.5 ו-91.9. בהתאמה (53). בהתחשב בקשר החזק בין גיל ומין לבין הסיכון לפתח סרטן ריאה ולימפומה, **לא ניתן להעריך קשר בין שום גורם סיכון לבין מחלות אלו, ללא פיקוח על גיל ומין.** במחקר זה, התייחסו החוקרים לפילוח גילאים ל-2 קבוצות בלבד (מתחת ומעל גיל 65, לציין כי לא ברור היכן נכללו בני ה-65), שאינה מקובלת ואינה מתקנת את הבעיה שהוצגה לעיל. יתרה מכך, גם נתונים אלה התקבלו באופן אקולוגי עפ"י הערכה בלבד ואינם מדויקים ברמת הבית שנבדק. **לפיכך, לא קיים במחקר זה תיקנון לגיל.**

**ב. לאום:** שיעורי סרטן בישראל שונים משמעותית בין יהודים לערבים. כך למשל, בשנת 2013 היו שיעורי סרטן הריאה המתוקננים לגיל 27.4, 16.1, 48.7 ו-7.25 ל-100,000 בגברים ונשים, יהודים וערבים, בהתאמה. השיעורים המקבילים של לימפומה שאינה הודג'קין היו: 20.6, 19.9, 7.8 ו-10.1 (53). גם הסיכון לפתח סרטן בעקבות חשיפה לגורם סיכון מסוים, לדוגמה סרטן ריאה בעקבות עישון סיגריות, שונה עפ"י מוצא. במחקר שבוצע בישראל (54) נמצאו הבדלים משמעותיים בגודל השפעת עישון סיגריות על הסיכון לפתח סרטן ריאה. בעוד שבקרב הגברים באוכלוסייה היהודית עישון בעבר העלה את הסיכון פי 4.6 (95%CI) עולה שחוסר התחשבות בשיעור הערבים והיהודים עלול לגרום להטיה משמעותית בתוצאות המחקר.

**ג. עישון:** החוקרים מסכימים כי עישון הינו גורם סיבתי להתפתחות סרטן ריאה. ידוע כי עישון מהווה את גורם הסיכון החזק ביותר להתפתחות סרטן זה (55). כמו כן, קיים קשר ישר בין מספר הסיגריות שעישן אדם במהלך חייו לבין הסיכון לחלות בסרטן ריאה (56). במחקר פרוספקטיבי שעקב אחרי כ-61,500 גברים וכ-75,000 נשים בסין, במטרה לבחון את הסיכון האוכלוסייתי המיוחס לתמותה עקב עישון, נמצא כי באחוזי עישון של 53.7% בגברים ו-58.6% בנשים הסיכון המיוחס לתמותה מסרטן ריאות היה 0.72 (95% רווח בר סמך: 0.64-0.78) ו-0.68 (95% רווח בר סמך: 0.58-0.76), סיכון מיוחס גולמי ומתוקנן, בהתאמה (55). לפיכך, כל הערכה של גורם סיכון להתפתחות סרטן ריאה שאינו מתחשב בשיעורי העישון של האוכלוסייה הנדונה **אינה מדויקת**, והערכה כזו יכולה להיות שונה

באופן ניכר מהסיכון האמיתי. נתוני העישון במחקר זה התקבלו **ברמה אקולוגית** (מקובצת), כאחוז המעשנים באג"ס- נתון גס שאין ביכולתו לתקנן נכונה עבור משתנה חשוב זה. לציין כי בעמוד 22 מציינים החוקרים בעצמם כי עקב טבעו האקולוגי של נתון חשוב זה במחקר, התרומה היחסית של העישון לתחלואה התקבלה כאחוזים נמוכים באופן יחסי. העובדה שמשקלו של גורם סיכון כה משמעותי לא קיבל ייצוג נאות במחקר מעלה חשש לגבי אמינותן של שאר התוצאות.

**ד. נתונים סוציו-דמוגרפים:** התקבלו במחקר על פי מאפייני אגס"ם- כאמור נתון מקובץ ולא ברמת היחידה הנבדקת (בית).

**ה. כתובת המגורים:** משתנה זה שימש כבסיס להערכת החשיפה אולם, כתובת המגורים של החולים נלקחה **בעת האבחנה**, בעוד שעפ"י הערכת החוקרים עצמם כ-10% מהמקרים שינו את כתובתם במהלך 4-5 שנים אחרונות. כיוון שהחשיפה שהובאה בחשבון (והקצרה מיד) כללה 10 שנים, צפוי בחישוב גס כי לפחות 20% מהחולים שינו את כתובם בתקופה זו.

זאת, בנוסף לעובדה כי למעשה מבחינה ביולוגית כתובותיהם של החולים במהלך שנים רבות היא הרלוונטית זאת גם עקב העובדה שמשך תקופת החביון שהובאה בחשבון במחקר זה קצרה מדי (ראה סעיף 5) וגם כיוון שלא ניתן לדעת באיזו נקודת זמן חלה החשיפה שהביאה למחלתו של אדם. כך, יתכן ואדם שלפני 10 שנים התגורר בנקודה שסווגה כבעלת חשיפה נמוכה, התגורר 10 שנים קודם לכן במקום בו הייתה חשיפה גבוהה, ולהיפך.

**ו. משתנים בלתי תלויים, כללי:** החוקרים מציינים כי חלק מהמשתנים המסבירים התקבלו מ"שיטות החלקה" או שהם חשופים לשגיאות מדידה. דבר זה בשילוב עם העובדה כי התכונות הסטטיסטיות של מודל הרגרסיה המבוסס על "קרנל כפול" אינן ברורות, יוצר מודל שלא ברורה מידת מהימנותו ותקפותו והוא כפוף להטיות ושגיאות מדידה (עמ' 21).

כאמור, שיעור חלק ניכר מהמשתנים הבלתי תלויים (לרבות גיל בחלוקה ל- 2 קבוצות, ועישון), התבססו על נתונים אגרגטיביים באג"ס. גודל הטעות שבכל אחת מהערכות אלו, כמו גם ההתאמה ביניהן, אינה ידועה.

## 5. תקופת חביון:

החוקרים קבעו התייחסות לתקופת חביון של 5-10 שנים (חשיפה ב-2003 ותוצא ב-2012). תקופת חביון מוגדרת כמשך הזמן שעובר מאז החשיפה ועד לגילוי המחלה. עבור רוב סוגי הסרטן הסולידיים מדובר בתקופה ממושכת שנעה בין 10 ועד 40 שנה ויותר. בספר הלימוד בנושא סרטן תעסוקתי וסביבתי של מערכת הנשימה שפורסם כבר ב-1966 (מאת W. C. Hueper), מצוין כי ממוצע (וטווח תקופת החביון) להתפתחות **סרטן ריאה** הינם 18 (15-21), 15 (5-47), 22 (6-30), 16 (9-23), ו-15 (7-50) שנה, עבור גורמי החשיפה: אסבסט, כרום, ניקל, פחם וקרינה מייננת, בהתאמה (57). תקופת החביון המדווחת להתפתחות סרטן ריאה בעקבות עישון סיגריות וחומרים נוספים הינו 20-30 שנה ויותר (58-61).

לעומת סרטן ריאה ושאר הגידולים הסולידיים, אורך התקופה הלטנטית של **NHL** קצר בהרבה. לדוגמה, באנשים שטופלו בקרינה או בכימותרפיה עקב לימפומה מסוג הודג'קין, חציון התקופה הלטנטית לפיתוח NHL היה 5-6 שנים בלבד (62). קיימים מחקרים שמדווחים על תקופות חביון קצרות (שנתיים בלבד) וכן תקופות ארוכות יותר (שמשכן עד 15 שנים). אורך תקופת החביון קשור, בין היתר, בגיל (קשר הפוך) ובמינון החשיפה.

**לפיכך, ההתייחסות לתקופת חביון אחידה של 10 שנים עבור שני סוגי הסרטן שנבדקות עלולה לגרום להערכת סיכון מוטעית.**

**6. נתוני המשתנים התלויים:**

נתוני היארעות סרטן ריאה ולימפומה שאינה הודג'קין (NHL), לשנת 2012 התקבלו מרישום סרטן.

בהסתכלות על נתוני המשתנה התלוי (סה"כ 222 מקרי סרטן ריאה ו- 142 מקרים של NHL, פרק 4.1, עמ' 66) ניתן לראות בברור כי כ-60-65% המקרים הם מעל גיל 65. נתון זה מראה אף הוא שאין רציונל לחלוקת הגיל הגסה שנקבעה (מעל ומתחת גיל 65).

**7. הערכת המכנים (האוכלוסייה בסיכון) לחישוב הסיכון:**

כיוון שאין בידי החוקרים הערכה מדויקת של מספר התושבים החיים או המתגוררים בכל אזור שהוערך במחקר, החוקרים השתמשו ב**קירוב** הנובע מנתונים בהתבסס על מאגר "בנטל" ומאגר "ארנונה" (עמ' 18). מנספח 1-ד' ניתן לראות כי קיימים פערים ניכרים בצפיפות האוכלוסייה הכללית (המכנה) כפי שחושבו על פי כל אחת מהשיטות. הבדלים אלו יכולים לשנות את התוצאות לחלוטין. מכאן עולה כי יש להעריך את מידת תקפותם של הנתונים המתקבלים בכל אחת מהשיטות וכן לבצע ניתוח רגישות לתוצאות המתקבלות בשימוש בכל אחד מהמאגרים.

**א. חישוב האוכלוסייה בסיכון עבור אומדן ה-DKD:** כדי לחשב את שיעורי ההיארעות של

סרטן בשיטת ה-DKD חושב אומדן למספר האנשים בסיכון בבניין באמצעות קבצי ארנונה של הרשויות המקומיות עבור שנת 2014. אופן החישוב של מספר האנשים בסיכון אינו מוסבר באופן מפורט ומדויק בדו"ח, אך להלן ניסיון לשחזור השיטה בה השתמשו החוקרים, המתבססת על הדו"ח ועל המצגות שהציגו:

כדי לקבל אומדן למספר האנשים בכל בניין מגורים, הוכפל מספר הדירות המופיע באותו בניין בקובץ הארנונה בגודל משק בית ממוצע באג"ס המתאים לפי נתוני הלמ"ס (עמ' 60 בדו"ח). פילוח האנשים בבניין לפי מין וגיל נערך גם הוא לפי התפלגות מין-גיל באג"ס. לא חושבו התפלגויות נפרדות לערבים וליהודים ואחרים.

**בחישוב האוכלוסייה בסיכון (מכנה של שיעור ההיארעות) ליקויים חמורים:**

- מדובר על אומדני אוכלוסייה לשנת 2014 ולא לתחילת תקופת המעקב, המוגדרת ע"י החוקרים כ 10 שנים לפני התחלואה (נתוני סרטן 2012 כלומר תחילת מעקב ב 2003).

- אומדן מספר האנשים בבניין כמצוין לעיל הוא פשטני וחשוף לטעויות גדולות, הן בשל בעיות אינהרנטיות בקבצי ארנונה והן בשל התעלמות מגודלי דירות שונות ויחוס אותו גודל משק בית לכל הדירות בא"ס. בדו"ח לא מוצגות השוואות בין אומדן סך האנשים בא"ס לפי חישוב המחקר לעומת סך האנשים בא"ס לפי הלמ"ס. לפי עדות החוקרים בדיון הועדה ישנם הבדלים גדולים בין שני האומדנים. השוואה לחישוב המבוסס על מרשם התושבים (שגם הוא חשוף לטעויות) הייתה יכולה גם היא ללמד על תוקף אומדני המחקר לגבי האוכלוסייה בסיכון. טעויות באומדן האוכלוסייה בסיכון צפויות לגרום להטיות משמעותיות באומדן ערכי משתנה המטרה של המחקר - שיעורי היארעות סרטן - וכתוצאה מכך להטיות באומדני האפקטים הבריאותיים.

**8. הערות נוספות לתוצאות המחקר ופירושן:**

- השוואת שיעורי ההימצאות של סרטן בין אזורים סטטיסטיים - החוקרים טוענים (עמ' 18) כי אין אפשרות לנתח את התחלואה דרך שימוש באגסי"ם עקב מספר קטן של מקרים בכל אזור.

לציין כי במאמר שפורסם לאחרונה (Davarashvili S, 2016) (16) ציינו החוקרים כי לא נמצאו הבדלים ב-SIR בין האג"סים. למותר לציין, כי על מנת להתגבר על גודל המדגם הקטן ניתן היה לבצע את החישוב תוך חיבור נתוני תחלואה של מספר שנים.

שיטת עיבוד הנתונים הראשית עליה מתבססים החוקרים, הינה השוואת שיעורי ההימצאות בין אזורים עפ"י שיטת ה-DKD: החוקרים מדווחים על "צפיפות חריגה"

באזורים מסוימים. לא ברור כיצד קבעו שמדובר בערך חריג בהיעדר מבחנים סטטיסטיים. החוקרים מדווחים על ריכוז גבוה של חולי סרטן ריאה במרכז הכרמל, שכונת הדר והקריות (עמ' 19) ומצב דומה עבור NHL. החוקרים מציינים כי על פי הערכתם תרומתם היחסית של הקרבה לתעשייה ושל זיהום האוויר מתחבורה באזור מפרץ חיפה לתחלואת סרטן ריאה ו-NHL באזור מפרץ חיפה מהווה כ- 20-22%. טענה זו מתבססת על העלייה ב-  $R^2$  שנמצאה במודל עם וללא הכנסת משתנה זיהום האוויר. **טענה זו שגויה הן בגלל אי הבהירות הקיימת בשימוש ברגרסיה עבור שיטת ה-DKD, והן כיוון שלא ניתן לפרש את ערך ה-  $R^2$  כסיכון מיוחס (attributable risk). לכן, מסקנה זו אינה ברורה ואינה תקפה.**

בנוסף נבקש לציין כי חלק ניכר מהתוצאות מוצג כמפות צבעוניות בהן צפיפות התחלואה מוצגת בצבעים (ככל שהצפיפות עולה הצבע נהיה אדום יותר). צורת הצגה זו, בה הקורא נדרש להתרשם מהצבעים, אינה מאפשרת השוואה כמותית כמקובל. כמו כן, לשימוש בצבעים אפקט פסיכולוגי מיותר. בכל מקרה, יש לציין כי לא קיים מתאם בצפיפות בין 2 המחלות שנבחנו (עמ' 28 ו- 29). בודאי שלא ניתן להתרשם מההבדלים שבין מפות הגברים והנשים ובין מפות גיל נמוך וגבוה מ-65 שנים. אי הבהירות זו רלוונטית גם למפות שבעמוד 34.

- בעמודים 48-56 מוצגים מודלים של הרגרסיה הלוגיסטית. המודלים אינם ברורים וכאמור מבוססים על רגרסיה שטיבה ותכונותיה הסטטיסטיות, כמו גם תוקפה, אינם ידועים. בנוסף, אופן ניסוח המסקנות הכתובות בעמ' 67 כי הנתונים מראים "reasonably good fit" אינם ברורים ואינם מקובלים במחקר מדעי (ראה פרק ג').

## 9. אינטרפרטציה ודיון:

מבלי להיכנס לעומק הסקירה הספרותית שהציגו החוקרים, הוועדה מבקשת לציין כי בניגוד למה שכתבו החוקרים בעמ' 56, מצב סוציאקונומי נמוך אינו מהווה מדד לתחלואה בסרטן ככלל, אלא רק לסוגים מסוימים של סרטן. אנו מסכימים עם החוקרים כי צפיפות אוכלוסייה קשורה לחשיפה גבוהה יותר לזיהום אוויר ולמצב סוציאקונומי נמוך. אך **זיהום אוויר, גם אם מגביר סיכון לסרטן, בודאי שאינו מהווה גורם מסביר כל כך חזק**, כפי שמבקשים החוקרים לטעון. נכונה העובדה כי סרטן ריאה קשור במצב סוציאקונומי נמוך (אם כי שכיח יחסית גם במצבים אחרים ראה להלן), אך סיבה זו נובעת בימינו בראש ובראשונה מהעובדה שאין עוררין על כך שגורם הסיכון החזק ביותר לסרטן זה הינו עישון, השכיח כיום, יותר באנשים ממעמד סוציאקונומי נמוך. על פי הספרות (63, 64), הקשר בין מצב סוציו-דמוגרפי לבין סרטן שונה במחלות סרטן שונות. הסיבות לכך יכולות להיות קשורות בחשיפות סביבתיות, תעסוקתיות, הרגלי חיים שונים או הבדלים גנטיים. בנתוני ה-2013 SEER, שיעורי היארעות של סרטן שד עמדו על 54 ל-100000 באוכלוסייה הלבנה ו-62 באוכלוסייה השחורה בארה"ב ואילו שיעורים של NHL ל-100,000 עמדו על 21 באוכלוסייה הלבנה, ו-15 באוכלוסייה השחורה. בנתוני ה-Globocan נמצא כי בקרב מדינות עם אינדקס HDI (Human Development Index) גבוה 4 סוגי סרטן המובילים בשכיחותם הינם סרטן שד בנשים, סרטן ריאה, סרטן מעי גס, וסרטן ערמונית (המסבירים כמעט 50% מכלל הסרטנים). במדינות עם אינדקס בינוני סרטן ריאה ושד נשארו בין הגבוהים יחד עם סרטני הקיבה והכבד הקשורים עם גורמים מזהמים. במדינות עם אינדקס נמוך סרטן השד בנשים וסרטן הכבד נמצאו שכיחים אך בנוסף סרטנים הקשורים בזיהומים – סרטן צוואר הרחם, סרקומה מסוג קאפוזיס נמצאו שכיחים ובמקום החמישי בשכיחותו נמצא Non-Hodgkin lymphoma.

נכונה גם העובדה שליהודים בישראל שיעורי סרטן גבוהים מאלו של האוכלוסייה הערבית (מה ששוב מראה כי מצב סוציאקונומי אינו מהווה גורם סיכון להתפתחות סרטן), אולם דווקא בסרטן ריאה, בהתייחס לגברים יהודים וערבים, לא זה המצב. **לפיכך, אם עובדות אלו**

**מהוות את הרציונל לשימוש בצפיפות אוכלוסייה כמנבא לתחלואה בסרטן – נימוק זה מוטעה מיסודו (עמ' 65).**

## 10. סיכום:

מדובר במחקר אקולוגי אשר מטבעו אינו יכול להצביע על סיבתיות אלא לבחון השערה ראשונית שתצביע (או שלא) על צורך במחקר המשך אנליטי. ההשוואה המוגבלת שבוצעה בשיעורי התחלואה בין האזורים השונים לא הצביעה על עודף סרטן באזור חיפה. הערכת הסיכון לפיתוח הסרטנים האמורים בתוך אזור חיפה בוצעה על מדגם קטן של מקרי סרטן ריאה ולימפומה. תוצאות אלו הוחלקו (smoothing) לכדי כ- 33,000 הערכות סיכון (היארעות) ועובדה זו מעלה ספקות לגבי מהימנות הניתוחים הסטטיסטיים והממצאים.

תבנית המחקר שצוינה כפרוספקטיבית שגויה.

המשתנים הבלתי תלויים שהובאו בחשבון במחקר זה גם התקבלו מהערכות אקולוגיות לא מדויקות, ואין אפשרות לקשר בין החשיפות השונות לבין אותם פרטים בהם התפתחה המחלה (ecological fallacy).

התקופה הלטנטית שהובאה בחשבון במחקר זה ותבנית המחקר שגויות כמו גם מספר הנחות יסוד עליהן התבסס המחקר. התקנון שבוצע במחקר שגוי או לוקה בחסר ועלול לגרום להטיות משמעותיות בתוצאות.

יציבות המודל הסטטיסטי והתאמתו למושא המחקר אינם ברורים. יתרה מכך, בעמוד 21 ציינו החוקרים כי ההגבלות המשמעותיות ביכולת להשתמש במודל ה- DKD להשגת מטרות המחקר נחקרת כחלק מהפרויקט.

**הוועדה סבורה כי ביצוע בדיקות תוקף ומהימנות של כלי המחקר הינן מחובתו של החוקר ואין זה מן הראוי לבצע ניתוח נתונים לא כל שכן הסקת מסקנות מנתונים שנאספו ו/או נותחו בשיטות שטרם נקבעה אמינותן על ידי הקהילה המדעית ושטרם נבחנה תקפותן ורגישותן. החוקרים מציינים כי יש לנהוג משנה זהירות במתן פרשנות לתוצאות ובהסקת המסקנות, אך בהתחשב בביקורת הקיימת בנוגע לשיטות עיבוד הנתונים עליה מעידים החוקרים עצמם, מן הראוי לוודא את תוקף כלי המחקר טרם ביצוע ניתוח נתונים כלשהו. מסקנה זו מקבלת משנה תוקף במחקר שמטרתו ליידע את הציבור האם יש עודף תחלואה באזורים מסוימים במפרץ חיפה, והאם העודף יכול להיות מיוחס לחשיפה סביבתית. בתנאים אלה, על אחת כמה וכמה שאין מקום להשתמש בשיטה שאינה סטנדרטית.**

חשוב לציין כי קיים הבדל מהותי בין הצגת ובחינת שיטה סטטיסטית חלופית לניתוח נתונים שיכולה להיות מעניינת ואפילו פורצת דרך במדע, לבין שימוש בשיטה שתכונותיה טרם הובררו דיים עליה נסמכים החוקרים לשם קבלת תוצאות מדעיות, להוכחת/הפרכת קשרים ועריכת מחקר שתוצאותיו הינן עלות משמעות יישומית במדיניות ציבורית בתחומי בריאות הציבור והסביבה.

**אנו סבורים כי השיטות בהן השתמשו החוקרים בחלק זה של המחקר אינן יכולות להוות תשתית מחקרית ראויה למטרותיו וכי חובה על החוקרים לבסס את שיטות המחקר, טרם קבלת תוצאות.**

המלצות:

- א. לא ניתן להמשיך בביצוע חלק זה של המחקר (איסוף וניתוח נתונים של שנה נוספת), אלא לאחר מחקר מעמיק שיבסס, יתקף ויבדוק את מהימנות כלי המחקר ושיטותיו, לרבות השיטה הסטטיסטית ויעריך את איכות מאגרי הנתונים בהם השתמשו החוקרים (לדוגמא בנטל וארנונה) וכו'.
- ב. רק לאחר ביצוע האמור בסעיף א' ניתן יהיה לשקול מחדש המשך ביצוע המחקר, וזאת בהתחשב בתוצאות שיתקבלו.
- ג. בהתבסס על תוצאות שיופקו תוך שימוש בכלי מחקר ושיטות שתוקפו יש לבצע ניתוחי רגישות להערכת יציבות התוצאות תוך בחינת אי הוודאות הקיימת בנתונים השונים.
- ד. באם יוחלט על המשך ביצוע המחקר, נדרש לבצע מחקר פרוספקטיבי אמיתי, תוך צבירת גודל מדגם גדול יותר המתבסס על מספר שנות התפתחות סרטן, תוך שימוש באוכלוסייה חשופה מתאימה ותקופה לטנטית רלוונטית.

בהתחשב באמור לעיל, הוועדה סבורה כי התוצאות שהתקבלו עד כה אינן אמינות וכתוצאה מכך אינן יכולות להוות בסיס להערכת מצב תחלואת הסרטן באזור מפרץ חיפה.

## פרק ו'- הערות לתת נושא 2: מצב בריאותם של תינוקות

**1. מטרת המחקר** במודל זה הינה להעריך את הקשר בין איכות אוויר ומדדי גדילה של ילדים בנפת חיפה. קבוצת המחקר כוללת ילדים בגילאים 0-24 חודשים שנולדו בנפת חיפה בתקופה יולי 2014 עד יוני 2015.

הנתונים למחקר התקבלו משלושה מקורות:

1. תחנות טיפות החלב ממערכת "מחשבה בריאה" הכוללים: כתובת הילד, תאריך לידה, שבוע הריון, מספר אחים ואחיות, גיל האם, השכלת האם, לאום, ארץ לידת האם, משקל לידה, היקף ראש בלידה, משקל, היקף ראש וגובה (אורך) ביום הביקור. כפי שצינו החוקרים מערכת המחשוב של נתוני טיפות החלב בצורתם הנוכחית הופעלה רק משנת 2014.

2. נתונים כלכליים חברתיים מהלמ"ס בהתאם למקום המגורים ברמת אג"ס לגבי לאום האם, השכלה, וגיל (נתוני 2008).

3. נתונים לגבי זיהום אויר התקבלו ממערכת ניטור זיהום אויר לאומית הכוללת 26 תחנות ניטור במפרץ חיפה (26 תחנות נייחות, 3 תחנות תחבורתיות לציון כי בתחנות שונות נמדדים מזהמי אוויר שונים) ומרחק ממקורות זיהום (נתוני 2003).

למרות מגבלות מקורות המידע כפי שמצוינות ע"י החוקרים עצמם (בעמודים 76-77 לדו"ח), ובמיוחד איכות הנתונים לגבי הילודים שהתקבלו ממערכת "מחשבה בריאה" בה קיימות שגיאות רבות והחוקרים אף מציינים כי מדובר במערכת חדשה וצופים לשיפורה, החוקרים מתייחסים למקורות אלו כאל מקורות מידע אמינים "unquestionably trustworthy and fully reliable" (עמ' 91 בדו"ח).

### 2. אוכלוסיית המחקר:

התקבלו נתונים לגבי 6,614 תינוקות שנולדו בתקופה האמורה (לא כולל תינוקות מישובים ערבים ודרוזים עקב העדר כתובות מגורים שמספרם אינו מצוין בדו"ח). מתוכם, מופו בהצלחה כתובות של 5,702 ילדים (86%). לא נמצאו הבדלים מובהקים בין התינוקות שמופו לאילו שלא מופו מבחינת היקף ראש ומשקל לידה. לא נבדק אחוז התינוקות שבהם חסר מידע (היקף ראש או משקל בלידה) או אחוז המידע הלא הגיוני בין אלה שמופו לבין אלה שלא מופו. לאחר ניקוי תינוקות לגביהם נמצאו חסרים במשקל לידה והיקף ראש, תינוקות בהם הערכים שדווחו היו לא הגיוניים, בוצע העיבוד הסופי לנתונים של 5,258 תינוקות (79.5%).

לא מוצגים הבדלים בין ילודים עם כתובת וללא כתובת. וחסרה השוואה בין תכונות הרקע של שתי קבוצות הילודים (כגון מאפיינים דמוגרפיים, מאפייני אם, מאפייני הריון ולידה). נספח 2-א-1 (עמוד 79 בדו"ח) מתייחס רק להבדלים במשתנים התלויים.

גם במאפייני הילודים שהשתתפו בניתוח הנתונים (נספח 2-א-2 עמוד 79, ושוב בעמוד 93) חסר פירוט לגבי תכונות נוספות כגון מין, לאום, מספר אחים, גיל אם, מוצא אם, רמת השכלה אם, ומספר הריונות קודמים, גיל הריון וציון אפגר.

בשונה משאר המודולים האפידמיולוגיים, בניתוח הנתונים במודול זה אין השוואה ליישובים אחרים (תל אביב/ חדרה).

### 3. המשתנים הבלתי תלויים (המסבירים):

למרות "ניקוי" קובץ הנתונים מערכים חסרים או לא הגיוניים עדיין בנספח 2-א-2 מקסימום שבוע ההריון שנכלל בעיבוד הנתונים הוא 43.3 (על פי דברי החוקרים זה לאחר יעוץ עם קלינאים). זה

הוא ערך חריג כאשר מקובל לכלול שבועות הריון עד 42 שבועות. מאחר ולא מוצגות התפלגויות, לא ברור מה שיעור התינוקות בהם נרשם שבוע הריון מעל 42 ואולי יש מקום להוציאם מהעיבוד. חוסר מידע לגבי התפלגות המשתנים אינו מאפשר בקרה נוספת על טיב המשתנים, גם אלו שנמצאים בתחום הנורמה.

לא ברור האם הנתונים לגבי מדדים אנתרופומטריים מבוססים על מדידות בלידה בלבד (או למדידות בביקור הראשון בטיפת חלב). הבדלים בגיל הערכת המשתנים התלויים הראשיים בייחוד הבדלים קשורים במיקום גיאוגרפי (למשל עקב הבדלים בזמינות האחיות בתחנות מסוימות), עלולים ליצור הטיה בנתונים ולהשפיע על התוצאות שהתקבלו.

כפי שמציינים החוקרים, חסרים באופן גורף נתונים על משתנים מסבירים משמעותיים אחרים כמו עישון אצל האם ואזור המגורים בזמן ההיריון כמו גם נתוני משקל וגובה של ההורים או לפחות מוצא כמשתנה מסביר להבדלים בפזיונומיה של ההורים המשפיעה גם על זו של ילדיהם. גם במשתנים שקיימים בקבצים, אין מידע בדו"ח לגבי שיעור הערכים חסרים.

אמנם מוצגים עיבודים סטטיסטיים נפרדים לתינוקות שנולדו במועד ולתינוקות שנולדו לפני המועד אך לא מוצגים נתונים לגבי שבוע ההיריון בלידה, הריונות מרובי עוברים, ילודים קטנים לשבוע ההיריון (SGA), ילודים במשקל לידה נמוך (>2500 גרם) וילודים במשקל לידה נמוך מאד (>1500 גרם).

#### 4. משתני התוצא (המשתנה התלוי) ועיבוד סטטיסטי

מדדי הגדילה (משקל לידה והיקף ראש) מוצגים כמשתנים רציפים בלבד. נספחים 2-ה-1 וגם 2-ה-3 מציגים תוצאות מודלים של רגרסיה רבת משתנים להיקף ראש בכלל קבוצת המחקר ובחלוקה ללידות במועד וללידות לפני המועד. משתנה החשיפה שנכלל במודלים הוא NOx בלבד ולא מוצגים מדדי קשר כגון RR או OR עם רווחי בר סמך מתאימים. בנספח 2-ה-2 מוצג ניתוח רגישות לשינוי במרחק מגורמי זיהום אוויר שונים והקשר להיקף ראש – ההפרש בין היקף הראש שנמדד במרחק של 0 מטר לעומת מרחק של 7000 מטר מאזור תעשייה הוא 0.214 ס"מ (34.366 ס"מ לעומת 34.580 ס"מ בהתאמה); ממצא שאין לו שום משמעות קלינית. לצין כי הבדלים כאלו הם נמוכים מרזולוציית דיוק מדידת המרחק ומדידת היקף הראש. ממצאים דומים (0.217 ס"מ) מוצגים גם עבור ניתוח רגישות בהתייחס למרחק מכבישים ראשיים.

גם ההבדלים המובהקים כפונקציה של מיפוי אזורים ובדיקת "נקודות חמות" הם של כ 0.2 ס"מ. שוב ממצא שאין לו משמעות קלינית, למרות המובהקות הסטטיסטית (הצפויה כאשר מדובר בניתוח נתונים של מדגם גדול).

מחקרים בנושא הקשר בין חשיפה סביבתית ומדדי גדילה בילודים פורסמו בשנים האחרונות בספרות (32, 33, 65, 66). רובם ככולם העריכו את מדדי התוצא (כגון היקף ראש ומשקל לידה) בעזרת עקומות גדילה סטנדרטיות מתוקננות לפחות לשבוע הריון, ומין הילוד ולא בדיווח על תוצא כמשתנה גולמי רציף בלבד. בחלקם חושבו ערכי SCORE-Z לכל ילד וילד.

יש לציין כי הכנסת משתנה משקל לידה רציף למודל רב משתני אינה מספיקה מאחר ואינה לוקחת בחשבון את טווח הנורמה מבחינת משקל לשבועות הריון שונים.

#### להלן ציטוטים מתוך המחקרים הרלוונטיים המתייחסים לשיטת התקנון:

"Growth curves for birth weight, length and HC were fitted to further standardize them to 40 weeks of gestation using... and adjusting by sex and cohort"(32).

"We generated standardized z-scores specific for sex and gestational age....."(65).

"Longitudinal growth curves and gestational age adjusted standard deviation (SD) scores were constructed for all fetal growth measurements based on reference growth curves of our own study population (Verburg et al. 2008b)...."

The regression models with neonatal length or head circumference as the outcome were adjusted for postconceptional age (gestational age for measurements at birth or gestational age plus postnatal age for measurements at the child health center). Models with neonatal length were also adjusted for the method of measurement (birth or child health center). Gestational age and sex-adjusted SD scores for birth weight and birth length were constructed based on reference charts from a North European birth cohort (Niklasson et al. 1991). Postnatal age and sex-adjusted SD scores for neonatal head circumference and length were constructed using reference charts from a nationwide study in the Netherlands (Fredriks et al. 2000). The regression models with SD scores for neonatal head circumference or length were adjusted for gestational age at birth, and models with SD scores for neonatal length were also adjusted for the method of measurement."(33).

"2.2. Assessment of fetal growth A midwife or obstetrician at the maternity unit of delivery assessed the infant's birthweight (BW) and head circumference (HC) at birth. Each infant's expected birth weight was estimated from his/her gestational age (third-degree polynomial) and sex, parity (third-degree polynomial), and maternal pre pregnancy weight (third-degree polynomial), height, and age (second-degree polynomial), according to the model of Mamelie et al.(2001). Model parameters were estimated from all live singleton births without congenital malformations. Babies with a birthweight below the tenth percentile of the expected birthweight distribution were classified as small for gestational age(SGA). Small head circumference for gestational age(SHC) at birth was defined by a head circumference below the tenth percentile of the head circumference distribution for a given gestational age and sex, according to French reference curves(AUDIPOG,2008)."(66).

כל אחת משיטות תקנון אלו מקובלת להערכת משתנה התוצא.  
לגבי משקל לידה קיימות עקומות מתוקננות לשבוע ההיריון שחושבו מנתוני לידות בישראל (67).  
לגבי היקף ראש פורסמו לאחרונה עקומות מתוקננות (68).

גם בהינתן שקיימת אפשרות שישנם תינוקות אשר נולדים עם היקף ראש ומשקל בטווחי הנורמה (על פי עקומות מתוקננות) אך עדיין אילו האימהות לא היו חשופות בזמן ההיריון לזיהום אוויר, "יכלו" תינוקות אלו להיוולד במשקל גבוה יותר או היקף ראש גדול יותר ביחס למה שנולדו לאימהות שנחשפו בזמן ההיריון לזיהום אוויר, לא ניתן יהיה לבדוק סוגיה זו מאחר ובמאגרי המידע ששימשו למחקר זה לא קיימים המשתנים הפרטניים הנדרשים.

## 5. משתני החשיפה (זיהום אוויר): (הערות ספציפיות לפרק זה)

נתוני הילודים מתייחסים לתקופה מחצית 2014 עד מחצית 2015. נתוני החשיפה למזהמים הם שנתיים. חסר הסבר כיצד יוחסה חשיפה לילודים בשנים השונות. שימו לב לטעות דפוס (?) בטבלה בעמ' 89-90 בדו"ח שם מצוין כי שנת נתוני המזהמים היא 2003. לא ברור כיצד הותאמה החשיפה שנמדדה בשנת 2003 להריונות של שנת 2013-2014. תקופת ההיריון אינה מיקשה אחת ונהוג לחלקה לטרימסטרים המייצגים שלבי התפתחות שונים של העובר ברחם. מכאן גם חשיפות בטרימסטרים שונים של ההיריון משפיעות באופן שונה על התוצאים המיילדותיים. מקובל שחשיפות משמעותיות בטרימסטר הראשון יאפיינו הפלות מוקדמות או מומים מולדים משמעותיים בעוד שחשיפות בטרימסטרים השני והשלישי יאפיינו הפרעות בגדילה. בדו"ח אין התייחסות כלל לרמות חשיפות על פי טרימסטר.

מבחינת סוגי המזהמים ההתייחסות היא בעיקר ל  $\text{NO}_x$  ולמרחק ממתחם פטרוכימי. האם במודל הרגרסיה נכלל  $\text{PM}_{2.5}$ ? זהו המזהם העיקרי שנחקר בספרות המצוטטת ע"י החוקרים ואם כך הוא ערפלן פוטנציאלי חשוב. בנוסף, במודלים נכלל רק מרחק למתחם הפטרוכימי (עמ' 77 בדו"ח).

וטבלאות 2-ה-1,2 עמ' 6-85) למרות שבפירוט המשתנים מופיעים מרחקים למקורות נוספים (עמ' 91). מפות מקבצי תחלואה מופיעות בנספחים 2-ג-1,2 בעמודים 2-81 בדו"ח. במודול זה יחדית החקירה היא פרט (ילוד או אישה הרה) וחסר הסבר לגבי שיטת ההחלקה באמצעותה נוצרו המפות.

**מסקנות החוקרים כי ניתוח הנתונים אינו מראה על קשר מובהק בין חשיפה ל- $\text{NO}_x$  ומזהמים אחרים לבין ירידה בהיקף ראש בלידה בעוד המודל המרחבי מראה קשר מובהק וחיובי בין מרחקים מאזור תעשייה וכבישים ראשיים לבין היקף ראש בלידה אינן קבילות בהינתן ההערות שצינו בפרק זה.**

יש לציין כי מרבית המחקרים שפורסמו השתמשו במודלים של Land use regression (LUR) להערכת החשיפה.

### סיכום:

לאורך הדו"ח חסרות תובנות בהתייחסות המקובלת להערכת תוצאים מיילדותיים כולל מדדי גדילה בתינוקות. בנוסף חסרה באופן בולט התייחסות להשפעת חשיפות (סביבתיות ואחרות) בהתאמה להריון ולטרימסטרים השונים. חסרוננו של חוקר מומחה בתחום רפואת הילדים/נאונטולוגיה ניכר מאד. בשל חשיבותו ורגישותו של מחקר זה במיוחד בתחום מדדי גדילה של ילודים יש להתייחס בכובד ראש לעיבוד נתונים כמקובל בספרות המדעית בתחום. הערכת תוצאים של מדדי גדילה בילודים כמשתנה גולמי ורציף אינה מקובלת בספרות ובכלל. והעיבוד המקובל הוא כזה שלוקח בחשבון עקומות גדילה מתוקננות. העדר מידע לגבי משתנים מסבירים מהותיים לגדילת ילודים כגון עישון בהריון, ומוצא ההורים הינו מגבלה מהותית של המחקר ולא מוצג אפילו ניסיון להעריך התפלגות משתנים אלו בשיטות סטטיסטיות כגון ניתוח רגישות. יתרה מזאת גם התפלגות משתנים שאמורים להיות כלולים במאגרי המידע כגון: התפלגות משקלי הלידה, SGA, ואפגר אינה מוצגת. אי הכללת נתונים משמעותיים אלו החשובים להבדלים שנמצאו בהיקפי הראש או משקל בלידה במודלים הרב משתניים הינו מגבלה משמעותית בהערכת התוצאות. בולטת מאד ההתייחסות החלקית למשתני החשיפה הנמדדים ברמה אגרגטיבית במפות אך אינם משויכים באופן אינדיבידואלי לכתובת המגורים של האם ותקופות ההריון השונות (טרימסטרים). בנוסף, לא מוצגים נתונים לגבי מזהמים שונים למעט  $\text{NO}_x$  למרות שהספרות מתייחסת בעיקר להשפעת מזהמים אחרים כגון PM.

### המלצות אופרטיביות לחוקרים:

1. יש לבצע בדיקה חזרת של קריטריוני ההכללה לקבוצת המחקר. זאת בהתייעצות עם נאונטולוג או מומחה ברפואת ילדים.
2. לבצע עיבוד נתונים כמקובל בספרות לגבי מדדי גדילה מתוקננים.
3. להציג התפלגות משתנים מסבירים קיימים.
4. לבצע הערכה לגבי משתנים מסבירים חסרים ותרומתם האפשרית להערכת התוצא (לדוגמה, עישון).
5. להציג את הקשרים בין חשיפה לתוצאים במדדי קשר מקובלים כגון RR ורווח בר סמך מתאים.
6. לבצע הערכת חשיפה פרטנית לזיהום האוויר, עפ"י כתובת מגורי האם למזהמים השונים הקיימים תוך התייחסות לתקופות ההריון השונות (טרימסטרים).
7. להימנע מלהציג תוצאות עד לביצוע עיבוד הנתונים המוצע.
8. להימנע מהצגת המפות על מקבצי התחלואה שאינם תואמים את ממצאי המודלים הרב משתניים.

9. להציג השוואה לאזורים אחרים כמתחייב במטרות המחקר.
10. לציין, כי יש לבצע תיקונים בהתאם להמלצות אלה, רק בתנאי שניתן לתקן את משתנה החשיפה לזיהום אוויר, בהתאם להערות שניתנו בפרק ד'.

## פרק ז' - הערות לתת נושא 3: מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים

### 1. סקירת ספרות:

חסרה סקירת ספרות עדכנית עם הצגת ערכים מספריים של הסיכון לפתח מחלת אסתמה בילדים בקבוצות גיל שונות.

### 2. מטרה:

בדו"ח ובמצגת שהוצגו במפגש עם הוועדה המלווה לא צוינה המטרה העיקרית של המודול. מטרת הספציפיות של המודול כפי שהן מופיעות בעמ' 112 בדו"ח הן:

1. בדיקת היארעות תחלואת אסתמה באזור מפרץ חיפה והשוואה עם ערי ביקורת

2. בדיקה של עוצמת הקשר בין היארעות אסתמה וחשיפה לזיהום אויר

בהסתמך על הכותרת המטרה הינה "מגמות ושינויים בתחלואת אסתמה בקרב ילדים והקשר עם זיהום אוויר". לפי המוצג, ניתן לראות את אי-התאמה של מטרות אלה לכותרת המודול.

### 3. הגדרות אופרטיביות:

בטבלה 1 "פרוטוקול המחקר" בסעיף "סוגי התחלואה שבניתוח" (עמ' 95) הובא פירוט המידע המהווה בסיס לבניית מסד הנתונים לצרכי ניתוח הממצאים. לפי הסבר החוקרים ניתן להתרשם כי הם עשו שימוש במספר מאגרי מידע לצורך הגדרת מקרה מחלה במחקר. החוקרים מגדירים מקרים חדשים של מחלה (incidence) על בסיס שימוש במקורות שונים של מידע קליני כגון: אבחנות בתיק הרפואי וקובץ משתמשי התרופות האופייניות לטיפול במחלת אסתמה. ניתן להתרשם שמוגדרות מספר קבוצות של חולים חדשים: קבוצה ראשונה של מאובחנים בלבד, וקבוצה שניה של משתמשים בתרופות האופייניות לטיפול במחלה בלבד. לא ברור אם הוגדה תת קבוצה נוספת כמו חולים מאובחנים ומשתמשים בתרופות בו-זמנית. תת קבוצה זו אמורה להיות בסיס להערכת שיעורי תחלואה בהתאם להגדרת המחלה המקובלת בספרות המקצועית (69, 70). כמו כן, על פי הספרות, בעיקר מישראל, חשוב להתייחס לכלל האפשרויות לקבלת המידע על תחלואת אסתמה, כולל רישום אבחנות ורישום תרופות (71).

בנוסף, החוקרים מבססים את חישובי השיעורים על כלל מקרי מחלת אסתמה, כנראה לפי שיעורי ההמצאות (prevalence) של מחלה בלבד. לא ניתן להבין מדו"ח החוקרים האם חישובים אלה התבצעו על מקרים החדשים או כלל מקרי המחלה. חשוב לציין שגישה לאלה שמאובחנים ולא להם שמטופלים בנפרד מוסיפה להבנת היקף התחלואה והשוואה בהמשך. הערה מרכזית בהקשר זה, היא תוקף האבחנות כפי שמופיעות בתיק הרפואי של הנבדק. עמדת קופות החולים, כפי שמשקפת בתכנית המדדים בקהילה, היא שתוקף הרישום בתיק הרפואי נמוך. לכן, ההגדרה של מדדי האיכות בתכנית זו מבוססת על צריכת תרופות ולא על אבחנות פעילות. גם תוקף הנתון על שנת האבחנה לא ברור, ולכן המידע לגבי מקרי היארעות מצביע על הטיה פוטנציאלית בסיווג התחלואה וכתוצאה מכך, ביסוס חישובים של שיעורי תחלואה נעשה על הימצאות מקרי אסתמה.

לפי הנאמר בסעיף זה, שימוש בנתוני תחלואה ללא הגדרה ברורה מהווה חשד משמעותי להטיית אבחון במחקר הנוכחי.

#### 4. מאפייני האוכלוסייה:

##### א. גיל האוכלוסייה הנבדקת

אוכלוסיית המחקר כוללת ילדים בטווח הגיל בין 6 עד 14 שנים. לפי הספרות המקצועית אסתמה בילדים אופיינית לטווח גילאים רחב יותר. רוב המחקרים בתחום של הערכת השפעות זיהום אוויר על ילדים המועדים לפתח אסתמה עוסקים בגילאים צעירים יותר (72-74).

שכבת גיל מצומצמת לא מאפשרת הערכת עומס התחלואה באסתמה בקרב ילדים בישוים שהוגדרו במחקר הנוכחי.

##### ב. שיוך לקופה המבוטחת

החוקרים משתמשים במסד הנתונים של אחת הקופות הגדולות ביותר בישראל – שירותי בריאות כללית. התפלגות המבוטחים של קופה זו בישראל לא אחידה לפי אזורים שונים. לדוגמה, בדו"ח הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה שהתפרסם ב-2015, אחוז המבוטחים בשנת 2014, שנה שבמהלכה נאספים מקרי מחלת אסתמה, בעיר תל אביב השייך לקופ"ח כללית הוא 38.9% בלבד, בעוד שבעיר חיפה הוא 55.4% ובעיר חדרה 64.3% (75).

לא ניתן להבין האם נבדק אחוז הילדים המבוטחים בחיפה וחדרה ביחס לתל אביב ואם המדגם המחקר כולל את המשתתפים באותו היחס. לפיכך, קשה להעריך עד כמה אוכלוסיית הילדים, המהווה את בסיס המחקר הנוכחי, מייצגת את כלל האוכלוסייה באזורי המחקר. כמו כן, באם אכן נמצא הבדל לפי פרמטר זה בין הערים, האם בוצע תקנון מתאים כפי שמקובל במחקרים דומים במחקר אפידמיולוגי.

##### ג. מאפייני אוכלוסייה נוספים – גורמים מערפלים פוטנציאליים

צוות החוקרים מציין איסוף מידע לגבי גורמים רלוונטיים נוספים כגון "נתונים גאוגרפיים וסוציו-דמוגרפיים" הכוללים את המאפיינים הבאים: אזורים גאוגרפיים סטטיסטיים (אג"ס), צפיפות האוכלוסייה, מצב תעסוקה, אחוז המועסקים בענפי תעשייה שונים, גובה מעל פני הים לפי כתובת המגורים כאומדן לסטטוס כלכלי של הפרט, קרבה לכבישים ואומדן המעשנים לפי אג"סים.

כל המאפיינים הנ"ל נאספו ברמה סטטיסטית קבוצתית ולא ברמה אינדיווידואלית. לפיכך, שימוש בגורמים אלה בצורתם הנוכחית מוגבל. אין מידע המאפשר נטרול ההשפעה של הגורמים המשמעותיים ברמת הפרט. כתוצאה מכך, הטיה אקולוגית הקיימת בגישות מחקר דומות עלולה לגרום לאי-יציבות של הממצאים במחקר.

#### 5. הערכת גורם החשיפה – זיהום אוויר:

החוקרים מפרטים את סוגי מזהמי אוויר שנכללו במחקר לצורך בדיקת הקשר בינם לבין תחלואת אסתמה בילדים. המזהמים הם:  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $SO_2$ ,  $NO_x$ . תקופת איסוף הנתונים היא 2014-2018. לפיכך, ניתן להבין שהקשר בין חשיפה למזהמי אוויר לבין התחלואה נבדק על בסיס נתוני חשיפה של אותה שנה שבה מרוכזים נתוני התחלואה – שנת 2014. בעמ' 113 מצוין כי נעשה שימוש בממוצעים חצי שנתיים (שכנראה והממוצעים השנתיים חושבו על בסיסם). כנראה במטרה להעריך השפעה קצרת טווח. לפי הספרות,  $NO_x$ ,  $SO_2$  ידועים כמזהמים בעלי השפעה מידית /קצרת טווח להופעת התלקחויות אסתמה בקרב החולים (76). **כמו כן, לא ברור האם רמת הריכוזים של המזהמים האלה נבדקה בסמוך לקביעת האבחנה, האם עליות משמעותיות בריכוזים היו בסמוך למועד האבחנה.**

עדויות על השפעה של המזהמים אלה על התפתחות של מקרי אסתמה חדשים מוגבלות בספרות. בשנה אחרונה התפרסמו מחקרים מסין על השפעות של מזהמי אוויר ( $NO_x$ ,  $SO_2$ ) במהלך היריון ובשנת הראשונה לחיים וכתוצאה מכך התפתחות אסתמה בילדים הקטנים (77). השפעות של חלקיקים נשימים מאופיינות בטווחי זמן גדולים יותר, ללא השפעות מידיות. לא נבדק הקשר בין תחלואת אסתמה לבין מזהמי אוויר אחרים כגון VOCs.

חשוב לציין שממוצעים שנתיים של המזהמים בהם השתמשו החוקרים חושבו לפי תתי אזורים (שטחים) כאשר גודל השטח לא מוגדר.

## 6. ניתוח נתונים:

בטבלה 1 של הדו"ח מפורטים קווים כלליים של ניתוח נתונים. אין פירוט של המבחנים הספציפיים שנעשה בהם שימוש בשלב עיבוד הנתונים. להלן התייחסות נקודתית למוצג בדו"ח:

1. השוואה בין ערים. לא ברור חישוב מספר דרגות החופש במבחן t בנספח 3-ב (עמ' 103).
2. הסבר שונות. מזהמי הקריטריון מופיעים בשורה 2 וגם בשורה 3 בנספח 3-ז (עמ' 109). כן לא ברור מדוע בהסבר השונות ע"י מקורות תעשייתיים בנספח 3-ז נכללו כל המקורות ביחד, למרות שהמודל שהוצג בנספח 3-ו כולל רק את המתחם הפטרוכימי.
3. מדד סוציו אקונומי. לא ברור מדוע טווח הערכים הוא 2-3 (עמ' 115).

## 7. תוצאות:

בנספח 3א (עמ' 103) מוצגים שיעורי אסתמה בישובים שונים בכלל אזור המחקר בשנת 2014. שיעור המחלה בבני 6-14 נע בין 2.14% לבין 3.35%. הצגה זו של ממצאים לא מאפשרת הבנה האם בחישוב כללו החוקרים את סוגי קבוצות החולים שהוגדרו ממקורות מידע שונים (קובץ אבחנות בלבד, קובץ מקבלי תרופות בלבד או סכום של כלל הילדים שאותרו במערכת של קופ"ח). כמו כן, לא ניתן לערוך השוואה עם הנתונים בספרות עקב אותה מגבלה של אופי ההצגה. במידה ואכן נכללו כלל הילדים שאותרו בשני מאגרי המידע, הרי ששיעורי האסתמה באוכלוסיית המחקר לא נחשבים גבוהים ביחס לספרות (78, 79). לא ברור גם ההבדל הגדול באומדן שהתקבל לאסתמה במודל 4 לבין נתונים אלה. חשוב לציין שבהמשך עיבוד הנתונים החוקרים משתמשים בקבוצת הילדים המאובחנים בלבד ונטולי תרופות בלבד, כאשר כאן לא צוינו ערך השיעורים המחושבים (נספחים 3ד ו-3ה).

השוואה בין הערים הגדולות שנכללו במחקר (נספח 3ב) מראה שיעור גבוה בחדרה לעומת חיפה עם מובהקות סטטיסטית (לגבי מהות המבחן הסטטיסטי נכתב בסעיף ניתוח נתונים).

הוצגו מפות של מספר החולים ומספר כלל אוכלוסיית הילדים. טבעי לשער שצפויה התאמה בין הצגת כלל הילדים לבין הצגת ילדים חולי אסתמה במפות. לפי זה ניתן לצפות שהמיקום במרחב של שיעורי החולים ("צפיפות התחלואה המנורמלת לאוכלוסייה כללית) תהיה די דומה למיקום האזורים/שטחים של אוכלוסיית המחקר עם שונות כל שהיא. השוני המתקבל בין השטחים הינו ביטוי לטווח הערכים בחישובים בעזרת שיטת DKD. החוקרים אכן מדגישים "צפיפות חריגה", זאת אומרת, ערך הגבוה ביותר לעומת ערך הנמוך בטווח הערכים המחושבים. שימוש בביטוי "צפיפות חריגה" וההסבר של הממצאים המתקבלים אינו נתמך באף מבחן סטטיסטי!

ניתוח רב משתני מבוסס על המשתנה המנורמל של תחלואה בעזרת DKD. התייחסות לשיטה באה בפרק הכללי לשיטות המחקר.

לא ניתן להפיק מהניתוח את תרומתו היחסית של כל משתנה בנפרד לסיכון בהופעת אסתמה. הסבר של החוקרים על המודל הרב משתני המוצג לא משקף את מהות הממצאים!

מקום המגורים של הילדים הנכללים במחקר נקבע ללא התחשבות בפוטנציאל שינוי הכתובות של הוריהם. חוסר מידע זה עלול לגרום להטיית בחירת הילדים במחקר גם במונה וגם במכנה של שיעורי התחלואה המחושבים.

בנוסף, מכיוון שלא ברור האם ניתוח הקשר בין מזהמי אוויר לבין מחלת אסתמה מבוסס על סוג שיעור מסוים (היארעות או הימצאות), רמת האמינות שלה המונה והמכנה על בסיס שיוך למקום המגורים, מוטלת בספק רב ואף לא ניתן להעריך את טיב הקשר בין חשיפה לתחלואה.

**8. סיכום:**

שיעורי תחלואת אסתמה בקרב ילדים בחיפה לא נמצאו שונים לעומת תל אביב, נמצא הבדל עם רמת התחלואה בחדרה. שיעורי אסתמה בילדים בחיפה אינם גבוהים לעומת רוב הנתונים שבספרות בקבוצת הגיל הנחקרת (10,11).

עקב החולשות המתודולוגיות של המחקר הנוכחי כגון הגדרת האוכלוסייה (מונה ומכנה), הערכת חשיפה, שימוש בשיטת הניתוח ללא תיקוף, לא ניתן להגדיר את העבודה כמחקר "אפידמיולוגי-סביבתי", כפי שהוגדר על ידי צוות החוקרים. הממצאים שהתקבלו לגבי הבדלים בין האזורים השונים במפרץ חיפה לא נתמכו במבחן סטטיסטי כלשהו.

נדרשת רביזיה מאוד משמעותית הכוללת את כל שלבי המחקר בנושא הערכת רמת התחלואה באסתמה בילדים במפרץ חיפה והקשר בין זיהום אוויר והתחלואה.

## פרק ח' - הערות לתת נושא 4: תחלואת אסתמה בקרב מתגייסים לצה"ל

במודול זה העריכו החוקרים את שיעורי הימצאות אסתמה בחומרות שונות בקרב מועמדים לשירות ביטחון (מלש"בים) מאזור מפרץ חיפה, השוו את ההימצאות לזו שהוערכה עבור מלש"בים מתל אביב וחדרה וחקרו גורמי סיכון לאסתמה באלה שגרים במפרץ חיפה.

### 1. הערכת החשיפה:

נעשה שימוש במדידות של  $NO_x$ ,  $SO_2$ ,  $PM_{2.5}$  חצי שעתיות שבוצעו ע"י המשרד להגנת הסביבה ואיגוד ערים מפרץ חיפה בשנים 2011-2014. נעשתה הערכה של החשיפה השנתית הממוצעת של מזהמים אלה בשנה שלפני בדיקת המלש"ב בלשכת גיוס. היות והכתובות של המלש"בים היו ידועות ברמה של מיקוד הערכת החשיפה לזיהום אויר נערכה באמצעות GIS ובאמצעות מודל IDW (Inverse Distance Weighted) מתחנות הניטור הקרובות אל המיקוד. חוות דעתה של הוועדה בנושא תוקף הערכת החשיפה ברמת המלש"ב הבודד הוצגה באופן מפורט בפרק ד' של חוות הדעת. הערכת החשיפה של מלש"בים המתגוררים בסמוך לתחנות ניטור טובה יותר מזאת של אלה המתגוררים רחוק מתחנות כאלה. החוקרים עצמם מציינים שלא נמצא קשר עם סוג מזהם מסוים ויש חשיבות למודלים נוספים להערכת החשיפה בהתייחס לטופוגרפיה של האזור והשפעתה על פיזור המזהמים. מתוך כך ניתן להבין שהערכת החשיפה טעונה שיפור ולא ברור כיצד החוקרים המשיכו בעיבודים כאשר נתון כה מרכזי אינו מספק.

### 2. הערכת התחלואה:

בוצעה השוואה של שיעורי הימצאות אסתמה וחומרת אסתמה במלש"בים (בנים) בין מטרופולין חיפה, חדרה ות"א (עמ' 129). השיעורים הגולמיים היו נמוכים בחיפה לעומת ת"א, וגבוהים במקצת (לא מובהק) בהשוואה לחדרה. גם לאחר תקנון (טבלה 4.3b עמ' 129) לא נמצאו הבדלים מובהקים בין הערים. יש לציין כי התקנון כלל שנת לידה, ארץ לידה, BMI ויכולות קוגניטיביות.

**2.1** התייחסות לבחירה בלשכות גיוס כמקור למידע על תחלואה באסתמה: הבחירה בלשכות גיוס כמקור המידע לשיעורי הימצאות אסתמה על-פי סעיפי הליקוי בעייתית מלכתחילה. אמנם קיימים סעיפי ליקוי מוגדרים בספר הפרופילים, אך קימת שונות בנוהלי העבודה בין לשכות הגיוס ובמוטיבציה של המלש"בים לחשוף את המידע הרפואי. השונות הזאת דיפרנציאלית באזורים גיאוגרפיים שונים בארץ. בעיה זאת הודגמה במאמר של חאיטר וחב' (80), בו ממצאי המחקר הראו הבדלים בין לשכות גיוס בתהליך קביעת הפרופיל בגלל שונות בצורת התשאול, בבדיקה הפיזיקלית, בפענוח המידע הרפואי, והבדלים בין יושבי ראש של ועדות רפואיות.

**2.2** התייחסות להגדרת אסתמה: ההגדרה של אסתמה הסתמכה על ההגדרות בסעיפי הליקוי. אסתמה בחומרה קלה הוגדרה במלש"בים עם היסטוריה של אסתמה ללא התקפים ב-3 השנים האחרונות וכאלה עם התקפים נדירים של אסתמה. יש לציין כי בהגדרה זאת צירפו החוקרים שני מצבים המוגדרים בספר הפרופילים. מלש"ב ללא התקפים בשלוש השנים האחרונות יכול להיות מי שההתקף האחרון שלו היה בגיל 8 שנים. במקרה כזה לא ברור אם המחלה החלה באותו מקום מגורים בו מתגורר המלש"ב עתה. הצירוף של שתי הקטגוריות ל- mild asthma גורם למיסקלסיפיקציה. לכן, יש מקום לחלוקה ל-3 קטגוריות כדלהלן: אסתמה בעבר, אסתמה קלה ואסתמה בינונית-קשה. בהקשר זה, אין ספק כי העדר נתונים על שנת אבחנת מחלת האסתמה ומקום מגורים בעת האבחנה ובשנים שלאחר האבחנה, ובעת שסבל מהתקפים חוזרים הם מגבלות קשות של המחקר המנסה לקשור תנאים סביבתיים במקום המגורים ואסתמה. לא ברור למה החוקרים בחרו לקשר בין נתוני זיהום האוויר של השנה שקדמה לבדיקת המלש"ב ופעילות המחלה. הנתונים לגבי המלש"ב הם נתוני הימצאות ולא ניתן לקשור אותם דווקא לזיהום בשנה זו או אחרת, ללא מידע מספק על פעילות המחלה שאינו משתקף בסעיף הליקוי.

**2.3** ייצוגיות אוכלוסיית המלש"בים: האוכלוסייה שנבחרה לחלק הראשון של המחקר שכלל השוואה בין שיעורי אסתמה בערים חיפה, חדרה ות"א הייתה זכרים, שהתגוררו באזור מפרץ חיפה, ת"א וחדרה במשך 3 שנים ברציפות. נכללו מלש"בים המתגוררים רק באזורים בהם היו לפחות 50 ויותר מלש"בים בשנה, ושהייתה להם לפחות תחנת ניטור אחת של איכות האוויר באזור מגוריהם (עמ' 146). לא ברור מההגדרה איפה היו צריכים להיות לפחות 50 מלש"בים בשנה – האם באותו מיקוד? מהו המרחק בו נדרשה תחנת ניטור? כמה מלש"בים נפסלו בגלל זה והאם תוצאות "הפסילה" מתפלגות באופן אקראי גיאוגרפית? אין מידע על מי שלא נכלל אם בגלל מיעוט מלש"בים באזור מגוריו ואם בגלל העדר תחנת ניטור. מספר הנבדקים לגביהם נעשתה ההשוואה היה 13,875 (סעיף 3.1 עמוד 146). זה המספר הכולל את ת"א, חדרה ומטרופולין חיפה. מדובר ב-3 מחוזות. בבדיקת מספר הלידות בשנה בעיר תל אביב בשנת 1996 על-פי השנתון של הלמ"ס הרי צפויים היו 5,200 ילודים יהודים בכל שנתון קרי כ-7,800 זכרים ב-3 שנתונים. על-פי טבלה 4.1 בעמוד 127 נכללו רק 5,563 מלש"בים מהעיר ת"א. צריך להסביר את ההבדל. לפי נתוני הילודה בחיפה - 2,600 בשנתון בשנים אלה, כלומר היו צפויים 3,900 מלש"בים מחיפה ואכן השתתפו 3,699. אחוז המלש"בים מכלל הילודים בשנתון שונה איפה בין הערים ויש להסביר את השונות היות והיא יכולה להצביע על הטיית בחירה כלשהי. למשל, האם יש הגירה שלילית מת"א? האם ילדים שנחשפו בילדותם לזיהום אויר בת"א עברו אח"כ לעיר אחרת והם לא מיוצגים במחקר? בכל מקרה יש להתייחס לשלמות העוקבה בערים השונות שם נעשת ההשוואה. בנוסף, טבלה 4.1 (עמ' 127) מציגה את שיעור המתגייסים שמופו בישובים השונים בתקופת המחקר. חשוב לציין שאחוז המלש"בים שמופו הוא הנמוך ביותר בחדרה (87.7%) כאשר הגבוה הוא בחיפה (91.4%). לא הוצגו תוצאות של המבחן הסטטיסטי כדי לראות האם ועד כמה ההבדל הוא משמעותי. מידע זה מהווה מקור אפשרי נוסף להטיית בחירה.

**2.4** עיבוד הנתונים: בהשוואה שנעשתה בין שיעורי ההימצאות של אסתמה נעשה תיקון לארץ לידה, BMI, יכולות קוגניטיביות, אבל לא נעשה תיקון לשנת עליה או למספר שנים בארץ. לא ברור למה נעשה תיקון ליכולות קוגניטיביות, משתנה שלא נמצא בעל קשר מובהק לאסתמה לפחות לפי טבלה 4.2. אין בפרק התוצאות טבלה המציגה את הקשר בין המשתנים הדמוגרפים של משתתפי המחקר מהערים השונות ואסתמה. ניתנו רק התוצאות של הקשר עם המתגוררים במטרופולין חיפה (טבלה 4.2, עמוד 128), כך שלא ניתן לדעת אם יש גורמים נוספים להם היה צריך לתקן בהשוואה בין הערים. בהקשר זה יש לציין עבודת מחקר שנעשתה גם היא על מלש"בים שהדגימה קשר מובהק בין גיל בעת העלייה לארץ ושיעורי ההימצאות אסתמה (81).

בהקשר זה, בתרשימים 4.4A-4.4I (עמודים 140 עד 144) מוצגות מגמות רב שנתיות (1994-2014) בשיעורי ההימצאות אסתמה. בכל תרשים נרשם גודל המדגם, מספר (N) שלא ברור את מה הוא מייצג. חסר ניתוח סטטיסטי המעיד על קיום או אי-קיום מגמות מובהקות ובאשר להבדלים בין ערים. בתרשימים 4.3a בעמוד 139 מוצגים חולי האסתמה באזור חיפה במפה. ההסבר במפה מדבר על שיעורי היארעות בעוד שאלה רק נקודות של המכנה במשתנה המסביר במודל הרגרסיה ולא ברור גם האם מוצגים כלל מקרי האסתמה ובנוסף רק בבנים? המקראה לא ברורה. בתרשימים 4.3b מוצגים שיעורי ההימצאות ל-1,000 נבדקים. בתוך התרשימים מצוין שיעורי היארעות - דורש תיקון. צריך לזכור שאזורים בהם היו מעט מלש"בים לא נכללו במיפוי, צריך להבהיר מהם האזורים האלה. המעבר מהמיפוי של המקרים לשיעורי ההימצאות דורש הסבר, כיצד נעשה בדיוק. באזורים בהם יש מעט מלש"בים הרווח בר-סמך של שיעור ההימצאות היה רחב, ולא ברור איך אוחדו הכתובות של כל מלש"ב (לפי מיקוד) לאזור יותר גדול במפה.

### **3. בחינת הקשר בין גורמי סיכון שונים ואסתמה:**

בחלק זה של המחקר נבחנו גורמי הסיכון לאסתמה בקרב מלש"בים המתגוררים באזור מפרץ חיפה. טבלה 4.2 בעמוד 128 מציגה את הקשר בין גורמים סוציו-דמוגרפים ואסתמה. המשתנים שנמצא בהם קשר מובהק לאסתמה היו ארץ לידה, BMI, אזור סוציאקונומי. יש לציין לחיוב שבמודל הזה יחסית למודולים האחרים הרבה משתנים הינם פרטניים אך לא כולם.

#### **3.1 בעיה בהגדרת המשתנים הבלתי תלויים או העדר מידע על משתנים חשובים:**

3.1.1 מצב סוציאקונומי: המשתנה "מצב סוציאקונומי" במחקר זה הינו אקולוגי. החוקרים השתמשו במדד של הלמ"ס לסיווג מצב סוציאקונומי ברמה של עיר מגורים, קרי דרגות 1-10. כך לדוגמה כל מי שגר בחיפה קיבל את הדירוג של חיפה, וכד'. לפיכך, ברור כי בפועל לא בוצע תקנון למשתנה ברזולוציה מספיקה. בגלל הקשר החזק בין מצב סוציאקונומי ואסתמה היה צריך להשתמש לפחות בחלוקה של אג"סים (חלוקה מ: 1-20) שהייתה נותנת ביטוי למצב סוציאקונומי שונה של מלש"בים המתגוררים בעיר התחתית לעומת אלה המתגוררים לדוגמא בשכונת דניה.

3.1.2 העדר מידע על עישון שהינו גורם סיכון הידוע שקשור בהחמרה של התקפי אסתמה - חסרים משתנים ברמה האישית לגבי עישון.

3.1.3 המשתנים מרחק מרחובות ראשיים, מרחק משדות תעופה, מרחק ממכלי דלק: אין הסבר איך חושבו משתנים אלה ומה הקשר בדיוק ביניהם ובין חשיפה לזיהום סביבתי.

### 3.2 בעיות בשיטות עיבוד הנתונים:

במודל הסופי המסוכם בטבלה 4.6 נמצא קשר ישר בין מרחק ממתקני התעשיות הפטרוכימיות לבין עליה בשיעור הימצאות אסתמה וקשר הפוך עם המרחק בריבוע. במודל זה התקבל גם קשר מגן עם רמות PM2.5. במודלים המוצגים בטבלאות 4.4-4.6 לא נעשה תיקון להשוואות מרחבות. תיקון כזה יכול היה לבטל את רמת המובהקות (0.025) לקשר עם המרחק בריבוע מתעשיות פטרוכימיות.

#### הצגת התוצאות:

בטבלה 4.4 הראו החוקרים שלא נמצא קשר בין רמות זיהום האוויר ואסתמה קלה או בינונית-קשה. צריך היה להציג גם את הערכים הגולמיים לפני תיקון, כלומר את תוצאות הרגרסיה החד משתנית המציגה את הקשר בין רמות המזהמים והמשתנים הבלתי תלויים האחרים והימצאות אסתמה. החוקרים ביצעו סידרה של רגרסיות לינאריות לבדיקת הקשר של מרחק ממתחם המפעלים הפטרוכימיים, מרחק ממכלי הדלק בקריית חיים, מרחק מתחנות כוח, מרחק ממכלי דלק קטנים, ואסתמה. למודלים נכנסו משתנים אחרים כאמור לעיל, כאשר שוב מצב סוציאקונומי היה ברמה של עיר מגורים. תוצאות המודלים של הרגרסיה הלוגיסטית מובאות בטבלאות 4.5a-4.5e. בכל המודלים הוכנסו המשתנים מרחק מחוף הים ומרחק מרחובות ראשיים. מהדיון עם החוקרים עלה כי במודלי הרגרסיה נכללו רק משתנים מובהקים. מוצע לחוקרים לשקול הכללת ערפלנים פוטנציאליים במודל (כגון השכלה ואלרגיות), גם אם אלה אינם מובהקים, כדי להקטין הטיות אפשריות. לא ברור גם מהן תוצאות העיבוד החד משתני בין המשתנים האלה ושיעור הימצאות אסתמה. לא ברור גם מה הקשר בין המשתנים של מרחקים ממקומות תעשייה וחשיפה למזהמים שונים. יש לספק מידע, כמקובל.

### 3.3 בעיות בדיון בממצאי המחקר:

3.3.1 ממצאי המחקר מראים על קשר בין מצב סוציאקונומי נמוך ועליה בשיעור הימצאות אסתמה (טבלה 4.2 עמוד 128). יש לציין כי הקשר שנמצא במחקר זה עם מצב סוציאקונומי שונה מהממצאים של שני מחקרים דומים שנערכו על אוכלוסיית המלש"בים בישראל והדגימו שיעורי הימצאות אסתמה גבוהים יותר בקרב מלש"בים במצב סוציאקונומי גבוה יותר (82, 83). החוקרים נדרשים לספק הסבר לגבי הממצא שלהם על רקע הממצאים הקודמים השונים שנמצאו בעיבודים מאותו מאגר מידע.

3.3.2 החוקרים לא ליוו את הממצאים בדיון מתאים המסביר מודל בו מתקיים בו זמנית סיכון נמוך יותר למי שגר קרוב יותר, וסיכון נמוך יותר ככל שהמרחק בריבוע עולה. במודל כזה יש מרחק מסוים בו הסיכון הכי גבוה כאשר מרחק גדול מזה ומרחק נמוך מזה מקטין את הסיכון.

### לסיכום:

מדובר במחקר חתך המתבסס על קביעת אבחנה של אסתמה בלשכות הגיוס על-פי סעיפי ליקוי בספר הפרופילים. חלקו הראשון של המחקר הוא תיאורי ומטרתו להשוות את שיעורי ההימצאות של אסתמה בין הערים חיפה, חדרה ותל אביב. במגבלות מסוימות ניתן לקבל את תוצאותיו של חלק זה, כאשר ההערות המרכזיות לגביו מתמקדות בהגדרת אסתמה בדרגות השונות, בבחירת

אוכלוסיית המחקר ובמשתנים בלתי תלויים נוספים כגון עישון, מספר שנים בארץ ארץ לידה, הנדרשים לתיקון. בחלק זה אין התייחסות לקשר בין אסתמה וזיהום אוויר. בכל מקרה מגבלה מהותית במחקר זה קשורה בעצם הבחירה בלשכות הגיוס כמקור לנתונים עקב השונות בנהלי העבודה, במוטיבציה של המלש"בים וכד'. היות זה מחקר חתך לא ניתן כמובן יהיה לייחס את ההבדל אם ימצא בשיעורי ההימצאות של אסתמה למקום המגורים.

החלק השני של המחקר גם הוא מחקר חתך הבודק את הקשר בין חשיפה למזהמים שונים (ישירות או בעקיפין) להימצאות אסתמה. כל הבעיות בהערכת החשיפה סוכמו בפרק אחר. גם אם ניתן היה במגבלות מסוימות לקבל את הערכת החשיפה יש בחלק הזה של המחקר בעיות מתודולוגיות מהותיות כדלהלן: מיסקלסיפיקציה בהגדרת המשתנה של אסתמה, שימוש במדד הסוציאקונומי ברזולוציה לא מתאימה, העדר התייחסות להטיית הבחירה, העדר מידע על משתנים בלתי תלויים חשובים כגון עישון והעדר מידע על מקום מגורים בזמן תחילת המחלה ומשך המחלה. כמו כן לא ברורה ההגדרה של משתנים בלתי תלויים שהוכנסו למודלים כגון "מרחק מכבישים ראשיים". אלה בעיות שהטיפול בהן יכול לשנות לגמרי את תוצאות המחקר. לכן אין אפשרות לקבל את התוצאות של חלק זה של המחקר.

### המלצות לחלק הראשון המחקר (השוואה בין ערים):

1. החוקרים חייבים להתייחס לעובדה שחלק מהשונות בין לשכות גיוס בקביעת שיעורי הימצאות אסתמה אינה אמיתית ונובעת מהבדלים בין בודקים, הבדלים בנהלים וכד'. מצופה שהחוקרים יוסיפו חלק למחקר שיעסוק בתיקוף מדגמי של נתוני המשתנה התלוי. הדבר אפשרי לביצוע ע"י השוואת שיעורי קביעת אסתמה ע"י יושבי ראש שונים בועדות בלשכת הגיוס חיפה לעומת לשכת הגיוס ת"א ובין יושבי ראש בתוך לשכת הגיוס חיפה.
  2. יש לספק הסבר לגבי הגדרת אוכלוסיית המחקר כולל הסבר על המספרים השונים הצפויים לפי גודל העוקבות לעומת מי שנכלל בפועל. יש להתייחס גם למשמעות של הורדת אזורים בהם היו פחות מ- 50 מלש"בים.
  3. נדרש לבצע סיווג מחדש של אסתמה כך שלא יהיה עירוב בין אסתמה בעבר ואסתמה קלה בהווה. יש לעבד את הנתונים ולנתחם מחדש, לפי ההגדרות החדשות.
  4. נדרש לקבל מידע על עישון מלש"בים בערים השונות הנבדקות (חיפה, חדרה ותל אביב).
- בכל מקרה לא נראה שיש סיבה להמשיך לבצע את החלק הזה של המחקר בשנים הבאות, היות ואין תרומה ממשית לחלק הזה להבנת הקשר בין הזיהום במפרץ חיפה ואסתמה

### המלצות לחלק השני של המחקר (קשר בין זיהום אוויר ואסתמה):

כדי לקבל את הממצאים של המחקר שנעשה בשנה הראשונה יש לבצע תיקונים כפי שיפורט להלן.

באופן ספציפי החוקרים צריכים להתייחס להערות הבאות: תיקון הגדרת המשתנה התלוי - אסתמה, הוספת המשתנים הבלתי תלויים עישון, ארץ עליה ושנת עליה, תיקון הערכים במשתנה "מצב סוציאקונומי", הוספת הסבר על דרך וסיבת בחירת המשתנים שנכללו במודלים השונים של הרגרסיה הלוגיסטית (כל המשתנים המיצגים מרחק ממקומות תעשייה) והוספת דיון על הממצאים, בפרט אלה שאינם תואמים את הספרות.

לגבי המשך המחקר בצורה דומה במספר שנים: תבנית המחקר (חתך) והעדר מידע על מועד תחילת המחלה, מקום מגורים בעת המחלה, מהלך המחלה כולל מספר התקפים בשנה האחרונה, טיפול תרופתי, היענות לטיפול וכדומה, לא יאפשרו ללמוד על קשר סיבתי בין התחלואה וחשיפה למזהמים השונים.

## פרק ט' - הערות לתת נושא 5: ניטור ביולוגי של השפעת זיהום האוויר

### 1. סקירת ספרות:

מבוא וסקירת ספרות לא מוצגים בדו"ח, אך מידע החשוב ביותר ומעודכן הוצג במהלך המפגש עם הוועדה.

### 2. השערת המחקר

המוצגת בפני הוועדה: כימות של חלקיקים נשימים ברמת הפרט בעזרת טכניקות מקובלות (IS ו-EBC) מהווה מדידה טובה של חשיפה וכתוצאה מכך קשר לשינויים בריאותיים

### 3. מטרות המודול

1. לבדוק את ההשפעה של חשיפה לחלקיקים רעילים במפרץ חיפה על ידי מדידת עומס חלקיקי (מיקרו- וננו-חלקיקים) הננו ולהצליבם עם מדדים דלקתיים ותפקודיים ולקשר לביטוי קליני של שינויים בריאותיים.

2. להבחין בין מקורות תעשייתיים לתחבורתיים על ידי בחינה של שתי אוכלוסיות שונות: סטודנטים (חשיפה תעשייתית) ושוטרים (חשיפה תחבורתית) בשתי ערים שונות (חיפה ותל אביב).

### 4. שיטות:

**מאפייני אוכלוסיית המחקר:** הניטור הביולוגי במחקר מסתמך על מדגם של 200 נבדקים בריאים ולא מעשנים בגילאים 18-35 מחיפה ותל אביב (100 משתתפים בכל עיר). אוכלוסיית כל עיר תתחלק לקבוצת שוטרים ולקבוצת סטודנטים. חישוב גודל המדגם מבוסס על הבדל בתפקודי ריאות בין המשתתפים הפוטנציאליים מתל אביב לעומת המשתתפים הפוטנציאליים מחיפה, סטיית תקן בחשיפה למתכות בקבוצת חשופים לעומת קבוצת ביקורת, עוצמה של 80% ורמת מובהקות של 5%. לפי קריטריונים שנקבעו, חושבו כ- 50 משתתפים בכל קבוצה. מאפיינים חברתיים-כלכליים ברמה אינדיווידואלית יאספו בעזרת שאלון.

### 5. שיטת הביצוע הניטור:

לכל משתתף מבוצעת ספירומטריה ונלקחות ל דגימות ביולוגיות של הכיח (- Induced Sputum IS) וקונדנסט במהלך הנשיפה (EBC-Exhaled Breath Condensate). בבדיקות מעבדה יבדקו מספר החלקיקים, גודלם, התפלגותם ותכולתם. ההנחה העומדת בבסיס הניטור הביולוגי היא שהחלקיקים אליהם נחשף הפרט מצטברים בגוף באיבר מטר (בראות במקרה זה) וכי בדיקת כמות ואופי החלקיקים יעידו על החשיפה המצטברת בפועל של הפרט.

הבדיקה מתוכננת להתבצע פעמיים עבור כל נבדק, בשנים 2016 ו-2018. בדיקה ראשונה התחילה במרס עד נובמבר 2016.

### 6. הערות הוועדה:

במהלך הדיון אשר התקיים בתאריך 19 יוני 2016 עלו מספר שאלות והערות בנוגע למודול הניטור הביולוגי. הערות אלו (ונוספות) מוצגות להלן.

1. מדוע מניחים החוקרים כי קיימת חלוקה חד משמעית כאשר משייכים את הסטודנטים כנחשפים לזיהום תעשייתי בלבד והשוטרים לזיהום תחבורתי בלבד? הרי גם הסטודנטים נחשפים לזיהום מתחבורה שכן חלקם מתגוררים בסמיכות לכבישים וגם השוטרים נחשפים לזיהום מהתעשייה. כמו כן, במהלך חופשות הסמסטר נוסעים הסטודנטים למקום המגורים הקבוע. ככלל הוועדה סבורה כי סטודנטים שברובם עוד לא השתקעו במקום מגורים, אינם מהווים את האוכלוסייה האידאלית לייצוג חשיפה למקום מגורים מסוים.

2. כיצד מתכננים החוקרים להתחשב בעישון פאסיבי? האם שאלון כולל איסוף של המידע הרלוונטי? האם ניתן לבצע בדיקה שתיתן תשובה לסוגי חומרים רלוונטיים?
3. הערה כללית לגבי ניטור ביולוגי של חלקיקים: חלקיקים בעלי תכולה של חומרים מסיסים או נחלים עשויים להתמוסס בריאות ולא ישאירו חותם בצורת חלקיקים אותם ניתן לזהות בשיטות המוצעות, אולם עדיין תהיה להם השפעה בריאותית. האם בשיטה המוצעת יש פתרון לבעיה זו?
4. האם ניתן להתחשב בעונתיות במהלך איסוף המידע, גם מבחינת מאפייני החשיפה וגם מבחינת פוטנציאל של תוצאים בריאותיים.

## 7. המלצות הועדה:

1. בשל הקושי לגייס סטודנטים למחקר ובשל החשש שמבלים "זמן מגורים" ניכר בכתובת אחרת ועל מנת למנוע מיסקלסיפיקציה בהערכת החשיפה, מציעה הועדה להחליף את אוכלוסיית הסטודנטים באוכלוסייה של רופאים ואחיות. עקב אופי העבודה ושהותם הממושכת במבנים, חשיפתם למזהמים ממקור תחבורתי נחשבת הנמוכה ביותר. בחירה זו תאפשר לשפר מקור הערכת חשיפה ולהגדיל היענות להשתתף במחקר.
2. עקב משמעות של תוספת החשיפה התחבורתית הועדה ממליצה להוציא מהמדגם נבדקים אשר מתגוררים בסמיכות לעורקי תחבורה ראשיים.
3. כדי לחזק ממצאי המחקר מומלץ להגדיל גודל המדגם במסגרת התקציב שאושר.
4. הוועדה מבקשת שסקירת הספרות למודול זה תושלם ותורחב בשנת המחקר השנייה.

## לסיכום:

המודול המוצע של הניטור הביולוגי עונה לקריטריונים שהוצגו בקול קורא. מדובר על המחקר המבוצע ברמה אינדיווידואלית עם יכולת הערכה של הקשר בין חשיפה לתוצא בריאותי, להצביע על תופעת מנה-תגובה ומנגנון הביולוגי של השינויים באיבר מטרה.

בהתחשב בחזקות המודול, ניתן להמליץ על ביצוע של המחקר ללא תוספת תקציב, לאחר קבלת המלצות אופרטיביות של הוועדה המייעצת.

## פרק י' - חו"ד סטטיסטית משלימה: פרופ' לורנס פרידמן

In this document, I comment on the statistical methods used in the Haifa Health Monitoring Project to investigate associations between air pollution and the incidence of two types of cancer: lung cancer and non-Hodgkin lymphoma. I focus on three aspects of the statistical methods used: (1) the statistical design of the investigation (2) the use of the Double Kernel Density method to analyze the data, and (3) the regression models linking cancer incidence to air pollution and other factors.

### 1. Statistical design:

The investigators report an investigation in which they explore the association between air pollution levels in Haifa in the year 2003 and the incidence of cancer in 2012. Their hypothesis is that the 10-year gap between 2003 and 2012 is appropriate to the latent period between a carcinogenic exposure and the two cancers on which they focus.

In order to judge the adequacy of their approach, it is helpful to consider what would be done in a regular longitudinal study of the association between an exposure and a health outcome. Normally, one would take a cohort of individuals, some of whom had been exposed to the exposure of interest and some of whom had not been exposed in a particular year (or alternatively a cohort of individuals who had been exposed at different levels) and one would then follow them for several years obtaining health information about them over that period. If interest was in cancer incidence at 10 years following the exposure, then one would count the number of cases occurring in that tenth year and compare the proportion of cases among the exposed with the proportion among the unexposed, with suitable adjustment for any differences in the age and gender distributions of the two groups. I emphasize five points regarding this calculation:

- (a) The cancer proportions calculated would need to include the cancer cases occurring in the original group regardless of their residency in the tenth year.
- (b) Similarly, one would not wish to include cancer cases occurring in individuals who had not been included in the original cohort.
- (c) Similarly, one would not wish to count in the denominator for the exposed group a cancer case occurring in an unexposed person, or vice versa.
- (d) In calculating the proportion of cancer cases, in the exposed group for example, the denominator would be the number of persons exposed at the beginning of the follow-up.
- (e) Similarly, the adjustment for age and gender would need to be made on the basis of the age and gender composition of the groups at the beginning of the follow-up.

The investigators have used the addresses of persons diagnosed with cancer in 2012 and resident at that time in Haifa as the source data with which to explore an association with exposure to air pollution in Haifa 10 years earlier. Based on the previous reasoning, problems with these source data arise.

(a) Persons who were resident in Haifa in 2003 may not be resident in Haifa in 2012. These persons, if they developed cancer in 2012 would not be included in the numerator of the cancer incidence calculation, although they should be.

(b) Persons who developed cancer in Haifa in 2012 may not have been resident in Haifa in 2003. These persons would have been included in the numerator of the cancer proportion, although they should not have been. The investigators do mention this point in their list of limitations of the study.

(c) Persons who developed cancer in Haifa in 2012 may live in a different area of Haifa in 2012 from the area of Haifa that they lived in 2003. For example they could have moved from an area with high air pollution to an area with low pollution. This would lead to misclassification of their exposure in 2003.

All of these effects would introduce bias in the comparison between exposed and unexposed groups.

In addition, the investigators use the Haifa municipality database on rates ("arnona") in the year 2012 as the source data for their denominator in the calculation of cancer incidence. This leads to the following further problem.

(d) The relevant population denominator is the population in the year 2003, not 2012. So the denominator is inappropriate, and its use will also introduce bias into the comparison of exposed and unexposed groups.

The investigators mention that only about 10% of the residents of Haifa have immigrated into Haifa over the past 4-5 years. However, they do not mention firstly that we are concerned here with a 10-year intervening period (not 4-5 years), secondly that migration within the Haifa area can also affect the results (as mentioned in problem (c) above), and thirdly that emigration out of Haifa (problem (a)) is also a concern.

## **2. Double-Kernel Density Method:**

The investigators use a smoothing technique call the Double-Kernel Density method to analyze their data. In this approach, the Kernel Density Method, a well-known method of smoothing is first applied to the addresses of approximately 150 individuals diagnosed with a cancer (lung or non-Hodgkin lymphoma) to a produce a map of "cancer density" across the area of Haifa, and then applied again to the number of persons living in the approximately 30000 buildings in the Haifa area to provide a second map of population density. The cancer density values in the first map are then divided by the population density values in the second map to produce a map of cancer incidence density.

Note that the use of the population density as the numerator in the Double Kernel Density method does provide an adjustment for the total number of persons in different areas of Haifa, but does not adjust for the gender and age distributions of the population in those areas. Age and gender are known as two of the main determinants of cancer risk, so the method *fails to adjust for two of the strongest confounders* and is thus prone to bias.

On page 21 of their report, chapter 3.4 (second bullet, paragraph a), the investigators write the following words regarding the statistical interpretation of the cancer incidence density maps that they present. (English translation follows.)

"The results reported in this document are based on use of a geo-statistical tool that is called the "Double Kernel Density" method. Use of this method allows:

- a) One to obtain estimates of the spatial density of the general population and those with an illness. It is important to emphasize that although this method is used in the literature, its statistical properties are unclear, and in particular it is unclear how to calculate standard errors and confidence intervals (both scalar and spatial) in order to conduct statistical inference. The implication of this is that any findings coming from the use of this method need to be interpreted with extreme caution, and in general it is preferable to base conclusions on several years of data rather than on one year alone."

In other words, take as an example the graph in Appendix 1-ה on page 28, showing the double kernel density of lung cancer across the Haifa area. Although there are various hot-spot areas (colored in red) that appear in the map, the investigators cannot say how reliable these are, and to what extent they may have appeared by chance, due to the limited sample size of the number of cancers on which they are based. Note also, that this limitation is in addition to the potential biases introduced by the statistical design mentioned in part (i) of my document and by the lack of adjustment for age and sex.

Absence of a method for assessing the reliability of estimates is a very severe drawback to a statistical method, and when important or sensitive information is to be conveyed such methods are not recommended, particularly when other statistical methods that do allow statistical inference are available.

### **3. Regression analyses based on the Double Kernel Density method:**

In order to relate the values of cancer incidence density obtained from the Double Kernel Density method to the values of air pollution and other explanatory variables, the following approach has been used in the literature. A grid of several thousand points is projected onto the map and the value of the cancer incidence density is obtained at each point. At the same time the air pollution parameters at those points are determined, possibly also from smoothing techniques applied to the parameter

values obtained at the air pollution stations located on the area. In addition, other explanatory variables may be used pertaining to those chosen points on the grid. The investigators chose to use as the grid points, the locations of the approximately 30,000 buildings in the Haifa area. Explanatory variables included those at the level of the statistical census area in which the building was located, such as percent of Jews in that area, employment in different occupations, and socio-economic status. Other explanatory variables included distance of the building from the sea, and from the industrial area of Haifa. The association between cancer incidence and these variables is then evaluated by performing linear regression of the cancer incidence density at the 30000 points on the explanatory variables.

Just as the Double Kernel Density estimate itself does not lend itself to straightforward statistical inference, so also this regression method, currently, cannot be interpreted statistically. Once again, the investigators themselves remark on this in their list of limitations. Following on from the paragraph in their Section 3.4 cited above, they write (English translation):

"b) (The Double Kernel Density method allows) building multiple regression models to find the association between different factors and cancer occurrence. In these models, the dependent variable is the value obtained from the Double Kernel Density method, and some of the explanatory variables that are related to air pollution are also obtained from smoothing methods or are liable to measurement error. In particular, the statistical properties of the regressions that we have worked with in this research are unknown: the statistical properties of the statistical tests which have been conducted on the basis of the regression models are unclear, and it is also unclear how robust are regression models based on the Double Kernel Density method to biases and to measurement error."

This statement b), similar to the statement above it in paragraph a) says that the investigators do not know how to evaluate statistically the results of the statistical regression models that are presented in their report. The implication of their statement needs to be made more explicit. In Appendix 1-1, they present three tables (A, B and C) of results from regression models. Each of these tables carries estimates of regression coefficients for different explanatory variables and these estimates are accompanied by standard errors and a number of asterisks indicating the level of statistical significance of the coefficient. The investigators' statement b) says that these standard errors and their accompanying statistical significance *have no statistical basis*. They should really not have been presented as they mislead the reader into thinking that many of the associations of the explanatory variables with cancer are highly statistically significant, whereas there is really no basis for evaluating these associations. Thus there is a serious gap between the authors' stated limitations of the methods that they use and the tables of information that they present.

Lastly, the investigators calculate an R-squared measure from the linear regressions. This measure expresses what proportion of the variance in the dependent variable (cancer incidence density) is explained by the explanatory variables. In tables B and C of Appendix 1-ג, they calculate that the R-squared due to air pollution parameters, distance from oil tanks, oil refineries, the airport, and the power station. In total the value of R-squared from these variables is equal to about 0.20-0.22. This is interpreted by the investigators in the conclusions of the report (last sentence of Section 3.3, p.20) as follows: "According to our evaluation, the relative contribution of the proximity to industry and measured air pollution to the morbidity of lung cancer and non-Hodgkin lymphoma is 20-22% in the area of Haifa (depending on the type of cancer)." This sentence (a) seems to claim a causal relationship of air pollution and proximity to industry to these cancers, whereas the investigators in the first sentence of their listed limitations rightly say that causal inferences cannot be made from their data; and (b) makes a mistaken link between the R-squared value and percent attributable risk - the two quantities are very different and one does not translate directly to the other. To clarify this, take a simple case where there are two sets of equally populated areas, one exposed and one unexposed, the exposed set of areas all have an incidence rate of 105 cases per 100,000 per annum, and the unexposed areas all have an incidence of 95 cases per 100,000 per annum. The total population has an incidence of 100 cases per 100,000 per annum (the average). In this case, percent attributable risk, being the percent of the current overall risk that is attributable to the exposure, is equal to 5 cases per 100,000 (the difference between the current incidence in the total population, 100, and the incidence that would occur if all areas were unexposed, 95) divided by 100 cases per 100,000 (the incidence in the total population), which is 5%. However, a linear regression of incidence rate on the binary variable, exposed versus unexposed, would yield a perfect correlation, with R-squared equal to 100%. Thus R-squared values do not have anything to do with how much of the current level of disease may be explained by various risk factors.

#### 4. Conclusions:

There are serious statistical problems with the approach taken by the investigators to investigate associations of cancer morbidity with air pollution and other factors in the Haifa area. In some places in their report, these problems are acknowledged by the investigators, but in the presentation of results and in the report's conclusions these same statistical problems have been ignored. In my view, the potential biases incurred by the statistical design, the further biases incurred by the statistical analysis, and the inability to perform statistical inference using the Double Kernel Density methodology combine together to make it impossible to interpret the main findings that are presented on the relation between environmental factors and cancer.



Prof. Laurence Freedman

Biostatistics Unit, Gertner Institute for Epidemiology and Health Policy Research

## פרק י"א - סיכום המלצות ומסקנות

יעד מחקר הניטור האפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה היה לבחון האם הפעילות התעשייתית המתקיימת באזור המפרץ וזיהום האוויר המתלווה לה משפיע על בריאות התושבים.

מערך המחקר תוכנן בהתאם לקול קורא שהופץ ע"י איגוד ערים חיפה שדרש בין היתר, ביצוע ניטור אפידמיולוגי פרוספקטיבי שיכלול עוקבות ילודים/ילדים ומבוגרים, איסוף מידע ממקורות קיימים, בחירת משתתפים למעקב באופן שיהיה פרופורציונאלי לצפיפות האוכלוסייה ורלבנטי לפיזור המזהמים בו, שיתייחס למזהמים מנוטרים שבשגרה ושלא בשגרה, יכלול הערכת חשיפה אישית של מדגם מייצג, יבצע ניטור ביולוגי ברמת הפרט, יתייחס לסוגי תחלואות סרטן הידועים כבעלי קשר סביר או חשודים בהקשר לזיהום אוויר, תחלואה נשימתית בקרב ילדים ותחלואה לבבית וקרדיו-וסקולרית בקרב מבוגרים. כמו כן, ביקש האיגוד להשוות את התחלואה באזור מפרץ חיפה לזו שבתל אביב ובחדרה. האיגוד היה ער לכך שרוב הסקרים האפידמיולוגים שנעשו באזור נפת חיפה עד אז, בוצעו בגישה אקולוגית, שהיא בעייתית מבחינת הסקת מסקנות על הקשר בין מזהמים סביבתיים לתחלואה ותמותה.

בפועל, המחקר שבוצע (שנה א'), לא עונה להגדרת מחקר פרוספקטיבי, לא מתייחס לכלל אוכלוסיית התושבים באזור (לדוגמא חסרה התייחסות לאוכלוסייה הערבית המהווה כ- 11% מהתושבים) (84), לוקה בחסרים משמעותיים מבחינת הערכת רמת זיהום אוויר רלוונטי (המשתנה הבלתי תלוי העיקרי), לא כולל הערכת חשיפה אישית של מדגם מייצג, ואינו מתייחס לתחלואה קרדיו-וסקולרית. ההשוואה הנדרשת לאזורים גאוגרפיים נוספים בוצעה בצורה מוגבלת ביותר זו שבוצעה, לא הצביעה על עודף תחלואה באזור המפרץ. בנוסף ושוב, טבעו של רוב המחקר (תבנית המחקר בשני מודולים ואופן הערכת החשיפות המשמעותיות בכל המודולים) הינו אקולוגי.

בנוסף, המחקר רצוף בבעיות מתודולוגיות מהותיות המעוררות ספק בנוגע למהימנות ותוקף הנתונים והשיטות בהן השתמשו החוקרים ומכאן שגם לגבי תוקף ומשמעות התוצאות שהוצגו. ליקויים אלה פורטו לאורך דו"ח הוועדה וכוללים בין היתר העדר הגדרה ברורה של אזור ואוכלוסיית המחקר, חוסר בהירות לגבי רמת הכיסוי של האוכלוסייה המתגוררת באזור המחקר, ליקויים מהותיים בהגדרת תקופות החביון שהובאו בחשבון במודולים השונים ואף סתירות ביניהם. מרבית המשתנים הבלתי תלויים החשודים כערפלים במחקר זה הוערכו באופן מקובץ ו/או לא מדויק ואיכותם לא נבדקה. לדוגמא, משתנה העישון (המשפיע באופן משמעותי ביותר על התחלואות שנבדקו הוערך במודולים 1 ו-3 ע"י ייחוס נתונים ארציים בחתך דת, גיל (2 קבוצות) והשכלה (2 קבוצות) באזורים סטטיסטיים בלבד. העדר פיקוח ראוי על משתנה העישון עלול ליצור הטיה ניכרת באומדני האפקטים הבריאותיים. בנוסף, לא בוצעו ניתוחי רגישות שיצביעו על מידת עמידות (robustness) הנתונים. במודול 4 לא היה כלל ידע על עישון בקרב אוכלוסיית המחקר. במודול 3 נעשה שימוש במשתנה עישון ברמה סטטיסטית על פי מידע מלמ"ס. ערפלן מרכזי אחר שהוערך בצורה אקולוגית היה מעמד סוציאקונומי. אין עוררין על חשיבותו של משתנה זה כאשר חוקרים קשר בין חשיפה סביבתית ותחלואה. קשר חזק נמצא, לדוגמה, בין מצב סוציאקונומי ואסתמה בקרב מלש"בים.

על מנת לקשור בין חשיפה כרונית למזהמי אוויר לבין תחלואה, הניחו החוקרים תקופות חביון של עשר שנים, שלוש שנים ושנה במודולים השונים. בהתאם לכך, השתמשו החוקרים להערכת החשיפה לזיהום האוויר בריכוזים ממוצעים שנתיים של שנת 2003 (עבור סרטן), שנת 2014 (עבור אסתמה אצל ילדים) וממוצע שנתי בשנה שלפני הבדיקה הרפואית עבור אסתמה אצל מלש"בים. שימוש זה בערכים ממוצעים שנתיים של שנה בודדת (למשל 2003 עבור סרטן) במטרה לאפיין את החשיפה אשר הובילה לתחלואה הינו בעייתי ושגוי. ראשית, תקופת החביון שהובאה בחשבון שרירותית, אינה מתאימה למשל לכל סוגי הסרטן (למשל כשנתיים עבור לויקמיה ועד מעל ל-40 שנה עבור גידולי מח וריאה). כשמדובר בחשיפה רב פעמית או כרונית, לא ניתן לדעת מתי ארעה החשיפה שגרמה להתהוות המחלה וייתכן שנגרמה שנים קודם או לאחר התקופה שהביאו החוקרים בחשבון. מכאן נובע כי אם קיים קשר בין החשיפה לזיהום אוויר להתהוות מחלה, ייתכן

והחשיפה שהוערכה במחקר (למשל במודול הסרטן) היא שגרמה למחלה, אך ייתכן גם כי חשיפה בכל זמן אחר גרמה לאתחול או קידום המחלה. לכן, **נהוג במחקרי סרטן למשל לסכום ולהתייחס לחשיפה המצטברת ולגיל בעת החשיפה הראשונה, ולא לחשיפה בשנה בודדת**. במודול של אסתמה בילדים, צוין כי נעשה שימוש בממוצע שנתי של מזהמי אוויר. לפי הספרות,  $NO_x$ ,  $SO_2$  ידועים כמזהמים בעלי השפעה מידית/ קצרת טווח להופעת התלקחויות אסתמה בקרב החולים. כיוון שקיימת שונות רבה גם בערכים הממוצעים השנתיים של זיהום האוויר משנה אחת לשנייה, הערכת החשיפה בשנה האמורה עשויה שלא לשקף כלל את החשיפה כפי שהוערכה עבור אוכלוסיית המחקר. בעיה זו ניכרת באופן מיוחד גם במודול מדדי גדילה בילודים כאשר השימוש בממוצעים שנתיים אינו מתאים להערכת מדד שהחשיפה הרלוונטית אליו מתרחשת במהלך 9 חודשי היריון בלבד ובייחוד כשקיימת חשיבות לטרימסטר ההיריון בו ארעה החשיפה. במודול של אסתמה במלש"בים, אין משמעות לשימוש בממוצע השנתי בשנה שלפני הבדיקה הרפואית, היו ומדובר בשיעורי הימצאות ולא היארעות.

חברי הוועדה סבורים כי הבעיה הקשה ביותר **המשפיעה על כל חלקי המחקר הינה הערכה לקויה של החשיפה לזיהום האוויר**, שהיווה את המשתנה הבלתי תלוי הראשי (ונדבך ראשי בשאלת המחקר), בכל המודולים.

הערכת חשיפה הינה, שלב קריטי במחקרים אפידמיולוגים אשר לה השפעה רבה על תוצאות המחקר, איכותם ואמינותם. מכאן נובעת החשיבות הרבה של דיוק בהערכת החשיפה גם בכל מחקר הקושר בין זיהום אוויר להשפעות בריאותיות.

אזור מפרץ חיפה הינו מהמורכבים ביותר בישראל מבחינת התנהגות מזהמי האוויר בשל שילוב מספר גורמים, וביניהם ריבוי מקורות הפליטה ועוצמתם הגבוהה, הסמיכות של מקורות הפליטה לאוכלוסייה, הטופוגרפיה של המפרץ והמטאורולוגיה המורכבת הנגזרת מהטופוגרפיה. שילוב גורמים אלו באזור גיאוגרפי קטן יחסית מקשה מאוד על הערכה מדויקת של החשיפה. לפיכך, האתגר הראשון של כל מחקר אפידמיולוגי באזור זה הוא לתאר בצורה מדויקת את הפריסה המרחבית של מזהמי האוויר.

לאחר לימוד מעמיק של השיטות בהן השתמשו החוקרים הגיעה הוועדה למסקנה כי **סוג הנתונים והשיטות בהן עשו החוקרים שימוש לוקים בחסר וגורמים לבעיה מהותית בהערכת החשיפה במחקר זה**. שיטות אלו יכולות לענות באופן חלקי בלבד בנוגע לבחינת השינויים לאורך זמן בריכוזי המזהמים והשוואה בין אזורים שונים (חיפה-חדרה-תל אביב). אולם, נתונים ושיטות אלו אינם יכולים לשמש בסיס להבחנה בהבדלים הפנים-עירוניים בריכוזי המזהמים. לדעתנו, הממצאים אינם משקפים את מצב איכות האוויר במידה אשר תאפשר להבחין בין אזורים בעלי זיהום גבוה לבין אזורים בעלי זיהום נמוך בתוך אזור מפרץ חיפה. **בנוסף, בולט העדרו של מומחה בתחום איכות האוויר בכלל והערכת חשיפה בפרט בצוות המחקר**.

הליקויים שמצאה הוועדה בנושא הערכת זיהום האוויר מפורטים ב-16 סעיפים שונים בדו"ח (פרק ד'). בין היתר מבקשת הוועדה להדגיש כי הערכת החשיפה בוצעה בשיטת אינטרפולציה שאינה מתאימה לאזור המפרץ וכי לא קיימת התייחסות ממצה למקורות הזיהום באזור. לדוגמא, ניכר היעדר התייחסות למזהמים מסוכנים שהינם רלוונטיים לאופי התעשייה הכימית והפטרו-כימית המאפיינת את האזור וקיימת התעלמות ממקורות פליטה משמעותיים באזור המפרץ כגון מפעל המלט נשר. עובדה זו מעלה ספקות באשר למידת ההיכרות של החוקרים עם מקורות הפליטה באזור המחקר, ובכל מקרה גורמת **להערכת חשיפה שגויה** שעלולה להוביל לפירוש מוטעה של התוצאות. כמו כן ניכרת חוסר אחידות או הצדקה לביצוע באופן הגדרת החשיפה בין המודולים והאנליזות השונים המעלה את השאלה האם משתנה זיהום האוויר נבחר על פי תוצאות הרגרסיה או על פי שיקולי חשיפה שנקבעו מראש על יסוד שיקולים של סבירות ביולוגית. כל אלו עלולים לגרום להטיה באומדני האפקטים הבריאותיים ומעוררים ספקות בנוגע לתוקף הממצאים.

בהקשר למקורות זיהום סביבתיים אחרים, כגון תחבורה ומזהמים המוסעים מרחוק (ממקורות טבעיים כמו סופות אבק או ממקורות מעשה ידי אדם, כמו תעשייה כבדה באירופה), אשר הקשר

שלהם לתחלואה ותמותה הוכח במחקרים רבים, הוועדה סבורה כי המידע בו השתמשו החוקרים הינו חלקי בלבד.

איתור מקבצים גיאוגרפיים (cluster) של תחלואה הוא נושא מורכב והספרות בעשרות השנים האחרונות מדווחת על מספר זעום של מחקרים אשר הצליחו לקשור מקבצי תחלואה לזיהום סביבתי. בנושא זה שיטות ניתוח הנתונים בהן השתמשו החוקרים **אינן השיטות הסטטיסטיות המומלצות**.

ניתוח המקבצים הגיאוגרפיים של תחלואה בדו"ח **אינו מתייחס כלל למורכבות הנושא** כפי שהיא משתקפת בספרות, או **למבחנים סטטיסטיים שונים**. יתר על כן, הממצאים אינם נתמכים על ידי ניתוח משטרי הזיהום האופייניים לאזור המחקר **ואינם מלווים באזהרה או הסתייגות באשר לתקפות הממצאים**. קביעת מקבצי תחלואה בשיטות שאינן מתאימות למטרה זו עלולה לאתר ריכוזי מחלה שאינם קיימים. הטיפול האפידמיולוגי והסטטיסטי בנושא זה אינו מספק במיוחד בהתחשב באחריות המתחייבת לגבי משמעות הדו"ח שעיקרו אינו דיון אקדמי בשיטות מחקר, כי אם **מענה לשאלות עובדתיות: האם קיים עודף תחלואה באזור חיפה, ואם כן, האם הוא קשור לזיהום אויר. וכן, האם קיימת בעיר חיפה אוכלוסייה הנמצאת בסיכון גבוה לפיתוח תחלואה מסוימת והאם יש לנקוט בפעולות מסוימות על מנת למנוע תחלואה כזאת, באם קיימת**.

ברוב המדולים מסקנות החוקרים מוצגות בתמצות רב ומצטטות בעיקרן את התוצאות הסטטיסטיות (למשל בעמ' 20, 77, 100). חסר ניתוח של משמעות התוצאות וסבירותן וכן הקשרן לספרות המדעית הבינלאומית והמקומית.

בכל מקרה, בשל חשיבותו ורגישותו של המחקר ראוי כי החוקרים ישתמשו בשיטות סטטיסטיות אשר תכונותיהן ידועות. במדולים 1 (תחלואה מסרטן) ו 3 (תחלואת אסתמה בילדים) חושב המשתנה התלוי (היארעות או הימצאות) במודלי רגרסיה הקושרים חשיפה ותחלואה בשיטת הקרנל הכפול (DKD). בשיטה זו, יחידת הניתוח היא בנין מגורים ולא פרט. לדעתנו, שיטות ניתוח אלו אינן עומדות בקריטריון שצוין לעיל וקיים חשש להטיה משמעותית באומדן הקשר בין חשיפה ותחלואה במדולים אלה. הסבר מפורט לנושא זה ניתן בפרק ג'. **הסיכון במצב זה הוא כי ימצא קשר מובהק בין חשיפה לתחלואה גם כאשר הוא אינו קיים (FN- False Negative)**. ואכן, כפי שמוסבר בעמ' 17, תוצאות הערכת התחלואה בסרטן הראו ערכי תחלואה קיצוניים גבוהים בשני אזורים (מתוך שלושה) שאינם מאוכלסים ולא צפויים להירשם בהם חולים. ערכים חשודים אלו של תחלואה אשר מתקבלים כתוצאה משימוש אוטומטי בשיטת DKD, ללא בחינה ביקורתית של הממצאים, מחזקים את הספק לגבי השיטה, התוקף והמשמעות של התוצאות המתקבלות באמצעותה.

לפיכך, תמוה בעיני הוועדה כי למרות המגבלות החמורות שהחוקרים מציינים בעצמם לגבי השימוש שעשו ב DKD הם מתעלמים לחלוטין ממגבלה זו בהציגם תוצאות במדולים אלו וכי אינם נמנעים מלקבוע כי נמצאו קשרים מובהקים בין מרחק מגורים ממקורות הזיהום והתחלואה.

בנוסף יש לציין כי בחישוב האוכלוסייה בסיכון עבור אומדן ה- DKD (המכנה בו השתמשו החוקרים להערכת הסיכון), נמצאו מספר ליקויים כפי שפורטו בפרקים הרלוונטיים. **טעויות באומדן האוכלוסייה בסיכון צפויות לגרום להטיות משמעותיות באומדן ערכי משתנה המטרה של המחקר וכתוצאה מכך להטיות באומדני האפקטים הבריאותיים**.

בהתחשב באמור לעיל, אנו סבורים כי קיימת חשיבות לדיוק מרבי בכל מרכיבי המחקר ולניתוח ודיון אשר יבהירו את המשמעות האפשריות של תוצאות המחקר כפי שהוצג. חברי הוועדה מוצאים לנכון להצביע על הימצאותם בדו"ח המדעי שהוגש של היגדים המתבססים על "התרשמות" ולא על עדויות מדעיות ומבקשים להדגיש כי האחריות המתחייבת לגבי משמעותו של מחקר זה ראויה לזהירות רבה יותר.

## המלצות:

### כללי:

- א. הוועדה סבורה כי ביצוע בדיקות תוקף ומהימנות של כלי המחקר הינן מחובתו של החוקר ואין זה מן הראוי לבצע ניתוח נתונים כלשהו לא כל שכן הסקת מסקנות מנתונים שנאספו ו/או נותחו בשיטות שטרם נקבעה אמינותן ולא נבחנה רגישותן. אנו סבורים כי השיטות בהן השתמשו החוקרים אינן יכולות להוות תשתית מחקרית ראויה למטרותיו וכי חובה על החוקרים לבסס את שיטות המחקר, טרם קבלת תוצאות.
- ב. מודול הערכת זיהום האוויר סובל מליקויים חמורים הגורמים לבעיה מהותית בהערכת החשיפה במחקר זה. מאחר ומודול זה משפיע על כל חלקי הדו"ח, לא ניתן להמשיך במחקר טרם תיקון מודול זה, המחייב בין היתר, הוספת מומחה בתחום לצוות המחקר.
- ג. הוועדה סבורה כי השיטה הסטטיסטית בה השתמשו החוקרים במודולים 1 ו-3 (שימוש בצפיפות הקרנל הכפולה, DKD להערכת תוצאים בריאותיים במודלים של רגרסיה לוגיסטית), שטרם נקבעה אמינותה ע"י הקהילה המדעית, אינה מתאימה למחקר שאופיו אינו אקדמי טהור ושמטרתו קבלת החלטות למדיניות בריאות.
- ד. הוועדה סבורה כי רצוי להעמיק את ההשוואות לאזורי הביקורת בשיטות ובכלים המתאימים לכל תת נושא של המחקר, ובין היתר תוך שימוש במחקר אנליטי אינדיבידואלי (ולא אקולוגי). הוועדה ממליצה על השוואת התחלואה בתתי אזורים של הישובים שנבחרו.
- ה. כנגזר מהסעיפים לעיל, לא ניתן להסיק מהן את התשובות האמתיות לשאלות המחקר, מחשש שהתוצאות שגויות מעיקרן, ולכן הוועדה סבורה שאין להתייחס בשלב זה לתוצאות אלו.
- ו. בהתאם לאמור בסעיף ה', הוועדה סבורה כי לא ראוי לפרסם ממצאים נוספים באף אחד מהמודולים, ללא תיקון מלא של הליקויים. בפרט מבקשת הוועדה להסתייג מהצגת מפות של מקבצי תחלואה עד להתוויית שיטה הולמת ומתוקפת.

### המלצות פרטניות:

- ז. עקב הבעיות המהותיות שנמצאו בתת נושאים (מודולים) 1, 3 ו-4 העוסקים בהערכת התחלואה בסרטן ובאסתמה בילדים ובמתגייסים, לא ניתן להמשיך בבחינת נושאים אלו במסגרת המחקר הנוכחי.
- ח. הוועדה סבורה שאם יתוקנו השיטות להערכת זיהום האוויר ויחושבו לתקופות הרלוונטיות להיריון, וכן אם יבוצע ניתוח נתונים כמקובל בספרות, ניתן יהיה ליישם את ההמלצות שניתנו לתיקון תת נושא 2: הערכת מדדי גדילה בילדים, ולהמשיך במודול זה של המחקר.
- ט. הוועדה סבורה כי באופן כללי המודול המוצע של תת נושא 5- הניטור הביולוגי עונה לקריטריונים שהוצגו בקול הקורא. מדובר על מחקר המבוצע ברמה אינדיבידואלית עם יכולת הערכה של הקשר בין חשיפה לתוצא בריאותי, שיכול להצביע על תופעת מנה-תגובה ומנגנון ביולוגי של השינויים באיברי מטרה. הוועדה מציעה מספר שינויים שלדעתה יוסיפו לתוקף הנתונים ולמניעת הטיות בתוצאות המחקר. הוועדה סבורה כי ניתן ליישם תיקונים אלו גם בתקציב שאושר.

**בהתחשב בכל האמור לעיל, הוועדה סבורה כי שיטות המחקר שהוצגו לאחר שנת המחקר הראשונה אינן מהוות תשתית מחקרית מבוססת ולכן לא ניתן להתייחס לממצאים שהתקבלו עד כה. לפיכך, ממצאים אלה אינם יכולים להוות בסיס להערכת התחלואה ולקשר שבין זיהום האוויר ומצב התחלואה באזור מפרץ חיפה.**

## המשך מימון וביצוע המחקר (תכנית שנה ב'):

להלן המלצות הוועדה בנושא המשך המחקר:

- א. במתכונתו הנוכחית, אין לאשר את המשך מימון המחקר לשנה ב' ולשנים הבאות.
- ב. בהתאם למפורט בדוח, הוועדה ממליצה לבקש מהחוקרים להגיש את תכנית המחקר המתוקנת לשנים ב'-ה', שתכלול תיקון להערכת זיהום האוויר וכן למודולים 2 ו-5, תוך שלושה חודשים.
- ג. הוועדה תשקול את המלצתה למימון המשך מודולים 2 ו-5, בהתאם לתכנית המחקר המתוקנת שתוגש לה.

## המלצות למקבלי ההחלטות:

יצוין כי על פי המנדט שקיבלו חברי הוועדה בכתב המינוי, לא התבקשנו לבדוק אם קיימת (או לא) תחלואה עודפת באזור מפרץ חיפה וכן לא התבקשנו לבחון את רמת איכות האוויר במפרץ חיפה ואם היו (או לא היו) חריגות ביחס לתקני איכות אוויר. לו חברי הוועדה היו סבורים כי המחקר על שיטותיו והכלים שיושמו בו והתוצאות שהוצגו היו כולם או חלקם קבילים מדעית, הרי שבלאו הכי הייתה נמסרת בחוות דעת זו גם עמדתנו ביחס לשאלת קיום תחלואה עודפת וחריגות מזיהום אוויר ברמה הכללית באזור מפרץ חיפה או בחלוקה גיאוגרפית אחרת.

יחד עם זאת, במגבלות האמור לעיל, הוועדה מבקשת לציין כי בתוצאות המתייחסות למדדים השוואתיים של סרטן ואסתמה במפרץ חיפה לעומת ת"א וחדרה לא נצפה עודף במפרץ חיפה. יש לציין כי השוואות אלו, למרות שהיו תולדת ניתוח נתונים אקולוגי ולא מספק, נהוגות ומקובלות לביצוע כמדד ראשוני בלבד לבחינת עודף תחלואה חשודה. הוועדה סבורה שעל מנת לספק תשובה החלטית לתושבי חיפה יש לבצע מחקר אנליטי מתוקף.

בנוסף, בתוצאות המבוססות על נתוני ניטור מזהמי האוויר של המשרד להגנת הסביבה, נמצא כי בין 2003 ו-2014 הממוצעים השנתיים של ריכוזי רוב המזהמים במפרץ חיפה (תחמוצות חנקן, גופרית דו חמצנית, חלקיקים נשימים) היו נמוכים מאלו שנמדדו בתל אביב וכן שמאז 2011 גם נמוכים מאלה שבחדרה. מעבר לכך, מסתמנת מגמת ירידה ברמות מזהמים אלה במפרץ חיפה. נציין כי בהתאם לפעילות התעשייתית המתקיימת במפרץ חיפה נערך ניטור של מזהמים הנפלטים מהתעשייה (תרכובות אורגניות נדיפות, Volatile organic compounds VOC ומתכות רעילות) באופן רציף וכן במערך דיגום סביבתי. יחד עם זאת, ישנן מגבלות מידע לגבי קבוצת מזהמים חשובה זו.

במציאות בה כמעט ואין בנמצא מחקרים אפידמיולוגיים-סביבתיים ברמת הפרט בכלל ובהקשר של אזור מפרץ חיפה בפרט, ומכיוון שבאזור מפרץ חיפה סך הפליטות של תרכובות אורגניות נדיפות מהתעשייה גבוה בהשוואה לשאר אזורי הארץ, ממליצה הוועדה כי יוקצו משאבים כספיים למימון:

- א. מחקרים אפידמיולוגיים סביבתיים ברמת הפרט (לא מחקרים בשיטות אקולוגיות) באזור מפרץ חיפה בהשוואה לאזורים אחרים בארץ.
- ב. מחקרים סביבתיים לשם הרחבת הידע הקיים לגבי ריכוזי תרכובות אורגניות נדיפות במפרץ חיפה.

הקצאת תקציבים אלו תאפשר חקר שיטתי בשאלת הקשר בין איכות אוויר לתחלואה ותמותה.

## מקורות

1. איכות האוויר במפרץ חיפה, תמונת מצב: סיכום 2015, כולל רבעון ראשון 2016  
<http://www.sviva.gov.il/infoservices/reservoirinfo/doclib2/publications/p0801-p0900/p0830.pdf>.
2. פליטות ואיכות אוויר במפרץ חיפה והסביבה, תמונת מצב יולי 2015  
<http://www.sviva.gov.il/yourenv/countyhaifa/haifabay/documents/haifabayairpollutionjuly2015.pdf>.
3. דו"ח מרשם פליטות לסביבה, דו"ח שנתי מוגש לוועדת הפנים והסביבה על ידי משרד להגנת הסביבה לפי סעיף 13 לחוק הגנת הסביבה, (פליטות והעברות לסביבה-חובת דיווח ומרשם), תשע"ב-2012  
<http://www.sviva.gov.il/InfoServices/ReservoirInfo/DocLib2/Publications/P0701-P0800/P0769.pdf>.
4. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–111  
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/ClassificationsGroupOrder.pdf>.
5. רשימת מסרטנים ודאיים באדם, גורמים המוכרים כמסרטנים סבירים בבני אדם. ועדת מומחים בין משרדית, אתר משרד הבריאות.  
[http://www.health.gov.il/Services/Committee/malignancy\\_substance/Pages/default.aspx](http://www.health.gov.il/Services/Committee/malignancy_substance/Pages/default.aspx).
6. אתר הלמ"ס, סקר בריאות 2009, ינואר 2015.  
[http://www.cbs.gov.il/webpub/pub/text\\_page.html?publ=98&CYear=2009&CMonth=1#4](http://www.cbs.gov.il/webpub/pub/text_page.html?publ=98&CYear=2009&CMonth=1#4).
7. היארעות סרטן לפי נפות בישראל, 2001-2011, מבצע "הקש בדלת",  
 PublicationsFiles/ICR\_20102014.pdf. 20.10.2014
8. קינן-בוקר ליטל. "מסמך על בדיקת התחלואה בסרטן בעיר חיפה", הרישום הלאומי לסרטן, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, יוני 2014.
9. Rottenberg Y, Zick A, Barchana M, Peretz T. 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. 2013;1.1:13-22.
10. Portnov BA, Reiser B, Karkabi K, Cohen-Kastel O, Dubnov J. 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. 2012;22(3):249-69.
11. רנרט גדי, 2007, נספח מספר 26, סקר מצב הבריאות של תושבי נפת חיפה בהקשר פליטות מזהמי אויר מהמפעלים במתחם בתי זיקוק.
12. לין ש, פורטנוב ב. ועמיתים (2011). סיבות מרכזיות לתחלואה ותמותה שאינה על רקע סרטן בקרב תינוקות, ילדים ומבוגרים תושבי אזור מפרץ חיפה ואזור זבולון בין השנים 2004-2010,

מחקר במימון המשרד להגנ"ס, 7-2-8,

<http://www.sviva.gov.il/InfoServices/ReservoirInfo/DocLib4/R0301-R0400/R0317.pdf>

13. Paz S, Linn S, Portnov BA, Lazimi A, Futerman B, Barchana M. Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) linkage with residence near heavy roads--a case study from Haifa Bay, Israel. *Health Place*. 2009 Jun;15(2):636-41.
14. Zusman M, Dubnov J, Barchana M, Portnov BA. Residential proximity to petroleum storage tanks and associated cancer risks: Double Kernel Density approach vs. zonal estimates. *Sci Total Environ*. 2012 Dec 15;441:265-76.
15. Eitan O, Yuval, Barchana M, Dubnov J, Linn S, Carmel Y, et al. Spatial analysis of air pollution and cancer incidence rates in Haifa Bay, Israel. *Sci Total Environ*. 2010 Sep 15;408(20):4429-39.
16. Davarashvili S, Zusman M, Keinan-Boker L, Rybnikova N, Kaufman Z, Silverman BG, et al. Application of the double kernel density approach to the analysis of cancer incidence in a major metropolitan area. *Environ Res*. 2016 Jun 20;150:269-81.
17. קובץ ישובים של הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, למ"ס, 2014.  
[http://cbs.gov.il/ishuvim/ishuvim\\_main.htm](http://cbs.gov.il/ishuvim/ishuvim_main.htm)
18. Ma J, Kouznetsova M, Lessner L, Carpenter DO. Asthma and infectious respiratory disease in children--correlation to residence near hazardous waste sites. *Paediatr Respir Rev*. 2007 Dec;8(4):292-8.
19. Marchetti P, Marcon A, Pesce G, Paolo G, Guarda L, Pironi V, et al. Children living near chipboard and wood industries are at an increased risk of hospitalization for respiratory diseases: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health*. 2014 Jan;217(1):95-101.
20. Loyo-Berrios NI, Irizarry R, Hennessey JG, Tao XG, Matanoski G. Air pollution sources and childhood asthma attacks in Catano, Puerto Rico. *Am J Epidemiol*. 2007 Apr 15;165(8):927-35.
21. דיין א, וקור ז. 1988: ניתוח מדידות רום באזור חיפה להערכת התנאים הקריטיים לפיזור והסעת תמרות מארובות, ממ"ג 1811, מחלקת תיעוד וספריה, המרכז למחקר גרעיני נחל שורק.
22. Adar SD, Filigrana PA, Clements N, Peel JL. Ambient Coarse Particulate Matter and Human Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Environ Health Rep*. 2014 Aug 8;1:258-74.
23. הסקר החברתי 2010. הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה. ירושלים, אייר תשע"ב, מאי 2012.  
[http://www.cbs.gov.il/publications12/seker\\_hevrati10/pdf/h\\_print.pdf](http://www.cbs.gov.il/publications12/seker_hevrati10/pdf/h_print.pdf)
24. Goodman M, Naiman JS, Goodman D, LaKind JS. Cancer clusters in the USA: what do the last twenty years of state and federal investigations tell us? *Crit Rev Toxicol*. 2012 Jul;42(6):474-90.

25. Kulldorff M, Song C, Gregorio D, Samociuk H, DeChello L. Cancer map patterns: are they random or not? *Am J Prev Med.* 2006 Feb;30(2 Suppl):S37-49.
26. Waller L. Discussion: Statistical Cluster Detection, Epidemiologic Interpretation, and Public Health Policy. *Statistics and Public Policy.* 2015;2(1):1-8.
27. Sexton, K. Barry Ryan, P. Assessment of Human Exposure to Air Pollution: Methods, Measurements, and Models. In: Watson, Ann Y. Bates, Richard R. Kennedy, Donald., editor. *Air pollution, the Automobile and Public Health.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1988. p. 207-38.
28. Ott WR. Total human exposure. *Environmental Science and Technology.* 1985;19(10):880-5.
29. World Health Organization. Air Quality Guidelines for Europe. Copenhagen: WHO Regional Publications; 2000. Report No.: 91.
30. Zou B, Wilson JG, Zhan FB, Zeng Y. Air pollution exposure assessment methods utilized in epidemiological studies. *J Environ Monit.* 2009 Mar;11(3):475-90.
31. Dionisio KL, Baxter LK, Burke J, Akkaynak H. The importance of the exposure metric in air pollution epidemiology studies: When does it matter, and why? *Air Quality, Atmosphere & Health.* 2016;9(5):495-502.
32. Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, Fernandez-Somoano A, Lertxundi A, Llop S, et al. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ Health Perspect.* 2011 Sep;119(9):1333-8.
33. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Willemsen SP, Hofman A, van Raitingen SW, et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect.* 2012 Jan;120(1):150-6.
34. Fuentes M, Raftery AE. Model evaluation and spatial interpolation by Bayesian combination of observations with outputs from numerical models. *Biometrics.* 2005 Mar;61(1):36-45.
35. MacMillan NJ, Holland DM, Morara M, Feng J. Combining numerical model output and particulate data using Bayesian space-time modeling. *Environmetrics.* 2010;21(1):48-65.
36. Fuentes M. Statistical issues in health impact assessment at the state and local levels. *Air Qual Atmos Health.* 2009 Mar 1;2(1):47-55.
37. Colville RN, Stevens EC, Nieuwenhuijsen MJ, Keegan TJ. Atmospheric dispersion modeling for assessment of exposure to arsenic for epidemiological studies in the Nitra Valley, Slovakia. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres.* 2001;106(D15):17421-31.

38. Jerrett M, Arain A, Kanaroglou P, Beckerman B, Potoglou D, Sahuvaroglu T, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2005 Mar;15(2):185-204.
39. Bravo MA, Fuentes M, Zhang Y, Burr MJ, Bell ML. Comparison of exposure estimation methods for air pollutants: ambient monitoring data and regional air quality simulation. *Environ Res*. 2012 Jul;116:1-10.
40. Levy I, Levin N, Yuval, Schwartz JD, Kark JD. Back-extrapolating a land use regression model for estimating past exposures to traffic-related air pollution. *Environ Sci Technol*. 2015 Mar 17;49(6):3603-10.
41. Levy, I. Mihele, C. Lu, G. Narayan, J. Hilker, N. Brook, J. R. Elucidating multipollutant exposure across a complex metropolitan area by systematic deployment of a mobile laboratory. *Atmos. Chem. Phys*. 2014;14:7173-93.
42. Querol X, Alastuey A, Rodriguez S, Plana F, Ruiz CR, Cots N, et al. PM10 and PM2.5 source apportionment in the Barcelona Metropolitan area, Catalonia, Spain. *Atmos Environ*. 2001 12;35(36):6407-19.
43. Gehrig R, Buchmann B. Characterising seasonal variations and spatial distribution of ambient PM10 and PM2.5 concentrations based on long-term Swiss monitoring data. *Atmos Environ*. 2003 6;37(19):2571-80.
44. Yuval, Sorek-Hamer M, Stupp A, Alpert P, Broday DM. Characteristics of the east Mediterranean dust variability on small spatial and temporal scales. *Atmos Environ*. 2015 11;120:51-60.
45. Yuval, Broday DM. Enhancement of PM2.5 exposure estimation using PM10 observations. *Environ Sci Process Impacts*. 2014 May;16(5):1094-102.
46. Erel Y, Tirosh O, Kessler N, Dayan U, Belkin S, Stein M, et al. Atmospheric Particulate Matter (PM) in the Middle East: Toxicity, Trans-boundary Transport, and Influence of Synoptic Conditions. In: Censi P, Darrah T, Erel Y, editors. *Medical Geochemistry: Geological Materials and Health*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2013. p. 31-46.
47. Fernandez-Navarro P, Garcia-Perez J, Ramis R, Boldo E, Lopez-Abente G. Proximity to mining industry and cancer mortality. *Sci Total Environ*. 2012 Oct 1;435-436:66-73.
48. Beelen R, Hoek G, Vienneau D, Eeftens M, Dimakopoulou K, Pedeli X, et al. Development of NO2 and NOx land use regression models for estimating air pollution exposure in 36 study areas in Europe – The ESCAPE project. *Atmos Environ*. 2013 6;72:10-23.
49. Guxens M, Aguilera I, Ballester F, Estarlich M, Fernandez-Somoano A, Lertxundi A, et al. Prenatal exposure to residential air pollution and infant mental development: modulation by antioxidants and detoxification factors. *Environ Health Perspect*. 2012 Jan;120(1):144-9.

50. Wheeler DC, De Roos AJ, Cerhan JR, Morton LM, Severson R, Cozen W, et al. Spatial-temporal analysis of non-Hodgkin lymphoma in the NCI-SEER NHL case-control study. *Environ Health*. 2011 Jun 30;10:63,069X-10-63.
51. Feinstein AR. Clinical biostatistics. XX. The epidemiologic trohoc, the ablative risk ratio, and "retrospective" research. *Clin Pharmacol Ther*. 1973 Mar-Apr;14(2):291-307.
52. Krauth J, ScienceDirect. Experimental design. 2000;14:284.
53. [Internet].; 2016. Available from: <http://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/ICDC/ICR/Pages/default.aspx>.
54. Rennert G, Kremer R, Rennert HS, Wollner M, Agbarya A, Pinchev M, et al. Lower lung cancer rates in Jewish smokers in Israel and the USA. *International Journal of Cancer*. 2015;137(9):2155-62.
55. Wang YY, Zhang W, Li HL, Gao J, Tan YT, Gao YT, et al. Population attributable risks of cigarette smoking for deaths of all causes, all cancers and other chronic diseases among adults aged 40-74 years in urban Shanghai, China. *Chin J Cancer Res*. 2015 Feb;27(1):59-65.
56. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):351-64.
57. Hueper WC. Occupational and environmental cancers of the respiratory system. Berlin: Springer; 1966.
58. Weiss W. Cigarette smoking and lung cancer trends. A light at the end of the tunnel? *Chest*. 1997 May;111(5):1414-6.
59. Ngamwong Y, Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Chaiyakunapruk N, Scholfield CN, Reisfeld B, et al. Additive Synergism between Asbestos and Smoking in Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0135798.
60. s, Hamilton RJ, Phillips SD, McCluskey GJ. Occupational, industrial and environmental toxicology. 2nd ed. Greenberg MI, editor. St Louis, Mo. ; London: Mosby; 2003.
61. Sullivan JB, Krieger GR. Clinical environmental health and toxic exposures. 2nd ed. Philadelphia, Pa. ; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
62. Weisenburger DD. Pathological classification of non-Hodgkin's lymphoma for epidemiological studies. *Cancer Res*. 1992 Oct 1;52(19 Suppl):5456s,5462s; discussion 5462s-5464s.

63. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012 Aug;13(8):790-801.
64. The SEER Cancer Statistics Review 1975-2013: The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute  
[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/browse\\_csr.php?sectionSEL=19&pageSEL=sect19\\_table.05.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/browse_csr.php?sectionSEL=19&pageSEL=sect19_table.05.html).
65. Schembari A, de Hoogh K, Pedersen M, Dadvand P, Martinez D, Hoek G, et al. Ambient Air Pollution and Newborn Size and Adiposity at Birth: Differences by Maternal Ethnicity (the Born in Bradford Study Cohort). *Environ Health Perspect*. 2015 Nov;123(11):1208-15.
66. Bertin M, Chevrier C, Serrano T, Monfort C, Cordier S, Viel JF. Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother-child cohort (Brittany, France). *Environ Res*. 2015 Oct;142:680-7.
67. Dollberg S, Haklai Z, Mimouni FB, Gorfein I, Gordon ES. Birth weight standards in the live-born population in Israel. *Isr Med Assoc J*. 2005 May;7(5):311-4.
68. Barbier A, Boivin A, Yoon W, Vallerand D, Platt RW, Audibert F, et al. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. *Pediatrics*. 2013 Apr;131(4):e1158-67.
69. Lodrup Carlsen KC, Haland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Pettersen M, Granum B, et al. Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study. *Allergy*. 2006 Apr;61(4):454-60.
70. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*. 2010 Jul;36(1):48-56.
71. Karakis I, Blumenfeld M, Yegev Y, Goldfarb D, Bolotin A, Weiler Z, et al. A computerized surveillance system for asthma. *Int J Health Care Qual Assur*. 2011;24(4):308-13.
72. Clark NA, Demers PA, Karr CJ, Koehoorn M, Lencar C, Tamburic L, et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect*. 2010 Feb;118(2):284-90.
73. Dias CS, Dias MA, Friche AA, Almeida MC, Viana TC, Mingoti SA, et al. Temporal and Spatial Trends in Childhood Asthma-Related Hospitalizations in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil and Their Association with Social Vulnerability. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jul 12;13(7):10.3390/ijerph13070704.
74. Idris IB, Ghazi HF, Zhie KH, Khairuman KA, Yahya SK, Abd Zaim FA, et al. Environmental Air Pollutants as Risk Factors for Asthma Among Children Seen in

Pediatric Clinics in UKMMC, Kuala Lumpur. Ann Glob Health. 2016 Jan-Feb;82(1):202-8.

75. רפאלה כהן וחייה רבין. חברות בקופת חולים 2014. המוסד לביטוח לאומי, מינהל המחקר והתכנון, ירושלים, אלול התשע"ה, ספטמבר 2015.

[https://www.btl.gov.il/Publications/survey/Documents/seker\\_271.pdf](https://www.btl.gov.il/Publications/survey/Documents/seker_271.pdf).

76. <br />SO<sub>2</sub> AND NO<sub>x</sub> EMISSIONS AND CHILDHOOD ASTHMA IN THE UNITED STATES: A STATE-LEVEL ANALYSIS [Internet].; 2016 []. Available from: [https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/1040861/Wu\\_georgetown\\_0076M\\_13315.pdf?sequence=1&isAllowed=y/](https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/1040861/Wu_georgetown_0076M_13315.pdf?sequence=1&isAllowed=y/).

77. Qihong D, Chan L, Cuiyun O, Weiwei L. Effects of early life exposure to outdoor air pollution and indoor renovation on childhood asthma in China. Building and Environment. Volume 93, Part 1, November 2015, Pages 84–91. Special Issue: Indoor pollutants, chemistry and health- Selected papers presented at Indoor Air 2014 conference in Hong Kong. .

78. Plaza-Martin AM, Vennera MC, Galera J, Herraiez L, PREX Study Group. Prevalence and clinical profile of difficult-to-control severe asthma in children: results from pneumology and allergy hospital units in Spain. Allergol Immunopathol (Madr). 2014 Nov-Dec;42(6):510-7.

79. Omar, AH. Zainudin, NM. Abdullah, AF. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Childhood Asthma 2014. Available at: [www.acadmed.org.my](http://www.acadmed.org.my). Accessed July 15, 2015.

80. Chaïter Y, Machluf Y, Pirogovsky A, Palma E, Yona A, Shohat T, et al. Quality control and quality assurance of medical committee performance in the Israel Defense Forces. Int J Health Care Qual Assur. 2010;23(5):507-15.

81. Pereg D, Tirosh A, Lishner M, Goldberg A, Shochat T, Confino-Cohen R. Prevalence of asthma in a large group of Israeli adolescents: influence of country of birth and age at migration. Allergy. 2008 Aug;63(8):1040-5.

82. Gordon B, Hassid A, Bar-Shai A, Derazne E, Tzur D, HersHKovich O, et al. Association between asthma and body mass index and socioeconomic status: A cross-sectional study on 849,659 adolescents. Respiriology. 2016 Jan;21(1):95-101.

83. Farfel A, Tirosh A, Derazne E, Garty BZ, Afek A. Association between socioeconomic status and the prevalence of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Jun;104(6):490-5.

84. שנתון סטטיסטי 2015 עיריית חיפה - <https://www.haifa.muni.il/Services/Strategic-Planning-And-Research/pages/shnaton2015.aspx>.

## נספחים

נספח א' – כתב מינוי לחברות בוועדה המדעית המלווה של מחקר הניטור



ירושלים, כ"ו באדר א', תשע"ו  
6 במרץ 2016

**לכבוד**  
פרופ' סיגל סדצקי, מנהלת היחידה לאפידמיולוגיה של סרטן ושל קרינה, מכון גרטנר, יו"ר  
פרופ' אמריטוס אורי דוין, המחלקה למדעי כדור הארץ, האוניברסיטה העברית  
ד"ר אילן לוי, מרכז מודלים לאיכות אוויר, אנף איכות אוויר ושינוי אקלים, המשרד להגניים  
פרופ' ליאת לרנר גבע, מנהלת היחידה לחקר בריאות האישה והילד, מכון גרטנר  
פרופ' רוגית ניראל, המחלקה לסטטיסטיקה, האוניברסיטה העברית  
ד"ר סיניה נתניהו, המדענית הראשית, המשרד להגנת הסביבה  
ד"ר איזבלה קרקיס, מנהלת המרכז הישראלי לבקרת מחלות, משרד הבריאות  
פרופ' תמי שוחט, מנהלת המרכז הישראלי לבקרת מחלות, משרד הבריאות  
גב' נורית שטורן, סגנית מנהלת המחוז ומתכנתת סביבתית, מחוז חיפה, המשרד להגנת הסביבה

שלום רב,

הנדון: כתב מינוי לחברות בוועדה המדעית המלווה של מחקר הניטור האפידמיולוגי לאזור מפרץ חיפה, אוניברסיטת חיפה

הרינו מתכבדים למנותכם כחברים בוועדת המדעית המלווה של מחקר הניטור האפידמיולוגי לאזור מפרץ חיפה. כיו"ר הוועדה תשמש פרופ' סיגל סדצקי

המחקר שבנדון שהחל לפני כשנה צפוי להמשך ארבע שנים נוספות. במהלך תקופת המחקר יוגשו דוחות התקדמות חצי שנתיים ודוחות מדעיים שנתיים. הוועדה תתכנס ככל שתמצא לנכון ולפחות פעמיים בשנה על מנת לעקוב אחר התקדמות ביצוע המחקר בהתאם לחכנית העבודה המקורית ובתאם לשינויים עליהם תמליץ הוועדה במהלך ביצוע המחקר ככל שאלו יהיו בגבולות סבירים ביחס להצעה המקורית.

באופן ספציפי, הוועדה תבחן ותבקר מדעית את איכות הנתונים ואופן השימוש בהם, תאימות שיטות העבודה ומתודולוגיות המחקר לשאלות המחקר, תוצאות המחקר, מסקנותיו והמלצותיו

אנו מודים לכם על וכוונתכם לשמש חברים בוועדה חשובה זו ומאחלים לכם עבודה מעניינת ופורייה.

בברכה,

ח"כ יעקב ליצמן

שר הבריאות

אבי צבאי  
השר להגנת הסביבה

העתקים

מ"ר ישראל דנציגר, מנכ"ל, המשרד להגנת הסביבה  
מ"ר משה בר סימן טוב, מנכ"ל, משרד הבריאות  
פרופ' איתמר גרטנר, ראש מנהל בריאות ציבור

נספח ב' – מכתב לחוקרים – 11.5.16

11 במאי, 2016

לכבוד

פרופ' בוריס פורטנוב – חוקר אחראי

פרופ' שי לין – חוקר אחראי

אוניברסיטת חיפה

באמצעות ד"ר סיניה נתניהו, המשרד להגנת הסביבה

**הנדון: התייחסות ראשונה לדו"ח התקדמות שנה א' של מחקר****"ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה"**

בשם חברי הוועדה המדעית המלווה אני מבקשת להודות לכם ולצוות המחקר על השתתפותכם בדיון הראשון שהתקיים ביום ה- 19 באפריל 2016 בעניין המחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה".

טרם נוכל להעביר התייחסות מפורטת של חברי הוועדה המדעית המלווה לדו"ח התקדמות שנה א', אנו מבקשים כי בשלב הראשון יושלמו חסרים בדו"ח, אשר על חלקם עמדנו במהלך הפגישה, ואשר ללא השלמתם אין לוועדה אפשרות להתייחס עניינית ומדעית לתוצאות המוצגות בדו"ח.

אנו מבקשים כי הדו"ח, יושלם בהתאם לנהוג בכל דו"ח מדעי ויכלול עבור כל תת – נושא פירוט מלא של הסעיפים הבאים:

1. פרק קצר של סקירה ספרותית.
2. מטרה ספציפית (כפי שהוגדרה בתכנית המחקר).
3. שיטות מפורטות לרבות:
  - הגדרה מדויקת של אוכלוסיית המחקר (כולל תנאי exclusion i eligibility).
  - הגדרה מדויקת של תקופות איסוף הנתונים עבור אוכלוסיית המחקר, החשיפה והמשתנים השונים.
  - הגדרה תפעולית מדויקת של משתני החשיפה והמשתנים המסבירים.
  - מקור הנתונים ומגבלותיהם (מידת הכיסוי של הנתונים את אוכלוסיות המחקר, היקף נתונים חסרים, תוקף ומהימנות).
  - הגדרה מדויקת של התוצאים הבריאותיים.
  - הגדרה מפורטת של אזור המחקר ומיקום מקורות הזיהום העיקריים.

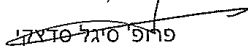
4. תוצאות מפורטות לרבות:

- תיאור הנתונים – יש להוסיף טבלאות המתארות את תכונות הרקע של המשתתפים במחקר ושל מאפייני החשיפה שלהם, יש להוסיף תיאור גם של התפלגות המשתנים התלויים ומשתני החשיפה.
- תיאור כלל התוצאות (חיוביות ושליליות).
- הסבר מילולי מפורט של התוצאות המוצגות.

יש להקפיד על בהירות המידע המופיע בכותרות ובתוך הגרפים והטבלאות: לפרט ראשי תיבות, יחידת הניתוח, יחידת מיצוע של מסבירים וחשיפה, מספר תצפיות, יחידות מדידה של ריכוזים, לאיזו יחידה מתייחס היחס הצולב (OR) של המזהמים. יש להבהיר באופן כמותי במקום הצגת ניסוח איכותני (למשל, "ניתן לראות בבירור" "רואים עליה" "כמעט לא נצפתה ירידה") כולל רווחי סמך ורמת מובהקות וכן, להציג הסתייגויות ככל שנדרש.

כמו כן, נבקש כי בכל פרק יוספו חתימות החוקרים השותפים לכתיבת הפרק המעידות על הסכמתם לאמור בפרק.

על מנת שנוכל להתקדם במהירות עם קריאת הדו"ח ומתן הערות מדעיות לדו"ח ולבסס את הדיון לגבי תכנית המחקר לשנה השנייה נודה על העברת התייחסותכם בהקדם.

בברכה,  
  
 פרופ' סיגל שלב  
 יו"ר הוועדה המדעית המלווה  
 בשם חברי הוועדה

העתקים:  
 חברי הוועדה המדעית המלווה  
 פרופ' איתמר גרוטו, ראש שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות

נספח ג' – מכתב לחוקרים – 22.5.16

22 במאי, 2016

לכבוד

פרופ' בוריס פורטנוב – חוקר אחראי

פרופ' שי לין – חוקר אחראי

אוניברסיטת חיפה

באמצעות ד"ר סיגיה נתניהו, המשרד להגנת הסביבה

הנדון: דו"ח התקדמות שנה א' של מחקר "ניטור אפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה"תשובת הוועדה לדו"ל שלך מתאריך 16.5.16

כאמור במכתבנו אליכם מתאריך 11.5.16, אין לוועדה אפשרות לבקר ולהתייחס בצורה הראויה לסיכום שנה א' של המחקר ללא דו"ח כתוב כמקובל במדע.

מאחר וחברי הוועדה מכירים בל"ז הצפוף, הוסכם כי ניתן לקבל מכם את הדו"ח המתוקן בשני חלקים: בשלב הראשון יוגשו הפרקים העוסקים במודולים בהם דנו בישיבה מתאריך – 19.4.16 (נתוני איכות אוויר ושיטות הערכת החשיפה וכן היארעות סרטן לרבות פירוט השיטות הסטטיסטיות) ובשלב השני יוגשו הפרקים העוסקים במודולים הנותרים שבוצעו בשנה א'.

הוועדה המדעית המלווה תעביר את הערותיה המהותיות לאחר הגשת הדו"ח המתוקן.

בנוגע לבקשתכם לקבלת נתונים, ברצוננו לחזור ולהדגיש כי נתונים אלו אינם נוגעים לדו"ח שנה א' והוועדה טרם התייחסה לתכנית המשך המחקר. כמו כן, נבקש לציין כי אין בסמכותה של הוועדה להתערב בלוחות הזמנים של הרישום הלאומי לסרטן בהעברת הנתונים לצוות המחקר.

בברכה,

פרופ' סיגל סדצקי

יו"ר הוועדה המדעית המלווה

בשם חברי הוועדה

העתקים:

חברי הוועדה המדעית המלווה

פרופ' איתמר גרוטו, ראש שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות

נספח ד' – מכתב לשרים – 24.5.16

24 במאי, 2016

לכבוד

מר אבי גבאי, השר להגנת הסביבה

הרב יעקב ליצמן, שר הבריאות

באמצעות ד"ר סיניה נתניהו, המשרד להגנת הסביבה

מכובדיי,

**הנדון: הוועדה המדעית לליטוי מחקר הניטור האפידמיולוגי באזור מפרץ חיפה, אוני' חיפה****התייחסות הוועדה לדו"ח התקדמות שנה א'**

ע"פ כתב המינוי התבקשה הוועדה המדעית לעקוב אחר התקדמות ביצוע המחקר שבנדון ובאופן ספציפי, לבחון ולבקר מדעית את איכות הנתונים, אופן השימוש בהם, תאימות שיטות העבודה ומתודולוגיות המחקר לשאלות המחקר וכן את תוצאות המחקר, מסקנותיו והמלצותיו.

לאחר קבלת דו"ח החוקרים בתאריך 31.3.16 התכנסה הוועדה בתאריך ה – 19.4 כאשר בפגישה זו נכחו גם החוקרים והציגו בפני הוועדה חלק מעבודתם.

בעקבות קריאת המסמך שהוגש ובהמשך למצגת החוקרים ולדיונים שהתקיימו מאז, מצאו חברי הוועדה לנכון ליידע אתכם כי אין ביכולתה של הוועדה להתייחס בצורה הראויה לדו"ח כפי שהוגש בסוף מרץ.

לצערנו, החומר אותו קיבלנו לוקה בחסרים משמעותיים במידע בסיסי, החיוני לעבודת בקרת המחקר אשר מחייבת הבנה מעמיקה של כל חלקיו. לכן, התבקשו החוקרים להגיש לוועדה דו"ח מלא במתכונת מדעית ואקדמית מקובלת.

עבודת הוועדה למתן הערות מהותיות לדו"ח המחקר ולאישור תכנית העבודה לשנה השנייה תתחיל מיד לאחר הגשת הדו"ח המתוקן.

בברכה,

פרופ' סיגל סדצקי



יו"ר הוועדה המדעית המלווה

בשם חברי הוועדה

העתקים:

חברי הוועדה המדעית המלווה

פרופ' איתמר גרוטו, ראש שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות