

Lidia Caporossi<sup>1</sup>, Bruno Papaleo<sup>1</sup>, Silvia Capanna<sup>1</sup>, Sara Calicchia<sup>1</sup>, Laura Marcellini<sup>1</sup>, Mariangela De Rosa<sup>1</sup>, Paola Castellano<sup>2</sup>

## Rischio chimico nei laboratori: confronto tra diversi approcci alla valutazione

<sup>1</sup> INAIL, Dipartimento di Medicina, Epidemiologia e Igiene del Lavoro e Ambientale Laboratorio di Sorveglianza Sanitaria e Promozione della Salute, Monteporzio Catone (RM)

<sup>2</sup> INAIL, Unità Operativa Territoriale Aosta, Aosta (AO)

**RIASSUNTO.** Lo studio è stato finalizzato al confronto tra i diversi approcci utilizzabili per la valutazione del rischio chimico, anche in relazione alla percezione del rischio degli operatori, nei laboratori di ricerca di un IRCCS romano. Sono state raccolte le informazioni riguardanti gli agenti chimici e sono stati applicati tre modelli algoritmici proposti per la valutazione del rischio chimico: "Movarisch", "Inforisk", "Archimede". Sono stati condotti un monitoraggio ambientale e un monitoraggio biologico per i prodotti ritenuti di maggiore impiego/interesse. Si è proposta la valutazione dei rischi per la salute associati alla multi-esposizione seguendo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. È stata valutata la percezione del rischio. L'elaborazione algoritmica, in molti casi, ha proposto rischi superiori ad "irrilevante per la salute", seppure, nel confronto con i dati ambientali queste situazioni di rischio non sono state evidenziate: i valori delle concentrazioni di inquinanti aerodispersi sono risultate inferiori ai valori limite. I risultati del monitoraggio biologico confermano queste osservazioni. L'indagine sulla multiesposizione ha mostrato in alcuni casi la possibilità di danno cumulativo a specifici organi bersaglio, nonostante i volumi e tempi di utilizzo riducano il rischio a livelli più contenuti. Lo studio di percezione del rischio ha mostrato complessivamente una omogeneità di percezione, comunemente corretta, degli operatori rispetto alle sostanze manipolate.

**Parole chiave:** rischio chimico, multi esposizione, basse dosi.

**ABSTRACT.** *DIFFERENT APPROACHES FOR CHEMICAL RISK ASSESSMENT IN LABORATORIES. The aim of this study was to compare the different approaches used for chemical risk assessment, in relation to the perception of risk for operators, in some research laboratories of a hospital in Rome. All information regarding the chemicals used for the application of three algorithmic models for chemical risk assessment ("Movarisch", "Inforisk", "Archimede") were collected. An environmental and biological monitoring and a study on the combined exposure to multiple chemicals using the World Health Organization proposed steps were carried out. A questionnaire was prepared for the identification of risk perception. An estimation of chemical risk with algorithms was compared with data from monitoring: findings showed that estimated risk was higher than those identified with airborne or urine concentrations, always under their limit values. The study of multiple exposure showed a possible cumulative risk, in some cases, but the conditions of use (volume and time) often bring to a reduced one. The perception of risk attributed to the monitored hazardous substances showed a correct perception in all laboratories and for all workers, with regard to the substances manipulated.*

**Key words:** chemical risk, multiple exposure, low doses.

### Introduzione

La valutazione dei rischi da agenti chimici può diventare particolarmente problematica in caso di esposizioni molto variabili ad agenti chimici diversi, come si può verificare nell'ambito dell'attività di un laboratorio di ricerca, sia per il numero degli agenti chimici presenti e sia per le particolari modalità di esposizione dei lavoratori che, spesso, utilizzano le sostanze solo per brevi periodi di tempo.

L'impiego di sostanze chimiche nei laboratori di ricerca coinvolge figure professionali diverse, da personale con alta preparazione specifica a dottorandi, laureandi e tirocinanti, date le funzioni didattiche e di formazione di queste strutture. Tutte le figure indicate necessitano di preparazione anche rispetto alle norme di sicurezza, resta quindi essenziale l'azione di formazione e soprattutto di prevenzione dei rischi (1, 2).

Gli effetti sulla salute, che possono realizzarsi a seguito di eventi espositivi, sono i più diversi, fortemente condizionati dal tipo di agente chimico con cui si viene in contatto e dalle condizioni di esposizione che si realizzano (3, 4, 5, 6, 7); la peculiarità dell'utilizzo di sostanze e preparati chimici in questo contesto lavorativo consiste nella manipolazione, da parte dell'operatore, di volumi comunemente ridotti di sostanze pericolose, spesso adoperate in miscela, che comportano esposizioni ad agenti multipli, seppur a basse dosi (8). Questa complessità richiede l'attenta organizzazione delle misure di prevenzione e gestione del rischio chimico, la definizione e adozione di misure specifiche di prevenzione e protezione oltre che una formazione ed informazione puntuale di tutto il personale coinvolto (9, 10, 11).

Lo studio dei rischi associati alla esposizione a più prodotti chimici richiede indagini complesse, poiché non sono disponibili procedure già definite che siano in grado di garantire una valutazione efficace. In quest'ottica l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (12) ha sollecitato indagini per identificare delle modalità condivise per la valutazione della multi-esposizione a sostanze chimiche, in diversi campi.

Gli effetti sulla salute, sia locali che sistematici, dovuti alla presenza di agenti chimici nei laboratori di ricerca, sono oggetto di studio da parte della medicina del lavoro da tempo: si considerano potenziali effetti sul sistema ner-

voso centrale e periferico (13), particolarmente per esposizioni a solventi organici tossici, eventuali interferenze con il sistema riproduttivo a carico del personale femminile (14, 15, 16, 17) e considerazioni riguardo effetti neoplastici per alcuni composti (18, 19, 20).

Ciononostante la particolarità delle basse dosi fa sì che gli effetti sulla salute degli operatori siano spesso difficilmente quantificabili, come anche l'individuazione di una relazione dose/risposta e, pertanto, l'identificazione dei livelli di esposizione al di sotto dei quali il rischio sia minimo o assente diventa molto complessa.

L'approccio alla valutazione del rischio chimico può seguire diverse strade. La legge indica chiaramente l'applicazione dei monitoraggi (ambientale e biologico) (21, 22, 23) qualora non possano essere adottati "altri mezzi" (24, 25, 26) che possano garantire il raggiungimento dell'adeguato livello di sicurezza.

Obiettivo del presente studio è stato quello di caratterizzare il rischio chimico in alcuni laboratori di ricerca adottando contemporaneamente tre approcci, per ottenere dei dati espositivi quanto più possibile attendibili e poter eseguire un confronto dei risultati al fine di valutarne l'applicabilità e l'accuratezza. È stata inoltre utilizzata la procedura proposta dall'OMS per valutare i rischi legati alla multi-esposizione per gruppi omogenei di lavoratori. Si è quantificata la percezione del rischio per completare il quadro legato alla consapevolezza degli addetti ai laboratori riguardo i potenziali rischi chimici cui potrebbero essere esposti ed è stata confrontata con le reali situazioni espositive, per valutare eventuali lacune informative e formative.

Infine i risultati sono stati posti in correlazione con le analisi ematologiche eseguite sui lavoratori.

## Materiali e metodi

**Indagine Preliminare.** Il progetto ha previsto l'esecuzione dell'indagine all'interno dei laboratori di ricerca di un IRCCS di Roma. I laboratori di ricerca monitorati sono stati:

- a. Allergologia e Immunologia (LAI);
- b. Biologia molecolare e cellulare (LBMC);
- c. Oncologia Molecolare (LOM);
- d. Istopatologia (LIST);
- e. Patologia Vascolare (LPV);
- f. Ingegneria Tissutale e Fisiopatologia Cutanea (LITFC).

Lo studio è stato condotto su un campione di 62 soggetti, distribuiti in 6 laboratori (LOM, LAI, LIST, LITFC, LBMC, LPV). In particolare si rilevano 16 soggetti in LOM, 4 in LAI, 9 in LIST, 2 in LITFC, 11 in LBMC e 20 in LPV. Nello specifico il campione è costituito da 15 uomini e 47 donne con un'età media di 36,95 anni in un range 25-54 anni.

La prima fase dello studio ha visto la raccolta, di concerto con il Servizio di Prevenzione Protezione della struttura sanitaria e dei responsabili di ciascun laboratorio, delle informazioni necessarie per orientare le diverse analisi di rischio; attraverso un questionario appositamente strutturato sono state elencate le sostanze ed i preparati utilizzati nei diversi locali, le quantità/volumi utilizzati, la fre-

quenza e le diverse modalità di utilizzo, le caratteristiche di pericolosità. Sono state raccolte le procedure analitiche e sperimentali condotte nei diversi laboratori, associando a ciascuna stanza il relativo personale. I dati raccolti vengono illustrati in tabella I.

Si è quindi realizzata:

1. la valutazione di un rischio stimato attraverso l'applicazione di algoritmi;
2. la valutazione della potenziale contaminazione ambientale attraverso la realizzazione di un monitoraggio ambientale;
3. la valutazione dell'eventuale esposizione personale attraverso l'esecuzione del monitoraggio biologico;
4. lo studio dei risultati delle analisi del sangue dei lavoratori coinvolti;
5. lo studio di percezione del rischio attraverso la somministrazione dell'apposito questionario.

**Il rischio "stimato".** Per l'identificazione di un rischio "stimato" sono stati utilizzati 3 algoritmi, proposti commercialmente su supporto informatico: il software "MoVaRisCh" (proposto dalle Regioni Toscana, Emilia Romagna e Lombardia) nella versione del 2007, ultima disponibile attualmente al pubblico, il software "ArCHIMede" (F. D'Orsi, G. Guerriero, E. Pietrantonio, EPC-Libri 2008) e il software Inforisk (proposto dalla regione Piemonte).

Il MoVaRisCh è un prodotto informatico pensato e realizzato dopo l'emanazione del D.Lgs 25/02, in cui il rischio chimico viene definito "moderato" o "non moderato" (terminologia sostituita dal D.Lgs 81/08 e s.m.i. (27), da "irrelevante per la salute") che orienta la sua elaborazione esclusivamente ai rischi per la salute. Tale algoritmo presenta una struttura elaborativa a matrici e richiede l'inserimento di una serie di parametri legati alla sostanza (pericolosità, etichettatura, proprietà chimico-fisiche) ed alle condizioni di manipolazione (tipologia di controllo, tipologia d'uso, livello di contatto cutaneo, quantità in uso, distanza degli esposti, tempo di esposizione).

Il Software Archimede presenta una elaborazione sia per i rischi per la salute che per la sicurezza ma nel presente studio, al fine di consentire un utile confronto tra le diverse elaborazioni algoritmiche, si sono considerati i risultati ottenuti esclusivamente dalla elaborazione dei rischi per la salute; la struttura algoritmica è, in larga parte, dichiaratamente, simile al MovarisCh con una sequenza matriciale che porta all'elaborazione del valore di rischio finale ed i parametri richiesti sono confrontabili con quelli del MovarisCh.

Inforisk è un metodo ad indice che, essendo stato proposto ben prima dell'emanazione del D.Lgs 81/08, richiede la trasposizione della terminologia finale di classificazione del rischio (indicata anche dagli autori) di basso pari a "irrelevante per la salute" mentre qualunque altro livello (modesto, medio,...) rientra nel "non irrilevante". È un algoritmo orientato ancora una volta all'esclusiva elaborazione dei rischi per la salute in cui il percorso del rischio stimato non è necessariamente l'unico percorribile (si propone, infatti, come strumento di valutazione del rischio anche nel caso di monitoraggi ambientali o biologici). I parametri richiesti per una sua applicazione sono le-

Tabella I. Descrizione sintetica degli ambienti studiati, metodiche eseguite e sostanze utilizzate

Laboratorio	Stanza	Attività svolte	Agenti chimici	Volumi usati (L)*	Durata di utilizzo quotidiana (min)
Oncologia Molecolare (LOM)	1-7 addetti	Allestimento colture cellulari Manipolazione e isolamento cellule Trattamento fissativo cellule con paraformaldeide Allestimento saggi biologici su campioni cellulari Separazione di sottospecie cellulari mediante anticorpi specifici con biglie magnetiche Lisi cellulare ed estrazione RNA	Alcol metilico	0.25	30
			2-mercaptoetanolo	0.02	25
			Acido acetico	0.07	60
			Alcol isopropilico	0.02	35
			Xilene	0.12	20
			Formaldeide	0.01	25
			EDTA	0.02	35
			Paraformaldeide	0.05	25
			Triton-x	1.00	35
	3-7 addetti	Utilizzo della bilancia Lisi cellulare per estrazione DNA/RNA Allestimento elettroforesi Allestimento reazioni di modificazione enzimatica e chimica degli acidi nucleici in vitro Allestimento colture batteriche Allestimento di preparazioni immunostochimiche e immunofluorescenti Preparazione soluzioni	Alcol metilico	0.05	30
			Alcol butilico	0.50	30
			2-mercaptoetanolo	0.03	25
			Acrilamide	0.01	20
			Acetonitrile	0.20	15
			Alcol isopropilico	0.02	35
			Fenolo	0.01	15
			Xilene	0.16	20
			Formaldeide	0.01	25
			EDTA	0.05	35
	4-7 addetti	Lisi cellulare ed estrazione di proteine cellulari Elettroforesi Trasferimento di gel su membrana Reazioni di immunoprecipitazione Reazioni di immunoblot Estrazione DNA plasmidico con kit di cromatografia Reazioni enzimatiche in vitro PCR di DNA/cDNA e Real Time PCR Preparazioni e colorazioni istochimiche Reazioni di ibridizzazione con sonde fluorescenti	Triton-x	1.00	35
			Acetone	0.05	15
Alcol metilico			0.25	90	
2-mercaptoetanolo			0.03	15	
Acetonitrile			0.20	15	
Alcol isopropilico			0.02	10	
Xilene			0.16	20	
EDTA			0.03	10	
Triton-x			1.00	35	
NAF-2 addetti	Sequenziamento semiautomatico di DNA Purificazione, ibridazione, lavaggio, colorazione e rilevamento di sonde	Acetone	0.05	15	
		Acido acetico	0.07	60	
20-8 addetti	Colture cellulari, isolamento leucociti mononucleati da sangue periferico umano, trattamento farmacologico di colture cellulari	2-mercaptoetanolo	0.01	3	
		Alcol metilico	2.50	5	
21-8 addetti	Tecniche di biologia molecolare e biochimica	Formamide	0.30	20	
		Alcol metilico	6.00	60	
Immunologia e Allergologia (LAI)	6-6 addetti Manipolazione di acidi nucleici e proteine Colture cellulari e manipolazione di campioni biologici	Alcol metilico	0.10	30	
		Alcol isopropilico	0.02	10	
		Xilene	0.60	20	
7-6 addetti	Manipolazione di acidi nucleici e proteine Colture cellulari e manipolazione di campioni biologici	Alcol metilico	0.10	30	
		Isopentano	0.10	10	
		Alcol metilico	0.10	30	
Istologia (LIST)	11-2 addetti Colorazioni istochimiche, preparazione di gel per corse elettroforetiche Preparazione campioni citologici	Xilene	1.00	480	
		Isopentano	0.10	30	
	14-2 addetti Riduzione dei pezzi anatomici Processazione di pezzi anatomici	Xilene	16.00	480	
		Formaldeide	1.50	180	
Biologia molecolare e Cellulare (LBMC)	24-4 addetti Colture cellulari, Aliquotazione sieri, trafezioni, isolamento leucociti da sangue periferico	Formaldeide	0.02	30	
		Alcol metilico	0.20	30	
	10-7 addetti Estrazione DNA/RNA/proteine Elettroforesi per DNA/RNA/proteine Immunoistochimica Colture batteriche Inclusione a fresco in paraffina e/o in formalina	Alcol isoamilico	0.02	30	
		Cloroformio	0.02	60	
		Alcol isopropilico	0.02	30	
		Formamide	0.10	60	
		Formaldeide	0.10	30	
		Xilene	0.40	35	
		Alcol metilico	0.20	30	
	22-8 addetti Estrazione DNA/RNA/proteine Elettroforesi per DNA/RNA/proteine Immunoistochimica Colture batteriche Inclusione a fresco in paraffina e/o in formalina	Alcol isoamilico	0.02	180	
		Cloroformio	0.02	60	
		Alcol isopropilico	0.02	30	
		Formaldeide	0.10	30	
		Xilene	0.40	60	
		Alcol metilico	0.20	30	
23-1 addetto Mantenimento colture linee cellulari umane classe di rischio 1 Allestimento e mantenimento colture cellulari primarie umane da campioni biotipici di cure ottenuti da pazienti con patologie ereditarie	Alcol isopropilico	0.10	10		
	Acetone	0.10	10		
	Formaldeide	0.02	10		

(segue)

Tabella I. (segue)

Laboratorio	Stanza	Attività svolte	Agenti chimici	Volumi usati (L)*	Durata di utilizzo quotidiana (min)
Ingegneria Tissutale e Fisiopatologia cutanea (LITFC)	5- 3 addetti	Separazione e analisi lisati proteici Estrazione RNA Colture cellulari	Alcol metilico	0.30	20
			Acido acetico glaciale	0.10	15
			Fenolo	0.02	120
			Etere etilico	0.05	5
	19- 8 addetti	Misurazione sotto cappa delle diverse sostanze chimiche in uso nei diversi laboratori	Alcol metilico	0.50	5
			2-mercaptoetanolo	0.01	120
			Acido perclorico	0.30	5
			Xilene	0.70	60
		Formaldeide	0.32	30	
Patologia vascolare (LPV)	2- 18 addetti	Colture cellulari; amplificazione di Adenovirus	Ipoclorito di sodio <6%	0.10	180
	A- 10 addetti	Biologia Molecolare, Biochimica, elettroforesi di DNA e proteine, Amplificazione di DNA e PCR, Purificazione DNA plasmidico da batteri, Estrazione RNA da tessuto e da cellule	Alcol metilico	0.20	30
			Alcol isopropilico	0.02	20
			Cloroformio	0.01	40
			Fenolo	0.01	180
			Formaldeide (37%)	0.01	3
			Formamide	0.05	3
	B- 6 addetti	Elettroforesi, EUSA, Western blot, preparazione DNA e batteri; istochimica, immunofluorescenza	Alcol metilico	0.20	90
			Alcol isopropilico	0.20	30
			Formaldeide (4%)	0.02	2
	C- 9 addetti	Colture cellulari; Western blot, preparazione DNA e batteri; istochimica, immunofluorescenza	Alcol metilico	0.20	4
			Alcol isopropilico (15%)	0.50	10
			Alcol isopropilico	0.06	2
	E- 12 addetti	Tecniche istologiche; inclusione in paraffina, colorazioni sotto cappa chimica; immunoistochimica	Alcol metilico	0.05	10
			Alcol isopropilico	0.05	10
			Cloroformio	0.01	90
			Fenolo	0.01	90
			Xilene	0.25	6
			Trizol	0.02	30
			Paraformaldeide (4%)	1.00	60
F- 9 addetti	Western blotting, Elettroforesi su agarosio e su acrilamide, Estrazione di DNA, RNA proteine, PCR, Taglio con microtomo, Immunoistochimica Immunocitochimica	Alcol metilico	0.40	90	
		Formaldeide	0.01	5	

\* vengono riportati solo i composti utilizzati al di sopra dei 0.01 L

gati alla sostanza (proprietà pericolose, proprietà chimico/fisiche, presenza di valori limite di esposizione) e alle condizioni di manipolazione (livello/gravità, tipo e durata dell'esposizione, quantità). Inoltre, documenta anche gli effetti delle misure preventive e protettive già adottate o le conclusioni tratte da eventuali azioni di sorveglianza sanitaria già intraprese.

**Monitoraggio ambientale e personale.** Dallo studio preliminare condotto le sostanze impiegate in volumi maggiori e di pericolosità più evidente sono risultate: l'alcol metilico, gli xileni e la formaldeide. Si è, pertanto, proceduto ad effettuare dei campionamenti ambientali nei laboratori e nel corridoio di raccordo dei diversi laboratori. Lo scopo principale dell'indagine è stato quello di una caratterizzazione qualitativa e quantitativa delle sostanze aerodisperse nei laboratori in relazione a quelle oggetto del monitoraggio. Al fine di avere un dato più rappresentativo possibile, i campionamenti sono stati effettuati a fine ed inizio settimana negli stessi locali.

Pompe di aspirazione SKC sono state utilizzate sia come campionatori ambientali (collocate su treppiedi oppure su ripiani in postazioni rappresentative ai fini di una valutazione dell'esposizione inalatoria), sia per quanto ri-

guarda il monitoraggio degli xileni e della formaldeide in alcuni casi, come campionatori personali, posizionandoli in quest'ultimo caso, all'altezza delle vie respiratorie dell'operatore. Per quanto riguarda i campionamenti della formaldeide sono stati utilizzati, in alcuni casi, anche campionatori passivi a diffusione radiale (Radiello).

I campionamenti, sono stati effettuati durante le attività svolte dal personale di laboratorio, ricorrendo, a seconda delle sostanze monitorate, a diverse metodologie di campionamento del NIOSH di seguito riportate:

- I) metodo NIOSH 1501 (28) per i monitoraggi ambientali relativi agli xileni (fiala di campionamento in carbone, flusso 0,1 L/min): analisi effettuate in GC-MS previa estrazione chimica dei campioni con solfuro di carbonio;
- II) metodo NIOSH 2000 (29) per i monitoraggi ambientali relativi al metanolo (fiala in gel di silice, flusso 0,1 L/min); analisi effettuate in GC-FID previa estrazione delle fiale con una miscela di acqua/isopropanolo;
- III) metodo NIOSH 2016 (30) per i monitoraggi ambientali relativi alla formaldeide (fiala in gel di silice funzionalizzata con 2,4-DNPH, flusso di 1,5 L/min); analisi effettuate in HPLC-UV previa estrazione delle fiale con acetonitrile.

**Monitoraggio biologico.** Si è realizzato un monitoraggio biologico orientato alla valutazione della potenziale esposizione a xileni, poiché presenti in volumi consistenti e con caratteristiche di pericolosità definite.

Al fine di ottenere una maggiore significatività del dato raccolto, per ciascun lavoratore si è realizzato un doppio campionamento. Complessivamente si sono raccolti campioni di urina a fine turno lavorativo, ad inizio e fine settimana.

Per il personale del Servizio di Istopatologia la tempistica di campionamento è stata variata a causa della specificità del laboratorio in considerazione, della variabilità degli orari lavorativi del personale e delle turnazioni. Per ciascun lavoratore si è deciso, pertanto, di campionare al termine di un turno breve di 6 ore (circa verso le 14.00) ed al termine di un turno lungo di otto ore (circa attorno alle 18.30) cercando di scegliere le giornate più vicine ad inizio e fine settimana.

La raccolta di urina, in appositi contenitori, è stata completata con un porzionamento dei campioni a temperatura controllata al fine di abbattere l'evaporazione dei composti volatili, e la successiva conservazione a  $-20^{\circ}\text{C}$  prima dell'analisi.

I campioni di urina sono stati analizzati in HPLC con rilevatore a serie di diodi (DAD), sono stati dosati gli acidi metil-ippurici urinari (AMI) (2-metilippurico, 3-metilippurico e 4-metilippurico) quali indicatori biologici di esposizione a o-m-p xilene. È stata impostata la separazione cromatografica dei tre metaboliti sfruttando la capacità complessate della  $\beta$ -ciclodestrina, con metodica precedentemente pubblicata (31).

**Indagine sui rischi legati alla multi esposizione.** Per valutare se, e in quale misura, l'esposizione a più sostanze contemporaneamente potesse rappresentare un rischio per il lavoratore sono stati utilizzati i seguenti step:

1. raggruppamento dei lavoratori in base alle attività condotte e alle sostanze manipolate;
2. studio delle tempistiche di utilizzo dei diversi prodotti per valutare in quale arco di tempo, giornalmente, vengono utilizzate e quindi considerare le reali condizioni di possibile multi esposizione;
3. considerazioni in merito alla pericolosità delle singole sostanze, con riguardo agli organi bersaglio comuni, a simili effetti biologici, alle caratteristiche di tossico-cinetica e tossico-dinamica; queste indagini sono essenziali per comprendere se realmente possano sussistere situazioni in cui gli agenti chimici concorrono a produrre degli effetti sulla salute con effetto sinergico;
4. valutazione di eventuali valori limite di esposizione, se identificati, per le singole sostanze rispetto ai dati espositivi, se disponibili, per avere una eventuale indicazione semiquantitativa del rischio;
5. come "indicatore" della potenziale esposizione, in termini di magnitudo è stato preso in considerazione anche il valore di volume impiegato e del tempo reale di esposizione.

**Studio di percezione del rischio.** La percezione del rischio può essere definita come l'insieme dei giudizi che le

persone esprimono quando sono chiamate a caratterizzare e valutare le sostanze o le attività pericolose, o i sistemi tecnologici che possono avere effetti sulla salute e sull'ambiente, o meglio la consapevolezza che si stia verificando un effetto negativo per l'influenza di fattori esterni. La conoscenza della percezione del rischio è un aspetto cruciale del processo di progettazione della comunicazione del rischio stesso e quindi della prevenzione. Gli esperti tendono a formulare il loro giudizio riguardo ai rischi attribuendo gradi di probabilità ad espressioni quantitative delle conseguenze (es. la mortalità, patologie gravi, ...), comunemente invece si tende a dare peso maggiore agli aspetti qualitativi di queste (es. le possibili vittime più deboli come i bambini) oppure al grado di familiarità che la persona ha con il pericolo in questione. È importante la conoscenza di tali dinamiche e di questo tipo di percezioni poiché potrebbe ridurre il peso attribuito alla determinazione del grado di rischio e all'accettabilità degli effetti. È stato, pertanto, messo a punto il questionario di percezione del rischio con specifico riguardo ai prodotti identificati come maggiormente preoccupanti, ma con uno spazio appositamente disponibile per l'inserimento di nuove considerazioni e sostanze.

Nel raccogliere le informazioni sulla percezione del rischio l'approccio è stato sia di tipo qualitativo che quantitativo. Nel primo caso agli intervistati si è chiesto di descrivere cosa interpretassero come pericoloso e come si comportassero nei confronti del rischio stesso. Nell'approccio quantitativo si sono utilizzate misure del rischio dirette o indirette. Nelle dirette, agli intervistati è stato richiesto di ordinare i rischi su scale preordinate per fornire dati quantitativi che potessero essere misurati statisticamente. Nelle misurazioni indirette i rischi sono stati valutati secondo la loro somiglianza. Nelle misurazioni dirette si è richiesto di classificare i rischi secondo una serie di caratteristiche diverse:

- caratteristica del danno: paura, conseguenze immediate o dilazionate, osservabilità;
- caratteristiche della fonte di rischio: tipo di prodotto o attività, benefici della fonte, allocazione dei rischi e dei benefici;
- caratteristiche dell'evento: probabilità, estensione e scala del danno, potenziale catastrofico dell'evento;
- caratteristiche della gestione del rischio: conoscenza scientifica del rischio, controllabilità della fonte;
- caratteristiche dei soggetti coinvolti: esposizione personale, conoscenza e familiarità del rischio, volontarietà dell'esposizione, impatto del rischio sulle generazioni future.

Esistono tre tipologie principali di elementi che sono stati considerati sulla percezione del rischio:

- a) informazioni centrate sulla fonte: che prendono in considerazione il tipo di rischio da cui si è preoccupati, considerando la classificazione dei rischi;
- b) informazioni centrate sulle persone: cioè il significato soggettivo che viene attribuito ai rischi;
- c) informazioni finalizzate all'intervento: cioè vengono prese in considerazione quali miglioramenti nella gestione del rischio vengono maggiormente apprezzati e ritenuti utili.

**Esami ematologici.** Per completare il quadro informativo sui soggetti studiati sono stati raccolti i risultati degli esami ematologici (azotemia, glicemia, creatininemia, AST, ASL, bilirubina totale, bilirubina diretta e indiretta, protidemia totale, colinesterasi, emocromo) allo scopo di eseguire poi uno studio di correlazione tra i valori di funzionalità d'organo con gli altri risultati legati all'esposizione ad agenti chimici.

**Elaborazione statistica.** Le analisi statistiche e gli studi di correlazione sono stati eseguiti con il software SPSS 15.0.

## Risultati

### Elaborazione algoritmica

I risultati elaborati dagli algoritmi vengono mostrati nella figura 1. Complessivamente si può osservare una coincidenza dei risultati per le due elaborazioni con Movarisich ed Archimede, legate, con tutta probabilità, alla stessa elaborazione matriciale. Dal confronto tra questa ed il rischio stimato da Inforisk si trova, invece, una non corrispondenza di situazioni: nel 78.3% dei casi Movarisich ed Archimede indicano delle condizioni di rischio al di sopra dell'irrelevante per la salute, e quindi la necessità di adottare misure specifiche di prevenzione e protezione, come richiesto dalla norma; questa stessa situazione si ritrova soltanto nel 37.7% dei risultati di elaborazione di Inforisk. Quindi si evidenzia in generale come i primi due software abbiano un approccio più cautelativo, ed inoltre il fattore di Pericolo (P), che deriva dalle caratteristiche di pericolosità delle sostanze ha un peso notevole nel calcolo finale del rischio ( $R=P \times E$ ; dove E rappresenta il livello espositivo) per cui sostanze etichet-

tate come pericolose tendono ad avere valori di rischio elevato. In Inforisk il parametro di gravità (ottenuto dalle caratteristiche di pericolosità) è solo uno dei tre che concorrono alla definizione del rischio, per cui il peso associato all'interno dell'elaborazione è equivalente agli altri parametri.

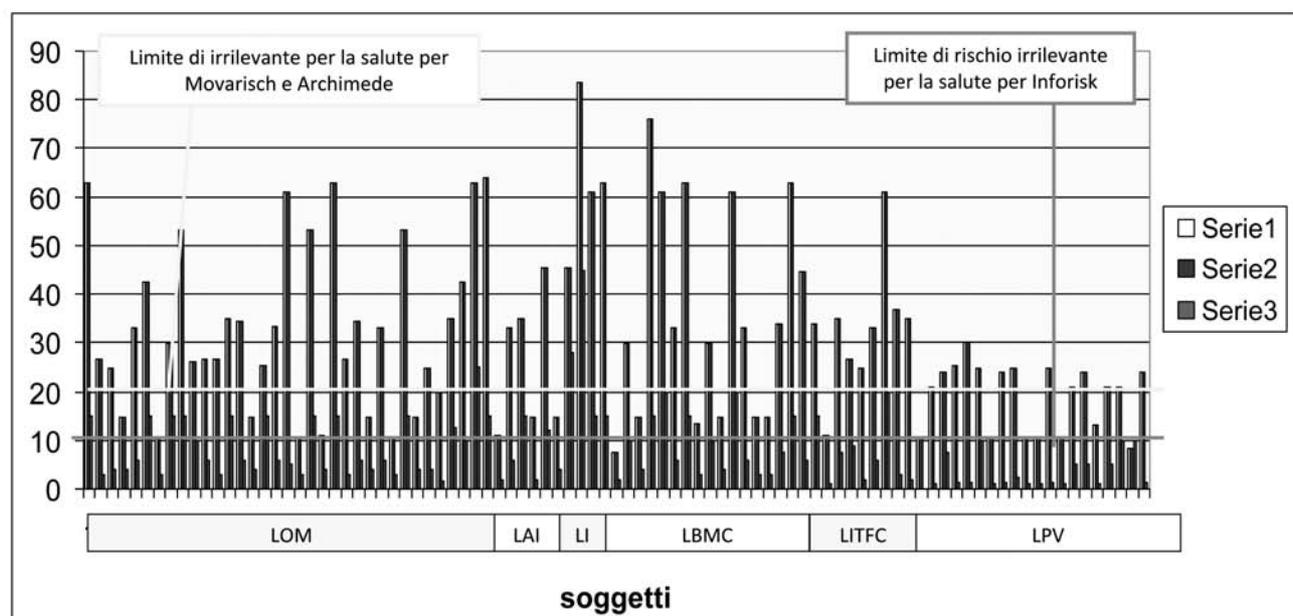
### Monitoraggio ambientale e biologico

Nella tabella II vengono riportati i risultati ottenuti dalle analisi relativamente alle determinazioni delle concentrazioni ambientali e personali rilevate per xileni, metanolo e formaldeide.

Per quanto riguarda il confronto dei valori di concentrazione ottenuti per le varie sostanze, con i limiti di esposizione, deve essere sottolineato che il valore limite deve necessariamente essere ricercato, in prima istanza, nelle disposizioni normative (Allegato XLIII e Allegato XXXVIII del D.Lgs 81/08 e s.m.i.) e, soltanto quando esso non compare in queste liste, si ricorre a quelle dei TLV dell'ACGIH (32).

Per quanto attiene ai valori limite di esposizione professionale degli xileni (somma degli isomeri o-, m-, p) riportati nell'Allegato XXXVIII del D.Lgs 81/08 e s.m.i., questi risultano pari a 221 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) sulle 8 ore e 442 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) per esposizioni a breve termine sui 15 minuti e per il metanolo pari a 260 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) sulle 8 ore. I valori ottenuti, pertanto, dai monitoraggi ambientali effettuati per gli xileni, la formaldeide e per il metanolo e da quelli personali (formaldeide e xileni), risultano nettamente inferiori ai valori limite di esposizione.

Per quanto concerne la formaldeide, poiché il D.Lgs 81/08 e s.m.i. non ne riporta il valore limite di esposizione, i risultati ottenuti sono stati confrontati con i valori presenti nelle liste della ACGIH per le esposizioni sui 15



LIST= laboratorio di istopatologia  
 LOM= laboratorio di oncologia molecolare  
 LBMC= laboratorio di biologica molecolare e cellulare  
 LPV= laboratorio di patologia vascolare

□ Serie 1: dati di Movarisich  
 ■ Serie 2: dati di Archimede  
 ■ Serie 3: dati di Inforisk

Figura 1. Risultati delle elaborazioni algoritmiche divise per laboratorio

Tabella II. Risultati del monitoraggio ambientale e personale

	campionamenti	RANGE				PERCENTILE		Valori limite ambientali
		n	Media ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	min ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	max ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	mediana ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	5TH	95TH
$\Sigma$ xileni	10	414.34	10.35	2754.70	149.06	11.04	1704.78	$221 \times 10^3$ (8 h)
metanolo	11	–	<0.04	–	–	–	–	$260 \times 10^3$ (8 h)
Formaldeide (fiale)	8	1.83	0.04	8.68	0.51	0.08	6.95	$0.37 \times 10^3$ (15 min)
Formaldeide (radiello)	4	1.48	0.52	4.32	0.55	0.04	3.76	$0.37 \times 10^3$ (15 min)
$\Sigma$ xileni personale	1	184.61	–	–	–	–	–	$221 \times 10^3$ (8 h)
Formaldeide (fiale) personale	3	6.28	1.04	10.01	7.78	1.71	9.79	$0.37 \times 10^3$ (15 min)
Formaldeide (radiello) personale	2	2.45	1.46	3.45	2.45	1.56	3.35	$0.37 \times 10^3$ (15 min)

minuti (TLV-STEL C 0,3 ppm - 0,37 mg/m<sup>3</sup>). Considerando i valori di concentrazione di formaldeide aerodispersa rilevati sia nell'ambito della durata dell'intero campionamento, sia sui 15 minuti, è stato comunque possibile riscontrare valori di concentrazione inferiori al limite sopra indicato.

I risultati del monitoraggio biologico vengono descritti in tabella III e figura 2. Si ricorda come il BEI dell'ACGIH per gli acidi metilippurici urinari sia 1.5g/g creatinina. In tutti i lavoratori il dosaggio urinario ha mostrato livelli al di sotto del limite almeno di 2 ordini di grandezza, confermando ulteriormente i dati ambientali. Si osserva comunque la differenza quantitativa tra gli addetti al laboratorio di Istopatologia e gli altri: nel primo i dosaggi sono più consistenti e per un lavoratore si raggiunge anche un livello di più che un ordine di grandezza superiore rispetto a tutti gli altri; complessivamente invece negli altri laboratori i risultati risultano confrontabili.

### Percezione del rischio

Dalle tavole di contingenza non sono emerse correlazioni significative tra le risposte date al questionario di percezione del rischio e la suddivisione del campione per classi di età, anzianità lavorativa e sesso, mentre dati rilevanti sono emersi nella distribuzione per laboratori e mansione svolta.

L'analisi del Chi Quadrato ha evidenziato correlazioni significative ( $\chi^2 < 0.05$ ) tra:

- Appartenenza a laboratori e percezione del rischio di alcol metilico, alcol butilico, cloroformio, formammi-de ed etere etilico.

- Mansione lavorativa svolta e percezione del rischio di alcol metilico, cloroformio, fenolo, formammi-de e isopentano.

Nella parte del questionario relativa ad uso di DPI e al livello di informazione sui rischi per la salute l'analisi del Chi Quadrato ha evidenziato correlazioni significative ( $\chi^2 < 0.05$ ) tra:

- suddivisione in laboratori e l'idea di sicurezza delle "condizioni del lavoro svolto" (in LOM il 50% dei soggetti non ritiene sicure le proprie condizioni di lavoro);
- suddivisione in laboratori e "partecipazione a corsi sulla sicurezza sul lavoro" (il 50% dei lavoratori di LIST non partecipa a corsi sulla sicurezza in ambiente lavorativo);
- suddivisione in laboratori e valutazione delle "misure di protezione" adottate (il 50% dei lavoratori di LOM ritiene di non usare misure di protezione adeguate).

Non vi sono, invece, correlazioni significative tra queste domande del questionario e la suddivisione del campione per sesso, classi d'età, classi di anzianità e mansione svolta.

L'elaborazione dei dati delle analisi cliniche (su 53 soggetti) ha riguardato l'appartenenza o meno all'intervallo dei valori di riferimento e l'andamento medio dei valori, ma in nessun caso sono emersi dati clinicamente significativi.

Applicando il test di normalità di Shapiro Wilk è emerso che i valori dei monitoraggi non si distribuiscono normalmente ( $p < 0.05$ ). La differenza dei valori tra i laboratori è stata analizzata con il test di Kruskal Wallis, che ha evidenziato differenze significative tra i laboratori

Tabella III. Risultati del monitoraggio biologico

	addetti	RANGE				PERCENTILE		Valori limite biologici
		n	Media ( $\Sigma$ AMI $\mu\text{g}/\text{g}$ creat.)	Min ( $\Sigma$ AMI $\mu\text{g}/\text{g}$ creat.)	Max ( $\Sigma$ AMI $\mu\text{g}/\text{g}$ creat.)	Mediana ( $\Sigma$ AMI $\mu\text{g}/\text{g}$ creat.)	5TH	95TH
LIST	10	0,25	0,000	1,011	0,109	0,023	0,789	$1.5 \times 10^6$
LOM	7	0,05	0,000	0,073	0,054	0,008	0,071	$1.5 \times 10^6$
LBMC	10	0,04	0,000	0,071	0,039	0,000	0,073	$1.5 \times 10^6$
LPV	24	0,06	0,000	0,274	0,037	0,000	0,181	$1.5 \times 10^6$
LAI	3	0,04	0,000	0,092	0,042	0,004	0,087	$1.5 \times 10^6$



Tabella IV. Confronto dei risultati ottenuti nei monitoraggi rispetto alla percezione del rischio

	Percezione rischio	Monitoraggio biologico	Monitoraggio ambientale
<b>Biologia Molecolare e Cellulare (LBMC)</b>	Corretta percezione rischio di Cloroformio, Alcol metilico e Formammide	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione
<b>Oncologia Molecolare (LOM)</b>	Il 50% dei soggetti non ritiene sicure le proprie condizioni di lavoro e ritiene di non usare misure di protezione adeguate Corretta percezione rischio di Alcol metilico e Formammide	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione
<b>Istopatologia (LIST)</b>	Il 50% dei soggetti non partecipa a corsi sulla sicurezza in ambiente lavorativo Lavoratori più preoccupati, rispetto agli altri lavoratori, per uso di Xilene e Formaldeide Corretta percezione rischio	Valori degli Acidi Metil Ippurici significativamente superiori rispetto agli altri lavoratori	Maggiore concentrazione di Xilene rispetto agli altri lavoratori
<b>Patologia Vascolare (LPV)</b>	Corretta percezione rischio di Cloroformio, Alcol metilico e Formammide	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione
<b>Immunologia e Allergologia (LAI)</b>	Corretta percezione del rischio di Alcol metilico	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione
<b>Ingegneria Tissutale e Fisiopatologia cutanea (LITFC)</b>	Corretta percezione del rischio di Alcol metilico	Non esposti a xilene	Valori nettamente inferiori ai limiti di esposizione

Tabella V. Confronto tra percezione del rischio xilene e monitoraggio biologico (BEI = 1.5 g/g creat.) per i singoli addetti ai laboratori

Campione	$\Sigma$ AMI $g \times 10^{-3} / g$ creatinina *	Autovalutazione effetto sulla salute di Xileni usati in laboratorio	Campione	$\Sigma$ AMI $g \times 10^{-3} / g$ creatinina *	Autovalutazione effetto sulla salute di Xileni usati in laboratorio
1 LIST	0,087	alto	14 LBMC	0,0695	alto
2 LIST	0,1125	alto	2 LPV	0,014	medio
4 LIST	0,576	alto	3 LPV	0,071	alto
5 LIST	0	alto	4 LPV	0,016	alto
6 LIST	0,3225	alto	5 LPV	0	alto
7 LIST	0,038	alto	6 LPV	0,038	alto
8 LIST	0,308	alto	8 LPV	0,0555	alto
9 LIST	0,092	alto	9 LPV	0,036	alto
10 LIST	0,051	medio	10 LPV	0,0595	alto
4 LOM	0,0385	alto	13 LPV	0,014	alto
6 LOM	0,0645	alto	14 LPV	0,157	non so
11 LOM	0,042	alto	15 LPV	0	alto
12 LOM	0,052	alto	16 LPV	0,035	alto
13 LOM	0,021	medio	17 LPV	0,015	non so
14 LOM	0	medio	18 LPV	0	alto
15 LOM	0,0675	medio	19 LPV	0,064	alto
1 LBMC	0,031	alto	20 LPV	0,0555	alto
4 LBMC	0	alto	22 LPV	0,0185	alto
6 LBMC	0,043	non so	26 LPV	0	alto
11 LBMC	0,041	alto	29 LPV	0,083	alto
7 LBMC	0,0325	non so	30 LPV	0,0185	alto
9 LBMC	0	alto	2 LAI	0,042	alto
10 LBMC	0,0435	alto	3 LAI	0,08	alto
12 LBMC	0,015	alto	5 LAI	0	trascurabile

\* Dato medio di inizio e fine turno

- la paraformaldeide: è allo stato solido e quindi nelle normali condizioni di lavoro è improbabile che si realizzi una “esposizione” problematica per la salute, viene quindi esclusa dalla valutazione della multi esposizione;
- l’etere etilico, poiché produce solo effetti locali (caratteristiche di irritazione cutanea o respiratoria) e la nocività è legata alla situazione di ingestione, eventualità non considerabile nel caso di una normale attività lavorativa, ad eccezione di infortuni non prevedibili;
- la formammide, poiché è esclusivamente una sostanza teratogena (R 61: “può danneggiare i bambini non ancora nati”) e quindi la sua pericolosità è associata all’eventualità dell’esposizione di una donna in gravidanza, situazione mai realizzabile per l’impossibilità, secondo quanto descritto dalla normativa specifica, per una lavoratrice incinta di essere adibita a manipolazione di agenti chimici;
- tutti quei prodotti che sono impiegati in volumi inferiori o uguali a 50 mL, o in tempi inferiori ai 6 minuti. Fatte queste premesse vengono riportati in tabella VI i gruppi di prodotti chimici considerati nello studio di multi esposizione distribuiti nei diversi laboratori e sono indicati gli organi bersaglio comuni e i tempi di escrezione. Le situazioni rilevate riguardano:

- Alcol metilico/xilene (LOM stanza 1, LAI stanza 6): è presente un organo bersaglio in comune (apparato respiratorio) ed i tempi di escrezione sono tali da ipotizzare (nel 1° picco dello xilene) una situazione di multiesposizione; l’analisi ambientale ha mostrato: per gli xileni 0.18 mg/m<sup>3</sup> a fronte di un valore limite di 221 mg/m<sup>3</sup> quindi un indice di rischio di 0.0008; per il metanolo 4\*10<sup>-5</sup> mg/m<sup>3</sup> rispetto ad un limite di 260 mg/m<sup>3</sup> porta ad un indice di rischio pari a = 10<sup>-7</sup>. Questo ad indicare come nelle condizioni reali l’indice di rischio per entrambi, singolarmente, sia estremamente basso e si riflette nelle eventualità di effetto cumulativo.
- Alcol butilico, acetonitrile, xilene (LOM stanza 3): l’indice di rischio per lo xilene si presenta basso (10<sup>-4</sup>), non sono disponibili i dati analitici per gli altri solventi. Questo indica che qualora i solventi venissero impiegati nello stesso periodo temporale (2-3 h) esiste la possibilità di rischio, in considerazione dei relativi tempi di escrezione simili, soprattutto per l’apparato respiratorio e in misura minore per il SNC, di effetto cumulativo. Vanno osservati i tempi espositivi che sono molto contenuti (15-20 min) e i volumi comunque limitati che, in queste specifiche condizioni, fanno ritenere un rischio cumulativo comunque molto contenuto.
- Alcol metilico, acetonitrile, xilene (LOM stanza 4). L’indice di rischio per lo xilene è dell’ordine di 10<sup>-4</sup> quindi estremamente basso; per il metanolo 4\*10<sup>-5</sup> mg/m<sup>3</sup> rispetto ad un limite di 260 mg/m<sup>3</sup> porta ad un indice di rischio pari a = 10<sup>-7</sup>. In entrambi i casi siamo ben lontani dall’unità e quindi da situazioni considerabili, quantitativamente, rischiose. Considerando i tempi di escrezione troviamo nuovamente dei tempi rapidi per il metanolo (2 h) e l’acetonitrile (2-4 h e poi 7-9 h)

ed ugualmente il primo picco per lo xilene è attorno alle 2-5 h (con il successivo a 30 h). Questo determina che, qualora i tre solventi vengano impiegati in un arco temporale ridotto (2-3 h) potrebbero evidenziarsi degli effetti cumulativi, principalmente sull’apparato respiratorio e in misura minore sul SNC, vanno però considerati gli indici di rischio ed in generale i tempi e quantità di utilizzo che fanno ritenere il rischio più contenuto.

- Alcol metilico e isopentano (LAI, stanza 7): sia il metanolo che l’isopentano vengono escreti con tempi rapidi (1.5 h e 2-4 h rispettivamente) questo potrebbe portare a un fattore cumulativo se i due solventi venissero impiegati nello stesso, ridotto, arco temporale (2-3 h). Va detto che le condizioni di utilizzo sono tali, in termini di volumi e tempi di manipolazione, da non destare particolari preoccupazioni. L’indice di rischio stimabile per il metanolo è 0.04 µg/m<sup>3</sup> su 260 mg/m<sup>3</sup> di limite, quindi un valore di 10<sup>-7</sup>. Non abbiamo il dato analitico per l’isopentano ma considerando che il valore limite ambientale è di 1771 mg/m<sup>3</sup> (quasi 7 volte il valore del metanolo) e che il volume e tempi di utilizzo sono ridotti rispetto al metanolo, sono entrambi liquidi altamente volatili (p.d. e 64.5°C per il metanolo, 27.7°C per l’isopentano) la probabilità che lo condizioni di utilizzo determinino un indice di rischio contenuto sembrano ampiamente ipotizzabili.
- Xilene e isopentano (LIST, stanza 11): non ci sono organi bersaglio in comune e quindi nessun effetto sinergico da ipotizzare.
- Xilene e formaldeide (LIST, stanza 14; LITFC stanza 19): i tempi espositivi giornalieri e i volumi impiegati identificano esposizioni possibili. Il dato semiquantitativo, di confronto tra i dati ambientali ed i valori limite normati danno: per lo xilene un indice di rischio pari a 0.012 (2,75 mg/m<sup>3</sup> rispetto a 221 mg/m<sup>3</sup>), per la formaldeide è 0.012 (4.32 µg/m<sup>3</sup> rispetto a 0.37 mg/m<sup>3</sup>) per il LIST e valori di 0,0008 e 0,0002 per il LITFC. La “potenzialità” di rischio per i due composti è assolutamente confrontabile ma, anche nel peggiore dei casi, di ben due ordini di grandezza al di sotto di condizioni di possibilità di evidenza di effetti, come i monitoraggi ribadiscono.
- Alcol metilico, formaldeide, xilene (LBMC stanza 10 e 22): il dato semiquantitativo, di confronto tra i dati ambientali ed i valori limite normati danno: per lo xilene un indice di rischio pari a 5\*10<sup>-5</sup> (11.88 µg/m<sup>3</sup> rispetto a 221 mg/m<sup>3</sup>), per la formaldeide è 0.001 (0.53 µg/m<sup>3</sup> rispetto a 0.37 mg/m<sup>3</sup>), per il metanolo <10<sup>-7</sup> (0.04µg/m<sup>3</sup> su 260 mg/m<sup>3</sup>). La potenzialità di rischio per i tre composti è estremamente contenuta, da tre a 7 ordini di grandezza al di sotto di condizioni di possibilità di evidenza di effetti. I tempi di escrezione sono abbastanza rapidi, soprattutto per alcol metilico e xilene, più lenti per la formaldeide (70 h nell’aria espirata come CO<sub>2</sub>; entro le 24-36 h per i metaboliti urinari e la porzione escreta con le feci). Gli indici di rischio evidenziati nelle condizioni reali di lavoro sottolineano che, seppur in teoria esiste la

Tabella VI. Descrizione sintetica degli ambienti studiati ai fini della valutazione della multiesposizione

Laboratorio	Stanza	Agenti chimici	Volumi usati (L)*	Tempo di utilizzo quotidiano (min)	Organo bersaglio in comune	Tempi di escrezione	Indice di rischio
Oncologia Molecolare (LOM)	1-7 addetti	Alcol metilico	0.25	30	Apparato respiratorio	1,5h	$10^{-7}$
		Xilene	0.12	20		1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	0,0008
	3-7 addetti	Alcol butilico	0.50	30	Apparato respiratorio. SNC (acetonitrile e alcol butilico)	2-4h	n.d.
		Acetonitrile	0.20	15		1° picco: 2h; 2° picco: 7-9h	n.d.
	4-7 addetti	Xilene	0.16	20	Apparato respiratorio. SNC (acetonitrile e alcol metilico)	1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	$10^{-4}$
		Alcol metilico	0.25	90		1,5h	$10^{-7}$
		Acetonitrile	0.20	15		1° picco: 2h; 2° picco: 7-9h	n.d.
	Immunologia e Allergologia (LAI)	6-6 addetti	Alcol metilico	0.10	30	Apparato respiratorio	1,5h
Xilene			0.60	20	1° picco: 2-5h 2° picco: 30h		0,0008
7-6 addetti		Alcol metilico	0.10	30	SNC	1,5 h	$10^{-7}$
		Isopentano	0.10	10		2-4h	n.d.
Istologia (LIST)	11-2 addetti	Xilene	1.00	480	Non ci sono organi bersaglio comuni	1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	0,012
		Isopentano	0.10	30		2-4 h	n.d.
	14-2 addetti	Xilene	16.00	480	Apparato respiratorio	1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	0,012
		Formaldeide	1.50	180		15% entro 24-36h 40% entro 70h	0,012
Biologia molecolare e Cellulare (LBMC)	10-7 addetti	Alcol metilico	0.20	30	Apparato respiratorio	1,5h	$10^{-7}$
		Formaldeide	0.10	30		15% entro 24-36h 40% entro 70h	0,001
		Xilene	0.40	35		1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	$5 \cdot 10^{-5}$
	22-8 addetti	Alcol metilico	0.20	30	Apparato respiratorio	1,5 h	$10^{-7}$
		Formaldeide	0.10	30		15% entro 24-36h 40% entro 70h	0,001
		Xilene	0.40	60		1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	$5 \cdot 10^{-5}$
	23-1 addetto	Alcol isopropilico	0.10	10	SNC e fegato	2h	n.d.
Acetone		0.10	10	2h		n.d.	
Ingegneria Tissutale e Fisiopatologia cutanea (LITFC)	19-8 addetti	Xilene	0.70	60	Apparato respiratorio	1° picco: 2-5h 2° picco: 30h	0,0008
		Formaldeide	0.32	30		15% entro 24-36h 40% entro 70h	0,0002
Patologia vascolare (LPV)	B-6 addetti	Alcol metilico	0.20	90	SNC, sistema cardiovascolare, fegato	1,5h	$10^{-7}$
		Alcol isopropilico	0.20	30		2h	n.d.

possibilità di effetto cumulativo, a carico dell'apparato respiratorio e in misura minore del SNC, le condizioni espositive sono tali che non vanno a destare preoccupazione.

- Alcol isopropilico e acetone (LBMC stanza 23): L'escrezione dell'alcol isopropilico avviene per il 95% in tempi molto brevi (2 h) per via polmonare, similmente l'escrezione dell'acetone (80%) è attraverso l'aria espirata nelle prime 2 h dall'esposizione. Questo fa sì che: un eventuale effetto cumulativo potrebbe registrarsi solo nel caso di manipolazione, ed esposizione, in un breve arco temporale durante la giornata (2-3 h). Inoltre la possibilità che questi solventi arrivino ai rispettivi organi bersaglio è legata principalmente alla porzione (5-20%) che non viene immediatamente

escreta ma subisce invece una distribuzione nell'organismo e la successiva escrezione urinaria. Le condizioni di manipolazione studiate (10 minuti massimi giornalieri di utilizzo con quantità massime di 100 mL) fanno ritenere improbabili concentrazioni nell'organismo tali da portare a registrare degli effetti sulla salute evidenziabili, compresi quelli cumulativi.

- Alcol metilico e isopropilico (LPV stanza B): I tempi di escrezione sono confrontabili (1.5 h il metanolo, 2-4 h l'isopropanolo). I valori limite ambientale sono gli stessi, e quantità e tempi di utilizzo sono confrontabili. Un rischio cumulativo va certamente considerato, in relazione ai volumi impiegati e ai tempi di esposizione. L'indice di rischio del metanolo comunque si presenta molto basso.

## Discussione

Complessivamente l'elaborazione algoritmica si è dimostrata particolarmente cautelativa nell'identificazione del rischio; nei casi in cui si valutava una manipolazione dei prodotti identificati come maggiormente preoccupanti per caratteristiche di tossicità o per volumi il Movaris e l'Archimede hanno evidenziato un rischio superiore all'irilevante per la salute in misura molto marcata, l'Inforisk in misura minore; ciononostante, nel confronto con gli stessi dati ambientali o biologici queste situazioni di rischio non sono state evidenziate.

Va opportunamente sottolineato come l'applicazione di un algoritmo possieda delle rigidità legate alla natura stessa dello strumento per cui, nel caso specifico, i dati forniti dagli operatori, descrittivi delle condizioni di manipolazione, sono stati estrapolati per farli rispondere ai criteri richiesti dal software ed ovviamente sono condizionati da quanto dichiarato dalle singole persone. Il monitoraggio ambientale consente una caratterizzazione qualitativa e quantitativa delle sostanze aerodisperse in un particolare ambiente nel momento del campionamento e, pertanto, nonostante gli accorgimenti adottati per garantire la rappresentatività del campionamento in relazione alla situazione monitorata, è opportuno sottolineare come, in particolari contesti, quali quelli monitorati, l'estrema variabilità delle condizioni di utilizzo e delle procedure adottate condizioni le reali esposizioni e renda il monitoraggio indicativo delle sole situazioni riscontrate nel corso del campionamento ambientale.

L'applicazione del monitoraggio biologico, sebbene consenta di ottenere informazioni molto accurate in merito alla reale esposizione degli operatori a singole sostanze in relazione alle informazioni reali dell'assorbimento avvenuto, mantiene tuttavia il limite di dare indicazioni esclusivamente delle esposizioni avvenute in tempi brevi (24, 48 ore precedenti la raccolta del campione biologico in genere) e quindi ancora una volta, in contesti con variabilità molto alte delle attività lavorative, delle sostanze chimiche e/o dei volumi/quantità utilizzati può fornire informazioni limitate ai giorni di campionamento.

Dall'esame dei risultati ottenuti nel corso dei monitoraggi, è possibile riscontrare che i valori delle concentrazioni aerodisperse di xileni, metanolo e formaldeide risultano inferiori ai valori limite riportati nella normativa e nelle liste dell'ACGIH. Comunque è stato possibile all'interno del laboratorio di Istopatologia, in cui risultavano utilizzati xileni in volumi elevati (16 litri al giorno), individuare un incremento del valore della concentrazione di tali sostanze (sebbene in presenza di una cappa di aspirazione) rispetto ad altri locali, dato confermato anche dai risultati del monitoraggio biologico per gli addetti a quei locali.

Comunque i risultati del monitoraggio biologico risultano di almeno tre ordini di grandezza al di sotto del limite di esposizione biologico proposto dall'ACGIH (1.5 g/g creatinina).

La presenza dei metaboliti urinari sottolinea l'avvenuta esposizione, che in alcuni casi, come per il 4 LIST, è risultata essere più consistente piuttosto che in altri.

Il servizio di istopatologia mostra peculiarità legate alle specifiche attività che vengono condotte (proceduralizzate e con utilizzo di agenti chimici in volumi e quantità rilevanti), alla preparazione accademica degli operatori (in genere tecnici non laureati), all'età dei soggetti (mediamente più anziani rispetto agli altri laboratori), all'anzianità lavorativa.

I dati degli altri 5 laboratori monitorati si mostrano complessivamente più omogenei, per quanto il fattore anzianità lavorativa incida sempre notevolmente nella percezione più alta del rischio espositivo.

Anche l'analisi del monitoraggio ambientale, eseguito nelle stanze della struttura ospedaliera, ha confermato quanto emerso dal questionario sulle sostanze manipolate; i dati dimostrano come il laboratorio di istopatologia abbia, infatti una maggiore presenza di xileni e formaldeide rispetto a tutti gli altri laboratori, seppur costantemente al di sotto dei limiti espositivi consentiti.

Lo studio dei rischi legati alla multi esposizione ha mostrato come, seppur per diversi prodotti esistono organi bersaglio comuni e talvolta tempi di escrezione comparabili, le condizioni di utilizzo nei laboratori monitorati sono tali che nella maggior parte dei casi la probabilità di rischio cumulativo può considerarsi estremamente ridotta. Soltanto nel laboratorio di patologia vascolare il concomitante utilizzo di alcol metilico ed isopropilico, in volumi e tempi indicati, qualora realizzato in un arco temporale ridotto (2-3 h) può verosimilmente rappresentare un rischio di tipo cumulativo poiché gli organi bersaglio sono gli stessi ed i tempi di escrezione sono confrontabili; certamente il fatto che l'escrezione, principalmente per via inalatoria, è rapida, condiziona la situazione di rischio eventualmente registrabile, soprattutto in termini di concentrazione del tossico che è in grado di raggiungere effettivamente l'organo bersaglio.

Complessivamente, quindi, la percezione del rischio è nell'insieme corretta, confrontata con una esposizione ambientale contenuta ed ad una dose interna rilevabile nei lavoratori al di sotto dei valori limite di esposizione. Certamente l'applicazione di modelli algoritmici comporta esiti valutativi in parte differenti ma, come illustrato precedentemente, tendenzialmente più cautelativi. La gestione del rischio chimico dovrà essere orientata, pertanto, ad una valutazione periodica delle condizioni di lavoro, dei prodotti utilizzati e di tutte le variabili che potrebbero in tempi successivi modificare il livello di esposizione e quindi di rischio.

## Conclusioni

Lo studio condotto illustra come i laboratori di ricerca possiedano delle peculiarità che comportano delle oggettive difficoltà nella determinazione dell'eventuale rischio chimico presente. Negli ambienti monitorati, in cui le condizioni di rischio si sono dimostrate complessivamente contenute, gli algoritmi propongono stime di rischio maggiori rispetto alle reali situazioni riscontrate con i monitoraggi stessi. Si evidenziano alcune situazioni di esposizioni multiple che potrebbero effettivamente concorrere nel

colpire uno stesso organo bersaglio, seppur le situazioni di basse dosi generalmente presenti ne riducono di molto la magnitudo del rischio. La percezione del rischio per gli operatori risulta corretta.

Si evidenzia la differenza sostanziale dell'esposizione a xilene degli addetti al laboratorio di istopatologia, seppur nei limiti di legge, che sottolinea la necessità di controlli sempre accurati, particolarmente nei casi in cui i volumi impiegati sono maggiori.

## Bibliografia

- 1) Papaleo B, Caporossi L, De Rosa M, Martini A, Pera A, Castellano P, Spagnoli M. Rischio chimico nei Laboratori di ricerca biomedica. Manuale informativo ISPESL, 2005, Dipartimento di Medicina del Lavoro Roma.
- 2) Papaleo B, Caporossi L, Martini A, De Rosa M, Pera A, Palmi S. Esposizione ad agenti chimici pericolosi nell'area sanitaria: effetti sulla salute e contributo per la valutazione dei rischi. Fogli d'informazione ISPESL 2005; 2: 97-122.
- 3) Gustavsson P, Reuterwall C, Sadigh J, Soderholm M. Mortality and cancer incidence among laboratory technicians in medical research and routine laboratories (Sweden). *Cancer Causes and control* 1999; 10: 59-64.
- 4) Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch Environ Health* 1987; 42 (2): 117-20.
- 5) Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC, Husmark I. An examination of factors that could affect choice reaction time in histology technicians. *Am J Ind Med* 1989; 15: 679-686.
- 6) Kilburn KH, Warshaw RH. Neurobehavioral effects of formaldehyde and solvents on histology technicians: repeated testing across time. *Environ Res* 1992; 58: 134-146.
- 7) Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *JOM* 1994, 36 (3): 311-9.
- 8) Apostoli P, Manno M. L'esposizione a basse dosi può produrre effetti? *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25(3): 310-9.
- 9) Belli M, Duscio D, Proietti L, Giarrusso S, Origlio A, Sciacchitano C, Trizzino M. Il rischio chimico: metodologia di valutazione dei rischi in un Istituto di Ricerca. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25(3) Suppl: 439-443.
- 10) Rao M, Anselmo F, Caruso R, Tarsitano F, Cortese C. Proposta di un modello per la raccolta e l'elaborazione dei dati di esposizione professionale ad agenti chimici in un'azienda sanitaria. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25(3) Suppl: 323-4.
- 11) Papaleo B, Caporossi L, De Rosa M, Pera A, Signorini S. Rischio per la salute da esposizione ad agenti chimici a basse dosi nei laboratori di ricerca. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25: 3.
- 12) Meek ME (Bette), Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011; 60: S1-S14.
- 13) Finkelstein Y, Vardi J. Progressive parkinsonism in a young experimental physicist following long-term exposure to methanol. *Neuro Toxicol* 2002; 23: 521-5.
- 14) Torchia MG. Report of survey: pregnancy outcomes in medical laboratory technologists. *Can J Med Technol* 1994; 56(1): 20-9.
- 15) Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Pregnancy outcome of personnel in Swedish biomedical research laboratories. *JOEM* 2000; 42(4): 438-46.
- 16) Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Solvents use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occup Environ Med* 2001; 58: 225-31.
- 17) Wennborg H, Bonde JP, Stenbeck M, Olsen J. Adverse reproduction outcomes among employees working in biomedical research laboratories. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(1): 5-11.
- 18) Thomson EJ, Shackleton S, Harrington JM. Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1984; 141(2): 89-93.
- 19) Wennborg H, Yuen J, Nise G, Sascio AJ, Vainio H, Gustavsson P. Cancer incidence and work place exposure among Swedish biomedical research personnel. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 558-64.
- 20) Wennborg H, Yuen J, Axelsson G, Ahlbom A, Gustavsson P, Sascio AJ. Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am J Ind Med* 1999; 35: 382-9.
- 21) Ghittori S, Imbriani M, Pezzagno G, Capodoglio E. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1987; 48 (9): 786-90.
- 22) Kallio A, Kiilunen M, Kivistö H, Pekari K, Valkonen S. Results of biomonitoring analyses in biomonitoring laboratory, Helsinki, Finland in 1997. *Toxicol Lett* 1999; 108: 249-57.
- 23) Takeuchi A, Kawai T, Zhang ZW, Miyama Y, Sakamoto K, Higashikawa K, Ikeda M. Toluene, xylenes and xylene isomers in urine as biological indicators of low-level exposure to each solvent; a comparative study. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75: 387-93.
- 24) Scafa F, Minelli CM, Maglio R, Candura SM. Proposta di uno schema utilizzabile per la valutazione del rischio chimico ai sensi del decreto legislativo 25/2002. *Comunicazioni - Tossicologia. G Ital Med Lav Erg* 2003; 25(3) Suppl: 48-9.
- 25) Benevento P, Sciandone G. Il rischio chimico "moderato", indicazioni pratiche per la sua individuazione. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25 (3) Suppl: 467-8.
- 26) Gelormini A, Cibaria D. Gestione dell'esposizione combinata ad agenti chimici: una proposta operativa. *G Ital Med Lav Erg* 2003; 25(3): 348-9.
- 27) Decreto Legislativo 9 aprile 2008, n. 81 "Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro". Pubblicato in Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 - Supplemento Ordinario n. 108/L.
- 28) NIOSH Manual of Analytical Methods. METHOD 1501 Issue 3; 2003, 1-7.
- 29) NIOSH Manual of Analytical Methods. METHOD 2000 Issue 3; 1998, 1-4
- 30) NIOSH Manual of analytical Methods. METHOD 2016 Issue 2; 2003, 1-7.
- 31) Caporossi L, De Rosa M, Papaleo B. Complete separation of urinary metabolites of xylene in HPLC/DAD using  $\beta$ -cyclodextrin: Application for biological monitoring. *J Chromatogr B* 2010; 878: 2611-5.
- 32) American Conference of Industrial Hygienists, Valori limite di soglia - Indici biologici di esposizione. AIDII; 2010.

**Corrispondenza:** Dr. Lidia Caporossi, INAIL - Settore Ricerca, Dipartimento di Medicina del Lavoro, via Fontana Candida 1, 00040 Monteporzio Catone (RM), Italy, E-mail: l.caporossi@inail.it