

Alterazione della fertilità nelle lavoratrici in serra

A. ROSANO, V. GEMELLI, CINZIA GIOVANNELLI*, G. PACIOTTI, A. SABATUCCI*, A. SPAGNOLO

Laboratorio di Scienze Biomediche e Statistiche - Istituto per gli Affari Sociali, Roma

* Dipartimento di Prevenzione, ASL Latina

KEY WORDS

Fertility; greenhouses; women

SUMMARY

«**Fertility changes in women working in greenhouses**». **Background:** Greenhouse workers (GW) are exposed to environmental contaminants, including pesticides, that may not only cause known immediate effects such as acute poisoning, but also long-term effects related to chronic exposure to low dosages, a problem that has not been extensively studied. This study investigated the relationship between fertility changes and exposure to pesticides in a group of women working in greenhouses. **Study group and methods:** The analysis is based on a retrospective cohort of 145 women working in greenhouses located in the province of Latina, Lazio Region, Italy, who were exposed to pesticides at the time of their first pregnancy. Information on health status, lifestyle, work activity, reproductive history and some confounding factors (age, smoking, alcohol abuse, drug consumption) were collected using a questionnaire. Exposure to pesticides was classified in two levels (high or low) according to the work task and the length of exposure. Changes in fertility were measured in terms of time to pregnancy (TTP), that is the number of non-contraceptive cycles that it takes a couple to conceive. A control group was selected among public administration employees in the same province. The difference in average TTP between exposed and non-exposed groups was analysed by using Student *t*-test. A Cox proportional hazard model was used to compare TTP between the two groups after correction for confounding factors. **Results:** In the high-level exposure group average TTP was 10.8 months (± 2.0), among the non-exposed average TTP was 6.2 months (± 1.0). The difference between exposed and non-exposed was thus 4.6 months ($p < 0.05$). Comparison of the distribution of TTP between the high-level exposure group and non-exposed resulted in a hazard ratio of 1.27 (I.C. 95%: 1.03-1.79); the same analysis using the low-level exposure group and non-exposed group yielded a hazard ratio of 1.12 (I.C. 95%: 0.67-1.87). **Discussion:** The study showed reduced fertility, in terms of TTP, in the population exposed to pesticides. Among GW, TTP was as much as 50% higher than for the control group. Controlling for confounding factors, the study confirmed an increase in risk for the exposed group. The issue under investigation, however, is complex as health status is not the only factor that needs to be taken into account in studies of reproductive health; emotional status as well as congenital and acquired factors may also have a notable impact on women's fertility. Occupational exposure, therefore, can be said to be a condition requiring careful analysis while bearing in mind that other factors may influence the outcome.

Pervenuto il 2.3.2009 - Accettato il 10.6.2009

Corrispondenza: Dr. Aldo Rosano, Istituto per gli Affari Sociali, Via P.S. Mancini 28, 00196 Roma - Tel +39-06-3701905 -

Fax +39-06-3701905 - E-mail: a.rosano@istitutoaffarisociali.it

Lo studio è stato finanziato dall'Istituto Italiano di Medicina Sociale, ora Istituto per gli Affari Sociali, con i fondi del progetto di ricerca "Salute dei lavoratori in serra"

Un abstract del lavoro dal titolo: Reproductive Health In Greenhouse Workers è stato presentato al 28th International Congress on Occupational Health tenutosi a Milano 11-15 giugno 2006

RIASSUNTO

I lavoratori in serra (LS) sono esposti a contaminanti ambientali, tra cui i pesticidi, che possono causare effetti nocivi acuti, ma anche effetti a lungo termine, in conseguenza di un'esposizione cronica a bassi dosaggi, di cui si ha una scarsa conoscenza. Il presente studio ha l'obiettivo di investigare la relazione tra alterazioni della fertilità ed esposizione a pesticidi in una popolazione di donne che lavorano in serra. Lo studio si basa su una coorte retrospettiva di 145 donne che lavoravano in serre ubicate nella provincia di Latina e che al tempo della loro prima gravidanza avevano avuto un'esposizione lavorativa a pesticidi. Informazioni su stato di salute, stile di vita, attività lavorativa, storia riproduttiva e alcuni fattori potenzialmente confondenti (età, fumo, abuso di alcool, esposizione a farmaci) sono state raccolte utilizzando un questionario strutturato. L'esposizione a pesticidi è stata classificata in due livelli (alta o bassa) in relazione alla mansione lavorativa e alla durata dell'esposizione. L'alterazione della fertilità è stata misurata in termini di tempo al concepimento (time to pregnancy - TTP), che è il numero mesi che la coppia impiega per concepire dopo aver interrotto l'uso di contraccettivi con riferimento alla prima gravidanza. Un gruppo di controllo è stato selezionato tra i lavoratori della pubblica amministrazione della stessa provincia di ubicazione delle serre. Le differenze tra il TTP medio tra esposti e non esposti sono state analizzate attraverso il test t di studenti. Il modello proporzionale di Cox aggiustato per i fattori di confondimento è stato utilizzato per confrontare il TTP tra i due gruppi. Nel gruppo delle donne con alto livello di esposizione il TTP medio è stato di 10,8 mesi ($\pm 2,0$), tra i non esposti il TTP medio è stato di 6,2 mesi ($\pm 1,0$). La differenza tra esposti e non esposti è stata quindi di 4,6 mesi ($p < 0,05$). Il confronto della distribuzione del TTP tra il gruppo con alta esposizione e i non esposti ha rivelato un Hazard Ratio di 1,27 (I.C. 95%: 1,03-1,79), mentre quello tra il gruppo a basso livello di esposizione e i non esposti era pari 1,12 (I.C. 95%: 0,67-1,87). Lo studio ha dimostrato come sia presente una fertilità ridotta, in termini di TTP, nella popolazione di lavoratrici esposte a pesticidi. Tra le lavoratrici in serra il TTP era oltre il 50% più lungo di quello del gruppo di controllo. L'eccesso di rischio nella popolazione esposta è stato confermato dal modello di Cox che tiene conto dei fattori di confondimento, denotando una gradualità del rischio tra le lavoratrici a basso e alto livello di esposizione. Il tema in studio è complesso: non è solo lo stato di salute generale che è correlato con la salute riproduttiva, ma anche lo stato emotivo, oltre alle condizioni di suscettibilità dovute a fattori congeniti o acquisiti. L'esposizione occupazionale è una condizione che deve essere considerata attentamente, tenendo a mente che anche altri fattori possono influenzare le misure di esito, in particolare quelle nell'area riproduttiva.

INTRODUZIONE

Chi lavora in serra, a causa delle caratteristiche tecniche e delle procedure lavorative in ambiente chiuso, più degli altri, è esposto a contaminanti ambientali, tra i quali i pesticidi, il cui uso è particolarmente diffuso e non completamente sotto controllo. L'intossicazione acuta da pesticidi è nota nei suoi vari aspetti, mentre l'esito nel lungo termine, legato alla esposizione cronica a bassi dosaggi è complesso e sostanzialmente complicato da definire. I danni da pesticidi nel lungo termine, dimostrati nella letteratura con metodiche sperimentali sia in vitro sia nell'animale, sottendono analoghi effetti nell'uomo. Nell'analisi biostatistica è necessaria particolare attenzione nella scelta di *target* adeguati e di strumenti d'indagine sensibili per ve-

rificare e misurare il rischio dell'esposizione a pesticidi. Tra i luoghi di lavoro dove l'esposizione a pesticidi è particolarmente intensa si segnalano le serre.

Il fenomeno dell'alterazione della fertilità, nell'ambito della riproduzione, è oggi l'obiettivo di numerose indagini. Il ritardo nel tempo di concepimento può essere espressione di un'alterata situazione biologica che può precedere di molto un danno patologico conclamato. Studi recenti hanno dimostrato l'associazione tra esposizione a pesticidi e ridotta fecondità (7, 8), in particolare nelle esposizioni occupazionali degli uomini (4, 13), mentre sono rari gli studi che interessano le lavoratrici (1, 10), anche se sono noti effetti dannosi nella salute riproduttiva della donna di alcuni pesticidi, in particolare gli organo fosforici (5).

Obiettivo dello studio è quello di individuare e quantificare alterazioni della fertilità in soggetti, lavoratrici in serra-floricoltori, esposte a pesticidi.

SOGGETTI E METODI

L'Istituto Italiano di Medicina Sociale, ora Istituto per gli Affari Sociali, ha promosso uno studio con lo scopo di indagare la salute riproduttiva, l'uso di dispositivi di protezione individuale e le condizioni di lavoro delle donne con esposizione lavorativa a pesticidi.

Lo studio ha coinvolto un gruppo di 209 lavoratrici in serra coniugate o conviventi in età fertile esposte a pesticidi, con sede di lavoro la provincia di Latina (gruppo esposto) ed un gruppo di 86 donne con prole, coniugate o conviventi, in età lavorativa con rilevazione dei dati riferiti al periodo fertile, dipendenti dei Comuni e delle ASL della stessa area in cui è stato selezionato il gruppo esposto (gruppo non esposto).

Per selezionare le donne da intervistare sono stati dapprima selezionati i luoghi di lavoro (80 serre per gli esposti, comune e ASL per i non esposti), nel caso delle serre attraverso il registro della camera di commercio locale. Le donne sono state intervistate tra settembre 2001 e novembre 2002 sul luogo di lavoro senza preavviso, ciò per escludere una possibile auto selezione dei soggetti in particolari condizioni lavorative. Per aumentare la compliance delle aziende e delle lavoratrici nei mesi precedenti allo studio è stato fatto un accordo sindacale tra le parti sociali (imprenditori, associazioni di categoria e l'Istituto Italiano di Medicina Sociale che ha promosso lo studio) con l'ausilio della ASL di Latina. Gli intervistatori sono stati accompagnati sul luogo dell'intervista dai datori di lavoro e da personale della ASL del Dipartimento Prevenzione, e non si sono segnalati rifiuti a concedere l'intervista tra le lavoratrici, mentre solo un imprenditore si è rifiutato di far accedere gli intervistatori nella sua azienda. Alle intervistate sono state richieste informazioni dettagliate sul partner. L'affidabilità delle informazioni sulla storia riproduttiva ed eventuali esposizioni relative al partner dell'intervistato è stata già discussa in letteratura

(11) ed ha fornito un livello di concordanza soddisfacente con quanto riportato direttamente dai soggetti.

L'outcome principale dello studio è il ritardo al concepimento, o time to pregnancy (TTP), nella prima gravidanza. Pertanto, sono state selezionate tra le donne intervistate 145 donne che lavoravano in serre al momento della prima gravidanza.

La dimensione dello studio, corrispondente a 145 lavoratrici esposte e 86 lavoratrici non esposte, stimando una percentuale di casi tra i non esposti del 40%, un errore di primo tipo pari a 0,95 e un errore di secondo tipo pari a 0,80 permette di testare un rischio di 2,0 in termini di Odds Ratio (12).

Il disegno dello studio è costituito da una coorte retrospettiva. La fattibilità della raccolta di dati sul TTP retrospettivamente è stata analizzata in diversi studi (2, 17), in cui è stata riscontrata una buona concordanza dei dati riportati in maniera retrospettiva rispetto a quelli raccolti prospettivamente anche a distanza di diversi anni (9). L'esposizione considerata era quella verso un gruppo di pesticidi frequentemente utilizzati nelle coltivazioni in serra (Benomyl, Carbaryl, Carbendazim, Dinoseb, Lindano, Metolachlor, Simazina e/o Atrazina, Clordecone, Altro). La classificazione della esposizione è stata effettuata in funzione della mansione e dell'ambito dove questa veniva svolta. Si considerava "alta" un'esposizione se il soggetto era addetto principalmente ad attività svolte direttamente in serra con mansioni in cui il contatto con il pesticida è più frequente (miscelatori, applicatori e chi lavora sulla pianta), mentre era considerata bassa negli altri casi. Normalmente le coppie fertili concepiscono entro i sei mesi dalla decisione di avere un figlio, avendo rapporti regolari senza uso di contraccettivi. Questo limite veniva posto per la definizione della donna subfertile, mentre per l'infertilità il limite è stato posto a 12 mesi (15). Nell'analisi è stato considerato il TTP riferito alla prima gravidanza (qualsiasi sia stato l'esito della gravidanza) per consentire una maggiore affidabilità del dato in quanto si ritiene che la prima gravidanza sia più frequentemente desiderata e/o pianificata. Sono stati esclusi i soggetti con una infertilità pregressa rispetto alla attività

lavorativa in serra o con caratteristiche cliniche specifiche verso patologie in grado di produrre infertilità.

Informazioni sullo stato di salute, stile di vita, storia lavorativa, storia riproduttiva (gravidezze, aborti spontanei, aborti indotti, nati mortalità) e alcune variabili di confondimento (esposizione a pesticidi del partner, fumo, alcol, patologie e uso di farmaci che potrebbero interferire con il sistema riproduttivo) sono state raccolte attraverso un questionario somministrato faccia a faccia da un'équipe composta da un medico esperto di tossicologia e uno psicologo. Per le lavoratrici in serra la storia lavorativa e l'esposizione sono state ricostruite con specifiche domande relative alla mansione, al tipo di coltura, al tipo di serre, alla ventilazione adottata nelle singole strutture, alle operazioni effettuate durante la manipolazione di pesticidi, ai nomi dei prodotti commerciali e dei principi attivi utilizzati.

Analisi statistica

I modelli di tipo parametrico richiedono la normalità della distribuzione della variabile esito in studio. Il TTP, come la gran parte delle funzioni che descrivono dei tempi di attesa, ha una distribuzione asimmetrica con coda a destra. Tuttavia è possibile "normalizzare" la distribuzione del TTP utilizzando la trasformata logaritmica dei tempi osservati. Tale trasformazione è stata utilizzata nell'analisi dei dati dello studio. Uno dei parametri che meglio riassume l'informazione complessiva dei valori osservati del TTP è il valor medio. Per il confronto tra TTP medio di esposti e non esposti il test statistico utilizzato è il T di student, una volta normalizzata la distribuzione del TTP.

Stabilito che un TTP normale è di 6 mesi, è possibile misurare qual è il rischio associato alla esposizione lavorativa stimando il rischio di avere un TTP maggiore di 6 mesi tra le lavoratrici in serra e nel gruppo di controllo (subfertilità) o di 12 mesi (infertilità). Nello studio di coorte i gruppi esposti e non esposti ed il livello di esposizione sono fissati nel disegno dello studio, mentre l'appartenenza al gruppo dei casi (donne subfertili o infer-

tili) è stabilita attraverso la misurazione della variabile outcome (TTP). Al fine di controllare potenziali fattori di confondimento o di modificazione di effetto, come l'età e l'eventuale contemporanea esposizione lavorativa del partner, la stima del rischio associato alla esposizione tra casi (TTP > 6 o > 12 mesi) e controlli è stata aggiustata per tali fattori. A tale scopo è stato utilizzato un modello di regressione logistica. Tale modello mette in relazione la variabile esito (TTP > 6 o 12 mesi) che è dicotomica con una variabile che identifica la esposizione, su 2 o più livelli, e alcune variabili che possono entrare in gioco nella relazione tra outcome ed esposizione. Il modello fornisce stime del rischio associato alla esposizione in termini di rapporto tra odds.

Inoltre, l'informazione sul TTP è stata analizzata utilizzando un modello di sopravvivenza noto come modello di Cox (6), in cui l'evento esito è il concepimento e i TTP delle donne che non hanno avuto alcun concepimento sono trattati come dati censurati. Il modello si basa sulla fattorizzazione della funzione di rischio ed è detto modello semiparametrico a rischi proporzionali, poiché non è un modello completamente parametrico in quanto in esso non è specificata la forma della funzione di rischio. Ciò è applicabile in tutti i casi in cui l'assunto dei rischi proporzionali sia verificato, cioè solo nella misura in cui è giustificata l'assunzione che il rapporto tra i rischi di due individui con caratteristiche diverse si mantenga costante nel tempo.

Il modello più idoneo è quello che prevede un outcome continuo, essendo tale il TTP. Tuttavia, il TTP viene misurato in termini discreti e il modello dovrà considerare questo vincolo. La distorsione generata nell'utilizzare dati discreti in un modello che prevede un outcome continuo in situazioni come quella in studio è accettabile (3) ed è bilanciata dalla prerogativa di tale modello di poter stimare l'associazione tra outcome ed esposizione in termini di rischio relativo.

Poiché un TTP di 1 mese può riflettere il fallimento del metodo adottato per il controllo delle nascite piuttosto che il successo nell'aver una gravidanza desiderata, l'analisi è stata condotta escludendo tali eventi (16).

RISULTATI

Le 209 donne intervistate che lavoravano in sera avevano un'età media di 41,9 anni, il 3,1% non avevano figli e il numero medio di figli era pari a 2,0. Nelle donne del gruppo non esposto l'età media di 39,8 anni, nessuna era senza figli e il numero medio di figli era pari a 1,8.

Sono state incluse nello studio e analizzate 145 prime gravidanze nel gruppo delle donne esposte e 86 prime gravidanze nel gruppo di controllo. Tra le 34 donne con bassa esposizione il 54,5% avevano anche il marito esposto, mentre tra le 111 donne con alta esposizione il numero di mariti anch'essi esposti erano il 42,4%. Al tempo della prima gravidanza l'età media delle donne esposte era di 24,6 anni ($\pm 4,1$) mentre tra le donne non esposte era di 26,0 anni ($\pm 4,3$). Nel gruppo non esposto le donne hanno dichiarato che 6 gravidanze si erano interrotte per un aborto spontaneo, tra quelle con bassa esposizione gli aborti spontanei erano 4, infine tra le donne con alta esposizione gli aborti spontanei dichiarati erano 8 (tabella 1).

Complessivamente il TTP medio tra gli esposti è stato di 8,0 mesi ($\pm 1,3$), mentre tra i non esposti il TTP era di 4,1 mesi ($\pm 0,7$). La differenza osservata tra il gruppo con alta esposizione e quello dei non esposti è stata pertanto di 3,9 mesi ($p < 0,05$).

Se si escludono le 70 gravidanze con TTP pari ad un mese (27 tra le donne non esposte e 43 tra le esposte), complessivamente il TTP medio tra gli esposti è stato di 9,7 mesi ($\pm 1,6$): 10,8 mesi ($\pm 2,0$) tra quelli con alto livello di esposizione, 6,4 mesi ($\pm 1,8$) per le donne con basso livello di esposizione;

mentre tra i non esposti il TTP era di 6,2 mesi ($\pm 1,0$). La differenza osservata tra il gruppo con alta esposizione e quello dei non esposti risultava in questo caso pari a 4,6 mesi ($p < 0,05$). Il rischio di avere un TTP maggiore di 6 mesi risultava aumentato nelle donne esposte (OR=1,29; IC95% 0,54-3,12), più alto per le donne ad alta esposizione (OR=2,18; IC95% 0,43-10,93) anche se la potenza del campione non permetteva di raggiungere la significatività statistica, inferiore nelle donne a bassa esposizione (OR=1,19; IC95% 0,55-2,57). Per il rischio di infertilità, corrispondente ad un TTP maggiore di 12 mesi, si è osservato un rischio aumentato nel gruppo ad alta esposizione (OR=1,14; IC95% 0,47-2,75) ma non per quello a basso rischio (tabella 2). Nei modelli non è stata osservata alcuna interazione significativa tra l'esposizione delle donne e quella del partner.

Confrontando la distribuzione del TTP per livello di esposizione delle lavoratrici si notavano distribuzioni sovrapponibili tra il gruppo a bassa esposizione e quello non esposto, sono invece ben distinte quelle del gruppo ad alta esposizione e quello non esposto (figura 1). L'analisi delle distribuzioni dei TTP effettuata attraverso il modello di regressione di Cox ha rivelato un Hazard Ratio (HR) pari a 1,27 (1,03-1,79) per il gruppo ad alta esposizione verso quello non esposto, mentre per il gruppo a bassa esposizione l'HR era di 1,12 (0,67-1,87).

CONCLUSIONI

Lo studio ha evidenziato una fertilità ridotta, misurata in termini di TTP, tra le donne esposte a

Tabella 1 - Ritardo al concepimento (*Time to pregnancy*) oltre i 6 mesi e oltre i 12 mesi e caratteristiche della loro prima gravidanza nelle lavoratrici esposte e non esposte a pesticidi

Table 1 - *Time to pregnancy (TTP) exceeding 6 months and 12 months and characteristics of first pregnancy in women exposed and not exposed to pesticides*

Caratteristiche rilevate	Livello di esposizione delle donne alla prima gravidanza		
	Non esposte	Bassa esposizione	Alta esposizione
N. prime gravidanza	86	34	111
Età media alla prima gravidanza	26,0 ($\pm 4,3$)	24,0 ($\pm 4,5$)	24,8 ($\pm 4,0$)
% mariti esposti		54,5	42,4
% aborti spontanei	7,0	11,8	7,2
% con TTP > 6 mesi	27,9	29,4	32,0
% con TTP > 12 mesi	23,3	11,7	25,2

Tabella 2 - Tempo medio di concepimento (TTP) in mesi e deviazione standard, rischio di ritardo di concepimento in termini di Odds Ratio (OR) oltre i 6 mesi e oltre i 12 mesi per livello di esposizione, aggiustato per età delle donne ed eventuale esposizione del partner, e relativi intervalli di confidenza al 95%

Table 2 - Average TTP in months and standard deviation, risk of TTP in terms of Odds Ratio (OR) exceeding 6 months and 12 months by exposure level, adjusted for age classes and partner exposure, with 95% confidence interval

Gruppi di donne	TTP medio	p	OR(TTP > 6 mesi)	OR (TTP>12 mesi)
Non esposte	6,2 ($\pm 1,0$)	-	-	-
Bassa esposizione	6,4 ($\pm 1,8$)	0,42	1,19 (0,55-2,57)	0,79 (0,14-4,22)
Alta esposizione	10,8($\pm 2,0$)	<0,05	2,18 (0,43-10,93)	1,14 (0,47-2,75)

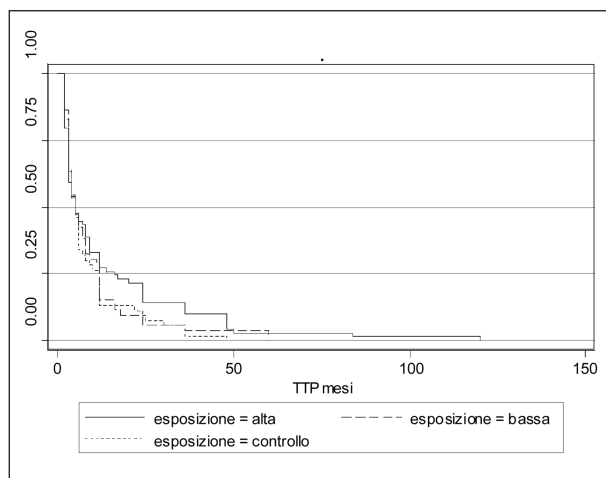


Figura 1 - Distribuzione cumulativa del TTP alla prima gravidanza per livello di esposizione a pesticidi

Figure 1 - Cumulative distribution of TTP at first pregnancy by pesticide exposure level

pesticidi. Tra le lavoratrici in serra ad alta esposizione il tempo medio di attesa per una gravidanza è risultato del 50% più alto rispetto al gruppo di controllo. Anche aggiustando per i fattori confondenti si confermava l'eccesso di rischio tra le lavoratrici ad alta esposizione di avere TTP prolungati. Per le lavoratrici a bassa esposizione il TTP è risultato lievemente maggiore di quelle non esposte e il rischio di avere un TTP maggiore delle soglie fissate per la diagnosi di subfertilità o infertilità, senza mai raggiungere la significatività statistica. Uno studio precedente aveva trovato un lieve aumento della proporzione di donne con un TTP maggiore di sei mesi tra le donne esposte a pesticidi, aumento che non era confermato dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti come l'età della madre, del padre, l'occupazione del padre in agricoltura e il fumo in

gravidenza. L'eccesso di TTP rimaneva confermato per le sole donne in età più avanzata che consumavano alcool (10). Per quel che riguarda la storia riproduttiva, lo studio rilevava una quota maggiore di aborti spontanei (+18,2%) nelle prime gravidanze delle donne esposte, confermando quanto già riportato in letteratura (14).

Il tema in studio è complesso: non è solo la salute fisica ad essere coinvolta nella salute riproduttiva, ma anche la sfera emotiva, oltre che le condizioni di suscettibilità dovute a fattori congeniti o acquisiti. L'esposizione professionale è certamente una condizione da studiare attentamente, tenendo presente altri fattori che possono influenzare la misura di esito, in particolare nella sfera della salute riproduttiva. Particolare attenzione va posta nell'informare le lavoratrici e i lavoratori esposti a pesticidi sui rischi che corrono per la loro salute riproduttiva, rimarcando la necessità di utilizzo di dispositivi di protezioni individuale previsti per le attività che prevedono l'impiego diretto di pesticidi o la semplice esposizione ad ambienti dove sono presenti alte concentrazioni degli stessi. In prospettiva la sorveglianza del TTP nei lavoratori esposti potrebbe consentire una diffusa azione di prevenzione secondaria e fornire un contributo sostanziale per la prevenzione primaria.

NO POTENTIAL CONFLICT OF INTEREST RELEVANT TO THIS ARTICLE WAS REPORTED

BIBLIOGRAFIA

1. ABELL A, JUUL S, BONDE JP: Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 131-136

2. BAIRD DD, WICOX AJ: Effects of occupational exposures on the fertility of couples. *Occup Med* 1986; *1*: 361-374
3. BAIRD DD, WICOX AJ, WEINBERG CR: Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986; *124*: 470-480
4. BRETVELD RW, HOOVELD M, ZIELHUIS GA, et al: Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol*. 2008; *25*: 107-114
5. CLEMENTI M, TIBONI GM, CAUSIN R, et al: Pesticides and fertility: an epidemiological study in Northeast Italy and review of the literature. *Reprod Toxicol* 2008; *26*: 13-18.
6. COX DR, OAKES D: *Analysis of Survival Data*. London: Chapman and Hall, 1984
7. HANKE W, JUREWICZ J: The risk of adverse reproductive and developmental disorders due to occupational pesticide exposure: an overview of current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health* 2004; *17*: 223-243
8. HARLEY KG, MARKS AR, BRADMAN A, et al: DDT Exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *J Occup Environ Med* 2008; *50*: 1335-1342
9. JOFFE M, VILLARD L, LI Z, et al: A time to pregnancy questionnaire designed for long-term recall: validity in Oxford, England. *J Epidemiol Community Health* 1995; *49*: 314-319
10. LAURIA L, SETTIMI L, SPINELLI A, FIGÀ-TALAMANCA I: Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers. *Reproductive toxicology* 2006; *22*: 425-430
11. PETRELLI G, FIGÀ-TALAMANCA I, TAGGI F, et al: Validazione dell'uso del Time to Pregnancy attraverso la concordanza uomo-donna in una popolazione agricola. *Folia Med* 1998; *69*: 1637-1641
12. PETRELLI G, MUSTI M, FIGÀ-TALAMANCA I: Esposizione a pesticidi in serra e fertilità maschile. *Giornale Italiano di medicina del lavoro ed ergonomia* 2000; *22*: 291-295
13. PETRELLI G, FIGÀ-TALAMANCA I: Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. *Eur J Epidemiol* 2001; *17*: 675-677
14. SETTIMI L, SPINELLI A, LAURIA L, et al: Spontaneous abortion and maternal work in greenhouses. *Am J Ind Med* 2008; *51*: 290-295
15. TAYLOR A: ABC of subfertility. Making a diagnosis. *BMJ* 2003; *327*: 494-497
16. THONNEAU P, AELL A, LARSEN SB, et al: Effects of Pesticides Exposure on Time to Pregnancy. *Am J Epidemiol* 1999; *150*: 157-163
17. ZIELHUIS GA, HUSCHER ME, FLORACK EI: Validity and reliability of a questionnaire on fecundability. *Int J Epidemiol* 1992; *21*: 1151-1156