

Esame delle urine, è tempo di cambiare

F. Manoni^a, S. Valverde^b, A. Caleffi^c, M. Alessio^d, G. Gessoni^b, P. Cappelletti^e

per il Gruppo di Studio SIMeL Esame Urine

^aServizio di Medicina di Laboratorio, Monselice (PD)

^bServizio di Medicina di Laboratorio, Chioggia (VE)

^cServizio di Medicina di Laboratorio, Parma

^dServizio di Medicina di Laboratorio, Bergamo

^eServizio di Medicina di Laboratorio, Pordenone

Riassunto

Premesse. La crescente diffusione di analizzatori in grado di effettuare una valutazione della frazione corpuscolata delle urine che si vanno ad affiancare da un lato all'utilizzo di analizzatori automatici di strisce reattive, dall'altro alla possibilità di dosare gli analiti urinari in chimica liquida, hanno riportato l'interesse dei professionisti di Laboratorio (medici, tecnici e laureati) sull'approccio all'esame chimico e morfologico dell'urina (ECMU).

Metodi. Al termine del Convegno Urinalysis now 2009 è stato somministrato un questionario articolato in 20 domande, alcune aperte, altre a risposte multiple. Sono stati elaborati i dati relativi ad 83 questionari relativi a 69 Laboratori diversi.

Risultati. La gran parte dei Laboratori (93%) segue le linee guida che consigliano di effettuare l'ECMU utilizzando un campione ottenuto dalla prima minzione del mattino con la tecnica del mitto intermedio. La maggioranza dei Laboratori (68%) fornisce agli utenti dettagliate istruzioni circa le modalità di raccolta dei campioni e riservano una discreta attenzione alla fase pre-analitica dell'ECMU. La quasi totalità dei Laboratori (99%) utilizza per l'esame chimico fisico delle urine metodiche in chimica secca utilizzando analizzatori di dip-slide automatizzati. L'esame morfologico della frazione corpuscolata veniva eseguito utilizzando strumentazione automatizzata in 43 Laboratori (62%).

Conclusioni. In conclusione, le risposte date al questionario hanno evidenziato il notevole cambiamento verificatosi nei nostri Laboratori: con maggiore attenzione alle linee-guida, introduzione massiva dell'automazione anche per l'analisi della frazione corpuscolata, espressione di risultati in termini quantitativi.

Summary

Urinalysis, it's time to change

Background. The increasing availability of automated analyzers capable of evaluating the corpuscular fraction of urine, together with the use of automated dipstick analysis and the possibility of dosing the urine analytes in liquid chemical, has focused the interest of laboratory professionals (doctors, technicians and graduates) on chemical and morphological urinalysis (CMU).

Methods. During the Urinalysis now 2009 Congress a questionnaire was handed out which contained 20 questions, some of which were multiple choice. Data from 83 questionnaires from 69 different laboratories were evaluated.

Results. The great majority of laboratories (93%) follow guidelines which advise that CMU be performed on midstream voided samples of first morning urine. Most laboratories (68%) supplied patients with detailed instructions concerning the collection of the sample and give reasonable attention to the pre-analytical phase of the CMU. Nearly all laboratories (99%) performed chemical urine examination using dry chemistry analysis by means of automated dip-slide analyzers. In 43 laboratories (62%) analysis of urine particles was performed by automated analyzers.

Conclusions. Data obtained from the questionnaires revealed a great change in our laboratories: more attention to guidelines, massive implementation of automated analyzers also for urine particle analysis and the expression of results in quantitative terms.

Key-words: Chemical Morphological Urine Examination, Automation, Particle examination.

Introduzione

L'esame delle urine è molto probabilmente il più antico esame di laboratorio della storia della medicina: è citato da Ippocrate nel V secolo a.C., nel *Prognosticon* e negli *Aforismi* e Galeno gli dedica un libro¹. Nel XX secolo le reazioni chimiche vengono semplificate in polvere o tavolette, per essere utilizzate negli ospedali da campo. I sedimenti, le loro caratteristiche, il loro significato patologico vengono definiti da Thomas Addis. La nascita dello strisce reattive ("dipstick") risale alla fine degli anni 50, mentre negli anni 70 sono introdotte le strisce reattive multiple e i primi analizzatori di dipstick automatizzati¹. Negli anni 70 inizia la diatriba circa l'opportunità di continuare ad eseguire l'esame microscopico del sedimento urinario, e questo dibattito durerà fino ai nostri giorni¹⁻³. La percezione dei limiti di sensibilità e specificità diagnostica delle strisce reattive associata alla discussione sulla reale utilità clinica di alcuni dei parametri considerati nei dipstick, la necessità di poter disporre, per alcuni parametri, come la proteinuria, di metodi analitici comparabili a quelli utilizzati sul siero^{4,6}, la possibilità di quantificazione riproducibile e veloce degli elementi presenti nel sedimento, attraverso mezzi automatici di riconoscimento di immagine o mediante la citofluorimetria, aprono nuove prospettive nella strategia diagnostica dell'esame urine⁷⁻⁹.

Si è pertanto sentito il bisogno di un'occasione d'incontro e di discussione per mettere a confronto opinioni, problematiche ma soprattutto diversi metodi di lavoro. Nei giorni 20 e 21 Aprile 2009 si è tenuto a Venezia-S. Servolo, il convegno *Urinalysis now 2009*, che ha permesso la focalizzazione di tutte le più importanti tematiche concernenti l'analisi delle urine. In quella sede, è stato distribuito a tutti i 151 partecipanti un questionario "Indagine conoscitiva sull'Esame delle Urine". Il suddetto questionario era stato predisposto dal Gruppo Esame Urine della SIMeL, coadiuvato da colleghi afferenti al Gruppo Liquidi Biologici della SIBIoC.

I risultati ottenuti hanno permesso di ottenere uno spaccato di indubbio interesse ed utilità sullo stato dell'arte di questo importante esame.

Materiali e Metodi

Il questionario, somministrato a tutti i partecipanti e articolato in una prima parte di rilevazione anagrafica, seguita da 20 domande, alcune aperte, altre a risposte multiple, ha fornito dei dati che sono stati elaborati al fine di ottenere un'immagine aggiornata della prassi routinaria dell'analisi delle urine nei Laboratori Clinici in Italia. Tale questionario è riportato nella Tabella I.

Risultati

Sono state elaborate le risposte relative ad 83 questionari raccolti al termine dei lavori (pari al 55% di quelli distribuiti). Tali questionari riportavano i dati riferiti a 69 Laboratori di diverse dimensioni, per quan-

to attiene il carico di lavoro e di differenti tipologie: dal grande Laboratorio Centralizzato al piccolo Laboratorio specialistico, passando attraverso realtà di diversa estrazione e dimensione. Anche la distribuzione geografica era assai eterogenea, pur presentando una prevalenza di strutture localizzate nell'Italia settentrionale. Nel complesso i 69 Laboratori considerati esaminavano complessivamente circa 22.000 campioni di urine al giorno con una media di circa 318 campioni (da 20 ad 800), con una moda di 300 ed una mediana di 250. Per quanto attiene la tipologia dei Laboratori di provenienza dei partecipanti nella gran parte dei casi, 57 (82%) erano laboratori ospedalieri, 8 (12%) erano strutture private, 4 (6%) policlinici universitari. La provenienza geografica era assai varia, essendo rappresentate 47 diverse città in 12 differenti Regioni: 52 Servizi erano localizzati nell'Italia settentrionale, 14 nell'Italia Centrale e 3 nell'Italia meridionale, in due casi si trattava di laboratori specialistici annessi a divisioni di nefrologia. I laboratori suddivisi in base al numero di campioni urinari esaminati quotidianamente è riportata nella Figura 1.

Per quanto attiene la tipologia del campione processato, quasi tutti i Laboratori privilegiavano la prima minzione del mattino (64, pari al 93%) solo tre processavano routinariamente campioni raccolti seguendo altre modalità. La gran parte di Laboratori (93%) segue le linee guida che consigliano di effettuare l'esame chimico e morfologico delle urine (ECMU) utilizzando un campione ottenuto dalla prima minzione del mattino con la tecnica del mitto intermedio.

La maggioranza dei Laboratori (68%) fornisce agli utenti dettagliate istruzioni circa le modalità di raccolta dei campioni, anche questo in buon accordo con le linee guida vigenti¹⁰⁻¹³. I risultati forniti dalla elaborazione del questionario evidenziano inoltre una discreta attenzione alla fase pre-analitica dell'ECMU, se infatti è vero che solo nel 42% dei casi il giudizio di idoneità veniva espresso di routine su tutti i campioni, in un altro 45% la non conformità veniva esplicitata in casi di eclatante non idoneità: dati identificativi del campione, volume, tipologia del contenitore, tempo intercorso tra raccolta ed arrivo al Laboratorio, modalità di

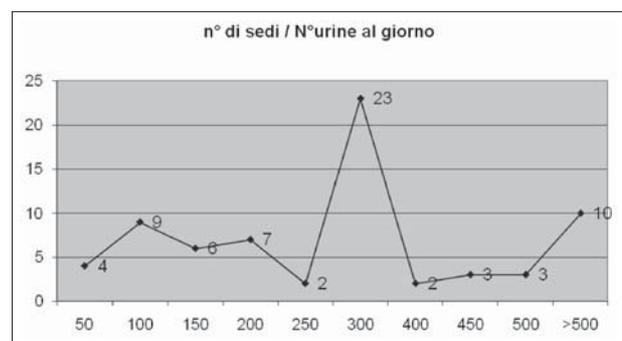


Figura 1. Suddivisione dei Laboratori in base al carico analitico medio giornaliero.

Tabella I. Indagine conoscitiva su esame urine.

Centro:..... Città:..... Data:.....

Numero campioni giornalieri <50 100 150 200 300 500 >500

1) QUALE CAMPIONE DI URINA RICHIEDETE PER L'ESAME CHIMICO MORFOLOGICO?

- Prime urine del mattino
- Seconde urine del mattino
- Campione random
- altro:.....

2) IL VOSTRO CENTRO/PRESIDIO/STRUTTURA FORNISCE ISTRUZIONI SCRITTE PER UNA CORRETTA RACCOLTA DI CAMPIONI DI URINA SPOT E/O TEMPORIZZATI?

- SI (se possibile inviarle in allegato e-mail)
- NO

3) VIENE ESPRESSO UN GIUDIZIO DI IDONEITA' DEL CAMPIONE?

- SI
- NO
- Solo nei casi eclatanti

4) QUALE REATTIVO SU STRISCIA UTILIZZATE PER L'ANALISI CHIMICO-FISICA DELLE URINE?

- Siemens
- Roche
- Menarini
- altro:.....

5) LA LETTURA DELLA STRISCIA REATTIVA E' MANUALE O AUTOMATICA?

- manuale
- automatica;
- tipo di analizzatore:.....

6) QUALE TIPO DI PROCEDURA VIENE ADOTTATA NEL VS LABORATORIO

- sola chimica su striscia reattiva
- striscia + morfologia selezionata
- striscia + morfologia sempre
- striscia + morfologia automatizzata sempre
- striscia + morfologia automatizzata selezionata
- morfologia automatizzata sempre +chimica liquida
- altro:.....

7) QUALE TIPO DI VALUTAZIONE DELLA FRAZIONE CORPUSCOLATA UTILIZZATE

- citofluorimetro sismex
- cattura d'immagine digitalizzata iris
- microscopia automatizzata sedi-max
- microscopia standardizzata in campo chiaro
- microscopia standardizzata in contrasto di fase

8) VIENE ESEGUITA UNA VERIFICA DEI CASI CRITICI (CLINICAMENTE O PER DISCORDANZA TRA CHIMICA E MORFOLOGIA?)

- NO
- SI
 - GRAFICI / IMMAGINI
 - GRAFICI / IMMAGINI + MORFOLOGIA AL MICROSCOPIO

9) IN CASO DI DISCORDANZA CHIMICA- MORFOLOGICA (emoglobina-emazie; esterasi-leucociti; nitriti-batteri etc)

- viene risolta
- viene lasciata discordante nel referto

10) APPLICATE PROCEDURE STANDARDIZZATE ?

- NO
- SI; QUALI?.....

- 11) L'ESAME MICROSCOPICO VIENE ESEGUITO
- o SU URINA CENTRIFUGATA
 - o SU URINA NATIVA?
- 12) COME VIENE ESPRESSO IL NUMERO DI ELEMENTI FIGURATI:
- o n° elementi/mL
 - o n° elementi/L
 - o n° elementi/campo microscopico 400 x
 - o n° elementi/campo microscopico 200 x
 - o altro:.....
- 13) UTILIZZATE IL RAPPORTO Proteinuria/Creatinuria?
- o SI; () su urine spot () su urine 24 ore
 - o NO
- 14) PER LO STUDIO DELLA MICROALBUMINURIA UTILIZZATE?
- o dosaggio albumina su urine temporizzate
 - o dosaggio albumina su raccolta temporizzata notturna
 - o dosaggio albumina su urine 24 h
 - o dosaggio albuminuria/creatininuria su urine spot
 - o nessuno di questi:.....
- 15) CON QUALE REATTIVO DOSATE LE PROTEINE URINARIE SPOT E 24 ORE?
- o Rosso di Pirogallolo;
 - o Cloruro di Benzetonio;
 - o Biureto diretto;
 - o Biureto indiretto (dopo precipitazione);
 - o Altro.....
- 16) QUALE CONTROLLO DI QUALITA' INTERNO UTILIZZATE?
-
- 17) QUALE CONTROLLO DI QUALITA' ESTERNO UTILIZZATE?
- o NO, non utilizziamo un controllo di qualità esterno
 - o SI; quale?.....
- 18) QUESTO PREVEDE ANCHE LA VERIFICA DELLA MORFOLOGIA ?
- o SI
 - o NO
- 19) AVETE ESPERIENZA DI SISTEMI AUTOMATIZZATI PER LA VALUTAZIONE DELLA FRAZIONE CORPUSCOLATA?
- o NO
 - o SI quale?.....
- 20) Quale GIUDIZIO dai dei sistemi automatizzati per la frazione corpuscolata?
- o positivo
 - o negativo
 - o Motivazioni

conservazione. Solo nel 13% dei Laboratori veniva omessa la valutazione della idoneità del campione¹⁰⁻¹³. Solo in 9 Laboratori (13%) il problema della idoneità del campione urinario non veniva preso in considerazione.

Su 69 Laboratori ben 68 (99%) utilizzavano una metodica dry chemistry con dip-slide per l'esame chimico delle urine, tutti utilizzando una strumentazione automatizzata di lettura; un solo Laboratorio (1%) utilizzava metodi analitici in chimica liquida. Cinque Laboratori (7%) utilizzavano strisce ed analizzatori Urisys 2400 (Roche Diagnostics, SpA, Monza MI, Italia), 16 Laboratori (24%) utilizzavano strisce LAS-10 e analiz-

zatori Clinitek Atlas (Siemens Diagnostics, Tarrytown, NJ), 47 Laboratori (69%) utilizzavano strisce reattive Uriflet 9ub ed analizzatori Aution Max (Menarini Diagnostics, Firenze, Italia). Un solo Laboratorio utilizzava la chimica liquida per il dosaggio delle proteine, affiancando a queste determinazioni la valutazione citofluorimetrica della porzione corpuscolata ed utilizzando la conduttività (al posto del peso specifico) per valutare la capacità del rene di concentrare i soluti^{14,15}.

Un solo Laboratorio dichiara di eseguire solamente l'esame chimico fisico su striscia, senza esame della frazione corpuscolata. Questo approccio diagnostico non è raccomandato dalle linee guida¹⁰⁻¹³. Otto Laboratori

Tabella II. Algoritmo diagnostico utilizzato nell'esame chimico morfologico delle urine.

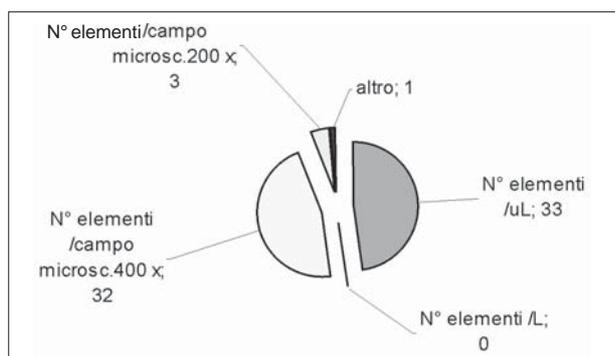
Tipologia	N°	%
Sola chimica su striscia	1	1
Striscia + morfologia in campioni selezionati	8	12
Striscia + microscopia sempre	17	25
Striscia + morfologia automatizzata sempre	38	55
Striscia + morfologia automatizzata in campioni selezionati	4	6
morfologia automatizzata sempre + chimica liquida	1	1

(12%) facevano seguire all'esame con striscia reattiva l'esame morfologico solo su casi selezionati, anche in questo caso, tale algoritmo diagnostico non appare raccomandato dalle linee guida¹⁰⁻¹³. I restanti 60 Laboratori (87%) facevano sempre seguire all'esame chimico fisico, l'esame morfologico della frazione corpuscolata seguendo in questo le raccomandazioni delle linee guida¹⁰⁻¹³.

Per quanto riguarda l'esame morfologico di primo livello, 27 Laboratori (39%) utilizzavano la citofluorimetria automatizzata con analizzatore UF-100 (Sysmex Europa, Nordstedt, Germania) 16 Laboratori (23%) utilizzavano sistemi automatizzati di acquisizione di immagini; in 13 casi veniva utilizzato un analizzatore iQ-200 (Iris Diagnostics, Chatsworth, CA), in 3 casi veniva utilizzato un analizzatore Sedi-Max (Menarini Diagnostics, Firenze). Ventisei Laboratori (38%) utilizzavano la microscopia manuale. L'algoritmo diagnostico utilizzato è riportato nella Tabella II.

L'esame microscopico veniva eseguito in 50 Laboratori (73%) su urina centrifugata e in altri 19 (27%) su urina nativa. Le modalità di espressione dei risultati dell'esame microscopico sono illustrate nella Figura 2. In 25 casi (36%) l'approccio di prima istanza per lo studio morfologico restava la microscopia in campo chiaro, contrariamente alle raccomandazioni delle linee guida.

Nelle valutazioni morfologiche svolte per discrepan-

**Figura 2.** Modalità di espressione dei risultati dell'esame microscopico.**Tabella III.** Metodiche utilizzate per la quantificazione della Proteinuria.

Metodo	Numero	%
Rosso pirogallolo	25	36
Biureto	12	18
Turbidimetrico	10	14
Nefelometrico	22	32

ze tra i risultati dell'esame chimico-fisico e quelli dell'esame morfologico automatizzato o per la revisione di campioni critici, solo 14 Laboratori (20%) dichiaravano di utilizzare la microscopia in contrasto di fase mentre i rimanenti 54 (79%) utilizzavano la revisione dei grafici (nel caso della citofluorimetria) o delle immagini memorizzate (nel caso dei sistemi di acquisizione ottica) affiancate dalla microscopia manuale in campo chiaro. In ogni caso la grande maggioranza dei Laboratori (73%) dichiara di risolvere le discordanze prima di produrre il referto analitico come peraltro raccomandato da alcuni autori¹⁶⁻²⁰. La valutazione microscopica dei casi critici rientra quindi nella prassi operativa di molti Laboratori. Questo dato appare assai interessante e denota una certa attenzione alla coerenza ed alla leggibilità del referto e quindi anche alla parte post analitica dell'ECMU.

Per quanto attiene le modalità di espressione dei risultati ottenuti nella valutazione morfologica della componente corpuscolata delle urine, sia essa stata esaminata con la microscopia, sia utilizzando analizzatori automatici, è importante sottolineare come il 94% dei Laboratori seguisse le raccomandazioni riportate nelle linee guida esprimendo i risultati come numero di elementi per microlitro od in alternativa come numero di elementi osservati per campo a 400 ingrandimenti^{10,13,21-23}.

Per quanto attiene l'espressione dei risultati della proteinuria, solo 29 Laboratori (42%) la riferivano come ratio con la creatinuria²⁴. I metodi di dosaggio sono riportati nella Tabella III. Il campione utilizzato per il dosaggio dell'albuminuria era assai eterogeneo, come descritto in Tabella IV.

Tabella IV. Tipologia del campione utilizzato per il dosaggio dell'albuminuria.

Tipologia Campione	N°	%
Dosaggio su raccolte urine temporizzata.	9	10
Dosaggio su raccolte urine temporizzata notturna	11	16
Dosaggio Albumina su raccolta urine della 24 ore.	28	41
Dosaggio con espressione del rapporto albumina / creatinina in campione estemporaneo	40	58

In 19 Laboratori l'albuminuria viene routinariamente dosata utilizzando due diverse tipologie di campione urinario.

Dei 69 Laboratori interessati alla rilevazione, 66 (96%) utilizzavano un controllo di qualità interno e 53 (77%) partecipavano anche ad un programma di verifica esterna (VEQ) di qualità che in 50 casi (72%) prevedeva una VEQ anche relativamente all'esame morfologico oltre che per l'esame chimico-fisico.

Anche se solo 43 del Laboratori utilizzavano in routine un analizzatore automatico per l'analisi morfologica della frazione corpuscolata delle urine, tutti dichiaravano di averne una certa conoscenza; 60 (87%) partecipanti emettevano un giudizio pienamente positivo motivandolo con la migliore standardizzazione dell'analisi, l'aumento della accuratezza e della precisione, il risparmio di tempo; 8 (12%) non esprimevano un giudizio ed 1 (1%) un giudizio negativo motivandolo con i problemi riscontrati nella corretta identificazione degli elementi corpuscolati.

Discussione

L'esame delle urine ha origini antichissime ed è passato dalla uroscopia alla moderna tecnologia. Questo fa sì che nei nostri Laboratori, come risultato dall'esame dei questionari proposti, convivano diverse strategie diagnostiche che vanno da un approccio di tipo tradizionale, alla completa automazione dell'area urine, al superamento dell'esame urine standard con dosaggi in chimica liquida dei parametri critici, valutazione in citofluorimetria della frazione corpuscolata e il superamento di "analiti classici" quali la densità relativa a favore della conduttività.

Negli ultimi anni abbiamo approfondito i pregi e i limiti delle diverse strategie diagnostiche messi a disposizione dai progressi tecnologici migliorando l'efficacia diagnostica e superando una certa diffidenza nei confronti della automazione. La necessità del cambiamento è stata indubbiamente stimolata da azioni di consolidamento e dalle necessità di migliorare la produttività. Questo approccio è passato attraverso la elaborazione e la pubblicazione di linee guida internazionali che hanno sottolineato la necessità di ridefinizione degli obiettivi clinici, la garanzia di qualità del campione, con particolare attenzione alla fase preanalitica, e delle procedure, che hanno portato alla revisione dei processi interni e organizzativi del Laboratorio, sino alla stesura di un referto clinicamente espressivo, alla formazione del personale e degli utilizzatori finali^{10,13,25,26}.

Le risposte date al questionario hanno evidenziato un notevole cambiamento rispetto al passato: introduzione massiva dell'automazione anche per l'analisi della frazione corpuscolata, espressione di risultati in termini quantitativi nella maggior parte dei Laboratori, maggiore attenzione alle linee guida. Finalmente si può affermare che siamo giunti ad una riacquisita consapevolezza del potenziale diagnostico dell'esame delle urine da parte del medico di Laboratorio, che considera oggi tale indagine come una occasione tecnologica e

diagnostica non dissimile dalle altre discipline della Medicina di Laboratorio. Possiamo quindi affermare di non essere rimasti nella fase in cui gli addetti alla sezione urine del Laboratorio erano "the lowest men of the totem pole", come in passato si verificava.

Quindi, visto il risultato del questionario possiamo ritenere che la domanda "Gli esami su urine. E' tempo di cambiare?" sia oramai superata poiché il cambiamento è già avvenuto ed è presente nei nostri Laboratori!

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione i colleghi: Patrizia Billi, Lugo di Romagna (RA); Maria Grazia Epifani, Padova; Katuscia Guerra e Paolo Hoffer, Este-Monselice (PD); Giacomo Lanfranco, Torino; Annalisa Mottola, Trieste; Donatella Poz, Pordenone; Graziella Saccani, Bussolengo (VR); Michele Schinella, Rovereto; Maria Grazia Silvestri, Bologna; Giuliano Sofiati, Vicenza; Bruno Talento, Nocera Inferiore (SA).

Bibliografia

1. Cappelletti P. Gli esami su urine. E' tempo di cambiare? Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):93-103.
2. Ramos T. L'esame morfologico dell'urine. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):32-7.
3. Delanghe JR. Technology assessment of automated urine particle flow cytometry. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1): 81-3.
4. Miconi V. Tecnologia ed automazione dell'esame urine qualitativo. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):55-9.
5. Ottomano C. Tecnologia ed automazione dell'esame urine quantitativo. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):60-70.
6. Guder WG. Clinical biochemistry of renal function. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):28-31.
7. Manoni F, Valverde S, Hoffer P. Tecnologia ed automazione dell'esame urine microbiologico. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):71-5.
8. Hannemann-Pohl K, Kampf S. Automation of urine sediment examination: a comparison of the Sysmex UF-100 automated flow cytometry with routine manual diagnosis (microscopy, test strips and bacterial culture). Clin Chem Lab Med 1999; 37:753-64.
9. Chien T, Kao J, Lin P, Hong J, Hsieh H, Chien M. Urine sediment examination: a comparison of automated urinalysis systems and manual microscopy. Clin Chim Acta 2007; 384:28-34.
10. NCCLS. Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guidelines - Second Edition. NCCLS Document GP16-A2. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2001.
11. Kouri T, Fogazzi V, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder W. European Urinalysis Guidelines. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60 (Suppl 2):1-96.
12. Giavarina D. Le linee guida nazionali ed internazionali. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):76-80.
13. Zaman Z. Biological variability and details of urine specimen collection. Riv Med Lab - JLM 2002; 3(1):54.
14. Manoni F, Fornasiero L, Ercolin M, Tinello A, Ferriani M,

- Valverde S, et al. Laboratory diagnosis of renal failure: urine conductivity and tubular function. *Minerva Urol Nefrol* 2009; 61:17-20.
15. Gazinsky E, Boege F. Urine screening with the UF-series analysers: the use of urine conductivity as a surrogate marker of urine osmolality and renal diuresis. *Sismex J Int* 2002; 12:76-9.
 16. Györy AZ. Urine microscopy analysis. *Lab Med Int* 1999; 16:23-5.
 17. Györy AZ, Hawkins T, Ross M, McLennan J, Ibels L. Clinical value of urine microscopy by manual and automated methods. *Lab Hematol* 1998; 4:211-6.
 18. Ottinger C, Huber A. Quantitative urine particles analysis: integrative approach for the optimal combination of automation with UF-100 and microscopic review with the cell chamber. *Clin Chem* 2003; 49:1559-60.
 19. Delanghe J, Kouri T, Huber A, Hannemann-Pohl K, Guder WG, Lun A, et al. The role of automated particle flow cytometry in clinical practice. *Clin Chim Acta* 2000; 301:1-18.
 20. Regeniter A, Haenni V, Risch L, Colombo J, Frei R, Huber A. Urine analysis performed by flow cytometry: reference range determination and comparison to morphological findings, dipstick chemistry and bacterial culture results. A multicentric study. *Clin Nephrol* 2001; 55:384-92.
 21. Pradella M. Standardizzazione delle attività per l'armonizzazione dei risultati. *Riv Med Lab - JLM* 2002; 3(1):84-92.
 22. Ottinger C, Regeniter A, Kochli H, Huber A. Standardized counting of particles in the urine: a comparison between flow cytometry, cell chamber and traditional sediment analysis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2004; 93:15-21.
 23. Kouri TT, Kahkonen U, Malminiemi K, Vuento R, Rowan RM. Evaluation of Sysmex UF-100 urine flow cytometer vs chamber counting of supravitaly stained specimens and conventional bacterial cultures. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:25-35.
 24. Graziani MS, Lo Cascio C, Caldini AL, Ghiara F, Salvadori B, Secchiero S, et al. Indagine conoscitiva sulla misura quantitativa della albumina nelle urine nei laboratori Italiani. *RIMeL/IJLaM* 2007; 3:171-7.
 25. Ben-Ezra J, Bork L, McPherson R. Evaluation of the Sysmex UF-100 automated urinalysis analyzer. *Clin Chem* 1998; 44:92-5.
 26. Alves L, Ballester F, Camps J, Joven J. Preliminary evaluation of the Iris IQ 200 automated urine analyser. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:967-70.