

การดูแลรักษาปัญหาถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด

วสันต์ เศรษฐวงศ์*

สุพจน์ รัชชานนท์*

Sethavongse W, Ratchanont S. Management of hematuria. Chula Med J 1999 May; 43(5): 327-45

Hematuria is a common clinical presentation. Many diseases, both benign or malignant causes, can present it. This often result in the performance of a large number of laboratory studies. So it is important for physician to discover the underlying diseases. While at same time avoiding unnecessary laboratory studies.

Because there are many different aspects between management of hematuria in adult, children and trauma, this article is provide an approach to the evaluation of hematuria in adult specially. The management in children and trauma are showed by algorithms only.

Key words : Management, Hematuria, Adult, Children, Trauma.

Reprint request : Sethavongse W, Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. February 10, 1999.

อาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด (Hematuria) เป็นอาการที่พบได้บ่อย สาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดอาจเกิดจากพยาธิสภาพตั้งแต่บริเวณไต, ท่อไต, กระเพาะปัสสาวะ ไปจนถึงท่อปัสสาวะ พยาธิสภาพมีทั้งที่เป็นมะเร็ง (Malignant causes) และไม่เป็นมะเร็ง (Benign causes) จึงเป็นสิ่งสำคัญที่แพทย์จะต้องค้นหาสาเหตุให้พบโดยเร็วโดยอาศัยลักษณะทางคลินิก และการสืบค้นแต่ไม่ควรใช้เทคนิคการสืบค้นที่เกินความจำเป็น และให้การรักษาตามแต่ชนิดของโรคหรือพยาธิสภาพ เนื่องจากการดูแลรักษาปัญหาถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดมีความแตกต่างกันใน ผู้ใหญ่ เด็ก และกรณีอุบัติเหตุ ในที่นี้จะขอกล่าวถึงการดูแลรักษาในผู้ใหญ่เป็นหลัก ส่วนการดูแลรักษาในเด็ก และในกรณีอุบัติเหตุจะใช้วิธีสรุปเป็นแนวทางมาแสดงในที่นี้

Management of hematuria in adult

1. คำจำกัดความ⁽¹⁻⁴⁾

โดยปกติไตมีการขับเม็ดเลือดแดงออกโดยเฉลี่ยวันละประมาณ 1000 cell/ml ของปัสสาวะ ปัจจุบันยังไม่มี คำจำกัดความมาตรฐานของระดับที่ผิดปกติของจำนวนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ เนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปของค่า normal upper limit ของจำนวนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ⁽⁵⁾ และไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะกับโรคระบบทางเดินปัสสาวะ จากการศึกษาของ Mariani et al 1989 พบว่า ถ้าเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ < 3 cell/HPF จะไม่พบโรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (Life-threatening diseases) เลย⁽⁶⁾ ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับกันว่า ถ้าเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ > 3 cell/HPF หรือ > 5000-8000 cell/ml ถือเป็นอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด

1.1 Macroscopic Hematuria or Gross Hematuria (GH)

หมายถึง อาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดที่สังเกตเห็นได้โดยตาเปล่า ซึ่งจะต้องมีจำนวนเม็ดเลือดแดง ในปัสสาวะ $\geq 5 \times 10^6$ cell/ml หรือเท่ากับเลือด 1 ml ละลาย

ในปัสสาวะ 1 L⁽⁷⁾ Gross hematuria มักจะแสดงถึงโรคอันตรายในระบบทางเดินปัสสาวะแต่ปัสสาวะที่มีสีแดงนั้นไม่จำเป็นต้องเกิดจากอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดเสมอไป เนื่องจากมีสาเหตุอื่นที่ทำให้ปัสสาวะมีสีแดงได้ เช่น Hemoglobinuria, Myoglobinuria, อาหารหรือยาบางชนิดซึ่งต้องจำแนกเสมอ

1.2 Microscopic hematuria (MH)

หมายถึงอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดที่ตรวจพบโดยกล้องจุลทรรศน์เท่านั้น แต่ไม่สามารถสังเกตเห็นได้ด้วยตาเปล่า ปัจจุบันพบว่า 39-90% ของผู้ป่วยที่ตรวจพบ Microscopic hematuria โดยการตรวจกรองเบื้องต้น (Screening test) ไม่ได้รับการตรวจรักษาต่อไปเพื่อหาสาเหตุ⁽⁸⁾ เนื่องจากไม่ได้รับความสนใจจากแพทย์และผู้ป่วยเองโดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงอะไร (Asymptomatic microscopic hematuria) แต่ในความเป็นจริง Microscopic hematuria มีโอกาสพบ มะเร็งในระบบทางเดินปัสสาวะเท่า ๆ กับ Gross Hematuria เช่นกัน

ปัจจุบัน Asymptomatic microscopic hematuria นั้นยังมีข้อสงสัยต่าง ๆ ในเรื่องคำจำกัดความ และขั้นตอนการวินิจฉัยที่แน่นอนซึ่งต้องการศึกษาเพิ่มเติม

1.3 Transient microscopic hematuria

หมายถึง พบ Microscopic Hematuria เพียง 1 ครั้งและตรวจไม่พบอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดจากการตรวจครั้งต่อไป มักเกิดจากการป้อนปัสสาวะด้วยประจำเดือนหรือสาเหตุที่ไม่ร้ายแรง เช่น การติดเชื้อไวรัสบางชนิด, การออกกำลังกายที่รุนแรง, อุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง หรือ แพ้อาหารหรือเกสรดอกไม้ จึงไม่จำเป็นต้องได้รับการตรวจสืบค้นหาสาเหตุในระบบทางเดินปัสสาวะ (Full Urologic Evaluation)⁽⁸⁾

1.4 Persistent microscopic hematuria & Intermittent microscopic hematuria

ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนในจำนวนครั้งและระยะเวลาที่พบของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดในลักษณะซึ่งชี้บ่งทำการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุ แต่อย่างใดก็ตาม กลุ่มอาการทั้ง 2 อย่างนี้ควรได้รับการตรวจสืบค้นหาสาเหตุใน

ระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง (High Risk Group)⁽⁸⁾ (ดูข้อ 6.5)

2. ความชุกและอุบัติการณ์

ความชุกของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดพบประมาณ 13% ของประชากรทั่วไป แตกต่างกันตามแต่ ละวัยและเพศ พบมากที่สุดระหว่างอายุ 50-70 ปี และพบ ในเพศหญิง (8 %) มากกว่าเพศชาย (4%)⁽⁶⁾ แต่โอกาสที่ พบโรคของระบบทางเดินปัสสาวะที่สำคัญ (Significant urologic Disease) เพียง 2.3% ของประชากรทั่วไป หรือ ประมาณ 20%-30% ของผู้ที่มีอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด เท่านั้น โดยเพศชายพบโรคของระบบทางเดินปัสสาวะที่ สำคัญ (33%) มากกว่าเพศหญิง (18.1%)⁽²⁾

3. พยาธิกำเนิด⁽⁴⁾

ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของอาการถ่าย ปัสสาวะเป็นเลือดมากนัก เชื่อว่าอาจเกิดจาก

1. Disruption of the Endothelial & Epithelial Barrier

eg: Trauma, Tumor, Renal calculi, Vascular compromise, Tubular toxin, Inflammation

2. Structural gap in the glomerular basement membrane

eg: Glomerulonephritis

3. Unknown pathogenesis

eg: Exercise, Fever & Dehydration

4. สาเหตุ^(7,8,10-12)

4.1 Nephrologic Causes

Renal - glomerular

Primary glomerulopathies

- Benign familial hematuria
- Hereditary nephritis (Alport's syndrome)
- IgA nephropathy (Berger's disease)
- Membranoproliferative glomerulonephritis
- Focal glomerulonephritis (Idiopathic)
- Miscellaneous

Secondary glomerulopathies

- Postinfectious (most commonly poststreptococcal)
- Rapidly progressive glomerulonephritis
- Lupus nephritis

Renal - nonglomerular

- Arteriovenous malformation (AVM)
- Interstitial nephritis (drug allergy)
- Papillary necrosis
- Renal arterial infarction
- Renal vein thrombosis
- Pyelonephritis
- Strenuous exercise

4.2 Urologic causes

Non-traumatic

- Congenital เช่น Vesicoureteric reflux, Ureterocele
- Inflammation and Infection เช่น TB, Prostatitis, Urethritis, Meatal ulcer, Condyloma accuminatum
- Foreign bodies เช่น Calculi, Obstructive uropathy จาก Calculi
- Tumor เช่น ทั้ง Benign และ Malignant tumor ของ Kidney, Bladder และ Prostate gland เป็นต้น

Trauma

4.3 Miscellaneous causes

- Coagulopathies (hereditary, acquired)
- Platelete deficiency
- Hemoglobinopathies (sickle cell anemia)
- Contamination
 - Vaginal
 - Factitious
- Anticoagulant treatment

5. วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันมีเลือดในปัสสาวะ

5.1. การตรวจเชิงคุณภาพ (Qualitative test)

5.1.1 สีของปัสสาวะ^(10,13)

ถ้าปริมาณเลือดในปัสสาวะมากเพียงพอ จะทำให้สีของปัสสาวะเปลี่ยนไป สีที่พบบ่อยคือ สีชมพู, สีแดง, สีชา, สีน้ำตาล หรือสีดำ นอกจากอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด แล้วยังมีสาเหตุอื่นที่ทำให้สีของปัสสาวะเปลี่ยนไป (Pseudohematuria)⁽¹³⁾ การแยกอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดจาก Pseudohematuria สามารถทำได้ง่ายโดย Dipstick test & การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Microscopic examination)

มีความไว (Sensitivity) 100%, ความจำเพาะ (Specificity) 99% ใน Non-trauma Case^(14,15) แต่มีความไวและความจำเพาะลดลงเหลือ 77% และ 69% ใน Trauma Case⁽¹⁶⁾ Dipstick Test สามารถตรวจพบเม็ดเลือดแดงใน Hypotonic urine ได้ไวกว่า Hypertonic urine และมีความไวต่อ free Hemoglobin มากกว่า Intact RBC โดยสามารถตรวจพบ Free Hemoglobin มีระดับต่ำเพียง 0.05-0.3 mg/100 ml ของปัสสาวะ ซึ่งสัมพันธ์กับ 1) Intact RBC 25-50 cell/ml 2) 2-8 RBC/mm³ in uncentrifuged urine 3) 2-5 RBC/HPF(High power field) on fresh centrifuged urine 4) RBC Excretion rate =10,000 cell/hr 5) 10 lysed RBC/ml of Urine⁽⁷⁾

	Pink, Red, Tea-color	Brown, Black
Disease state	<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobinuria - Myoglobinuria - Serratia marescan infection 	<ul style="list-style-type: none"> - A lcaptonuria - Urobilinogen - Methemoglobinuria - Tyrosinosis
Ingestion		
food	<ul style="list-style-type: none"> - Beets - Berries 	<ul style="list-style-type: none"> - Rhubarb - Fava bean
Drug	<ul style="list-style-type: none"> - Phenothiazine - Phenytoin - Quinine - Rifampicin - Sulfasalazine 	<ul style="list-style-type: none"> - Metronidazole - Nitrofurantoin - Aldomet - Choroquin + primaquine
Poisoning	<ul style="list-style-type: none"> - Mercury & lead 	

5.1.2 Dipstick test

เป็นวิธีตรวจเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะที่มีความไวมากที่สุดและสะดวก โดยอาศัย Peroxidase-like Activity ของ Hemoglobin ในเม็ดเลือดแดง เร่งปฏิกิริยาระหว่าง H₂O₂ กับ Chromogen (Tetramethyl Benzidine) ทำให้เกิดสีของ Chromogen ซึ่งสามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า

Dipstick Test มี ผลลบเทียม (False Negative) ประมาณ 1-8% พบในกรณี ความเข้มข้นของ Vit C ในปัสสาวะ > 10 mg/ml, pH ของปัสสาวะ < 5.1 หรือ อาหารที่มีวิตามินสูง ส่วนผลบวกเทียม (False Positive) นั้นพบในกรณี Dehydration, Myoglobinuria, Bacterial Peroxidase, ในปัสสาวะและปนเปื้อน Chlorine และ Betadine⁽⁴⁾

ผล Positive ของ Dipstick Test แบ่งเป็น 2 รูปแบบคือ⁽¹⁰⁾

1. Field คือพบสีของ Chromogen กระจายเต็มแผ่น dipstick พบในกรณี Hemoglobinuria or Myoglobinuria

2. Spot คือพบสีของ Chromogen กระจายเป็นจุด ๆ บนแผ่น dipstick พบใน Hematuria เกิดจาก Hemoglobin ที่อยู่ร่วมกันในเม็ดเลือดแดงแต่ถ้ามีเม็ดเลือดแดง > 250 cell/ml จุดเหล่านั้นอาจรวมกัน (Coalesce)

เนื่องจาก Dipstick Test อาจให้ผลบวกในทั้ง Hematuria, Hemoglobinuria & Myoglobinuria ดังนั้นการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์จึงจำเป็นเพื่อแยก อาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ซึ่งจะตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ในขณะที่ 2 กรณีหลังตรวจไม่พบ

5.1.3 Microscopic Examination

เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยว่ามีเลือดในปัสสาวะ เนื่องจาก

1. สามารถตรวจ red blood cell ในปัสสาวะโดยตรง
2. ตรวจพบ Urine Sediment อื่นที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัย

สาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด

ปัจจุบันสามารถตรวจปัสสาวะด้วยทั้ง Conventional Microscopy หรือ Phase-contrast Microscopy ที่ให้รายละเอียดของ Urine Sediment ต่าง ๆ ได้มากกว่า ถ้าพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ≥ 3 RBC/HPF ถือว่าเป็นอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ถ้าไม่พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ แต่ Dipstick Test ให้ผลบวกแสดงว่าอาจเกิดจาก Hemoglobinuria หรือ Myoglobinuria

ถึงแม้ว่า Microscopic Examination มีประสิทธิภาพและสะดวกในการวินิจฉัย แต่มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้ได้ผลไม่ถูกต้องตามความเป็นจริงคือ⁽¹³⁾

1. เทคนิคการเก็บปัสสาวะที่ไม่ดี
2. การเก็บรักษาตัวอย่างปัสสาวะที่ไม่ถูกวิธี
3. กระบวนการทางห้องปฏิบัติการที่ไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน

4. กิจกรรมของผู้ป่วยก่อนตรวจปัสสาวะ ดังนั้นเพื่อให้ได้ตัวอย่างปัสสาวะที่ดีควร⁽⁴⁾

1. เก็บ Mid-stream First Morning Voiding urine
2. หลีกเลี่ยงการใส่สายสวนเพื่อไม่ให้เกิด Trauma ต่อระบบทางเดินปัสสาวะ
3. หลีกเลี่ยงกิจกรรมที่รุนแรงประมาณ 2-3 วัน ก่อนเก็บปัสสาวะ
4. ควรตรวจตัวอย่างปัสสาวะภายใน 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง
5. ถ้าตรวจไม่ทันควรเก็บไว้ในตู้เย็นที่ 5°C
6. เทคนิคเตรียมตัวอย่างปัสสาวะ

6.1 ใช้ปัสสาวะ 15 ml บั่นด้วยความเร็ว 1500 รอบ/นาที นาน 5 นาทีเทน้ำทิ้งจนเหลือ 1 ml แล้วคนตะกอนที่ก้นหลอดให้เข้ากัน นำไปหยดบนสไลด์ปิดด้วย Cover slip จึงนำไปตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

6.2 นำปัสสาวะที่เก็บได้ไปตรวจใน Counting chamber โดยไม่ต้องปั่น

5.2. การตรวจเชิงปริมาณ (Quantitative Test)

เป็นวิธีที่นับจำนวนเม็ดเลือดแดงที่แน่นอนในปัสสาวะ ครั้งแรกนำมาใช้โดย Addis (1926) (addis count) โดยมีข้อกำหนดของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดคือ เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ $\geq 60,000$ Cell/hr⁽¹⁷⁾ แต่เป็นวิธีที่ยุงยาก จึงใช้ในการวิจัยเท่านั้น

6. การประเมินอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด

เนื่องจากอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดเป็นเพียงอาการที่แสดงถึงโรคที่อยู่ในระบบทางเดินปัสสาวะ ดังนั้นการประเมินหาสาเหตุจึงเป็นสิ่งสำคัญ ประกอบด้วย

- 6.1 History
- 6.2 Physical examination
- 6.3 Urinalysis
- 6.4 Additional laboratory evaluation
- 6.5 Urologic work up

6.1 ประวัติ (History)

ประวัติของผู้ป่วยนั้นมีส่วนสำคัญในการบ่งชี้สาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดได้ เช่น

6.1.1. อายุและเพศ (Age & Sex)

ทั้งอายุและเพศเป็นปัจจัยสำคัญที่บ่งชี้ต้นเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด จากการศึกษาร่วมของ Froom & Colleagues พบว่าอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดในผู้หญิงที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี มีโอกาสที่จะเกิดจากมะเร็งของระบบทางเดินปัสสาวะได้น้อยมาก ซึ่งตรงข้ามกับอาการปัสสาวะเป็นเลือดในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี มักพบว่ามีสาเหตุมาจาก Urothelial & Prostate Cancer⁽¹⁸⁾

6.1.2. อาชีพ (Occupation Exposure)

จากการศึกษาพบว่าอาชีพที่ต้องสัมผัสกับ Industrial dyes, Bezenes, Aromatic amine เป็นประจำ จะมีโอกาสเป็น urothelial cancer สูงกว่าประชากรทั่วไป

6.1.3 ช่วงเวลาที่ถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด (Timeing of hematuria)

ช่วงเวลาที่พบอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดระหว่างปัสสาวะช่วยบ่งบอกตำแหน่งของโรคได้

- Initial hematuria ซึ่งบ่งว่ารอยโรคน่าจะอยู่ที่ Anterior urethra
- Terminal hematuria ซึ่งบ่งว่ารอยโรคน่าจะอยู่ที่ Prostatic Urethra และ/หรือ Bladder Neck
- Total hematuria ซึ่งบ่งว่ารอยโรคน่าจะอยู่ที่ Bladder, Ureter และ Kidney

6.1.4 อาการร่วมอื่นๆ (Associated symptom)^(7,15)

1. อาการร่วมของระบบทางเดินปัสสาวะ (KUB symptom)

Symptom	Clinical implication
Dysuria, Frequency	Infection, Prostate hypertrophy
Colic loin pain	Stone, Loin pain hematuria, Hydronephrosis
Gross painless	Bladder cancer
Perineal pain in man	Prostatitis

2. อาการร่วมของระบบอื่นๆ (Systemic symptom)

Symptom	Clinical implication
Fever	Infection, Cancer, Vasculitis
Joint pain	Vasculitis
Purpura	Henoch-Schonlein, Crypoglobulinemia
Hearing loss	Alport's syndrome
Weight loss	Cancer, TB, Vasculitis
Previous History of upper respiratory tract infection	Post-streptococcal glomerulonephritis, IgA nephropathy
Hemoptysis & Acute renal failure	Good-pasture syndrome

6.1.5 ยาที่รับประทาน (Medication)

ยาหลายชนิดมีผลข้างเคียงทำให้เกิดอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดได้ ดังนั้นการซักประวัติรับประทานยาจึงมีส่วนสำคัญในการวินิจฉัยหาสาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ตัวอย่างของยาที่ทำให้เกิดอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ดังในตาราง

Drug	Condition induced
Aspirin-phenacetin	Papillary necrosis, Urothelial cancer, Analgesic nephropathy
Penicillin, cephalosporin	Allergic interstitial nephritis
Phenytoin	Allergic interstitial nephritis
Cyclophosphamide	Chemical hemorrhagic cytitis, Urothelial Cancer
Oral contraceptive	Loin pain hematuria
*Anticoagulant	? Spontaneous urinary tract bleeding
	Occult urinary tract lesion

*Anticoagulant⁽¹⁹⁾ เคยเป็นสาเหตุสำคัญของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดในผู้ป่วยที่รับประทานยา Anticoagulant (20-40%) แต่หลังจาก ค.ศ. 1987 มีการใช้ขนาดยา Anticoagulant ที่ลดลง พบว่าอุบัติการณ์ของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดในผู้ป่วยที่รับประทานยา Anticoagulant ลดลงอย่างมากจนใกล้เคียงกับประชากรทั่วไป จึงเป็นที่สงสัยว่า Anticoagulant ขนาดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเป็นสาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดหรือไม่ จากการศึกษาของ Talley et al 1994 พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา Anticoagulant มีความชุกของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด 3.2% และอุบัติการณ์ 0.03% patient/month ซึ่งมีได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา Anticoagulant (Control gr) ที่มีความชุก 4.8% และอุบัติการณ์ 0.05% แสดงว่า Anticoagulant ไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ส่วนผู้ป่วยที่ทานยา Anticoagulant เองก็ไม่พบว่าระดับ Coagulogram level ที่สูงขึ้นมีผลต่อการเพิ่มอุบัติการณ์ของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดแต่กลับพบว่าผู้ป่วยที่ทานยา Anticoagulants และมีอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด มี Significant urinary tract disease ได้ถึง 81% ดังนั้นผู้ป่วยที่ทานยา Anticoagulants ที่มาด้วยอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดต้องได้รับการตรวจสืบค้นหาสาเหตุอย่างละเอียดครบถ้วนก่อนที่จะสรุปว่ามาจากยา Anticoagulants นั้น

6.1.6 ประวัติการดื่มสุรา และสูบบุหรี่ (Alcohol and tobacco)

ผู้ป่วยที่ดื่มสุรา และสูบบุหรี่เป็นประจำ ทำให้โอกาสเกิดมะเร็งของเยื่อหุ้มผิวในระบบทางเดินปัสสาวะ (Urothelial cancer) มากขึ้น

6.1.7 ประวัติครอบครัว (Family history)

Disease or FH	Clinical implication
Renal disease	Polycystic kidney, Medullary spongy disease
Deafness	Alport's syndrome
Bleeding disorder	Hemophillia, Sickle cell Disease

6.1.8 กิจกรรมของผู้ป่วย (Recent physical activity)

การออกกำลังกายที่รุนแรงอาจทำให้เกิดอาการปัสสาวะเป็นเลือดได้จาก Exercise induced hematuria หรือ IgA nephropathy

6.1.9 ประจำเดือน (Menstruation)

ทำให้เกิด Pseudo-hematuria จากการปนเปื้อน

6.2 การตรวจร่างกาย (Physical examination)

Finding	Clinical implication
High blood pressure	Renal glomerular disease
Fever	Infection, Inflammatory disease
Ecchymosis & petechia	Coagulopathy
CVA tenderness	Pyelonephritis
Abdominal mass	Renal cell cancer, Polycystic kidney
Enlarged prostate	BPH, Prostate cancer
Boggy prostate	Prostatitis
Heart murmur	Infective endocarditis
Atrial fibrillation	Renal embolic & infarction

6.3 การตรวจปัสสาวะ (Urinalysis)

6.3.1 ลักษณะของปัสสาวะ

สีและลักษณะของปัสสาวะอาจบอกสาเหตุของโรคได้บ้าง เช่น พบปัสสาวะขุ่นและมีสีน้ำตาลแสดงถึง Nephrologic disease ถ้าพบปัสสาวะสีแดง หรือพบก้อนเลือดในปัสสาวะแสดงถึง Urologic disease แต่ความจำเพาะ & ความไวของวิธีนี้ต่ำมาก

6.3.2 Three glass test ⁽⁷⁾

ไม่ได้ทำเป็นประจำ ใช้แยก Initial, Terminal หรือ Total hematuria ไม่มีการศึกษาถึงความไว & ความจำเพาะที่แน่นอน

6.3.3 Dipstick test

ถ้าพบ proteinuria $\geq 2+$ ร่วมด้วย คิดถึง Nephrologic causes ถ้า $< 2+$ อาจจะมาจาก Urologic causes หรือ Nephrologic causes ก็ได้

6.3.4 Microscopic examination

เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยตำแหน่งและสาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดเพราะ

1. ถ้าพบร่วมกับ sediment อื่น ช่วยวินิจฉัยสาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดได้มาก เช่น

- Pyuria : \Rightarrow Infection, Stone หรือ Cancer
- Bacteria (> 1 ตัว/HPF) \Rightarrow Infection
- Crystal : \Rightarrow Urolithiasis
- Gram stain eosinophil \Rightarrow Allergic interstitial nephritis
- Malignant cell \Rightarrow Renal & Bladder cancer

2. บอกตำแหน่งของเลือดออกโดยอาศัย

2.1 RBC cast \Rightarrow รอยโรคน่าจะอยู่ที่ Glomerular มีความไว 25% - 50%, ความจำเพาะ 96%

2.2 Dysmorphic red blood cell ⁽¹⁵⁾

นำมาใช้ครั้งแรกโดย Fairley and Birch ใน 1982 เมื่อตรวจปัสสาวะด้วย Phase-contrast microscope ถ้าพบ Dysmorphic cell แสดงถึง Glomerular disease มีความไว 95% และ ความจำเพาะ 100% ส่วน Non-glomerular disease นั้นจะพบ Isomorphic cell และจากการศึกษาต่อมาพบว่า Dysmorphic cell มีความไว 92%-96% ความจำเพาะ 90 - 94% สามารถตรวจพบได้โดยทั้ง Phase contrast และ Conventional microscopy หรือย้อม Wright stain ถึงแม้ว่าการตรวจ Dysmorphic cell เป็นวิธีที่มีประโยชน์มาก แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความที่แน่นอนของ Dysmorphic cell และปริมาณของ dysmorphic cell ที่ใช้เป็นข้อกำหนดในการแยกแยะระหว่าง Glomerular กับ Non-glomerular disease จึงทำให้เกิด Observer & Interlaboratory Error สูงมาก Dysmorphic RBC พบผลบวกเทียมใน Calcali, UTI และ Reflux nephropathy พบผลลบเทียมใน Early Glomerulone-

phritis และ glomerulonephritis ที่พบร่วมกับ Gross hematuria, Renal insufficiency และ Force diuresis

2.3 G-1 cell ^(20,21)

จากข้อเสียของ Dysmorphic cell จึงได้พยายามค้นหา Cell ที่มีรูปร่างค่อนข้างแน่นอน G-1 cell เป็นรูปแบบหนึ่งของ Dysmorphic cell มีลักษณะเฉพาะคือ Doughnut-shape (Deep concave formation) with one or more bleb สามารถตรวจพบโดย Phase contrast และ Conventional microscope ถ้าพบ G-1 cell มากกว่า 5% ของ เม็ดเลือดแดงทั้งหมดแสดงว่าเป็น Glomerular disease มีความไวระหว่าง 73-100% ความจำเพาะ 100%

2.4 Others ⁽¹⁵⁾

Erythrophagocyte \Rightarrow Parenchymal disease
Deep transitional cell, Microscopic clot \Rightarrow Urologic disease

6.3.5 Immunocytochemical stain ⁽²²⁾

ปัจจุบันสามารถตรวจหา Antibody ต่อ Tamm-Horsfal protein ที่เคลือบบนเม็ดเลือดแดงที่มีแหล่งกำหนดเหนือต่อ loop of henle โดยวิธี Immunocytochemical stain เช่น Immunofluorescence และ Immunoperoxidase ถ้าได้ผลบวกแสดงว่า อาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดนั้นน่าจะเกิดจาก Glomerular diseases

Immunofluorescence มีความไว 87.3% ความจำเพาะ 87.1% Immunoperoxidase มีความไว 89.8% และความจำเพาะ 87.6% ข้อดีของ Immunocytochemical stain นั้นคือมีความไว & ความจำเพาะที่สูง และไม่มี Observer Error แต่เป็นวิธีที่ยุ่งยากและมีราคาแพง จึงยังไม่เป็นที่แพร่หลาย

6.3.6 Automate RBC analyser ^(23,24)

Sichiri et al (1986) สามารถแยก Glomerular หรือ Non-glomerular hematuria โดยอาศัย Mean Corpuscular Volume (MCV) ของเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โดยใช้ Coulter counter analyser

Lettgen et al (1994) พบว่าถ้า MCV < 50 fl แสดงว่าเป็น Glomerular hematuria มีความไว 92%,

ความจำเพาะ 60%

Automate RBC analyser มีข้อดีคือ แปลผลเร็ว ไม่ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญ ไม่มี Observer error และไม่มีผลกระทบจาก centrifugation แต่มีข้อเสียคือ ไม่มีข้อกำหนดที่แน่ชัดของ MCV ที่ใช้แยกแยะระหว่าง Glomerular กับ Non-glomerular hematuria, Cellular และ Noncellular debris ทำให้ผลการตรวจผิดพลาด และพบ Mixed form ในผู้ป่วยบางกลุ่มโดยเฉพาะในกลุ่ม UTI ทำให้แปลผลไม่ได้

สรุป ⁽¹²⁾

Distinguishing glomerular from nonglomerular source of RBC

Test	Glomerular	Non-glomerular
History		
Familial Hx of Renal failure	+	-
Systemic disease	+	-
Nephrolithiasis	-	+
Trauma	-	+
Symptomatic voiding	-	+
Physical examination		
Systemic sign	+	-
Hypertension	++	+
Edema	+	-
Abdominal mass	-	+
Genital bruising	-	+
Urinalysis		
Dysmorphic cell	+	-
G-1 cell	≥ 5%	< 5%
Cast	+	-
Brown & tea color	++	+
Bright red	+	++
Clots	-	+
Crystal	-	+
Protein	+	-

6.4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบ

จากประวัติ ผลการตรวจร่างกายและ Urinalysis มักพอที่จะบอกได้ว่าอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดนั้นเกิดจากโรคทางอายุรกรรม (Nephrologic) หรือ โรคทางศัลยกรรม (Urologic) ดังนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบอื่น ๆ นั้นขึ้นอยู่กับโรคที่สงสัย

1. As determined by clue from the history and physical examination ⁽⁶⁾

Suspected disease	Laboratory evaluation
Glomerular disease	- 24 hr. urinary protein - ANA antibody to glomerular basement membrane, Serum Complement, Cryoglobulin
Bleeding diathesis	- ASO titer, HbsAg, VDRL, Anti-HIV - Blood culture
Urinary infection	- PT, PTT, BT
Stone	- Gram stain, C/S
TB	- IVP - Urine for AFB, CXR

2. Asymptomatic hematuria ⁽⁷⁾

ใน Asymptomatic hematuria อาจต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำนวนมากเพื่อหาสาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด จึงเป็นการสิ้นเปลืองถ้าต้องตรวจทุกอย่าง ดังนั้นจึงแบ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ออกเป็น First line, Second line & Optional เพื่อช่วยหาสาเหตุได้อย่างรวดเร็วและคุ้มค่า

- First line

ใช้ตรวจหาสาเหตุที่พบได้บ่อยของ อาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดประกอบด้วย

- CBC, Platelet count
- Blood chemistry : Bun, Cr, Electrolyte, Uric acid, Ca²⁺ & PO₄

- Urine gram stain, C/S
- 24 hr. urine collection for Protein & Cr.
- **Second line**

พิจารณาทำเมื่อไม่พบสิ่งผิดปกติจาก first line lab

- PT, PTT, Bleeding time
- Serology : ANA, complement levels, serum protein electrophoresis for Cryoglobulin

- **Optional**

พิจารณาร่วมกับ First หรือ Second line lab

ถ้าพบมีอาการบ่งชี้ทางคลินิก

- ASO titer
- VDRL, Anti-HIV, HBsAg
- Skin or throat culture
- CXR
- Urine-for AFB culture

6.5 Urologic workup

เพื่อค้นหาสาเหตุซึ่งเป็นโรคทางศัลยกรรมในระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือด ส่วนใหญ่เป็นวิธีที่ invasive และมีราคาแพงมากขึ้น

6.5.1 Criteria for full Urologic workup ⁽¹¹⁾

1. ≥ 3 RBC/HPF on at least two of 3 collected specimen

2. > 100 RBC/HPF in one specimen

3. Any episode of gross Hematuria

4. ≥ 3 RBC/HPF or one specimen with high

risk group for urothelial cancer

High risk gr. For urothelial cancer

- Age > 40
- Male
- Analgesic abuse (eg. Acetaminophen, Aspirin)
- Alcohol + Tobacco abuse
- Occupational exposure eg. Industrial dyes, benzene, aromatic amine
- Pelvic radiation
- Cyclophosphamide use

6.5.2 ขั้นตอนของ Urologic undergo

6.5.2.1. IVU

ใช้สำหรับแสดงระบบทางเดินปัสสาวะทั้งหมด ตั้งแต่ไตถึงกระเพาะปัสสาวะ โดยเฉพาะ Urothelial lesions และใช้ประเมิน Excretory function ของไตได้คร่าว ๆ

6.5.2.2. Retrograde pyelography

เป็น Invasive technique ที่ต้องการผู้เชี่ยวชาญ และเครื่องมือพิเศษ

Indication for Retrograde Pyelography

1. Unsatisfy IVU
2. Unsuitable or contraindicate for IVU

6.5.2.3. Voiding cystourethrography

ใช้ตรวจหาอาการปัสสาวะเป็นเลือดที่อาจเกิดจาก UTI โดยเฉพาะในเด็กซึ่งมีอุบัติการณ์ของ Vesicoureteric reflux สูง

6.5.2.4. Retrograde urethrography

เป็นวิธีที่ใช้ตรวจหาพยาธิสภาพของท่อปัสสาวะส่วนหน้าในเพศชายได้ดี

6.5.2.5. Ultrasonography

เป็น Noninvasive technique ที่ได้รับความนิยม สามารถตรวจ ไต กระเพาะปัสสาวะ ,ต่อมลูกหมาก, ลูกอัณฑะ และองคชาติได้ดีและราคาไม่แพง

U/S ดีกว่า IVU ในการตรวจหา Renal mass ซึ่งสามารถบอกขนาดและ Consistency ของก้อนได้ แต่ด้อยกว่า IVU ในการตรวจ Urothelial lesion

U/S ดีกว่า CT scan ในการตรวจ รอยโรคของต่อมลูกหมาก & ลูกอัณฑะ แต่ไม่สามารถตรวจ Retroperitoneal & Urethral lesions ได้ดีเท่า CT scan

Doppler U/S นั้นใช้ตรวจหาความผิดปกติของระบบหลอดเลือดได้เช่น AV fistula Pseudoaneurysm และ Renal artery & vein lesion

6.5.2.6. Computer tomography scan

ใช้ในการตรวจหาพยาธิสภาพในเนื้อไต เช่น Renal infection, Renal trauma, Calcali และ Neoplasm

CT scan ยังช่วย Staging ของ Urologic malignancy & Retroperitoneal tumor อื่น ๆ ด้วย

6.5.2.7. Angiography

Angiography ได้ลดบทบาทลงอย่างมากหลังปี 1980 เนื่องจาก Imaging technique อื่นที่ดีกว่าได้เกิดขึ้น ปัจจุบันส่วนใหญ่ใช้ในการประเมินระบบหลอดเลือดของไต และทำ Renal artery embolization เท่านั้น บางครั้งอาจจำเป็นต้องใช้เพื่อหา Renal abnormalities ที่ไม่สามารถตรวจพบโดยวิธีอื่น (เช่น U/S, CT scan และ MRI) ซึ่งพบประมาณ 5-10% ของ Renal lesion เช่น AVM

6.5.3 Endoscopy

Cystourethroscopy เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการตรวจพยาธิสภาพซึ่งก่อให้เกิดอาการปัสสาวะเป็นเลือดของกระเพาะปัสสาวะ ท่อปัสสาวะ และ ต่อมลูกหมาก ยังสามารถค้นหาสิ่งผิดปกติของท่อไต & Renal pelvis ได้ด้วย โดยทำ Retrograde Pyleogram ในกรณีที่ทำ IVU ไม่ได้หรือได้ผลเป็นที่ไม่พอใจ

ในกรณีผู้ป่วยกำลังมี Gross hematuria หรือ Active bleeding Cystourethroscopy อาจใช้เป็นวิธีการแรกเริ่มที่ช่วยค้นหาตำแหน่งของพยาธิสภาพที่เป็นสาเหตุ

6.5.4 Urinary cytology

เพื่อตรวจหา Urothelial cancer โดยเฉพาะ Transitional Ca ของกระเพาะปัสสาวะมีความไว 67% ความจำเพาะ 96% บางครั้งสามารถตรวจพบรอยโรคก่อน Cystoscopy โดยเฉพาะ Poorly Differentiated Ca ที่มีลักษณะ Sessile, Insitu

6.5.5 Renal biopsy

Paone และ Meyer ศึกษาในปี 1988 พบว่า Renal biopsy ไม่ได้เปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาในผู้ป่วยที่เป็น Asymptomatic hematuria เลย แต่เปลี่ยนแปลง Prognosis และ Treatment ผู้ป่วย 3 ราย ใน 15 รายที่มี Hematuria และ Proteinuria

ดังนั้น Renal biopsy ควรทำในผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดจากทางอายุรกรรมที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยที่แน่นอนโดยวิธีอื่น

7. การติดตามผู้ป่วย

จากการสืบค้นผู้ป่วยซึ่งมีอาการปัสสาวะเป็นเลือดพบว่าประมาณ 35% ของผู้ป่วยไม่พบความผิดปกติใดในการตรวจสืบค้นครั้งแรก แต่เมื่อจากติดตามผู้ป่วยไป 3 ปี พบว่า 1-3% ของผู้ป่วย Microscopic hematuria และ 18% ของผู้ป่วย Gross hematuria มี Urologic Causes ซึ่งสามารถสืบค้นได้ แต่หากติดตามผู้ป่วยนานกว่า 3 ปีแล้ว ยังไม่สามารถสืบค้นพบสาเหตุ เชื่อได้ว่าจะไม่พบโรคใด ๆ ในระบบทางเดินปัสสาวะ

ดังนั้นการติดตามผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดเป็นระยะ ๆ จึงเป็นสิ่งจำเป็น ควรติดตามผู้ป่วยทุก 6 เดือน นาน 3 ปี เป็นอย่างน้อย โดยทำ UA & Cytology ทุก 6 เดือน IVP และ Cystoscopy ทุก 1 ปี

8. โอกาสที่จะพบโรคทางศัลยกรรมในผู้ป่วยที่มีอาการปัสสาวะเป็นเลือด⁽¹²⁾

	Hematuria, No (%) of patient	
	Microscopic (n = 1689)	Gross (n = 1200)
Urologic cancer	86 (5.1)	270 (22.5)
Bladder	63 (4.0)	178 (15.0)
Renal	9 (0.5)	45 (3.6)
Prostate	8 (0.5)	29 (2.4)
Ureteral	3 (0.2)	10 (0.8)
Other significant lesion		
Nephrolithiasis	84 (5.0)	130 (11.0)
Renal disease	37 (2.2)	
Urinary tract infection	73 (4.3)	394 (33.0)
BPH	217 (13.0)	153 (13.0)
No source found	717 (43.0)	101 (8.4)

9. Cost-effectiveness⁽⁶⁾

Mariani et al 1989 ศึกษาผู้ป่วยที่มี อาการถ่าย ปัสสาวะเป็นเลือด จำนวน 1000 คน พบว่า ค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยและรักษาเนื้องอกในระบบทางเดินปัสสาวะระยะต้นน้อยกว่าเนื้องอกระยะสุดท้ายมาก ดังนั้น Hematuria Evaluation ในผู้ใหญ่มี Cost-effectiveness

10. Risk-benefit⁽⁶⁾

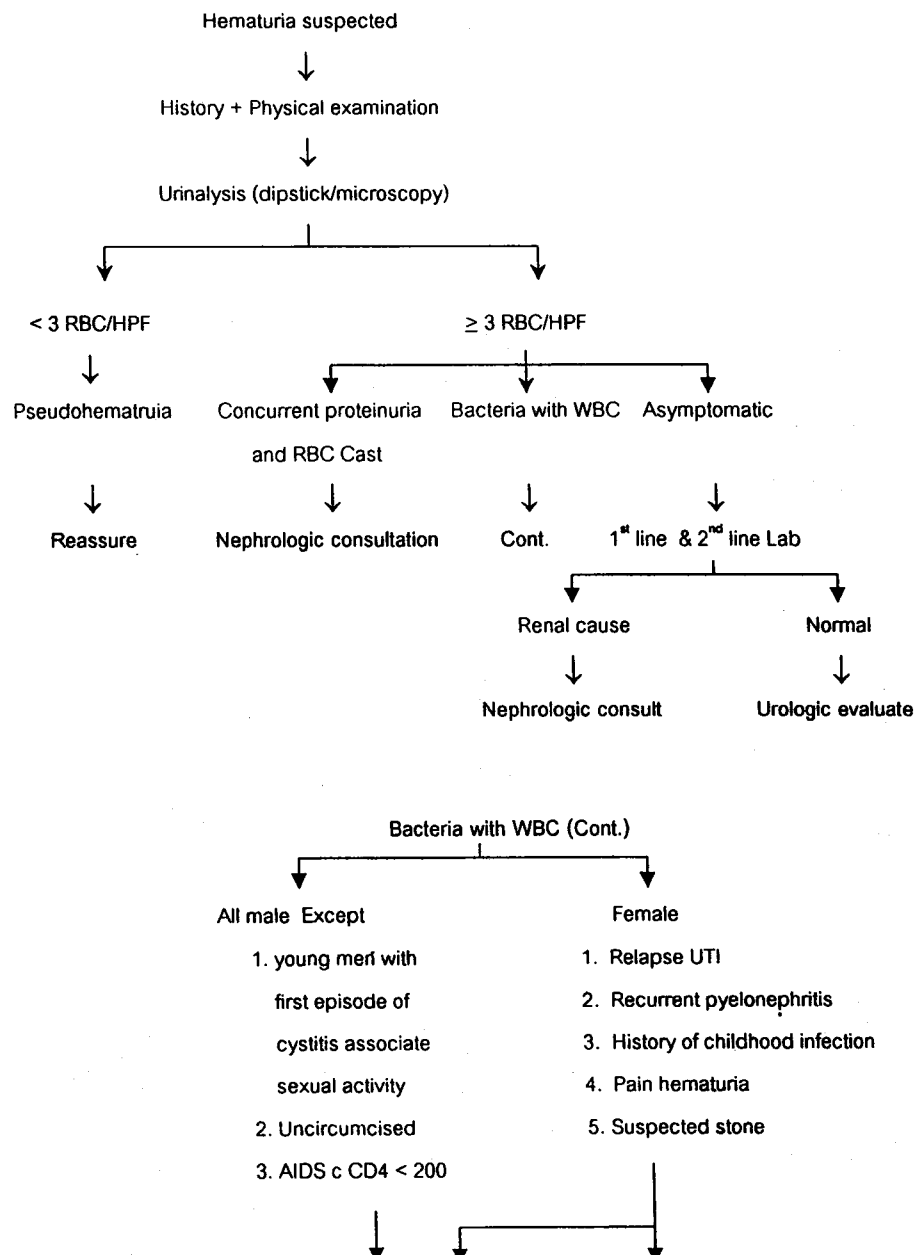
Mariani et al 1989 พบว่า Life-threatening risk จากการทำ Urologic Evaluation ในผู้ป่วย 1000 คน อยู่ที่

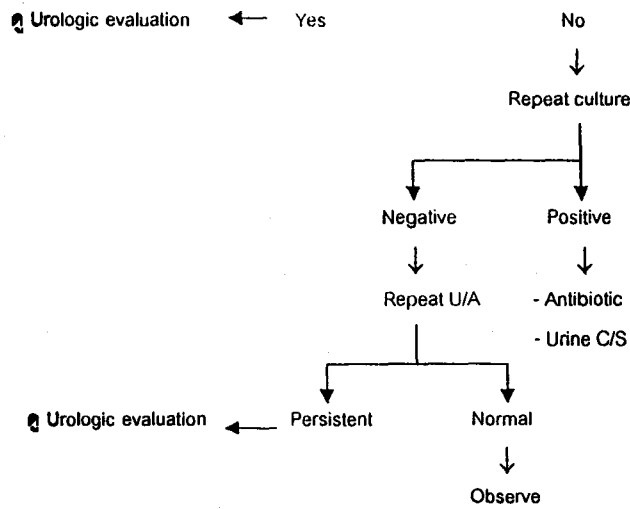
1.1% ในขณะที่พบ Life-threatening urologic disease ถึง 9.1% ดังนั้น Urologic evaluation มี Benefit มากกว่า ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

11. Screening test^(24,26,32)

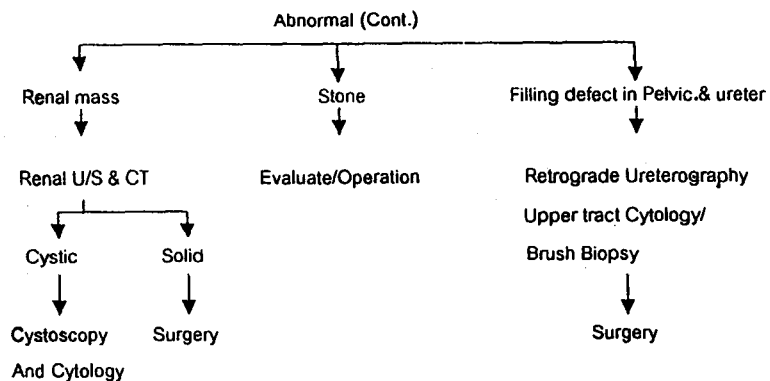
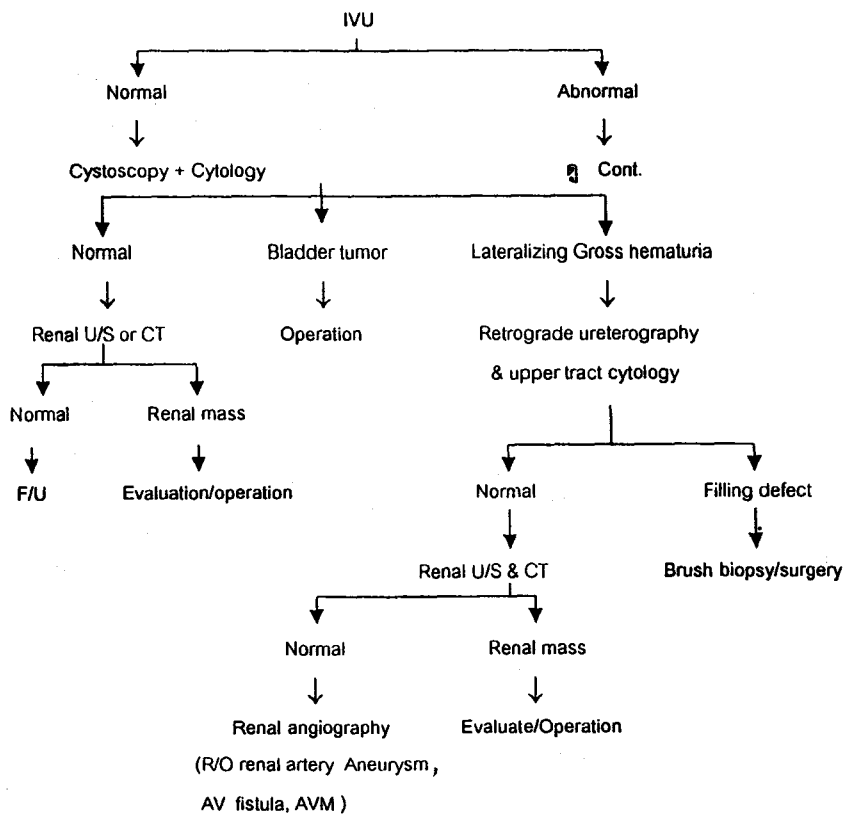
ถึงแม้ว่า Urinalysis เป็นวิธีที่ดีและราคาไม่แพง แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็น Screening test ยกเว้นผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป (U.S. preventative service task force)

12. Conclusion of management of hematuria in adult⁽¹⁰⁾





Urologic evaluation



Management of hematuria in children

1. Definition^(10,27,28)

- ≥ 5 RBC/HPF in a spun specimen on more than two occasions
- ≥ 2 RBC/HPF or 5 RBC/mm² in a unspun specimen on more than two occasions

2. Prevalence & incidence

Microscopic Hematuria^(10,27-29)

1. 4-6% on a single urine examination
2. 0.5-1% on two or more than urine examination
3. No age & sex difference
4. Incidence 0.1-0.4%

Gross hematuria⁽³⁰⁾

1. Frequency 0.13%
2. Girl : Boy 4 : 1
3. Vary by age

3. Evaluation

- 3.1 History
- 3.2 Physical Examination
- 3.3 Work up⁽³¹⁾

- **Phase I** : For localization of bleeding
 - Early morning urinalysis include sediment
 - Urine C/S
 - Sickle cell screening (in a black child) ไม่จำเป็นต้องทำในประเทศไทย
 - Urine calcium to Cr ratio
- **Phase II** : Search for underlying glomerulopathy and structural disease
 - CBC, electrolyte, BUN, Cr. Serum protein
 - ASO titer, C₃ complement, ANA
 - U/S, IVP, Voiding cystourethrography
 - Urine dipstick testing of first degree relation

- Phase III : Nephrologic or urologic workup

- 24 hour urine collection for protein, creatinine, calcium
- Erythrocyte morphology
- Renal U/S , Renal arteriogram
- Renal biopsy
- Cystoscopy

Indication for renal biopsy in a child⁽³¹⁾

- Nonglomerular causes of hematuria have been ruled out
- Strong family History of hematuria or nephritis
- Long standing microscopic hematuria with recurrent episode of gross hematuria
- Coexistent HT and nephrotic syndrome
- Coexistent significant proteinuria (≥ 2 + by dipstick)
- Family need to know a specific diagnosis

4. Result

- Microscopic Hematuria⁽⁵⁾

พบว่า 75% เกิดจาก Benign Persistent or Benign Familial Hematuria ส่วนน้อยที่เกิดจาก Idiopathic Hypercalciuria, IgA nephropathy, Alport syndrome และ Unknown causes

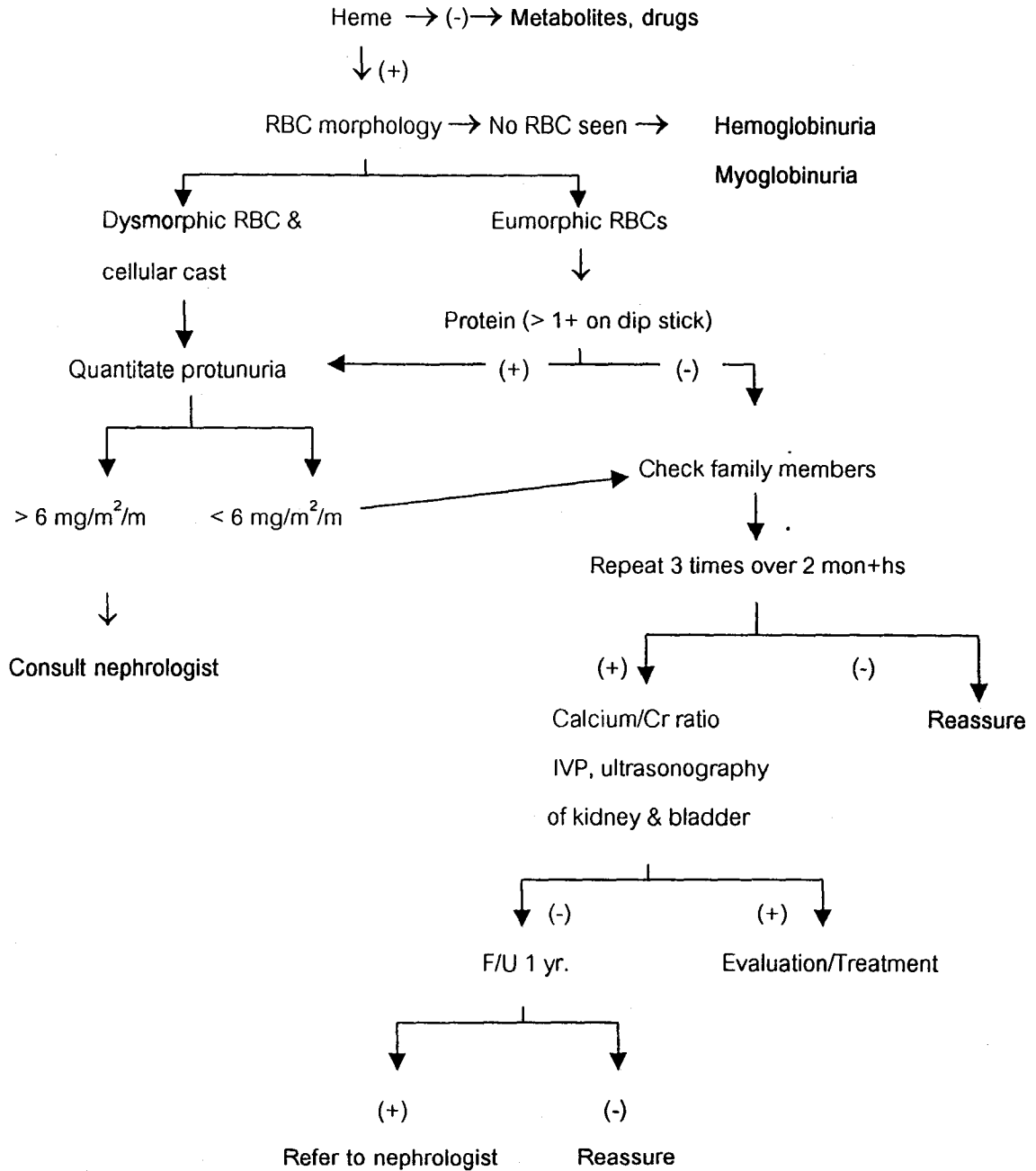
- Gross Hematuria⁽³⁰⁾

Urinary tract infection เป็นสาเหตุของอาการถ่ายปัสสาวะเป็นเลือดที่พบมากที่สุดในเพศหญิง และในเพศชายส่วนน้อยเกิดจาก Trauma, Meatal stenosis or Recurrent Gross Hematuria

5. Screening test⁽¹⁶⁾

Screening UA only at school entry (4-5 ปี) and once during adolescence (11- 21 yr.) with annual measurement height & weight

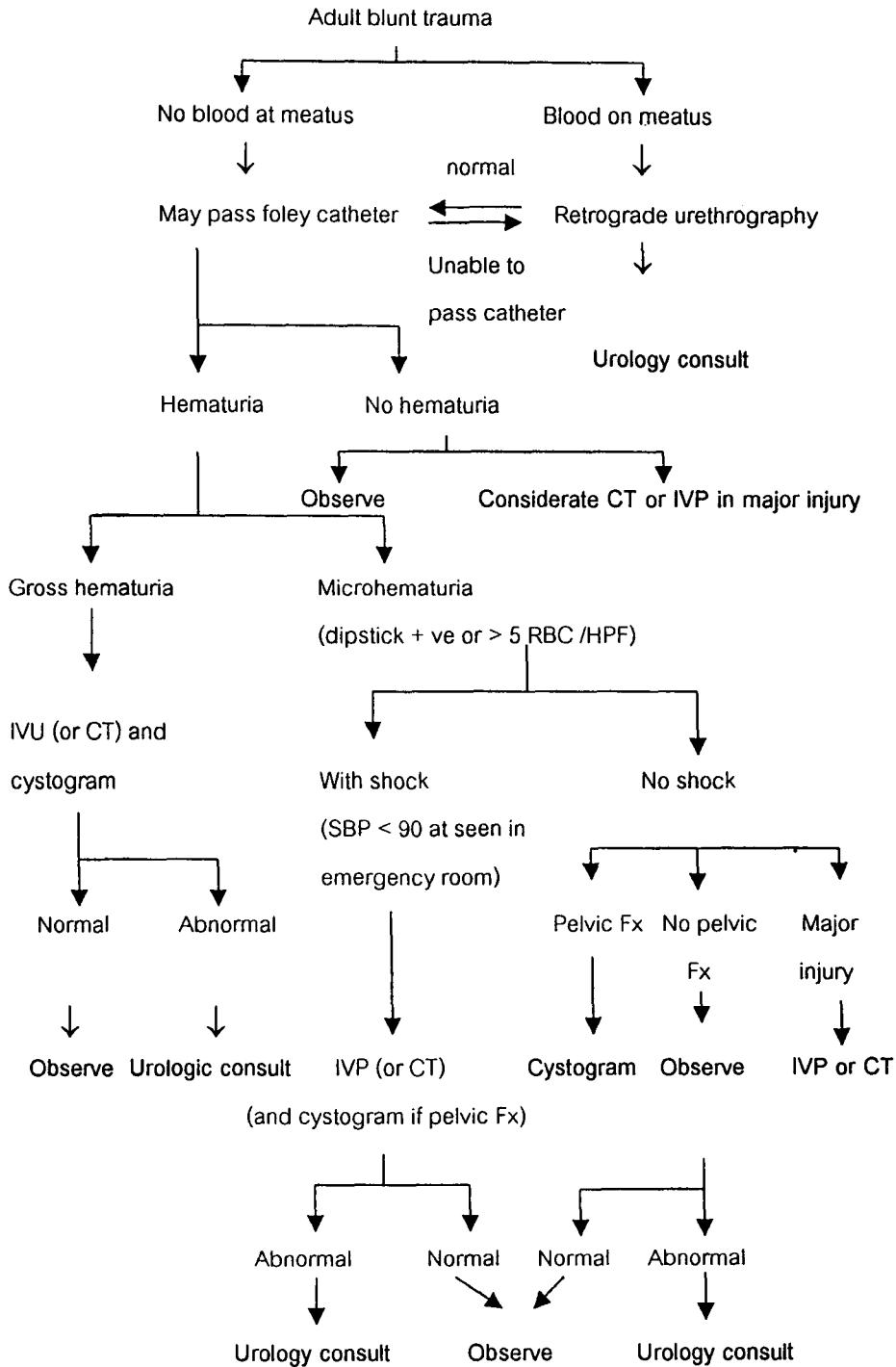
6. Conclusion ⁽³³⁾



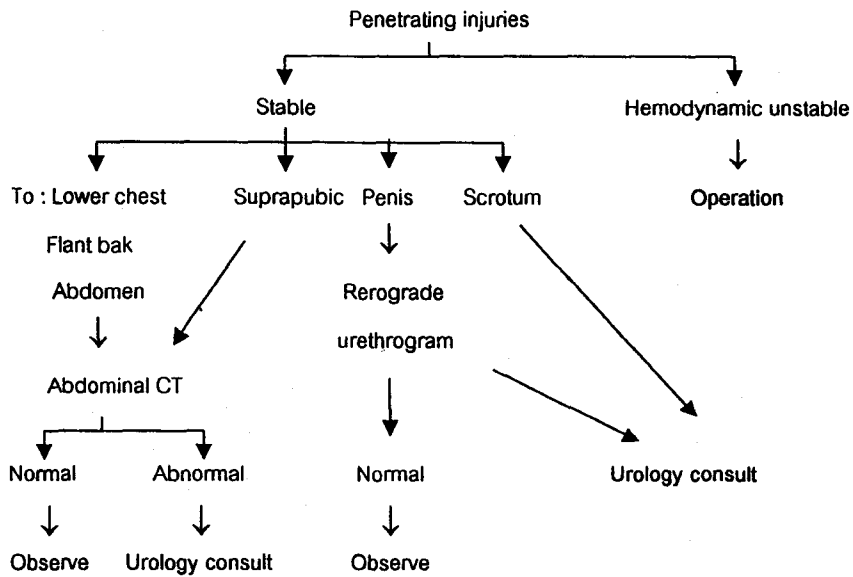
Management of hematuria in trauma

1. Adult

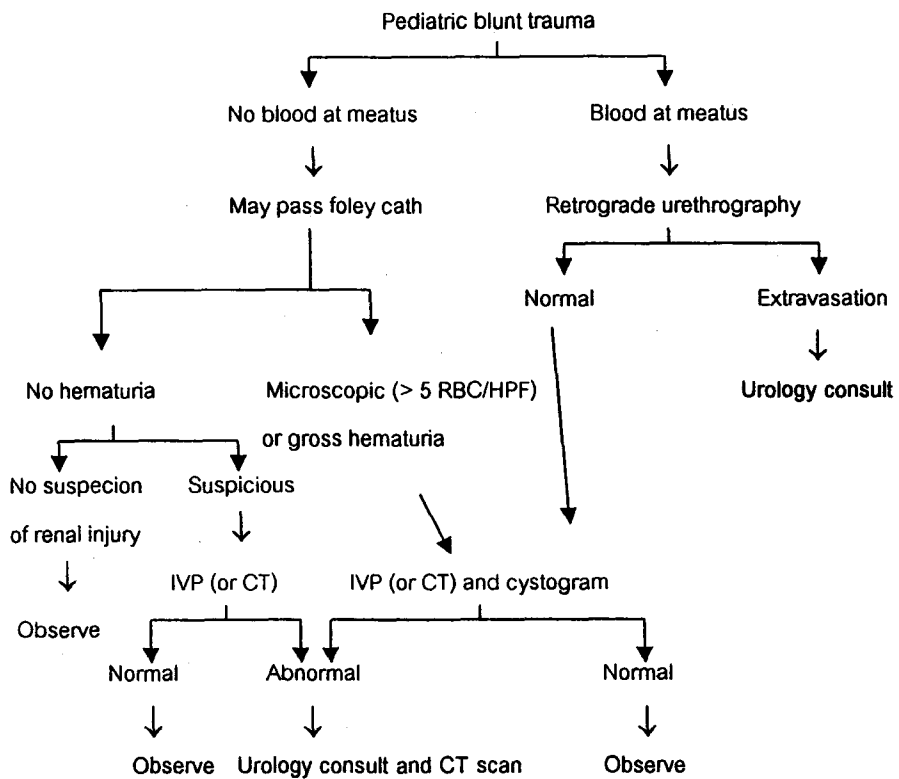
1.1 Blunt trauma⁽³⁴⁾



1.2 Penetrating injury⁽³⁴⁾



2. Pediatric blunt trauma⁽³⁴⁾



อ้างอิง

1. Mohr DN, Offord KP, Owen PA, Melton LJ 3d. Asymptomatic microhematuria and urologic disease: a population-based study. *JAMA* 1986 Jul 11;256(2): 224-9
2. Murakami S, Igarashi I, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1034 patients. *J Urol* 1990 Jul ;144(1): 99-101
3. Thompson IM. The evaluation of microscopic hematuria: a population based study. *J Urol* 1987 Nov; 138(5):1189-90
4. Wright WT. Cell counts in urine .*Arch Intern Med* 1959; 103; 76 - 8
5. Stapleton FB. Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of hematuria. *Pediatr Clin North Am* 1987 Jun; 34(3): 561-9
6. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria: 1000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol* 1989 Feb; 141(2): 350-5
7. Copley JB. Isolated asymptomatic hematuria in the adult. *Am J Med Sci* 1986 Feb; 291(2): 101-11
8. Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990 May 9; 263(18): 2475-80
9. Lieu TA, Grasmeder HM, 3d, Kaplan BS. An approach to the evaluation and treatment of microscopic hematuria. *Pediatr Clin North Am* 1991 Jun ;38(3):579-92
10. Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: history, physical examination, and Urinalysis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, eds. *Champell's Urology*. Vol 2. 7th ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1998:131-56
11. Restrepo NC, Carey PO . Evaluating hematuria in adults. *Am Fam Physician* 1989 Aug; 40(2):149-56
12. Thompson C. Hematuria: A clinical approach. *Am Fam Physician* 1986 Feb; 33(2): 194-200
13. Addis T. The number of formed elements in the urinary sediment of normal individuals. *J Clin Invest* 1925; 2: 409
14. Marani AJ, Luangphinit S, Loo S, Scottolini A, Hodges CV. Dipstick chemical analysis: an accurate, cost-effective, screening test. *J Urol* 1984 Jul; 132(1): 64-6
15. Fogazzi GB, Pontielli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996; 72(2): 125-34
16. American Academy of Pediatrics: Committee on Practice and Ambulatory Medicine: Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics* 1995 Aug; 96 (2 pt 1): 373-4
17. Papanicolaou N. Urinary tract imaging and intervention: basic principles. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ eds. *Champell's Urology*. Vol 2. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 170-237.
18. McCarthy JJ. Outpatient evaluation of hematuria. locating the source of bleeding. *Postgrad Med* 1997 Feb; 101(2):125-8,131
19. Culclasure TF, Bray VJ, Hasbaugen J.A. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. *Arch Intern Med* 1994 Mar 28; 154(6):649-52
20. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh

- J, Takamori H, Sato T. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron* 1993 64(1):32-6
21. Lettgen B, Wohlmut A. Validity of G-1 cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol* 1995 Aug; 9(4):435-7
22. Janssens PM, Kornaat N, Tieleman R, Monnens LA, Willems JL. Localizing the site of hematuria by immunocytochemical staining of erythrocytes in urine. *Clin Chem* 1992 Feb; 38(2): 216-22
23. Lettgen B, Hestermann C, Rascher W. Differentiations of glomerular and non-glomerular hematuria in children by measurement of mean corpuscular volume of urinary cells using a semi-automated cell counter. *Acta Pediatr* 1994 Sep; 83(9): 946-9
24. Froom P, Froom J, Ribak J. Asymptomatic microscopic hematuria- Is investigation necessary?. *J Clin Epidemiol* 1997 Nov; 50(11): 1197-2000.
25. Hericak H, White S. Radiology of the urinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 14th ed. London: Prentice-Hall International, 1995 : 64-120
26. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Emoto SE, Wehbie JM. The significance of asymptomatic microhematuria in men 50 or more years old: findings of a home screening study using urinary dipsticks. *J Urol* 1987 May; 137(5): 919-21
27. Dodge WF, West EF, Smith EH, Bruce Harvey 3d. Proteinuria and hematuria in school-children: epidemiology and early natural history. *J Pediatr* 1976 Feb; 88(2): 327-47
28. Froom P, Ribak J, Benbassat J. Significance of microhematuria in young adults. *Br Med J* 1984 Jan 7; 288(6410): 20-2
29. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilkska J, Hallman N. Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979 Nov; 95(5 pt 1): 676-84
30. Ingelfinger JR, Davis AE, Grupe WE. Frequency and etiology of gross hematuria in a general pediatric Setting. *Pediatrics* 1977 Apr; 59(4): 557-61
31. Norman ME. An office approach to hematuria and proteinuria. *Pediatr Clin North Am* 1987 Jun; 34(3): 545-60
32. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. *JAMA* 1989 Sep 1; 262(9): 1215-9
33. Roy S 3d, Noe HN. Renal disease in childhood. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ eds. *Champell's Urology*. Vol 2. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 1669-77
34. McAninch JW. Injury to the genitourinary tract. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology*. 14th ed. London: Prentice-Hall International, 1995.