

**L'ESAME DELLE URINE CHIMICO MORFOLOGICO E COLTURALE:
PROPOSTA DI LINEA GUIDA PER UNA PROCEDURA STANDARDIZZATA
DELLA FASE PREANALITICA**

F. Manoni¹, A. Caleffi², G. Gessoni³, M.G. Alessio⁴, G. Lippi², S. Valverde³, C. Ottomano⁴, M.G. Silvestri⁵, P. Cappelletti⁶, M. Ercolin¹, M. Schinella⁷, G. Sacconi⁸.

1. Servizio di Medicina di Laboratorio Interospedaliero Este-Monselice –PD-
2. Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedale Policlinico Parma
3. Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedale Civile Chioggia –VE-
4. Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedali Riuniti di Bergamo
5. Servizio di Medicina di Laboratorio Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna
6. Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedale S. Maria degli Angeli Pordenone
7. Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedale Civile Rovereto –TN-
8. Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedale Civile Bussolengo -VR-

Per Corrispondenza

Dott Fabio Manoni

Servizio di Medicina di Laboratorio Ospedale Civile

Via Guglielmo Marconi 19

35043 Monselice (PD)

Tel 0039-0429-788256 Fax 0039-0429-788560

E mail fabio.manoni@ulss17.it

CHEMICAL, MORPHOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL URINE EXAMINATION: PROPOSAL OF GUIDELINES FOR PRE ANALYTICAL STANDARDIZATION.

Summary:

These guidelines for the definition of preanalytical phase of urinalysis have been drafted under the auspices of the Italian Society of Laboratory Medicine (SIMeL) and of the Italian Society of Clinical Biochemistry and Clinic Molecular Biology (SIBioC).

Urinalysis, including both morphological assay and microbiological examination should always be performed on the basis of an appropriate medical request and the relative analyses should be selected according to the clinical needs, the patients selection, and the available technology as well. The reference materials for comprehensive urine examinations should include clear and intelligible recommendations for the preexamination, examination and postexamination processes. A correct preexamination process should include accurate information about the preparation of the patient, collection, handling, preservation, storage and transport of the specimen. A description of the local skinless and therefore the hierarchical level of urinalysis is also recommended.

The chemical-morphological urine exam has undergone some changes over the last few years. As such, it might be the time to update and modify accordingly the various activities throughout the total testing process. The advent of new technologies, which have made the laboratory report much more significant as regards the morphological features of this test, have also promoted some reflections about the necessity of further refining and improving the quality of the preexamination process, on the opportunity of consolidating and standardizing the examination process, but also on redefining the clinical objectives by developing a complete, integrated and more clinically meaningful report.

These guidelines have been elaborated and drafted on the basis of the current literature as well as on the personal experience of the authors.

The more significant aspects of these guidelines concerne the following aspects:

- Urinalysis should be performed on the basis of a specific clinical need
- The sample recommended for urinalysis is the first morning urine collected by a voided midstream technique
- Each Service of Laboratory Medicine should make available to the stakeholders printed instructions (with illustrations, whenever possible) concerning the appropriate procedure for collection of the specimen
- The use of standard devices for urine collection is recommended
- The use of an appropriate labelling system is recommended
- Urinalysis should be performed as soon as possible after collection. If examination is to be delayed by more than four hours, then the samples should be refrigerated
- The preparation of adequate protocols for handling, transport and storage of the samples is mandatory
- It is necessary to transmit preexamination information from the collection sites to the Laboratory that performs the analysis. The occurrence of violations from the standard should always be recorded.
- The hierarchical analytical level available in each laboratory should be declared

We hope that these guidelines concerning the preexamination process of urinalysis have a positive impact on the validation of local working practice, producing a significant improvement of the total quality of this test (and in the whole field of laboratory medicine as well), so that the results of testing will reflect the real condition of the urinary system of the patient.

Key words: Guideline, urinalysis, preexamination process.

Riassunto:

Le presenti linee guida per la definizione della fase preanalitica dell'esame urine sono state predisposte sotto gli auspici della Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL) e della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC).

L'analisi delle urine, comprendente la valutazione microbiologica e l'esame chimico fisico e morfologico, dovrebbe sempre essere eseguita sulla base di un appropriato quesito diagnostico e dovrebbe essere possibile selezionare il livello analitico idoneo da erogare in base al suddetto quesito, in base alla tipologia del paziente e della tecnologia disponibile.

La documentazione di riferimento per l'esecuzione dell'esame urine dovrebbe comprendere una accurata descrizione della fase preanalitica, analitica e post-analitica. Una corretta documentazione per la fase preanalitica dovrebbe prevedere istruzioni adeguate in merito alla preparazione del paziente, alla raccolta, conservazione ed trasporto del campione. Sarebbe inoltre auspicabile che ciascun Laboratorio dichiarasse esplicitamente le proprie competenze specifiche e quindi il livello delle prestazioni erogabili.

L'esame chimico e morfologico delle urine ha subito una considerevole trasformazione negli ultimi anni ed è giunto il momento di aggiornare e modificare le fasi del processo analitico. Le nuove tecnologie che hanno reso i risultati della morfologia urinaria assai più rilevanti in termini di precisione ed accuratezza, hanno anche evidenziato la necessità di perfezionare e di assicurare la qualità nella fase preanalitica. Sono state inoltre considerate sia le opportunità di consolidamento e standardizzazione della fase analitica, sia la ridefinizione degli obiettivi clinici e del referto, per renderlo completo, integrato ed il più significativo possibile per il clinico.

Queste linee guida sono state elaborate sulla base dei dati di letteratura e delle esperienze personali degli autori. Gli aspetti più rilevanti appaiono essere i seguenti:

- L'analisi delle urine dovrebbe essere eseguita sulla base di una specifica richiesta clinica.
- Il campione raccomandato è il mitto intermedio della prima minzione del mattino, ottenuto dopo pulizia dei genitali.
- Ogni Servizio di Medicina di Laboratorio dovrebbe preparare istruzioni scritte (con illustrazioni, se possibile) concernenti le procedure di raccolta del campione.
- E' raccomandato l'uso di un contenitore standard per la raccolta del campione.
- E' raccomandato l'utilizzo di un adeguato sistema di etichettatura dei campioni.
- L'analisi delle urine dovrebbe essere eseguita prima possibile.
- Qualora si prevedano dei ritardi nell'esecuzione dell'esame superiori alle 4 ore dalla raccolta, è necessario refrigerarlo (+4-8°C).
- E' necessaria la predisposizione di procedure adeguate per il trasporto, il trattamento e la conservazione dei campioni.
- E' necessaria la trasmissione di informazioni accurate relative alla fase preanalitica tra i punti di raccolta ed il Laboratorio che esegue l'analisi; le eventuali violazioni dalla procedura standard devono essere sempre registrate.
- Ogni Laboratorio dovrebbe dichiarare il livello analitico (i.e., la tipologia dei test) che è in grado di erogare.

Auspichiamo che queste Linee Guida relative alla fase preanalitica dell'esame urine possano essere implementate nell'ambito delle procedure di ogni Laboratorio, migliorando la qualità del processo e del prodotto, contribuendo a far sì che la fase analitica rifletta la reale situazione dell'apparato urinario dell'utente/paziente.

Parole Chiave: Linee Guida, Esame delle Urine, Fase pre-analitica

Metodologia

Queste linee guida sono state sviluppate da un gruppo di Professionisti di Medicina di Laboratorio: Medici e Tecnici componenti il Gruppo di Studio Intersocietario della Società Italiana di Medicina di Laboratorio (SIMeL) e della Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC) per l'Esame delle Urine (GSEU). Si tratta quindi di un gruppo di professionisti impegnati a rivalutare l'importanza che l'esame delle urine riveste nella gerarchia dei repertori diagnostici dei Laboratori Clinici. In particolare, in queste Linee Guida si sono volute affrontare le problematiche relative alla fase preanalitica (richiesta, istruzioni per i pazienti, tipologia del campione, modalità di raccolta, gestione, trasporto e conservazione), sia per quanto concerne l'esame chimico, fisico e morfologico (ECMU), sia per quanto attiene la valutazione microbiologica mediante esame colturale delle urine (ECU). Sono state quindi identificate una serie di problematiche relative alla fase pre-analitica dell'esame delle urine e, sulla base di una revisione sistematica della letteratura, sono state sviluppate le relative raccomandazioni.

Strategia di ricerca delle prove di efficacia

La linea guida si basa su una revisione sistematica della letteratura, volta alla ricerca di prove di efficacia per fornire risposte ai quesiti individuati dal gruppo di lavoro. Il processo di ricerca delle prove di efficacia ha seguito una strategia di selezione gerarchica, secondo il principio di saturazione teoretica¹⁻²: è iniziata cioè con la ricerca di linee guida (studi terziari) pubblicate su questo argomento, selezionate sulla base di criteri di qualità, come indicato dalla metodologia AGREE³. La ricerca ha condotto all'identificazione delle seguenti linee guida, che sono state utilizzate come riferimento nella stesura di questo documento:

- ECLM- *European Urinalysis Guidelines*. The Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 60: 1-96, suppl. 231, 2000⁴.
- CLSI GP-16 A3 Urinalysis and Collection, transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guideline – third Edition vol.29: n4: 4-21⁵.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A National Clinical Guideline. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); July 2006. SIGN publication n. 88⁶.

La ricerca è poi proseguita con l'identificazione di studi primari e secondari. Questa ulteriore fase si è resa necessaria sia perché le linee guida facevano riferimento a una bibliografia non aggiornata, sia perché alcune delle problematiche identificate dal gruppo di lavoro non erano state debitamente affrontate e dibattute nelle linee guida in esame.

Gli studi primari e secondari sono stati selezionati e inclusi partendo da quelli di livello superiore (revisioni sistematiche) e interrompendo la selezione al livello gerarchico più elevato al quale è stata identificata una prova di efficacia rilevante. In altri termini, sono stati inizialmente consultati la Cochrane Library e la Clinical Evidence. Per gli argomenti ai quali questi strumenti non hanno fornito risposta o nel caso in cui il dato fornito non fosse recente, la ricerca è proseguita in PubMed-Medline, dando priorità agli studi controllati randomizzati (RCT). In assenza di RCT si è proseguito con l'inclusione di studi di livello progressivamente più basso (studi controllati non randomizzati, studi osservazionali controllati, studi osservazionali non controllati, opinione di esperti). In questo modo si è riusciti a fornire le risposte ai quesiti utilizzando il più elevato livello di prova di efficacia disponibile.

Livello delle prove di efficacia

Nell'attribuzione del livello delle prove di efficacia e del grado delle raccomandazioni, si è fatto riferimento ai principi adottati dal gruppo di lavoro del GRADE - Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation⁷: le raccomandazioni vengono distinte in forti o deboli sulla base di criteri espliciti e condivisi. Rispetto agli altri sistemi, l'aspetto caratterizzante del GRADE è che non si tratta di un metodo di valutazione automatica. In particolare in questa linea guida, si è utilizzata una versione semplificata del GRADE, adottata a partire dal 2006 dall'American College of Chest Physicians⁸. Le prove di efficacia possono ricevere i seguenti livelli di qualità:

- Qualità elevata
- Qualità moderata
- Qualità scarsa

Grado delle raccomandazioni

Il grado della raccomandazione (forte o debole) è un giudizio finale basato sulla valutazione di diverse componenti il cui valore deve essere esplicitato contestualmente alla raccomandazione⁸. In questa linea guida si è deciso di presentare le raccomandazioni con il grado (forte o debole) in evidenza. Ogni singola raccomandazione è correlata da un inciso che descrive le componenti che hanno portato al giudizio finale. (vedi "Le raccomandazioni"). Tutte le raccomandazioni sono state discusse, condivise e accettate dai componenti del gruppo di lavoro.

La richiesta

La richiesta di ECMU ed ECU dovrebbe essere effettuata sulla base di un quesito clinico⁹. Tuttavia, tali accertamenti sono spesso richiesti per escludere la presenza di una patologia o come parte di un approccio olistico generale per inquadrare un paziente⁹.

La richiesta di esame chimico e morfologico delle urine trova un suo razionale nelle seguenti condizioni⁴⁻⁶:

- sospetto di infezione del tratto urinario;
- sospetto o follow-up di malattia renale;
- sospetto o follow-up di patologia non infettiva del tratto urinario, primitiva o secondaria a patologie sistemiche quali malattie reumatiche, ipertensione, tossiemia della gravidanza, o effetti collaterali di farmaci;
- formazione ricorrente di calcoli urinari;

Nei pazienti con diabete mellito è oggi raccomandato di monitorare il compenso metabolico mediante dosaggio dell'emoglobina glicata, mentre per valutare la presenza di danno renale si raccomanda il dosaggio della albuminuria con metodi ad elevata sensibilità¹⁰⁻¹¹.

La richiesta di esame colturale delle urine trova il suo razionale nelle seguenti condizioni^{4-6,12-15}:

- Sospetto di pielonefrite.
- Sospetto di una infezione acuta febbrile del tratto urinario.
- Infezione acuta delle vie urinarie in pazienti con malformazioni anatomiche delle stesse, calcolosi ricorrente, malattie sistemiche come ad esempio il diabete.
- Infezione acuta delle vie urinarie "hospital-acquired", per la possibilità che siano sostenute da germi portatori di multiple resistenze ai farmaci antibatterici.
- Pazienti in cui si è avuto fallimento del primo ciclo di terapia (recidiva o reinfezione).
- Sospetto di infezione acuta delle vie urinarie in pazienti con catetere a dimora.
- Sospetto di infezione acuta in un paziente di sesso maschile.
- Sospetto di infezione acuta in una donna gravida.

- Sospetto di infezione acuta in un bambino od un adolescente.
- Screening della batteriuria asintomatica nelle donne gravide (al primo controllo).
- Prima di manovre chirurgiche sul tratto urinario.

Raccomandazione debole

La richiesta di ECMU ed ECU deve essere effettuata in risposta ad uno specifico quesito clinico.

La corretta preparazione alla analisi

Il paziente deve essere istruito ad evitare sforzi intensi prima di effettuare la raccolta del campione urinario, così come di evitare sovraccarichi alimentari. Le donne in età fertile devono evitare la raccolta nel periodo mestruale. Devono essere evitati i rapporti sessuali almeno nelle 12 ore precedenti la raccolta. Devono, di norma, essere raccolte le urine ottenute dalla prima minzione del mattino, a digiuno e prima di intraprendere qualsiasi attività fisica (vedi tabella I)⁴⁻⁵.

Raccomandazione debole

Il paziente deve essere adeguatamente informato circa la preparazione da seguire prima della raccolta del campione urinario per ECMU ed ECU

La raccolta del Campione

Per l'Esame Chimico e Morfologico delle Urine è raccomandata l'urina della prima minzione del mattino oppure - in alternativa - un campione di urine che abbiano una permanenza in vescica di almeno quattro ore^{4-6,16-17}. Da un lato campioni ottenuti a digiuno e prima di iniziare attività fisica riducono le variabili preanalitiche e dovrebbero permettere una migliore esplorazione di quelli che sono i processi fisiologici di base dell'emuntorio renale, dall'altro un adeguato tempo di permanenza in vescica favorisce l'identificazione di elementi, corpuscolati o solubili, utili a rilevare stati flogistici e/o patologie del rene e del tratto genito-urinario.

L'urina della prima minzione del mattino è abitualmente il campione di scelta per l'esecuzione delle indagini microbiologiche^{4-6,18-19}.

Solo per lo specifico studio della morfologia cellulare ed eritrocitaria, su pazienti selezionati sulla base dell'indicazione clinica, è consigliabile un campione di urina con una permanenza minore in vescica (ciò consente di visualizzare cellule ed eritrociti integri); è quindi raccomandabile la seconda minzione del mattino (le differenti tipologie di campioni urinari ed il loro possibile utilizzo sono riportati nella tabella II)^{4-6,20-21}.

Il paziente dovrebbe ricevere una corretta informazione circa le modalità di preparazione alla raccolta di un campione di urine su cui verrà eseguito l'ECMU o l'ECU. Questa informazione potrà essere prodotta per via orale, ma sembra preferibile che venga somministrata in forma scritta, avvalendosi anche di illustrazioni e figure (vedi Figura 1). E' quindi raccomandabile che il paziente sia informato sulle corrette modalità di raccolta del campione, sull' utilizzo di idoneo contenitore, sul tipo di esame da eseguire (ricerca microbiologica e/o esame urine chimico fisico e morfologico) e sul tipo di campione da raccogliere (primo del mattino)⁴⁻⁶.

Raccomandazione forte

Il paziente deve essere adeguatamente informato circa le modalità di raccolta del campione urinario per ECMU ed ECU e per la esecuzione di altre tipologie di accertamenti.

Con appropriate istruzioni , si deve raccomandare al paziente di :

- lavarsi le mani, far precedere la raccolta dell'urina da un'accurata pulizia dei genitali, utilizzando un sapone non antisettico ed abbondante acqua per il risciacquo, asciugarsi;
- eliminare il primo mitto, raccogliendo il mitto intermedio in un contenitore a bocca larga, sterile, evitando contatti tra contenitore e genitali⁴⁻⁶;
- raccogliere almeno 15-30 mL di urina;
- chiudere ermeticamente il contenitore ed inviarlo al Laboratorio nel più breve tempo possibile;
- segnalare sempre eventuali patologie o interventi urologici maggiori;
- in presenza di urine con pigmenti anomali segnalare l'assunzione di farmaci o alimenti particolari.

Oggi, grazie a presidi di nuova concezione, si può ottenere una quantità idonea di urina per l'ECMU (7-10 mL) con un contenitore secondario, provetta sottovuoto sterile, senza aprire il contenitore di raccolta²⁰.

Il mitto intermedio

Il campione ottenuto da mitto intermedio risulta essere il più idoneo per l'esame microbiologico e per la valutazione chimico-fisica e morfologica; esso infatti è solo minimamente influenzato dalla presenza di secrezioni uretrali e di muco; quest'ultimo è infatti un importante elemento di disturbo nella valutazione chimico-morfologica delle urine, potendo indurre false positività nella valutazione delle proteine e, su strumentazione automatica, della cilindruria²¹⁻²⁶.

Raccomandazione forte

Nel paziente adulto, continente e cooperante, il campione di scelta per l'esecuzione di ECMU ed ECU è quello raccolto con la tecnica del mitto intermedio, correttamente eseguita.

Il tipo di contenitore

Se si utilizza il contenitore unico sterile con tappo a chiusura ermetica e predisposizione a raccolta sottovuoto, si ottengono ulteriori vantaggi: contemporaneità di raccolta, minor possibilità di contaminazione dell'urina, disponibilità di uno stesso campione sia per l'indagine microbiologica sia per l'ECMU chimico-fisico, minor rischio biologico per gli operatori grazie all'utilizzo di materiale a circuito chiuso, maggiore praticità per il paziente. E' inoltre auspicabile che ogni Laboratorio predisponga un Kit di prelievo e relative istruzioni per l'uso e lo renda disponibile ai propri utenti (vedi tabella III)⁴⁻⁵.

La preparazione del campione

Dopo la raccolta è prevista una corretta etichettatura comprendente dati anagrafici, tipologia di campione (prima o seconda minzione del mattino, campione estemporaneo o temporizzato) ora e metodo di raccolta (se diverse da quelli abituali), eventuali conservanti utilizzati (con i relativi simboli di pericolo informazioni ausiliarie, interventi urologici, etc.). E' importante che l'etichetta non impedisca una chiara visione del campione; essa va inoltre sempre apposta sul contenitore e non sul coperchio. In caso di trasferimento ad altro Laboratorio, è necessario aggiungere etichette di rischio biologico e l'imballaggio deve essere conforme allo standard Europeo EN829²⁷.

Raccomandazione forte

L'etichetta apposta sul contenitore deve riportare tutti i dati necessari alla identificazione certa del paziente, del campione, degli accertamenti da eseguire.

Conservazione e Trasporto dei campioniLa conservazione del campione

ECMU ed ECU devono essere eseguiti nel più breve tempo possibile. Se si prevede che il campione urinario non possa essere esaminato entro quattro ore è raccomandata la conservazione refrigerata a +4-8°C. In alternativa si potranno utilizzare degli agenti conservanti. Il borato è dotato di azione batteriostatica (sembra in grado di prevenire la replicazione batterica durante la conservazione) ed è quindi potenzialmente utile in caso non sia possibile eseguire tempestivamente l'ECU. Esistono degli agenti preservanti a base di alcoli superiori in grado di conservare la morfologia degli elementi corpuscolati delle urine così da permettere l'esecuzione di un esame microscopico del sedimento anche a distanza di alcune ore dalla raccolta del campione (vedi tabella IV)²⁷⁻³⁰.

L'utilizzo di conservanti deve però essere preceduto e condizionato dalla verifica delle possibili interferenze (di natura analitica) sulla performance dei sistemi diagnostici in dotazione ai singoli Laboratori. Il gold standard rimane l'urina fresca esaminata entro breve tempo dalla raccolta³¹⁻³³.

Raccomandazione forte

ECMU ed ECU devono essere eseguiti nel più breve tempo possibile.

Nel caso si preveda possano trascorrere oltre quattro ore tra l'esecuzione del test e la raccolta del campione è raccomandata la conservazione dello stesso a +4-8°C

L'arrivo al Laboratorio

E' auspicabile l'invio in Laboratorio del campione con le provette necessarie per eseguire tutti gli esami richiesti (ad esempio ECMU, ECU o dosaggi particolari come la albuminuria). In alternativa può essere utilizzato un unico contenitore con 20-50 mL di urina da cui campionare, mediante sistema sottovuoto, tutte le provette necessarie per i diversi dosaggi³⁴⁻³⁵.

Da un punto di vista tecnico-strumentale, la progressiva diffusione dell'automazione del sistema di analisi porta a considerare possibili ed auspicabili evoluzioni della strumentazione che possano permettere l'aspirazione con ago campionario da provetta chiusa, migliorando considerevolmente il grado di sicurezza, operatività ed efficienza¹⁵⁻³⁶.

E' inoltre auspicabile che le provette utilizzate per le analisi su urine siano normalizzate per tipologia e dimensioni con quelle utilizzate per i campioni ematici, così da poter essere processate assieme a queste sulla strumentazione di preanalitica ed analitica³⁷.

Il Laboratorio dovrebbe sempre esprimere un parere circa l'idoneità e l'accettabilità del campione ricevuto; in base al tipo di non conformità (NC) eventualmente riscontrata, potranno essere eseguite solo le analisi non influenzate dalla NC oppure dovrà essere richiesto l'invio di un nuovo campione. In entrambi i casi, le motivazioni di tale scelta dovranno essere adeguatamente esplicitate con una nota nel referto³⁸⁻⁴².

Raccomandazione forte

Il Laboratorio deve valutare l'idoneità del campione pervenuto per ECMU/ECU in merito all'identificazione, al volume, ai tempi ed al trasporto. In relazione all'eventuale anomalia riscontrata, si valuterà la non idoneità in toto o parziale (volume) all'analisi, notificandolo nel referto e richiedendo, se possibile, l'invio di un nuovo campione.

Il livello analitico erogabile

E' raccomandabile che ciascun Laboratorio dichiari, in base alle specifiche competenze, alla tecnologia disponibile, alla tipologia di pazienti che afferiscono, il livello diagnostico erogabile^{4-6,9-10}:

Livelli diagnostici dell'esame urine:

- **1° livello**: non specialistico, utile quando non sia accessibile un accertamento specialistico e sia necessaria una conferma ad un sospetto clinico che richieda una decisione non procrastinabile.

Competenze / attrezzature indicate: Sanitarie di base / dip-stick a lettura visiva.

- **2° livello**: specialistico di base, indicato in situazioni prive di complessità in cui siano quindi sufficienti piattaforme tecnologiche e competenze di base. In questa casistica rientra la larga maggioranza dei pazienti ambulatoriali, la medicina preventiva e pazienti in cui non siano presenti patologie o complicanze dell'apparato urinario.

Competenze / attrezzature indicate: sanitarie specialistiche / strumentazioni specifiche per dip-stick integrate da lettura della componente corpuscolata microscopica o strumentale di base.

- **3° livello**: specialistico di approfondimento, indicato in situazioni complesse necessita di piattaforme tecnologiche e competenze avanzate. Livello appropriato ad una casistica nella quale rientrano molti pazienti ospedalizzati, in particolare in ambito urologico e nefrologico, pazienti ambulatoriali con affezioni dell'apparato urinario.

Competenze/attrezzature indicate: sanitarie specialistiche con specifica competenza / strumentazioni specifiche per chimica secca o liquida, integrate da lettura strumentale automatizzata della componente corpuscolata; approfondimento, in tutti i casi in cui si renda utile, con microscopia (contrasto di fase) pH-metro, osmometro.

- **4° livello**: specialistico ad orientamento clinico, indicato per rispondere a specifiche richieste di diagnosi e monitoraggio, necessitano competenze super specialistiche e tecnologie dedicate. Livello appropriato a definire l'origine delle ematurie, la natura delle cristallurie, la composizione e l'origine delle proteinurie, la citologia, in pazienti ricoverati ed ambulatoriali.

Competenze / attrezzature indicate: sanitarie specialistiche con specifica comprovata competenza ed esperienza / attrezzature dedicate in relazione alle indagini praticate: microscopio contrasto di fase, microscopio a luce polarizzata, pH metro, elettroforesi, nefelometria, immunofissazione, colorazioni specifiche.

Raccomandazione debole

Ciascun Laboratorio dovrebbe esplicitare il livello analitico erogabile in base alle competenze professionali ed alle risorse tecnologiche disponibili

Conclusioni

L'utilizzo di nuove tecnologie, se da un lato ha migliorato la significatività clinica del referto urinario, dall'altro ha evidenziato le criticità della fase pre-analitica in misura maggiore

rispetto a quanto percepito con tecnologie meno sensibili, precise, accurate.

Si rende quindi necessario un ulteriore sforzo per uniformarsi nella standardizzazione delle fasi del processo, attenendosi alle Linee Guida ed alle indicazioni che derivano dalla conoscenza delle nuove piattaforme tecnologiche. I processi di consolidamento dei Laboratori presenti in ambito territoriale, hanno inoltre appalesato difformità nelle procedure delle fasi preanalitiche, che devono pertanto essere rese omogenee.

In quest'ottica diventa non più procrastinabile il ricorso a nuovi dispositivi / modalità di raccolta e conservazione che preservino le caratteristiche chimiche, la morfologia degli elementi cellulari e la vitalità dei batteri.

L'impegno prioritario di tutti deve essere finalizzato ad una comunicazione sempre più capillare ed intelligibile, rivolta ad operatori ed utenti, consapevoli che tale processo è assai dispendioso in termini di energie e tempo. Solo scrivendo e divulgando informazioni per una corretta gestione della fase preanalitica, definendo i livelli di risposta in base alla correttezza della raccolta, inserendo note di commento per eventuali non conformità nel referto e decidendo di non eseguire un esame se non rispetta parametri essenziali (es. volume insufficiente, contaminazione significativa) si potrà valutare correttamente l'andamento di un determinato parametro urinario.

L'analisi per fasi del processo costringe gli operatori ad uno sforzo culturale e metodologico, uniformando i comportamenti e le procedure per rinnovarsi nel rispetto della sicurezza per il malato e nella prospettiva di un continuo miglioramento delle prestazioni analitiche.

Ringraziamenti

Si ringrazia Giacomo Lanfranco per il contributo dato con una rilettura critica del testo ed osservazioni frutto della sua pluriennale specifica esperienza.

Conflitto di interessi

I componenti del gruppo di lavoro hanno dichiarato l'assenza di conflitti di interesse.

Bibliografia

1. Coomarasamy A. Searching for evidence to inform clinical practice. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004; 14:142-6.
2. Lilford R, Richardson A, Stevens A, Fitzpatrick R, Edwards S, Rock F, et al. Issues in methodological research: perspectives from researchers and commissioners. *Health Technol Assess* 2001; 15:1-57.
3. Grilli R. AGREE uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida. Dossier 60 Bologna. Agenzia Sanitaria Regionale dell'Emilia-Romagna 2002.
4. ECLM - *European Urinalysis Guidelines*. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60:1-96.
5. CLSI GP-16 A3 Urinalysis and Collection, transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guideline – third Edition vol.29; n4:4-21.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A National Clinical Guideline. Edinburgh (Scotland), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); July 2006. SIGN publication n. 88.
7. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490.
8. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from American College of chest physicians task force. *Chest* 2006; 129:174-81.
9. Kouri T, Gyory A, Rowan M. ISLH recommended procedure for the enumeration of particles in urine. *Lab Hemat* 2003; 9:58-63.
10. Aspewall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clin Microb Infect* 2001; 7:173-8.
11. British Columbia Guidelines and Advisory Committee. Protocol for macroscopic and microscopic urinalysis and investigation of urinary tract infections. 2004. www.healthservices.gov.bc.ca/msp/protoguides.
12. Fogazzi G, Garigali G, Pirovano B, Muratore M, Raimondi S, Berti S. How to improve the teaching in urine microscopy. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:407-12.
13. Kouri T, Malminiemi O, Penders J, Pelkonen V, Vuotari L, Delanghe J. Limits of preservation of samples for urine strip tests and particle counting. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:703-13.
14. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale. Infezioni delle vie urinarie nell'adulto. Linea Guida Regionale. 190 – 2010. [www//asr.regione.emilia.romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss190.htm](http://www.asr.regione.emilia.romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss190.htm).
15. Bertolissi A, Lanzafame P, Screm M, Trevisan R, Rossi P, Bierti R, et al. Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia. Linee Guida: La Diagnosi Microbiologica delle infezioni Urinarie. <http://www.ospedaleudine.it>.
16. Gillespie T, Fewster J, Masterton R. The effect of specimen processing delay on borate urine preservation. *J Clin Pathol* 1999; 52:95-8.
17. Meers P, Chow C. Bacteriostatic and bactericidal actions of boric acid against bacteria and fungi commonly found in urine. *J Clin Pathol* 1990; 43:484-7.
18. Watson P, Duerden B. Laboratory assessment of physical and chemical methods of preserving urine specimens. *J Clin Pathol* 1977; 30:532-6.
19. Laurer B, Reller B, Mirrett S. Evaluation of preservative fluid for urine collected for culture. *J Clin Microbiol* 1979; 10:42-5.
20. Fromm P, Bieganiec B, Ehenrich Z, Barak M. Stability of common analytes in urine refrigerated for 24 h before automated analysis by test strips. *Clin Chem* 2000; 46:1384-6.

21. Eriksson I, Lindmann R, Thore M, Microbiological evaluation of a commercial transport system for urine samples. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62:325-35.
22. Keuzer M, Brandts R. Flow cytometer and the urine Laboratory: Field evaluation of the Sysmex UF-100. *Sysmex Intern Journ* 1997; 7:117-22.
23. Ottiger C, Huber A. Quantitative urine particles analysis: Integrative approach for the optimal combination of automation with UF-100 and microscopic review with KOVA cell chambre. *Clin Chem* 2003; 49:617-23.
24. Lamchiagdhas P, Preechaborisutkull K, Lomsomboon P, Srisuchart P, Khan-u-Ra N, Preechaborisutkull B, et al. Urine sediment examination method and the iQ200 automated urine microscopy analyzer. *Clin Chim Acta* 2005; 358:167-74.
25. Wah D, Porntip K, Butch A. Analytic performance of the iQ200 automated urine microscopy analyzer and comparison with manual counts using Fuchs-Rosenthal cell chambers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:290-6.
26. Zaman Z, Fogazzi GB, Garigali G, Croci MD, Bayer G, Kránicz T. Urine sediment analysis: Analytical and diagnostic performance of sediMAX - a new automated microscopy image-based urine sediment analyser. *Clin Chim Acta* 2010; 41:147-54.
27. European Committee for Standardization. In vitro diagnostic system: transport packages for medical and biological specimens. Requirements tests: Brussels 1996.
28. Manoni F, Valverde S, Caleffi A, Alessio M, Silvestri M, de Rosa R. et al. Stability of common analytes and urine particles stored at room temperature before automated analysis. *Riv It Med Lab* 2008; 4:192-98.
29. Manoni F, Valverde S, Caleffi A, Alessio M, Gessoni G, Cappelletti P. Esame delle urine: è tempo di cambiare. *Riv It Med Lab* 2010; 6:52-8.
30. Tencer J, Thysell H, Andersson K, Grubb A. Stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, Kappa and Lambda chain immunoreactivity, arosomuroid and alpha 1 antitrypsin in urine stored at various condition. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54:199-206.
31. Kierkegaard H, Feldt-Rasmussen U, Hoerder M, Andersen HJ, Jorgensen PJ. Falsely negative urinary leukocyte counts due to delayed examination examination. *Scand J Clin Lab Invest* 1980; 40:259-61.
32. Ampalahan M, Birch D, Becker G. Chimica preservation of urine sediment for phase contrast microscopy examination. *Nephron* 1994; 68:180-3.
33. Porter J, Brodie J. Boric acid preservation of urine samples. *Br Med J* 1969; 2: 353-5.
34. Grosso S, Bruschetta G, De Rosa R, Avolio M, Camporese A. Improving the efficiency of pre analytical and analytical work flow of urine cultures with flow cytometry. *New Microb* 2008; 31:501-5.
35. Roggeman S, Zaman Z. Safely reducing manual urine microscopy analyses by combining urine flow cytometer and strip results. *Am J Clin Pathol* 2001; 116(6):872-8.
36. Fuller C, Threatte G, Henry J. Basic examination of the urine. In: Henry JB, Davey FR, Herman CJ, et al., eds. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:367-402.
37. Miller J. *Guide to specimen management in clinical microbiology*. American Society for Microbiology 1996.
38. Addis T. The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. *J Clin Invest* 1926; 2:409-15.
39. Gadeholt H. Quantitative estimation of urinary sediment with special regard to source of errors. *Br Med J* 1964; 1:1547-9.
40. Fairley K, Birch D. Microscopic urinalysis in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993; 44:S9-12.
41. Shayanfar N, Tobler U, von Eckardstein A, Bestmann L. Automated urinalysis: first experiences and a comparison between the Iris iQ200 urine microscopy system, the

- Sysmex UF-100 flow cytometer and manual microscopic particle counting. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1251-6. Erratum in: *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1570.
42. Regeniter A, Haenni V, Risch L, Kochli HP, Colombo JP, Frei R, et al. Urine analysis performed by flow cytometry: reference range determination and comparison to morphological findings, dipstick chemistry and bacterial culture results--a multicenter study. *Clin Nephrol* 2001; 55(5):384-92.
 43. Kass E. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Phys* 1956; 69: 56-63.
 44. Kass EH. Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract; with observations on the use of methionine as a urinary antiseptic. *AMA Arch Intern Med* 1957; 100:709-14.
 45. Lohr J, Donowitz L, Dudley S. Bacterial contamination rates for non-clean-catch and clean-catch midstream urine collections in boys. *J Pediatr* 1986; 109:659-60.
 46. Lohr JA, Donowitz LG, Dudley SM. Bacterial contamination rates in voided urine collections in girls. *J Pediatr* 1989; 114:91-3.
 47. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000; 160:2537-40.
 48. Prandoni D, Boone M, Larson E, Blane C, Fitzpatrick H. Assessment of urine collection technique for microbial culture. *AmJ Infect Control* 1996; 24:219-21.
 49. Morris R, Watts M, Reeves D. Perineal cleansing before midstream urine, a necessary ritual? *Lancet* 1979; 2:158-9.
 50. Leisure M, Dudley S, Donowitz L. Does a clean-catch urine sample reduce bacterial contamination? *N Engl J Med* 1993; 328:289-90.
 51. Wheldon DB, Slack M. Multiplication of contaminant bacteria in urine and interpretation of delayed culture. *J Clin Pathol* 1977; 30:615-9.
 52. Rogers J, Saunders C. Urine collection in infants and children. *Nurs Times* 2008; 104(5):40-2.
 53. Koneman E, Allen S, Dowell V, Sommers H. *Testo Atlante di Microbiologia Diagnostica*, Antonio Delfino Roma 1987.
 54. Cheng Y, Wong S. Diagnosing symptomatic urinary tract infections in infants by catheter urine culture. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:437-40.
 55. Gilljam B, Svensson M. In-out catheterization of young children with suspected urinary tract infection: a retrospective journal study. *Pediatr Nurs* 2008; 34(3):241-5.
 56. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology Press. 1999:399-437.
 57. Peter J, Green C, Hoelscher M, Mwaba P, Zumla A, Dheda K. Urine for the diagnosis of tuberculosis: current approaches, clinical applicability, and new developments. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16:262-70.
 58. Anosike J, Okere A, Nwoke BE, Chukwu JU, Nwosu DC, Njoku-Tony RF, et al. Endemicity of vesical schistosomiasis in the Ebonyi Benue river valley, south eastern Nigeria. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206:205-10.


TABELLA I: PREPARAZIONE DEL PAZIENTE E RACCOLTA DEL CAMPIONE

La preparazione del paziente per la raccolta di un campione di urine ottimale dovrebbe iniziare la sera precedente la raccolta e dovrebbe attenersi il più possibile a condizioni di uniformità in maniera tale da consentire una interpretazione corretta dei risultati ottenuti. In particolare si raccomanda di:

- Non fare sforzi fisici ed astenersi dai rapporti sessuali nelle 12 ore antecedenti la raccolta.
 - Le donne in età fertile evitino la raccolta nel periodo mestruale.
 - Raccogliere preferibilmente le prime urine del mattino od in alternativa urine che abbiano soggiornato in vescica almeno quattro ore.
 - Osservare il digiuno dalla mezzanotte. Effettuare la raccolta al risveglio, prima della colazione e prima di intraprendere attività fisica.
 - Segnalare eventuali patologie rilevanti dell'apparato urinario o interventi uro-genitali
- Seguire le istruzioni riportate di seguito

Figura 1: Procedura per la raccolta delle urine con la tecnica del mitto intermedio

Procedura nel sesso femminile:

	Lavarsi le mani
	Con una mano allargare leggermente le grandi labbra della vagina
	Lavare i genitali con abbondante acqua corrente
	Asciugare i genitali con un fazzolettino di carta pulito (tipo Kleenex).
	Cominciare ad urinare sul Water in modo da svuotare all'incirca la metà del contenuto della vescica
	Effettuare la raccolta senza smettere di urinare evitando di toccare l'interno del contenitore
	E' sufficiente raccogliere circa 10 mL di urina
	Eliminare quindi l'ultima parte della minzione
	Chiudere il contenitore senza toccarlo all'interno

Procedura nel sesso maschile


	Retrarre il prepuzio in modo da liberare la punta del glande
	Lavare il glande con acqua corrente.
	Asciugare il glande con un fazzolettino di carta pulito (tipo Kleenex).
	Cominciare ad urinare sul Water in modo da svuotare all'incirca la metà del contenuto della vescica.
	Effettuare la raccolta senza smettere di urinare evitando di toccare l'interno del contenitore.
	E' sufficiente raccogliere circa 10 mL di urina.
	Eliminare quindi l'ultima parte della minzione.
	Chiudere il contenitore senza toccarlo all'interno.

TABELLA II: TIPOLOGIA DEL CAMPIONE

Tipologia	Timing	Raccomandazioni
Mitto Intermedio	Prima Urina del Mattino	Esame ECMU Esame Colturale
Mitto Intermedio	Seconda Urina del Mattino	Studio Morfologico Emazie
Raccolta Temporizzata		Proteinuria
Raccolta Estemporanea	Estemporaneo	Screening Tossicologico
Raccolta mediante device pediatrico		Utilizzabile per ECU ed ECMU
Raccolta da catetere	Estemporaneo	Utilizzabile per ECU ed ECMU
Puntura Sovrapubica	Estemporaneo	Utilizzabile per ECU ed ECMU

Mitto intermedio

Della prima minzione del mattino si elimina la porzione iniziale che dilava le secrezioni, le cellule ed i batteri eventualmente presenti in uretra. Si raccoglie la porzione intermedia dopo accurata detersione dei genitali esterni evitando, per quanto possibile, la contaminazione da parte della flora batterica residente mediante divaricazione delle grandi labbra nella donna e retrazione del prepuzio nel maschio. I campioni raccolti con questa metodica sono idonei per l'esame standard delle urine e per la ricerca di batteri aerobi e miceti⁴³⁻⁵¹.

Questo campione può essere ottenuto da pazienti in grado di collaborare.

Raccolta con sacchetto di plastica adesivo (device pediatrico)

I campioni raccolti con questa metodica sono idonei per l'esame standard delle urine e per la ricerca di batteri aerobi e miceti.

Questa metodica viene utilizzata per neonati o pazienti incontinenti. Per la facilità di contaminazione del campione urinario con materiale fecale o perineale il ricorso a tale metodica deve essere limitato a casi particolari. Non lasciare "in situ" per più di 30 minuti il sacchetto. Se il paziente ha difficoltà ad urinare procedere alla sostituzione dello stesso ogni 30 minuti dopo aver ripetuto la detersione⁵²⁻⁵³.

Catetere a permanenza

I campioni raccolti con questa metodica sono idonei per l'esame standard delle urine e per la ricerca di batteri aerobi non esigenti ed esigenti, miceti. Chiudere il catetere con una pinza, al di sopra del raccordo con la sacca, per il tempo necessario a raccogliere una quantità di urina sufficiente. Disinfettare un tratto del catetere appena al di sopra della giunzione del tubo di raccordo. Aspirare con siringa sterile alcuni ml di urina (circa 10) ed immetterli nell'apposito contenitore sterile. Non raccogliere l'urina direttamente dalla sacca.^{6,14,36}

Cateterizzazione vescicale estemporanea

Data la frequenza di infezioni urinarie conseguenti a questa pratica, se ne raccomanda l'impiego solo in casi particolari (es. impossibilità di evitare la contaminazione del campione mediante altre tecniche di raccolta, pazienti incapaci di collaborare, problemi di valutazione di basse cariche microbiche). E' indicato nel caso di infezioni recidivanti nelle donne e/o in caso di ripetuti esami colturali di dubbia interpretazione (polimicrobismo, basse cariche microbiche, presenza di microrganismi probabili contaminanti, etc.). Lavare

accuratamente la regione dell'uretra. Introdurre sterilmente il catetere e lasciare defluire l'urina.⁵⁴⁻⁵⁵

Puntura soprapubica

I campioni raccolti con questa metodica sono idonei per l'ECMU e per la ricerca di batteri aerobi non esigenti ed esigenti, batteri anaerobi, miceti. Il campione è utile per accertare una infezione delle vie urinarie in soggetti in cui il risultato di precedenti colture sia dubbio, per pazienti in età pediatrica quando non sia possibile la minzione spontanea e la raccolta da mitto intermedio. L'urina è raccolta dal medico mediante puntura soprapubica con siringa, seguendo le normali norme di asepsi, e successiva immissione in un contenitore sterile^{4-6,14,36}.

Ricerca dei micobatteri nelle urine

Si consiglia di inviare 3 campioni raccolti in tre giorni successivi. Raccogliere le urine della minzione notturna o della prima mattina in un contenitore preferibilmente sterile (volume minimo richiesto 40-50 mL). L'intervallo tra l'ultima minzione e la raccolta deve essere di almeno 6 ore. Conservare il campione a + 4-8°C fino all'invio in laboratorio (entro 24h)⁵⁶⁻⁵⁷.

Ricerca Schistosoma

Raccogliere le urine su campione estemporaneo (minimo 40-50 mL) preferibilmente ottenuto in tarda mattinata, dopo aver effettuato 25 piegamenti sulle gambe³⁶⁻⁵⁸.

TABELLA III: TIPOLOGIA DEI CONTENITORI

E' auspicabile poter disporre di un'unica tipologia per la raccolta dei campioni di urine sia per l'esame chimico fisico e morfologico che per l'esame microbiologico standard. Tale contenitore dovrebbe inoltre permettere una agevole raccolta del campione con la tecnica del mitto intermedio, riducendo al minimo le necessità di manipolazione e quindi abbattendo le possibilità di contaminazione del campione urinario. Si raccomanda quindi l'uso di un contenitore unico sterile:

Contenitore primario (per la raccolta del campione)

- Apertura larga (almeno 5 cm di diametro)
- Chiusura ermetica del coperchio (tappo a vite)
- Capacità di almeno 50 mL
- Ampia base di appoggio
- Predisposizione al campionamento di provette sotto vuoto
- Pareti di materiale plastico trasparente
- Costruzione in materiale che non vada a modificare i costituenti biologici delle urine

Contenitore Secondario (provette per attività analitica)

- Sistema di provette sotto vuoto con codice colore per diverse destinazioni: esame standard, esame microbiologico, test in chimica liquida ecc
- Capacità di circa 7-10 mL
- Pareti di materiale plastico trasparente
- Costruzione in materiale che non vada a modificare i costituenti biologici delle urine
- Dimensioni delle provette e tipologia dei tappi compatibili con la maggior parte dei sistemi pre-analitici ed analitici del Laboratorio
- Evidenza in etichetta dell'eventuale utilizzo di additivi o conservanti; questi dovrebbero essere atossici e di maneggevole utilizzo

Si raccomanda di inviare al Laboratorio di competenza il campione urinario già trasferito nelle provette sotto vuoto

Se i campioni di urine dovessero essere trasportati bisognerà utilizzare dei contenitori adiabatici, infrangibili ed in grado di proteggere i campioni dalla luce solare

TABELLA IV: CONSERVAZIONE E TRASPORTO DEI CAMPIONI

I tempi di raccolta devono essere documentati

I tempi che superano i limiti specificati (> 4 ore a t° ambiente; > 6 ore a +4-8°C) devono essere registrati nei documenti

E' raccomandabile che chi è addetto all'accettazione del campione segnali ogni anomalia rispetto alle indicazioni contrassegnandole come non conformità

In Laboratorio è raccomandabile verificare i tempi di trasporto prima dell'esecuzione delle analisi

E' raccomandata la conservazione del campione a +4-8°C se è previsto che non venga esaminato entro due ore dalla raccolta.

E' raccomandabile esprimere un criterio di non idoneità del campione se questo viene inviato oltre le quattro ore dalla raccolta senza adeguata refrigerazione (+4-8°C). In questi casi si dovrà generare nel referto un giudizio di campione NON IDONEO oppure prevedere una riduzione dei test richiesti , motivando le decisioni con una nota esplicativa.

Per quanto attiene l'esame microbiologico delle urine la centralizzazione analitica impone che si allestiscano dei sistemi di trasporto refrigerati o, in alternativa, che si utilizzino conservanti (ad esempio il borato) per la stabilizzazione della carica batterica. E' in ogni caso raccomandabile verificare sempre le eventuali interferenze del conservante sugli esiti dei test.