

POUZDANOST BRZIH TESTOVA ZA ANALIZU URINA U RANOM OTKRIVANJU INFEKCIJE URINARNOG TRAKTA U DJECE

Snežana ZULIĆ¹, Husref TAHIROVIĆ², Goran IMAMOVIĆ³, Hidajeta BEGIĆ¹

¹Klinika za dječije bolesti

²Služba za naučnoistraživački rad i edukaciju

³Klinika za interne bolesti
Univerzitetsko-kliničkog centra
Tuzla, Tuzla
Bosna i Hercegovina

Snežana Zulić

Klinika za dječije bolesti
75000 Tuzla

Bosna i Hercegovina

e-mail: semir.zulic@bih.net.ba

Tel.: + 387 35 303 712

Primljeno: 28. 5. 2010.

Prihvaćeno: 4. 6. 2010.

Pedijatrija danas 2010;6(2):161-170

Cilj Istraživanje je poduzeto da bi se ispitala pouzdanost biohemijskog (nitrit test, test leukocitne esteraze, proteini i krv) i mikroskopskog pregleda urina (bakterija i leukocita) u ranom otkrivanju infekcije urinarnog trakta (IUT).

Ispitanici i metode U istraživanje je bilo uključeno 300 ispitanika u dobi od 1 mjesec do 14 godina života, koji su bili ispitivani na Klinici za dječije bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra Tuzla u periodu od 1.8.2006. do 1.8.2007. godine. Presječenim istraživanjem analiziran je biohemijsko-mikroskopski pregled urina i nalaz urinokulture u smislu postojanja IUT.

Rezultati Analizom pouzdanosti nitrit testa utvrdili smo da je dovoljno pouzdan, i sa velikom vjerovatnoćom upućuje na IUT, a negativan nalaz iako smanjuje tu vjerovatnoću nije dovoljno pouzdan da isključi njeno postojanje. Leukocitna esteraza je najpouzdaniji test da isključi postojanje IUT, ali i najmanje pouzdan da je potvrdi. Testovi na proteine i krv nisu od koristi za dijagnozu IUT. Mikroskopski pregled na bakterije i leukocite u sedimentu urina ima umjerenu pouzdanost i u potvrdi i u isključivanju IUT. Kombinacija nitrit testa i leukocitne esteraze je dovoljno pouzdan test da potvrdi IUT, ali ne i da isključi njeno postojanje. Kombinacija nalaza leukocita i bakterija je dovoljno pouzdana da potvrdi IUT, a umjereno pouzdana da je isključi. Kombinacija nalaza test-trake (nitrit testa, leukocitne esteraze) i mikroskopskog pregleda urina (bakterija i leukocita u sedimentu) je vrlo pouzdan test za dijagnozu IUT.

Zaključak Brzi testovi su pokazali različitu pouzdanost u ranom otkrivanju IUT. Kombinacija nalaza test trake (nitrit testa, leukocitne esteraze) i mikroskopskog pregleda urina (bakterija i leukocita u sedimentu) je vrlo pouzdan test za dijagnozu IUT. Međutim, konačna potvrda dijagnoze ovisi o nalazu urinokulture.

Ključne riječi: Pouzdanost ▪ Brzi testovi ▪ Infekcija urinarnog trakta

Uvod

Infekcija urinarnog trakta (IUT) je termin za različita klinička stanja u kojima unutar urinarnog trakta dolazi do rasta i razmnožavanja mikroorganizama (1). U praksi IUT se odnosi na stanja u kojima se u nekontaminiranom urinu nađe signifikantan broj bakterija dokazan urinokulturom (2). Interpretacija nalaza urinokulture zavisi od metode prikupljanja uzoraka urina. Ako je urin dobijen pomoću čistog srednjeg mlaza ili plastične vrećice signifikantan broj bakterija se definiše monokulturom sa ≥ 100.000 bakterija u mililitru urina (3). Sumnja na IUT se može postaviti na osnovu simptoma ili analizom urina ili na oba načina, ali urinokultura je referentni standard za potvrdu dijagnoze (4). Međutim, na rezultate ovog nalaza čeka se najmanje osamnaest sati, pa kliničari često koriste biohemijski i mikroskopski pregled urina u cilju donošenja odluke o započinjanju liječenja (2). Brojne studije ukazuju na značaj ispitivanja urina pomoću test-traka i mikroskopijom (5, 6, 7). To su test-trake za određivanje nitrata, leukocitne esteraze, proteina, krvi, kao i mikroskopski pregled sedimenta. Oni se svakodnevno koriste u rutinskoj dijagnostici, posjeduju različit stepen senzitivnosti i specifičnosti, jednostavno i brzo se izvode, imaju prihvatljivu cijenu i dostupni su na različitim nivoima zdravstvene zaštite.

Biohemijski pregled urina treba uraditi iz istog uzorka koji se šalje na urinokulturu (4). Za rutinsku analizu dovoljno je 10 do 15 ml prethodno dobro izmiješanog i necentrifugiranog urina (8). Najbolje je koristiti prvi jutarnji urin, jer je koncentrovan i kiseo, pa su u njemu očuvani stanični elementi. Dobijeni uzorak urina, ako se neće pregledati unutar jednog sata nakon uzimanja, treba držati u frižideru na $+ 4^{\circ}\text{C}$, te dovesti na sobnu temperaturu neposredno prije testiranja. Preporučuje se da uzorke urina ne treba analizirati ukoliko su na sobnoj temperaturi stajali duže od 2 sata (8). Test-trake za urin sadrže jed-

no ili više hemijski impregniranih test-polja na apsorpcionim jastučićima. Kada reagens dođe u kontakt sa urinom, razvija se hemijska reakcija, a rezultat je promjena boje koja se upoređuje sa skalom boja na kutiji (8, 9). U toku uzimanja urina može doći do kontaminacije što vodi u pogrešnu dijagnozu. Ona ima značajne posljedice u vidu nepotrebnog liječenja i sprovođenja invazivnih procedura. S druge strane, lažno negativni rezultati, zbog kojih se odbacuje sumnja na infekciju, posljedica su nepravovremenog liječenja i otkrivanja djece s anomalijama urinarnog trakta (10).

Dokazivanje nitrata u urinu pomoću test-trake se zasniva na činjenici da bakterije reduciraju nitrate u nitrite u mokraći unutar urinarnog trakta. Nitrit test je zasnovan na sposobnosti većine uropatogenih bakterija da nitrate redukuju u nitrite. Ovaj proces je vremenski zavisen i za pozitivan nalaz neophodno je da se ove bakterije nalaze u mokračnoj bešici tokom najmanje 4 sata, pa pojava nitrata u svježem uzorku urina upućuje na IUT (8).

Princip testa se sastoji u tome da će u kiselom medijumu test-trake, nitriti reagovati sa sulfanilnom kiselinom koja se kondenzuje sa benzohinolinom i formira se azo boja, koja je ružičasta ili crvena, a bilo koji stepen se smatra pozitivnim rezultatom (8). Lažno pozitivni rezultati dobijaju se iz urina koji je dugo stajao na sobnoj temperaturi zbog razmnožavanja i kasnijeg raspadanja bakterija, a lažno negativni dobijaju se kada u organizmu nisu unijeti nitrati hranom, nedovoljno vrijeme inkubacije urina u mokračnoj bešici i terapija antibioticima (8).

Dokazivanjem leukocitne esteraze pomoću test-trake može se na indirektan način dokazati prisustvo leukocita u urinu. Princip testa se zasniva na djelovanju esteraze prisutne u leukocitima koja hidrolizira indoksil ester, koji reaguje sa diazonijum soli i nastaje ljubičasto obojenje (8). Pozitivna reakcija leukocitne esteraze u urinu se najčešće nalazi sa povećanjem neutrofila, koji su odgovor za bakterijsku

infekciju. Ovim testom na indirektan način pored intaktnih leukocita otkrivaju se i lizirani leukociti, koji se ne mogu naći pri mikroskopskom pregledu sedimenta urina (8).

Dokazivanje proteina pomoću test-trake zasniva se na mogućnosti proteina da mijenja boju nekih acido-baznih indikatora bez promjene pH. Kada se indikator tetrabromfenol plavo puferuje na pH3, on je žut u rastvoru bez proteina, ali će se boja u prisustvu proteina promijeniti u zelenu, a zatim u plavu sa povećanjem koncentracije proteina (8).

Dokazivanje krvi u urinu pomoću test-trake zasniva se na peroksidnoj aktivnosti hemoglobina ili mioglobina koji katalizuju oksidaciju boje indikatora dajući plavozele- nu boju, koja na žutom test-papiru uzrokuje promjenu u zelenu boju (8).

Mikroskopsko ispitivanje sedimenta urina zahtijeva specijalizovanu opremu i vještinu izvođenja postupka, skuplji je i nije uvijek dostupan. Za otkrivanje leukocita i bakterija u sedimentu urina potrebno je uzorak urina centrifugirati, a zatim sediment mikroskopski pregledati. Leukociti se mogu naći i u sedimentu urina zdrave djece, ali se najčešće nalaze pri bakterijskim infekcijama urinarnog trakta. Normalno se nađe do 5 leukocita po vidnom polju pri velikom povećanju mikroskopa (uvećanje 400 x), a vrijednosti iznad toga se smatraju patološkim (8). Leukociti se mogu ispitati i metodom brojanja u poznatom volumenu svježe izmokrenog necentrifugiranog urina, pri čemu se dobijaju tačniji podaci o leukocituriji. Za to se koristi Fucks-Rosenthalova ili Neubauerova komora za brojanje i na taj način se određuje njihov broj u mm³, a normalno se može naći do najviše 10 leukocita. Leukociti brzo liziraju posebno u alkalnom urinu, do 50% leukocita može da se raspadne za 2-3 sata ako je urin držan na sobnoj temperaturi (8, 11). Oni se također mogu izmijeniti i držanjem uzorka u frižideru. Nalaz bakterija u vidnom polju pri velikom uvećanju izražava se prema rednoj skali kao nešto, dosta i masa.

Za kulturu urina potrebno je 1 ml urina, a njegovo uzorkovanje zahtijeva sterilne uslove (8). Uzorak urina se u mikrobiološkom laboratoriju inokuliše na hranjive podloge, a identifikacija bakterijskih uzročnika i njihova osjetljivost na antibiotike se ispituju standardnim mikrobiološkim metodama.

Istraživanje je poduzeto s ciljem da se ispita pouzdanost biohemijskog pregleda urina (nitrit-test, test leukocitne esteraze, proteina i krvi) i mikroskopskog pregleda sedimenta urina (bakterija i leukocita) u odnosu na nalaz urinokulture.

Ispitanici i metode

U ispitivanje je uključeno 300 ispitanika u dobi od 1 mjesec do 14 godina života, koji su zbog sumnje na urinarnu infekciju bili ispitivani na Klinici za dječije bolesti Univerzitetsko-kliničkog centra (UKC) Tuzla u periodu od 1.8.2006. do 1.8.2007. godine. Presječenim istraživanjem analiziran je biohemijsko-mikroskopski pregled urina i nalaz urinokulture. Od svakog ispitanika, sakupljeno je 18 ml urina nakon prethodne toaleta vanjskih genitalija. Metoda prikupljanja urina razlikovala se u odnosu na dob djeteta. Dobijeni uzorak urina je podijeljen u tri sterilne posude. Uzorak urina iz prve posude, 5 ml, biohemijski je pregledao autor istraživanja pomoću test-trake gabOsticks® "gabmed GmbH", Nettetal Njemačka u Laboratoriju za prikupljanje, čuvanje i transport biološkog materijala na Klinici za dječije bolesti u Tuzli. Ispitalo se prisustvo nitrita, leukocitne esteraze, proteina i krvi u urinu. Za testiranje navedenih parametara koristila se testna procedura proizvođača. Prisustvo nitrita, proteina i krvi u urinu se utvrđivalo nakon 60 sekundi, leukocitne esteraze nakon 120 sekundi. Rezultat je definisan kao negativan ili pozitivan nalaz. Određivanjem nitrita, bilo koji stepen ružičastog obojenja se smatrao pozitivnim nalazom. Test leukocitne esteraze

ze je definisan kao negativan nalaz ako nije bilo promjene boje ili je pojava bila u tragu, a pozitivan nalaz je bila svaka promjena boje u spektru od bež ružičaste do ljubičaste. Test na proteine se smatrao negativnim nalazom ako nije bilo promjene žute boje ili kod pojave u tragu, a pozitivnim nalazom se smatralo pojavljivanje bilo koje zelene ili plavo-zelene boje. Test na krv se smatrao negativnim nalazom ako nije bilo promjene žute boje ili kod pojave zelenih tačkica, a bilo koja pojava zelene ili tamnoplave boje se smatrala pozitivnim nalazom.

Uzorak urina iz druge posude od 12 ml, korišten je za pregled sedimenta urina i analiziran u Zavodu za biohemiju UKC Tuzla prema standardizovanom postupku. Pozitivnim nalazom smatralo se prisustvo više od 5 leukocita i dosta ili masa bakterija u vidnom polju pri velikom uvećanju od 400 puta. Uzorak urina iz treće posude u količini od 1 ml je upućen na Polikliniku za laboratorijsku dijagnostiku UKC Tuzla, radi mikrobiološkog pregleda standardnom procedurom. Nalaz urinokulture smatrao se referentnim za potvrdu ili isključenje sumnje na IUT u procjeni biohemijskog i mikroskopskog pregleda urina.

Statistička analiza

Ispitivanje je imalo odlike validacijske studije (12). Pouzdanost dijagnostičkih testova procijenjena je putem senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne prediktivne vrijednosti (PPV), negativne prediktivne vrijednosti (NPV), dijagnostičke tačnosti, omjera vjerovatnoće za pozitivan rezultat testa (LR+) i omjera vjerovatnoće za negativan rezultat testa (LR-) (13). Podaci su analizirani pomoću statističkog programa Arcus QuickStat (14).

Rezultati

U našem uzorku učestalost pozitivnog nalaza urinokulture je bila 76/300 (25%), a ne-

gativnog nalaza 224/300 (75%). U Tabeli 1 prikazana je validnost biohemijskog pregleda i mikroskopskog pregleda urina u odnosu na nalaz urinokulture u dijagnosticiranju IUT.

Validnost kombinacije parametara test-trake za analizu urina (nitrit i leukocitna esteraza) i mikroskopije (bakterije i leukociti) u odnosu na nalaz urinokulture u dijagnosticiranju IUT je prikazana u Tabeli 2.

Diskusija

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da nitrit test ima nižu senzitivnost (57%) što rezultira većim brojem lažno negativnih nalaza, ali visoku specifičnost (98%) što rezultira malim brojem lažno pozitivnih nalaza. Najviša PPV (91%) kao i LR (+) (31,7), čine ga dovoljno pouzdanim u potvrdi IUT. Međutim, nešto je niža NPV (87%) i LR (-) (0,4) iz čega slijedi da je manje pouzdan da isključi postojanje IUT nego da je potvrdi. Nitrit test je od velike pomoći jer dijete sa pozitivnim testom vjerovatno ima IUT, ali ima i svoja ograničenja jer je potrebno da urin bude u mjehuru barem 4 sata, zbog čega negativan test ne isključuje IUT. Stoga je senzitivnost testa niska, osobito u dojenčadi i male djece koja često mokre, što je mogući razlog i u našem istraživanju, međutim, nismo radili analizu urina prema dobnim skupinama da bismo ovo i potvrdili. Osim toga, u urinu mora biti dovoljno nitrata koji služe kao supstrat za reakciju. Slično našim rezultatima, sistematskim pregledom 23 studije Whiting i sar. (5,15) su utvrdili da test na nitrite ima relativno visok zajednički LR (+) (15,9) i relativno slab LR (-) (0,5), pa su zaključili da ovaj test može biti koristan za potvrdu IUT, ali ne i da isključi njeno postojanje. Whiting i sar., (5) su također našli da je senzitivnost niža (raspon od 16% do 88%), a specifičnost viša (raspon od 75% do 100%), ali zbog značajne heterogenosti studija smatraju da ove nalaze treba interpretirati sa oprezom. Isto tako, Shaikh i Hoberman

Tabela 1 Evaluacija validnosti analize urina test- trakom i mikroskopije u odnosu na nalaz urinokulture
Table 1 Evaluation of the validity of the urine test strip and microscopy analysis in relation to the findings of urine culture

Test/Test	Validnost/Validity						
	Senzitivnost/ Sensitivity (%)	Specifičnost/ Specificity (%)	PPV ¹ (%)	NPV ² (%)	DT ³ (%)	LR (+) ⁴ (95%CI)	LR (-) ⁵ (95%CI)
Nitriti/Nitrite	57	98	91	87	87	31,7 (12,3-82,6)	0,4 (0,3-0,8)
Leukocitna esteraza/ Leucocyte esterase	82	74	52	92	76	3,1 (2,5-4,0)	0,2 (0,2-0,4)
Proteini/Protein	36	92	60	81	77	4,4 (2,6-7,5)	0,7 (0,6-0,8)
Krv/Blood	38	94	67	82	79	6,1 (3,4-10,9)	0,7 (0,5-0,8)
Leukociti/ White blood cells	72	88	67	90	84	6,0 (4,1-8,8)	0,3 (0,2-0,4)
Bakterije/Bacteria	75	84	61	91	81	4,7 (3,4-6,5)	0,3 (0,2-0,4)

¹PPV = Pozitivna prediktivna vrijednost/Positive predictive value; ²NPV = Negativna prediktivna vrednost/Negative predictive value; ³DT = Dijagnostička tačnost/Diagnostic accuracy; ⁴LR (+) = Omjer vjerovatnoće za pozitivan rezultat testa/Likelihood ratio for a positive test; ⁵LR (-) = Omjer vjerovatnoće za negativan rezultat testa/Likelihood ratio for a negative test; 95% CI = Interval pouzdanosti/Confidence interval

Tabela 2 Evaluacija validnosti kombinacije parametara test-trake i mikroskopije u odnosu na nalaz urinokulture
Table 2 Evaluation of the validity of the combination parameters, test strips and microscopy, in relation to the findings of urine culture

Test/Test	Validnost /Validity						
	Senzitivnost/ Sensitivity (%)	Specifičnost/ Specificity (%)	PPV ¹ (%)	NPV ² (%)	DT ³ (%)	LR (+) ⁴ (95%CI)	LR (-) ⁵ (95%CI)
Nitriti i leukocitna esteraza/Nitrite and Leucocyte esterase	58	99	94	87	88	43,2 (14,7-128,6)	0,4 (0,3-0,5)
Bakterije i leukociti/ Bacteria and White blood cells	75	95	83	92	89	14,0 (8,1-24,6)	0,3 (0,2-0,4)
Nitriti, Leukocitna esteraza, Bakterije i Leukociti/Nitrite, Leucocyte esterase, Bacteria and White blood cells	36	100	96	82	89	79,6 (14,0- 58,0)	0,6 (0,5-0,7)

¹PPV = Pozitivna prediktivna vrijednost/Positive predictive value; ²NPV = Negativna prediktivna vrijednost/Negative predictive value; ³DT = Dijagnostička tačnost/Diagnostic accuracy; ⁴LR (+) = Omjer vjerovatnoće za pozitivan rezultat testa/Likelihood ratio for a positive test; ⁵LR (-) = Omjer vjerovatnoće za negativan rezultat testa/Likelihood ratio for a negative test; 95% CI = Interval pouzdanosti/Confidence interval

(7) smatraju da je nitrit test visoko specifičan (98%), pa stoga pozitivan test sa velikom vjerovatnoćom upućuje na IUT. Nasuprot tome, smatraju da su lažno-negativni rezultati česti, i da negativan nitrit test ne isključuje postojanje IUT. Downs (10) je također utvrdio da nitrit test ima visoku specifičnost 98 % (raspon od 90% do 100%) i nižu senzitivnost 53% (raspon od 16% do 82%) i smatra da je pouzdaniji da potvrdi postojanje IUT nego da je isključi. Ovome u prilog ide i tvrdnja da test mora imati senzitivnost preko 92% i specifičnost preko 99% da bi imao prednost u odnosu na urinokulturu. Slične rezultate su naveli Tahirović i Pašić (16) u svom istraživanju i našli visoku specifičnost (99,6%) i PPV (94,1%), a nižu senzitivnost (21,3%) i NPV (79,6%).

Test leukocitne esteraze ima najnižu specifičnost (74%) što rezultira najvećim brojem lažno pozitivnih nalaza, a najvišu senzitivnost (82%) što rezultira najmanjim brojem lažno negativnih nalaza. Niska PPV (52%) i slab LR (+) (3,1), a visoka NPV (92%) i dobar LR (-) (0,2) upućuju da je ovaj test pouzdaniji da isključi postojanje IUT nego da je potvrdi. Mogući razlog lažno pozitivnih nalaza je što se leukociti u urinu mogu naći i u drugim stanjima, a ne samo u IUT. Značaj ovog testa u otkrivanju leukociturije je što pored intaktnih otkriva i lizirane leukocite, koji se ne mogu naći pri mikroskopskom pregledu sedimenta urina. Slično našim rezultatima, sistematskim pregledom 14 studija Whiting i sar., (5,15) utvrdili su da je leukocitna esteraza relativno slab test za dokazivanje i isključivanje postojanja IUT (zajednički LR (+) 5,5, a LR (-) 0,2). Whiting i sar. (5) također su našli da je specifičnost (raspon od 69% do 97%) bila viša od senzitivnosti (raspon od 37% do 100%), ali smatraju da ove nalaze treba interpretirati sa oprezom zbog značajne heterogenosti studija. Downs (10) izvještava da je leukocitna esteraza najsenzitivniji pojedinačni test, ima senzitivnost 67% u skriningu do 94% kada se IUT očekuje.

Test na proteine ima nisku senzitivnost (36%), a visoku specifičnost (92%), iz čega slijedi da ima više lažno negativnih nego lažno pozitivnih nalaza. Nešto niža PPV (60%) i umjereno dobar LR (+) (4,4), čine ga umjereno pouzdanim u otkrivanju IUT. Međutim, nešto niža NPV (81%) i slab LR (-) (0,7) iz čega slijedi da nije pouzdan da isključi postojanje IUT. Ovako slaba pouzdanost negativnog testa, a umjerena pozitivnog testa je očekivana jer se proteini u urinu nalaze i u drugim bolestima bubrega, a u IUT najčešće umjereno. Slično našim rezultatima, sistematskim pregledom 2 studije Whiting i sar. (5) su analizirali tačnost testa na proteine u dijagnostici IUT. Test na proteine je imao nisku senzitivnost (raspon od 8% do 53%), a višu specifičnost (raspon od 53% do 95%), pa autori zaključuju da je ovaj test slab da potvrdi IUT i isključi njeno postojanje. Downs (10) nalazi slabu senzitivnost i specifičnost ovog testa u potvrdi IUT.

Test na krv ima nisku senzitivnost (38%), a visoku specifičnost (94%), iz čega slijedi da ima više lažno negativnih nego lažno pozitivnih nalaza. Nešto niža PPV (67%) i dobar LR (+) (6,1), čine ga umjereno pouzdanim u otkrivanju IUT. Međutim, nešto niža NPV (82%) i slab LR (-) (0,7) iz čega slijedi da nije pouzdan da isključi postojanje IUT. Ovako slaba pouzdanost i pozitivnog i negativnog testa je očekivana, jer se krv u urinu nalaze i u drugim bolestima bubrega, a u IUT najčešće umjereno. Iako je u kliničkoj praksi nalaz krvi u urinu česta pojava osobito u djece sa simptomatskom IUT, imajući u vidu ovakve rezultate ovaj test nije dovoljno pouzdan u dijagnostici IUT. U sistematskom pregledu Whiting i sar. (5) su našli jednu studiju koja je analizirala tačnost testa na krv u dijagnostici IUT. Test-traka na krv je imala nisku senzitivnost (25%) za vizuelni pregled, a nešto višu (53%) za pregled aparatom, pa autori zaključuju da je ovaj test slab da potvrdi IUT i isključi njeno postojanje. Downs (10) je tako-

đer utvrdio slabu senzitivnost i specifičnost test-trake za krv u dijagnostici IUT.

Mikroskopski pregled sedimenta na bakterije ima višu specifičnost (84%) a nešto nižu senzitivnost (75%). Nešto je niža PPV (61%) i LR (+) (4,7) a viša NPV (91%) i umjerno dobar LR (-) (0,3), upućuju da je pouzdaniji da isključi postojanje IUT nego da je potvrdi. Sistematskim pregledom 22 studije Whiting i sar. (5,15) utvrdili su da je test na bakterije znatno bolji od testa na leukocite i za dokazivanje i za isključivanje postojanja IUT (zajednički LR (+) 14,7, a LR (-) 0,19). Omjer vjerovatnoće je pokazao značajnu heterogenost. Najčešće je za graničnu vrijednost uzet bilo koji broj bakterija. Whiting i sar. (5) su našli senzitivnost (raspon od 52% do 100%) a specifičnost (raspon od 40% do 99%). Downs (10) smatra da je bojenje po Gramu necentrifugiranog uzorka urina bolje od standardne mikroskopije, jer se centrifugiranjem smanjuje specifičnost testa. Također smatra ako se signifikantnim smatra veći broj bakterija, to rezultira u nižoj senzitivnosti i višoj specifičnosti, a obrnuto važi ako se bilo koji broj bakterija smatra pozitivnim rezultatom. Gorelick i Shaw (18) putem meta-analize analizirali su pouzdanost različitih testova i smatraju da najbolje karakteristike ima bojenje po Gramu i definicija bilo koji broj bakterija LR (+) 18,5 a LR (-) 0,1. Shaikh i Hoberman (7) smatraju da standardna mikroskopija centrifugiranog uzorka urina ima u najboljem slučaju senzitivnost 81%, a specifičnost 83%, ako je osvrtna tačka je bilo koji broj bakterija. Naši rezultati se donekle razlikuju od rezultata drugih autora koji navode veću pouzdanost pozitivnog nalaza, a mogući razlog je što smo kao osvrtnu tačku uzeli „dosta ili masa bakterija“ a ne „nešto“ ili „bilo koji broj bakterija“, što je uticalo na interpretaciju izvjesnog broja nalaza.

Mikroskopski pregled sedimenta na leukocite je pokazao višu specifičnost (88%) a nešto nižu senzitivnost (72%) od nalaza na

bakterije. Viša je PPV (67%) i bolji LR (+) (6,0), pa je ovaj test pouzdaniji da potvrdi postojanje IUT. NPV (90%) i LR (-) (0,3) upućuju da je pouzdaniji da isključi postojanje IUT nego da je potvrdi, a ne razlikuje se značajnije od nalaza na bakterije. Sistematskim pregledom 27 studija Whiting i sar. (5,15) su analizirali mikroskopski pregled u otkrivanju leukocita. Utvrdili su da je test na leukocite pouzdaniji od testa na bakterije u potvrdi IUT i isključivanje njenog postojanja (LR (+) 5,9, a LR (-) 0,27). Test je imao senzitivnost (raspon od 37% do 96%) i specifičnost (od 32% do 100%) što pokazuje značajnu heterogenost među studijama. Whiting i sar. (5) naveli su različite granične vrijednosti leukocita (nalaz 5 ili 10 leukocita na vidnom polju velikog uvećanja centrifugiranog uzorka urina) što je mogući razlog ovakve heterogenosti. Rezultati našeg istraživanja se donekle razlikuju od navedenih autora jer mi nalazimo veću pouzdanost testa na leukocite. Veća pouzdanost pozitivnog nalaza leukocita od nalaza bakterija može se objasniti nižom osvrtnom tačkom, gdje se nalaz više od pet leukocita smatra pozitivnim. Slično našem istraživanju Shaikh i Hoberman (7) nalaz 5 leukocita pri pregledu standardnom mikroskopijom smatraju pozitivnim rezultatom. Downs (10) u svom istraživanju navodi različitu senzitivnost (od 32% do 100%) i specifičnost (od 45% do 100%) testa na leukocite. Našli su da su studije sa preciznim rezultatima koristile komoricu za brojanje i sve je radio jedan laborant, a smatraju da odlaganje samo tri sata smanjuje senzitivnost 35%. Konačno, ako je broj leukocita koji se smatra normalnim visok, test neće biti senzitan, a ako je broj mali, bit će visokosenzitan i obrnuto za specifičnost.

Kombinacija test trake (nitrit test i leukocitna esteraza) ima nižu senzitivnost (58%) i visoku specifičnost (99%). Ova kombinacija, u odnosu na pojedinačne testove, ima višu PPV (94%) i LR (+) (43,2), što pokazuje

da je pouzdanija da potvrdi postojanje IUT. Nasuprot tome, NPV (87%) i LR (-) (0,4) smanjuju vjerovatnoću IUT, ali nisu pouzdaniji od pojedinačnih testova da isključe njeno postojanje. Slično našim rezultatima, Whiting i sar. (5,15) su sistematskim pregledom 9 studija utvrdili da kombinacija pozitivnog nitrit testa i leukocitne esteraze ima najviši LR (+) (28,2) i smatraju da najviše upućuje na IUT. Suprotno našim rezultatima, smatraju da kombinacija negativnog testa nitrita i leukocitne esteraze ima najbolji LR (-) (0,20) pa je najkorisnija da isključi postojanje IUT. Autori su, slično nama, našli nižu senzitivnost (raspon 30,0% - 89,2%) i višu specifičnost (raspon 89,2% - 100,0%) u odnosu na pojedinačne nalaze. Međutim, studije pokazuju značajnu heterogenost i izvještavaju da je interval pouzdanosti veoma širok, osobito oko omjera vjerovatnoće za negativan test (isključivanje bolesti), što sugerise na značajnu nepouzdanost tih vrijednosti i donekle potvrđuje naše rezultate. Sharief i sar. (17) su utvrdili da kombinacija negativnih nalaza na nitrite i leukocitnu esterazu ima NPV 96,9% i specifičnost 98,7%, a u djece mlađe od godinu dana 93,1% i 84,4% pojedinačno. Suprotno našim rezultatima, smatraju da negativan nalaz ove kombinacije upućuje da IUT nije vjerovatna pa može biti koristan skrining test za isključivanje IUT, ali ne u dojenčadi. Gorelick i Shaw (18) putem meta-analize nalaze da je kombinacija nitrita i leukocitne esteraze dobra skoro kao i bojenje po Gramu (LR (+) 12,6 a LR (-) 0,13).

Kombinacija mikroskopskog pregleda (nalaz bakterija i leukocita u sedimentu urina) ima sličnu senzitivnost (75%), a višu specifičnost (95%), PPV (83%) i bolji LR (+) (14,0) od pojedinačnih nalaza, što ukazuje da je pouzdanija u dijagnostici IUT. Nasuprot tome, NPV (92%) i LR (-) (0,3) slično pojedinačnim testovima smanjuju vjerovatnoću IUT i nisu pouzdaniji da isključe njeno postojanje. Sistematskim pregledom 9 studija Whiting

i sar. (5, 15) su utvrdili da kombinacija nalaza leukocita i bakteriurija ima najviši LR (+) (37,0), pa je pouzdanija da potvrdi IUT. Smatraju da je mikroskopija precizniji test za dijagnozu IUT od test-trake, što nije u skladu sa našim rezultatima. Obrnuto, najniži LR (-) (0,11) ove kombinacije upućuje da je najpouzdaniji test da isključi postojanje IUT, premda je interval pouzdanosti širok, što daje određenu nesigurnost u ove rezultate. Whiting i sar. (5) su slično našem istraživanju, utvrdili nešto nižu senzitivnost (raspon od 47% - 93%), a višu specifičnost (raspon od 74% do 100%), ali zbog značajne heterogenosti studija smatraju da ove nalaze treba interpretirati sa oprezom (nekoliko studija je izvještavalo različite granične vrijednosti).

U kombinaciji test-trake (test na nitrite i leukocitnu esterazu) i mikroskopskog pregleda (leukociti i bakterije) dobili smo višu senzitivnost (36%) i najvišu specifičnost (100%), PPV (96%) i LR (+) (79,6), što ovoj kombinaciji daje najveću pouzdanost dijagnoze IUT. Nasuprot tome, NPV (82%) i LR (-) (0,6) iako smanjuju vjerovatnoću IUT, nisu pouzdaniji od navedenih kombinacija da isključe njeno postojanje. Gorelick i Shaw. (19) su ispitivali kombinaciju pozitivnih rezultata sva četiri testa u febrilne djece mlađe od dvije godine i, slično našem istraživanju, utvrdili su visoku specifičnost (98%), a nešto nižu senzitivnost (73%). Smatraju da je kombinacija veoma dobra za dijagnozu IUT. Bachur i sar. (20) su u svom istraživanju našli da ova kombinacija ima senzitivnost 82% i specifičnost 92%.

Zaključak

Analizom pouzdanosti nitrit-testa u dijagnostici IUT utvrdili smo da je dovoljno pouzdan, i sa najvećom vjerovatnoćom upućuje na IUT, a negativan nalaz iako smanjuje tu vjerovatnoću nije dovoljno pouzdan da isključi postojanje IUT. Test leukocitne esteraze je najpouzdaniji da isključi postojanje IUT, ali i

najmanje pouzdan da je potvrdi. Testovi na proteine i krv su umjereno pouzdani u otkrivanju IUT, a nisu pouzdani da isključe njeno postojanje, pa nisu od koristi za dijagnozu. Mikroskopija na bakterije i leukocite u sedimentu ima umjerenu pouzdanost i u potvrdi i u isključivanju IUT. Kombinacija nitrit testa i leukocitne esteraze, u odnosu na pojedinačne nalaze, sa većom vjerovatnoćom upućuje na IUT pa se smatra pouzdanijim testom, ali ne i da isključi njeno postojanje. Kombinacija nalaza leukocita i bakterija je dovoljno pouzdana da potvrdi IUT, a umjereno pouzdana da je

isključiti. Kombinacija nalaza test-trake (nitrit testa, leukocitne esteraze) i mikroskopskog pregleda urina (bakterija i leukocita u sedimentu) je vrlo pouzdan test za dijagnozu urinarnе infekcije. Brzi testovi su korisni u ranom otkrivanju IUT. Međutim, konačna potvrda dijagnoze ovisi o nalazu urinokulture.

Sukob interesa: autori su se izjasnili da nisu u sukobu interesa. Studija nije bila sponzorirana od neke vanjske institucije.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest. This study was not sponsored by any external organisation.

Literatura

1. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Anver ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology 5 th edition*, Chapter 53. Williams & Watkins, Baltimore; 2004. p.1007-25.
2. Williams G, Craig CJ. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. In: Denis FG, Franz S, editors. *Comprehensive Pediatric Nephrology 1 st edition*, Part VIII, Chapter 35. Mosby & Elsevier Philadelphia; 2008. p. 539-48.
3. Šubat-Dežulović M i sur. Urinarna Infekcija u djece: postupnici za dijagnozu, liječenje, slikovnu obradu. U: Grgurić J (urednik). *Dijagnostički i terapijski postupnici u pedijatriji. Šesti simpozij preventivne pedijatrije*, Skrad. Hrvatsko društvo za preventivnu i socijalnu pedijatriju. Klinika za dječije bolesti Zagreb. GlaxoSmithKline Croatia. 2005; 23-30.
4. Elder SJ. Urinary Tract Infection. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton FB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics 18 th edition*, Part XXIII, Chapter 538. Saunders Elsevier Philadelphia; 2007. p. 2223-8.
5. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J et al. Clinical and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2006;10(36):1-172. Available from: // www.hta.ac.uk/1325
6. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and longterm management. NICE clinical guideline 54. Updated 12.09.2007. Available from: www.nice.org.uk/CG54
7. Shaikh N, Hoberman A. Clinical features and diagnosis of urinary tract infection in children. *Uptodate* 30.07.2009. Available from: http: www.uptodate.com
8. Lalić N, Ilić M. Klinički značaj analize urina. *Atlas sedimenta urina*. Institut za medicinsku biohemiju, Publicum Beograd; 2005. str. 21-86.
9. Štraus B. *Medicinska biohemija*, Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb; 1987. str. 849-3.
10. Downs SM. Technical report: urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics* 1999;103:e54.
11. Putnik J, Stajić N, Bogdanović R. Infekcija urinarnog trakta: Patogeneza, klinička slika i dijagnoza. U: Zdravković D (urednik). *Problemi u pedijatriji 2007 (vol 28)*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd, 2008; 92-105.
12. Marušić M i sur. Prikupljanje podataka i mjerenje. U: *Uvod u znanstveni rad u medicini, treće obnovljeno i dopunjeno izdanje*, Poglavlje 7. Medicinska naklada Zagreb, 2004; str. 57-69.
13. Mahutte NG, Duleba AJ. Evaluating diagnostic tests. *Update Mart*, 17, 2009. Available from: http: www.uptodate.com
14. Buchan IE. *Arcus QuickStat Biomedical version 1 st ed*. Cambridge; Adisson Wesley Longman Ltd. 1997.

15. Whiting P, Westwood M, Watt I, Cooper J, Kleijnen J. Rapid tests and urine sampling techniques for the diagnosis urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005;5:4. Available from: <http://www.Biomedcentral.com/1471-2431-5-4>.
16. Tahirović H, Pašić M. A modified nitrite test as a screening test for significant bacteriuria. *Eur J Pediatr*. 1988;147:632-33.
17. Sharief N, Hameed M, Petts D. Use of rapid dipstick tests to exclude urinary tract infection in children. *Br J Biomed sci*. 1988; 55(4):242-6.
18. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999;104:e54.
19. Gorelick MH, Shaw KN. Screening tests for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best? *Pediatrics* 1999;101:e1
20. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:60-5.

Summary

RELIABILITY OF RAPID TESTS FOR URINE ANALYSIS IN EARLY DETECTION OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDREN

Snežana ZULIĆ¹, Husref TAHIROVIĆ², Goran IMAMOVIĆ³, Hidajeta BEGIĆ¹

¹ Department of paediatrics, ² Department for Research and Education

³ Department of Internal medicine, University Clinical Centre Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Objective Research was carried out in order to explore the reliability of biochemical (nitrite test, leucocyte esterase test, proteins and blood) and microscopic examination of urine (bacteria and white blood cells) in early detection of urinary tract infection (UTI).

Patients and Methods The research involved 300 examinees aged from 1 month to 14 years of life that were examined in Department of Paediatrics within the University Clinical Centre in Tuzla due to suspicion of urinary infection in the period from 1.8.2006 to 1.8.2007. Through cross-sectional research, biochemical and microscopic urine examination and urine culture results analysis were undertaken for each patient to detect the existence of UTI.

Results The reliability analysis of the nitrite test determined that it is reliable enough to confirm the existence of UTI with high reliability, but the negative result, although decreasing the probability, is not reliable enough to exclude its existence. Leukocyte esterase is the most reliable test to exclude the existence of UTI, but also the least reliable to confirm it. Protein and blood tests are not useful for diagnosis of UTI. Microscopic examination of bacteria and white blood cells in the urine sediment has moderate reliability in confirmation and exclusion of UTI. A combination of nitrite test and leukocyte esterase is a reliable test to confirm UTI, but not reliable enough to exclude its existence. A combination of white blood cells and bacteria results is reliable enough to confirm UTI and moderately reliable to exclude it. A combination of test strip results (nitrite test, leukocyte esterase) and a microscopic examination of urine (bacteria and leukocytes in the sediment) is a very reliable test for diagnosis of UTI.

Conclusion Rapid tests showed different reliability in early detection of UTI. A combination of test strip results (nitrite test, leukocyte esterase) and microscopic examination of urine (bacteria and leukocytes in the sediment) is a very reliable test for diagnosis of urinary infection. However, final confirmation of UTI diagnosis depends on the result of the urine culture.

Received: May 28, 2010

Accepted: June 4, 2010