

Pauli Lehisto

LASTEN MAKSABIOPSIAT TURUN YLIOPISTOLLISESSA KESKUSSAIRAALASSA  
VUOSINA 2008–2017

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2019

Pauli Lehisto

LASTEN MAKSABIOPSIAT TURUN YLIOPISTOLLISESSA KESKUSSAIRAALASSA  
VUOSINA 2008–2017

Kliininen laitos, Lastentautioppi

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Marko Kalliomäki

*Turun yliopiston laatujärjestelmän  
mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys  
on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -  
järjestelmällä.*

Maksabiopsiaa käytetään lapsilla standardimenetelmänä maksasairauksien diagnosoimisessa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Turun yliopistollisen keskussairaalan lasten ja nuorten klinikalla vuosina 2008–2017 tehtyjen maksabiopsioiden tarkka lukumäärä, biopsia-aiheet, löydökset ja komplikaatiot. Tutkimuksen avulla on mahdollista saada tietoa, joka auttaa muokkaamaan tämän toimenpiteen käytäntöjä tarvittaessa parempaan suuntaan.

Tutkimus toteutettiin retrospektiivisesti sähköisten potilasasiakirjamerkintöjen pohjalta. Tutkittaviksi valittiin kaikki Tyksin lasten ja nuorten klinikalla vuosina 2008–2017 hoidossa olleet potilaat, joille tehtiin hoitajakson aikana koepalan otto maksasta (toimenpidekoodi JJA20) tai maksan kudoksenäytteenotto UÄ-ohjauksen avulla (toimenpidekoodi JJ2AT). Biopsioista kerättiin laboratorioarvoja sekä ennen että jälkeen toimenpidettä. Potilaiden verenkuvamuutoksia ja hemodynamiikan tilaa arvioitiin biopsian jälkeisessä seurannassa. Biopsian tuloksia arvioitiin Metavir-kriteereillä, joissa huomioitiin tulehduksen ja fibroosin aste sekä näytteen edustavuus. Seurannassa toimenpiteitä vaatineen vuotokomplikaation saaneita potilaita (n=5) verrattiin vuotamattomiin potilaisiin, joista analyysiin valikoituivat vain seurannassa kaikissa aikapisteissä kirjatut tapaukset (n=55).

Maksabiopsioita oli aineistossamme 76 kpl, potilaita oli 60 kpl, eli osalta biopsia oli otettu tutkimusjakson aikana useampaan kertaan. Potilaista 33 (55 %) oli miehiä ja 27 (45 %) naisia, he olivat iältään 0–17-vuotiaita (keskiarvo 10,2 vuotta). Yleisin biopsiaindikaatio oli maksarvojen nousu ilman tiedossa olevaa syytä (n=40, 53 %). Edustavia näytteitä Metavir-luokituksen mukaisesti oli 64 kpl (84 %), ja vain kahdessa tapauksessa histologinen diagnoosi jäi näytteen riittämättömyyden vuoksi saamatta. Tyypillisin biopsialöydös oli normaali histologia (n=28, 37 %). Komplikaatioista yleisin oli kipu (n=25, 33 %), ja verituoitteita jouduttiin antamaan viidelle potilaalle (6.6%) verenvuodon vuoksi.

Tutkimuksessa vuotaneiden ja vuotamattomien potilaiden välille muodostui tilastollisesti merkittävä ero biopsian jälkeisissä hemoglobiiniarvoissa, mutta trombosyyttiarvojen tai hemodynamiikan osalta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa. Lasten maksabiopsia vaikuttaisi olevan Tyksissä turvallinen toimenpide kansainvälisiin tutkimuksiin verrattuna, eikä komplikaatoriski ole suuri.

# Lasten maksabiopsiat Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2008–2017

## Sisällys

1. Tausta .....	2
2. Aineisto ja menetelmät .....	2
3. Tilastotietoa .....	4
4. Tulokset .....	4
4.1. Potilasaineiston kuvaus .....	4
4.2. Biopsian löydökset ja komplikaatiot .....	5
4.3. Verenkuvamuutokset .....	6
4.4. Hemodynamiikan muutokset .....	7
5. Pohdintaa .....	9
6. Lähteet .....	11

## 1. Tausta

Maksabiopsia on standardimenetelmä maksasairauksien diagnosoimiseen (1). Lapsilla maksabiopsia otetaan nykyään useimmiten ultraääniohjauksen (UÄ-ohjaus) avulla potilaan ollessa yleisanestesiassa. Kirjallisuudessa UÄ-ohjatuissa biopsioissa on todettu vähemmän komplikaatioita verrattuna toimenpiteisiin, joissa UÄ-ohjaus ei ole ollut käytössä (2). Maksabiopsiaa käytetään, jotta saadaan potilaan maksasta näytepala histologiseen arvioon. Maksabiopsiaa voidaan myös käyttää maksasairauden vaikeusasteen määrittämiseen ja valikoiduissa tapauksissa ennusteen selvittämiseen (1).

Maksabiopsia on lapselle vaativa toimenpide, johon saattaa joskus liittyä vakaviakin komplikaatioita (3, 4). Lieviksi komplikaatioiksi luetaan kipua, kapselinsisäinen vuoto ilman verituotteiden tarvetta, infektio, vähäinen sappivuoto tai vähäinen verenvuoto sappiteihin ja arterovenootin fisteli. Vakavia komplikaatioita puolestaan ovat verituotteita tai muita toimenpiteitä vaativa verenvuoto, paineilmarinta, veririnta ja kuolema (5).

Maksabiopsian käyttö- ja vasta-aiheista lapsilla, suorituksesta, käytettävistä laitteista, näytteen käsittelystä, tutkimuksen jälkeisestä seurannasta ja tutkimukseen liittyvistä komplikaatioista on julkaistu melko äskettäin eurooppalainen suositus (5). Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Turun yliopistollisen keskussairaalan lasten ja nuorten klinikalla vuosina 2008–2017 tehtyjen maksabiopsioiden tarkka lukumäärä, biopsia-aiheet, löydökset ja komplikaatiot. Tutkimuksen avulla on mahdollista saada tietoa, joka auttaa muokkaamaan tämän toimenpiteen käytäntöjä tarvittaessa parempaan suuntaan.

## 2. Aineisto ja menetelmät

Tyksin Lasten ja nuorten klinikalla hoidossa vuosina 2008–2017 olleista potilaista (0–17 vuotiaat) tutkimukseen valikoituivat ne, joille tehtiin hoitojakson aikana koepalan otto maksasta (toimenpidekoodi JJA20) tai maksan kudoksenäytteenotto UÄ-ohjauksen avulla (toimenpidekoodi JJ2AT). Biopsiapotilaiden henkilötiedot saatiin kliinisestä tietopalvelusta, jonka jälkeen sähköisestä potilaskertomuksesta kerättiin tutkimuksessa tarvittavat tiedot. Aineiston keräämisen yhteydessä tuli ilmi, että joillakin potilailla oli otettu useampi maksabiopsia seurantajakson aikana, joista osa ei ollut kuitenkaan edustettuna aineistossa. Biopsioita, joita ei ollut alkuperäisessä haussa, ei lisätty aineistoon. Osa maksabiopsioista oli puolestaan aineistossa edustettuina useaan kertaan, jolloin päällekkäiset tapaukset poistettiin.

Biopsioita on arvioitu Metavir-luokituksen mukaisesti (6) tulehduksen osalta seuraavasti: 1=lievä, 2 = kohtalainen, 3=vaikea. Saman luokituksen mukaan fibroosi on arvioitu: 1=lievä, 2–3=kohtalainen, 4=vaikea. Metavir 0+0 on tulkittu normaaliksi näytteeksi. Lisäksi histologiset diagnoosit ”no signs of malignancy”, ”changes not diagnostic” ja ”no pathological diagnosis” on tulkittu normaaleiksi.

Näytteiden edustavuutta on arvioitu myös Metavir-luokituksen mukaisesti. Sen mukaan näytteessä pitää olla vähintään 6 erillistä portaalia, jotta se voidaan luokitella edustavaksi. Näytteet, joiden lausunnossa ei erikseen mainittu edustavuutta, oletettiin edustaviksi.

Mahdolliset toimenpidekomplikaatiot kerättiin sähköisistä potilasasiakirjamerkinnöistä, joihin sisältyi sekä lääkärin että hoitajien tekemiä kirjauksia. Kipukomplikaatioksi luokiteltiin kipulääkitystä vaatinut kipu. Vuodoksi luokiteltiin toimenpiteitä vaatinut hemoglobiinitason lasku.

Laboratoriokokeissa potilailta seurattiin hemoglobiinin (B-Hb) ja trombosyyttien (B-Tromb) lisäksi edeltävästi maksa-arvoja (alaniiniaminotransferaasi ja glutamyyliaminiotransferaasi, P-ALAT, P-GT), bilirubiinia (P-Bil ja P-Bil-kj), plasman albumiinia (P-Alb), tromboplastiiniaika (P-TT) ja tulehdusaktiiviteettia mitattiin laskolla (B-La). Laboratorioarvojen tulkinnassa on käytetty hyväksi HUSlabin viitearvoja lapsille (7). Hemoglobiinista ja trombosyyteistä seurattiin ennen maksabiopsiaa otettu arvo (Hb 1, Tromb 1) ja tämän lisäksi kaksi maksabiopsian jälkeistä arvoa. Biopsian jälkeiset arvot on otettu klo 19 illalla biopsiapäivänä (Hb 2, Tromb 2) ja aamukierron yhteydessä biopsiaa seuraavana päivänä (Hb 3, Tromb 3). Vuotaneiden potilaiden (n=5) ja ei-vuotaneiden (n=44) potilaiden hemoglobiini- ja trombosyyttitasoja verrattiin toisiinsa. Analyysiin valikoituivat vain potilaat, joilla arvot oli mitattu kaikissa kolmessa mittauspisteessä.

Verenpainearvoista ja syketaajuuksista on käytetty ennen biopsiaa otettu lähtöarvo sekä seurannassa saatu korkein ja matalin arvo. Syketaajuus, systolinen ja diastolinen paine on kerätty ja analysoitu erikseen. Kaikilta potilaita seurattiin kuusi tuntia biopsian jälkeen vuodelevossa otettuja verenpaine- ja syketaajuusarvoja. Kahden ensimmäisen tunnin aikana biopsian jälkeen mittauksia tehtiin 15 minuutin välein, 2–4 h biopsiasta mittauksia tehtiin 30 minuutin välein ja 4–6 h biopsiasta mittauksia tehtiin 60 minuutin välein. Tämän lisäksi myös ylimääräiset verenpainemittaukset otettiin huomioon seurannassa. Mittausten runsaan

lukumäärän vuoksi vain ääripäät otettiin tarkasteluun, jotta saatiin käsitys arvojen vaihtelusta. Analyysissä on verrattu vuotaneita (n=5) ja vuodottomia (n=55) potilaita toisiinsa. Analyysiin valikoituivat vain ne potilaat, joilla verenpaineesta oli käytettävissä kaikki mitatut arvot.

Aineistossa vuodottomien potilaiden ryhmät ovat erikokoisia verenkuvaa ja hemodynamiikkaa tarkasteltaessa. Tämä selittyy puutteellisista arvoista, sillä osassa tapauksissa täydellisiä arvoja ei ollut käytettävissä molemmissa analyyseissä. Kunkin muuttujan välisissä analyyseissä ryhmät ovat kuitenkin yhtenevät.

### 3. Statistiikka

Toistomittausten varianssianalyysejä käytettiin kun verrattiin eri aikapisteissä mitattuja hemoglobiini- ja trombosyytti-arvoja toisiinsa. Mitattavat suuret todettiin normaalijakautuneeksi ja testissä käytettiin Bonferroni-korjausta. Vuotaneiden ja vuotamattomien potilaiden hemoglobiini- ja trombosyyttitasoja verrattiin toisiinsa eri aikapisteissä kahden otoksen t-testillä. Vuotaneiden ja vuotamattomien potilaiden systolisia ja diastolisia verenpaineita sekä syketaajuuksia verrattiin toisiinsa kahden otoksen t-testillä. Kaikissa tilastollisissa testeissä P-arvo <0.05 tulkittiin tilastollisesti merkittäväksi.

## 4. Tulokset

### 4.1. Potilasaineiston kuvaus

Aineistoon valikoitui lopulta 76 maksabiopsiaa 60 potilaalta. Osalta potilaista biopsia on otettu useamman kerran, mikä selittää biopsioiden suuremman lukumäärän. Potilaista 33 (55 %) oli miehiä ja 27 (45 %) naisia. Potilaat olivat iältään 0–17 -vuotiaita, keskimääräinen ikä 10,2 vuotta. Edustavia näytteitä oli 64 kpl (84 %) ja epäedustavia 12 kpl, joista kuitenkin vain 2 kpl (2.6 %) johti ”material insufficient for diagnosis”-luokkaan.

Biopsiaindikaatioista yleisin oli maksa-arvojen nousu ilman tiedossa olevaa syytä (n=40; 53 %), toiseksi yleisin indikaatio oli maksatilanteen kontrolloiminen jo tiedossa olevan sairauden vuoksi (n=14; 18 %). Biopsian aiheena olivat myös edeltävä maksan kuvantamislöydös (n=6; 8 %), epäselvä kolestaasi (n=6; 8 %), rasvamaksa (n=3; 4 %). Muita indikaatioita (n=7; 9 %) olivat maksansiirtoa edeltävät tutkimukset, erotusdiagnostiset selvittelyt, epäselvä tulehdus, hypersplenismi, aineenvaihduntasairauksien selvittely ja aiempi epäonnistunut biopsia.

ALAT-arvot olivat keskimäärin 151 U/l (vaihteluväli 5–2167 U/l, n=73). Huslabin viitearvo lapsille on < 40 U/l, joka ylittyi 65 % potilaista maksabiopsiaan tullessa. Biopsiaa edeltänyt GT-arvo oli 84 U/l (vaihteluväli 8–700 U/l, n=69). Huslabin viitearvo alle 16-vuotiaille lapsille on < 50 U/l, joka ylittyi 35 % potilaista. P-TT-arvo ennen biopsiaa oli 92 % (vaihteluväli 44–165 %, n=53). Huslabin viitearvo kaiken ikäisille on 70–130 %, minkä sisään 68 % aineiston potilaiden arvoista sijoittui. Biopsiaa edeltänyt P-bil arvo oli 20 umol/l (vaihteluväli 3–185 umol/l, n=52). Huslabin viitearvo yli 30 vrk ikäisille potilaille on alle 20 umol/l, joka ylittyi 17 % potilaista. Keskimääräinen biopsiaa edeltänyt P-Bil-kj arvo oli 11 umol/l (vaihteluväli 2–109 umol/l, n=40). Huslabin viitearvo on alle 5umol/l, mihin 73 % arvoista sijoittui. P-Alb oli preoperatiivisesti keskimäärin 36.6 g/l (vaihteluväli 20,3-45,4 g/l, n=32). Huslabin viitearvo lapsille on 37–51 g/l, mille välille 59 % arvoista sijoittui. Preoperatiivinen B-La oli keskimäärin 27 mm/h (vaihteluväli 1–111 mm/h, n=39). Huslabin viitearvo 0–16 -vuotiaille lapsille on alle 15 mm/h, mihin 56 % arvoista sijoittui

#### 4.2. Biopsian löydökset ja komplikaatiot

Histologisessa tutkimuksessa yleisin diagnoosi oli normaali histologia, joka todettiin 28 (37 %) potilaan näytteissä. Tulehduksellisia muutoksia nähtiin 18 (24 %) näytteessä ja fibroosimuutoksia kahdeksassa (11 %) näytteessä. Maksan rasvoittumista oli kahdeksassa (11 %) näytteessä, joista kolmessa (4 %) löytyi myös tulehdus- tai fibroosimuutoksia. Aineenvaihduntasairauksia todettiin neljä kappaletta (5 %) , maligniteetteja kaksi (3 %).

Komplikaatioista yleisin oli kipu, joka raportoitiin 25 (33 %) tapauksella. Toimenpiteitä vaatinut Hb-lasku havaittiin viidellä (6.6 %) potilaalla. Pahoinvointia raportoitiin kolmella (4 %) potilaalla ja huimausta kahdella (3 %) potilaalla. Kipulääkitystä sai 25 potilasta, yleisimmin käytettiin parasetamolia (9 potilasta) tai parasetamolia yhdistettynä NSAID tai opioidilääkitykseen (8 potilasta). Yhteensä yhdeksän potilasta sai verituotteita. Näistä viidellä todettiin vuotokomplikaatio. Kolme näistä komplikaation saaneista sai punasoluja, yksi jääplasmaa ja yksi sekä trombosyyttejä että jääplasmaa biopsian jälkeen. Kolme näistä viidestä potilaista oli saanut jo edeltävästi verituotteita vuotoriskin vähentämiseksi: kaksi trombosyyttejä ja jääplasmaa sekä yksi jääplasmaa. Lopuille neljälle verituotteita saaneelle potilaalle verituotteita annettiin ennen biopsiaa vuototaipumusta hillitsemään poikkeavan



trombosyyttiä tai vuotoajan vuoksi: kaksi sai trombosyyttejä matalan trombosyyttitason vuoksi ja kaksi jääplasmaa matalan P-TT-arvon vuoksi. Näistä lopuista ennalta verituuotteita saaneista kukaan ei siis tarvinnut enää biopsian jälkeen verituuotteita.

#### 4.3. Verenkuva muutokset

Maksabiopsian seurauksena hemoglobiini (n=49) laski tilastollisesti merkittävästi koko aineistossa. Ennen maksabiopsiaa hemoglobiini oli keskimäärin 131 g/l (vaihteluväli 94–166 g/l). Seurannassa arvot laskivat illalla biopsian jälkeen 122 g/l (74–158g/l);  $p<0.001$ . Seuraavana aamuna 122 g/l (73–160 g/l) laskua oli verrattuna lähtöarvoihin ( $p<0.001$ ), mutta ei edelliseen iltaan verrattuna ( $p=0.378$ ). Verrattaessa vuotokomplikaation saaneita potilaita potilaisiin, joilla ei todettu vuotoa, havaittiin myös ryhmien välinen ero (Taulukko 1).

	n	Hb1	Hb2	Hb3
Vuoto	5	121(101-143)	100(74-117)	103(73-130)
Ei vuotoa	44	132(94-166)	124(84-158)	125(78-160)
P-arvo*		0.201	0.006	0.027

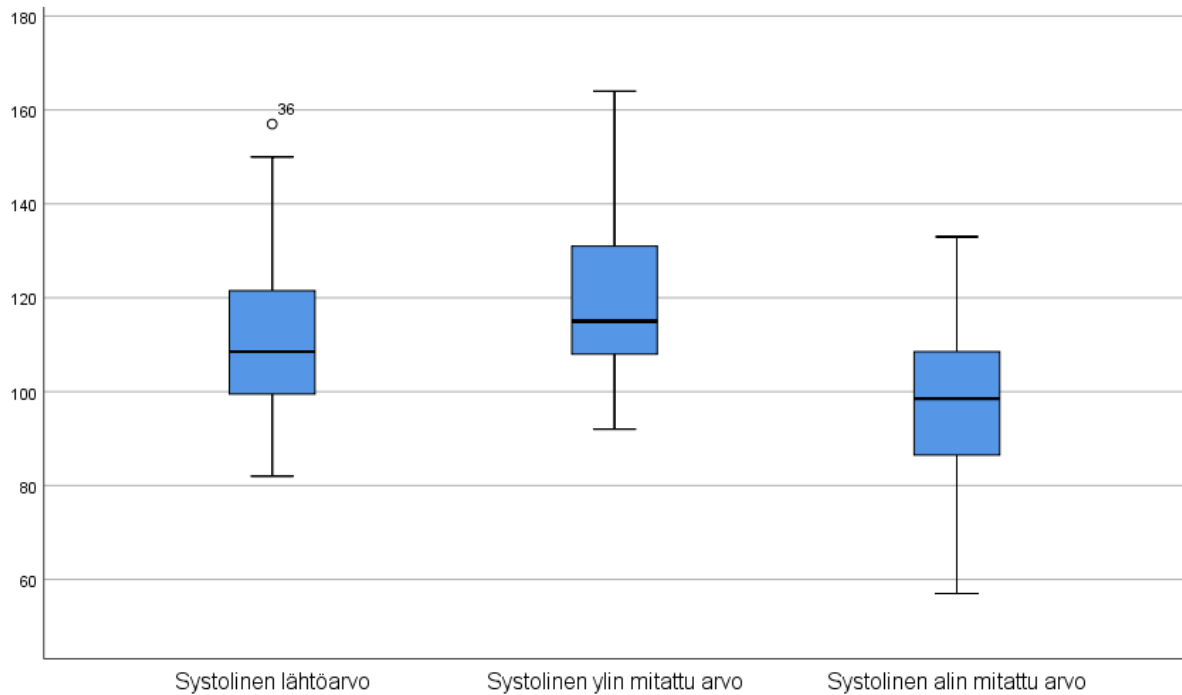
Taulukko 1. Keskimääräiset hemoglobiiniarvot (vaihteluväli) vuotaneilla ja vuotamattomilla potilailla ennen maksabiopsiaa (Hb1) ja sen jälkeen illalla (Hb2) ja seuraavana aamuna (Hb3).  
\*Ryhmien välinen kahden otoksen t-testi.

Trombosyyttitasot olivat koko aineistossa ennen biopsiaa keskimäärin tasolla 296 E9/l (vaihteluväli 43-674 E9/l). Seurannassa arvot laskivat illalla 280 E9/l (66-611 E9/l);  $p=0.025$ . Seuraavana aamuna arvot olivat edelleen laskeneet, 271 E9/l (71-530 E9/l), verrattuna sekä lähtöarvoihin ( $p=0.0005$ ) että edellisen illan arvoihin ( $p=0.035$ ).

Trombosyyttitasojen muutosta verrattiin vuotaneiden (n=5) ja vuotamattomien (n=44) välillä. Keskimääräinen Tromb1 vuotaneilla oli ennen biopsiaa 254 E9/l (vaihteluväli 67-611 E9/l) ja vuotamattomilla 300 E9/l (43-674 E9/l),  $p=0.47$ . Biopsian jälkeen keskimääräinen Tromb 2 vuotaneilla, 219 E9/l (66-468 E9/l) ja vuotamattomilla, 287E9/l (93-611 E9/l), oli sama,  $p=0.192$ . Myöskään biopsian jälkeisenä Tromb 3-arvoissa ei ollut eroa: vuotaneilla 226 E9/l (71-476 E9/l) ja vuotamattomilla 276 E9/l (76-530 E9/l),  $p=0.307$ .

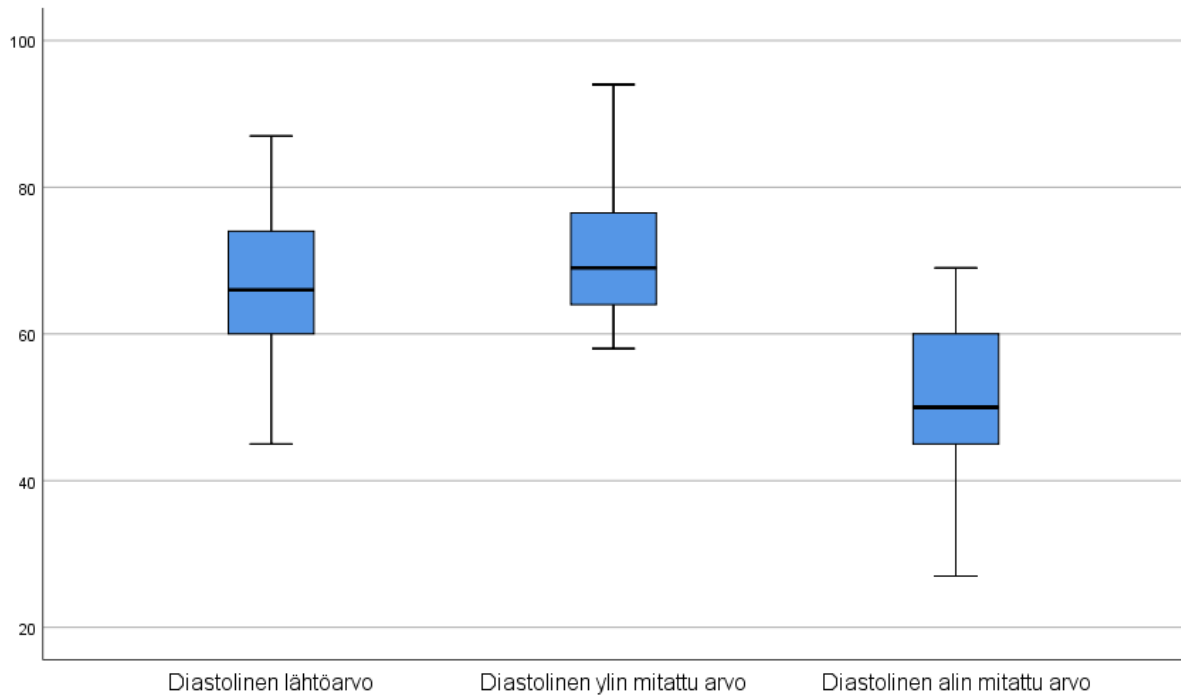
#### 4.4. Hemodynamiikan muutokset

Biopsiaa edeltävästi systolisen verenpaineen mediaani oli 109 mmHg, seurannassa biopsian jälkeen korkeimmillaan 115 mmHg ja matalimmillaan 99 mmHg (Kuva 1).



Kuva 1. Systolinen verenpaine (mmHg) ennen ja jälkeen maksabiopsian. Laatikon poikkiviiva kuvaa mediaania ja laatikko interkvartaaliväliä. Yhtenäinen pystyjana kuvaa verenpainearvojen vaihteluväliä. Poikkeava havainto on merkitty ympyrällä, jonka numero on potilaan järjestysnumero aineistossa.

Diastolisen paineen osalta biopsiaa edeltänyt mediaaniarvo oli 66 mmHg, seurannassa korkeimmillaan 69 mmHg ja matalimmillaan 50 mmHg (Kuva 2).



Kuva 2. Diastolinen verenpaine (mmHg) ennen ja jälkeen maksabiopsian. Laatikon poikkiviiva kuvaa mediaania ja laatikko interkvartaaliväliä. Yhtenäinen pystyjana kuvaa verenpainearvojen vaihteluväliä.

Verenpainetasoja verrattiin toisiinsa vuotaneilla (n=5) ja vuotamattomilla (n=55). Systolisissa verenpaineissa biopsiaa edeltänyt lähtöarvo oli vuotaneilla keskimäärin 108 mmHg (vaihteluväli 97–118 mmHg) ja vuotamattomilla 113 mmHg (82–157 mmHg),  $p=0.505$ . Seurannan korkein systolinen arvo oli vuotaneilla keskimäärin 111 mmHg (102–120 mmHg) ja vuotamattomilla 120 mmHg (92–164 mmHg),  $p=0.224$ . Myöskään seurannan matalimmissa systolisissa arvoissa ei ollut eroa ryhmien välillä: vuotaneilla keskimäärin 93 mmHg (82–99 mmHg) ja vuotamattomilla 99 mmHg (57–133 mmHg),  $p=0.435$ . Myöskään diastolisissa paineissa ei ollut eroa ryhmien välillä. Lähtöarvo oli vuotaneilla keskimäärin 62 mmHg (51–70 mmHg) ja vuotamattomilla 67 mmHg (45–87 mmHg),  $p=0.290$ . Seurannassa korkein diastolinen arvo oli vuotaneilla keskimäärin 66 mmHg (61–77 mmHg) ja vuotamattomilla 71 mmHg (58–94 mmHg),  $p=0.293$ . Seurannan matalin diastolinen arvo oli vuotaneilla keskimäärin 52 mmHg (40–63 mmHg) ja vuotamattomilla 52 mmHg (27–69 mmHg),  $p=0.950$ .

Syketaajuuksia tarkasteltaessa ei muodostunut tilastollisesti merkittävää eroa vuotaneiden (n=5) ja vuotamattomien (n=53) välille. Syketaso ennen biopsiaa oli vuotaneilla keskimäärin 77 /min (vaihteluväli 67–91 /min) ja vuotamattomilla 85/min (44–142 /min),  $p=0.356$ . Biopsian jälkeisessä seurannassa mitatuissa korkeimmissa sykearvoissa vuotaneiden syketaso oli 95 /min (74–135 /min) ja vuotamattomilla 97 /min (58–165 /min),  $p=0.858$ . Eroa ei ollut ryhmien välillä myöskään tarkasteltaessa seurannan matalimpia syketaajuuksia: vuotaneilla 68 /min (54–108 /min) ja vuotamattomilla 71 /min (40–119 /min),  $p=0.758$ .

## 5. Pohdinta

Aineistossamme vakavien komplikaatioiden esiintyvyys oli 6.6 %, joka koostui yksinomaan verenvuotokomplikaatioista. Kirjallisuudessa vakavien komplikaatioiden esiintyvyydeksi lasten maksabiopsioissa on arvioitu 0–4.6 % (8–11), joskin myös korkeampia arvioita (6.4 %) on esitetty (12). Muita vakaviksi luokiteltavia komplikaatioita aineistossamme ei esiintynyt. Valtaosa näytteistä oli edustavia ja vain kahdessa tapauksessa näyte oli riittämätön histologisen diagnoosin muodostamiseen. Verenpaine- ja syketasoissa ei aineistossa esiintynyt tilastollisesti merkittäviä eroja vuotaneiden ja vuotamattomien potilaiden välillä.

Hemoglobiinitasoissa ei ollut ennen biopsiaa tilastollisesti merkittävää eroa vuotaneita ja vuodottomia potilaita verrattaessa. Sen sijaan vuotokomplikaation saaneilla potilailla hemoglobiinitasot laskivat tilastollisesti merkittävästi biopsiaa edeltävistä arvoista biopsian jälkeisiin arvoihin. Koska hemoglobiinitason merkittävää laskua käytettiin biopsian jälkeisessä seurannassa osoituksena vuotokomplikaatiosta, on luonnollista, että vuotaneilla potilailla hemoglobiinitasot laskivat biopsian jälkeen enemmän kuin vuotamattomilla. Hemoglobiinin laskutrendi havaittiin myös potilailla, joilla ei todettu vuotokomplikaatiota, mikä voisi liittyä pieniin, kliinisesti merkityksettömiin ja havaitsematta jääneisiin vuotoihin.

Aineiston perusteella suuren vuotoriskin potilaat onnistuttiin tunnistamaan hyvällä tarkkuudella, sillä seitsemän potilasta yhdeksästä verituotteita saaneesta sai verituotteita ennen biopsiaa. Tästä seitsemän potilaan joukosta kolme sai vuotokomplikaation, mutta neljällä ei havaittu seurannassa vuotoa. Edeltävästi verituotteita saaneet potilaat olivat siis ylliedustettuina vuotokomplikaatioita arvioitaessa verrattuna muihin biopsioihin, mutta toisaalta verituotteiden antaminen ennen biopsiaa on voinut vähentää vuotokomplikaatioiden määrää. Kaiken kaikkiaan vakavan vuotokomplikaation saaneita potilaita oli kansainvälisiin

julkaisuihin verrattuna hieman enemmän. On vaikea sanoa onko taustalla todella komplikaatioiden runsaampi lukumäärä vai poikkeavatko paikalliset käytännöt esimerkiksi herkkyydessä, jolla verituotteita määrätään hemoglobiiniarvojen laskiessa. Kirjallisuudessa jopa 20 g/l hemoglobiiniarvon laskuja on hoidettu aktiivisella seurannalla (13). Omassa aineistossamme hemoglobiini laski keskimäärin 21 g/l biopsiailtaan mennessä verituotteita saaneiden ryhmässä. Aamun mennessä osa laskusta oli jo korjautunut, mikä voi selittyä sillä, että verituotteita annettiin näiden mittauspisteiden välillä. On selvää, että kun vuotokomplikaatioiden jako lieviin ja vakaviin määräytyy verituotteiden antamisen perusteella, määräytyy komplikaatioiden esiintyvyys hoitolinjan aktiivisuudesta riippuen. Toisaalta verituotteiden herkemällä antamisella voidaan mahdollisesti välttyä vakavimmilta verenkuvamuutoksilta.

Trombosyyttitasoissa ei tullut eroa vuotaneiden ja vuotamattomien potilaiden välille biopsiaa edeltävissä arvoissa, eikä myöskään trombosyyttitasojen muutoksessa biopsian jälkeen. Kuitenkin kaikkia biopsioita tarkasteltaessa havaittiin trombosyyttitasojen laskutrendi, joka osoittautui tilastollisesti merkittäväksi. Ilmiö voisi liittyä lisääntyneeseen kulutukseen, joka vaaditaan hyytymän muodostamiseen biopsiakohdassa. Biopsiassa aiheutetaan verkkääseen kudokseen vuoto biopsiakohtaan, jolloin vaikka vuoto olisikin täysin hallinnassa ja vailta kliinistä merkitystä, voi olla, että trombosyyttitasoihin muodostuu tällä mekanismilla tilastollisesti merkittävä lasku.

Tutkimuksen tuloksia arvioitaessa on otettava huomioon useita tutkimuksen laatua heikentäviä seikkoja. Ensinnäkin, toimenpiteitä vaatineita vuotokomplikaatioita oli aineistossa vain viisi. Myös vuotamattomien potilaiden joukko, joka päätyi analyysiin, oli lopulta otettujen biopsioiden määrään verrattuna pienempi. Osalla potilaista seurannasta puuttui biopsianjälkeisiä seuranta-arvoja minkä vuoksi analyyseihin valikoitiin biopsiat, joissa seuranta oli suoritettu kokonaisuudessaan ja kirjattu täydellisesti. Tämä on voinut rajoittaa aineiston kokoa siinä määrin, että hemodynaamisia muutoksia ei havaittu vuotaneilla potilailla. Voi myös olla, että vuotokomplikaation saaneilla potilaillakaan vuoto ei ole ollut määrällisesti niin suurta tai nopeudeltaan niin voimakasta, että se olisi aiheuttanut merkittäviä muutoksia verenpaine- tai sykearvoihin, vaikka aineisto olisi ollut laajempi.

Toisaalta, tällä hetkellä Tyksin lasten ja nuorten klinikalla käytössä oleva ohje lapsen maksabiopsian jälkeisestä seurannasta on ollut käytössä vasta vuoden 2013 lopusta lähtien (Marko Kalliomäki, henkilökohtainen tiedonanto). Biopsioiden ottamisajankohtia tarkasteltaessa havaittiin, että suurin osa täydellisesti kirjatuista arvoista (verenkuvamuutosten

osalta 41 kpl) oli otettu vuosina 2013–2017, ja vain kolmessa tapauksessa seuranta oli epätäydellistä. Vuosina 2008–2012 biopsioissa täydellisesti kirjattuja tapauksia oli 8 kpl ja vajavaisesti kirjattuja 24 kpl. Vaikuttaisi siis siltä, että ohjeistuksella on ollut merkittävä positiivinen vaikutus seurannan järjestelmällisyyden ja yhtenäisyyden kannalta.

On myös huomioitava, että tutkimuksessa ei kuitenkaan ole kaikkia Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2008–2017 otettuja lasten maksabiopsioita, mikä selittynee osittain menetelmällä, jolla biopsiat haettiin tietokannasta. Toimenpiteen kirjaamisessa on esimerkiksi voitu käyttää eri tutkimuskoodia tai toimenpide on merkitty puutteellisesti. Lisäksi aineiston keräyksen yhteydessä osa maksabiopsioista oli edustettuna useamman kerran, ilmeisesti koska sama biopsia oli kirjattu useammalla toimenpidekoodilla. Tutkimuksen potilasaineisto ei välttämättä ole kyllin laaja, jotta ryhmien väliset pienet erot tulisivat esille tutkimuksessa. Näytteiden edustavuuden vertailussa kansainvälisiin julkaisuihin on huomioitava määritelmä, jolla aineistoa on tulkittu. Varsinaisesti epäonnistuneita näytteitä aineistossa on kaksi, mutta myös niukat näytteet on omassa aineistossamme tulkittu epäedustaviksi Metavir-kriteerien mukaisesti. Tutkimus on suoritettu retrospektiivisesti potilasasiakirjojen kirjausten mukaisesti, joten mahdollisia virhelähteitä voi muodostua esimerkiksi puutteellisista kirjauksista, kirjausten epäyhdenmukaisuudesta tai muuttuneista kirjauskäytännöistä.

Kaiken kaikkiaan lasten maksabiopsia vaikuttaisi olevan Tyksissä turvallinen toimenpide kansainvälisiin tutkimuksiin verrattuna, eikä komplikaatoriski ole suuri. Seurannassa vakavat vuotokomplikaatiot havaittiin biopsian jälkeisenä iltana, eikä tutkimuksen perusteella ole viitteitä siitä, että seurantakäytäntöjä tulisi tiukentaa. Tulevaisuudessa yön yli seurannan kohdentaminen vain suuren vuotoriskin tai komplikaation saaneisiin potilaisiin saattaisi olla perustelua, mutta vaatinee vielä lisäpohdintaa ennen mahdollista käyttöönottoa.

Tutkimuksella saatiin uutta tietoa lasten maksabiopsioiden toteutuksesta Tyksin lasten ja nuorten klinikalla ja myös seurantaohjeistuksen myönteisestä vaikutuksesta kirjausten yhtenäisyyteen.

## 6. Lähteet

1. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol* 2012; 19: 250–262.

2. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23: 1079–1083.
3. Dezsöfi A, Knisely AS. Liver biopsy in children 2014: who, whom, what, when, where, why? *Clin Res Hepat Gastroenterol* 2014; 38: 395–398.
4. Govender P, Jonas MM, Alomari AI, et al. Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 645–650.
5. Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 408–420.
6. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289–293.
7. <https://huslab.fi/ohjekirja/>
8. Cohen MB, A-Kader HH, Lambers D, Heubi JE. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenterology* 1992; 102: 629–632.
9. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49: 1017–1044.
10. Amaral JG, Schwartz J, Chait P, Temple M, John P, Smith C, et al. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 644–649.
11. Westheim BH, Ostensen AB, Aagenaes I, Sanengen T, Almaas R. Evaluation of risk factors for bleeding after liver biopsy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 82–87
12. Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol* 1999; 5: 301–304.
13. Almeida P, Schreiber RA, Liang J, Mujawar Q, Guttman OR. Clinical characteristics and complications of pediatric liver biopsy: A single centre experience. *Ann Hepatol* 2017; 16: 797–801.