

Munuaissiirännäisen biopsiat TYKS:n  
munuaiskeskuksessa vuosina  
2013–2017

– retrospektiivinen katsaus laatuun ja turvallisuuteen

Ville Alaranta  
Kevätlukukausi 2019  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Ville Alaranta

Munuaissiirännäisen biopsiat TYKS:n munuaiskeskuksessa  
vuosina 2013 – 2017

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2019

Ohjaaja: Niina Koivuviita

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti*

*tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkistettu*

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

ALARANTA, VILLE: Munuaissiirännäisen biopsiat TYKS:n munuaiskeskuksessa vuosina 2013–2017 – retrospektiivinen katsaus laatuun ja turvallisuuteen

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 25 sivua

Sisätaudit

Toukokuu 2019

---

Tämän tutkimuksen tarkoitus on selvittää Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2013–2017 otettujen munuaissiirännäisen biopsioiden laatua ja turvallisuutta.

Munuaiskeskuksessa on tiedossa, etteivät biopsiat aina ole tarpeeksi laadukkaita luotettavan diagnostiikan tekemiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena onkin kartoittaa biopsioiden tämänhetkistä laatua, ja vertailla sitä kansainväliseen aineistoon, jotta tarvittaviin toimenpiteisiin laadun parantamiseksi voidaan ryhtyä. Samalla kiinnitetään huomiota toimenpiteen turvallisuuteen ja seurantaparametrien luotettavuuteen eri hyljintätyyppien diagnostiikassa.

Tutkimusta varten kerättiin Tyksin potilaskertomuksista retrospektiivisesti tietoja kaikista vuoden 2013 alusta 2017 loppuun suoritetuista siirännäisbiopsioista tiedot munuaissiirtopotilaiden sukupuolesta, iästä biopsiahetkellä, biopsiaindikaatiosta. Biopsianottokertoja oli kaiken kaikkiaan viiden vuoden aikana 113 ja nämä kaikki sisällytettiin tutkimukseen.

Komplikaatioita oli 4 ja näistä yksi vaati aktiivisia hoitotoimenpiteitä. Loput kolme olivat pieniä munuaiskapselinalaisia tai munuaisen päällisiä verenvuotoja, jotka tyrehtyivät seurannassa ilman aktiivisia hoitotoimenpiteitä. Tämä noudattaa samaa linjaa kansainvälisen aineiston kanssa, jossa vakavien komplikaatioiden määrä on < 1 %.

Näytteiden laatu havaittiin keskimäärin heikoksi Banff-kriteereillä arvioiden. Hyvää diagnostista laatua (yli 9 munuaiskerästä) oli vain 20,8 % kaikista biopsioista. 16,0 % oli välttäviä (7-9 glomerulusta) ja loput 63,2 % oli huonoja (alle 7 glomerulusta).

Käytetyn biopsianeulan paksuudella ei havaittu olevan tilastollisesti merkitsevää vaikutusta näytteiden laatuun, toisin kuin ainakin yhdessä aihetta käsittelevässä tutkimuksessa oli saatu tulokseksi. Kahdeksassa tapauksessa havaittiin lisäksi immunofluoresenssia varten tehdyssä leikkeessä olevan enemmän glomeruluksia kuin valomikroskooppileikkeessä.

Akuutin hyljinnän epäilyjä oli 13 ja näistä 5 epäilyä osoittautui oikeaksi. Kroonista hyljintää aineistossa 16 potilaalla.

Noin puolet biopsioista oli protokolla- tai kontrollibiopsioita. 54,7 % näistä johti hyljinnänestolääkityksen muutokseen.

Munuaissiirännäisenbiopsia on turvallinen toimenpide, jolla on suuri merkitys siirännäisen kunnan seurannassa ja hoitolinjojen valinnassa. Tyksissä on alettava toimenpiteisiin biopsioiden laadun parantamiseksi.

**Asiasanat: Munuaissiirräinen, siirännäisenbiopsia, Banff-luokitus**

---

| <b>Sisällys</b>                                   | <b>Sivu(t)</b> |
|---|----------------|
| 1. Johdanto                                       | 2              |
| 1.1 Tutkimusasetelma ja tavoitteet                | 2              |
| 1.2 Munuaisensiirto                               | 2-9            |
| 1.2.1 Yleistä                                     | 2-3            |
| 1.2.2 Loppuvaiheen vajaatoiminnan hoito           | 3-4            |
| 1.2.3 Kustannusvaikutus                           | 4-5            |
| 1.2.4 Siirteen seuranta                           | 5-6            |
| 1.2.5 Protokollabiopsia                           | 6-9            |
| 1.2.6 Tyksin käytännöt                            | 9-10           |
| 2. Aineisto ja menetelmät                         | 10-11          |
| 3. Tulokset                                       | 11-18          |
| 3.1 Yleistä                                       | 11-12          |
| 3.2 Komplikaatiot                                 | 12             |
| 3.3 Protokollabiopsian vaikutus                   | 13             |
| 3.4 Akuutti hyljintä                              | 13-14          |
| 3.5 Krooninen hyljintä                            | 14-17          |
| 3.6 Näytteiden laatu                              | 17-18          |
| 3.6.1 Glomerulusten jakaantuminen eri leikkeisiin | 17             |
| 3.6.2 Neulan paksuuden yhteys laatuun             | 17-18          |
| 4. Pohdinta                                       | 18-20          |
| 5. Lähteet  | 21-24          |

---

**Kirjoittanut Ville Alaranta**

**Ohjaaja Niina Koivuviita**

---

# 1 Johdanto

## 1.1 Tutkimusasetelma ja tavoitteet

Tämän tutkimuksen tarkoitus on selvittää Turun yliopistollisessa keskussairaalassa vuosina 2013–2017 otettujen munuaissiirännäisen biopsioiden laatua ja turvallisuutta.

Aineistosta olemme retrospektiivisesti tutkineet:

1. Millä indikaatioilla siirännäisbiopsioita otettiin
2. Kuinka usein vuosikontrollibiopsia johti hyljinnänestolääkityksen muuttamiseen
3. Kuinka usein akuutti rejektioepäily osui oikeaan
4. Kuinka usein kroonisessa rejektiossa oli kyse vaskulaarisesta hyljinnästä
5. Siirännäisbiopsioiden komplikaatiofrekvenssiä

Munuaiskeskuksen sisällä on tiedossa, etteivät talon sisällä suoritettavat biopsiat aina välttämättä ole tarpeeksi laadukkaita luotettavan diagnostiikan tekemiseen. Tämän tutkimuksen yhtenä tarkoituksena onkin kartoittaa biopsioiden tämänhetkistä laatua, ja vertailla sitä kansainväliseen aineistoon, jotta tarvittaviin toimenpiteisiin laadun parantamiseksi voidaan ryhtyä. Samalla kiinnitetään huomiota toimenpiteen turvallisuuteen ja seurantaparametrien luotettavuuteen eri hyljintätyyppien diagnostiikassa.

## 1.2 Munuaisensiirto

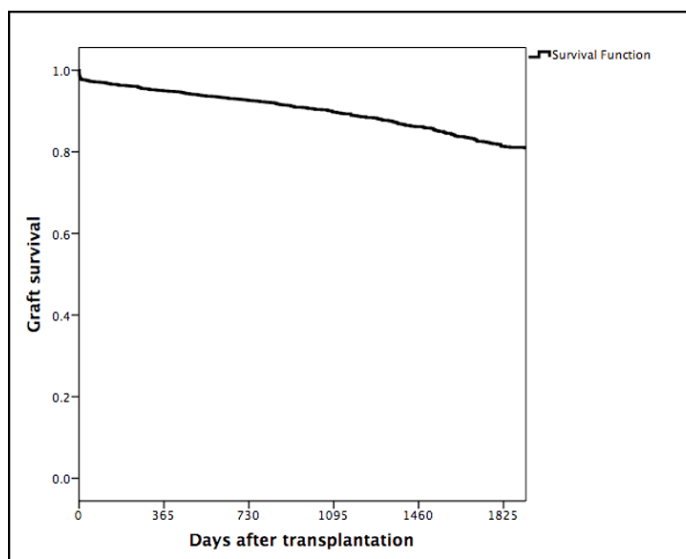
### 1.2.1 Yleistä

Munuaisensiirto on paras hoito vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan (1). Ensimmäisen munuaisensiirtoleikkauksen suoritti tietävästi Joseph Murray vuonna 1954 (2). Sittemmin siirteiden elinaika on mm. leikkaustekniikan, hyljinnänestolääkkeiden ja seurannan kehittymisen ansiosta pidentynyt huomattavasti (Kuva 1.1). Nykyään yleisin siirteen menetyksen syy onkin potilaan kuolema toimivan siirteen kanssa muista kuin munuaissairaudesta tai munuaissiirteestä johtuvista syistä. Siirteen kunnon tarkkailun on osoitettu olevan tärkeää, sillä

sopivalla lääkityksellä siirteen elinaikaa pystytään lisäämään. (3). Monet nykyiset munuaisensiirron saaneet potilaat ovatkin eläneet siirteensä kanssa jo vuosikymmeniä (4) ja munuaissiirteen kanssa elävien potilaiden määrä kasvaa jatkuvasti (5).

Kuva 1.1. Munuaissiirteiden säilyminen Suomessa. (6).

## Graft survival (siirto v. 2008-2018, N=2094)



81.3% siirteistä toimii 5  
vuoden kuluttua siirrosta

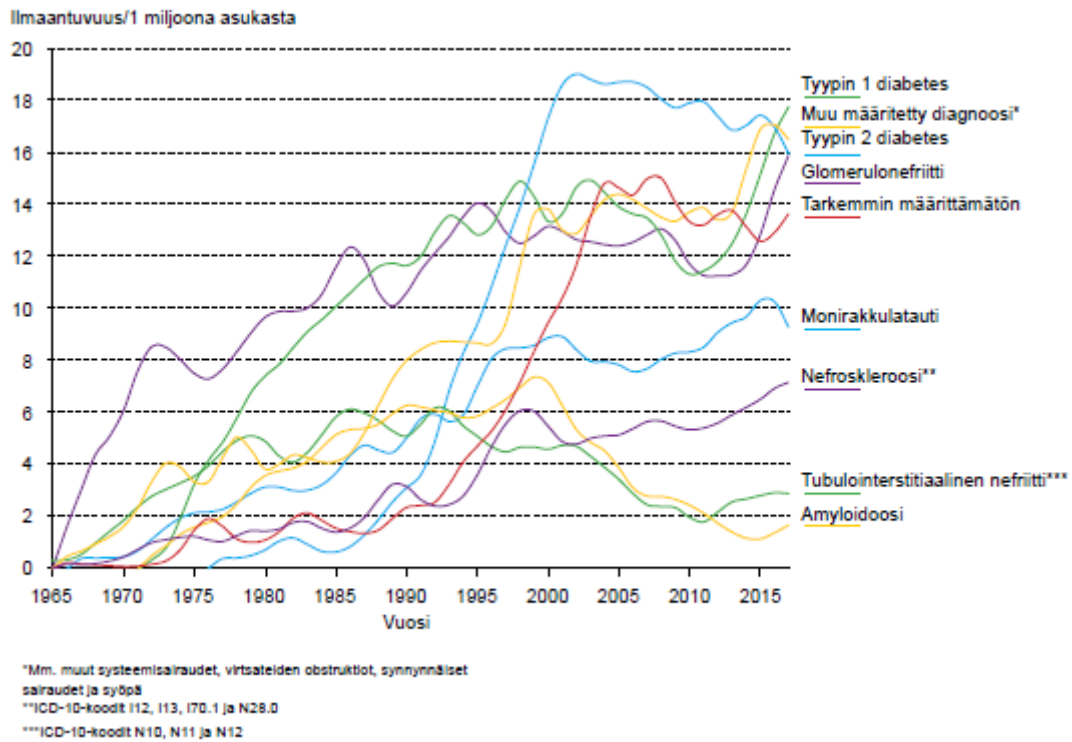
HYKS Elinsiirtorekisteri 2018

### 1.2.2 Loppuvaiheen vajaatoiminnan aktiivihoidot

Munuaisten toiminnan hiipussa täysin on lopputuloksena uremia, sillä munuaiset eivät enää suodata proteiiniaineenvaihdunnan metaboliitteja verestä. Uremian aktiivihoidoina käytetään nykyään dialyysiä eli keinomunuaishoitoa sekä munuaisensiirtoa. Suomessa oli vuoden 2017 lopussa 1973 dialyysipotilasta ja 3015 munuaisensiirtopotilasta eli uremian aktiivihoidoita sai 905 potilasta miljoonaa asukasta kohti. Vuodesta 2007 alkaen seuraavan kymmenen vuoden aikana aktiivihoidon vallitsevuus kasvoi 21 %. Vuonna 2017 aktiivihoidoita aloitettiin 548 uudelle potilaalle. Munuaisensiirtoja tehtiin 239 kappaletta. Näistä 12 % oli eläviltä luovuttajilta. Samana vuonna tavallisimmat munuaistautidiagnoosit uusilla aktiivihoidopotilailla olivat yleisyysjärjestyksessä tyypin 1 ja 2 diabeteksen aiheuttamat nefropatiat, auto-somaalinen dominantti polykystinen munuaistauti, tuntemattomasta syystä johtuva krooninen munuaisten vajaatoiminta ja IgA-nefropatia (kuva 1.2). Munuaisensiirtopotilailla yleisin

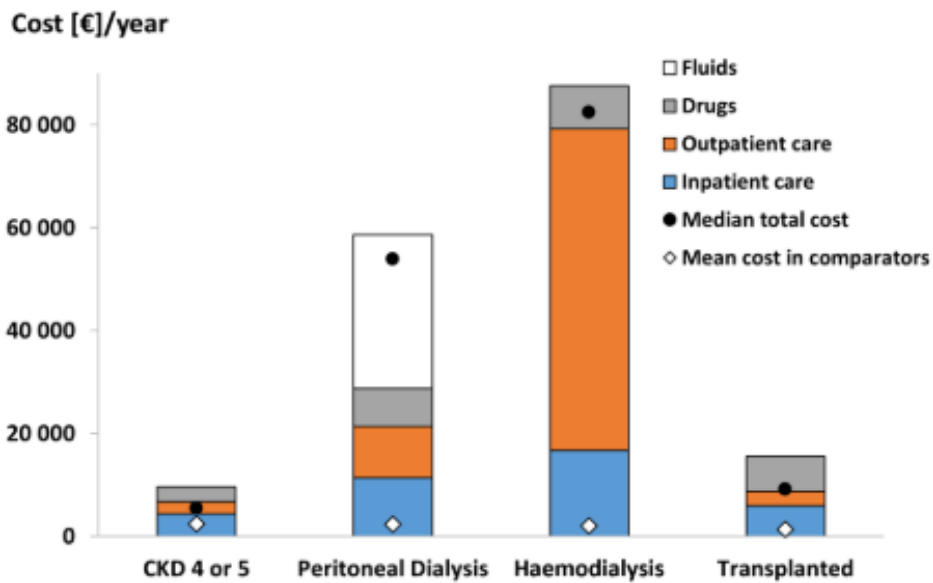
aktiivihoidon johtanut munuaistautidiagnoosi oli glomerulonefriitti, kun taas dialyysien aloitussyy oli useimmiten diabeteksen aiheuttama munuaistauti. (5).

Kuva 1.2. Uremian aktiivihoidon aiheet vuosina 1965-2017. (5).



### 1.2.3 Kustannusvaikutus

Munuaisensiirron on osoitettu olevan krooniseen munuaisten vajaatoimintaan ylivoimaisesti dialyysihoitoja kustannustehokkaampi hoito (kuva 1.3). Ruotsalaisessa tutkimuksessa vuosina 2009 – 2010 uremian aktiivihoidon potilaista yksittäisen hemodialyysipotilaan keskimääräiset terveydenhuoltokustannukset olivat yhteensä 87600 euroa vuodessa, peritoneaalidialyysipotilaan vastaavasti 58600 euroa ja munuaissiirtopotilaan 15500 euroa. Suurin yksittäinen menoerä munuaissiirtopotilaan hoitokustannuksissa oli lääkkeiden hinta. (7).



Kuva 1.3. Uremian aktiivihoidon hinta. (7).

#### 1.2.4 Siirteen seuranta

Munuaissiirteen toimintaa seurataan kontrolloimalla siirteen saajalta mm. munuaisuodosta (GFR), valkuaisvirtaisuutta eli proteinuriaa ja HLA- eli kudostyyppivasta-aineita verestä. Mikäli huoli siirteen kunnosta herää, voidaan siirteestä ottaa kontrollibiopsia. Tällöin useimmiten epäillään akuuttia tai kroonista hyljintää tai munuaistaudin uusiutumista siirteessä. (4). Siirteen akuutissa hyljinnässä veren kreatiniiniarvo nousee nopeasti ja biopsiassa nähdään T-lymfosyyttikertymiä laajalla alueella sekä tubulusten tulehdusta. Kroonisessa hyljinnässä kreatiniiniarvo nousee hitaammin ja histologisesti näytteessä nähdään välikudoksen ja keskisuurten valtimoiden sidekudoslisä ja munuaiskerästen arpeutumista. (8). Immunofluorensivärjäyksessä saatetaan nähdä C4-komplementtitekijän jälkituotetta C4d:tä peritubulaaristen hiussuonten endoteelilla (9). Tällöin on kyse vasta-ainevälitteisestä eli humoraalisesta hyljinnästä, johon viittaa myös ns. transplantaatioglomerulopatia, jolle on tyypillistä mesangiumin solujen turpoaminen ja lisääntyminen sekä hiussuonten endoteelin kahdentuminen (8). Krooninen hyljintä voi olla myös T-soluvälitteistä, jolloin histologiset löydökset ovat hyvin samankaltaisia kuin akuutissa hyljinnässä (10).



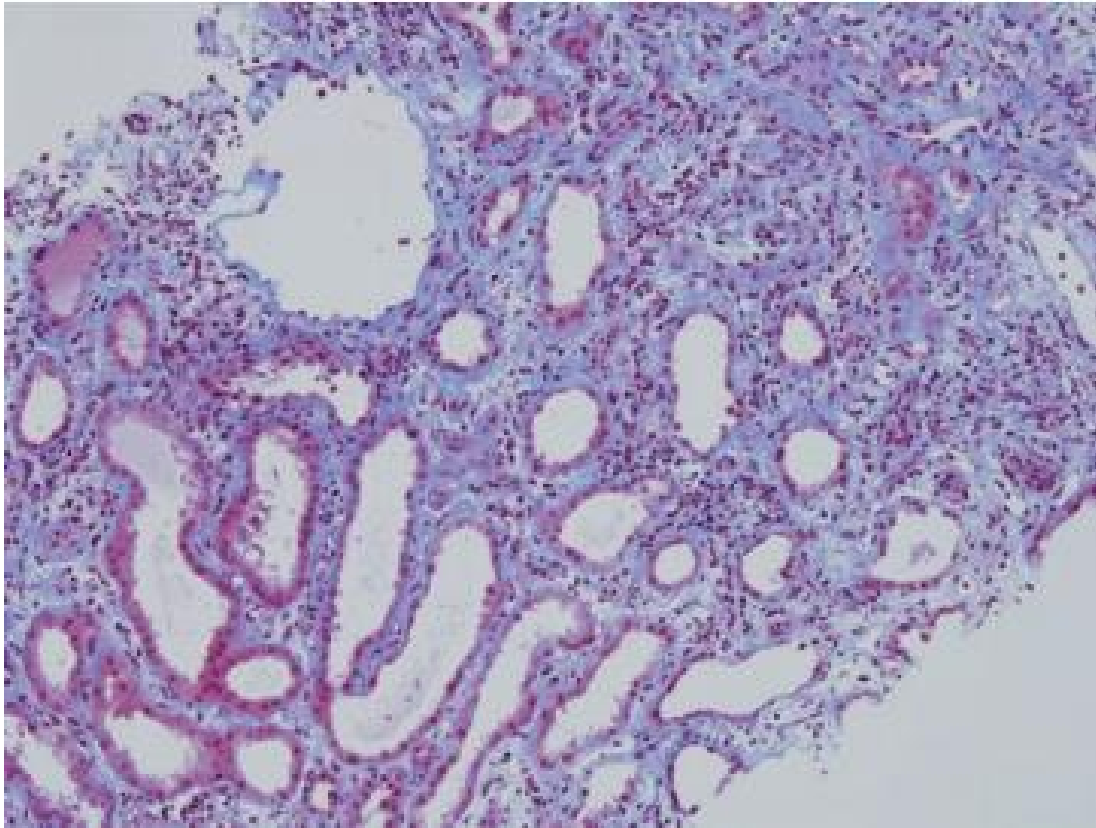
Viime vuosina kiinnostus siirteen toiminnan seurantaan myös doppler-kaikukuvauksella on lisääntynyt. Tutkimuksissa onkin osoitettu, että ultraäänen (UÄ) avulla voidaan tehdä oletuksia siirteen hyljinnästä laskemalla resistanssi-indeksi (RI), mutta se on huono osoittamaan kroonisia muutoksia tai akuuttia tubulusnekroosia. UÄ-tutkimus ei sovellu myöskään hyljinnän poissulkuun heikon sensitiivisyytensä vuoksi, joten ainakaan toistaiseksi se ei korvaa kontrollibiopsiaa munuaissiirteen seurannassa. (11).

### 1.2.5 Protokollabiopsia

Siirteen protokollabiopsiasta on tullut olennainen osa munuaiskeskusten seurantaprotokollia (4). Protokollabiopsialla etsitään siirteestä mahdollista kroonista allograftinefropatiaa (CAN, chronic allograft nephropathy), subkliinistä akuuttia hyljintää (SAR, subclinical acute rejection), kalsineuriinitoksisuutta tai virusinfektiota (4,12). CAN:issa biopsianäytteessä on nähtävissä kroonisia tubulusten ja välikudoksen tulehdusmuutoksia, kuten valkosolukertymiä, sidekudoslisää ja tubulusten atrofiaa (kuva 1.4) (13). CAN:in taustalla on ilmeisesti useita tekijöitä, eikä se ole parannettavissa esimerkiksi lääkitystä lisäämällä, vaan muutokset ovat luonteeltaan eteneviä (14). Monitekijäisyyden vuoksi ja diagnostiikan kehittymisen myötä on jopa suositeltu termin poistamista käytöstä (15), mutta ainakin toistaiseksi sitä käytetään vielä laajalti.

SAR:issa nähdään histologisesti tubulusten ja välikudoksen sekä mahdollisesti verisuonten akuutteja tulehdusmuutoksia, mutta tavanomaisiin laboratorioarvoihin perustuvilla kliinisillä mittareilla siirteen toiminta ei ole merkittävästi heikentynyt (16). Varsinkin protokollabiopsiassa näkyvällä CAN:illa, mutta myös SAR:illa, on useissa seurantatutkimuksissa osoitettu olevan yhteys siirteen toiminnan heikkenemiseen ajan myötä (16–18).

Kuva 1.4. Sidekudoslisää ja valkosolukertymiä siirännäisbiopsiassa. Kyseessä Banff 2017 luokituksen mukaan IFTA-alueen (interstitial fibrosis and tubular atrophy) inflammaatio eli iIFTA, joka on huonomman ennusteen merkki kuin IFTA yksinään (9).



Hyljinnäestön peruslääkityksenä käytettävät kalsineuriini-inhibiittorit ovat munuaistoksisia ja varsinkin suurina annoksina ne aiheuttavat siirteen kroonista vajaatoimintaa. Histologisesti saatetaan nähdä fokaalista segmentaalista glomeruloskleroosia, välikudoksen juovikasta fibroosia, tubulusten atrofiaa ja arteriolien hyalinisoitumista. Syy-seuraussuhteen osoittaminen muutosten synnyssä on usein hankalaa, sillä edellä mainittuja muutoksia ilmenee normaalistikin siirteen vanhetessa, diabeteksessä ja verenpainetaudissa. Nykyään Banff-kriteeristöissä arteriolien hyaliinisen paksuuntumisen katsotaan olevan merkki kalsineuriiniarteriolopatiasta (19), jota on osoitettu ilmenevän jonkinasteisena 10 vuoden seurannassa valtaosalla munuaisensiirtopotilaista. (9,14).

Biopsian on osoitettu olevan muita seurantatapoja parempi CAN:in osoittamiseksi siirteessä (13). Siirännäisbiopsian arviointiin käytetään nykyään useimmiten joka toinen vuosi päivittyvää Banff-kriteeristöä, jossa on suosituksia sekä näytteen kliiniseen tulkintaan että biopsian laadun arvioimiseen (10,15,20–24). Protokollabiopsianäytteiden histologisen tulkinnan perusteella on myös pyritty tekemään riskiarviomittareita eri löydösten ennusteellisesta yh-

teydestä siirteen toiminnan heikkenemiseen. Toistaiseksi konsensusta parhaasta riskiarviomittarista ei ole, mutta yksi esimerkki käytössä olevista mittareista on CADI-pisteitykseen (Chronic allograft damage index, taulukko 1) perustuva ennuste (17,25,26). CADI:ssa pisteitetään näyte kuuden siinä näkyvän histologisen muutoksen (parenkymin tulehdus, välikudoksen sidekudosisä, proksimaalisten tubulusten surkastuminen, mesangiumin solulisä, valtimoiden intiman paksuuntuminen ja munuaiskerästen arpeutuminen) vallitsevuuden perusteella. Leikkauspöydällä siirteestä otetun 0-biopsian (baseline biopsy) ja kuuden kuukauden kohdalla otetun protokollabiopsian välisen CADI-pisteiden kasvun eli  $\Delta$ CADI:n on osoitettu korreloivan munuaissiirtopotilaan munuaissuodoksen heikentymiseen seurannassa. (26).

Taulukko 1. CADI-pisteitys.

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Inflammation</b>              | (Focal/diffuse)   |
| 0                                | No or trivial inflammation  |
| 1                                | Up to 25 % of parenchyma inflamed   |
| 2                                | 26–50 % of parenchyma inflamed  |
| 3                                | >50 % of parenchyma inflamed  |
| <b>Interstitial fibrosis</b>     | (Focal/diffuse/subcapsular)   |
| 0                                | No fibrosis   |
| 1                                | Up to 25 % of the interstitium affected                                       |
| 2                                | 26–50 % of the interstitium affected  |
| 3                                | >50 % of the interstitium affected  |
| <b>Tubular atrophy</b>           |   |
| 0                                | No tubular atrophy  |
| 1                                | Tubular atrophy up to 15 % of proximal tubules                                |
| 2                                | Tubular atrophy in 16–30 % of proximal tubules                                |
| 3                                | Tubular atrophy in more than 31 % of proximal tubules                         |
| <b>Mesangial matrix increase</b> |   |
| 0                                | No mesangial matrix increase  |
| 1                                | Up to 25 % of non-sclerotic glomeruli affected (at least moderate)            |
| 2                                | 26–50 % of non-sclerotic glomeruli affected (at least moderate)               |
| 3                                | >50 % of non-sclerotic glomeruli affected (at least moderate)                 |
| <b>Intimal proliferation</b>     | Changes at least seen in 1 artery or 3 arterioles                             |
| 0                                | No intimal thickness  |
| 1                                | Intimal thickness up to 25 % of the remaining lumen                           |
| 2                                | Intimal thickness 26–50 % of the remaining lumen                              |
| 3                                | Intimal thickness >50 % of the remaining lumen                                |
| <b>Sclerosis</b>                 | (Increase in extracellular matrix, sclerotic areas positive stained with PAS) |
| 0                                | No changes  |
| 1                                | <15 % of glomeruli affected   |
| 2                                | 16–50 % of glomeruli affected   |
| 3                                | >50 % of glomeruli affected   |

Protokollabiopsian ajankohdasta siirtoleikkauksen jälkeen on paljon erilaisia tutkimuksia ja jopa joidenkin viikkojen tai kuukausien päästä suoritettulla protokollabiopsialla on osoitettu olevan ennustearvoa siirteen säilymisen suhteen. Ensimmäisinä kuukausina (<6 kk) otetuissa biopsioissa SAH:ia nähdään biopsioista jopa yli 50 %:ssa. (12). Useissa tutkimuksissa on osoitettu aikaisten SAH-muutosten korreloivan huonompaan ennusteeseen kuin normaalin histologisen löydöksen (12). Tämä saattaa olla merkittävä tieto sikäläkin, että ainakin yhdessä suhteellisen pienessä tutkimuksessa ensimmäisinä kuukausina ilmaantuneen subkliinisen hyljinnän hoidon korkeilla glukokortikoidiannoksilla osoitettiin vähentävän kliinistä hyljintää myöhemmin seurannassa (27,28). Suomessa ei ole valtakunnallista suositusta seurannan järjestämisestä, mutta yleisimmin protokollabiopsia otetaan 6–12 kk siirtoleikkauksen jälkeen (4).

### 1.2.6 Tyksin käytännöt

Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) munuaiskeskuksessa protokollabiopsian ajankohta on noin 1 vuosi siirteen saannista. Pääsääntöisesti munuaisbiopsioita ottavat Tyksissä nefrologit, vaikka maailmalla myös radiologit suorittavat niitä (29). Näytteet otetaan yleensä jatkuvassa UÄ-ohjauksessa perkutaanisesti ontolla biopsianeulalla, jonka paksuus on yleisimmin 14–18 G:tä (9,30). Vakavat (toimenpiteitä vaativat) komplikaatiot siirännäisbiopsioissa ovat hyvin harvinaisia (<1 %) (31).

## 2 Aineisto ja menetelmät

Tutkimusta varten kerättiin Tyksin potilaskertomuksista retrospektiivisesti kaikista vuoden 2013 alusta 2017 loppuun suoritetuista siirännäisbiopsioista tiedot munuaissiirtopotilaiden sukupuolesta, iästä biopsiahetkellä, biopsiaindikaatiosta, komplikaatioista, mahdollisesti biopsiasta löytyneistä rejektioista, näytteiden laadusta, biopsiaan käytetyn neulan paksuudesta ja valikoiduissa tapauksissa hyljinnänestolääkityksen muutoksesta. Biopsianottokertoja oli kaiken kaikkiaan viiden vuoden aikana 113 ja nämä kaikki otettiin mukaan tutkimukseen. Ottokertojen vuosittaiset määrät alla (Taulukko 2.1)

Taulukko 2.1. Tyksin siirrännäisbiopsioiden vuosittainen jakaantuminen 2013–2017.

| 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | Yhteensä |
|------|------|------|------|------|----------|
| 14   | 23   | 23   | 28   | 25   | 113      |

Biopsiaindikaatioittain potilaat jaettiin kuuteen ryhmään biopsiapyyntöissä mainittujen indikaatioiden perusteella tai käyttäen aiempia potilastekstejä apuna. Osalla potilaista oli useita indikaatioita, joten ryhmät menivät osittain päällekkäin. Indikaatioita olivat proteinuria (15,9 % potilaista), veren kreatiniiniarvon nousu (47,8 %), hematuria (10,6 %), protokollabiopsia (45,2 %), poikkeava kr-EDTA-tutkimuksen tulos (1 tapaus eli 0,9 %) ja kontrollibiopsia (3,5 %).

Akuutin hyljinnän epäilyiksi laskettiin tapaukset, joissa epäily oli selkeästi tuotu esiin biopsiapyyntöissä. Epäilyn katsottiin osuneen oikeaan, mikäli akuuttia hyljintää oli patologin lausunnosta selkeästi todettavissa. Kroonisen hyljinnän ryhmään laskettiin biopsiat, joissa oli raportoitu näkyvän histologisesti selkeä C4d-positiivisuus tai näytteessä raportoitiin olevan transplantaatioglomerulopatiaa.

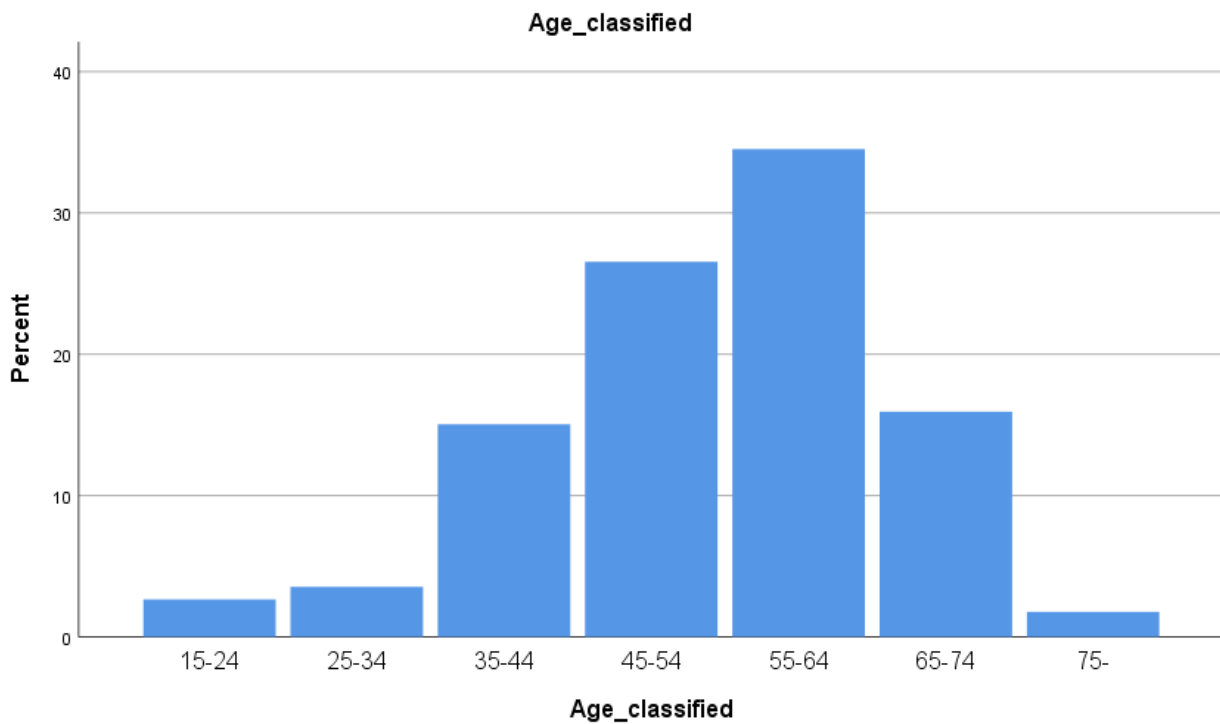
Näytteiden laatua arvioitiin patologin vastausten perusteella. Vastauksista kerättiin glomerulusten määrät näytteissä. Vuosilta 2013 ja 2014 glomerulusten määrään ei ole laskettu mukaan arpiglomeruluksia, mutta 2015–2017 myös ne on laskettu mukaan, mikäli patologi on maininnut niiden määrän. Koska arpiglomerulusten määrää ei läheskään aina ollut raportoitu, voidaan tämän aineiston määriä pitää korkeintaan suuntaa-antavina. Seuraavaksi näytteet jaettiin Banff '97-kriteerien mukaisesti laatuluokkiin (0-6 glomerulusta, 7-9 glomerulusta tai yli 9 glomerulusta). Banff-kriteerien mukaista arterioiden minimäärää ei otettu laatuluokituksessa huomioon, sillä niiden läsnäoloon näytteissä ei ollut useinkaan otettu kantaa. Patologin vastausten perusteella tutkittiin myös, kuinka usein immunofluoresenssivärykseen valitussa leikkeessä näkyi enemmän glomeruluksia kuin valomikroskopiaa varten valitussa parafiinileikkeessä. Viidessä tapauksessa näytettä ei joko saatu ollenkaan tai toimenpiteen valmistelun jälkeen pistosta jostain syystä pitäydettiin.

Biopsiassa käytetyn neulan mukaan potilaat jaettiin kahteen ryhmään: 16 G:n neulalla ja 18 G:n neulalla otetut biopsiat. 14 G:n neulalla otettiin aineistossa vain 2 biopsiaa, joten nämä jätettiin analyysien ulkopuolelle.

## 3 Tulokset

### 3.1 Yleistä

Tutkimus suoritettiin retrospektiivisesti kerätyistä potilaskertomusten tiedoista. Nuorin potilas oli biopsianottohetkellä 19 ja vanhin 77 (Kuva 3.1 ja taulukko 3.1). Potilaat jaettiin ikäryhmiin 15 vuodesta lähtien 10 vuoden välein siten, että korkein ikäryhmä oli yli 75 vuotiaat. Kuten alla olevasta kuvaajasta näkyy, toimenpiteitä tehtiin selkeästi eniten keski-ikäisille, kun taas nuorille (alle 35 vuotta) ja vanhoille potilaille (yli 75 vuotta) tehtiin yhteensä vain noin 8 % kaikista biopsianotoista. Miesten ja naisten jakauma aineistossa oli melko tarkkaan 2:1 (Taulukko 3.2).



Kuva 3.1. Potilaiden ikäjakauma.

Taulukko 3.1. Ikäjakama taulukkomuodossa.

|       |       | <b>Age_classified</b> |         |               |                    |
|-------|-------|-----------------------|---------|---------------|--------------------|
|       |       | Frequency             | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
| Valid | 15-24 | 3                     | 2,7     | 2,7           | 2,7                |
|       | 25-34 | 4                     | 3,5     | 3,5           | 6,2                |
|       | 35-44 | 17                    | 15,0    | 15,0          | 21,2               |
|       | 45-54 | 30                    | 26,5    | 26,5          | 47,8               |
|       | 55-64 | 39                    | 34,5    | 34,5          | 82,3               |
|       | 65-74 | 18                    | 15,9    | 15,9          | 98,2               |
|       | 75-   | 2                     | 1,8     | 1,8           | 100,0              |
|       | Total | 113                   | 100,0   | 100,0         |                    |

Taulukko 3.2. Koko aineiston sukupuolijakauma.

|       |        | <b>sex</b> |         |               | Cumulative Per- |
|-------|--------|------------|---------|---------------|-----------------|
|       |        | Frequency  | Percent | Valid Percent | cent            |
| Valid | Male   | 75         | 66,4    | 66,4          | 66,4            |
|       | Female | 38         | 33,6    | 33,6          | 100,0           |
|       | Total  | 113        | 100,0   | 100,0         |                 |

## 3.2 Komplikaatiot

Viiden vuoden aikana raportoitiin 4 komplikaatiota, joista 3 ei vaatinut aktiivisia toimenpiteitä. Yhdessä tapauksessa piston jälkeen havaittiin sykkeennousu 76 – 114 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen lasku 128 – 106. Hemoglobiini laski 105 – 86 eli 18 % ja potilas sai erytropoietiini-pistoksen kieltäytyttyään lisäverestä. Kolme pienempää komplikaatiota olivat yksi pieni munuaiskapselinalainen vuoto ja kaksi pientä vuotoa munuaisen päälle, joista toiseen liittyi myös lyhytaikainen makrohematuria.

### 3.3 Protokollabiopsian vaikutus

Protokollabiopsioita oli 51 ja kontrollibiopsioita 4. Näistä pyrittiin selvittämään, kuinka usein toimenpide johti hyljinnänestolääkityksen muutokseen (nosto tai lasku). Yhdessä protokollabiopsiassa ja yhdessä kontrollibiopsiassa dataa ei ollut saatavilla. Useimmiten muutettu lääke oli kortikosteroidi, mutta tähän liittyen ei ole tarkkoja lukuja käytettävissä. Lääkitystä muutettiin 29 tapauksessa eli 54,7 %:ssa tapauksista (Taulukko 3.3).

Taulukko 3.3. Hyljinnänestolääkityksen muutos protokolla- tai kontrollibiopsian seurauksena.

|         |        | Frequency | Valid Percent |
|---------|--------|-----------|---------------|
| Valid   | No     | 24        | 45,3          |
|         | Yes    | 29        | 54,7          |
|         | Total  | 53        | 100,0         |
| Missing | System | 60        |               |
| Total   |        | 113       |               |

### 3.4 Akuutti hyljintä

Akuutin hyljinnän epäilyllä otettiin 13 biopsiaa ja näistä 5 epäilyä osui oikeaan. Todenneista akuuteista rejektioista 4 oli 55 – 64-vuotiaiden ja 1 65 – 74-vuotiaiden ryhmässä. Otos on liian pieni, jotta siitä voitaisiin tehdä tilastollisesti merkitseviä johtopäätöksiä (Taulukot 3.5 ja 3.6). Väärät epäilyt on taulukoitu alle (Taulukko 3.4).

Taulukko 3.4. Väärään akuutin hyljinnän epäilyyn johtaneet diagnoosit.

|    |  |
|----|--|
| 1. | Kihtihohtaus ja akuutti tubulusnekroosi.   |
| 2. | Intersititaalinen fibroosi ja tulehdus (CAN).  |
| 3. | Normaali histopatologinen löydös. Todettiin lievä tuntemattoman syyn aiheuttama hydronefroosi. |
| 4. | Runsas CD3 positiiviset T-solut atrofisissa tubuluksissa. Patologi lausunut epäspesifiksi.     |
| 5. | Lievä intersititaalinen fibroosi ja tulehdus.  |
| 6. | Krooninen vasta-ainevälitteinen hyljintä.  |
| 7. | Iskeeminen vaurio.   |
| 8. | Akuutti interstitiaalinen nefriitti.   |



Taulukko 3.5. Todistettuja akuutteja hyljintöjä oli aineistossa 5 ja nämä kaikki tulivat miehille.

### sex \* Acut\_or\_not Crosstabulation

|       |        | Acut_or_not  |        | Total |        |
|-------|--------|--------------|--------|-------|--------|
|       |        | No           | Yes    |       |        |
| sex   | Male   | Count        | 70     | 5     | 75     |
|       |        | % within sex | 93,3%  | 6,7%  | 100,0% |
|       | Female | Count        | 38     | 0     | 38     |
|       |        | % within sex | 100,0% | 0,0%  | 100,0% |
| Total |        | Count        | 108    | 5     | 113    |
|       |        | % within sex | 95,6%  | 4,4%  | 100,0% |

Taulukko 3.6. Muuttujien välistä riippuvuutta mittaava kontingenssikertoimen testi ei ole tilastollisesti merkitsevä eli ainakaan tämän aineiston perusteella sukupuolella ei voida sanoa olevan vaikutusta akuutin hyljinnän ilmaantuvuuteen. Pidemmälle menevien johtopäätösten vetämiseen tarvittaisiin isompi aineisto, jossa on enemmän hyljintätapauksia.

### Symmetric Measures

|                    |                         | Value | Approximate Significance |
|--------------------|-------------------------|-------|--------------------------|
| Nominal by Nominal | Contingency Coefficient | ,151  | ,104                     |
| N of Valid Cases   |                         | 113   |                          |

## 3.5 Krooninen hyljintä

Kroonista hyljintää havaittiin kaiken kaikkiaan 16 potilaalla ja näistä 9:llä patologin lausunnon perusteella katsottiin mukana olevan vaskulaarista komponenttia. Kroonisen hyljinnän ilmaantuvuuden ja ikäryhmien välille ei ainakaan tässä aineistossa saatu vedettyä tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (taulukot 3.7 ja 3.8).

Taulukko 3.7. Kroonisen hyljinnän jakaantuminen ikäryhmittäin. Ikäryhmät jaettiin aiemmin käytetyn jakotavan perusteella, mutta ryhmään 1 sisällytettiin 15-45 –vuotiaat ja ryhmään 5 kaikki yli 65 –vuotiaat.

### Chro\_or\_not \* Age\_classifiedNEW Crosstabulation

|             |                      | Age_classifiedNEW    |       |       |       |       | Total  |        |
|-------------|----------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
|             |                      | 1                    | 2     | 3     | 4     | 5     |        |        |
| Chro_or_not | No                   | Count                | 7     | 17    | 22    | 33    | 18     | 97     |
|             |                      | Expected Count       | 6,0   | 14,6  | 25,8  | 33,5  | 17,2   | 97,0   |
|             |                      | % within Chro_or_not | 7,2%  | 17,5% | 22,7% | 34,0% | 18,6%  | 100,0% |
|             | Yes                  | Count                | 0     | 0     | 8     | 6     | 2      | 16     |
|             |                      | Expected Count       | 1,0   | 2,4   | 4,2   | 5,5   | 2,8    | 16,0   |
|             |                      | % within Chro_or_not | 0,0%  | 0,0%  | 50,0% | 37,5% | 12,5%  | 100,0% |
| Total       | Count                | 7                    | 17    | 30    | 39    | 20    | 113    |        |
|             | Expected Count       | 7,0                  | 17,0  | 30,0  | 39,0  | 20,0  | 113,0  |        |
|             | % within Chro_or_not | 6,2%                 | 15,0% | 26,5% | 34,5% | 17,7% | 100,0% |        |

Taulukko 3.8. Kroonisen hyljinnän yhteyttä sukupuoleen ei ainakaan tämän aineiston perusteella pystytä osoittamaan. Pearson  $\chi^2$ -testissä liian pienten odotettujen frekvenssien osuus 40% oli suurempi kuin 25%, joten testin tulosta ei voi pitää luotettavana. P-arvo on 0,086 > 0,01.

### Chi-Square Tests

|                              | Value              | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | 8,153 <sup>a</sup> | 4  | ,086                              |
| Likelihood Ratio             | 10,887             | 4  | ,028                              |
| Linear-by-Linear Association | ,583               | 1  | ,445                              |
| N of Valid Cases             | 113                |    |                                   |

a. 4 cells (40,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,99.

75 miehestä 10:llä todettiin krooninen hyljintä ja 32 naisesta vastaavasti 6:lla (Taulukko 3.9).  $\chi^2$ -testin (Taulukko 3.10) ja kontingenssikertoimen testin (Taulukko 3.11) perusteella voidaan luotettavasti sanoa, ettei sukupuolella ollut yhteyttä kroonisen hyljinnän ilmaantuvuuteen.

Taulukko 3.9. Kroonisen hyljinnän ilmaantuvuus sukupuolittain.

**sex \* Chro\_or\_not Crosstabulation**

|       |        | Chro_or_not  |       | Total |        |
|-------|--------|--------------|-------|-------|--------|
|       |        | No           | Yes   |       |        |
| sex   | Male   | Count        | 65    | 10    | 75     |
|       |        | % within sex | 86,7% | 13,3% | 100,0% |
|       | Female | Count        | 32    | 6     | 38     |
|       |        | % within sex | 84,2% | 15,8% | 100,0% |
| Total |        | Count        | 97    | 16    | 113    |
|       |        | % within sex | 85,8% | 14,2% | 100,0% |

Taulukko 3.10. Liian pienten odotettujen frekvenssien osuus 0,0 % < 25 %, joten testin tulosta voidaan pitää luotettavana.  $H_0$ = muuttujat perusjoukossa riippumattomia (eli sukupuolella ei ole vaikutusta kroonisen hyljinnän ilmaantuvuuteen)

$P > 0,05$  ( $P = 0,723$ ), joten nollahypoteesi hyväksytään. Testin perusteella ei siis pystytä osoittamaan yhteyttä sukupuolen ja kroonisen hyljinnän ilmaantuvuuden välillä.

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value             | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | ,125 <sup>a</sup> | 1  | ,723                              |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | ,005              | 1  | ,946                              |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | ,123              | 1  | ,725                              |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                   |    |                                   | ,778                 | ,464                 |
| Linear-by-Linear Association       | ,124              | 1  | ,725                              |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 113               |    |                                   |                      |                      |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,38.

b. Computed only for a 2x2 table

Taulukko 3.11. Myös kontingenssikertoimen testin perusteella  $P > 0,05$  ( $P = 0,723$ ) eli sukupuolen ja kroonisen hyljinnän välillä ei ole riippuvuutta.

### Symmetric Measures

|                    |                         | Value | Approximate Significance |
|--------------------|-------------------------|-------|--------------------------|
| Nominal by Nominal | Contingency Coefficient | ,033  | ,723                     |
| N of Valid Cases   |                         | 113   |                          |

## 3.6 Näytteiden laatu

### 3.6.1 Glomerulusten jakaantuminen eri leikkeisiin

113 biopsianottokerrasta kaiken kaikkiaan 108:ssa näytettä saatiin riittävästi histopatologisiin tutkimuksiin. 8 tapauksessa leikkeitä tutkittaessa havaittiin immunofluoresenssia varten tehdyssä leikkeessä olevan enemmän glomeruluksia kuin valomikroskooppitutkimusta varten tehdyssä parafiinileikkeessä.

### 3.6.2 Neulan paksuuden yhteys laatuun

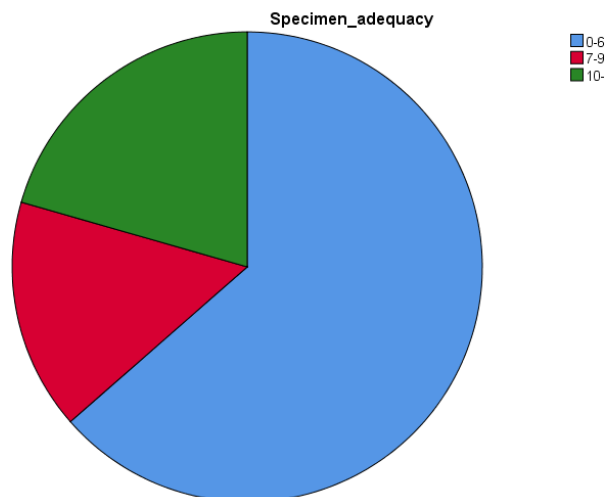
Taulukko 3.12. Näytteiden laatujauma neuloittain.

#### Needle\_excl14 \* Specimen\_adequacy Crosstabulation

|               |    | Specimen_adequacy      |       |       | Total |        |
|---------------|----|------------------------|-------|-------|-------|--------|
|               |    | 0-6                    | 7-9   | 10-   |       |        |
| Needle_excl14 | 16 | Count                  | 39    | 10    | 14    | 63     |
|               |    | % within Needle_excl14 | 61,9% | 15,9% | 22,2% | 100,0% |
|               | 18 | Count                  | 28    | 7     | 8     | 43     |
|               |    | % within Needle_excl14 | 65,1% | 16,3% | 18,6% | 100,0% |
| Total         |    | Count                  | 67    | 17    | 22    | 106    |
|               |    | % within Needle_excl14 | 63,2% | 16,0% | 20,8% | 100,0% |

Ristiintaulukointi (Taulukko 3.12) ja diagrammi (kuva 3.2) havainnollistavat näytteiden laatujaumaa neulan paksuuden (16 G tai 18 G) mukaan jaoteltuna. 14 G:n paksuinen neula on poistettu tuloksista, koska vain kaksi näytettä oli otettu sillä. Kuten taulukosta näkyy, kaikista näytteistä 63,2 % oli huonoja (0-6 glomerulusta), 16,0 % välttäviä (7-9 glomerulusta) ja 20,8 % diagnostisia (10 glomerulusta tai enemmän). 16 G:n neulalla otetuista näytteistä hieman pienempi osa oli huonoja kuin 18 G:n neulalla otetuista näytteistä 61,9

% vs. 65,1 %. Vastaavasti diagnostisia näytteitä oli isommalla neulalla hieman enemmän kuin pienemmällä 22,2 % vs. 18,6 %. Ero neulojen välillä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, kuten alla olevista  $\chi^2$ -testin (Taulukko 3.13).



Kuva 3.2. Diagrammi havainnollistaa näytteiden laatujaakaamaa. Kuten kuvasta näkyy, suurin osa näytteistä oli Banff '97-kriteerien mukaan arvioituna laadultaan vaatimattomia.

Taulukko 3.13. Liian pienten odotettujen frekvenssien osuus 0,0 % < 25 %, joten testin tulosta voidaan pitää luotettavana.  $H_0$ = muuttujat perusjoukossa riippumattomia (eli neulan paksuudella ei ole vaikutusta näytteen laatuun)  
 $P > 0,05$  ( $P = 0,902$ ), joten nollahypoteesi hyväksytään.

|                              | Value             | df | Asymptotic Significance (2-sided) |
|------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|
| Pearson Chi-Square           | ,205 <sup>a</sup> | 2  | ,902                              |
| Likelihood Ratio             | ,207              | 2  | ,902                              |
| Linear-by-Linear Association | ,179              | 1  | ,672                              |
| N of Valid Cases             | 106               |    |                                   |

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,90.

## 4 Pohdinta

Tyksin siirrännäisbiopsiapotilaiden ikäjakauma noudattaa kutakuinkin kansallista aktiivihoidon trendiä. Suurin ikäryhmä sekä kansallisen munuaistautirekisterin että meidän aineistomme mukaan on 45–54-vuotiaat. Suurin osa siirrännäisbiopsiapotilaista oli miehiä, joka sekin on yhteneväistä kansallisen aktiivihoidon aineiston kanssa. (5). Aineiston perusteella

havaittiin, että sukupuolella ei ollut vaikutusta kroonisen hyljinnän ilmaantuvuuteen, eikä suoria johtopäätöksiä voitu vetää myöskään kroonisen hyljinnän yleisyydestä eri ikäryhmissä. Akuutteja hyljintöjä oli liian vähän, jotta korrelaatiota kerättyjen parametrien välillä olisi voitu osoittaa ja sama päti komplikaatioihin. Silti voidaan sanoa, että havaitut 5 akuutin hyljinnän tapausta 108:sta biopsiasta on varsin pieni määrä verrattuna ennen vuosituhannen vaihdetta vallinneeseen tilanteeseen, jolloin akuutteja hyljintäepiisodeja havaittiin jopa yli 30 %:lla munuaisensiirtopotilaista (32). Toimenpidettä itsessään voidaan aineiston perusteella pitää turvallisena, sillä vain neljällä potilaalla yli sadasta todettiin jonkinlainen komplikaatioksi luokiteltava tapahtuma, ja vain yhdessä näistä vaadittiin aktiivisia hoitotoimenpiteitä. Tulos vastaa kansainvälistä vertailua, jossa vakavia komplikaatioita on tyypillisesti havaittu < 1 %:ssa biopsianottoja (31).

Ainakin yhdessä englantilaisessa tutkimuksessa on havaittu biopsianeulan koon korreloivan näytteen glomerulusten määrään. Tutkimuksessa 14 G:n neula tuotti parhaita näytteitä, 16 G:n neula toiseksi parhaita ja 18 G:n neula heikoimpia. (30). Meidän tutkimuksessamme neulan koko ei kuitenkaan vaikuttanut näytteen laatuun ainakaan tilastollisesti merkittävässä määrin.

Tyksissä otettujen siirrännäisbiopsioiden havaittiin olevan kansainvälisellä tasolla mitattuna heikkolaatuisia (16,33–35). Välttämättä täysin vertailukelpoisia kansainvälisten aineistojen kanssa ei tulosten voida katsoa olevan, sillä talon patologioiden teksteissä ei arpiglomeruluksia ollut laskettu mukaan glomerulusten kokonaismäärään, eikä arpiglomerulusten määrää ollut useinkaan ilmoitettu. Koska arpiglomeruluksia ei useinkaan laskettu mukaan kaikkiin glomeruluksiin, saattaa huonon laadun taustalla olla myöskin näytteenottajasta riippumattomia syitä, kuten siirteiden valmiiksi huono kunto. Joissain tapauksissa havaittiin myös, että samasta biopsiasta immunofluoresenssia varten tehdyssä leikkeessä oli enemmän glomeruluksia kuin valomikroskopiaa varten tehdyssä parafiinileikkeessä.

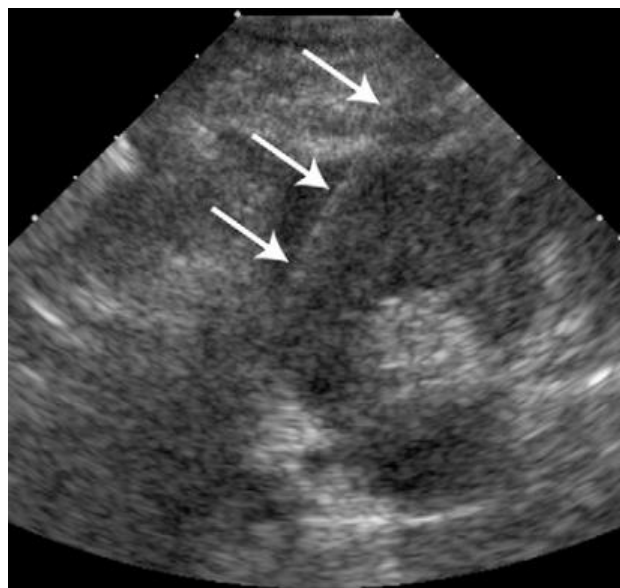
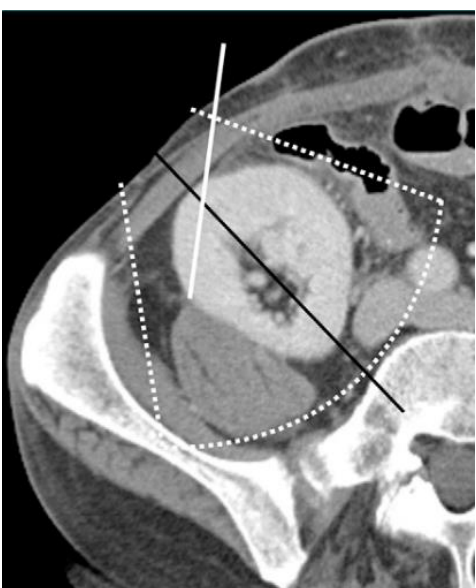
Kaiken kaikkiaan, munuaiskeskuksemme sisällä voisi olla hyvä käydä keskustelua näytteiden laadusta ja miettiä keinoja sen parantamiseksi. Amerikkalaisessa tutkimuksessa saatiin esimerkiksi hyviä tuloksia biopsioita suorittavien radiologien laaduntarkkailuohjelmasta (36). Eräässä tutkimuksessa taas kiinnitettiin huomiota pistotapaan ja ns. kortikaalisen tangenti-aalisen pistotavan vakiinnuttamisen jälkeen kyseisessä munuaiskeskuksemme havaittiin loistavia tuloksia näytteiden laadussa (37).



Yllä vasemmalla (Kuva 4.1) TT-kuvassa aksiaalisessa leikkeessä katkoviiva havainnollistaa tyypillistä UÄ:n sektorinäkömää ja yhtenäinen valkoinen viiva tyypillistä neulan reittiä kortikaalisessa tangentialisessa lähestymistavassa. Vasemmalla ylhäällä (Kuva 4.2) poikittainen UÄ-näkymä vastaavasta tilanteesta, jossa valkoiset nuolet ovat neulan kulkureittejä.

Alhaalla vasemmalla (Kuva 4.3.) sagittaalinen leike samasta tilanteesta. Mustat viivat kuvissa 4.1 ja 4.3 vastaavat toisiaan. Alhaalla oikealla (Kuva 4.4) vastaavaa tilannetta demonstroiva vino sagittaalinen UÄ-kuva.

(37)



## 5 Lähteet

1. Erbas B. Peri- and Postsurgical Evaluations of Renal Transplant. *Semin Nucl Med* [Internet]. 2017;47(6):647–59. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.07.002>
2. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful Homotransplantation of the Human Kidney Between Identical Twins. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1956;160(4):277. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1956.02960390027008>
3. Burton H, Iyamu Perisanidou L, Steenkamp R, Evans R, Mumford L, Evans KM, et al. Causes of renal allograft failure in the UK: trends in UK Renal Registry and National Health Service Blood and Transplant data from 2000 to 2013. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2018;(July 2018):355–64. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfy168/5046946>
4. Helanterä I, Saha H, Koskinen P. Munuaissiirtopotilaan seuranta. 2010;2601–9.
5. Vuosiraportti 2017 Suomen munuaistautirekisteri [Internet]. 2019. Available from: [https://www.muma.fi/files/4114/Suomen\\_munuaistautirekisteri\\_vuosiraportti\\_2017.pdf](https://www.muma.fi/files/4114/Suomen_munuaistautirekisteri_vuosiraportti_2017.pdf)
6. Graft Survival [Internet]. HUS Elinsiirtorekisteri 2018. 2018. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1999.90.4.0804a>
7. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, Elinder CG, Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: A population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2016;6(10):1–9.
8. Pasternack NA, Salmela K. Hyljintä (rejektio) - Duodecim Oppiortti. In 2012.
9. Sakai K, Oguchi H, Muramatsu M, Shishido S. Protocol graft biopsy in kidney transplantation. *Nephrology*. 2018;23:38–44.
10. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018;18(2):293–307.



11. Preuss S, Rother C, Renders L. Sonography of the renal allograft: Correlation between doppler sonographic resistance index (RI) and histopathology [Internet]. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*; 2018. Available from: <https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch189306>
12. Böhmig GA, Regele H, Hörl WH. Protocol biopsies after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(2):131–9.
13. Seron D. Protocol biopsies as predictors of chronic allograft nephropathy. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2131–2.
14. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O’Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;173(6):2326–33. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020009?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa020009?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
15. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999;55(2):713–23.
16. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(4):1046–52.
17. Isoniemi H, Taskinen E, Häyry P. Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* [Internet]. 1994;58(11):1195—1198. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/7992362>
18. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Dirk DRJ, Cheung E, Allen RDM, O’Connell PJ, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation*. 2001;71(4):515–23.
19. Racusen LC, Nankivell BJ, Randhawa P, Mihatsch M, Banfi G, Einecke G, et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753–60.
20. Bhowmik DM, Dinda AK, Mahanta P, Agarwal SK. The evolution of the Banff

classification schema for diagnosing renal allograft rejection and its implications for clinicians [Internet]. *Indian Journal of Nephrology*; 2010. p. 2–8. Available from: <http://www.indianjnephrol.org/article.asp?issn=0971-4065;year=2010;volume=20;issue=1;spage=2;epage=8;auiast=Bhowmik>

21. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28–41.
22. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: Inclusion of C4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant*. 2014;14(2):272–83.
23. Nishi S. Polyomavirus nephropathy - recent pathological diagnostic problems and the report from the 2011 Banff meeting. *Clin Transplant*. 2012;26(SUPPL.24):9–12.
24. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: Antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant*. 2010;10(3):464–71.
25. Helanterä I, Ortiz F, Koskinen P. Biomarkers in Kidney Disease. *Biomarkers Kidney Dis*. 2016;(September).
26. Ortiz F. Predictors of Renal Allograft Histologic Damage Progression. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005;16(3):817–24. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2004060475>
27. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1998;9(11):2129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808101>
28. Rush D, Nickerson P, Jeffery J. Protocol biopsies in the management of renal allograft recipients. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9(6):615–9.
29. Chung S, Koh ES, Kim SJ, Yoon HE, Park CW, Chang YS, et al. Safety and tissue yield for percutaneous native kidney biopsy according to practitioner and ultrasound technique. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):1–6.
30. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, White SA, Morgan JDT, Veitch PS, et

- al. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int.* 2000;58(1):390–5.
31. Furness PN, Philpott CM, Chorbadian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: A multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation.* 2003;76(6):969–73.
  32. Pallardó Mateu LM, Sancho Calabuig A, Capdevila Plaza L, Esteve AF. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(SUPPL. 3):38–42.
  33. Mukhtar KN, Mahmood SN, Umair SF. CT guided percutaneous renal biopsy versus ultrasound guided for obtaining adequate tissue. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(9):880–2.
  34. Cimen S, Geldenhuys L, Guler S, Imamoglu A, Molinari M. Impact of specimen adequacy on the assessment of renal allograft biopsy specimens. *Brazilian J Med Biol Res [Internet].* 2016;49(4):1–4. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2016000400710&lng=en&tng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2016000400710&lng=en&tng=en)
  35. De Vusser K, Lerut E, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Jochmans I, Monbaliu D, et al. The Predictive Value of Kidney Allograft Baseline Biopsies for Long-Term Graft Survival. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 2013;24(11):1913–23. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2012111081>
  36. Patel MD, Miranda R, Phillips CJ, Young SW, Liu PT, Roberts CC, et al. Impact of a Quality Assessment Program on Radiologist Performance in Ultrasound-Guided Renal Transplant Biopsy. *J Am Coll Radiol [Internet].* 2011 May 1 [cited 2019 Feb 11];8(5):355–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154614401000462X?via%3Dihub>
  37. Patel MD, Phillips CJ, Young SW, Kriegshauser JS, Chen F, Eversman WG, et al. US-guided renal transplant biopsy: efficacy of a cortical tangential approach. *Radiology [Internet].* 2010;256(1):290–6. Available from: [http://linker2.worldcat.org/?jHome=http%3A%2F%2Feducation.kingstonhospital.nhs.uk%2Flibrary%2Fstenhouse\\_library&linktype=best](http://linker2.worldcat.org/?jHome=http%3A%2F%2Feducation.kingstonhospital.nhs.uk%2Flibrary%2Fstenhouse_library&linktype=best)