

INFO AUTHORS :

¹ U.O. Servizio di Medicina di Laboratorio "ASST Papa Giovanni XXIII" di Bergamo

PAROLE CHIAVE :

trasporto, conservazione, errori preanalitici

KEYWORDS :

transport, conservation, preanalysis errors

TRASPORTO E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO: INDICAZIONI OPERATIVE E PRINCIPALI ERRORI PREANALITICI CHE INFLUISCONO SULLA VALIDITA' DEI RISULTATI DI LABORATORIO

Napolitano Gavino ¹, Alessandra Caracciolo ¹

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: Il trasporto e la conservazione del materiale biologico rappresentano fasi critiche dell'intero processo analitico, caratterizzato dalla necessità di mantenere stabili i campioni destinati ai test di laboratorio.

OBIETTIVI: L'obiettivo di questo lavoro è descrivere lo stato dell'arte relativamente alle problematiche del trasporto e della conservazione di campioni biologici.

In particolare, verranno descritte le procedure di manipolazione, confezionamento e trasporto sia ai fini della tutela della salute e sicurezza degli addetti a tali operazioni, che per il mantenimento del valore diagnostico dei campioni stessi.

MATERIALI E METODI: La catena del trasporto inizia con il confezionamento e termina con la consegna del materiale al destinatario. Analizzeremo le corrette procedure necessarie per preservare il campione biologico e conferire attendibilità dei risultati di laboratorio.

RISULTATI: Verranno sottolineati i momenti critici che possono influire sulla stabilità del materiale biologico, ponendo l'attenzione sulla variabile preanalitica "temperatura e tempo di conservazione" nonché sugli attuali strumenti che possono essere utilizzati per il monitoraggio della stessa.

CONCLUSIONE: Temperature non corrette, ritardi nel trasporto, contenitori non adeguati portano ad un aumento dei classici errori della fase preanalitica come l'emolisi del campione, oppure a sovrastime o sottostime dovute all'instabilità degli analiti.

La conservazione dei prodotti durante il trasferimento da una sede operativa ad un'altra richiede, in qualunque fase, l'applicazione di procedure rigorose. Assume notevole importanza conoscere le norme e le raccomandazioni da seguire al fine di uniformare le conoscenze e le competenze specifiche utili per evitare possibili errori preanalitici che potrebbero inficiare sulla qualità del dato analitico.

ABSTRACT

INTRODUZIONE: The transport and storage of biological material represent critical phases of the entire analytical process, which must ensure the stability of the samples to be analyzed in the laboratory.

OBIETTIVI: The aim of this paper is to describe the state of the art in relation to the problems of the transport and storage of biological samples.

In particular, the handling, packaging and transport procedures will be described in order to protect the health and safety of the staff involved in these operations and not to modify the diagnostic properties of the samples.

MATERIALI E METODI: The transport chain begins with the packaging and ends with the delivery of the material to the recipient.

The correct necessary procedures that preserve the biological sample and the reliability of laboratory results will be described.

RISULTATI: The critical steps that may affect the stability of the biological material will be underlined, paying attention to the pre-analytical variable "temperature and storage time". In addition, the tools that can be used for monitoring the above parameters will be evaluated.

CONCLUSIONE: Incorrect storage temperatures, delays in transport, inadequate containers and / or packaging lead to an increase in the classic errors of the pre-analytical phase such as hemolysis of the sample, or overestimation / underestimation due to the instability of the analytes.

The storage of the products during the transfer from one operating site to another one requires, at any stage, the application of rigorous procedures. It is very important to know the rules and recommendations to follow in order to standardize specific procedures useful to avoid possible pre-analytical errors that could affect the quality of the analytical data.

INTRODUZIONE

La fase preanalitica comprende differenti passaggi procedurali dove l'incidenza di diverse variabili può influire sulla qualità del campione, sui risultati di laboratorio e sul loro utilizzo clinico ⁽¹⁾.

Difficoltà tecniche durante la fase preanalitica relative alle modalità di raccolta, trattamento, conservazione e trasporto del campione determinano la sua non idoneità e conseguente rifiuto con inconvenienti e disagi per il paziente, dovuti a un prelievo o raccolta di un campione aggiuntivo e allungamento dei tempi d'attesa dei risultati con ritardo nella diagnosi e terapia ⁽²⁾.

La tematica del trasporto dei campioni biologici a scopo diagnostico è diventata ormai strategica dal momento in cui la loro circolazione, da evento raro (se non eccezionale), è divenuta prassi frequente ^{(3) (4) (5) (6) (7)}.

I laboratori pubblici tendono sempre di più a fare rete o andare verso accentramenti consistenti, quelli privati tendono sempre di più a consorziarsi o ad affidare ad altri, più attrezzati (Hub), l'esecuzione di una parte più o meno consistente del proprio repertorio analitico ⁽⁸⁾.

Il trasporto di campioni biologici dal luogo di prelievo (laboratori, reparti, centri di prelievo o centri periferici di raccolta) al laboratorio di analisi riveste un'importanza notevole sia per la sicurezza degli addetti a tale operazione e dei destinatari dei campioni, che per la corretta conservazione del campione e, quindi, per la qualità del risultato analitico finale ⁽⁹⁾.

OBIETTIVI

È opinione consolidata che una delle cause principali della quota residua di "errore analitico" debba essere ricondotta al vasto insieme delle variabili pre-analitiche.

Le metodiche d'indagine e le tecnologie ad esse dedicate hanno raggiunto un notevolissimo livello di affidabilità, alle quali devono affiancarsi delle procedure di raccolta, trasporto e conservazione di campioni di qualità, cioè di "esemplari" (specimens) realmente rappresentativi della

condizione in-vivo del paziente.

Molteplici sono i fattori in grado di alterare un campione biologico. Tra i più rilevanti vanno considerati il sistema di trasporto ed il sistema di conservazione.

Nelle più recenti normative dedicate, sia al sistema della qualità, sia all'organizzazione della logistica, sono riportate precise indicazioni circa le modalità di trasporto dei campioni diagnostici, al fine di assicurare che tale attività avvenga nel rispetto:

- dell'intervallo di tempo appropriato alla natura specifica di ciascuna analisi ed in ottemperanza ai protocolli per il trattamento del campione definiti dal laboratorio;
- dei limiti di temperatura declinati nel manuale di prelievo dei campioni primari e degli additivi più idonei a preservare l'integrità dei diversi campioni;
- delle modalità che garantiscono la sicurezza di tutti gli Operatori coinvolti nella raccolta, conservazione e trasporto dei campioni biologici destinati alla diagnostica di laboratorio ed in ottemperanza alle direttive nazionali ed internazionali.

In generale, le precauzioni universali da applicare al trasporto dei campioni biologici partono dall'assunto che essi siano potenzialmente infetti e si debbano pertanto attuare condizioni di massima sicurezza possibile per l'operatore e per il campione, impedendo la dispersione nell'ambiente di agenti infettanti o potenzialmente tali.

Indicazioni e istruzioni operative sul trasporto locale sono fornite dalla Circolare del Ministero della Salute n. 3 dell'8 maggio 2003, dalle Linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dal Decreto del Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti (decreto 21 gennaio 2013).

Sia la Circolare ministeriale che i Regolamenti precedentemente citati sottolineano come, benché non risulti casistica di infezioni contratte per dispersione di materiale a seguito di incidenti incorsi durante il trasporto, l'inappropriato confezionamento dei campioni è frequente, con conseguenti incidenti occorsi al personale che effettua la manipolazione e/o il trasporto.

Permane la percezione che le norme e le regole riportate nei documenti originali abbiano avuto diffusione limitata e raramente si siano tradotte in strumenti operativi utili al fine di armonizzare e ottimizzare le pratiche nelle diverse strutture sanitarie nazionali.

Lo stoccaggio, la manipolazione e il trasporto di sostanze biologiche richiedono una conoscenza approfondita delle proprietà e caratteristiche delle sostanze stesse e delle condizioni in cui possono essere conservate e spedite in sicurezza.

Lo scopo del seguente lavoro è quello descrivere le principali problematiche legate al trasporto e alla conservazione di campioni biologici diagnostici e/o a rischio infettivo descrivendo le procedure utili sia ai fini della tutela della salute e sicurezza degli addetti a tali operazioni, che per il mantenimento del valore diagnostico dei campioni stessi.

MATERIALI E METODI

La catena del trasporto inizia con il confezionamento e termina con la consegna del materiale al destinatario.

Tutto il ciclo di operazioni, a partire da quelle di imballaggio e di trasporto fino al ricevimento dei materiali, devono garantire la sicurezza della totalità del personale esposto (personale di laboratorio, addetti ai servizi di trasporto ed ai servizi postali, ecc.) e quella ambientale.

La spedizione di campioni contenenti sostanze pericolose è soggetta a normative predisposte ed aggiornate a livello internazionale, che hanno lo scopo di garantire l'identificazione univoca dei campioni e l'adozione di adeguate procedure di confezionamento, etichettatura e trasporto in sicurezza degli stessi.

Per il trasporto delle sostanze infettive e dei campioni diagnostici viene previsto l'uso del sistema a triplo involucro, cioè di 3 recipienti dotati di specifici requisiti, come indicato dalla Circolare n. 3/2003 del Ministero Salute: raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici (figura 1).

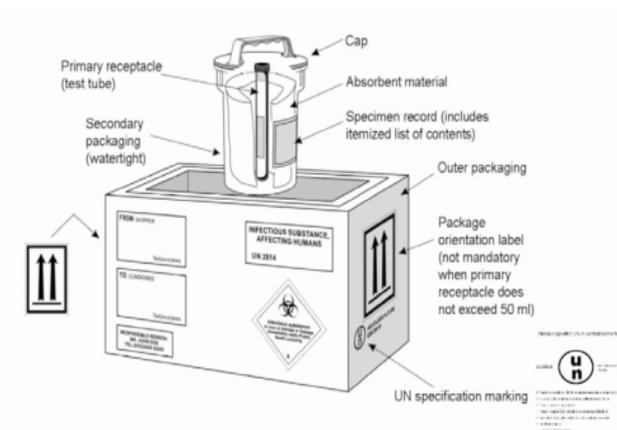
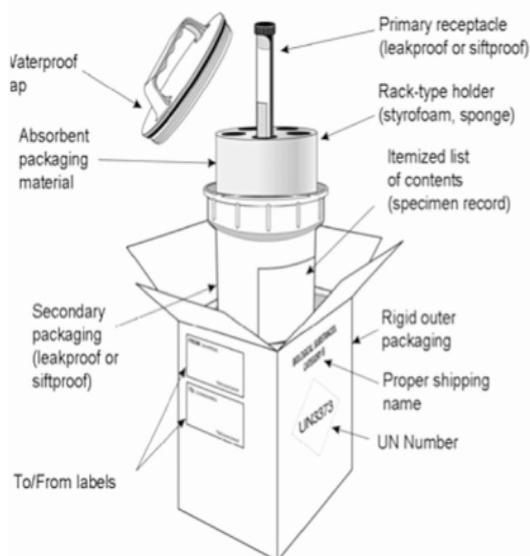


FIGURA 1- ESEMPI DI CONFEZIONAMENTO (WHO, 2013)

Il confezionamento deve essere eseguito nel rispetto delle seguenti procedure:

1) il materiale biologico deve essere posto in un contenitore a tenuta stagna; dopo la chiusura, di tipo ermetico, non devono rimanere all'esterno tracce del contenuto. Il recipiente primario contiene il campione o la sostanza infetta. Può trattarsi di provette, tubi o ampolle.

2) Il primo recipiente contenente il campione deve essere a sua volta collocato in un secondo contenitore di materiale resistente, impermeabile, a tenuta stagna, adatto a contenere e proteggere il recipiente primario. All'esterno del secondo recipiente devono essere applicate le schede riportanti i dati identificativi e descrittivi del contenuto.

3) Infine, il secondo contenitore deve a sua volta essere avvolto in un imballaggio protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua. Il contenitore esterno può essere di cartone rigido, plastica, legno o altri materiali resistenti ad urti ed intemperie.

Alle operazioni di trasporto locale si applicano i medesimi principi di sicurezza richiesti per le altre modalità di trasporto, al fine di evitare perdite o danneggiamenti del campione.

Le regole da osservare consistono in:

- utilizzo di contenitori impermeabili e a tenuta stagna, identificati singolarmente in modo chiaro, indelebile e univoco.

Al riguardo esistono indicazioni nel caso in cui il campione sia costituito da una piastra (che deve essere opportunamente sigillata) o nel caso in cui il contenitore del campione sia una provetta (che deve essere chiusa e collocata in una rastrelliera che la mantenga in posizione verticale);

- i contenitori dei campioni e le rastrelliere con le provette devono essere posti in scatole o contenitori robusti e a tenuta stagna, di plastica o di metallo, ognuno dei quali deve essere etichettato (con marchio Biohazard) in relazione al contenuto ed accompagnato dalle schede con i dati identificativi del campione;

- qualora, per il trasporto del campione, sia previsto

l'uso di veicoli, la scatola deve essere sistemata in modo fermo e sicuro nel veicolo stesso e, a bordo, deve essere presente un kit per le emergenze fornito di materiale assorbente, decontaminante o disinfettante a base di cloro, contenitore per rifiuti sanitari a rischio infettivo a tenuta stagna, guanti da lavoro resistenti e riutilizzabili, paletta monouso, guanti monouso, facciale filtrante FFP2.

Per il trasporto intra-ospedaliero si possono usare contenitori secondari a tenuta ermetica e a chiusura rapida, in materiale resistente, impermeabile, adatti a contenere e proteggere i recipienti primari (ad esempio, per il trasporto di più provette contemporaneamente, si possono usare contenitori cilindrici con supporto in spugna preforato per alloggiarle contemporaneamente e, in caso di rottura accidentale, per assorbire eventuali fuoruscite di liquido).

Per singoli campioni e per le urgenze si possono usare sacchetti monouso di plastica, a doppio scomparto, di cui uno a chiusura ermetica per il campione e l'altro per i documenti, oppure sacchetti in polietilene con banda a pressione per chiusura/apertura.

Per i prelievi a domicilio sono disponibili contenitori in materiale antiurto, leggero ed infrangibile, con possibilità di chiusura antimanomissione, speciale guarnizione che garantisce la tenuta ermetica per rispettare le normative sulla sicurezza e vano interno portaoggetti per alloggiare i diversi materiali.

Infine, per il trasporto dei contenitori secondari, sono disponibili valigette disinfettabili, comode, leggere e con cinghia a tracolla.

RISULTATI

Verranno sottolineati i momenti critici che possono influire sulla stabilità dei campioni biologici, facendo riferimento agli attuali strumenti che possono essere utilizzati per il monitoraggio della temperatura.

I fattori che influiscono sulla corretta conservazione dei campioni biologici sono rappresentati da:

- luce solare;
- idoneità e integrità del contenitore nonché sua stabilità;
- sollecitazioni meccaniche
- temperatura e tempo di trasporto.

Per garantire il mantenimento delle caratteristiche del campione biologico generalmente i campioni andrebbero trasportati al buio, in quanto la luce solare può alterare diversi analiti e metaboliti biochimici.

Le conoscenze sulla stabilità dei componenti del materiale biologico riguardano anche lo stress meccanico e fisico subito da questi che può apportare piccole variazioni sommate al tempo e alla temperatura.

È necessario evitare vibrazioni, cambiamenti di pressione, manipolazione impropria del recipiente contenente il campione, tutte operazioni che potrebbero compromettere l'integrità del contenitore primario.

Altro aspetto di fondamentale importanza per garantire l'attendibilità dei risultati è la corretta temperatura di conservazione del campione biologico.

Per garantire il mantenimento delle caratteristiche del campione si usano, in genere, temperature comprese tra 2-8°C, ma sarebbe più opportuno mettere in relazione la temperatura da mantenere durante il trasporto con il tipo di matrice, l'analita da misurare e il tempo che intercorre tra il prelievo e la sua processazione in laboratorio.

Come suggerito dalle raccomandazioni FISMeLab per il trasporto del materiale biologico ⁽¹⁰⁾, è più corretto un riferimento alle temperature da mantenere durante il trasporto suddivise per settore laboratoristico.

I campioni di chimica clinica ed ematologia andrebbero congelati, refrigerati o mantenuti a temperatura ambiente in base al tipo di analita, al tempo di trasporto e al pretrattamento subito.

La provetta ideale, in caso di centrifugazione fuori dal laboratorio (ad esempio nello stesso centro prelievi), è quella con gel separatore.

Eliminare il contatto tra fase liquida e fase corpuscolata di un campione di sangue elimina

alla radice diverse fonti d'inesattezza.

Sul banco degli imputati ci sono misurandi come il potassio o la lattico-deidrogenasi.

Vi sono matrici, come quella urinaria, che esigono l'invio al laboratorio nel minor tempo possibile affinché l'esame sia eseguito nel minor tempo possibile (due ore o meno).

In alternativa è necessario assicurare l'immediata refrigerazione del campione e la realizzazione della catena del freddo fino al momento dell'analisi.

Le indicazioni di letteratura sulle regole di conservazione e trasporto del sangue intero destinato all'esame emocromocitometrico ad oggi non sono concordanti.

Si raccomanda fortemente di non congelare il prelievo, né intenzionalmente né, soprattutto, accidentalmente per non causare l'emolisi degli elementi corpuscolati ^{(11) (12) (13) (14) (15)}.

È stato recentemente dimostrato che la stabilità di molti parametri ematologici è fortemente influenzata dalla temperatura di conservazione del campione e dal tempo trascorso tra la raccolta e l'analisi ⁽¹⁶⁾.

Le condizioni di conservazione e trasporto del sangue destinato ai test coagulativi sono peculiari e vanno rispettate fedelmente per ottenere risultati esatti ^{(17) (18) (19)}.

Tuttavia, per questo settore sono presenti luoghi comuni che devono essere superati.

Il caso più emblematico riguarda il tempo di protrombina, o meglio la sua espressione come ratio o INR (nel caso di terapia anticoagulante con dicumarolici).

L'attendibilità di questo esame, infatti, senza refrigerazione del campione ma conservato a temperature comprese tra 18 e 24 °C, si spinge fino a 24 ore dal prelievo.

I campioni microbiologici devono invece pervenire al laboratorio nel più breve tempo possibile per essere processati entro le 2 ore dal prelievo e comunque mantenuti ad un intervallo di temperatura di 2-8°C.

Il tempo del trasporto ed una temperatura inadeguata potrebbero infatti ridurre la vitalità

di molti microrganismi (ad esempio *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, e altri) o favorire la crescita di contaminanti o degli stessi patogeni modificandone la carica originale ed alterare l'interpretazione dell'esame.

In molti casi, ove sia possibile, il campione può essere prelevato anche con tamponi ed inserito in specifici terreni di trasporto che hanno la funzione di mantenere inalterate le caratteristiche chimico-fisiche del microorganismo.

Per il Centro Trasfusionale si fa riferimento alla normativa presente nel Decreto del Ministero della Salute 2/11/2015 per la corretta temperatura di conservazione e trasporto dopo la raccolta degli Emocomponenti.

Nello specifico, per la produzione di plasma, concentrati piastrinici, buffy coat e concentrati di granulociti la temperatura di conservazione in transito ha come accettabilità l'intervallo compreso tra 18 e 25 °C.

Temperature tra 2 e 10 °C sono raccomandate per concentrati eritrocitari e plasma da aferesi destinato alla produzione di plasma fresco congelato (PFC).

Per i campioni afferenti all'Anatomia Patologica si seguono le indicazioni delle Linee Guida del Ministero della Salute del maggio 2015 sul trasporto e la conservazione che è specificata a 4°C solo per campioni sottovuoto provenienti dalle Sale Operatorie.

Oggi, gli strumenti per il rilevamento e controllo della temperatura disponibili in commercio sono molteplici, comprendendo sia semplici termometri che innovativi sistemi in grado di misurare, registrare i dati di temperatura e di elaborare le informazioni con modalità completamente computerizzate.

La scelta dello strumento e del sistema dipenderà, da un lato, dalla quantità e qualità dei dati che l'operatore richiede e, dall'altra, dai costi che sono necessari per ottenere tali informazioni.

Tra gli strumenti più semplici di monitoraggio della temperatura troviamo gli indicatori della temperatura (IT) che indicano se la temperatura

del contenitore ha raggiunto la soglia prefissata e gli indicatori tempo-temperatura (ITT) che rilevano contemporaneamente il tempo e la temperatura e integrano questi due dati in un solo risultato visibile.

Gli IT e ITT si presentano in genere sotto forma di etichette autoadesive attaccate ai contenitori e si basano sull'utilizzo di un processo sensibile alla temperatura, che può essere meccanico, fisico, chimico, biochimico o elettronico.

Le conseguenze di questo processo sono irreversibili, misurabili e si traducono spesso in un cambiamento visibile (cambiamento di colore).

Sempre più spesso oggi vengono utilizzati dispositivi di identificazione per frequenza radio RFID (Radio Frequency Identification Device).

L'RFID non è una tecnologia ma un insieme di tecnologie che prevedono la sostituzione dei sistemi di identificazione in uso attualmente (dai documenti cartacei ai codici a barre) con circuiti elettronici miniaturizzati e radiotrasmettitori verso il sistema di lettura. Il microcircuito (o trasponder) è "stampato" e contiene, in anche meno di un centimetro di ingombro, un codice di identificazione (EPC: electronic product code) che rimanda a migliaia di informazioni, molte di più di quelle situabili su un codice a barre.

L'etichetta è, di per sé passiva, ma può essere "letta" a qualche decina di centimetri di distanza, da un lettore munito di antenna che interagisce a monte (anche senza fili) con un complesso sistema informativo, che interpreta l'informazione e la "gestisce".

Tali sistemi RFID oggi rappresentano un ulteriore modo per tracciare le temperature di conservazione del contenitore di trasporto.

Altro strumento sempre più utilizzato è il datalogger.

Il datalogger è uno strumento moderno e, nello stesso tempo, semplice, utilizzabile per il rilevamento e la memorizzazione su base temporale della temperatura.

In questo caso, rispetto ad un semplice termometro elettronico, lo strumento è dotato di una centralina in grado di memorizzare ed elaborare i dati di temperatura registrati anche in funzione del tempo

di acquisizione.

La memoria interna assicura che i dati non vengano persi in caso di malfunzionamento mentre l'alimentazione autonoma garantisce un funzionamento ininterrotto per un periodo che può arrivare a molti mesi.

I dati registrati dal datalogger vengono periodicamente scaricati su computer locale tramite connessione seriale via cavo, oppure a distanza con via radio.

Il software consente sia di elaborare i dati raccolti in grafici e tabelle, con la possibilità di esportarli in un file formato Excel, sia di programmare i datalogger per successive missioni.

Ogni datalogger possiede un numero di serie che lo identifica in modo univoco; inoltre, ogni datalogger è corredato di certificato di calibrazione di durata annuale a garanzia della veridicità delle rilevazioni effettuate.

Infine, l'ultima generazione di monitoraggio del trasporto dei campioni biologici riguarda l'implementazione di software di tracking online che hanno la capacità di monitorare costantemente il percorso seguito e tutti i parametri utili all'individuazione di potenziali non conformità (brusche frenate, variazioni di temperatura, deviazioni del percorso...) con possibilità di risoluzione immediata.

CONCLUSIONI

I risultati degli esami di laboratorio occupano un ruolo determinante nell'ambito del "ragionamento clinico", della "presa di decisioni" e nel monitoraggio terapeutico di molti farmaci ^{(20) (21) (22) (23) (24)}.

Il trasporto e la conservazione del materiale biologico rappresentano fasi critiche dell'intero processo analitico, caratterizzato dalla necessità di mantenere stabili i campioni destinati ai tests di laboratorio.

Per il trasporto dei campioni biologici le precauzioni universali prevedono che essi siano considerati potenzialmente infetti e si debbano pertanto attuare condizioni di massima sicurezza

possibile per l'operatore e per il campione, impedendo la dispersione nell'ambiente di agenti infettanti o potenzialmente tali.

Tali condizioni riguardano la scelta di contenitori e mezzi idonei per il confezionamento e il trasporto, l'utilizzo di specifici Dispositivi di Protezione Individuale (DPI), la conoscenza delle procedure per la manipolazione dei campioni e delle procedure da attuare in caso di eventi accidentali potenzialmente dannosi.

Questo lavoro intende fornire gli strumenti per una corretta conservazione e trasporto dei campioni biologici riprendendo le raccomandazioni, i documenti di indirizzo e le linee guida ad oggi consolidate con la consapevolezza che il rispetto di tali standard di qualità e sicurezza, sono essenziali per il raggiungimento di risultati scientifici comparabili e riproducibili.

Le indicazioni fornite nel presente documento riprendono e integrano le normative attualmente vigenti sul tema, con lo scopo di sottolineare soprattutto l'importanza delle variabili preanalitiche "temperatura e tempo di conservazione" che possono marcatamente influire sull'attendibilità dei campioni stessi.

Temperature non corrette, ritardi nel trasporto, contenitori non adeguati portano ad un aumento dei classici errori della fase preanalitica come l'emolisi del campione, oppure a sovrastime o sottostime dovute all'instabilità degli analiti ⁽²⁵⁾.

Conoscere le norme e le raccomandazioni è di fondamentale importanza, ma ancora prima però, deve radicarsi nelle organizzazioni la convinzione che il modo migliore per fronteggiare gli errori preanalitici è di intercettare gli episodi, capire perché accadono gli eventi e quali azioni possono limitare l'occorrenza degli errori, ricordando che gli errori in ambito sanitario, oltre a rappresentare una delle principali fonti di disagio per gli operatori sanitari e pazienti, comportano inevitabilmente anche un aggravio di spesa per il Sistema Sanitario Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Napolitano G, Farci Santarcangeli D, Fierro A. (2019). *Il prelievo venoso: i principali errori preanalitici che influiscono sulla validità dei risultati di laboratorio*. 10.30459/2019-9.
2. RIMeL - IJLaM, Vol. 2, N. 3-S1, 2006 pag 70 (MAF Servizi srl ed.) .
3. WHO/CDS/CSR/LYO/2005.22 *Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances*. http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_CSR_LYO_2005_22r%20.pdf (ultimo accesso: aprile 2020).
4. ISO 15189. *Medical laboratories – Particular Requirements for Quality and Competence*: Geneva, 2012.
5. Circolare n. 3, 8-5-2003 (Ministero Salute) *Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e di campioni diagnostici*. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf (ultimo accesso: aprile 2020).
6. IATA. *Packing Instruction 650 - biological Substances category B*. www.iata.org/whatwedo/cargo/dgr/Documents/ (ultimo accesso: April 2020).
7. UN 3373 *Packaging Requirements for Biological and Infectious Substances*. www.un3373.com/info/regulations/ (ultimo accesso: aprile 2020).
8. Zaninotto M., Brando B. et al. *Raccomandazioni FISMeLab per il trasporto del materiale biologico*.
9. Fizzano M., Giovinazzo R. (2014). *Spedire in sicurezza materiale diagnostico ed infettivo: lo stato dell'arte*. *Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*.
10. Miconi, Valentino & Brando, Bruno & Clerici, Pierangelo & Crivelli, Filippo & Curcio, Francesco & Giardini, Roberto & Magliano, Enrico & Ottomano, Cosimo & Stioui, Sabine & Torresani, Erminio & Zaninotto, Martina & Cenci, Anna Maria. (2019). *Raccomandazioni della Federazione Italiana delle Società di Medicina di Laboratorio (FISMeLab) per il trasporto del materiale biologico*. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*. 15. 10.23736/S1825-859X.19.00007-0.
11. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline, 5th ed.* CLSI document H21-A5. CLSI: Wayne, PA, 2008.
12. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Procedures for handling and processing of blood specimens for common laboratory tests; approved guideline, 4th ed.* CLSI document H18-A4. CLSI: Wayne, PA, 2010.
13. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Urinalysis; approved guideline, 3th.* CLSI document GP16-A3. CLSI: Wayne, PA, 2009.
14. Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). *Quality Control of Microbiological Transport Systems; approved standard, 2th.* CLSI document M40-A2. CLSI: Wayne, PA 2014.
15. Vaught JB, Henderson MK. *Biological sample collection, processing, storage and information management*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:1582-4.
16. Buoro S., Mecca T. e at. (2016). *Assessment of blood sample stability for complete blood count using the Sysmex XN-9000 and Mindray BC-6800 analyzers*. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 38. 10.1016/j.bjhh.2016.05.010.
17. Salvagno GL, Lippi G, Montagnana M, et al. *Influence of temperature and time before centrifugation of specimens for routine coagulation testing*. *Int Jnl Lab Hem* 2009;31: 462-7.
18. Zurcher M, Sulzer I, Barizzi G, et al. *Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole plasma transported at ambient temperature*. *Thromb Haemost* 2008; 99:416-26.
19. Zaninotto M, Padoan A, Tasinato A, et al. *An integrated system for monitoring the quality of sample transportation*, *Clin Biochem* 2012;45: 688-90.
20. Plebani M. *Charting the course of medical laboratories in a changing environment*. *Clin Chim Acta* 2002;319: 87-100.
21. Laposata ME, Laposata M, Van Cott EM, Buchner DS, Kashalo MS, Dighe AS. *Physician survey of a laboratory medicine interpretive service and evaluation of the influence of interpretations on laboratory test ordering*. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:1424-7.
22. Westgard JO, Darcy T. *The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests*. *Clin Chim Acta* 2004; 346:3-11.
23. Plebani M. *The future of clinical laboratories: more testing or knowledge services?* *Clin Chem Lab Med* 2005;43: 893-6. 8. Guidi GC, Lippi G, Solero GP, Poli G, Plebani M. *Managing transferability of laboratory data*. *Clin Chim Acta* 2006; 374:57-62.
24. Regan M, Forsman R. *The impact of the laboratory on disease management*. *Dis Manag* 2006; 9:122-30.
25. Martina Zaninotto, Adriano Tasinato, Gianni Vecchiato, Angelo Legnaro, Alessio Pinato, Mario Plebani. *Performance specifications in extra-analytical phase of laboratory testing: Sample handling and transportation*. *CB 50 2017 (574-578)*.

RIFERIMENTI LEGISLATIVI

- *MINISTERO DELLE INFRASTRUTTURE E DEI TRASPORTI, DECRETO 21 GENNAIO 2013: Recepimento della direttiva 2012/45/UE della Commissione del 3 dicembre 2012 che adegua per la seconda volta al progresso scientifico e tecnico gli allegati della direttiva 2008/68/CE del Parlamento europeo e del Consiglio relativa al trasporto interno di merci pericolose (GU n. 61 del 13 marzo 2013).*
- *CIRCOLARE DEL MINISTERO DELLA SALUTE N. 3 DELL'8 MAGGIO 2003: Raccomandazioni per la sicurezza del trasporto di materiali infettivi e campioni diagnostici (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf)*
- *MINISTERO DELLA SALUTE, DECRETO 2 novembre 2015: Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (15A09709) (GU Serie Generale n.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69)*
- *MINISTERO DELLA SALUTE, Decreto 9 giugno 2015: Linee Guida Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di ANATOMIA PATOLOGICA (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2369_allegato.pdf)*