

A Systemic Review and Meta-analysis of Using Dysmorphic Red Blood Cells for Diagnosis Hematuria due to Glomerular Disorders for the Clinical Utilization

Pongpera Rattanaliam^{1, 2}, Yaneenart Suwanwong², Sirinart Chomean³
and Awirut Charoensappakit^{4*}

¹*Graduate Program in Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences,
Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand*

²*Department of Clinical Microscopy, Faculty of Allied Health Sciences,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

³*Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences,
Thammasat University, Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand*

⁴*Center of Excellence on Translational Research in Inflammation and Immunology (CETRII),
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

Abstract

This study was a literature review and meta-analysis assessing the clinical efficacy of dysmorphic red blood cells (dRBCs) for use in diagnosing of glomerular hematuria. In methodology, publications conducted before 2022 were searched and enrolled from online accessible database including PubMed®, ScienceDirect®, Scopus and Thai journal online, respectively. Glomerular hematuria was confirmed using renal biopsy. A total of 285 articles published locally and internationally were identified, 10 of which were found to meet the study objectives. Based on the statistical analysis, the results revealed that counting of acanthocyte was more effective to diagnose glomerular hematuria than counting of total dRBCs. Moreover, comparison of cut off value also demonstrated that the greater than or equal to 20% was the practical value to be used in clinic, because this cut off showed the highest efficacy to distinguish glomerular hematuria. In conclusion, these data indicated that improvement of the glomerular hematuria diagnostic workup should focus on assessment of acanthocyte, which appears to be more efficient and easier to identify than the determination of other dRBCs.

Keywords: Dysmorphic red blood cells, Hematuria, Glomerular hematuria

*Corresponding author E-mail address: awirut.turk@gmail.com

Received: 23 October 2022

Revised: 16 December 2022

Accepted: 11 January 2023

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์อภิมาน ของการใช้เม็ดเลือดแดงที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยา ในปัสสาวะ ในการวินิจฉัยภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจากความ ผิดปกติของโกลเมอรูลัส เพื่อประโยชน์ทางคลินิก

พงศ์พีระ รัตนะเหลียม^{1,2} ญาณินาถ สุวรรณวงศ์² สิรินารถ ชูเมียน³ และ อวิรุทธ์ เจริญสรรพกิจ^{4*}

¹บัณฑิตศึกษาศาสาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

²ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์คลินิก คณะสหเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

³ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

⁴ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางวิจัยแบบบูรณาการในโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ และโรคทางระบบภูมิคุ้มกันวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์อภิมานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้เม็ดเลือดแดงชนิดที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยา (dysmorphic red blood cells; dRBCs) ในปัสสาวะ ในการวินิจฉัยภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจากความผิดปกติของโกลเมอรูลัส (glomerular hematuria) ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาชนิดนี้เกี่ยวกับหัวข้อดังกล่าว การวิจัยทำโดยการสืบค้นข้อมูลและรวบรวมผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์จากฐานข้อมูลออนไลน์อิเล็กทรอนิกส์ ก่อนปีพุทธศักราช 2565 ได้แก่ ฐานข้อมูล PubMed®, ScienceDirect®, Scopus และ Thai journal online ตามลำดับ โดยคัดเลือกงานวิจัยที่ความผิดปกติของโกลเมอรูลัสมีผลยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจชิ้นเนื้อไต (renal biopsy) จากการสืบค้นทั้งหมดพบงานวิจัย 10 ฉบับที่สอดคล้องกับเกณฑ์การคัดเลือก โดยผลการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า การตรวจนับ dRBCs ที่มีลักษณะเป็นอะแคนโทซัยต์ (acanthocyte) มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria สูงกว่าการตรวจนับ dRBCs แบบรวม อีกทั้งการศึกษาวิเคราะห์เปรียบเทียบที่ค่าจุดตัด (cut off value) ต่าง ๆ พบว่า ค่าที่มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 20 เหมาะสมที่จะใช้เป็นค่าอ้างอิงในทางคลินิก ในการจำแนกภาวะ glomerular hematuria จาก hematuria ชนิดอื่น ๆ เนื่องจากให้ประสิทธิภาพที่ดีที่สุด จากข้อมูลทั้งหมดสรุปได้ว่า เพื่อการเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวินิจฉัยภาวะปัสสาวะเป็นเลือดจากความผิดปกติของโกลเมอรูลัส อะแคนโทซัยต์เป็น dRBCs ที่ต้องให้ความสำคัญ เนื่องจากมีความสามารถในการจำแนกโรค และง่ายต่อการระบุชนิดมากกว่า dRBCs ชนิดอื่น ๆ

คำสำคัญ: เม็ดเลือดแดงที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยา ปัสสาวะเป็นเลือด ปัสสาวะเป็นเลือดจากความผิดปกติของโกลเมอรูลัส

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: awirut.turk@gmail.com

รับบทความ: 23 ตุลาคม 2565

แก้ไขบทความ: 16 ธันวาคม 2565

รับตีพิมพ์บทความ: 11 มกราคม 2566

บทนำ

ภาวะปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย ภาวะเลือดออกในปัสสาวะจำแนกตามจุดกำเนิดสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีความผิดปกติของโกลเมอรูลัส (hematuria due to glomerular disorders or glomerular hematuria) และกลุ่มที่ไม่มีความผิดปกติของโกลเมอรูลัส (non-glomerular hematuria)^(1,2) ทั้งนี้ การตรวจวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุของภาวะปัสสาวะเป็นเลือดที่เกิดขึ้น ประกอบด้วยหลายขั้นตอน ทั้งการซักประวัติตรวจร่างกาย รวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยโดยการตรวจตะกอนปัสสาวะด้วยกล้องจุลทรรศน์ การเอกซเรย์ไต การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ระบบทางเดินปัสสาวะ การฉีดสี (intravenous pyelogram) และการส่องกล้อง (cystoscopy) เป็นต้น⁽²⁾

การตรวจนับเม็ดเลือดแดงที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยา (dysmorphic red blood cells; dRBCs) ในปัสสาวะ เป็นวิธีการตรวจคัดกรองแบบหนึ่งที่ตรวจวิเคราะห์โดยนักเทคนิคการแพทย์และมีประสิทธิภาพในการใช้จำแนกภาวะ glomerular hematuria โดยไม่จำเป็นต้องทำหัตถการที่รุกราน (invasive operation) ผู้ป่วย แต่ทั้งนี้มาตรฐานในการใช้ dRBCs ในห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลยังไม่มีคำแนะนำ และยังเป็นที่ยกเถียง ทั้งการระบุยืนยัน (identification) ชนิดรูปร่างของ dRBCs ซึ่งมีความหลากหลายมาก หรือค่าจุดตัด (cut off value) ที่ใช้ในการจำแนกภาวะ glomerular hematuria จาก hematuria ชนิดอื่นๆ^(2, 3) ดังนั้นในงานวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยจึงได้ใช้การวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) จากผลการวิจัยทางคลินิกที่ผ่านมาจากฐานข้อมูลระดับนานาชาติ เพื่อค้นหารูปแบบการตรวจนับ dRBCs ที่ให้ประสิทธิภาพสูงสุด และเพื่อใช้เป็นข้อมูล

สำหรับแพทย์ และนักเทคนิคการแพทย์ ในการสร้างมาตรฐานวิธีการตรวจนับ dRBCs ในปัสสาวะของห้องปฏิบัติการ เพื่อให้การรายงานผลการตรวจมีประสิทธิภาพ เกิดประโยชน์สูงสุด และช่วยลดค่าใช้จ่ายที่อาจไม่จำเป็นต่อการวินิจฉัย

วัสดุและวิธีการวิจัย

การสืบค้น เกณฑ์คัดเลือกงานวิจัย และการประเมินคุณภาพงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) โดยอ้างอิงกระบวนการวิจัยตาม Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) โดยรวบรวมข้อมูลจากงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการตรวจนับ dRBCs เพื่อการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria โดยได้รวบรวมผลงานวิจัยในประเทศไทย และต่างประเทศที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ก่อนปี พ.ศ. 2565 โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ PubMed®, ScienceDirect®, Scopus และ Thai journal online และสืบค้นจากเอกสารอ้างอิงและบรรณานุกรม โดยนำเอกสารอ้างอิงมาพิจารณาชื่อเรื่องที่เกี่ยวข้อง โดยค้นหาจากชื่อเรื่อง และคำสำคัญที่ใช้เป็นเครื่องมือในการสืบค้น ประกอบด้วย dysmorphic red blood cells, hematuria และ glomerular diseases

เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยคือ 1) รายงานการวิจัยเชิงทดลองในมนุษย์ที่ออกแบบโดยมีกลุ่มผู้ป่วยภาวะ glomerular hematuria และ non glomerular hematuria ที่มีผลการวินิจฉัยสาเหตุของ hematuria อย่างชัดเจนจากผลการตรวจชิ้นเนื้อจากการเจาะไต (renal biopsy) หรือ การวินิจฉัยจากแพทย์เฉพาะทางถึงสาเหตุของโรค 2) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาการวัดประสิทธิภาพของการตรวจนับจำนวน

dRBCs ในปัสสาวะ เพื่อการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria โดยมีการระบุวิธีการจำแนกชนิด dRBCs และผลการทดลองไว้อย่างชัดเจน รวมถึงต้องเป็น รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ (full articles) และ 3) เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในประเทศใดก็ได้ ทั้งที่ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ รายงานเป็นภาษาไทย หรือภาษาอังกฤษ ซึ่งตีพิมพ์ก่อนปี พ.ศ. 2565

ผู้วิจัยใช้แบบคัดย่อข้อมูล (data abstract form) เพื่อคัดย่อข้อมูลงานวิจัยที่ได้รับคัดเลือกให้อยู่ในรูปแบบเดียวกัน โดยมีประเด็นสำคัญที่พิจารณา ได้แก่ จำนวนและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง รูปแบบของการทดลอง วิธีการจัดจำแนก dRBCs และข้อมูลแสดงผลการทดลอง ตามลำดับ โดยงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมด ได้นำมาประเมินคุณภาพด้วยแบบประเมินของ Jadad และคณะ⁽⁴⁾ โดยมีประเด็นที่ใช้ประเมินประกอบด้วย กระบวนการสุ่ม (randomization) การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) วิธีการปกปิดสิ่งทดลอง (blinding) และการให้คำอธิบายเกี่ยวกับการออกจากการศึกษาของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งเป็นประเด็นที่คาดว่าจะทำให้เกิดอคติในงานวิจัย โดยงานวิจัยที่ได้ 3 คะแนน จากคะแนนเต็ม 5 คะแนนถือว่าผ่านเกณฑ์การประเมินและได้คัดเข้าร่วมในการศึกษานี้ ทั้งนี้การพิจารณาใช้การตัดสินใจจากคณะผู้วิจัย 2 คนก่อนบันทึกข้อมูล หากมีความคิดเห็นขัดแย้งจะให้ผู้พิจารณาคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน และหากผู้วิจัยพบปัญหาในการประเมินจะให้ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้แนะนำเพิ่มเติม ส่วนงานวิจัยที่รายงานข้อมูลไม่ครบถ้วน จะตัดสินใจว่าข้อมูลไม่ชัดเจน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

การแสดงผลของการวิเคราะห์ meta-analysis ในการศึกษาได้นำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ Forest plot ซึ่งแสดงความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity)

เป็นค่ากลางและช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval) เท่ากับร้อยละ 95 โดยการวิเคราะห์ใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Review Manager (RevMan) version 5.4 อีกทั้งในการศึกษานี้ใช้ค่า Cochran statistic (Q-statistic) และค่า Percentage of inconsistency index (I^2) เพื่อวัดความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ของแต่ละงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ ค่า I^2 และรายงานในรูปร้อยละโดยถ้ามีค่ามากกว่าร้อยละ 25 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับสูง หากมีค่าร้อยละ 50 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับปานกลาง แต่หากมีค่ามากกว่าร้อยละ 75 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับต่ำหรือไม่เป็นเอกพันธ์⁽⁴⁾ และผลสถิติของการรวมข้อมูล (pooled estimate) นำมาวิเคราะห์โดย 2 วิธีหลัก ได้แก่ 1) fixed effect model ใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษานี้กรณีที่ข้อมูลมีความเป็นเอกพันธ์ โดยใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษามาคำนวณโดยใช้ Mantel-Haenszel model และ 2) random effects model ใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษาที่พบว่าข้อมูลมีความไม่เป็นเอกพันธ์โดยใช้ค่าความแปรปรวนในแต่ละการศึกษาและระหว่างการศึกษาโดยใช้ DerSimonian-Laird model การทดสอบ publication bias ทำโดยใช้ Funnel plot analysis⁽⁴⁾

ผลการทดลอง

ผลการสืบค้น และ รวบรวมข้อมูล

ผลการสืบค้นงานวิจัยประสิทธิภาพของการตรวจนับ dRBCs เพื่อการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria จากฐานข้อมูลที่กำหนด พบว่ามีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องทั้งหมด 285 ฉบับ ประกอบด้วย ฐานข้อมูล Pubmed จำนวน 46 ฉบับ ฐานข้อมูล ScienceDirect จำนวน 203 ฉบับ ฐานข้อมูล Scopus จำนวน 36 ฉบับ และไม่พบข้อมูลในฐาน

ข้อมูล ThaiJo โดยจากทั้งหมดนี้มีงานวิจัย 36 ฉบับ ถูกคัดออกเนื่องจากเป็นการศึกษาที่ซ้ำกันทำให้เหลือ งานวิจัย 249 ฉบับ และในจำนวนงานวิจัยทั้งหมดมี เพียง 10 ฉบับเท่านั้น ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าสู่

การศึกษานี้ โดยทุกงานมี Jadad score มากกว่า 3 ทั้งหมด ดังแสดงใน Fig. 1 และแสดงรายละเอียด ของงานวิจัยใน Table 1 ตามลำดับ

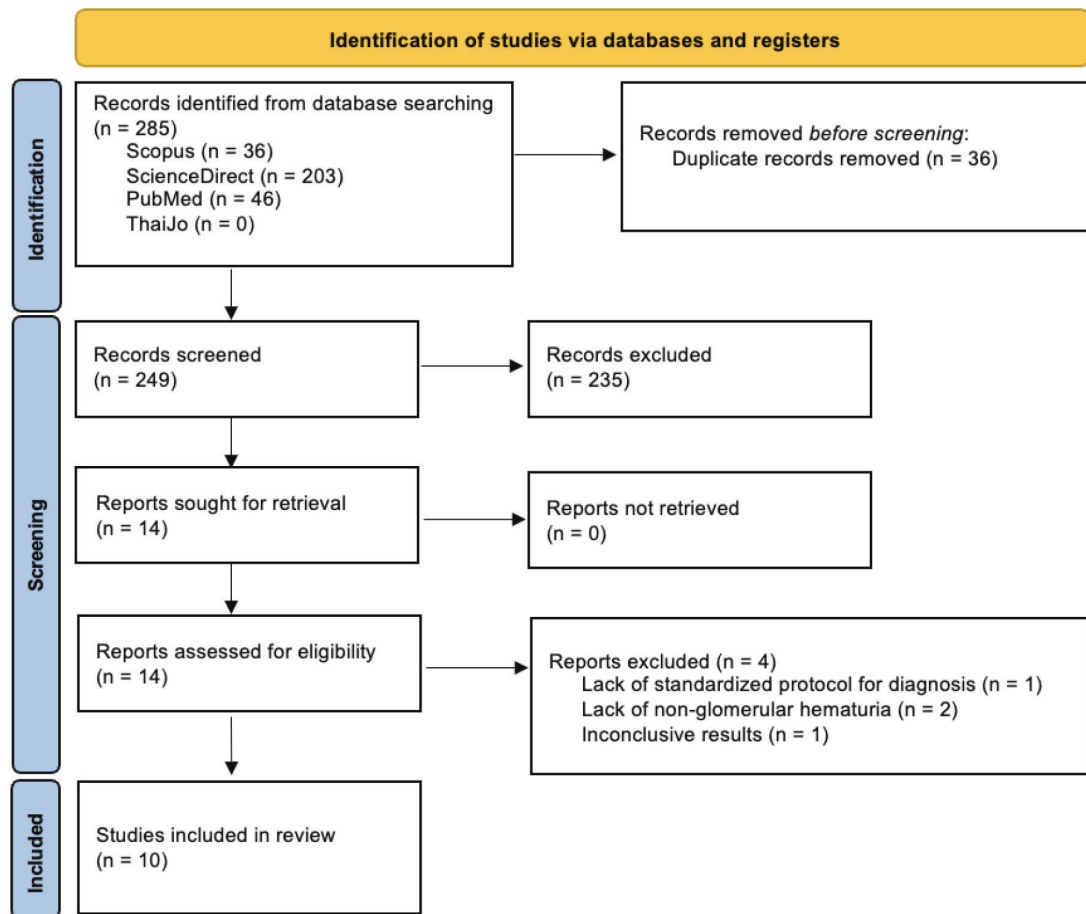


Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses (PRISMA) flow chart. The number of studies involved in each systematic search and screening steps.

Table 1 Characteristics of included studies

Authors (years)	Country	Sample size	Diagnostics	Types	Technique	Cut off	Sensitivity	Specificity	Ref
Abdurrahman M. Hamadah (2018)	United state	GH = 372 Non GH = 110	Renal biopsy	dRBCs	PCM	≥25%	68%	74%	(3)
Charoensappakit Awirut (2021)	Thailand	GH = 29 Non GH = 29	Renal biopsy	dRBCs	CLM	≥40%	79.3%	82.8%	(13)
				Acanthocyte	CLM	≥15%	79.3%	82.8%	
Daisuke Nagahama (2005)	Japan	GH = 45 Non GH = 303	Renal biopsy	Acanthocyte	PCM	NA	46%	99%	(16)
Gyl Eanes Barros Silva (2010)	Brazil	GH = 20 Non GH = 20	Renal biopsy	Acanthocyte	CLM	≥20%	95%	100%	(7)
Hans Kohler (1991)	Germany	GH = 101 Non GH = 187	Renal biopsy	Acanthocyte	PCM	≥10%	33%	99%	(17)
Hyunjung Kim (2019)	South Korea	GH = 47 Non-GH = 56	Renal biopsy	dRBCs	PCM	≥6.7%	74.5%	73.2%	(18)
K S Mohammad (1993)	United Kingdom	GH = 30 Non GH = 17	Renal biopsy	Acanthocyte	CLM	≥20%	87%	85%	(19)
Kyo Chul Koo (2016)	South Korea	GH = 48 Non GH = 101	Renal biopsy	Acanthocyte	PCM	≥40%	58%	67%	(20)
Meindert J. Crop (2009)	Netherlands	GH = 24 Non GH = 44	Renal biopsy	Acanthocyte	CLM	≥10%	96%	45%	(21)
Zahur Zaman (2000)	Belgium	GH = 42 Non GH = 43	Renal biopsy	dRBCs	PCM	≥50%	60%	91%	(22)

dRBCs; dysmorphic red blood cells, GH; glomerular hematuria, Non GH; non glomerular hematuria, NA; Not Applicable, CLM; conventional light microscope, PCM; phase contrast microscope, Ref; references

การจัดจำแนกรูปแบบของ dRBCs ในปัสสาวะ

โดยปกติรูปร่างเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะจะมีลักษณะคล้ายโดนัท แต่รูปร่างของ dRBCs ที่พบในปัสสาวะมีรูปแบบที่หลากหลายอย่างมาก ซึ่งสามารถแยกออกได้เป็น 2 ลักษณะ ตามการจัดจำแนกของการศึกษาที่ถูกคัดเข้ามา (Fig. 2) คือ 1) dRBCs ที่มีลักษณะของส่วนเยื่อหุ้มเซลล์ที่ยื่นออกมาชัดเจน (cell membrane protrusion) โดยกลุ่มลักษณะนี้มักถูกเรียกว่า “acanthocyte หรือ glomerular red blood cells (G1 cells)” และ 2) dRBCs ที่พบสีซีดจางบริเวณส่วนกลาง (central pallor) ของเม็ดเลือดแดง ร่วมกับการเปลี่ยนแปลง

รูปร่างลักษณะบิดเบี้ยวไปจากปกติ แต่เยื่อหุ้มเซลล์ยังเป็นปกติ ไม่พบการเกิด protrusion เรียกกลุ่มนี้ว่า “non-acanthocyte dRBCs”

ประสิทธิภาพของรูปแบบของ dRBCs ในปัสสาวะในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria

การวิเคราะห์ห่อภิณภาพรวมของการใช้ dRBCs ในปัสสาวะเป็นตัวบ่งชี้ภาวะ glomerular hematuria ในการศึกษาที่มีการวิเคราะห์เป็น 2 รูปแบบ ประกอบด้วยการตรวจนับ dRBCs ทั้งหมดในปัสสาวะ และการนับเฉพาะอะแคนโทซัยต์ โดยผลการทดสอบการตรวจนับอะแคนโทซัยต์ เพียงชนิดเดียวในปัสสาวะ

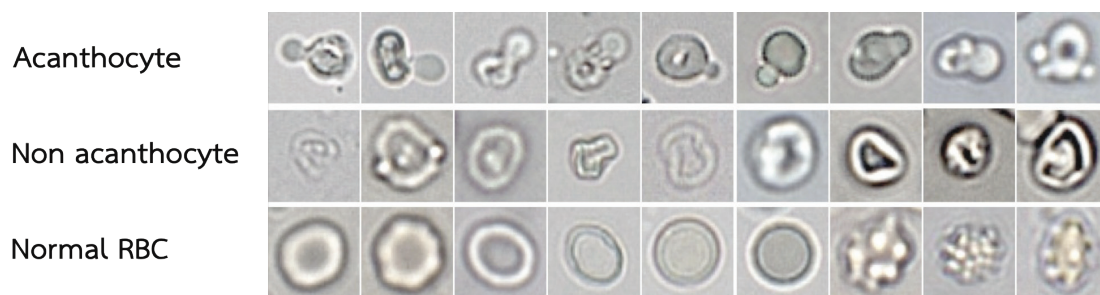


Fig. 2 Classification of urinary dRBCs: acanthocyte, non-acanthocyte, and normal RBC. Acanthocytes show an irregular ring-like shape with membrane protrusions or blebs. Non-acanthocyte show an irregular doughnut-like shape without membrane protrusion. Normal RBCs show a doughnut-like shape without membrane protrusion.

(จากการศึกษา 7 ฉบับ) ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะ glomerular hematuria จำนวน 294 คน และกลุ่มผู้ป่วยภาวะ non-glomerular hematuria จำนวน 662 คน พบว่าให้ค่าความไวรวม (pooled sensitivity) เท่ากับร้อยละ 58.8 (95% confidence interval (CI) = 53.0-64.5; random effects model, $p < 0.001$, inconsistency (I^2) = ร้อยละ 93.1) และค่าความจำเพาะรวม (pooled specificity) เท่ากับร้อยละ 89.6 (95% CI = 87.0-91.8; random effects model, $p < 0.001$, I^2 = ร้อยละ 96.4) (Fig. 3A) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่มีแนวโน้มสูงกว่าการใช้การตรวจนับ dRBCs ทั้งหมด ดังแสดงในกราฟ summary ROC (SROC) (Fig. 3B) ส่วนการตรวจนับ dRBCs ทั้งหมดในปัสสาวะ (จากการศึกษา 4 ฉบับ) ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะ glomerular hematuria จำนวน 187 คน และกลุ่มผู้ป่วยภาวะ non-glomerular hematuria จำนวน 496 คน ให้ค่าความไวรวมเท่ากับร้อยละ 62.5 (95% CI = 55.4-70.0; random effects model, $p = 0.014$, I^2 = ร้อยละ 71.9) และค่าความจำเพาะรวมเท่ากับร้อยละ 76.8 (95% CI = 72.8-80.5; random effects model, $p = 0.001$, I^2 = ร้อยละ

83.0) ตามลำดับ (Fig. 3A) ทั้งนี้ ค่าพื้นที่ใต้กราฟรวม (pooled area under the curve; AUC) เพื่อการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria ของการตรวจนับอะแคนโทไซต์ เพียงชนิดเดียวในปัสสาวะ (จากการศึกษา 4 ฉบับ) มีค่าเท่ากับ 0.79 (95% CI = 0.69-0.88; random effects model, $p = 0.001$, I^2 = ร้อยละ 81.0) ซึ่งมีค่ามากกว่าค่า pooled AUC ของการตรวจนับ dRBCs ทั้งหมด ที่มีค่า pooled AUC เท่ากับ 0.74 (95% CI = 0.61-0.88; random effects model, $p = 0.003$, I^2 = ร้อยละ 83.0) ตามลำดับ (Fig. 3C)

ประสิทธิภาพเปรียบเทียบร้อยละของ acanthocyte ในปัสสาวะในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria

จากการวิเคราะห์ห่อถักมานข้างต้น พบว่าการตรวจนับอะแคนโทไซต์ เพียงอย่างเดียวในปัสสาวะสามารถให้ภาพรวมประสิทธิภาพในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria ที่มีแนวโน้มสูงกว่าการตรวจนับ dRBCs ทั้งหมด ดังนั้น เมื่อศึกษาเปรียบเทียบในรายละเอียดโดยกำหนดค่า cut off ของการตรวจนับอะแคนโทไซต์ เพียงชนิดเดียวในปัสสาวะที่ระดับ

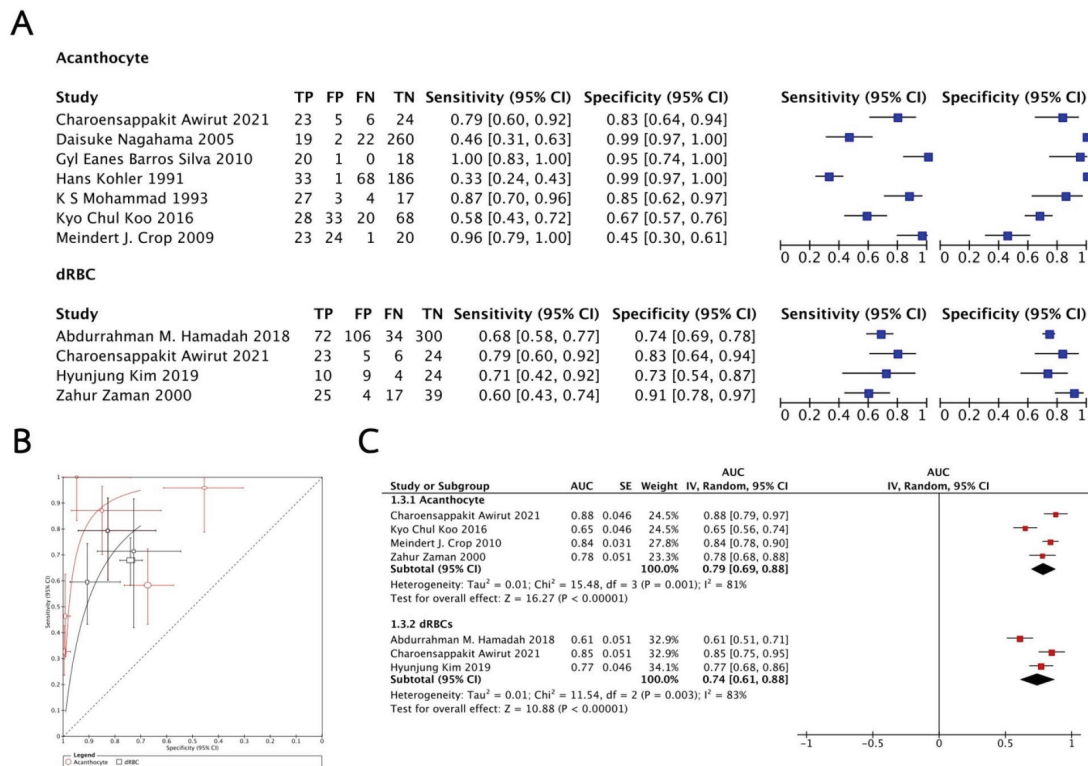


Fig. 3 Forest plots showing sensitivity and specificity of acanthocytes and total dRBCs (A) and summary receiver operating characteristic curve (SROC; red line = acanthocyte and black line = total dRBCs) (B) for glomerular hematuria diagnosis. Forest plots of the AUC for glomerular hematuria diagnosis (C).

ค่าต่างๆ (จากการศึกษา 3 ฉบับ ที่มีการรายงานค่าความไว และความจำเพาะ ที่ cut off ต่างๆ) ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะ glomerular hematuria จำนวน 72 คน และกลุ่มผู้ป่วยภาวะ non-glomerular hematuria จำนวน 92 คน โดยที่ค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ให้ค่าความไวรวมเท่ากับร้อยละ 94.5 (95% CI = 86.6-98.5; random effects model, $p = 0.182$, $I^2 =$ ร้อยละ 41.3) และค่าความจำเพาะรวมเท่ากับร้อยละ 44.6 (95% CI = 34.2-55.3; fixed effects model, $p = 0.726$, $I^2 =$ ร้อยละ 0) (Fig. 4A) ส่วนที่ค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ให้ค่าความไวรวมเท่ากับร้อยละ 74.3

(95% CI = 62.8-83.8; random effects model, $p < 0.001$, $I^2 =$ ร้อยละ 87.8) และค่าความไวรวมเท่ากับร้อยละ 88.2 (95% CI = 78.7-94.4; fixed effects model, $p = 0.543$, $I^2 =$ ร้อยละ 0) (Fig. 4A) และที่ค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ให้ค่าความไวรวมเท่ากับร้อยละ 56.2 (95% CI = 44.1-67.8; random effects model, $p < 0.001$, $I^2 =$ ร้อยละ 92.1) และค่าความไวรวมเท่ากับร้อยละ 96.7 (95% CI = 90.8-99.3; random effects model, $p = 0.310$, $I^2 =$ ร้อยละ 14.5) ตามลำดับ (Fig. 4A) ซึ่งแสดงผลเปรียบเทียบโดยรวมผ่านกราฟ SROC (Fig. 4B)

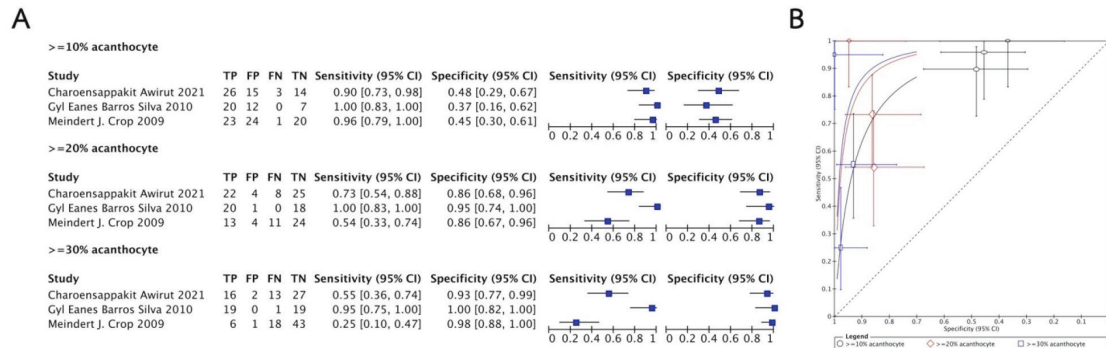


Fig. 4 Forest plots showing sensitivity and specificity of various percentage of acanthocytes (A) and summary receiver operating characteristic curve (SROC; black line = 10%, red line = 20% and black line = 30%) (B) for glomerular hematuria diagnosis.

วิจารณ์

ภาวะปัสสาวะเป็นเลือด เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย ที่มีปัจจัยการเกิดในหลายสาเหตุ ทั้งนี้การจัดจำแนก และตรวจนับเม็ดเลือดแดงที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสัณฐานวิทยาในปัสสาวะ เป็นการตรวจคัดกรองวิธีหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการจัดจำแนกภาวะ glomerular hematuria ที่ตรวจวิเคราะห์โดยนักเทคนิคการแพทย์ ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากเนื่องจากไม่จำเป็นต้องทำหัตถการที่รุกรานผู้ป่วย ลดการทำหัตถการอื่นๆ ที่ไม่จำเป็นต่อผู้ป่วย อาทิ การส่องกล้องทางเดินปัสสาวะ (cystoscopy) และการฉีดสารรังสี (radiologic operation)⁽²⁾ ซึ่งสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายในการวินิจฉัยทั้งส่วนของผู้ป่วย และระบบสาธารณสุขได้ แต่ทั้งนี้มาตรฐานในการใช้ dRBCs ในห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลยังไม่มีคำแนะนำ และยังเป็นที่ยกเถียง ทั้งการระบุยืนยันรูปร่างของ dRBCs หรือค่าจุดตัดจะมีประสิทธิภาพสูงสุดในการบ่งบอกภาวะ glomerular hematuria ดังนั้นในงานวิจัยนี้ คณะผู้วิจัยจึงใช้การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และการวิเคราะห์เชิงปริมาณ จากผลการวิจัยทางคลินิกที่ผ่านมาจากฐานข้อมูลระดับนานาชาติ เพื่อแสดงรูปแบบการใช้การ

ตรวจนับ dRBCs ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด เพื่อใช้เป็นข้อมูลเพื่อสร้างมาตรฐาน ในการวิเคราะห์สำหรับนักเทคนิคการแพทย์ และการนำผลการรายงานนี้ไปใช้ทางคลินิกสำหรับแพทย์ รวมถึงการใช้เพื่อเป็นองค์ความรู้ และแนวทางสำหรับการพัฒนาการเรียนการสอนของนักศึกษาเทคนิคการแพทย์ และการรายงานผลในอนาคต

งานวิจัยนี้ มีเกณฑ์การคัดเลือกที่สำคัญ คือการวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ glomerular hematuria จำเป็นต้องยืนยันด้วยการตรวจชิ้นเนื้อไต อันเป็นวิธีมาตรฐานอ้างอิงที่ดีที่สุด (gold standard) เพื่อยืนยันสาเหตุของภาวะนี้ โดยจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ มีบทความ 10 ฉบับที่เข้าเกณฑ์ โดยหนึ่งฉบับเป็นบทความที่ศึกษาในประเทศไทย⁽¹³⁾ ผลการวิเคราะห์ห่อถักในในงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าการตรวจนับอะแคนโทไซต์ หรือ dRBCs ที่พบมีเชื้อหุ้มเซลล์ที่ยื่นออกมาชัดเจนเพียงชนิดเดียวในตัวอย่างปัสสาวะจากผู้ป่วยภาวะ glomerular hematuria สามารถให้ประสิทธิภาพในการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria ที่สูงกว่าการนับ dRBCs รวม โดยให้ค่าความไวรวมสูงเกือบร้อยละ 60 และให้ค่าความจำเพาะรวมสูงเกือบร้อยละ 90

โดยมีค่า pooled AUC ของการใช้อะแคนโทซัยต์ในปัสสาวะเพื่อการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria เท่ากับ 0.79 จากค่าสูงสุดเท่ากับ 1 แปลผลว่ามีประสิทธิภาพที่ดี และสามารถนำไปใช้ได้ในระดับชั้นคลินิก^(5, 6) อีกทั้งการนับอะแคนโทซัยต์เพียงชนิดเดียวนี้จะช่วยลดความสับสนในการยืนยันลักษณะ dRBCs ในปัสสาวะที่มีรูปร่างหลากหลายได้เป็นอย่างดี เนื่องจากอาศัยเกณฑ์จำแนกสำคัญคือการพบส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ยื่นออกมาชัดเจนสามารถสังเกตเห็นได้ง่าย นอกจากนี้ จากรายงานวิจัยของ Silva และคณะ⁽⁷⁾ ยังแสดงให้เห็นเพิ่มเติมอีกว่าผลการนับอะแคนโทซัยต์ในปัสสาวะ ด้วยการดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์ชนิด phase contrast ซึ่งเป็นกล้องจุลทรรศน์มาตรฐานสำหรับดูตะกอนปัสสาวะ และด้วยการดูภายใต้กล้องจุลทรรศน์ ชนิด bright field ที่เป็นกล้องจุลทรรศน์ทั่วไปในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ลักษณะของเม็ดเลือดแดงแบบอะแคนโทซัยต์อาจคล้ายคลึงกับ budding yeasts ได้ จึงอาจต้องพิจารณาตะกอนปัสสาวะในภาพรวมร่วมด้วย เช่น การพบแท่งคาสต์ของเม็ดเลือดแดง (red blood cell casts) ซึ่งเป็นตะกอนปัสสาวะอีกชนิดหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการบ่งบอกภาวะ glomerular hematuria หรือการพบผลบวกของโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) จากแถบตรวจปัสสาวะแบบจุ่ม (urine strip) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้หนึ่งที่บ่งบอกถึงพยาธิสภาพของโกลเมอรูลัสได้^(8, 9)

เม็ดเลือดแดงชนิดอะแคนโทซัยต์ ในปัสสาวะเชื่อว่าเป็นลักษณะของ dRBCs ที่มีความจำเพาะมากที่สุดของภาวะ glomerular hematuria เมื่อเปรียบเทียบกับ dRBCs อื่นๆ ที่อาจเกิดจากลักษณะปรากฏทางกายภาพ (physical appearance) ของปัสสาวะที่แตกต่างจากเลือด เช่น ค่าความเป็นกรดเบสที่ต่ำ หรือค่าออสโมลาลิตีที่สูงกว่าปกติ รวมถึงอาจเกิด

จากความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดงอันเกิดจากโรคทางโลหิตวิทยา เช่น ธาลัสซีเมีย หรือโรคที่ไม่ใช่ทางโลหิตวิทยา เช่น โรคตับแข็งเรื้อรัง (chronic cirrhosis) ซึ่งส่งผลให้เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างลักษณะที่ผิดปกติอยู่แล้ว ในภาวะ glomerular hematuria การเกิดลักษณะอะแคนโทซัยต์ของเม็ดเลือดแดง อธิบายได้ด้วยปัจจัยสำคัญ 2 ส่วน คือ 1) เม็ดเลือดแดงมีการรีดตัวผ่าน fenestrae ของโกลเมอรูลัส ซึ่งถือเป็นกระบวนการจำเพาะที่เกิดขึ้นในสภาวะ glomerular hematuria เท่านั้น⁽¹⁰⁾ และ 2) พบการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ และเคมีที่เกิดขึ้นในท่อหน่วยไต^(11, 12) และด้วยองค์ประกอบทั้งสองส่วนนี้จึงเกิดการเหนี่ยวนำให้เม็ดเลือดแดงเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็นอะแคนโทซัยต์ในที่สุด โดยลักษณะเยื่อหุ้มเซลล์ที่พบยื่นออกมาสันนิษฐานว่าคือส่วนของเยื่อหุ้มเซลล์ที่เกิดการบาดเจ็บ จากผลของการรีดตัวผ่านโกลเมอรูลัส และเกิดการเปลี่ยนแปลงในท่อหน่วยไต ก่อนถูกปล่อยออกมาในรูปไมโครพาทิคีล^(12, 13) ตามสมมติฐานทฤษฎี “cell membrane repair theory” ที่ได้อธิบายไว้โดย Jimenez A. และคณะ⁽¹⁴⁾

ในงานวิจัยนี้คณะผู้วิจัยยังได้แสดงการเปรียบเทียบให้เห็นถึงผลของการใช้ค่า cut off ร้อยละของอะแคนโทซัยต์ เพื่อการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria 3 ค่า ได้แก่ ค่า cut off ที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และ มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 โดยพบว่าที่ค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ตัวบ่งชี้ชนิดนี้ให้ค่าความไวได้ใกล้เคียงร้อยละ 100 ที่ถือว่าดีมากสำหรับการใช้เพื่อตรวจคัดกรองคนที่มีภาวะ glomerular hematuria แต่ความจำเพาะกลับมีค่าต่ำ จึงอาจไม่เหมาะสมที่จะใช้ในการตรวจวินิจฉัย ส่วนค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 แม้จะให้ค่าความจำเพาะที่ดีแต่ให้ค่าความไวในระดับต่ำ

ดังนั้นค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 จึงเป็นค่าที่เหมาะสมในการใช้ร้อยละของอะแคนโทซัยต์ในปัสสาวะ เนื่องจากสามารถให้ค่าความไวได้ในระดับดี และค่าความจำเพาะสูงใกล้เคียงค่าที่ได้จากการใช้ค่า cut off มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จุดนี้เองถือเป็นอีกหนึ่งข้อดีที่สำคัญของการตรวจนับอะแคนโทซัยต์เพียงชนิดเดียวในปัสสาวะ ที่การตรวจพบอะแคนโทซัยต์เพียงร้อยละ 10 ก็มีนัยสำคัญในการคัดกรองและช่วยวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria แล้ว ต่างจากการนับ dRBCs รวมทั้งจะให้ประสิทธิภาพดีเมื่อตรวจพบในร้อยละที่สูง เช่น ร้อยละ 40 ของเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะทั้งหมด เป็นต้น จึงอาจทำให้เกิดความลำบาก และใช้เวลาในการตรวจนับ โดยในบางรายงานวิจัยพบว่า การพบอะแคนโทซัยต์เพียงร้อยละ 5 ของเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะทั้งหมด⁽¹⁵⁾ ก็มีประสิทธิภาพเพียงพอสำหรับการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria แล้ว อีกทั้งค่า cut off ที่ประมาณร้อยละ 20 ยังเป็นค่าที่มีรายงานวิจัยอีกหลายฉบับว่ามีประสิทธิภาพเพียงพอในการใช้วินิจฉัย^(7, 13, 19) และจากรายงานวิเคราะห์อภิมานนี้อาจสรุปได้ว่าค่า cut off นี้เหมาะสมที่จะใช้เป็นค่ามาตรฐาน ในการรายงานผลการตรวจนับ dRBCs ในการตรวจปัสสาวะ (urinalysis)

งานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้รวบรวมรายงานวิจัยเฉพาะที่ได้มีการตีพิมพ์ โดยสืบค้นจากเพียง 4 ฐานข้อมูลที่สามารถเข้าถึงได้เท่านั้น ซึ่งประกอบด้วย PubMed®, ScienceDirect®, Scopus และ Thai journal online พบ 10 งานวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า แต่ยังมีข้อจำกัดบางประการในการวิเคราะห์ คือ บางงานมีการรายงานมาแล้วเป็นระยะเวลานาน ทำให้ขาดความครบถ้วนของข้อมูลในบางส่วน และมีจำนวนข้อมูลบางอย่างน้อย เช่น ค่า cut off หรือการที่คณะผู้วิจัยใช้เพียงค่าที่มีการรายงานในบทความวิจัย โดยไม่มีการสอบถามเพิ่มเติมจากคณะผู้ตีพิมพ์ ยกเว้น

เพียงรายงานวิจัยจาก Charoensappakit A.⁽¹³⁾ ที่เป็นหนึ่งในคณะผู้วิจัย ทำให้สามารถบันทึกข้อมูลเพิ่มเติมจากที่รายงานในบทความตีพิมพ์ ได้แก่ ค่าประสิทธิภาพของการตรวจที่ค่า cut off ร้อยละ 10 ร้อยละ 20 และ ร้อยละ 30 เป็นต้น

สรุป

รายงานนี้เป็นบทความวิจัยฉบับแรก ที่มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานการใช้ dRBCs ในปัสสาวะเพื่อวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria และได้แสดงให้เห็นว่าการตรวจนับ dRBCs ชนิดอะแคนโทซัยต์เพียงอย่างเดียวในปัสสาวะมีประสิทธิภาพเพียงพอสำหรับการวินิจฉัยภาวะ glomerular hematuria โดยมีค่า cut off ที่เหมาะสมคือร้อยละ 20 ขึ้นไปของเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะทั้งหมด การตรวจนับเซลล์เพียงชนิดเดียวนี้อาจลดความสับสนในการจำแนก dRBCs ได้ โดยคณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าผลการวิเคราะห์อภิมานในรายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อแพทย์และนักเทคนิคการแพทย์ ในการสร้างมาตรฐานการตรวจนับ dRBCs ในปัสสาวะของห้องปฏิบัติการ เพื่อให้การรายงานผลการตรวจมีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุด ต่อทั้งผู้ป่วย แพทย์ รวมถึงระบบสาธารณสุขของประเทศในการช่วยลดค่าใช้จ่ายที่อาจไม่จำเป็นต่อการตรวจวินิจฉัย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ได้รับการสนับสนุนการเข้าฐานข้อมูลงานวิจัยจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

1. Fairley KF, Birch DF. Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982; 21: 105-8.

2. Saha MK, Massicotte-Azarniouch D, Reynolds ML, *et al.* Glomerular hematuria and the utility of urine microscopy: A Review. *Am J Kidney Dis* 2022; 80: 383-92.
3. Hamadah AM, Gharaibeh K, Mara KC, *et al.* Urinalysis for the diagnosis of glomerulonephritis: role of dysmorphic red blood cells. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 1397-403.
4. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
5. Bossuyt PM. Clinical validity: defining biomarker performance. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010; 242: 46-52.
6. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010; 112: 1023-40.
7. Barros Silva GE, Costa RS, Ravinal RC, Saraiva e Silva J, Dantas M, Coimbra TM. Evaluation of erythrocyte dysmorphism by light microscopy with lowering of the condenser lens: A simple and efficient method. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 171-7.
8. Chu-Su Y, Shukuya K, Yokoyama T, Lin WC, Chiang CK, Lin CW. Enhancing the detection of dysmorphic red blood cells and renal tubular epithelial cells with a modified urinalysis protocol. *Sci Rep* 2017; 7: 40521.
9. Perazella MA. The urine sediment as a biomarker of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 748-55.
10. Liapis H, Foster K, Miner JH. Red cells traverse through thin glomerular basement membrane. *Kidney Int* 2002; 61: 762-3.
11. Downie ML, Lopez Garcia SC, Kleta R, Bockenhauer D. Inherited tubulopathies of the kidney: insights from genetics. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16: 620-30.
12. Pluznick JL, Caplan MJ. Chemical and physical sensors in the regulation of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1626-35.
13. Charoensappakit A, Puapatanakul P, Praditpornsilpa K, Palasuwan A, Noulstri E, Palasuwan D. Urinary red blood cell-derived microparticles and phosphatidylserine-exposing red blood cells in glomerular and non-glomerular hematuria patients. *Cytometry B Clin Cytom* 2022; 102: 370-6.
14. Jimenez AJ, Perez F. Physico-chemical and biological considerations for membrane wound evolution and repair in animal cells. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 45: 2-9.
15. Nguyen GK. Urine cytology in renal glomerular disease and value of G1 cell in the diagnosis of glomerular bleeding. *Diagn Cytopathol* 2003; 29: 67-73.
16. Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 304-9.

17. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia--a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991; 40: 115-20.
18. Kim H, Kim YO, Kim Y, Suh JS, Cho EJ, Lee HK. Small red blood cell fraction on the UF-1000i urine analyzer as a screening tool to detect dysmorphic red blood cells for diagnosing glomerulonephritis. *Ann Lab Med* 2019; 39: 271-7.
19. Mohammad KS, Bdesha AS, Snell ME, Witherow RO, Coleman DV. Phase contrast microscopic examination of urinary erythrocytes to localise source of bleeding: an overlooked technique? *J Clin Pathol* 1993; 46: 642-5.
20. Koo KC, Lee KS, Choi AR, Rha KH, Hong SJ, Chung BH. Diagnostic impact of dysmorphic red blood cells on evaluating microscopic hematuria: the urologist's perspective. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 1021-7.
21. Crop MJ, de Rijke YB, Verhagen PC, Cransberg K, Zietse R. Diagnostic value of urinary dysmorphic erythrocytes in clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2010; 115: c203-12.
22. Zaman Z, Proesmans W. Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 980-4.