

ESPOSIZIONE LAVORATIVA: EFFETTI SULLA BIOLOGIA RIPRODUTTIVA*

P. ANZIDEI**, R. GIOVINAZZO**, F. VENANZETTI**

Introduzione.

La salute psichica e fisica degli individui è strettamente correlata al lavoro e all'ambiente in cui questo si svolge.

Negli ultimi anni è notevolmente aumentato l'interesse della medicina del lavoro e della medicina sociale per i disturbi della sfera riproduttiva associati al contesto lavorativo. Infatti, oltre alla rilevanza clinica del fenomeno, va ricordato che la ridotta fertilità femminile e maschile comporta un notevole costo in termini economico-sociali, in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione per la diminuzione della natalità. Un crescente numero di pubblicazioni scientifiche sembra dimostrare una associazione tra esposizione lavorativa a vari agenti tossici ed effetti negativi sulla riproduzione (SESSA, 1998; 1999a; 1999b; 1999c; SOLOMON, 1997). In passato, la maggior parte degli studi si era focalizzata sulla fertilità maschile e sugli effetti riproduttivi nelle donne i cui mariti erano adibiti ad attività lavorative potenzialmente a rischio. Infatti sebbene diversi studi avessero messo in evidenza una relazione stretta tra l'esposizione a sostanze come i solventi ed aborto spontaneo (LINDBOHM *et al.*, 1990; SALLMEN *et al.*, 1995) o i pesticidi e aborto spontaneo, sterilità maschile e difetti alla nascita (NURMINEN, 1995; SCHWARTZ *et al.*, 1986), solo in anni recenti, in seguito all'accresciuta componente femminile della forza-lavoro, la ricerca si è estesa anche allo studio degli effetti diretti dell'esposizione occupazionale sulla fertilità della donna e la salute del nascituro (SMITH *et al.* 1997, CITARELLA & SABA, 1997).

I fattori di rischio lavorativi possono configurarsi come fattori organizzativi (stress da turni, ritmi di lavoro, posture incongrue etc.), chimici (esposizione a metalli, pesticidi, disinfettanti, solventi, etc.), fisici (esposizione a rumore, vibrazioni, alte temperature, radiazioni, etc.) e biologici (esposizione a batteri,

* Il lavoro è stato presentato per la pubblicazione il 26 aprile 2000.

Una comunicazione sul tema è stata presentata in occasione del simposio "Donna salute e lavoro" organizzato nell'ambito del "Workers memorial year 2000" (Milano, 8-10 marzo 2000).

** Biologo, INAIL, Direzione Generale, Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione.

virus, endotossine, etc.). Oltre ai citati rischi oggettivi non va sottovalutato l'effetto del generale ritardo con cui, negli ultimi anni, la coppia raggiunge la stabilità economica necessaria per la serena programmazione di una gravidanza. La conoscenza del rischio per la salute riproduttiva da esposizione occupazionale ad agenti nocivi è presupposto fondamentale per la realizzazione di adeguati e mirati interventi preventivi. Pertanto, si è proceduto all'analisi della letteratura scientifica italiana e straniera esistente in materia e alla sintesi dei risultati ottenuti dagli studi epidemiologici effettuati su particolari categorie di lavoratori a rischio, uomini e donne, per rilevare in essi la presenza di eventuali problemi a carico della sfera riproduttiva o della salute della prole.

Tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

La tossicità riproduttiva è l'insieme degli effetti avversi che si verificano sul sistema riproduttivo in seguito all'esposizione ad agenti tossici (SEVER, 1998; COMMISSIONE EUROPEA, 1999). Tale tossicità incide sulla funzionalità degli organi riproduttivi e/o del sistema endocrino correlato, con effetti quali: alterazioni del comportamento sessuale, fertilità ridotta, diminuita potenza sessuale, aumento del tempo di attesa per il concepimento (TAC), turbe mestruali, disordini ormonali, disordini della spermatogenesi e sterilità.

A differenza della tossicità esercitata da vari agenti sui diversi apparati organici, che si manifesta come sviluppo di una malattia nell'individuo esposto, la tossicità riproduttiva si esprime all'interno di una coppia. In altre parole, l'esposizione di un membro della coppia, per es. l'uomo, ad un agente tossico che agisca a livello riproduttivo può manifestarsi come evento negativo sull'altro membro, per esempio come aumento della frequenza di aborto spontaneo nella donna. Nello studiare le cause di questo tipo di fenomeno, quindi, non bisogna focalizzare l'attenzione solo sull'individuo in cui si è manifestato l'effetto negativo, ma è necessario rivolgersi ad aspetti specifici della coppia. Infine, a differenza di altre funzioni organiche (renale, cardiaca, digestiva, etc.), la riproduzione non è una funzione continua e dunque una eventuale esposizione occupazionale che interferisce con la riproduzione può passare inosservata nei periodi in cui la fertilità non è desiderata dalla coppia (SEVER, 1998). Ne deriva la difficoltà di individuare il momento in cui si è realizzata l'esposizione e, di conseguenza, l'agente tossico responsabile del danno riscontrato a livello riproduttivo.

La tossicità dello sviluppo è l'insieme degli effetti avversi che si verificano sull'organismo in via di sviluppo, sia prima che dopo la nascita, fino allo sviluppo puberale compreso (SEVER, 1998; COMMISSIONE EUROPEA, 1999). Questi effetti possono essere causati dall'esposizione di uno o entrambi i genitori nel periodo precedente al concepimento, in concomitanza allo sviluppo prenatale o successivamente alla nascita (per es. durante l'allattamento). In particolare, quando l'esposizione determina l'insorgenza di mutazioni genetiche si parla in modo specifico di mutagenesi; nel caso in cui interessino le cellule sessuali (uova e spermatozoi), tali mutazioni sono trasmissibili dai genitori alla prole. Le principali manifestazioni della tossicità dello sviluppo comprendono: morte del feto, anomalie strutturali, alterazioni della crescita e deficit funzionali nel nascituro. Qualora l'esposizione coinvolga direttamente il concepito, inducen-

do malformazioni strutturali, si parla di teratogenesi. Per molto tempo si è discusso delle relazioni tra carcinogenesi, mutagenesi e teratogenesi; queste relazioni vanno considerate attentamente nello studio dei potenziali teratogeni. Le sostanze che sono carcinogene o mutagene hanno più probabilità di essere teratogene.

J. G. WILSON (1973, 1977), a seguito di alcuni studi condotti su animali da laboratorio per chiarire i meccanismi della teratogenesi, ha definito sei “principi generali della teratologia”, il secondo dei quali afferma che “la suscettibilità del concepito agli agenti teratogeni varia con l’età gestazionale al momento dell’esposizione”. Si è osservato infatti che l’esposizione ad agenti teratogeni durante i primi due trimestri di gravidanza, quando nel concepito si formano gli organi embrionali (organogenesi), può portare ad aborto spontaneo e malformazioni congenite (PAUL, 1997), mentre durante il secondo e terzo trimestre, nel corso del differenziamento e della specializzazione dei tessuti (istogenesi), può indurre basso peso alla nascita e disordini funzionali, come disturbi metabolici e ritardo mentale. In particolare, nel caso in cui l’agente nocivo sia rappresentato dalle radiazioni, si è osservato che una esposizione durante il periodo dello sviluppo degli organi può causare teratogenesi, mentre nel corso degli ultimi mesi di gravidanza, crescita ridotta o anomalie funzionali (BRENT, 1993). Oltre al momento in cui si è verificata l’esposizione, è determinante la dose di agente tossico assorbita: dalle otto settimane di gravidanza al termine della gestazione l’assorbimento di una dose elevata può, ad esempio, determinare ritardi nella crescita, mentre quello di una dose bassa disturba funzionali e comportamentali. Nel caso specifico delle radiazioni, l’esposizione ad un’elevata dose nel periodo dell’impianto, può causare la morte dell’embrione, mentre una dose bassa difficilmente è in grado di indurre in esso effetti teratogeni, in quanto i meccanismi di riparo cellulari in questa fase sono molto efficienti.

La suscettibilità del concepito agli agenti tossici dipende anche dall’insieme delle caratteristiche genetiche (genotipo) del concepito stesso e della madre e dall’interazione di queste con i fattori ambientali: ciò determina una risposta potenzialmente differente tra individuo e individuo.

Il terzo “principio della teratologia” di Wilson afferma che “gli agenti teratogeni agiscono con meccanismi specifici sulle cellule e i tessuti in via di sviluppo”: nella Tab. 1 si elencano i meccanismi che possono dare inizio ad una embriogenesi anormale.

Tabella 1

Possibili meccanismi di alterazione della embriogenesi

-
- Mutazioni nelle sequenze di DNA
 - Anomalie cromosomiche (strutturali o quantitative)
 - Alterazioni metaboliche (es. mancanza di coenzimi, precursori e substrati cellulari per le vie biosintetiche)
 - Blocco della duplicazione e trascrizione degli acidi nucleici (fase iniziale del processo mediante il quale si assembla una specifica proteina a partire dalla corrispondente sequenza di DNA presente nei cromosomi)
 - Interferenze con il processo di duplicazione cellulare (mitosi)
 - Anomalie nelle interazioni cellulari
 - Anomalie nella migrazione cellulare durante lo sviluppo embrionale
 - Morte cellulare
 - Variazione della permeabilità della membrana cellulare
 - Effetti sulla integrità delle cellule e dei tessuti
-

Diversi studi in letteratura dimostrano come la tossicità riproduttiva e di sviluppo costituiscano una fenomeno ormai emergente e vario sia per quanto riguarda i meccanismi con cui esse si realizzano che per gli effetti con cui si manifestano. La prevalenza dei casi di infertilità è in aumento e testimoniata dal numero delle coppie che non riescono ad avere figli. Nel mondo industrializzato la concentrazione degli spermatozoi nel liquido spermatico è calata del 50% circa dal 1940 ad oggi (CARLSEN *et al.*, 1992; AUGER *et al.*, 1995). L'aborto spontaneo sembra oggi interessare il 10-25% circa delle gravidanze e i difetti congeniti il 5% circa delle nascite (Solomon, 1997; Paul, 1997).

Tale andamento è in parte attribuibile agli effetti dell'esposizione lavorativa dei genitori a fattori di rischio riproduttivo, ma non si può escludere un contributo anche di tipo non-occupazionale: infatti, molte sostanze tossiche a livello riproduttivo lasciano il luogo di lavoro ove vengono prodotte, sono liberate nell'ambiente ed entrano nelle case. Solventi, metalli, pesticidi, policlorobifenili (PCB) o nitrati, noti o sospetti di tossicità riproduttiva, sono di frequente rinvenimento nell'ambiente e possono entrare nelle catene alimentari: il piombo e i PCB assunti con l'alimentazione possono permanere nell'organismo per anni e pertanto un'esposizione avvenuta durante l'infanzia può potenzialmente avere ripercussioni sulla riproduzione in età adulta (SILBERGELD, 1991). I pesticidi organoclorati, insieme ai PCB e ad alcuni erbicidi, esercitano i loro effetti nocivi minando l'azione degli ormoni, compresi gli estrogeni e quindi interferendo con la funzione riproduttiva e con lo sviluppo (COLBORN *et al.*, 1993; COLBORN & CLEMENT, 1992).

Possiamo ricordare due casi eclatanti di contaminazione ambientale, quello del Love Canal a New York, dove il suolo inquinato da una miscela di sostanze tossiche risultò essere la causa dell'aumentata incidenza di ipopeso alla nascita e di malformazioni congenite tra i figli dei residenti e quello di Minamata Bay in Giappone dove il mercurio scaricato in mare da una ditta cartiera locale, dopo essere stato metilato dalle alghe, entrò nella catena alimentare attraverso i pesci, comportando una elevata frequenza di malformazioni congenite. Casi meno eclatanti, di proporzioni più limitate, potrebbero passare inosservati, in considerazione anche del fatto che spesso la gente porta inconsapevolmente gli agenti tossici nelle proprie case per hobby, piccoli lavori, trattamenti antiparassitari domestici ed altre attività personali.

Esposizione lavorativa paterna ed effetti sulla riproduzione.

Recenti studi hanno dimostrato che la tossicologia riproduttiva e la tossicologia dello sviluppo possono essere la conseguenza non solo dell'esposizione materna o di quella diretta del concepito, ma anche dell'esposizione paterna ad agenti tossici.

Gli effetti dell'esposizione paterna possono manifestarsi a livello della formazione degli spermatidi, precursori degli spermatozoi a partire da cellule staminali o spermatogoni (spermatogenesi), e/o della maturazione degli spermatidi a spermatozoi (spermiogenesi), processi cellulari tramite i quali le cellule sessuali (germinali) maschili maturano nei tubuli seminiferi dei testicoli. Una volta formati, gli spermatozoi migrano fino all'epididimo (struttura annessa ai testicoli) e vi stazionano per diversi giorni, durante i quali acquisiscono la motilità e la capacità di fecondare grazie al liquido in cui sono sospesi.

Gli agenti tossici possono agire in molti punti del processo spermatogenetico, con effetti di gravità diversa: ad esempio, la distruzione delle cellule germinali in uno stadio ancora poco differenziato (spermatogoni) è grave in quanto irreversibile, mentre gli effetti su stadi successivi della spermatogenesi possono essere invece temporanei e reversibili. Gli etilenglicoleteri, utilizzati come solventi industriali, agiscono ad esempio principalmente sugli spermatociti più maturi, con effetti reversibili al cessare dell'esposizione (NIOSH, 1991).

L'esposizione maschile a determinate sostanze tossiche può essere evidenziata sia mediante la rilevazione analitica del tossico e/o dei suoi metaboliti direttamente nel liquido seminale (ad esempio, tramite assorbimento atomico nel caso dei metalli pesanti oppure gas cromatografia nel caso degli idrocarburi alogenati), sia rilevando la presenza di eventuali alterazioni della vitalità e della motilità degli spermatozoi, evidentemente causate da un effetto tossico a livello post-testicolare. Un ridotto numero di spermatozoi può indicare un danno indotto sulle cellule germinali nel corso della spermatogenesi, mentre una morfologia alterata una spermiogenesi anormale: il dibromido di etilene determina, per esempio, la diminuzione del numero di spermatozoi e l'aumento del numero di difetti morfologici, mentre l'1,2-dibromocloropropano svolge l'azione tossica sugli spermatogoni e può comportare una diminuzione irreversibile del numero di spermatozoi (POTASHNIK, 1995).

Anche l'aumento della frequenza di aborti spontanei potrebbe essere la conseguenza di eventuali danni genetici subiti dalle cellule germinali maschili. Questo tipo di danno è molto difficile da rilevare, anche se alcuni laboratori stanno sviluppando tecniche di indagine sempre più efficaci come l'uso di sonde di DNA, in grado di rilevare la presenza di mutazioni genetiche, la citometria a flusso e l'analisi della struttura (cariotipizzazione) dei cromosomi spermatici (SCHRADER & LEMASTER, 1998).

Il padre, oltre a trasmettere al concepito mutazioni genetiche, potrebbe influenzare il feto anche nel corso della gravidanza, attraverso il liquido seminale contaminato da agenti tossici (MCKEAN-COWDIN *et al.*, 1998), o indirettamente, esponendo la madre a sostanze che egli trasporta involontariamente dal luogo di lavoro in casa, per esempio tramite gli indumenti, e con le quali la donna può entrare contatto (OLSHAN & MATTISON, 1994).

In Tab. 2 sono riportati alcuni degli studi che hanno dimostrato una associazione statisticamente significativa tra tipo di esposizione lavorativa paterna ed andamento della gravidanza. Altri studi hanno rilevato un aumento degli esiti negativi durante la gravidanza in relazione all'esposizione paterna a solventi e pesticidi pur senza una correlazione statisticamente significativa tra causa ed effetto (OLSEN, 1983; WILKINS & SINKS, 1990).

Tab. 2

Occupazione paterna ed effetti sull'andamento della gravidanza (da: SCHRADER & LEMASTERS, 1998)

TIPO DI ESPOSIZIONE O OCCUPAZIONE	EFFETTO	RIFERIMENTO BIBLIOGRAFICO
stazioni di servizio	aborto spontaneo	Lindbohm et al., 1984
meccanici	aborto spontaneo	McDonald et al., 1989
industria alimentare	difetti dello sviluppo	McDonald et al., 1989
ossido di etilene	aborto spontaneo	Lindbohm et al., 1991
raffinerie di petrolio	aborto spontaneo	Lindbohm et al., 1991
trattamento del legno	aborto spontaneo	Lindbohm et al., 1991
lavorazione della gomma	aborto spontaneo	Lindbohm et al., 1991
solventi organici	aborto spontaneo	Taskinen et al., 1989
idrocarburi aromatici	aborto spontaneo	Taskinen et al., 1989
polveri	aborto spontaneo	Taskinen et al., 1989
solventi	nascita prematura	Kristensen et al., 1993
piombo e solventi	nascita prematura	Kristensen et al., 1993
piombo	morte neonatale	Kristensen et al., 1993
metalli	rischio di tumore infantile	Olsen et al., 1991
macchinisti	rischio di tumore infantile	Olsen et al., 1991
fabbrici	rischio di tumore infantile	Olsen et al., 1991
vernici	danni al sistema nervoso centrale	Olsen et al., 1983
radiazioni ionizzanti	leucemia infantile	Gardner et al., 1990
saldatori	tempo attesa concepimento	Bonde, 1992
metalli	tumori cerebrali infantili	Wilkins & Sinks, 1990

Esposizione occupazionale della donna ed effetti sulla gravidanza.

Lo studio delle cause di infertilità femminile presenta alcune oggettive e sostanziali difficoltà rispetto al corrispondente studio sull'uomo, in conseguenza della diversa biologia riproduttiva che caratterizza i due generi. Infatti, mentre nell'uomo la produzione di spermatozoi avviene continuamente nell'arco di tutta la vita, nella donna il numero delle cellule germinali è predefinito perchè fissato ancora prima della nascita e, pertanto, insostituibile e non rigenerabile se alterato o distrutto. Inoltre, solo un piccolo numero di queste cellule matura nel corso della vita riproduttiva della donna, subendo gli effetti diretti o - se mediati dal sistema endocrino - indiretti di eventuali esposizioni a sostanze esogene tossiche.

Spesso l'infertilità femminile viene monitorata mediante studi epidemiologici a coorte, che prendono in considerazione, quale indicatore di interferenze ambientali con la funzione riproduttiva, il tempo di attesa per il concepimento (TAC) di un figlio dal momento in cui la coppia decide di avere una gravidanza. E' stata dimostrata una correlazione tra durata del tempo di attesa e sussistenza di esposizione lavorativa ad agenti nocivi; tuttavia anche alcune abitudini voluttuarie, quali fumo di sigaretta e caffè, influenzano la durata del TAC. Tale parametro viene utilizzato come indicatore di danno precoce da esposizione ad agenti tossici riproduttivi. La raccolta dei dati utili ai fini della valutazione del TAC si realizza tramite la somministrazione di questionari e, di conseguenza, la corretta valutazione di tale parametro dipende dalla qualità delle risposte fornite. Da uno studio effettuato in quattro città italiane (Bergamo,

Milano, Roma e Terni), su 625 casi di coppie con recente esperienza di concepimento (partorienti e loro partner di età media compresa, rispettivamente, tra 27 e 28 anni e 31-32 anni) è emerso che le donne con TAC più breve e, in particolare, con maggiore probabilità di concepire entro il primo trimestre dalla decisione cosciente e programmata di avere una gravidanza, risultavano essere tutte casalinghe, mentre quelle con TAC più lungo (dopo il quarto trimestre) erano addette a lavori manuali (nell'industria, artigianato o nell'agricoltura).

Il ritardo nel concepimento è risultato, pertanto, correlato allo svolgimento di attività lavorative soprattutto manuali, oltre che allo stress, a prolungati orari di lavoro, turni o esposizione a rischi ambientali (FIGA-TALAMANCA *et al.*, 1994) (Fig. 1).

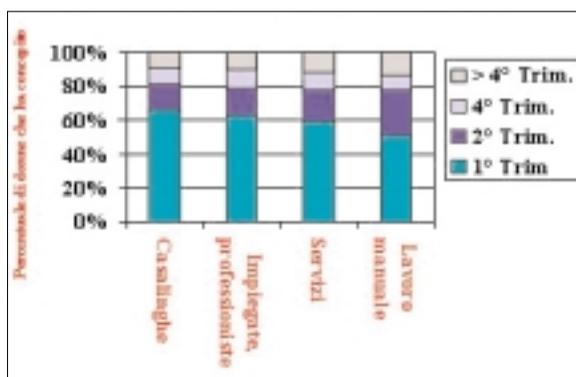


Fig. 1. TAC e attività lavorativa della donna.

Gli studi epidemiologici di questo tipo sono retrospettivi e, in quanto tali, come si è già detto, facilmente soggetti ad errori che possono inficiare l'analisi del tipo di esposizione subita e delle dosi di agente tossico assorbite. L'identificazione della causa più probabile del danno alla funzione riproduttiva non è facile a causa dell'influenza di fattori di confondimento, quali uso di contraccettivi, abitudini personali di vita (alcol, fumo, caffè), frequenza dei rapporti sessuali, etc., e del fatto che spesso l'esposizione riguarda miscele di più sostanze; pertanto, è inevitabile riferirsi, nello studio, a classi di sostanze a cui si è esposti - come solventi, pesticidi, etc. - piuttosto che ad uno specifico agente di rischio. Un ulteriore aspetto da considerare è che alcuni dei possibili esiti negativi della riproduzione sono difficili da rilevare, poichè possono realizzarsi senza che la donna ne sia consapevole: ad esempio, un aborto spontaneo precoce può facilmente passare inosservato, perchè scambiato per un tardivo ed abbondante flusso mestruale.

Diversi studi hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra esposizione lavorativa a particolari agenti tossici di varia natura (chimica, fisica, biologica), come i solventi organici volatili (HUEL *et al.*, 1990; WINDHAM *et al.*, 1991; KYRÖNEN *et al.*, 1989; LINDBHOM *et al.*, 1990; LIPSCOMB *et al.*, 1991; SALLMEN *et al.*, 1995), le polveri chimiche, i pesticidi (ZHANG *et al.*, 1992; RESTREPO *et al.*, 1990), i videoterminali (LINDBOHRM *et al.*, 1992; ONG *et al.*, 1990; WINDHAM *et al.*, 1990; SHAW *et al.*, 1993) e alcuni agenti infettivi (NIOSH, 1999) ed esiti negativi della gravidanza. In uno studio condotto su 281 donne con diagnosi medica di sterilità, SMITH *et al.* (1997) hanno messo in relazione alcune

patologie dell'apparato riproduttivo femminile, causa della sterilità, con l'esposizione occupazionale a determinati agenti; i risultati oltre a confermare un aumentato rischio di infertilità per le donne esposte a solventi organici volatili, polveri, pesticidi e videoterminali evidenziano, in particolare, una specifica associazione tra la particolare patologia rilevata e l'esposizione ad un determinato agente tossico. I solventi e le polveri sono risultati associati ad un aumento del rischio di disordini ovulatori, ostruzione delle tube ed endometriosi; i pesticidi a disfunzioni ovulatorie e i video terminali a endometriosi e problemi a livello di cervice uterina. I pesticidi organoclorati e i bifenili polialogenati manifestano, come già evidenziato, proprietà estrogeniche: i derivati del metabolismo del DDT possono legarsi ai recettori degli estrogeni alterando i normali processi riproduttivi. Altri effetti associati all'esposizione ai PCB sono: soppressione del sistema immunitario, teratogenesi, distruzione degli ormoni regolatori, alterazione della crescita degli organi riproduttivi ed endometriosi (LILIENFIELD & GALLO, 1989; GIBBONS, 1993); inoltre, tali sostanze chimiche sembrano associarsi ad un aumento della frequenza di bambini nati morti (SAVITZ, 1989).

Per quanto concerne gli agenti fisici di rischio, CONE *et al.* (1998) hanno rilevato l'esistenza di una correlazione tra il lavoro ad alta quota delle assistenti di volo e quindi l'esposizione a fattori ad esso connessi, quali incremento delle forze gravitazionali, rumore, vibrazioni e turbolenze e aumento del rischio di aborto spontaneo o modificazione del rapporto tra nascite di maschi e di femmine (generalmente pari a 1.053).

Numerosi studi effettuati su personale sanitario femminile, in particolare su anestesisti (GUIRGUIS *et al.*, 1990), assistenti di studi dentistici (ROWLAND *et al.*, 1992; 1994) e personale ospedaliero - esposto, come è noto, ad agenti di rischio di natura sia infettiva, come il virus della varicella, dell'epatite B, dell' Herpes simplex, il Cytomegalovirus etc. (EKBLAD, 1995), che chimica, come l'ossido di etilene, i solventi, il mercurio, i gas anestetici e i medicinali antineoplastici, hanno messo in evidenza la sussistenza di un rischio significativamente più elevato di aborto spontaneo e malformazioni congenite nella prole (AHLBORG & HEMMINKI, 1995; TASKINEN *et al.*, 1994; DEMENT & CROMER, 1992). L'esposizione agli agenti antineoplastici sia nella donna che nell'uomo in periodi precedenti o durante la gravidanza è stata associata ad una maggior frequenza di aborto spontaneo (SELEVAN *et al.*, 1985; STUCKER *et al.*, 1990; VALANIS *et al.*, 1999), alterazioni del ciclo mestruale (SHORTRIDGE *et al.*, 1995), infertilità (VALANIS *et al.*, 1997), gravidanze extrauterine (SAUREL-CUBIZOLLES *et al.*, 1993) e difetti congeniti (HEMMINKI *et al.*, 1985; MCDONALD *et al.*, 1988). I risultati di questi studi fanno supporre che l'esposizione ad alte dosi e/o per lunghi periodi di tempo a tale categoria di farmaci possa comportare sterilità, mentre quella a basse dosi e/o per brevi periodi di tempo infertilità e malformazioni congenite.

Per quanto riguarda le lavoratrici addette al settore chimico, nonostante la frequente mancanza di dati circa le dosi e lo specifico agente tossico, prove evidenti dimostrano un aumento della infertilità tra le esposte ad agenti chimici quali per esempio i glicol eteri (SCHENKER *et al.*, 1995).

In Tab.3 si riporta una rassegna di dati desunti dalla letteratura in materia di esposizione lavorativa ad agenti di diversa natura (chimici, fisici e biologici) ed effetti sulla funzione riproduttiva.

In Tab.4 diverse attività lavorative sono correlate agli effetti nocivi sulla salute riproduttiva maschile e femminile.

Tab 3.
Esposizione lavorativa ad agenti chimici, fisici e biologici ed effetti sulla funzione riproduttiva

AGENTE D'ESPOSIZIONE		EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA	EFFETTI SULLA PROLE
CHIMICI			
Metalli Pesanti:			
Manganese	Alterazione della spermatogenesi e della spermioinesi, spermatotossico		Ritardo mentale, deficit nella crescita intrauterina, malformazioni
Piombo	Spermatotossico, alterazioni ormonali, alterazioni ciclo mestruale, aborti spontanei		Ritardo mentale, deficit nella crescita intrauterina, malformazioni
Mercurio e derivati alchilici e fenilici	Riduzione della potenza sessuale, oligospermia, azospermia, spermatotossico, alterazioni ciclo mestruale, aborti spontanei		Deficit del Sistema Nervoso Centrale
Nichel	Alterazione della spermatogenesi e della spermioinesi, spermatotossico		Ritardo mentale, deficit nella crescita intrauterina, malformazioni
Cadmio	Spermatotossico, riduzione della potenza sessuale		Deficit nella crescita intrauterina
Solventi			
Glicoli eteri			Tumore cerebrale, leucemia, teratogeni, alterazioni e malformazioni scheletriche.
Toluene	Spermatotossici, aborti spontanei, amenorrea, riduzione della fertilità		
Solfuro di carbonio			
Policlorobifenili	Riduzione della fertilità maschile, alterazioni ciclo mestruale, aborti spontanei		Ritardo mentale, deficit nella crescita
Dibromopropano, dibromoetilene	Riduzione della fertilità, abortività		Nascite premature, ipopeso
Cloruro di vinile	Riduzione della fertilità, abortività		Nascite premature, ipopeso
Ossido di etilene	Riduzione della fertilità maschile e femminile, aborti spontanei, embriotossico		
Glicoletilene	Abortività		
Cloroprene, (clorbutadiene)	Spermatotossico, riduzione della potenza sessuale, riduzione della fertilità		
Altre			
Pesticidi (organoclorati organofosfati)	Riduzione della fertilità, aborti spontanei, alterazioni del ciclo mestruale, alterazione della spermioinesi e della spermatogenesi.		Deficit sensoriali e dello sviluppo motorio, sarcoma osseo di Ewing
Clorderone	Riduzione della fertilità, abortività		Nascite premature, ipopeso
Idrocarburi alifatici e derivati	Spermatotossici, alterazioni ormonali, alterazioni ciclo mestruale		
Ormoni estrogeni	Alterazioni ormonali		
Antineoplastici	Alterazioni del ciclo mestruale, aborti spontanei		Malformazioni, teratogenicità
Gas anestetici	Riduzione della fertilità femminile, aborti spontanei, alterazione della spermioinesi e della spermatogenesi.		
Stirene	Abortività		
Ossido di azoto	Riduzione della fertilità maschile e femminile, Aborti spontanei		

segue: Tab 3.

AGENTE D'ESPOSIZIONE	EFFETTI SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA	EFFETTI SULLA PROLE
FISICI		
Radiazioni ionizzanti (Radio, Uranio, Radon)	Oligospermia, aspermia, riduzione della fertilità, abortività.	SNC, deficit della crescita, leucemia, teratogenicità, alterazioni genetiche
Radiazioni elettromagnetiche	Alterazione cicli mestruali, riduzione della fertilità femminile, aborti spontanei	Leucemia
Ultrasuoni	Oligospermia	
Calore	Spermatotossico, alterazione della spermiogenesi e della spermatogenesi, alterazioni del ciclo mestruale, aborti spontanei	Malformazioni, nascita prematura, ipopeso
Rumore	Riduzione della fertilità femminile, aborti spontanei	Nascita prematura, neonati sottopeso
Vibrazioni	Alterazioni del ciclo mestruale e della spermatogenesi, gravidanze extrauterine, aborti spontanei	
Bassa pressione	Ridotta spermatogenesi	
ORGANIZZATIVI		
Carico ore di lavoro	Riduzione della fertilità maschile, alterazioni del ciclo mestruale, aborti spontanei	
Turni	Riduzione della fertilità, alterazioni del ciclo mestruale, aborti spontanei	Neonati sottopeso, nascita prematura
Posture incongrue	Riduzione della fertilità maschile e femminile, alterazione ciclo mestruale, minacce di aborto, abortività	Neonati sottopeso, nascita prematura
AGENTI BIOLOGICI		
<i>Virus</i>	Aborti spontanei	Nascita prematura, teratogenicità,
Rosolia		
<i>Cytomegalovirus</i>		
Morbilli		
HBV		
HSV		
<i>Batteri</i>	Aborti spontanei	Nascita prematura, teratogenicità
<i>Lysteria</i>		
<i>M. tuberculosis</i>		
<i>Salmonella typhi</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Protozoi</i>	Aborti spontanei	Malformazioni congenite
<i>Toxoplasma gondii</i>		

Tab. 4

*Effetti nocivi sulla salute riproduttiva correlati allo svolgimento di particolari attività lavorative**

EFFETTI	OCCUPAZIONE
ALTERAZIONE SPERMATO/SPERMIOGENESI	<p>Metalmecanica: fabbricazione di accumulatori; saldatori, etc. (metalli, vapori e fumi metallici, cem, alte temperature). Metallurgia, siderurgia. Produzione, impiego di coloranti (metalli). Conservazione di piante, frutta, sementi (derivati alchilici e fenilici del Hg, che hanno funzione di fungicidi e conservanti). Ind. plastica e resine (ritardanti di fiamma, ftalati, solventi, etc). Taglio e saldatura materiali friabili (ultrasuoni). Ind. del mobile, incollaggio e piegatura legno, riscaldamento per serrature di materiale termoplastico, vulcanizzazione gomma, essiccamento nelle ind.tessili (cem). Fuochisti, fonditori, vetrai, cuochi, panettieri (alte temperature). Piloti di aerei, lavoro ad altitudini > 3.300 m (basse pressioni). Radiologi, radioterapisti, minatori (radio, uranio e radon). Utilizzo macchine agricole, trasporti, ind. tessile (vibrazioni). Ind. pesticidi (pesticidi organofosforici e organoclorurati).</p> <p>Professioni sanitarie mediche, dentistiche e veterinarie (gas anestetici). Artiglieri addetti ai radar, (cem). Trasmettitori, equipaggi aerei (microonde). Produzione e uso di cosmetici, barbieri e parrucchieri (tinture per capelli). Lavorazione del rayon (CS2). Sgrassaggio, lavorazioni del settore chimico (tetracloruro di carbonio). Ind. della gomma (clorprene). Disinfestazione, uso di resine epossidiche (ossido di etilene). Poliziotti (Pb). Ind.tessile e abbigliamento (ritardanti di fiamma)</p>
ALTERAZIONI CICLO MESTRUALE	<p>Lavanderie, fabbriche elettroniche, incollaggio legno (cem). Lavorazione del rayon viscosa (CS2). Trasporti, ind. tessile, utilizzo macchine agricole (vibrazioni). Ind. farmaceutica, settore sanitario (antineoplastici). Addetti a forni, cuochi, ind. ceramica, etc. (alte temperature). Trasporti, artigianato, stiratrici, commesse, etc. (posture incongrue, turni di lavoro, carichi di lavoro).</p>
RIDUZIONE FERTILITA'	<p>Industria tessile (rumore, CS2), della plastica (clorprene, cloruro di vinile), della gomma. Lavoro nelle serre, agricoltura (clorderone, diclorobromopropano, dibromoetilene). Lavorazioni che espongono ai metalli, ind. pesticidi, assistenti di dentisti (Hg e NO). Produzione di componenti elettronici (glicoleteri). Attività ai VDT (rad. non ionizz.). Radiodiagnostica (rad. Ionizzanti). Panettieri, cuochi, soffiatori di vetro, altiforni e fonderie, ind. ceramica (alte temperature). Industrie varie: imbottigliamento, meccanica, etc. (rumore). Impiego di PCB, come dielettrici, plastificanti, intermedi per sintesi organiche, etc. Ind. plastica, cosmetica, farmaceutica, della gomma, ottica, tessile (solventi, come glicoleteri, CS2, toluene, etc.).</p> <p>Trasporti, artigianato, stiratrici, commesse, etc. (posture incongrue, turni di lavoro, carichi di lavoro).</p>
ABORTIVITA'	<p>Trasporti, utilizzo di macchine agricole (vibrazioni). Industria chimica - plastica, rayon, stirene. Ind. elettronica (glicol etilene). Attività nei laboratori chimici, ospedalieri. Produzione ossido di etilene. Industria gomma. Ind. tessile, del cuoio, imbottigliamento, ind. meccanica, fonderie, etc. (rumore)</p> <p>Ind. farmaceutica - produz. di chemioterapici - Infermiere oncologiche (chemioterapici). Attività che comportano impiego di vernici. Metalmecanica. Assistenti dentisti. Litografia.</p> <p>Ind. tessile. Operatrici nel settore ospedaliero e laboratoristico, radiodiagnostica, sala operatoria (rad. ionizzanti, cem, sifilide). Lavoro che comporta il contatto con bestiame, macellazione e lavorazione della carne, veterinari (Toxoplasma gondii). Agricoltura, ortolane (Brucella spp.). Ind. tessile, meccanica, alimentare, alberghiera, turistica, trasporti etc. (turni di lavoro, stress e fatica da lavoro). Trasporti, artigianato, stiratrici, commesse, etc. (posture incongrue, turni di lavoro, carichi di lavoro).</p>
AZIONI SULL'EMBRIONE O FETO <i>Teratogenicità, malformazioni</i>	<p>Operatrici di laboratorio diagnostico, industria tipografica, ceramica, biotecnologica, produzione di lampade, gommoplastica, pompieri, officina di stampa, infermiere, sartoria e confez. pellicce, falegnameria, farmaceutica - produzione antineoplastici. Reparti radiologici (esposizione diretta delle gestanti alle radiazioni). Lavorazioni a contatto con animali, allevamento bestiame, macellazione e lavorazione della carne, veterinari (Listeria, Mycobacterium t., Toxoplasma gondii). Hostess di aerei (basse pressioni, rumore). Personale femminile di unità pediatriche Cytomegalovirus). Infermiere (herpes zoster, rosolia, HBV, etc.). Personale di sala operatoria (sifilide). Produzione di batterie, ristrutturatori di abitazioni etc. (Pb).</p>
AZIONI SULL'EMBRIONE O FETO <i>Embriotossicità</i>	<p>Produzione e impiego di sterilizzanti. Deficit a carico del SNC: assistenti gabinetti dentistici, preparazione e impiego di vernici, pesticidi, conservanti, lavorazioni in laboratori fotografici (Hg e derivati).</p>
PREMATURITA', IPOPESO NEL NEONATO	<p>Industria farmaceutica (rischio chimico: solventi, resine, temperatura, rumore; rischio biologico: batteri e virus), della gommoplastica, tessile. Settore abbigliamento. Infermiere, attività in ambito sanitario. Laboratori diagnostici (Virus e batteri). Lavoratori nell'ind. alimentare. Turmiste. Lavori a contatto con bambini. Ind. biotecnologiche. Attività nel settore trasporti, artigianato; stiratrici, commesse, etc. (posture incongrue, turni di lavoro, carichi di lavoro).</p>

* Per alcune attività lavorative si riporta, tra parentesi, il fattore di rischio cui si è esposti, che si è dimostrato correlato allo specifico effetto nocivo accertato nel lavoratore.

Effetti tossici sul feto e sull'embrione.

La valutazione dell'esposizione agli agenti tossici presenti negli ambienti di lavoro viene effettuata, come è noto, per confronto tra i dati ottenuti dal monitoraggio ambientale di tali agenti e opportuni indici di riferimento igienico-ambientali detti "Valori Limite di Soglia" (TLV). E' bene ricordare, tuttavia, che mentre alcuni agenti tossici possono causare problemi al feto solo a dosi simili a quelle considerate tossiche per la madre-lavoratrice, altri possono essere pericolosi a dosi che non necessariamente producono effetti avversi nell'adulto: per esempio, il piombo, che può essere la causa di sviluppo anormale del feto e di nascita prematura (PAUL, 1997).

La barriera protettiva naturale deputata ad impedire il passaggio dei tossici assorbiti dalla madre all'embrione è la placenta, che provvede essa stessa al metabolismo di alcune sostanze esogene o può concentrare alcuni tossici industriali. Anche l'embrione può in parte metabolizzare gli esogeni assorbiti dalla madre, ma i meccanismi fisiologici di difesa con cui affronta l'esposizione sono ancora immaturi e non completamente efficienti. I bersagli fetali più sensibili sono rappresentati, in particolare, dal sistema immunitario ed endocrino, dall'apparato urogenitale, dal sistema nervoso (il 40% circa della portata cardiaca viene deviata al cervello, dove i tossici possono, quindi, facilmente accumularsi) (SESSA, 1999b).

Il successo riproduttivo di una coppia dipende dal delicato equilibrio fisiologico che si crea tra la madre, il feto ed il padre. Durante il breve periodo di tempo che intercorre tra la fecondazione e l'impianto dell'embrione (2-6 giorni), il concepito può entrare in contatto ed essere esposto a sostanze tossiche che causano degenerazioni tali da determinare un aborto spontaneo. Quando invece l'esposizione è tardiva, cioè si realizza nell'ultima parte dell'embriogenesi, essa può determinare difetti strutturali, perdita del feto, ritardo nella crescita o anomalie nello sviluppo.

La fase dello sviluppo in cui il feto sembra essere più sensibile alle sostanze xenobiotiche è probabilmente quella dei primi 60 giorni successivi al concepimento. Tuttavia, è molto complesso effettuare una correlazione tra tipo di anomalie congenite riscontrate in conseguenza di una esposizione e coorte lavorativa parentale cui esse possono attribuirsi, soprattutto a causa della necessità di procedere all'analisi di un campione molto vasto per dare allo studio stesso una significatività statistica. È stato comunque dimostrato che, ad esempio, i figli delle lavoratrici dell'industria della carta hanno un rischio raddoppiato, rispetto ad un campione di controllo, di presentare palatoschisi e anomalie al sistema nervoso centrale e al cuore. Un analogo aumento del rischio di anomalie congenite è stato dimostrato per la prole di donne che lavorano nel settore dei trasporti e nel campo delle comunicazioni e della veterinaria; in queste ultime, esposte a gas anestetici, radiazioni, traumi, insetticidi e parassiti, è stato rilevato un eccesso significativo di nascite di figli portatori di anomalie congenite malgrado non sia stato rilevato un incremento dell'incidenza di aborto spontaneo (SCHENKER et al., 1990).

La tossicità dello sviluppo può manifestarsi anche come ritardo della crescita nel concepito. Un possibile fattore di confondimento è rappresentato dalla eventuale malnutrizione del feto, che, però, produce tipicamente ritardi simmetrici nella crescita, rispetto a quelli asimmetrici osservati, al contrario, nel caso

di esposizioni ad agenti tossici di varia natura. Altri fattori di confondimento che si associano al ritardo della crescita sono: l'età materna, il fumo di sigaretta, l'uso di alcool e di sostanze stupefacenti. Ritardo nella crescita è stato ad esempio osservato in seguito ad esposizione a monossido di carbonio, conseguentemente, sono da considerare pericolosi tutti i lavori che potenzialmente espongono durante la gravidanza le donne a questo gas, ad esempio l'industria della carta, i forni, il lavoro nei garage, e nelle raffinerie di petrolio (KAWAS LEMASTER, 1998).

Un'ultima manifestazione della tossicità dello sviluppo è rappresentata dalla nascita prematura; i fattori di rischio lavorativo per le gestanti, ad essa associati, sono stati identificati nella postura incongrua (in particolare nel permanere per più di tre ore al giorno nella stessa posizione) nel lavoro con macchinari industriali, nella fatica fisica (rappresentata, ad esempio, dal sostenere uno sforzo fisico continuo o dal trasportare pesi superiori ai 10 kg), nell'affaticamento mentale dovuto al lavoro routinario e poco stimolante, in alcune caratteristiche dell'ambiente di lavoro, quali ad esempio il livello di rumore, la temperatura, l'umidità etc. (MAMELLE *et al.*, 1984). In considerazione di tutti questi aspetti, dunque, le operaie, le assistenti sanitarie e le lavoratrici delle imprese di pulizia sono tra le categorie più esposte a rischio di nascita prematura, anche l'esposizione ad alcune sostanze tossiche, come ad esempio il diossido d'azoto, può causare nascita prematura (TABACOVA *et al.*, 1998).

Esposizione dei neonati a sostanze tossiche.

Il rischio di esposizione per il prodotto del concepimento non termina alla nascita, ma può facilmente continuare fino allo svezzamento, attraverso il latte materno che può veicolare e concentrare le sostanze tossiche assorbite dalla madre. E' molto difficile, pertanto, distinguere in alcuni casi tra esposizioni prenatali e postnatali; inoltre, gli effetti nocivi conseguenti l'esposizione prenatale ad alcune sostanze possono continuare a manifestarsi nella prima infanzia (WOLFF & WOOLARD, 1998).

I meccanismi potenziali di esposizione del neonato ad agenti tossici sono i seguenti:

- assorbimento dell'agente tossico dall'aria per inalazione o attraverso la pelle;
- ingestione, quando il bambino comincia a portare le mani alla bocca;
- trasferimento delle sostanze che si trovano nei capelli, sui vestiti o sulle mani dei genitori ai bambini (OLSHAN & MATTISON, 1994);
- latte materno, che può contenere sostanze chimiche tossiche, che vengono, pertanto, veicolate al neonato.

Nel neonato, gli effetti conseguenti all'esposizione possono essere superiori a quelli che si manifestano nell'adulto, poichè il rapporto superficie/volume corporeo è superiore e le capacità metaboliche non ancora pienamente sviluppate.

In letteratura è dimostrata la correlazione tra esposizione occupazionale dei genitori a sostanze come piombo ed altri metalli pesanti, solventi, pesticidi, polveri e fibre ed effetti tossici nella prole.

Nonostante le misure preventive, rappresentate dalla doccia e dal cambio di abiti prima di lasciare il lavoro, l'esposizione occupazionale dei genitori resta una delle principali fonti di contaminazione da piombo nei neonati: la conta-

minazione dei figli può avvenire, ad esempio, tramite la polvere depositata sui vestiti dei genitori.

Uno studio condotto in Danimarca ha dimostrato che la concentrazione ematica di piombo nei figli di lavoratori esposti era doppia rispetto a quella di un campione di controllo non esposto lavorativamente (GRANDJEAN & BACH, 1986). Un'altra potenziale fonte di contaminazione neonatale è costituita dal latte materno: anche se nelle donne esposte la concentrazione del piombo rilevata nel latte è molto inferiore rispetto a quella rilevata nel sangue, tuttavia i neonati possono introdurre nel loro organismo alcuni milligrammi di piombo a causa dei notevoli volumi di latte materno ingeriti quotidianamente (WOLFF, 1993). L'avvelenamento da esposizione a piombo può manifestarsi con danni a livello di tutti i sistemi organici, ma generalmente si associa a disturbi neurologici, dello sviluppo, renali ed ematologici (WOLFF & WOOLARD, 1998). Gli effetti neurologici variano, a seconda del livello di esposizione, da deficit nel quoziente d'intelligenza (QI) a encefalopatie. Deficit nello sviluppo dei bambini sono stati collegati all'esposizione sia prenatale che postnatale al piombo. L'esposizione prenatale è ritenuta responsabile di deficit nello sviluppo mentale e comportamentale rinvenuti in bambini dai due ai quattro anni (LANDRIGAN & CAMPBELL, 1991). Gli effetti dell'esposizione postnatale, simili ai precedenti, possono essere rilevati in bambini dai due ai sei anni e oltre (BELLINGERER *et al.*, 1994).

L'esposizione al mercurio inorganico, che viene assunto principalmente tramite inalazione, interessa ad esempio le lavoratrici addette alla produzione di termometri, di vernici, di pesticidi o le assistenti nei gabinetti dentistici. L'avvelenamento prenatale e postnatale da mercurio attraverso il latte materno, per ingestione del derivato metilato o metilmercurio, è stato ben documentato: nei bambini l'esposizione a dosi molto alte comporta disfunzioni sensorie, motorie e ritardo mentale. I bambini sono molto più esposti, rispetto agli adulti, all'azione tossica del metilmercurio, perchè il loro sistema nervoso in via di sviluppo è molto più suscettibile (CLARKSON *et al.*, 1985).

I pesticidi organoclorati, come il DDT e i policlorobifenili (PCB), sono composti lipofilici che si depositano nei tessuti adiposi, nei lipidi del sangue e nel latte materno (D'ERCOLE *et al.*, 1976 ; MCCONNELL, 1986; RODOLICO *et al.*, 1999). Questi composti sono altamente resistenti alla biodegradazione e pertanto si concentrano attraverso le catene alimentari (DEWAILLY *et al.*, 1996). Possono infatti essere rinvenuti in tutti gli ecosistemi terrestri, compresi quelli localizzati in aree lontane dalle regioni dove si fa uso di tali sostanze, come ad esempio l'ecosistema acquatico artico (DEWAILLY *et al.*, 1993). In tutto il mondo vengono prodotte annualmente ingenti quantità di pesticidi, utilizzati principalmente in campo agricolo. L'uso domestico di pesticidi per giardinaggio copre una fetta marginale del mercato, tuttavia è responsabile della maggior parte degli avvelenamenti neonatali, insieme a quelli conseguenti all'esposizione lavorativa dei genitori (WOLFF & WOOLARD, 1998).

L'esposizione ai pesticidi può avvenire per via dermica, inalatoria o per ingestione, ed è noto da molto tempo che i vestiti sono un vettore di contaminazione dal luogo di lavoro all'ambiente domestico. Ad esempio, GRANDJEAN & BACH (1986) hanno descritto elevate concentrazioni ematiche di Kepone in un intero gruppo familiare, presumibilmente dovute all'abitudine di lavare in casa gli abiti usati sul luogo di lavoro.

In seguito alle leggi restrittive che dagli anni settanta regolano la produzione e

l'uso dei pesticidi nei paesi industrializzati, la concentrazione di organoclorati nel latte materno sta diminuendo, almeno negli Stati Uniti e nell'Europa occidentale. Il problema, invece, resta aperto per i paesi in via di sviluppo che fanno un largo uso di organoclorati sia in agricoltura che per il controllo della malaria (AWUMBILA & BOKUMA, 1994).

I Policlorobifenili (PCB) sono stati utilizzati dalla metà degli anni '40 alla fine degli anni '70 come fluidi isolanti nell'industria di componenti elettriche, come stabilizzanti nelle vernici, polimeri e adesivi ed anche come lubrificanti in vari processi industriali. Da pochi decenni, nella maggior parte dei paesi industrializzati, il loro uso è ristretto alla produzione di condensatori e trasformatori nell'industria elettrica (DEWAILLY *et al.*, 1991). L'esposizione sia prenatale che postnatale ai PCB è stata associata a deficit sensoriali e dello sviluppo motorio (FEIN *et al.*, 1984; JACOBSON *et al.*, 1985; ROGAN *et al.*, 1986). Infine, l'esposizione lavorativa dei genitori agli erbicidi e ai pesticidi è stata associata al rischio di sarcoma osseo di Ewing nella prole (HOLLY *et al.*, 1992).

I solventi volatili o semivolatili, in ambito industriale vengono utilizzati principalmente per sgrassare, dipingere o rimuovere le vernici e per la pulizia a secco. Anche per questi composti, l'esposizione può avvenire per inalazione, per via dermica o attraverso il latte materno.

Un recente studio sperimentale sugli effetti del glicoletilene in ratti da laboratorio ha dimostrato che l'esposizione prenatale a questo solvente incide sul peso fetale, producendo alterazioni e malformazioni scheletriche, difetti della parete addominale e dilatazione dei ventricoli cerebrali (CARNEY, 1999).

I solventi che sono stati rinvenuti nel latte materno includono il tetracloroetilene (TCE), il disolfuro di carbonio e l'alotano (un gas anestetico); il rischio di assunzione postnatale di queste sostanze da parte dei figli di lavoratrici professionalmente esposte è significativamente elevato (WOLFF & WOOLARD, 1998). L'esposizione lavorativa dei genitori può associarsi ad alcune forme di neoplasia infantile: infatti, è stato dimostrato che i bambini i cui genitori, nello svolgimento della propria attività lavorativa, entravano in contatto con sostanze chimiche, pesticidi e fumi, sono a più elevato rischio di contrarre un cancro o la leucemia (O'LEARY *et al.*, 1991). L'incidenza di tumori cerebrali in bambini al di sotto dei cinque anni è aumentata nel corso degli ultimi 20 anni, suggerendo che lo sviluppo delle neoplasie sia associato all'esposizione occupazionale dei genitori, sia durante il periodo prenatale che in quello postnatale.

Il rischio di tumore cerebrale aumenta nei figli dei macchinisti (GOLD *et al.*, 1982; HEMMINIKI *et al.*, 1981; WILKINS & KOUTRAS, 1988), dei lavoratori dell'industria elettrica (KUIJTEN *et al.*, 1992), dei piloti e assistenti di volo (HICKS *et al.*, 1984; OLSHAN *et al.*, 1986; PETERS *et al.*, 1981), degli operai agricoli (WILKINS & KOUTRAS, 1988; WILKINS & SINKS, 1990), dei lavoratori delle industrie chimiche (JOHNSON *et al.*, 1987; NASCA *et al.*, 1988; PETERS *et al.*, 1981; KUIJTEN *et al.*, 1992) e delle lavanderie (MCKEAN-COWDIN *et al.*, 1998). Il rischio sembra inoltre accresciuto per i bambini le cui madri lavorano come infermiere, parrucchiere, operaie agricole (HEMMINIKI *et al.*, 1981).

Un'altra categoria a rischio è rappresentata dai lavoratori che entrano in contatto con sostanze plastiche, per il rischio di esposizione a sostanze chimiche, come il benzene, il toluene e lo stirene, rilasciate durante alcune fasi della manifattura e dell'imballaggio e che rimangono all'interno delle plastiche (FISHBEIN, 1981).

Discussione e conclusioni.

In Europa la presenza delle donne nella popolazione lavoratrice attiva tende ad aumentare e costituisce un'evoluzione evidente del mercato del lavoro degli ultimi decenni. Questo fenomeno è particolarmente rilevante in Europa meridionale dove l'inserimento delle donne nel mondo lavorativo è relativamente più recente rispetto agli altri paesi europei. In media, le donne rappresentano il 42% della forza lavoro europea; questo valore sale al 50% circa in Danimarca, Finlandia, Portogallo e Svezia, mentre è inferiore in Grecia, Lussemburgo e Spagna.

Le donne sono rappresentate in settori ben definiti e solo raramente tra i funzionari e i dirigenti; tradizionalmente sono maggiormente presenti nei campi dell'assistenza sanitaria e servizi sociali, vendita al dettaglio, insegnamento e amministrazione pubblica. Al confronto, gli uomini appaiono distribuiti più regolarmente tra i vari gruppi professionali. Va inoltre considerato che molte donne sono costrette ad un lavoro part time per adempiere al gravoso triplice ruolo di madre-lavoratrice-moglie.

Negli ultimi 30 anni, con lo sviluppo di nuove metodologie e tecnologie analitiche, è stato possibile individuare gli effetti negativi sulla funzione riproduttiva dell'esposizione professionale, estesa anche a fattori psicosociali e organizzativi oltre ai tradizionali fattori di rischio (GRÖNKVIST & LAGERLÖF, 2000). Tale sviluppo, insieme all'evoluzione del mondo del lavoro cui si è accennato, ha comportato l'estensione dell'interesse scientifico e sociale, per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, alla donna e al nascituro.

In Italia la rilevanza dei rischi occupazionali per la funzione riproduttiva è ancora poco nota, in quanto, nonostante l'abbondanza di dati scientifici, rimane ignota l'incidenza delle patologie riproduttive e dello sviluppo correlate ad esposizione occupazionale di uno o di entrambi i genitori.

E' importante focalizzare l'attenzione su un aspetto fondamentale emerso dall'analisi dei dati riportati in letteratura: la tossicità riproduttiva si esprime all'interno della coppia in quanto l'effetto nocivo non necessariamente si manifesta nel soggetto direttamente esposto. Infatti, numerose evidenze sperimentali dimostrano come un membro della coppia possa veicolare l'agente tossico al partner e al concepito, ad esempio tramite il vestiario o il liquido seminale, come nel caso dei metalli pesanti. Inoltre, a differenza di altre patologie, la sterilità e l'infertilità indotte da esposizione professionale possono rimanere nascoste fino al momento in cui viene programmata una gravidanza. Pertanto, la prevenzione in tal senso dovrebbe essere continua e costante durante tutta la vita lavorativa, essendo difficile individuare sia il momento in cui si è verificata l'esposizione che l'agente tossico responsabile del danno riproduttivo, manifestatosi anche a distanza di anni.

La tutela della coppia come nucleo riproduttivo va estesa anche al prodotto del concepimento, sia durante la gravidanza che dopo la nascita: infatti il concepito è soggetto a rischio di esposizione sia diretta, attraverso la placenta, che indiretta tramite il liquido seminale, il latte materno e gli indumenti da lavoro. Non sempre i provvedimenti adottati per la tutela dei lavoratori sono sufficienti a garantire la salute del nascituro: infatti i TLV fissati considerando gli effetti sull'adulto, per alcune sostanze, come ad esempio il piombo, espongono a concentrazioni di inquinante dimostrate tossiche per il feto e non per l'adulto.

Dall'analisi della letteratura scientifica consultata emerge chiaramente quanto siano numerosi e diversificati gli agenti occupazionali di rischio, accertati e/o sospetti, per la salute riproduttiva della donna e dell'uomo. Al fine di realizzare un efficace intervento preventivo a tutela della salute del lavoratore, laddove non sia possibile eliminare l'esposizione a sostanze tossiche, la conoscenza del rischio connesso allo svolgimento di specifiche mansioni lavorative derivante da studi epidemiologici, consentirebbe la costruzione di mappe di rischio su cui impostare la politica e la cultura della prevenzione. Sarebbe auspicabile, inoltre, il coinvolgimento della medicina di base nel reperimento di informazioni utili all'approfondimento del problema: ad una paziente in gravidanza o che abbia presentato un qualsiasi effetto avverso relativo alla sfera riproduttiva dovrebbero essere richieste informazioni accurate circa la sua anamnesi lavorativa. L'informazione e la formazione dei lavoratori sui rischi riproduttivi connessi sia allo svolgimento delle mansioni lavorative che al mancato rispetto delle regole sull'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale, è presupposto irrinunciabile per una concreta prevenzione.

APPENDICE A

*Tabella riepilogativa degli effetti lesivi ad etiologia lavorativa a carico della fertilità e riproduzione e dei relativi fattori di rischio**

EFFETTO	AGENTE CHIMICO	AGENTE FISICO	AGENTE BIOLOGICO
ALTERAZIONE SPERMATO/SPERMIOGENESI	Piombo e altri metalli pesanti (anomalie morfologiche e quantitative degli spermatozoi) Solventi, come glicoleteri, solfuro di carbonio, idrocarburi alifatici come cloruro di allile e di vinile, dibromoeetilene (inibizione della spermatogenesi). Tetracloroetilene o percloroetilene, idrocarburi aromatici derivati del benzene e omologhi, glicoli e anestetici volatili (oligoazospermia, anomalie qualitative, ridotta motilità).	Alta temperatura (azione inibitoria; oligospermia), rad. ionizzanti (alterazioni cromosomiche e mutazioni genetiche nelle cellule germinali, ridotta mobilità spermatica, oligospermia, teratospermia) e rad. non ionizzanti, specie se ad alta frequenza, (arresto della spermatogenesi). Campi elettromagnetici (oligoastenospermia, azospermia). Carichi da lavoro, posizioni coatte. Vibrazioni (turbe nella spermatogenesi)	
ALTERAZIONI SPERMA	Metalli e metalli pesanti (influenzano la funzione sessuale, la mobilità e qualità spermatica). Ritardanti di fiamma. Pesticidi organoclorurati (oligospermia). Anestetici, solventi, disinfettanti come formaldeide, ossido di etilene (alterazione parametri spermatici e atipia).	Vibrazioni, microonde e ultrasuoni da 16 a 20 KHz (oligospermia fino ad atrofia, alterazione dei parametri spermatici). Aumenti prolungati della temperatura (alterazione della morfologia, motilità, velocità, linearità degli spermatozoi).	

* Per alcuni fattori di rischio viene riportato tra parentesi lo specifico effetto nocivo associato all'esposizione.

segue: APPENDICE A

EFFETTO	AGENTE CHIMICO	AGENTE FISICO	AGENTE BIOLOGICO
ALTERAZIONI CICLO MESTRUALE	<p>Pesticidi organoclorurati (abolizione dell'estro). Metalli pesanti, ftalati, cloruro di vinile, intermedi di resine, fibre sintetiche e materie plastiche. Solventi come solfuro di carbonio, benzolo e suoi omologhi e derivati, stirene, acetone, glicoleteri, etc. Idrocarburi alifatici alogenati come percloroetilene, 2-bromopropano, etc. Sterilizzanti come formaldeide. Antineoplastici, ormoni sessuali, contraccettivi.</p>	<p>Campi elettromagnetici, lavoro pesante, vibrazioni e posizioni coatte (turbe mestruali).</p>	
PREMATURITA', IPO PESO	<p>Esposizione materna al Piombo, esposizione paterna al benzene.</p>	<p>Esposizione materna a rad. ionizzanti.</p>	
RIDUZIONE FERTILITA'	<p>Nell'uomo: Metalli pesanti e metalloidi (modificazioni enzimatiche sulla spermatogenesi). Solventi e pesticidi (infertilità). Idrocarburi aromatici.</p> <p>Nella donna: Metalli pesanti, pesticidi organofosforici e organoclorurati, ditiocarbammati. Solventi - come solfuro di carbonio, idrocarburi alifatici e aromatici, acetone - ftalati, policlorobifenili, intermedi di resine, plastificanti, intermedi di prodotti organici - come l'acetaldeide - e plastiche. Sterilizzanti, come ossido di etilene, formaldeide. Gas, come monossido di carbonio, monossido di azoto, anestetici. Antiblastici, additivi alimentari, come conservanti, ormoni, fitofarmaci. Chemioterapici. Ormoni sessuali, alcool, fumo di sigaretta e caffè.</p>	<p>Rumore (inibizione ipotalamica e riduzione gonadotropine). Rad. ionizzanti (alterazioni cromosomiche e mutazioni genetiche nelle cellule germinali femminili; impotenza maschile). Campi elettromagnetici (riduzione della libido, infertilità). Carichi da lavoro eccessivi. Aumenti di temperatura prolungati (effetti sull'ovocita). Vibrazioni (diminuzione nell'uomo della libido).</p>	

segue: APPENDICE A

EFFETTO	AGENTE CHIMICO	AGENTE FISICO	AGENTE BIOLOGICO
ABORTIVITA'	Ftalati, solventi come ad es. il toluene, citostatici. Metalli e metalli pesanti, fluoro, pesticidi, solventi - come solfuro di carbonio, idrocarburi alifatici e aromatici, n-esano, collanti, ftalati e glicoleteri, intermedi e plastificanti - come policlorobifenili, cloruro di vinile, sterilizzanti - come ossido di etilene, gas - come monossido di carbonio e anestetici, antitumorali, citostatici,, derivati della vitamina A, alcool, fumo.	Temperatura, rumore, campi elettromagnetici statici (incremento del rischio di aborto spontaneo). Rad. ionizzanti (incremento di aborti o del rischio di aborto). Alta e bassa emperatura, vibrazioni (aumento della frequenza di gravidanze extrauterine). Campi elettromagnetici, carichi da lavoro - come fatica fisica, cattiva organizzazione del lavoro, ambiente di lavoro non confortevole, posture incongrue - ad es. posizione in piedi protratta nel tempo. Ultrasuoni (mortalità intrauterina). VDT (ancora incerta l'associazione con gli aborti).	Infezione riconducibili al gruppo TORCH (Toxoplasma gondii, virus della rosolia, Cytomegalovirus, Herpes virus); Brucellosi, listeriosi, sifilide, Lue. Parvovirus umano.
AZIONI SULL'EMBRIONE O FETO	Idrocarburi policiclici aromatici, policlorobifenili, metalli pesanti e loro composti (incremento del rischio di cardiopatie congenite nella prole). Pesticidi (fetotossicità e, per alcuni, teratogenicità). Citostatici (aumento del rischio di malformazioni). Solventi, smacchiatori, coloranti (malformazioni fetali). Chemioterapici (difetti alla nascita e ipopeso). Piombo (ipopeso alla nascita, disordini di sviluppo e cancro infantile).	Aumenti prolungati di temperatura (difetti di sviluppo, specialmente a carico del SN, malformazioni fetali). Vibrazioni (prematùrità, morbilità perinatale). Basse pressioni atmosferiche (malformazioni cardiache e cerebrali, ipopeso, iposviluppo fetale). Rumore (aumento della frequenza cardiaca e della vivacità motoria nel feto, interferenza con la circolazione uteroplacentare con conseguente ipopeso alla nascita). Ultrasuoni - esposizione dell'utero gravido durante indagini mediche (ipopeso alla nascita e, in sinergia con le rad. ionizzanti, malformazioni). Rad. ionizzanti (danni sulla conservazione e sviluppo fetale, malformazioni, morte fetale, deficit di accrescimento fisico e mentale per anomalie a carico del SNC, prematurità, neoplasie infantili, deficit comportamentali). VDT (difetti fetali, anomalie neonatali ?). Prolungata postura eretta (prematùrità ponderale e prenatalità). Fatica da lavoro (prematùrità, ipopeso, alterazione della dinamica uteroplacentare con conseguente iposia fetale e induzione di patologie materne). Turni di lavoro, lavoro notturno (prematùrità e ipopeso alla nascita). Stress psico-fisico da lavoro e ambiente di lavoro.	Toxoplasma, Cytomegalovirus o CMV, Herpes virus, virus della rosolia, VZV. Lue, parotite, morbillo, infezioni da Coxsackie B, Poliovirus, HBV, Mycobacterium tuberculosis, Lysteria monocytogenes, Salmonella typhi, Campylobacter foetus, Borrellia, Leptospira, Francisella tularensis, Staphylococcus aureo, Bacillus anthracis, plasmodio, Treponema pallidum (difetti congeniti e malformazioni, ritardo di crescita intrauterina). CMV, HSV, morbillo, HBV, Toxoplasma gondii, plasmodio, Mycobacterio t., Listeria, Campylobacter, Salmonella typhi (prematùrità). Virus della rosolia, CMV, VZV, Coxsackie B (anomalie di sviluppo). Rosolia, CMV, HSV, VZV, HBV, Toxoplasma gondii, plasmodio, Treponema pallido, Mycobacterio t. (infezione postnatale persistente). HIV (basso peso alla nascita, cancro infantile).

RIASSUNTO

In questo lavoro vengono presentati i risultati di un'ampia rassegna della recente letteratura scientifica sull'esposizione occupazionale ad agenti di rischio (chimici, fisici, biologici ed organizzativi) che alterano la funzione riproduttiva nel suo complesso.

L'esposizione a tali agenti può comportare squilibri ormonali, sterilità, anomalie della gametogenesi, aborti spontanei, malformazioni congenite ed effetti negativi sul feto e sul neonato.

SUMMARY

In this study a wide review of recent scientific literature on occupational exposure to chemical, physical, biological risk agents and working conditions that may affect reproductive functions is presented.

Exposure effects may include: alterations of hormones balance and gametogenesis, sterility, spontaneous abortion, congenital malformations and adverse effects on foetus and newborn.

BIBLIOGRAFIA

AHLBORG G., HEMMINKI K.: REPRODUCTIVE EFFECTS OF CHEMICAL EXPOSURE IN HEALTH PROFESSIONALS., *J. OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1995, 37: 957-961.

AUGER J. ET AL.: DECLINE IN SEMEN QUALITY AMONG FERTILE PARIS DURING THE PAST 20 YEARS, *N. ENGL. J. MED.*, 1995, 332: 281-285.

AWUMBILA B., BOKUMA E.: SURVEY OF PESTICIDES USED IN THE CONTROL OF MEN IN ECTOPARASITES ON FARM ANIMALS IN GHANA, *TROPIC ANIMAL HEALTH PROD.*, 1994, 26: 7-12.

BELLINGER D., LEVITON A., ALLRED E., RABINOWITZ M.: PRE- AND POSTNATAL LEAD EXPOSURE AND BEHAVIOUR PROBLEMS IN SCHOOL AGED CHILDREN, *ENVIRON. RES.*, 1994, 66: 12-30.

BONDE J.P.E.: SUBFERTILITY IN RELATION TO WELDING-A CASE REFERENT STUDY AMONG MALE WELDERS., *DANISH MED. BULL.*, 1992, 37: 105-108.

BRENT R., MEISTRICH M., PAUL M.: IONIZING AND NONIONIZING RADIATIONS, in: **PAUL M.,** OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL REPRODUCTIVE HAZARDS: A GUIDE FOR CLINICIANS, Baltimore: Williams & Wilkins: 1993, 165-200.

CARLEY E.W., FRESHOUR N.L., DITTEMBER D.A., DRYZGA M.D.: ETHYLENE GLYCOL DEVELOPMENTAL TOXICITY: UNRAVELING THE ROLES OF GLYCOLIC ACID AND METABOLIC ACIDOSIS, *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 1999, 50: 117-126.

CARLSEN E., GIWERCMAN A., KEIDING N., SKAKKEBAEK N.E.: EVIDENCE FOR DECREASING QUALITY OF SEMEN DURING THE PAST 50 YEARS, *BR. MED. J.*, 1992, 305: 609-613.

CITARELLA G., SABA R.: LAVORO, INFERTILITÀ, ABORTO, *INAIL Monografie*, 1997, 7: 45-52.

CLARKSON T.W., NORDBERG G.F., SADGER P.R.: REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY OF METHALS, *SCAND. J. WORK ENVIRON. HEALTH*, 1985, 11:145-154.

COLBORN T., CLEMENT C.: CHEMICALLY INDUCED ALTERATIONS IN SEXUAL AND FUNCTIONAL DEVELOPMENT: THE WILDLIFE/HUMAN CONNECTION, in: *ADVANCES IN MODERN ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY*, vol. 21. Princeton: Princeton Scientific Publishing Company, Inc., 1992.

COLBORN T., VOM SAAL F.S., SOTO A.M.: DEVELOPMENTAL EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS IN WILDLIFE AND HUMANS., *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.*, 1993, 101: 378-384.

COMMISSIONE EUROPEA, DIREZIONE GENERALE OCCUPAZIONE, RELAZIONI INDUSTRIALI E AFFARI SOCIALI: METODOLOGIA PER LA DERIVAZIONE DEI LIMITI DI ESPOSIZIONE PROFESSIONALE. DOCUMENTAZIONE DI RIFERIMENTO, *Relazione EUR 19253*, 1999.

CONE J.E., VAUGHAN L.M., HUETE A., SAMUELS S.J.: REPRODUCTIVE HEALTH OUTCOMES AMONG FEMALE FLIGHT ATTENDANTS, *JOEM*, 1998, 40: 210-216.

D'ERCOLE J.A., ARTHUR R.D., CAIN J.D., BARRENTINE B.F.: INSECTICIDE EXPOSURE OF MOTHERS AND NEWBORNS IN A RURAL AGRICULTURAL AREA, *PEDIATRICS*, 1976, 57:869-874.

DEMENT J.M., CROMER J.R.: CANCER AND REPRODUCTIVE RISKS AMONG CHEMISTS AND LABORATORY WORKERS: A REVIEW, *APPL. OCCUP. ENVIRON. HYG.*, 1992, 7: 120-126.

DEWAILLY E., WEBER J.P., GINGRAS S., LALIBERTE C.: COPLANAR PCBs IN HUMAN MILK IN THE PROVINCE OF QUEBEC, CANADA: ARE THEY MORE TOXIC THAN DIOXIN FOR BREAST FED INFANTS?, *BULL ENVIRON CONTAM TOXICOL.*, 1991, 47: 491-498.

DEWAILLY E., AYOTTE P., BRUNEAU S., LALIBERTE C., MUIR D.C.G., NORSTROM R.J.: INUIT EXPOSURES TO ORGANOCHLORINES THROUGH THE AQUATIC FOOD CHAIN IN ARCTIC QUEBEC, *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.*, 1993, 101:618-620.

DEWAILLY E., AYOTTE P., LALIBERTE C., WEBER J.P., GINGRAS S., NANTEL A.J.: POLYCHLORINATED BIPHENYL (PCB) AND DICHLORODIPHENYL DICHLOROETHYLENE (DDE). CONCENTRATIONS IN THE BREAST MILK OF WOMEN IN QUEBEC, *AM. J. PUBL. HEALTH*, 1996, 86:1241-1246.

EKBLAD U.: BIOLOGICAL AGENTS AND PREGNANCY, *J. OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1995, 37: 962-965.

FEIN G, JACOBSON J.L., JACOBSON S.L., SCHWARTZ P.M., DOWLER J.K.: PRENATAL EXPOSURE TO POLYCHLORINATED BIPHENYLS: EFFECTS ON BIRTH SIZE AND GESTATIONAL AGE, *J. PEDIAT.*, 1984, 105: 315-320.

FIGÀ-TALAMANCA I., SPINELLI A., BISANTI L.: INFERTILITÀ ED ESPOSIZIONI A RISCHI AMBIENTALI E LAVORATIVI: RAPPORTO PRELIMINARE DI UNA INDAGINE NAZIONALE, *ARCH. SCIENZE LAV.*, 1994, 10: 853-857.

FISHBEIN L.: POTENTIAL CARCINOGENIC AND MUTAGENIC INDUSTRIAL CHEMICALS. I. ALKYLATING AGENTS, in: **VAINIO H., SORSA M., HEMMINIKI K.:** OCCUPATIONAL CANCER AND CARCINOGENESIS, Washington, DC: Hemisphere Publishing Corporation, 1981, 1133-1167.

GARDNER M.J., HALL A.J., SNEE M.P.: METHODS AND BASIC DESIGN OF CASE CONTROL STUDY OF LEUKEMIA AND LYMPHOMA AMONG YOUNG PEOPLE NEAR SELLAFIELD NUCLEAR PLANT IN WEST CUMBRIA, *BR. MED. J.*, 1990, 300: 429-434.

GIBBONS A.: DIOXIN TIED TO ENDOMETRIOSIS, *SCIENCE*, 1993, 262: 1373.

GOLD E.B., DIENER M.D., SZKLO M.: PARENTAL OCCUPATION AND CANCER IN CHILDREN: A CASE-CONTROL STUDY AND REVIEW OF THE METHODOLOGICAL ISSUES, *J. OCCUP. MED.*, 1982, 24: 578-584.

GRANDJEAN P., BACH E.: INDIRECT EXPOSURES: THE SIGNIFICANCE OF BYSTANDERS AT WORK AND AT HOME, *AM. IND. HYG. ASSOC. J.*, 1986, 47:819-824.

GRÖNKVIST L., LAĞERLÖF E.: SALUTE E LAVORO DELLE DONNE EUROPEE, in: *COMPRENDE-RE IL LAVORO DELLE DONNE PER TRASFORMARLO*, Pubblicazione ISPESL, 2000, pp. 37-54.

GUIRGUIS S.S., PELMEAR P.L., ROY M.L., WONG L.: HEALTH EFFECTS ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO ANESTHETICS GASES IN ONTARIO HOSPITAL PERSONNEL, *BR. J. IND. MED.*, 1990, 47: 490- 497.

HEMMINIKI K., SALONIEMI I., SALONEN T., PARTANEN V.H.: CHILDHOOD CANCER AND PARENTAL OCCUPATION IN FINLAND, *J. EPIDEMIOL. COMMUNITY HEALTH*, 1981, 35:11-15.

HEMMINKI K., KYIRONEN P., LINDBOHM M.: SPONTANEOUS ABORTIONS AND MALFORMATIONS IN THE OFFSPRING OF NURSES EXPOSED TO ANESTHETIC GASES, CYTOSTATIC DRUGS AND OTHER POTENTIAL HAZARDS IN HOSPITAL, BASED ON REGISTERED INFORMATION OF OUTCOME, *J. EPIDEMIOL. COMMUNITY HEALTH*, 1985, 39: 141-147.

HICKS N., ZACK M., CALDWELL G.G., FERNBACH D.J., FALLETTA J.M.: CHILDHOOD CANCER AND OCCUPATIONAL RADIATION EXPOSURE IN PARENTS, *CANCER*, 1984, 53: 1637- 1643.

HOLLY E.A., ASTON D.A., AHN D.K., KRISTIANSSEN J.J.: EWING'S BONE SARCOMA, PATERNAL OCCUPATIONAL EXPOSURE AND OTHER FACTORS, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1992, 135: 122-129.

HUEL G., MERGLER D., BOWLDER R.: EVIDENCE FOR ADVERSE REPRODUCTIVE OUTCOMES AMONG WOMEN MICROELECTRONIC ASSEMBLY WORKERS, *BR. J. IND. MED.*, 1990, 47: 400-404.

JACOBSON S.W., FEIN G., JACOBSON J.L., SCHWARTZ P.M., DOWLER J.K.: THE EFFECT OF INTRAUTERINE PCB EXPOSURE ON VISUAL RECOGNITION MEMORY, *CHILD DEVELOPMENT*, 1985, 56: 853-860.

JOHNSON C.C., ANNEGERS J.F., FRANKOWSKI R.F., SPITZ M.R., BUFFLER P.A.: CHILDHOOD NERVOUS SYSTEM TUMORS - AN EVALUATION OF THE ASSOCIATION WITH PATERNAL OCCUPATIONAL EXPOSURE TO HYDROCARBONS, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1987, 126: 605-613.

KRISTENSEN P., IRGENS L.M., DALTVEIT A.K., ANDERSEN A.: PERINATAL OUTCOME AMONG CHILDREN OF MEN EXPOSED TO LEAD AND ORGANIC SOLVENTS IN THE PRINTING INDUSTRY, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1993, 137: 134-144.

KAWAS LEMASTER G.: MATERNAL OCCUPATIONAL EXPOSURES AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES, in: *ENCYCLOPAEDIA OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY*, International Labour Office, Geneva, 1998, pp. 9.10-9.14.

KUIJTEN R.R., BUNIN G.R., NASS C.C., MEADOWS A.T.: PARENTAL OCCUPATION AND CHILDHOOD ASTROCYTOMA: RESULTS OF A CASE-CONTROL STUDY, *CANCER RES.*, 1992, 52: 7822-786.

KYYRÖNEN P., TASKINEN H., LINDBHOM M., HEMMENKI K., HEINONEN O.P.: SPONTANEOUS ABORTIONS AND CONGENITAL MALFORMATION AMONG WOMEN EXPOSED TO TETRACHLOROETHYLENE IN DRYCLEANING, *J. EPIDEMIOL. COMMUNITY HEALTH.*, 1989, 43: 346-351.

LANDRIGAN P.J., CAMPBELL C.C.: CHEMICAL AND PHYSICAL AGENTS, in: **A.Y. SWEERT, E.G. BROWN:** FETAL AND NEONATAL EFFECTS OF MATERNAL DISEASE, St. Louis: Mosby Year Book, 1991.

LILIENTHIEF D.E., GALLO M.A.: 2,4-D AND 2,3,7,8-TCDD: AN OVERVIEW, *EPIDEMIOL. REV.*, 1989, 11: 28-58.

LINDBOHM M.L., HEMMINKI K., KYRONEN P.: PARENTAL OCCUPATIONAL EXPOSURE AND SPONTANEOUS ABORTIONS IN FINLAND, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1984, 120: 370-378.

LINDBOHM M.L., TASKINEN H., SALLMEN M., HEMMINKI K.: SPONTANEOUS ABORTIONS AMONG WOMEN EXPOSED TO ORGANIC SOLVENTS, *AM. J. IND. MED.*, 1990, 17: 449-463.

LINDBOHM M.L., HEMMINKI K., BONHOMME M.G., ANTILLA A., RANTALA K., HEIKKILA P., ROSEMBERG M.J.: EFFECTS OF PATERNAL OCCUPATIONAL EXPOSURE ON SPONTANEOUS ABORTIONS, *AM. J. PUBLIC HEALTH*, 1991, 81: 1029-1033.

LINDBOHM M.L., HIETANEN M., KYRINEN P., et al.: MAGNETIC FIELDS OF VIDEO DISPLAY TERMINALS AND SPONTANEOUS ABORTION, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1992, 136: 1041-1051.

LIPSCOMB J.A., FENSTER L., WRENSCH M., SHUSTERMAN D., SWAN S.: PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN POTENTIALLY EXPOSED TO OCCUPATIONAL SOLVENTS AND WOMEN WORKING IN THE ELECTRONICS INDUSTRY, *J. OCCUP. MED.*, 1991, 27: 699-713.

MAMELLE N., LAUMON B., LAZAR P.H.: PREMATUREITY AND OCCUPATIONAL ACTIVITY DURING PREGNANCY, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1984, 119: 309-322.

MCCONNELL R.: PESTICIDES AND RELATED COMPOUNDS, in: **L. ROSENSTOCK, M.R. CULLEN,** *CLINICAL OCCUPATIONAL MEDICINE*, Philadelphia: W.B. Saunders, 1986.

MCDONALD A.D., MCDONALD J.C., ARMSTRONG B., CHERRY N.M., NOLIN A.D., ROBERT D.: FATHERS' OCCUPATION AND PREGNANCY OUTCOME, *BR. J. IND. MED.*, 1989, 46: 329-333.

MCDONALD A.D., MCDONALD J.C., ARMSTRONG B. et al.: CONGENITAL DEFECTS AND WORK IN PREGNANCY, *BR. J. IND. MED.*, 1988, 45: 581-588.

MCKEAN-COWDIN R., PRESTON-MARTIN S., POGODA J.M., HOLLY E.A., MUELLER B.A., DAVIS R.L.: PARENTAL OCCUPATION AND CHILDHOOD BRAIN TUMORS: ASTROGLIAL AND PRIMITIVE NEUROECTODERMAL TUMORS, *JOEM*, 1998, 40 (4): 332-340.

NASCA P.C. et al.: AN EPIDEMIOLOGIC CASE-CONTROL STUDY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS IN CHILDREN AND PARENTAL OCCUPATIONAL EXPOSURES, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1988, 128: 1256-1265.

NIOSH NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH: CRITERIA FOR A RECOMMENDED STANDARD: OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ETHYLENE GLYCOL MONOMETHYL ETHER, ETHYLENE GLYCOL MONOETHYL ETHER, AND THEIR ACETATES, DHHS (NIOSH) publication n° 91-119, Cincinnati, 1991.

- -: THE EFFECTS OF THE WORKPLACE HAZARDS ON FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH, DHHS (NIOSH) publication n° 99-104. Cincinnati, 1999.

NURMINEN T.: MATERNAL PESTICIDES EXPOSURE AND PREGNANCY OUTCOME, *J. OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1995, 37: 935-940.

O'LEARY L.M., HICKS A.M., PETERS J.M., LONDON S.: PARENTAL OCCUPATIONAL EXPOSURES AND RISK OF CHILDHOOD CANCER: A REVIEW, *AM. J. IND. MED.*, 1991, 20:17-35.

OLSEN J.: RISK OF EXPOSURE TO TERATOGENS AMONGST LABORATORY STAFF AND PAINTERS, *DANISH MED. BULL.*, 1983, 30: 24-28.

OLSEN J.H., BROWN P.D.N., SCHULGEN G., JENSEN O.M.: PARENTAL EMPLOYMENT AT TIME OF CONCEPTION AND RISK OF CANCER IN OFFSPRING, *EUR. CANCER*, 1991, 27: 958-965.

OLSHAN A.F., BRESLOW N.E., DALING J.R., WEISS N.S., LEVITON A.: CHILDHOOD BRAIN TUMORS AND PATERNAL OCCUPATION IN THE AEROSPACE INDUSTRY, *J. NATL. CANCER INST.*, 1986, 77: 17-19.

OLSHAN A.F., MATTISON D.R.: MALE MEDIATED DEVELOPMENTAL TOXICITY, New York: Plenum Pres, 1994.

ONG C.N., THEIN M.M., BERQUIST U.A.: A REVIEW OF ADVERSE EFFECTS UPON REPRODUCTIVE AMONGST FEMALE COMPUTER TERMINAL WORKERS, *ANN. ACAD. MED.*, Singapore, 1990, 19: 649-655.

PAUL M.: OCCUPATIONAL REPRODUCTIVE HAZARDS, *LANCET*, 1997, 349:1385-1388.

PETERS J.M., PRESTON-MARTIN S., YU M.C.: BRAIN TUMORS IN CHILDREN AND OCCUPATIONAL EXPOSURES OF PARENTS, *SCIENCE*, 1981, 213: 235-237.

POTASHNIK G., PORATH A.: DIBROMOCHLOROPROPANE (DBCP): A 17-YEAR REASSESSMENT OF TESTICULAR FUNCTION AND REPRODUCTIVE PERFORMANCE, *J. OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1995, 37: 1287-1291.

RESTREPO M. et al.: PREVALENCE OF ADVERSE REPRODUCTIVE OUTCOMES IN A POPULATION OCCUPATIONALLY EXPOSED TO PESTICIDES IN COLUMBIA, *SCAND. J. WORK ENVIRON. HEALTH*, 1990, 16: 232-238.

RODOLICO S., PARROCCHIA S., MORINI A., ALEANDRI V., MEATTA M., LEONI V.: COMPOSTI CLORORGANICI NEL LATTE UMANO: LIVELLI DI CONTAMINAZIONE E ASSUNZIONE DA PARTE DEL LATTANTE. *L'IGIENE MODERNA*, 1999, 111: 119-131.

ROQAN W.J., GLADEN B.C., MCKINNEY J.D., CARRERAS N., HARDY P., THULLEN J., TINGELSTAD J., TULLY M.: NEONATAL EFFECTS OF TRANSPLACENTAL EXPOSURE TO PCBs AND DDE, *J. PEDIAT.*, 1986, 109:335-341.

ROWLAND A.D., BAIRD D.D., WEINBERG C.R., SHORE D.L., SHY C.M., WILCOX A.J.: REDUCED FERTILITY AMONG WOMEN EMPLOYED AS DENTAL ASSISTANTS EXPOSED TO HIGH LEVELS OF NITROUS OXIDE, *N. ENGL. J. MED.*, 1992, 327: 993-997.

- -: THE EFFECT OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO MERCURY VAPOUR ON THE FERTILITY OF FEMALE DENTAL ASSISTANTS, *OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1994, 51: 29-34.

SALLMEN M. et al.: REDUCED FERTILITY AMONG WOMEN EXPOSED TO ORGANIC SOLVENTS, *AM. J. IND. MED.*, 1995, 27: 699-713.

SAUREL-CUBIZOLLES M.J., JOB-SPIRA N., ESTRYN-BEHAR M.: ECTOPIC PREGNANCY AND OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ANTINEOPLASTIC DRUGS, *LANCET*, 1993, 341: 1169-1171.

SAVITZ D.A., WHELAN E.A., KLECHNER R.C.: SELF-REPORTED EXPOSURE TO PESTICIDES AND RADIATION RELATED TO PREGNANCY OUTCOME - RESULTS FROM NATIONAL NATALITY AND FETAL MORTALITY SURVEYS, *PUBLIC. HEALTH REP.*, 1989, 104:473-477.

SCHENKER M.B., SAMUELS S.J., GREEN S.R., WIGGINS P.: ADVERSE REPRODUCTIVE OUTCOMES AMONG FEMALE VETERINARIANS, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1990, 132 (January) 96-106.

SCHENKER M.B. et al.: ASSOCIATION OF SPONTANEOUS ABORTION AND OTHER REPRODUCTIVE EFFECTS WITH WORK IN THE SEMICONDUCTOR INDUSTRY, *AM. J. IND. MED.*, 1995, 28: 639-659.

SCHRADER S., LEMASTER G.K.: MALE REPRODUCTIVE SYSTEM AND TOXICOLOGY, in: *ENCYCLOPAEDIA OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY*, International Labour office, Geneva, 1998, pp. 9.4-9.5.

SCHWARTZ D.A., NEWSUM L., HEIFETZ R.M.: PARENTAL OCCUPATION AND BIRTH OUTCOME IN AN AGRICULTURAL COMMUNITY, *SCAND. J. WORK ENVIRON. HEALTH*, 1986, 12: 51-54.

SELEVAN S. et al.: A STUDY OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ANTINEOPLASTIC DRUGS AND FETAL LOSS NURSES, *N. ENG. J. MED.*, 1985, 313: 1173-1177.

SESSA T.: ABORTI, MALFORMAZIONI CONGENITE, INFERTILITÀ: RISCHI AMBIENTALI E LAVORATIVI. NOTA II: RISCHI FISICI, BIOLOGICI, DA CARICO E STRESS, *DIFESA SOCIALE*, 1998, 6: 7-41.

- -: ABORTI, MALFORMAZIONI CONGENITE, INFERTILITÀ: RISCHI AMBIENTALI E LAVORATIVI. NOTA III: ATTIVITÀ LAVORATIVE DEI GENITORI E RIPERCUSSIONI SULLA PROLE, *DIFESA SOCIALE*, 1999a, 1:7-24.

- -: ABORTI, MALFORMAZIONI CONGENITE, INFERTILITÀ: RISCHI AMBIENTALI E LAVORATIVI. NOTA IV: L'INFERTILITÀ, *DIFESA SOCIALE*, 1999b, 2: 7-44.

- -: ABORTI, MALFORMAZIONI CONGENITE, INFERTILITÀ: RISCHI AMBIENTALI E LAVORATIVI. NOTA V: LA PREVENZIONE, *MEDICINA SOCIALE*, 1999c, 3:7-47.

SEVER L.E.: REPRODUCTIVE SYSTEM: INTRODUCTION, in: **MAGER STELLMAN J. et al.:** *ENCYCLOPAEDIA OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY*, International Labour office, Geneva, 1998, pp. 9.2-9.4.

SHAW G.M., CROEN L.A.: HUMAN ADVERSE REPRODUCTIVE OUTCOMES AND ELECTROMAGNETIC FIELD EXPOSURE: REVIEW OF EPIDEMIOLOGIC STUDIES, *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.*, 1993, 101: 107-119.

SHORTRIDGE L., LEMASTERS G., VALANIS B., HERTZBERG V.: MENSTRUAL CYCLES IN NURSES HANDLING ANTINEOPLASTIC DRUGS, *CANCER NURS.*, 1995, 18: 439-444.

SILBERGELD E.K.: LEAD IN BONE: IMPLICATIONS FOR TOXICOLOGY DURING PREGNANCY AND LACTATION, *ENVIRON. HEALTH PERSPECT.*, 1991, 91: 63-70.

SMITH E.M., HAMMONDS-EHLERS M., KIRCHNER H.L., FUORTES L.: OCCUPATIONAL EXPOSURE AND RISK OF FEMALE INFERTILITY, *JOEM*, 1997, 39: 138-147.

SMITH E.M., HAMMONS-EHLERS M., CLARK M.K., KIRCHNER H.L., FUORTES L.: OCCUPATIONAL EXPOSURES AND RISK OF FEMALE INFERTILITY, *JOEM*, 1997, 39(2): 138-147.

SOLOMON G.M.: REPRODUCTIVE TOXINS: A GROWING CONCERN AT WORK AND IN THE COMMUNITY, *JOEM*, 1997, 39: 105-106

STUCKER I. et al.: RISK OF SPONTANEOUS ABORTION AMONG NURSES HANDLING ANTINEOPLASTIC DRUGS, *SCAND. J. WORK. ENVIRON. HEALTH*, 1990, 16: 102-107.

TABACOVA S., DAY BAIRD D., BALABAEVA L.: EXPOSURE TO OXIDIZED NITROGEN: LIPID PEROXIDATION AND NEONATAL HEALTH RISK, *ARCHIVES OF ENVIRONMENTAL HEALTH*, 1998, 53: 214-221.

TASKINEN H., ANTILLA A., LINDBOHM M.L., SALLMEN M., HEMMINKI K.: SPONTANEOUS ABORTIONS AND CONGENITAL MALFORMATIONS AMONG THE WIVES OF MEN OCCUPATIONALLY EXPOSED TO ORGANIC SOLVENTS, *SCAND. J. WORK ENVIRON. HEALTH*, 1989, 15: 345-352.

TASKINEN H., KYIRONEN P., HEMMINKI K., HOIKKALA M., LAJUNEN K., LINDBOHM M.L.: LABORATORY WORK AND PREGNANCY OUTCOME, *J. OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1994, 36: 311-319.

VALANIS B., VOLLMER W., LABUHN K., GLASS A.: EFFECTS OF EXPOSURE TO ANTINEOPLASTIC AGENTS ON SELF-REPORTED INFERTILITY AMONG NURSES AND PHARMACISTS, *J. OCCUP. ENVIRON. MED.*, 1997, 39: 574-580.

VALANIS B., VOLLMER W.M., STEELE P.: OCCUPATIONAL EXPOSURE TO ANTINEOPLASTIC AGENTS: SELF-REPORTED MISCARRIAGES AND STILLBIRTH AMONG NURSES AND PHARMACISTS, *JOEM*, 1999, 41: 632-638.

WILKINS J.R., KOUTRAS R.A.: PATERNAL OCCUPATION AND BRAIN CANCER IN OFF-SPRING: A MORTALITY-BASED CASE-CONTROL STUDY, *AM. J. IND. MED.*, 1988, 14:299-318.

WILKINS J.R., SINKS T.: PARENTAL OCCUPATION AND INTRACRANIAL NEOPLASMS OF CHILDHOOD: RESULTS OF A CASE CONTROL INTERVIEW STUDY, *AM. J. EPIDEMIOL.*, 1990, 132: 275-292.

WILSON J.G.: ENVIRONMENT AND BIRTH DEFECTS, New York Academic Press, 1973.

- -: CURRENT STATUS OF TERATOLOGY-GENERAL PRINCIPLES AND MECHANISMS DERIVED FROM ANIMAL STUDIES, in: **FRASER J.G., WILSON F.C.**, HANDBOOK OF TERATOLOGY, Vol. 1, New York: Plenum, 1977.

WINDHAM G.C., FENSTER L., SWAN S.H., NEUTRA R.R.: USE OF VIDEO DISPLAY TERMINALS DURING PREGNANCY AND RISK OF SPONTANEOUS ABORTION, LOW BIRTH WEIGHT, OR INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION, *AM. J. IND. MED.*, 1990, 18: 675-688.

WINDHAM G.C., SCHUSTERMAN D., SWAN S.H., FENSTER L., ESKENAZI B.: EXPOSURE TO ORGANIC SOLVENTS AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME, *AM. J. IND. MED.*, 1991, 20: 241-259.

WOLFF M.S., WOOLARD P.M.: OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO THE NEWBORN, in *ENCYCLOPAEDIA OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY*, International Labour Office, Geneva, 1998, pp. 9.17-9.22.

WOLFF M.S.: LACTATION, in: **M. PAUL**, OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL REPRODUCTIVE HAZARDS: A GUIDE FOR CLINICIANS. WILLIAM AND WILKINS, Baltimore, 1993.

ZHANG J., CAI W.W., LEE D.J.: OCCUPATIONAL HAZARDS AND PREGNANCY OUTCOMES, *AM. J. IND. MED.*, 1992, 21: 397-408.

