

Üriner sistem infeksiyonlarında laboratuvar testlerinin tanı değerleri (*)

The diagnostic value of laboratory tests in urinary tract infections

¹Burçin Özer, ²Sadık Söğüt, ¹Nizam Duran, ¹Cahit Özer, ³Güven Kuvandık, ⁴Meryem Çetin

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, ²Klinik Biyokimya AD, ³Aile Hekimliği AD, ⁴Acil Tıp AD, Hatay

İletişim / Correspondence: Burçin Özer Adres / Address: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD. Hatay Tel: 0326 214 86 61/117 Fax: 0326 214 66 42 E-mail: burcinozer@yahoo.com

ÖZET

Bu çalışmada üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Üniversite hastanesinin çeşitli klinik ve polikliniklerinden gönderilen tam idrar tetkiki (TİT) ve kültürü istenen idrar örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Santrifüj edilmemiş idrarın bir damlası Gram yöntemi ile boyanarak incelenmiştir. Kültürde 10^4 cfu/ml üreme olması ÜSİ için referans olarak alınmıştır. İdrarda glikoz, bilirubin, ürobilinojen, keton, dansite, pH, eritrosit, protein, nitrit, askorbik asit, lökosit miktarları strip kullanılarak saptanmıştır. İdrar sedimenti mikroskopta incelenmiştir. Kültür altın standart kabul edilerek testlerin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Çalışmaya TİT ve idrar kültürü istenen %59.7'si kadın 575 hasta dahil edilmiştir. İdrarların %33.9'unda anlamlı üreme saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* idi. Protein, nitrit, eritrosit, lökosit varlığı ve Gram boyamada lökosit ve bakteri görülmesiyle kültür arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Gram boyamada bakteri ve lökosit saptanmasının duyarlılık ve seçiciliği sırasıyla %89.8, %86.4, %88.9 ve %87.2 bulunmuştur. Sedimentte lökosit, Gram boyamada lökosit ve bakteri, strip ile eritrosit, protein, nitrit ve lökosit varlığının saptanmasının negatif prediktif değerleri yüksek olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Üriner sistem infeksiyonu, idrar kültürü, tam idrar tetkiki, duyarlılık, seçicilik, negatif ve pozitif prediktif değer.

SUMMARY

The aim of this study was to compare the diagnostic value of the laboratory tests used to diagnose urinary tract infection. Urine samples were collected from patients who visited different clinics of a university hospital. A drop of uncentrifuged urine was stained with Gram's stain and examined in microscope. The urine samples were inoculated into appropriate media and considered positive if the growth was more than 10^4 cfu/ml. The amount of glucose, dansity, pH, erythrocyte, protein, nitrite, ascorbic acid, leucocyte in urine samples were determined by urine dipstick tests. Centrifuged urines were examined in microscope. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated using urine culture as criterion standard. Females comprised 59.7% of the 575 patients who were enrolled in this study and 33.9% of the patients had urine culture results indicating significant bacteriuria. The most frequently isolated bacteria were *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., respectively. Positive protein, nitrite, erythrocyte, and leukocyte results on dipstick test, and presence of leukocyte and bacteria on Gram staining was found significantly related with urine culture results. Sensitivity and specificity for bacteria and leukocyte on Gram staining were 89.8%, 86.4% and 88.9%, 87.2%, respectively. Negative predictive values of leukocyte on direct microscopic evaluation, bacteria and leukocyte on Gram staining, and erythrocyte, protein, nitrite and leukocyte on dipstick test were found high.

Key Words: Urinary tract infection, urine culture, biochemical urine analyses, sensitivity, specificity, negative and positive predictive value.

(*) XXXII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (Eylül 2006, Antalya) sunulmuştur.

GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ), infeksiyon hastalıkları içinde değişik yaş gruplarında en sık görülen infeksiyonlardır. Çocuklarda ÜSİ ateşin yaygın sebebidir (1). Ayrıca böbrek hasarına, ileri yaşlarda hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine sebep olabileceği için tanısı ve tedavisi önemlidir (1). Kadınların %40-50'si hayatlarında en az bir kez ÜSİ geçirmektedir. Yaşlı kadınlarda ise bakteriüri prevalansı %10-15 oranında görülmektedir (2). Hamilelerde asemptomatik bakteriüri %4-7 oranında görülebilmekte ve semptomatik ÜSİ, postpartum ÜSİ veya pyelonefrite yol açabilmektedir (3). Ayrıca gebelikte tedavi edilmeyen ÜSİ, bebeğin düşük ağırlıklı veya prematüre doğmasına sebep olabilir (4). Yaş arttıkça bakteriüri daha fazla görülür. Bunun için ÜSİ'nin her yaş grubunda doğru olarak tanısının yapılması ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Bakteriüriyi veya ÜSİ'yi tespit etmek için birçok test kullanılır. ÜSİ çoğunlukla akut olarak geliştiği için hızlı testler tanıda faydalıdır. Biyokimyasal strip test genellikle ÜSİ için tarama testi olarak kabul edilmektedir. Kimyasal test stripleri lökosit esteraz ve nitrat redüktaz aktivitesini tespit eder. Ayrıca ÜSİ idrarın mikroskopik incelenmesi ile kolaylıkla tanımlanabilir. Santrifüj edilmiş idrar sedimentinin mikroskopta incelenmesi daha kolay, duyarlı ve spesifiktir (5). İdrar örneğinin kültürü bakteriyel ÜSİ'yi doğrular, ancak idrar kültürü daha pahalı ve en az 24 saat gerektiren bir yöntemdir. Tanıda kullanılacak ideal test ucuz, güvenilir ve yüksek riskli hastaların tanısında hızlı olmalıdır (6).

Bu çalışmada ÜSİ tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Üniversite hastanesinin çeşitli klinik ve polikliniklerinden Ocak 2006 ve Mayıs 2006 tarihleri arasında tam idrar tetkiki (TİT) ve idrar kültürü istemi ile gönderilen idrar örnekleri ile

yapılmıştır. Bu örneklerin önce kültürleri sonra TİT'leri çalışılmıştır. Kültür için idrar örnekleri standart öze (0.001 ml) ile %5 koyun kanlı agar (Biomérieux, Fransa) ve eozin metilen blue agar (Biomérieux, Fransa) besiyerlerine ekilerek 37 °C'de inkübe edilmiştir. Değerlendirme 24 saat sonra yapılmıştır. Santrifüj edilmemiş idrarın bir damlası Gram yöntemi ile boyanarak incelenmiştir. Her immersiyon alanında en az bir lökosit görülmesi lökositüri, en az bir bakteri görülmesi bakteriüri olarak kabul edilmiştir. Kültürde 10^4 cfu/ml üreme olması ÜSİ için referans olarak alınmıştır.

TİT için idrarda glukoz, bilirubin, ürobilinojen, keton, dansite, pH, eritrosit, protein, nitrit, askorbik asit, lökosit miktarları strip (Lab Strip U11 Plus, Germany) kullanılarak, cihazda (LabU Reader Plus, Hungary) değerlendirilmiştir. İdrar 3000 devirde 3 dk. santrifüj edildikten sonra sedimenti mikroskopta incelenmiştir. Erkekler için 3 ve daha çok, kadınlar için 5 ve daha çok lökosit ve eritrosit varlığı anlamlı kabul edilmiştir.

Kültür altın standart kabul edilerek testlerin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır.

Testlerin performansları nispi işleme özelliği (ROC-relative operating characteristic) eğrisi çizilerek değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya TİT ve idrar kültürü istenen %59,7'si kadın, %40,3'ü erkek 575 hasta dahil edilmiştir. Hastaların %96,5'i poliklinik hastasıydı. Hastaların yaşlarının ortalaması $34,7 \pm 23,0$ idi. İdrar örnekleri en fazla Üroloji (%40,2), daha sonra Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (%22,3), Kadın Hastalıkları ve Doğum (%8,4) ve Dahiliye (%8) kliniklerinden geldi.

İdrarların pH'larının ortalaması $5,44 \pm 0,7$ ve dansitelerinin ortalaması $1023,4 \pm 6,07$ olarak belirlenmiştir. İdrarların %33,9'unda anlamlı üreme saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Staphylococcus* spp,

Enterococcus spp. ve *Streptococcus* spp. olarak bulunmuştur.

TİT ile saptanan protein ($p=0,00$), eritrosit ($p=0,01$), nitrit ($p=0,00$), lökosit ($p=0,00$) varlığı ile kültür arasında ve Gram boyamada lökosit ($p=0,00$) ve bakteri görülmesi ($p=0,00$) ile kültür arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu testlerin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İdrarın Gram boyama sonrası incelenmesi ile lökosit ve bakteri görülmesinin duyarlılık ve seçiciliği, strip ile nitrit ve lökosit tespitinin ise seçiciliği yüksek bulunmuştur. Gram boyamada lökosit ve bakteri görülmesinin, idrarın santrifüj edilerek sedimentinin incelenmesinde lökosit görülmesinin, strip ile eritrosit, lökosit, nitrit saptanmasının negatif prediktif değerleri yüksek olarak bulunurken, strip ile nitrit varlığının tespit edilmesinin pozitif prediktif değeri de diğer testlere göre yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Testlerin duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif (PPD), negatif prediktif değerleri (NPD).

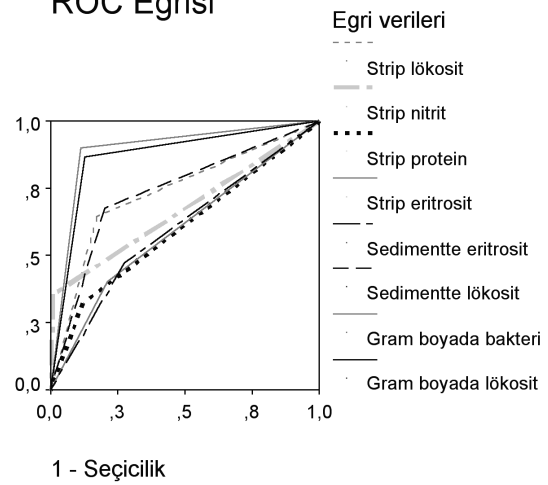
Testler	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)	NPD (%)
Sedimentte lökosit	67,8	79,7	27,6	95,6
Sedimentte eritrosit	47,5	72,1	16,3	72,1
Gram boyamada lökosit	86,4	87,2	43,6	98,3
Gram boyamada bakteri	89,8	88,9	48,2	98,7
Strip eritrosit	40,7	78,7	17,9	92,0
Strip protein	32,2	87,5	23,5	91,9
Strip nitrit	35,6	99	80,7	93,1
Strip lökosit	64,4	82,8	29,9	95,3

Testlerin performansını gösteren ROC eğrisi şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

ÜSİ, gerek toplumdan kazanılmış infeksiyonlar, gerekse hastane infeksiyonları içerisinde ilk sıralarda yer almaktadır (7,8). ÜSİ, üriner sistemin çeşitli bölgelerini ilgilendiren, bakteriüri ile sey-

ROC Eğrisi



Şekil 1. Testlerin duyarlılık ve seçiciliğini gösteren ROC eğrisi

reden klinik ve patolojik durumu yansıtmaktadır (9). ÜSİ'nin tanısı klinik bulguların yanında idrarda lökosit ve bakterilerin saptanması ile konur. Tanı yöntemleri olarak, idrar mikroskopisi, nitrit testi, idrar kültürü, ultrasonografi ve intravenöz pyelografi, gibi yöntemler kullanılmaktadır (10). Klinik olarak kullanılacak testler çabuk, ucuz, kolay uygulanabilir ve her şeyden önemlisi doğru olmalıdır.

İdrar pH'nın tespit edilmesi ÜSİ'nin ön tanısında anlamlı olabilir. İdrar pH'nın 7,5 ve üzerinde olması üriner sistem infeksiyonunun destekler (11). Ancak bu çalışmada idrar pH'ı ve dansitesi ile ÜSİ arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ÜSİ'nin tanısı uygun şartlarda alınmış idrar kültüründe 100000 cfu/ml bakteri üremesine dayanır ki bu belirgin bakteriüri olarak adlandırılır. Bu değer gerçek ÜSİ tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir (12). Komplike olmayan sistitlerde %90 *Escherichia coli*, %10-20 *Staphylococcus saprophyticus* ve %5 veya daha azında diğer *Enterobacteriaceae* cinsleri veya enterokoklar etkindir (13). Bu çalışmamızda da en sık *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* izole edilmiştir.

Bizim çalışmamızda protein testinin duyarlılığı

çok düşük bulunmuştur. İdrarda pozitif protein testi, yanlış pozitif ve yanlış negatif oranlarının yüksek olması sebebi ile infeksiyon için zayıf bir göstergedir. Bununla birlikte glomerülonefrit ve preeklamsi gibi diğer böbrek patolojilerini gösterebilir (5).

Bu çalışmada strip ile eritrosit varlığının tespiti ve kültür arasında anlamlı ilişki bulunmasına rağmen sedimentte eritrosit ve strip ile eritrosit testinin duyarlılığı düşük olarak bulunmuştur. Hematüri ÜSİ'lerde saptanabilir, akut sistitlerde sıklıkla görülür, fakat tanı koydurucu değildir. İnfektif olmayan böbrek hastalıklarında daha sık görülür, üriner sistemde taş veya malignite gibi değişik durumlardan da kaynaklanıyor olabilir (5).

Nitrit testi birçok üropatojen tarafından nitrattan oluşturulan nitritin idrarda saptanmasına dayanır. Nitrat redüktaz enzimi nitratı nitrite indirger ve koliformlarda bulunur. Fakat *S. saprophyticus* ve enterokoklarda bulunmaz. Bu test en iyi sabah idrarında sonuç verir (14). Romero ve ark.'nın (4) çalışmaları ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda nitrit testinin özgülüğü yüksek olmasına rağmen duyarlılığı %35,6 olarak saptanmıştır. Romero ve ark. ayrıca lökosit esteraz testi ile birlikte duyarlılığın %70-100'e kadar yükseldiğini, seçicilikte de sadece çok az düşme olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte bazı gıdaların nitrat/nitrit içerdiği ve ÜSİ olmasa da pozitif sonuç verebileceği akılda bulundurulmalıdır (5).

Beer ve ark. (15) piyürinin strip ile saptanmasının duyarlı (%72-97) olduğunu ve mikroskopiden daha doğru olabileceğini, çünkü enzim aktivitesinin lökositler parçalandığında da devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada strip ile lökosit varlığının ortaya konmasının duyarlılığı (%64,4) Beer ve ark.'larının bildirdiği değerlerden daha düşük bulunmakla birlikte seçiciliği yüksek olarak bulunmuştur. Yanlış negatif sonuçlar ve azalan reaksiyonlar askorbik asit, borik asit, doksisisiklin, sefalekssin, gentamisin, nitrofurantoin, glikozüri, ürobilinojen varlığı veya yüksek protein düzeylerinde görülebilirken yanlış pozitif sonuçlar ise

klavulanik asit, imipenem veya kontamine örneklerde görülebilir.

Semptomatik bakteriüri hastaların %96'sında, gizli bakteriüri hastaların ise sadece %10'nunda idrarla saatte 4×10^5 lökosit atılımı olur (16). Santrifüj edilmemiş idrarda 10/ml'den fazla lökosit olması bulgularla birlikte saptanabilir. Semptomatik infeksiyonda bu sayı daha fazla olabilir. Bununla birlikte piyürinin sadece inflamasyonu gösterdiği ve her zaman infeksiyon anlamına gelmediği akılda tutulmalıdır (16). Prostatit, üriner sistemde neoplazi, taş, kateterizasyon, böbrek tüberkülozu, çocuklarda ateş, antimikrobiyal kemoterapi steril piyüriye sebep olabilir. Bununla birlikte piyüri olmaması infeksiyonu ekarte ettirmez çünkü hastanın nötropenisi olabilir ve infeksiyona yeterli cevabı veremeyebilir (13). Piyüri inflamasyonun karakteristik özelliğidir ve kolaylıkla pozitif lökosit esteraz testi ile saptanabilir. Mikroskopi ile yanlış negatif sonuçlar strip ile ortaya çıkan yanlış pozitif sonuçlardan çok daha sıktır (13). Lökositürinin olması her zaman bakteriüri ile paralel değildir. Lökositler kadın genital sistemi gibi üriner sistem dışındaki bölgelerin inflamasyonundan kaynaklanabilir. Ayrıca spontan olarak veya tedavi sonrası bakteriüri bittiğinde lökositüri devam edebilir. (13)

Bu çalışmada Gram boyama sonrası idrarın incelenmesi ile lökosit ve bakteri görülmesinin, idrarın santrifüj edilerek sedimentinin incelenmesinde lökosit görülmesinin, strip ile eritrosit, lökosit, nitrit saptanmasının negatif prediktif değerleri yüksek olarak bulunmuştur. Strip ile nitrit varlığının tespit edilmesinin pozitif prediktif değeri de diğer testlere göre yüksek olarak saptanmıştır. Böylece bu testlerin pozitif test sonucu olanlarda ÜSİ oranını ve negatif test sonucu olanlarda ÜSİ olmayanların oranını doğru olarak tespit edebildiklerini göstermektedir.

Santrifüj edilmemiş ve boyanmamış idrarın mikroskopta incelenmesi ile mililitrede 10^4 cfu'den fazla miktarda bakteri saptanabilir. İdrar santrifüj edilir ve boyanırsa duyarlılık artar (5). Bu bilgi-

ler bu çalışmadaki ROC eğrisi ile de doğrulanmıştır. ROC eğrisinde eğrilerin birbirine olan durumları, testlerin nispi doğruluklarını gösterir, diğerine göre daha solda ve yukarıda yer alan bir eğri, daha yüksek doğruluğu (klinik yeterlilik) ifade eder (17). Bu çalışmadaki ROC eğrisine göre; Gram boyama ile idrarın incelenmesinde bakteri ve lökosit görülmesi ÜSİ tanısında bütün testlerden daha doğru bulunmuştur. Sedimentte lökosit görülmesi ve stripde nitrit varlığının saptanması diğer ikisinden sonra ÜSİ tanısında doğruluğu gösteren testlerdir.

Sonuç olarak ÜSİ düşünülen hastalarda idrarda strip ile lökosit ve nitrit varlığının saptanması, ayrıca santrifüj edilmiş idrarda direkt mikroskopi ile lökosit saptanması ÜSİ tanısını destekler. Bununla birlikte idrarın Gram yöntemiyle boyanarak lökosit ve bakteri varlığının saptanması 24 saat sonra değerlendirilecek olan idrar kültüründeki üreme hakkında bilgi verecektir. ÜSİ tanısında idrar kültürünün altın standart olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. *Am Fam Physician* 2005;15;72:2483.
2. Nazareth I, King M. Decision making by general practitioners in diagnosis and management of lower urinary tract symptoms in women. *BMJ* 1993;306:1103.
3. Patterson TF, Andriole VT. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. Update in the managed health care era. *Inf Dis Clin N Am* 1997;11:593.
4. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989;73:576.
5. Graham JC, Galloway A. The laboratory diagnosis of urinary tract infection. *J Clin Pathol* 2001; 54:911.
6. Deville WL, Yzermans JC, van Duijn N, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004; 2:4.
7. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.(Eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Newyork: Churchill Livingstone 2000;773.
8. Özsüt H, Çalangu S. İdrar Yolu İnfeksiyonları. In: Wilke Topçu A. (ed): *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul Nobel Tıp

Kitabevleri 1996; 921.

9. Gonzales R. Urinary tract infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin A, Vaughan VC (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Co. Philadelphia 1996;1528.
10. Akçay T, Taşkın N, Akçay A, Keleş E, Kıyak A, Aldemir H, Arslan M, Yüksel A. Üriner sistem infeksiyonlarına tanısal yaklaşım. *İstanbul Tıp Fak Derg* 2004; 1:27.
11. Bari YMH, Shah SV. Approach to the patient with renal disease. In: Andreoli TE, (ed): *Essentials of Medicine*, 5th ed. Philadelphia:WB Saunders, 2001;232.
12. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (Eds): *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6. Baskı. Philadelphia, 2006; 67.
13. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Physician* 1999;59:1225.
14. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, et al. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. *JAMA* 1989;262:1215.
15. Beer JH, Vogt A, Neftel K, et al. False positive results for leucocytes in urine dipstick test with common antibiotics. *BMJ* 1996;313:25.
16. Franz M, Hörl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 2746-53.
17. Güner G. Tanısal yeterlilik testleri. In: Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ (eds). *Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi*. Mart Matbaacılık 2002;106.