



SAVONIA

■ OPINNÄYTETYÖ - AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO
SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

JODIVARJOAINEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

Jodivarjoaineiden käyttö, ominaisuudet ja haittavaikutukset

TE -
KIJÄ:

Johanna Kerola

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala			
Koulutusohjelma Radiografian ja sädehoidon koulutusohjelma			
Työn tekijä(t) Johanna Kerola			
Työn nimi Jodivarjoaineiden haittavaikutukset – Jodivarjoaineiden käyttö, ominaisuudet ja haittavaikutukset			
Päiväys	10.03.19	Sivumäärä/Liitteet	49/2
Ohjaaja(t) Lehtori Sirkka Malila			
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Savonia-ammattikorkeakoulu			
<p>Tiivistelmä</p> <p>Ajankohtainen ja näyttöön perustuva tieto jodivarjoaineista on osa röntgenhoitajien ammattitaitoa. Röntgenhoitajan työhön kuuluu varjoaineiden valmistelu, annostelu potilaille ja mahdollisten haittavaikutusten ennaltaehkäisy ja jälkihoito. Opinnäytetyön tarkoituksena on koota yhteen ajantasaista tietoa jodivarjoaineiden haittavaikutuksista.</p> <p>Työn teoriaosuus käsittelee jodivarjoaineiden käyttöä yleisesti ja kuvaa niiden kemiallisia ominaisuuksia. Jodivarjoaineiden haittavaikutuksista on saatu uutta tutkimustietoa, minkä lisäksi saatavilla on runsaasti myös vanhentunutta ja ristiriitaista tietoa. Tämän vuoksi opinnäytetyöni etsii tietoa haittavaikutuksista kuvailevan integroivan kirjallisuuskatsauksen avulla. Opinnäytetyön tuotos on helposti luettava yhteenveto jodivarjoaineiden haittavaikutuksista taulukon muodossa. Opinnäytetyön tilaajana on Savonia-ammattikorkeakoulu.</p> <p>Ajatukseni opinnäytetyön tarpeellisuudesta syntyi röntgenhoitajaopintojeni toisena vuonna. Huomasin, että jodivarjoaineista oli vaikeaa löytää kattavasti suomenkielistä tietoa. Työn tavoitteena on auttaa aiheesta kiinnostuneita röntgenhoitajia ja röntgenhoitajaopiskelijoita löytämään ajankohtaista ja helposti ymmärrettävää tietoa jodivarjoaineista. Hoitohenkilökunnalla on oltava riittävästi tietoa varjoaineista, jotta he osaavat osaltaan ennaltaehkäistä ja hoitaa jodivarjoaineiden haittavaikutuksia (Singh ja Daftary 2008).</p>			
Avainsanat			
Jodivarjoaine, jodipohjainen varjoaine, haittavaikutukset, sivuvaikutukset, kirjallisuuskatsaus			

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Radiography and Radiationteraphy			
Author(s) Johanna Kerola			
Title of Thesis Adverse effects of iodine contrast media – The uses, properties and adverse effects of iodine based contrast media			
Date	10.03.19	Pages/Appendices	49/2
Supervisor(s) Lecturer Sirkka Malila			
Client Organisation /Partners Savonia University of Applied Sciences			
<p>Abstract</p> <p>Having recent and evidence-based knowledge is an important part of every radiographers' professional skills. Radiographers' responsibilities include the preparing and administering of contrast medium and also preventing and treating its possible side effects. The purpose of this thesis is to gather current information about the adverse effects of iodine contrast media.</p> <p>This thesis includes theory about the use of iodine contrast media and its chemical properties. There have been new studies about the side effects of iodine contrast media, which has caused some of the older information available to be outdated and contradictory. This thesis will use a descriptive, integrative literary review to assess the current information on the side effects of contrast media. The product of this thesis will be a chart which compiles information about the adverse effects of iodine contrast media into an easily digestible form. The client organisation of the thesis is Savonia University of Applied Sciences.</p> <p>The thought of this thesis came to me in my second year of studies about radiography. I noticed that it's difficult to find good quality information regarding iodine contrast media in Finnish. The purpose of this thesis is to help interested radiographers and radiography students to find information about the risks of iodine contrast media. Medical staff administering iodine contrast media to patients need to have enough information about the subject to be able to prevent and treat the adverse effects of iodine-based contrast media in their work (Singh and Daftary 2008).</p>			
Keywords			
Iodine contrast medium, iodine contrast media, iodine-based contrast medium, iodine based contrast media, side effects, adverse effects, literature review			

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	5
2	KUVANTAMISTUTKIMUKSET JA JODIVARJOAINE.....	6
2.1	Röntgenkuvauksen ja jodivarjoaineen toimintaperiaate.....	6
2.2	Jodivarjoaine tietokonetomografiatutkimuksissa.....	8
2.3	Jodivarjoaine angiografiatutkimuksissa.....	9
3	JODIVARJOAINEEN KEMIALLINEN RAKENNE JA FARMAKOLOGIA	11
3.1	Kemiallinen rakenne	11
3.2	Osmolaalisuus.....	12
3.3	Jodipitoisuus.....	13
3.4	Viskositeetti.....	13
4	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE.....	14
5	KIRJALLISUUSKATSAUS	15
5.1	Kirjallisuushaun toteutus.....	15
5.2	Aineiston valinta	17
6	KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TULOKSET	18
6.1	Jodivarjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio	18
6.2	Yliherkkyysoireet	20
6.3	Vaikutukset kilpirauhaseen.....	22
6.4	Muut haittavaikutukset	23
6.5	Jodivarjoaineiden ominaisuuksiin liitettävät riskit.....	24
7	POHDINTA	26
7.1	Luotettavuus ja eettisyys	26
7.2	Opinnäytetyön prosessi ja ammatillinen kasvu	27
7.3	Jatkotutkimusaiheita.....	28
	LIITE 1. KIRJALLISUUSKATSAUSAINEISTO.....	29
	LIITE 2. TAULUKKO JODIVARJOAINEIDEN HAITTAVAIKUTUKSISTA	43
	LÄHTEET.....	44

1 JOHDANTO

Ajatukseni opinnäytetyön tarpeellisuudesta syntyi röntgenhoitajaopintojeni toisena vuonna. Huomasin, että eri kuvantamisyksiköt käyttivät erilaisia ja erilaisen jodikonsentraation omaavia jodivarjoaineita eri kuvauksia varten. Kuvantamisyksiköillä oli myös erilaisia toimintatapoja, joilla pyrittiin ehkäisemään jodivarjoaineen haittavaikutuksia. Halusin etsiä lisää tietoa jodivarjoaineista ja niiden haittavaikutuksista, mutta tietoa oli vaikeaa löytää puolueettomalta lähteeltä suomen kielellä.

Tässä opinnäytetyössä perehdytään jodivarjoaineiden käyttöön ja kemiallisiin ominaisuuksiin sekä tehdään kuvaileva integroiva kirjallisuuskatsaus niiden haittavaikutuksista. Haittavaikutuksista on saatu uutta tutkimustietoa, mutta liikkeellä on vielä runsaasti vanhentunutta ja ristiriitaista tietoa. Opinnäytetyön tarkoituksena on koota yhteen ajantasaista ja puolueetonta tietoa jodivarjoaineen haittavaikutuksista suomen kielellä. Opinnäytetyön tuotos on helposti luettava taulukko, joka kokoaa yhteen kirjallisuuskatsauksen tulokset siitä, millaisia haittavaikutuksia jodivarjoaineilla on. Opinnäytetyön tilaajana on Savonia-ammattikorkeakoulu.

Jodivarjoaineita käytetään paljon, sillä ne ovat yleisin röntgentutkimuksiin liitettävä varjoaine (Pasternak ja Williamson 2012). Ajankohtainen ja näyttöön perustuva tieto jodivarjoaineista on osa röntgenhoitajien ammattitaitoa. Röntgenhoitajan työhön kuuluu varjoaineiden valmistelu, annostelu potilaille sekä mahdollisten haittavaikutusten ennaltaehkäisy ja hoito.

Työn tavoitteena on auttaa aiheesta kiinnostuneista röntgenhoitajia ja röntgenhoitajaopiskelijoita löytämään ajankohtaista ja helposti ymmärrettävää tietoa jodivarjoaineiden ominaisuuksista ja riskeistä. Hoitohenkilökunnalla on oltava riittävästi tietoa varjoaineista, jotta he osaavat osaltaan ennaltaehkäistä ja hoitaa jodivarjoaineiden haittavaikutuksia (Singh ja Daftary 2008).

2 KUVANTAMISTUTKIMUKSET JA JODIVARJOAINE

Lääketieteelliset kuvantamistutkimukset ovat tärkeä osa potilaiden terveydenhoitoa. Niillä saadaan diagnostisia kuvia ihmisten elimistä ja kudoksista, mikä auttaa sairauksien diagnosoinnissa ja seurannassa. Kuvaukset auttavat myös toimenpiteiden suunnittelussa ja toteuttamisessa. Erilaisia kuvauslaitteita on monia eri käyttötarkoituksia varten. Tavalliselta sairaalan röntgenosastolta löytyy esimerkiksi magneettikuvauslaitteita, ultraäänilaitteita ja erilaisia röntgensäteilyyn perustuvia laitteita. Näitä ovat tietokonetomografialaite, perinteisiä röntgenkuvia ottava natiivikuvauslaite sekä angiografioissa ja läpivalaisututkimuksissa käytettävä C-kaari. (Goergen 2017.)

Varjoaine tarkoittaa kuvantamistutkimuksen yhteydessä käytettävää ainetta, joka tuo haluttuja rakenteita tai elinten toimintaa paremmin esille potilaasta otetuissa kuvissa. Kuvantamislaitteet ottavat kuvia eri toimintaperiaatteilla, joten ne vaativat erilaisia varjoaineita. Röntgensäteilyyn perustuvissa kuvauksissa käytetyin aine on jodivarjoaine (Pasternak ja Williamson 2012). Toinen vaihtoehto röntgenkuvausten varjoaineeksi on bariumpohjainen varjoaine, joka on kuitenkin vaarallista päästessään ruoansulatuskanavan ulkopuolelle. Siksi sitä käytetään ainoastaan tuon alueen tutkimuksissa ja silloinkin vain, jos ei epäillä mahdollisuutta suoliston perforaatiosta. (Mustajoki ja Kaukua 2008; Bell ja Murphy n.a.) Magneettikuvaus ja ultraäänellä kuvantaminen eivät perustu röntgensäteilyyn, joten niille on kehitetty varjoaineita, joita tässä opinnäytetyössä ei käsitellä.

Lääketieteellisten kuvausten määrä lisääntyy jatkuvasti, mikä nostaa myös tehtävien varjoainetutkimusten määrää. Jodivarjoaineen yleisyyttä voidaan arvioida tarkastelemalla tilastoja tehdyistä kuvauksista, joissa varjoainetta tavallisesti annostellaan. Säteilyturvakeskus (STUK) raportoi, että vuonna 2015 tehtiin 34 083 kappaletta angiografioita. Angiografiakuvauksissa tutkitaan potilaan verisuonia, joita ei saada kuvissa näkyviksi ilman varjoainetta. Täten kaikissa noissa tutkimuksissa on käytetty jodivarjoainetta. Tietokonetomografiakuvauksissa varjoaine ei ole samalla tapaa välttämätön, mutta sen käyttö on hyvin tavallista. Vuonna 2015 tietokonetomografiakuvauksia tehtiin 444 196 kappaletta, ja voidaan olettaa, että suuressa osassa näistä kuvauksissa potilaille annettiin jodivarjoainetta. Sekalaisia, mahdollisesti jodivarjoainetta hyödyntäviä läpivalaisututkimuksia, joilla voidaan tutkia esimerkiksi ruoansulatuskanavaa, tehtiin 18 851 kappaletta. (Suutari 2016.) Suurten tutkimusmäärien perusteella voidaan päätellä, että jodivarjoaineiden käyttö on yleistä Suomessa. On tärkeää, että jodivarjoaineista on saatavilla laadukasta tietoa.

2.1 Röntgenkuvauksen ja jodivarjoaineen toimintaperiaate

Tapiovaaran, Pukkilan ja Miettisen (2004, 14) mukaan röntgensäteilyn käyttö perustuu ionisoivan säteilyn kykyyn läpäistä kehon kudoksia niin, että säteily vaimenee kulkiessaan tiheiden kudosten läpi. Koska tiheet kudokset vaimentavat niiden läpi kulkevaa röntgensäteilyä, ne vähentävät kuvailmaisimelle pääsevän säteilyn määrää jättäen ”varjon” kuvaan. Tapiovaara, Pukkila ja Miettilä kuvaavatkin röntgenkuvaa kehon vaimentaman säteilyn muodostamaksi varjokuvaksi. Röntgenkuvat esitetään harmaasävyisinä niin, että tiiviit, säteilyä vaimentavat kohteet näkyvät vaaleina ja esimerkiksi

ilma näyttää tummalta. Kuvassa 1 on esitetty tavallinen röntgenkuva, josta voidaan erottaa käden luustoa vaaleana varjona. Luut ovat tiivistä kudosta, joka vaimentaa röntgensäteilyä hyvin. Käden pehmytkudokset läpäisevät säteilyä luuta helpommin, joten ne erottuvat luuta tummempana harmaana.



KUVA 1. Käden röntgenkuva (Pexels.com n.a.)

Varjoaineita käytetään röntgentutkimuksissa silloin, kun halutaan saada esiin elin tai kudosa, joka ei ole tiivis eikä siksi jätä "varjoa" kuviin ilman varjoainetta (Mustajoki ja Kaukua 2008). Röntgenkuvauksissa käytettävät varjoaineet pitävät sisällään jotain röntgensäteitä hyvin vaimentavaa ainetta, kuten jodia tai bariumia. Kun tällaista röntgenkuvista selkeästi erottuvaa varjoainetta injektoidaan esimerkiksi verisuoneen, voidaan kuvista erottaa varjoaineen eteneminen verenvirtauksen mukana ja havainnoida verisuonten toimintaa. Varjoainetta voidaan käyttää monien eri elinten ja kudosten tutkimiseen injektoimalla sitä mielenkiinnon alueelle, kuten kehon eri onteloihin, elimiin tai niveliin. (Goergen 2017.) Kuvassa 2 on esimerkki siitä, kuinka potilaalle juotettu varjoaine kerääntyy suolistoon ja tuo sen näkyväksi tavallisessa vatsan alueen röntgenkuvassa. Käytetty varjoaine on bariumia, mutta jodivarjoaine ilmenisi kuvassa samankaltaisesti vaaleana suoliston pinnalla.



KUVA 2. Barium-varjoainetta suolistossa (Anatomytool.org n.a.)

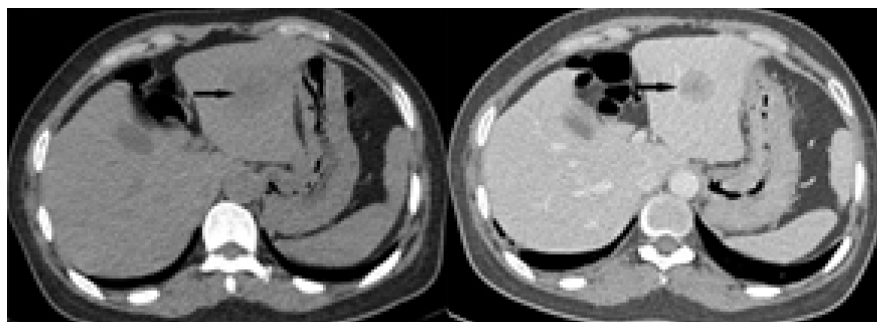
2.2 Jodivarjoaine tietokonetomografiatutkimuksissa

Tietokonetomografia on yksi sairaaloiden tärkeimmistä ja yleisimmistä diagnostisista tutkimuksista. Tietokonetomografiakuvausta käytetään monenlaisten sairauksien diagnosointiin, sillä sillä voidaan erottaa tarkasti monia eri sisäelimiä ja kudoksia. (HUS n.a.; Soto ja Nadrljanski n.a.)

Tietokonetomografiakuvauksessa potilas asetetaan kuvauspöydälle niin, että hän on keskellä laitteen kuvausaukkoa. Kuvauksen aikana röntgenputki ja sen vastakkaisella puolella oleva kuvailmaisoin pyörittävät potilaan ympäri. Näin saaduissa poikkileikekuvissa potilaan rakenteet eivät kuvaudu päällekkäin, kuten tavanomaisissa röntgenkuvissa, vaan tutkimuksessa saadaan leikekuvia, jotka näyttävät potilaasta otetuilta viipaleilta. Tutkimuksen kuvia voidaan siis tarkastella millintarkasti selaamalla syntynyttä kuvapinoa. (Tapiovaara, Pukkila ja Miettinen 2004, 44-45.)

Vaikka jodivarjoainetta voidaan annostella useita reittejä pitkin melkein mihin tahansa kehon osaan, on sen tavallisin annostelureitti suonensisäinen. Tietokonetomografiakuvauksen aikana jodivarjoainetta annostellaan tavallisesti kyynärvarren laskimoon nopeudella 2-6 ml/s (Pasternak ja Williamson 2012). Tällöin jodivarjoaine saadaan levittymään elimistöön halutulla nopeudella tiiviinä konsentraationa, mikä auttaa verisuonia ja voimakkaan verenkierron elimiä erottumaan paremmin kuvista. Seuraamalla varjoaineen kertymistä ja jakaantumista elimistöön saadaan tietoa paitsi elinten anatomia myös niiden fysiologisesta toiminnasta. Varjoaine voi myös parantaa kuvien laatua ja kudskontrastia. Kuvauksen yhteydessä jodivarjoaineen toivotaan pystyvän paikallistumaan ja kerääntymään mielenkiinnon kohteisiin sekä pysymään niissä vähintään kuvauksen keston ajan. Varjoaineen tiivis koostumus ja suuri jodipitoisuus auttaa pitämään annosteltavan varjoaineen määrän mahdollisimman pienenä. (Lusic ja Grinstaff 2012.)

Kuvassa 3 voidaan havainnoida sitä, kuinka varjoaine tuo esiin erilaisia kudoksia tietokonetomografiakuvassa. Esimerkiksi tietyt syöpäkasvaimet voivat erottua ympäröivästä kuvasta sen perusteella, kuinka paljon niiden verisuonisto kerää varjoainetta itseensä ympäröivään kudokseen verrattuna. Kuvassa 3 on esitetty vasemmalla tietokonetomografiakuva ilman varjoainetta sekä oikealla leikekuva varjoaineen kanssa. Varjoainetta sisältävästä kuvasta voidaan erottaa helpommin jodivarjoaineen täyttymiä verisuonia sekä nuolella merkitty kasvain maksassa.

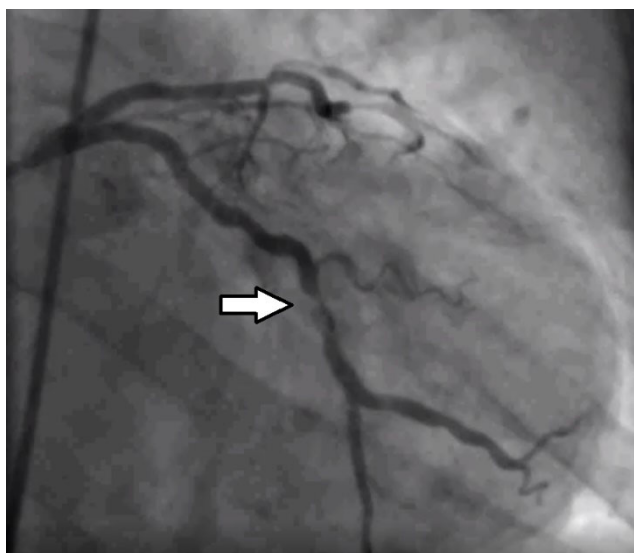


KUVA 3. Tietokonetomografiakuvauksen leikekuva ilman varjoainetta vasemmalla ja varjoaineen kanssa oikealla. (Pan, Yang, Yuan, Pang, Wang, Qu ja Dong 2014.)

2.3 Jodivarjoaine angiografiatutkimuksissa

Angiografiatutkimus tarkoittaa valtimoiden varjoainekuvausta läpivalaisua käyttäen. Laskimoiden kuvaukset eli venografiat ovat harvinaisempia, sillä laskimoiden tutkimiseen käytetään nykyään esimerkiksi ultraääntä. Läpivalaisututkimus on yleinen röntgenkuvauksen muoto, jota voidaan käyttää varjoaineen etenemisen seuraamiseen kehossa. Läpivalaisulaitteella saadaan liikkuvaa ja reaaliaikaista röntgenkuvaa potilaasta. Kuvauksen aikana potilas asetetaan röntgenputken ja pöydän alla sijaitsevan, läpivalaisulaitteeseen soveltuvan detektorin väliin. Detektori havaitsee potilaan ”varjon” röntgenputken lähettämästä säteilystä ja muodostaa reaaliaikaista läpivalaisukuvaa kehosta. Angiografiakuvauksissa varjoainetta injisoidaan potilaaseen samalla, kun häntä läpivalaistaan röntgensäteillä, jolloin lääkäri voi seurata varjoaineen etenemistä suonistossa laitteen monitorista. Läpivalaisulaitteella voidaan tutkia monia kehon eri osia ja niiden toimintaa, mutta valtimoiden kuvaukset ovat erittäin yleisiä. (Tapiovaara, Pukkila ja Miettinen 2004, 42-44; Siemens Healthineers 2014.)

Normaalisti verisuonet eivät ole tarpeeksi tiiviitä näkyäkseen röntgenkuvissa, mutta kun ne täytetään tiiviillä, röntgensäteitä vaimentavalla jodivarjoaineella, voidaan erottaa niiden anatomiaa ja sitä, kuinka veri virtaa suonistossa. Esimerkiksi sydämen sepelvaltimoiden kuvauksessa varjoaine näyttää, kuinka suonessa oleva tukos estää varjoaineen virtaamista. Angiografiakuvia tarkastellaan yleensä niin, että tiivimpi materiaali näkyy tummempana. Kuvassa 4 on esitetty läpivalaisukuva jodivarjoaineen täyttämistä sydämen sepelvaltimoista. Kuvaan on merkitty nuolella suonen ahtauma, jonka varjoaine on tuonut näkyväksi. (Goergen 2017.)



KUVA 3. Angiografiakuva sydämen sepelvaltimoista. (Todt, Maret, Alfredsson, Janzon, Engval ja Swahn 2012.)

Angiografiakuvauksien yhteydessä tehdään usein verisuonien toimenpiteitä. Reaaliaikainen kuvaus mahdollistaa esimerkiksi pallolaajennuksien tekemisen, jolloin ahtaan suonen kohdalle viedään pallo, jota täyttämällä voidaan laajentaa suonta. Tällaisten pitkien ja haastavien toimenpiteiden yhtey-

dessä varjoainetta voidaan käyttää moninkertaisesti tietokonetomografiakuvauksiin verrattuna. Lisäksi angiografioissa varjoainetta annostellaan suoraan potilaan valtimoihin eikä laskimoihin, kuten tietokonetomografiassa. (Goergen 2017; Pasternak ja Williamson 2012.)

Angiografioissa on tavallista, että tutkimusta suorittava lääkäri annostelee varjoainetta käsin ruiskuttamalla. Pientenkin verisuonien visualisoiminen nopeassa, reaaliaikaisessa kuvassa vaatii useasti tietokonetomografiaan verrattuna varjoaineelta matalampaa viskositeettia. Korkeampi jodikonsentraatio on toivottavaa, jotta pienikin määrä varjoainetta huomataan reaaliaikaisessa kuvassa (Pasternak ja Williamson 2012).

Visipaque-jodivarjoaineen valmistaja GE Healthcare suosittelee, että tietokonetomografiatutkimuksessa annetaan potilaalle enintään 150 ml varjoainetta. Alaraajojen verisuonien kuvauksessa annoksen yläraja on kuitenkin jopa 250 ml kuvattavaa raajaa kohden. (GE Healthcare n.a.) Jodivarjoaineen turvallisuusvaatimukset korostuvat angiografiatutkimuksissa, sillä annoskoko voi olla niissä moninkertainen tietokonetomografiaan verrattuna. (Goergen 2017.)

3 JODIVARJOAINEEN KEMIALLINEN RAKENNE JA FARMAKOLOGIA

Jodivarjoaineita voidaan lajitella eri luokkiin niiden fysikaalisten ja kemiallisten ominaisuuksien perusteella. Aineita luokitellaan niiden osmolaalisuuden mukaan (korkea-, matala- tai iso-osmolaaliset aineet), ionisuuden mukaan (ioniset ja ionittomat aineet) sekä varjoaineiden bentseenirenkaiden lukumäärän mukaan (monomeerit ja dimeerit). Lisäksi kliinisessä käytössä jodivarjoaineta jaetaan edelleen niiden jodipitoisuuden, osmolaalisuuden ja viskositeetin mukaan. (Matthews 2018; Pasternak ja Williamson 2012; Singh ja Daftary 2008; Bottinor, Polkampallu ja Jovin 2013.)

3.1 Kemiallinen rakenne

Jodivarjoaineiden erilainen kemiallinen rakenne johtaa aineiden erilaisiin kemiallisiin ja farmakologisiin ominaisuuksiin. Kaikkien jodipitoisten varjoaineiden kemiallinen rakenne on siltä osin sama, että ne sisältävät jodiatomeja, jotka ovat liittyneet kovalenttisesti bentseenirenkaaseen. Jodiatomien tehtävä on vaimentaa röntgensäteilyä, mikä saa varjoaineen erottumaan röntgenkuvista. Kovalenttinen sidos on vahvin ja vakain kemiallisista sidoksista (Solunetti n.a.) Täten se, että jodiatomit ovat liittyneet kovalenttisesti orgaaniseen ja vakaaseen bentseenirenkaaseen auttaa pienentämään varjoaineen toksisuutta. Jodivarjoaineet ovat joko dimeerisiä tai monomeerisiä. Nimitykset kertovat siitä, kuinka monta bentseenirengasta yksi jodivarjoineen molekyyli sisältää. Monomeerisillä aineilla bentseenirenkaita on yksi ja dimeerisillä kaksi. Tämä johtaa siihen, että dimeeristen varjoaineiden molekyylit ovat suurempia, kuin monomeerisillä aineilla. Kahden bentseenirenkaan ansiosta dimeeriset aineet sisältävät myös enemmän jodia yhtä molekyyliä kohden. (Pasternak ja Williamson 2012; Singh ja Daftary 2008.)

Mono- tai dimeerisyyden lisäksi varjoaineet jaetaan edelleen ionisiin tai ionittomiin varjoaineisiin. Ionisen varjoaineen molekyylin bentseenirenkaaseen on liittyneenä karboksylaattianioni. Se on haposta muodostunut anioni, joka vaikuttaa erityisesti aineen liukenemisominaisuuksiin. Ionisen aineen ero ionittomaan on se, että aineella on taipumus hajota vesiliuoksessa positiivisesti ja negatiivisesti varautuneisiin osiin. Ionittomat aineet, joilla ei ole sähköistä varausta, eivät liukene vesiliuoksessa, vaan poistuvat ihmiskehosta muuttumattomina. Ionisiin varjoaineisiin liittyvä sähköinen varaus voi vaikuttaa esimerkiksi soluseinämien varauksiin muuttaen soluseinämän läpäisykykyä, millä voi olla toksisia vaikutuksia. Lisäksi varjoaineen hajoaminen pienempiin osiin lisää molekyylien määrää tilavuudessa, mikä tarkoittaa, että ionisilla aineilla on korkeampi osmolaalisuus. Ionittomiin jodivarjoaineisiin on liitetty vähemmän haittavaikutuksia, kuin ionisiin aineisiin. (Singh ja Daftary 2008; Pasternak ja Williamson 2012; Beckett, Moriarty ja Langer 2015; Matthews 2018.)

3.2 Osmolaalisuus

Osmolaalisuus on käsite, joka kertoo aineen osmoottisesta aktiivisuudesta. Mitä korkeampi aineen osmolaalisuus on, sitä suurempi moolimäärä aineen molekyylejä on tietyssä liuosmäärässä (Matthews 2018). Osmolaalisuutta käytettäessä moolimäärä ilmoitetaan liuoksen massaa kohti yleensä muodossa mOsmol/kg, vaikka mmol/kg on SI-järjestelmän mukainen ilmaisutapa. Molemmat ilmaisumuodot ovat päteviä varjoaineista puhuttaessa (Henderson 2016; Tuazon 2015). Termejä "osmolaalisuus" ja "osmolaarisuus" käytetään usein varjoaineista puhuttaessa sekaisin, vaikka ne tarkoittavatkin hieman eri asioita. Osmolaarisuutta käytettäessä moolimäärä ilmoitetaan liuostilavuutta kohti ja yksikkö on tällöin osmol/l. Opinnäytetyössä käsitteeksi on valittu "osmolaalisuus", sillä se on käytetympi ja osuvampi termi varjoaineista puhuttaessa (Matthews 2018; Beckett ym. 2015).

Osmolaalisuudella on merkitystä, sillä se vaikuttaa varjoaineen jakautumiseen ihmiskehossa. Korkean osmolaalisuuden eli partikkelimäärän omaava varjoaine nostaa solun ulkopuolisen nesteen osmolaalisuutta. Solun nesteet siirtyvät solukalvon läpi niin, että ero solun sisä- ja ulkopuolisissa nesteissä tasaantuu. Tämä vaikuttaa esimerkiksi kehon nestetasapainoon. (Henderson 2016; Tuazon 2015.)

Varjoainetta valitessa ajatellaan sitä, mikä aineen osmolaalisuus on vereen verrattuna. Korkean osmolaalisuuden omaavalla aineella tarkoitetaan ainetta, jolla on 5-8 kertainen osmolaalisuus vereen nähden. Matala osmolaalisuus tarkoittaa 2-3 kertaista osmolaalisuutta vereen verrattuna. Iso-osmolaalinen tai isotoninen varjoaine omaa saman osmolaalisuuden, kuin veri. Korkea osmolaalisuus liittyy ionisiin aineisiin ja matalat tai veren kanssa saman verran osmolaaliset aineet ovat useammin ionittomia. (Singh ja Daftary 2008.)

Varjoaineiden kemiallinen rakenne vaikuttaa varjoaineen ominaisuuksiin. Ionisilla monomeereillä on vähiten jodiatomeja molekyylissä kohden ja sen molekyylit ovat pieniä. Tämä tarkoittaa sitä, että ne ovat vereen nähden (n. 290 mmol/kg) korkea-osmolaalisia (n. 1500-2000 mmol/kg). Ionittomat monomeerit vaimentavat röntgensäteitä heikommin, kuin muut varjoaineryhmät, minkä vuoksi niitä täytyy annostella potilaille suurilla annoksilla. Ioniset dimeerit ja ionittomat monomeerit, joiden osmolaalisuus on yli veren osmolaalisuuden, mutta alle n. 860 mmol/kg, ovat matala-osmolaalisia varjoaineita. Dimeeriset varjoaineet, joissa on enemmän jodia molekyylissä kohden, omaavat korkean jodipitoisuuden ja matalamman osmolaalisuuden, kuin monomeerit. Ionittomat dimeerit omaavat saman osmolaalisuuden, kuin veri, eli ne ovat sen kanssa iso-osmolaalisia. (Singh ja Daftary 2008; Pasternak ja Williamson 2012.)

3.3 Jodipitoisuus

Markkinoilla olevia jodivarjoaineita on saatavilla eri jodipitoisuuksina. Eri pitoisuuden omaavia varjoaineita käytetään erilaisiin käyttötarkoituksiin, sillä erilaiset kuvaukset ja annostelutavat voivat vaatia varjoaineelta erilaisia ominaisuuksia. Korkea jodikonsentraatio voi auttaa pitämään potilasannoksia matalampina, sillä varjoaine erottuu pieninäkin määrinä. Toisaalta korkeamman konsentraation varjoaineet ovat viskoottisia (tahmeita ja paksuja), mikä voi vaikeuttaa varjoaineen ruiskutusta potilaaseen. (Bell ja Murphy n.a.) Yleisesti käytettyä, ionitonta ja monomeeristä joheksoli-varjoainetta (kauppanimi Omnipaque) on saatavana seuraavilla jodipitoisuuksilla: 140, 180, 240, 300 ja 350 mg I/ml (Fimea 2016).

Jodipitoisuudella on merkitystä, sillä varjoaineen toiminta perustuu juuri jodin kykyyn vaimentaa röntgensäteitä. Kyky johtuu siitä, että varjoaineen sisältämän jodin atomisäde on pituudeltaan röntgensäteiden aallonpituuden alueella. Mitä enemmän aineessa on jodia tilavuutta kohden (mg I/ml), sitä voimakkaammin aine vaimentaa röntgensäteitä ja erottuu röntgenkuvista. (Pasternak ja Williamson 2012; Singh ja Daftary 2008.)

3.4 Viskositeetti

Varjoaineen viskositeetti tarkoittaa sitä, kuinka tahmeaa ja paksua se on. Jodivarjoaineet ovat yleensä hyvin viskoottisia aineita, mikä täytyy ottaa huomioon niitä annostellessa. On teoriassa mahdollista, että varjoaineen korkea viskositeetti vereen verrattuna vaikuttaa varjoaineen aiheuttamiin haittavaikutuksiin. Varjoaineen jodikonsentraatio vaikuttaa aineen viskoottisuuteen. (Pasternak ja Williamson 2012; Bell ja Murphy n.a.)

Varjoaineen viskositeetti vaikuttaa pääasiassa varjoaineen annostelutapoihin ja annostelun nopeuteen. Tietokonetomografia- ja angiografiatutkimuksissa varjoainetta annostellaan usein suurina nopeuksina automaattisen ruiskun avulla tai ainetta ruiskutetaan käsin. Angiografiatutkimuksissa ruiskutusnopeus voi olla jopa 30 ml/s ja varjoainetta ruiskutetaan ohuen katetrin kautta suoraan valtimoon. Tällöin varjoaineen sopiva viskositeetti on erityisen tärkeää. Liian korkea viskositeetti vaikeuttaa annostelua. Viskositeetin on oltava myös sopiva niin, että varjoaine viipyy suonessa yhtenäisenä virtana hyvän näkyvyyden takaamiseksi. Varjoaineen viskositeettiin voidaan vaikuttaa lämmittämällä se ruumiinlämpöiseksi lämpökaapissa ennen aineen käyttöä. (Pasternak ja Williamson 2012.)

4 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE

Opinnäytetyön tarkoituksena on koota ajantasaista tietoa jodivarjoaineiden haittavaikutuksista. Opinnäytetyön tutkimusmenetelmänä on integroiva kuvaileva kirjallisuuskatsaus, jolla kerätään tietoa jodivarjoaineen haittavaikutuksista. Tutkimuskysymys on: Mitä haittavaikutuksia jodivarjoaineilla on? Työn tuotos on helppolukuinen taulukko, jossa on esitetty kirjallisuuskatsauksen tulokset. Tuotos on liitetty opinnäytetyön loppuun sähköisessä muodossa. Opinnäytetyön tilaaja on Savonia-ammattikorkeakoulu.

Opinnäytetyön tavoitteena on auttaa aiheesta kiinnostuneita röntgenhoitajia ja röntgenhoitajaopiskelijoita löytämään tietoa jodivarjoaineista ja niiden haittavaikutuksista. Henkilökunnalla on oltava riittävästi tietoa varjoaineista, jotta he voivat osaltaan tunnistaa, ennaltaehkäistä ja hoitaa varjoaineiden haittavaikutuksia.

5 KIRJALLISUUSKATSAUS

Kirjallisuuskatsaus on tutkimusmenetelmä, jossa tehdään tiedonhaku valitusta aiheesta ja analysoidaan sen tulokset laajan kokonaisuuskuvan muodostamiseksi. Toisin sanoen katsauksella tutkitaan, mitä aiempaa tietoa tietyistä aiheista on saatavilla. Kirjallisuuskatsauksia on erilaisia, ja niitä voi jaotella erilaisiin tyyppisiin vapaamuotoisesta kuvailevasta kirjallisuuskatsauksesta aina tarkempaan systemaattiseen katsaukseen asti. Systemaattinen kirjallisuuskatsaus on tyypeistä tarkin, ja sen tiedonhaku rajoittavat tarkoin määritetyt säännöt, joiden avulla pyritään analysoimaan kaikki aiheesta saatavilla oleva tieto. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus taas keskittyy vapaamuotoisempaan aiheen kuvailuun. (Kangasniemi, Utriainen, Ahonen, Pietilä, Jääskeläinen ja Liikanen 2013; Aveyard 2014.)

Tässä opinnäytetyössä käytettiin kuvailevaa integroivaa kirjallisuuskatsausta. Se on vapaamuotoisen, kuvailevan kirjallisuuskatsauksen alalaji, jonka aineisto on kuitenkin valittu systemaattisen katsauksen tapaan. Hyvin toteutetusta integroivasta katsauksesta ilmenee, kuinka tiedonhaku on toteutettu ja millä perusteilla katsaukseen valitut julkaisut on valittu. Systemaattisesti dokumentoitu tiedonhaku auttaa lukijaa varmistumaan kirjallisuuskatsauksen puolueettomuudesta ja laadusta. Integroiva katsaus mahdollistaa täysin systemaattista menetelmää vapaamman tiedonhaun ja tulosten raportoinnin, erilaisten lähde tyyppien hyödyntämisen ja sen, että kirjallisuushaun tuloksia voi esitellä ja yhdistää työn teoriaosioon. (Aveyard 2014, 15; Salminen 2011, 6-9; Whittemore ja Knafel 2005, 547-548.)

Kirjallisuushaun prosessi aloitetaan tutustumalla aiheeseen ja määrittämällä tutkimuskysymys. Ennen kirjallisuushakua mietitään, kuinka kirjallisuuskatsaus tehdään. Mitkä ovat hakutermit, tietokannat ja miten tuloksista valitaan analysoitavat julkaisut? Kuvailevassa integroivassa kirjallisuushaussa kirjallisuushaku suoritetaan ennaltamääritettyjä hakutermejä käyttäen. Haun tuloksista valitaan analysoitavat julkaisut noudattaen harkittuja poissulkukriteerejä. Lopuksi tulokset analysoidaan ja tiivistetään samalla niitä kriittisesti arvioiden. Kirjallisuuskatsauksen loppuun sisällytetään pohdinta, mahdolliset johtopäätökset ja käytännön suositukset. (Aveyard 2014, 16.)

5.1 Kirjallisuushaun toteutus

Tutkimuskysymys oli: Mitä haittavaikutuksia jodivarjoaineilla on? Tutkimuskysymyksen avulla saatiin selvitettyä, kuinka vahvaa näyttöä eri haittavaikutuksista ja niiden yleisyydestä on. Kirjallisuushaulla saatiin myös tietoa siitä, mistä eri haittavaikutukset voivat johtua. Kirjallisuuskatsauksesta rajattiin pois vanhat tutkimukset, sillä ne saattoivat sisältää vanhentunutta ja väärää tietoa jodivarjoaineiden haitoista, jollaista on ollut laajasti saatavilla.

Kirjallisuushaun tietokannaksi valittiin Cinahl Complete. Se on hoitotyöhön liittyviä, luotettavia julkaisuja sisältävä kansainvälinen tietokanta, johon on linkitetty keskeisten hoitotieteellisten lehtien kokotekstiartikkeleita (EBSCO n.a.) Opinnäytetyön kirjallisuuskatsausta suunniteltiin tehtävän useasta eri tietokannasta, jotta tulokset olisivat mahdollisimman kattavat ja puolueettomat. Kuitenkin Savonia-

ammattikorkeakoulun kirjaston informaattikon ja opinnäytetyön ohjaajan avulla tiedonhaku rajattiin lopulta vain yhteen tietokantaan analysoitavan tietomäärän rajaamiseksi.

Kirjallisuushaun hakusanoiksi valittiin jodivarjoaine, jodipohjainen varjoaine, sivuvaikutukset, haittavaikutukset ja riskit. Valittu tietokanta sisältää kansainvälisiä julkaisuja ja aiheesta on vaikea löytää suomenkielistä tietoa, joten hakusanat käännettiin englanniksi muotoon iodine/iodinated contrast medium/media/agent, adverse effects, negative effects, side effects ja risks. Hakusanoja valitessani minulla oli jo teoretietoa siitä, millaisia sivuvaikutuksia jodivarjoaineet voivat aiheuttaa. Halusin silti säilyttää tiedonhakuni puolueettomana, enkä sisällyttänyt jo tietämiäni haittavaikutuksia hakusanoihin. Savonia-ammattikorkeakoulun informaattikko auttoi muodostamaan hakusanoista tietokantaan soveltuvan fraasin, joka auttoi löytämään tietokannasta mahdollisimman monta sopivaa julkaisua. Käytetty hakufraasi oli seuraava: (iodine OR iodinated) AND ("contrast medi*" OR "contrast agent*") AND ("adverse effect*" OR "side effect*" OR "negative effect*" OR complication* OR risk*)

Hyvän kirjallisuushaun julkaisujen sisäänotto- ja poissulkukriteerit tulee määrittää ennen kirjallisuushaun suorittamista. Kriteerien tavoitteena on pitää työn tulokset luotettavina, puolueettomina ja helposti toistettavina. Taulukossa 1 on esitetty opinnäytetyön kirjallisuuskatsauksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Opinnäytetyöni aiheesta on saatavissa laajalle levinnyttä ja vanhentunutta tietoa, jonka en halunnut vaikuttavan tuloksiini. Siksi tuloksiin on sisällytetty vain viisi vuotta vanhat tai sitä tuoreemmat julkaisut.

TAULUKKO 1. Kirjallisuushaun sisäänotto- ja poissulkukriteerit

Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
Julkaisu vastaa tutkimuskysymykseen	Julkaisu ei vastaa tutkimuskysymykseen
Julkaisun tyyppi on tieteellinen tutkimus, kirjallisuuskatsaus, artikkeli tai muu luotettava julkaisu	Julkaisun tyyppi on alemman tason AMK-opinnäytetyö, tapaustutkimus, kaupallinen julkaisu tai selkeästi puolueellinen kirjoitelma (esim. varjoaineiden valmistajan teettämä julkaisu)
Julkaistu vuonna 2013 tai sen jälkeen	Julkaistu ennen vuotta 2013
Koko julkaisu on saatavilla ilmaiseksi tai Savonia-ammattikorkeakoulun kirjaston kautta	Julkaisun hankkiminen maksaa
Julkaisun sisältö on helppo ymmärtää	Julkaisun otsikko ja abstrakti eivät anna tarpeeksi tietoa julkaisun sisällöstä tai julkaisua on vaikea ymmärtää
Vain julkaistut lähteet	Julkaisematon lähde

5.2 Aineiston valinta

Hakufraasilla Cinahl Complete -tietokannasta saatiin 223 osumaa. Kirjallisuuskatsaukseen valitut tutkimukset valittiin tarkastelemalla ensin niiden otsikkoa ja tiivistelmää. Jos nämä vaikuttavat sopivan sisäänottokriteereihin, tarkastettiin koko tekstin saatavuus ilmaiseksi tai Savonia-ammattikorkeakoulun kautta ja tutustuttiin koko julkaisun sisältöön. Lopulta koko tekstin sisältö ratkaisi, sisällytettiinkö artikkeli kirjallisuuskatsaukseen. 223:sta osumasta kirjallisuuskatsaukseen valittiin lopulta 39 julkaisua.

Tuloksissa oli runsaasti tutkimuksia, joiden sisällöstä saataisiin vastauksia tutkimuskysymykseen, mutta joiden sisältö ei varsinaisesti keskittynyt siihen. Näitä olivat esimerkiksi tutkimukset, joiden tehtävänä oli selvittää, nostaako jokin tietty sairaus riskiä saada haittavaikutuksia jodivarjoaineesta tai joissa tutkittiin tapoja estää haittavaikutusten synty. Tällaisia tutkimuksia tarkastellessa pohdittiin, kuinka kattavasti ja luotettavasti sisältö vastasi tutkimuskysymykseen tai antoiko julkaisu uutta tietoa, jota muista valituista julkaisuista ei ilmennyt. Suurin osa tällaisista julkaisuista suljettiin pois kirjallisuuskatsauksen tuloksista, sillä niiden pääpaino oli muualla eivätkä ne tarjonneet arvokasta sisältöä kirjallisuuskatsaukseen.

Ennalta laaditut valintakriteerit rajoittivat tutkittavat julkaisut vain ilmaisiin tai Savonia-ammattikorkeakoulun hankkimiin julkaisuihin. Haun tuloksia tarkastellessani tutustuin useiden laadukkaiden tutkimusten abstrakteihin, joita ei voitu sisällyttää tuloksiin koko tekstin puuttuessa. Monet näistä tutkimuksista olisivat voineet muuttaa kirjallisuuskatsauksen johtopäätöksiä ja tuloksia, jos ne olisi sisällytetty. Karkeasti arvioiden jopa puolet artikkeleista, jotka olisivat muuten sopineet katsaukseen, olivat maksullisia.

6 KIRJALLISUUSKATSAUKSEN TULOKSET

Kirjallisuuskatsaukseni tutkimuskysymys oli: Millaisia haittavaikutuksia jodivarjoaineilla on? Tässä kappaleessa vastataan tutkimuskysymykseeni kertomalla kirjallisuuskatsauksen tulokset ja jodivarjoaineen tunnetut haittavaikutukset. Kirjallisuuskatsauksen tulokset on myös esitetty lyhyesti työn tuoksessa (liite 2).

Jodivarjoaineet ovat yleisiä ja tavallisesti hyvin siedettyjä aineita. Ne eivät useimmiten aiheuta lainkaan merkittäviä haittoja potilaille, eikä niiden annostelu yleensä vaadi jälkihoitoa. Vaikka haittavaikutukset ovat melko harvinaisia, saattavat ne aiheuttaa jopa hengenvaaran potilaalle. On tärkeää, että niiden annostelua harkitaan tarkkaan, eikä varjoainetta annostella, elleivät sen hyödyt oikeuta sen aiheuttamaa riskiä. Jodivarjoaineiden aiheuttamat haittavaikutukset ja käyttöön liittyvät riskit ovat jatkuvan tutkimuksen alaisena. Vaikutuksia on tutkittu paljon, mutta osa tutkimustiedosta on ristiriidassa keskenään tai vanhentunutta. Ajankohtainen tieto haittavaikutuksista ja niiden hoidosta on edellytys sille, että varjoaineen haittoja voidaan ennaltaehkäistä ja hoitaa näyttöön perustuvaan tietoon perustuen. (Singh ja Daftary 2008; Pasternak ja Williamson 2012; Beckett ym. 2015.)

Varjoaine voi aiheuttaa lämmön tunnetta kehossa sekä metallista makuaistimusta suussa. Lämmön tunne lantion alueella muistuttaa alleen laskemisen tunnetta, mistä on hyvä varoittaa potilasta. Tällaiset tuntemukset ovat kuitenkin harvinaisia ja ne menevät ohi nopeasti varjoaineannostelun loputtua. (Tervahartiala 2005; Schopp, Iyer, Wang, Petscavage, Paladin, Bush ja Dighe 2013.)

6.1 Jodivarjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio

Jodivarjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio (aiemmin ns. nefropatia) on tunnettu jodivarjoaineen haittavaikutus. Sen syntymekanismia ei tunneta tarkasti ja aihe on nykytutkimustenkin valossa kiistanalainen. On mahdollista, että jodivarjoaine voi aiheuttaa hetkellistä munuaisfunktion heikkenmistä tai pysyvän munuaisvaurion annostelun jälkeen. Jodivarjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio tai nefropatia määritellään useimmiten potilaan kreatiniiniarvon nousuksi joko 25% tai 0,5 mg/dl lähtöarvosta kolmen vuorokauden kuluessa varjoaineen annostelusta silloin, kun muutosta ei voida selittää muulla tavalla. Muitakin tapoja määritellä vaurio käytetään. Vaikka tästä jodivarjoaineen haitasta on kiistanalaista näyttöä, on munuaisvaurio niin merkittävä haitta potilaalle, että käytännössä on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta. Pahimmillaan munuaisvaurio voi vaatia dialyysihoitoa tai se voi aiheuttaa potilaan menehtymisen. (Manner 2009; Matthews 2018; Beckett ym. 2015; Owen, Hiremath, Swapnil, Myers, Fraser-Hill ja Barrett 2014; Fukushima, Miyazawa, Nakamura, Taketomi-Takahashi, Suto ja Tsushima 2017; Aubry, Brillet, Catella, Schmidt ja Bénard 2016.)

Jodivarjoaineen aiheuttaman akuutin munuaisvaurion syntymekanismia ei tunneta varmasti. Useita teorioita on esitetty, joista jotkin ovat todennäköisempiä kuin toiset. Vaurion syntymisen taustalla voivat olla munuaiskudoksen happivajaukseen, mikroverenkiertoon ja oksidatiivisen stressiin liittyvät

muutokset. Näiden syntymiseen voivat vaikuttaa varjoaineen aiheuttama verisuonten supistuminen tai yleinen solutoksisuus. Jodivarjoaineen viskositeetilla, osmolaalisuudella ja annostelutavoilla voi olla merkitystä vaurion kehittymiselle. Se, että vaurion syntymekanismista ei voida olla vielä varmoja vaikeuttaa haitoilta suojautumiselta, minkä vuoksi käytännön toimet potilaiden suojaamiseksi vaihtelevat, eivätkä aina pohjautu näyttöön perustuvaan tietoon. (Matthews 2018; Beckett ym. 2015; Pisansani, Riccio, Andreucci, Faga, Ashour, Di Nuzzi, Mancini ja Sabbatini 2013; Eng, Wilson, Subramaniam, Zhang, Suarez-Cuervo, Turban, Choi, Sherrod, Huftless, Iyoha, Bass ja Iohya 2016.)

Jodivarjoaineen ajatellaan usein aiheuttavan munuaisvaurion todennäköisemmin potilaille, joilla on huono munuaisfunktio jo ennen varjoaineen annostelua. Terveen munuaisfunktion omaavalla potilaalla varjoaine hajaantuu nopeasti ja munuaiset poistavat varjoaineen kehosta muutaman päivän sisällä. Jos potilaalla on alentunut munuaisfunktio, voi varjoaine viipyä potilaan kehossa jopa useita viikkoja (Pasternak ja Williamson 2012). Tähän pohjautuen ajatellaan, että aiempi munuaisfunktio on tärkein riskitekijä jodivarjoaineen aiheuttamaa akuuttia munuaisvauriota ajatellessa. Toisaalta tiedetään, että munuaisten toiminnassa ei nähdä muutosta, ennen kuin hyvin suuri osa munuaisesta on jo tuhoutunut. Voi siis olla mahdollista, että aiempi munuaisvaurio ei niinkään altista vauriolle, kuin vain näyttää sen ilmenneen helpommin. Tästä syystä mitattaessa potilaan munuaisvauriota ei ole suositeltavaa mitata vain potilaan kreatiniiniarvoa, vaan laskea munuaisten GFR-arvo (glomerulussuodos) tai kehittää uusia biomarkkereita, jotka näyttävät vaurion ilmenneen jo ennen, kuin munuaisfunktio alkaa laskemaan. (Tervahartiala 2005, Manner 2009; Matthews 2018; Beckett ym. 2015; Fukushima ym. 2017; Ronco, Stacul ja McCullough 2013.)

Yleisin tapa käyttää jodivarjoainetta on annostella sitä potilaille tietokonetomografiatutkimusten yhteydessä. Tällöin varjoainetta annetaan noin 50-120 ml kerrallaan potilaan laskimoon korkealla paineella. Jodivarjoainetta annostellaan myös angiografiatutkimusten aikana. Näissä tutkimuksissa tai toimenpiteissä lääkäri annostelee ainetta tavallisesti käsin ruiskuttamalla suoraan potilaan valtimoihin, tarvittaessa paljon tietokonetomografiaan verrattuna suurempinakin annoksina. On näyttöä siitä, että jodivarjoaine aiheuttaa akuuttia munuaisvauriota todennäköisemmin angiografiatutkimuksissa, kuin tietokonetomografioissa. Tämän voidaan ajatella johtuvan esimerkiksi siitä, että valtimoon annosteltuna varjoaine pääsee munuaisvaltimoihin suurempana konsentraationa. (Manner 2009; Babu, Bansal, Mehta, Pillai, Krishnamoorthy ja Attacharil 2017; Whyne 2016; Ronco ym. 2013.)

On monia uusia tutkimuksia ja näyttöä siitä, että jodivarjoaineen aiheuttamia munuaisvaurion yleisyyttä on vähintäänkin yliarvioitu. Ilmiön yleisyyden arvioimista vaikeuttaa se, että tutkimukset voivat määritellä munuaisvaurion tai nefropatian eri tavoin. Akuutin munuaisvaurion diagnosointi on vaikeaa, sillä kreatiniini-munuaisarvo nousee vasta sen jälkeen, kun suuri osa munuaisen toiminnallisesta kudoksesta on tuhoutunut. Uusia, munuaisvaurion herkemmin mittaavia biomarkkereita on kehitteillä. Jodivarjoaineen aiheuttamaa munuaisvauriota on vaikea tutkia myös siksi, että ei ole luotettavia tapoja osoittaa, että juuri jodivarjoaine on aiheuttanut vaurion. Usein varjoainekuvauksia saavat potilaat ovat vaikeasti sairaita ja alltiita munuaisvaurioille varjoaineesta riippumatta. On mahdollista, että jodivarjoaineen aiheuttamassa akuutissa munuaisvauriossa on kyse korrelaatiosta, ei

kausalliteetista. On tutkimuksia, joiden mukaan potilaat saavat munuaisnefropatian tai vaurion yhtä tai melkein yhtä usein tietokonetomografiatutkimuksen jälkeen, käytettiin jodivarjoainetta tai ei. Vaikka jodivarjoaineen aiheuttama munuaisvaurio on ainakin osittain kyseenalaistettu, ovat sen mahdolliset haitat potilaille niin vakavia, että vaurion mahdollisuus on otettava huomioon varjoainekuvausta suunniteltaessa. Lisäksi on monia tutkimuksia, joiden mukaan varjoaineen aiheuttamat munuaishaitat ovat todellinen ja mitattavissa oleva ilmiö. (Beckett ym. 2015; McDonald, J., McDonald, R., Comin, Williamson, Katzberg, Murad ja Kallmes 2013; Ng, Kalva, Gunnarsson, Ryan, Baker ja Mehta 2018; Cope, Drinkwater ja Howlett 2017; McDonald R., McDonald S., Bida, Carter, Fleming, Misra, Williamson ja Kallmes 2013; Petek, Bravo, Kim, de Boer, Kudenchuk, Shuman, Gunn, Carlbom, Gill, Maynard ja Branch 2016; Mitchell, Kline, Jones ja Tumlin 2015.)

6.2 Yliherkkyysoireet

Jodivarjoaine voi aiheuttaa yliherkkyysoireen, joka ilmenee yleensä nopeasti annostelun jälkeen. Yliherkkyysoireen oireet vaihtelevat lievästä pahoivoinnista ja nokkosihottumasta hengenvaaralliseen, anafylaksian kaltaiseen tilaan. (Ramesh, Schopp, Swanson, Thapa ja Phillips 2013; Schopp ym. 2013.)

Lievät yliherkkyysoireet jodivarjoainelle ovat yleisiä. Ne vaativat kuitenkin aina tarkkailua, sillä edetessään vakavaksi yliherkkyysoireeksi voi olla hengenvaarallinen. Tarpeeksi vakava reaktio vaatii nopeaa ja tehokasta lääkehoitoa, minkä vuoksi henkilökunnan on tunnistettava potilaan oireet ja niiden vakavuus välittömästi. Yliherkkyysoireiden oireet muistuttavat allergisen reaktion oireita ja reaktiota hoidetaan samoin, kuin allergista reaktiota hoidettaisiin. (Ramesh ym. 2013; Schopp ym. 2013; Park, H., Park, J.-W., Yang, Kim, M.-Y., Kim, S.-H., Jang, G., Nam, Kim, G.-W., Kim, S., Park, H.-K., Jung, Park, J.-S., Kang, Park, H.-J. ja Jang ja Jung 2017.) Taulukossa 2 on esitetty yliherkkyysoireiden oireet niiden vakavuuden mukaan.

TAULUKKO 2. Jodivarjoaineen aiheuttaman yliherkkyysoireen oireet luokiteltuna vakavuuden mukaan (Ramesh ym. 2013; Park ym. 2017; Schopp ym. 2013; Manner 2009, Beckett ym. 2015.)

Lievät oireet	Keskivaikeat oireet	Vakavat oireet
Lievä urtikaria, kutina ja ihon punoitus, pahoinvointi, lievä oksentelu ja/tai vilunväristykset	Levinnyt urtikaria, lievä keuhkoputkenkouristus, vasovagaalinen reaktio, rytmihäiriöt, levinnyt ihon punoitus, voimakas oksentelu, kasvojen turvotus, kurkun kireys ja kurkunpään lievä turvotus, sykkeen nousu tai lasku, lievä hengenahdistus, hypoksia ja/tai tilapäinen matala verenpaine	Verenkierron romahdus tai sydänhalvaus, vakava ja levinnyt ihon punoitus ja urtikaria, keskivaikea tai vaikea keuhkoputkenkouristus, kurkunpään turvotus, tajunnan menetys, kouristelu, sokkitila, keuhkopöhö ja/tai pitkäaikainen matala verenpaine

Luvut jodivarjoaineen aiheuttamista yliherkkyyksireaktioiden yleisyydestä vaihtelevat. Joissain julkaisuissa lieviä reaktioita sanotaan esiintyvän noin kymmenellä prosentilla potilaista, kun taas joissain sanotaan, että niitä saavat jopa puolet varjoainetta saaneista potilaista. Vakavat ja hengenvaaralliset reaktiot ovat hyvin harvinaisia. Niiden esiintyvyyttä on kuitenkin vaikea arvioida, sillä vakavan yliherkkyyksireaktion määritelmä vaihtelee. (Schopp ym. 2013; Park ym. 2017; Matthews 2018; Ramesh ym. 2013; Beckett ym. 2015.)

Yliherkkyyksireaktioita (tai ns. akuutteja reaktioita) kutsuttiin aiemmin jodiallergiaksi. Yliherkkyyksireaktioiden syntymekanismia ei tunneta varmasti, mutta tiedetään, että kyseessä ei useimmiten ole yksinkertainen allerginen reaktio. On todennäköisempää, että reaktioiden takana on monia eri syitä. Lisäksi reaktiota ei todennäköisesti aiheuta varjoaineen sisältämä jodi. Allergisen reaktion syntymisen vaatii aina sen, että potilas on jo ennen reaktiota altistunut allergisoivalle aineelle, mutta varjoaineesta saadut reaktiot voivat kehittyä potilaille, jotka eivät ole altistuneet aineelle aiemmin. Reaktio tosin kehittyy usein potilaille, joilla on monia allergioita, astma tai jo aikasempi koettu reaktio jodivarjoaineesta. Jodivarjoaineen aiheuttaman yliherkkyyksireaktion aikana ei myöskään erity aina allergiselle reaktiolle ominaisia IgE-vasta-aineita. (Matthews 2018; Park ym. 2017; Schopp ym. 2013; Manner 2009; Beckett ym. 2015; Morzycki, Bhatia ja Murphy 2017.)

Jodivarjoaineen aiheuttama yliherkkyyksireaktio voi johtua useista eri syistä. Aihetta tutkitaan vielä, eikä reaktion tarkkaa syntymekanismia tunneta, vaikka useita teorioita on esitetty. Luultavasti yliherkkyyksireaktioiden takana on useita eri syntymekanismia ja niiden yhteisvaikutuksia. Varjoaineen aiheuttamia yliherkkyyksireaktioita tiedetään kuitenkin olevan kemotoksisia ja systeemisiä. Näillä reaktioilla tiedetään olevan erilaiset syntymekanismit ja oirekuvat. (Matthews 2018; Schopp ym. 2013; Manner 2009.)

Systeemiset yliherkkyyksireaktiot ovat yliherkkyyksireaktioista yleisimpiä. Ne voivat ilmetä minuuttien sisällä annostelusta (akuutti reaktio) tai viivästyneesti vasta tuntien päästä annostelusta (viivästynyt reaktio). Systeemistä akuuttia reaktiota kutsutaan usein anafylaksian kaltaiseksi reaktioksi, sillä se muistuttaa oireiltaan anafylaksiaa. Anafylaksiasta ei kuitenkaan ole kyse, sillä reaktion aikana verenkiertoon ei useimmiten vapaudu allergiselle reaktiolle tyypillisiä immunoglobuliini E-vasta-aineita eikä kyseessä vaikuta olevan tiettyyn antigeeniin liittyvä vasta-ainereaktio. Systeeminen, viivästynyt reaktio ilmenee akuuttia reaktiota hitaammin, mutta senkin oireet voivat edetä vakaviksi. Viivästyneen reaktion aikana erittyy IgE-vasta-aineita. Systeemiset tai anafylaksian kaltaiset yliherkkyyksireaktiot ilmenevät satunnaisesti annetusta jodivarjoainemäärästä riippumatta. (Matthews 2018; Park ym. 2017; Schopp ym. 2013.)

Kemotoksiset yliherkkyyksireaktiot ovat todennäköisempiä suurten varjoainemäärien annostelun jälkeen. Jodivarjoainen fysiokemialliset ominaisuudet, kuten osmolaalisuus, viskositeetti, vesiliukoisuus ja sitoutuminen elimistön proteiineihin aiheuttavat erilaisia toksisia vaikutuksia ihmiskehossa. Esimerkiksi korkeaosmolaalinen varjoaine, joka eroaa veren osmolaalisuudesta, aiheuttaa nesteiden siirtymisen solujen sisältä niiden ulkopuoliseen tilaan. Tämä johtaa solujen kuivumiseen ja solunsisäisen nesteen viskositeetin nousuun. Kemotoksisia yliherkkyyksireaktioita voidaan ennakoita. Niitä

voidaan estää esimerkiksi valitsemalla sopiva, matala- tai iso-osmolaalinen ja ioniton varjoaine sekä minimoimalla annosteltavan aineen määrää. (Schopp ym. 2013; Ramesh 2013; Matthews 2018.) Taulukossa 3 on esitetty, mitä piirteitä yhdistetään systeemiin ja kemotoksisiin yliherkkyysoireisiin.

TAULUKKO 3. Yliherkkyysoireiden luokittelu kemotoksisiin ja systeemiin reaktioihin (Schopp ym. 2013; Matthews 2018; Morzycki, ym. 2017.)

Systeemisen tai anafylaksiaa muistuttavan yliherkkyysoireiden piirteet	Kemotoksisen yliherkkyysoireiden piirteet
<p>Yleisin yliherkkyysoireiden tyyppi</p> <p>Anafylaksiaa muistuttavat oireet</p> <p>IgE-negatiivisuus (useimmissa tapauksissa)</p> <p>Ennakoimaton reaktio, joka ei liity annostellun varjoaineen määrään</p> <p>Reaktio johtuu kehon immuunipuolustuksen reaktioon keholle vieraille jodivarjoaineelle (ns. "idiosyncratic")</p>	<p>Vakavammat yliherkkyysoireet, jotka esiintyvät jo ennestään huonokuntoisilla potilailla</p> <p>Korkea jodivarjoaineannos nostaa reaktion riskiä</p> <p>Reaktio johtuu jodivarjoaineen fysiokemiallisista ominaisuuksista (osmolaalisuus, viskositeetti, vesiliukoisuus, proteiineihin sitoutuminen) ja niiden toksisista vaikutuksista kehossa</p>

Potilaan aiemmin kokema reaktio jodivarjoaineesta nostaa riskiä siitä, että hän kokee sellaisen uudelleen. Tämän vuoksi on harkittava tarkkaan, onko jodivarjoaine potilaalle välttämätöntä, jos hän on saanut siitä aiemmin reaktion. Jos ainetta on annosteltava, tulisi varjoaineen olla matala- tai iso-osmolaalista ja ionitonta. On myös näyttöä siitä, että jodivarjoaineen vaihtaminen toiseen voi estää reaktion syntyä. (Ramesh ym. 2013; Schopp ym. 2013; Park ym. 2017; American College of Radiology 2017; Manner 2009; Abe, Fukuda, Tobe ja Ibukuro 2016.)

6.3 Vaikutukset kilpirauhaseen

Ihmisen kilpirauhasen normaali toiminta ja hormonituotanto vaativat riittävää jodin saantia, minkä vuoksi jodia lisätäänkin ruokasuolaan. Eviran mukaan aikuisen ihmisen tulisi saada 150 µg jodia vuorokaudessa (Evira 2016). Ihmiskeho on hyvä käsittelemään liiallista jodin saantia, mutta jotkut haittavaikutuksille alttiit potilaat, esimerkiksi ennestään kilpirauhasongelmia omaavat potilaat, voivat saada liiallisesta jodista kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminnan. Vajaatoiminta on jodivarjoaineen aiheuttamista kilpirauhasongelmista yleisin. (Hsieh, Chiu, Chen, Chiang, Lin, S.-Y., Lin, M.-Y., Chang, Sheu ja Hu 2015, American Thyroid Association n.a.; Kornelius, Chiou, Yang, Peng, Lai ja Huang 2015.)

Suomessa yleisesti käytetty joheksoli-varjoaine on saatavilla seuraavina jodipitoisuuksina: 140, 180, 240, 300 ja 350 mg I/ml. Nämä ovat tyypillisiä konsentraatioita, joilla jodivarjoainetta myydään. Jo-

divarjoainetta voidaan annostella useista kymmenistä millilitroista aina valmistajan asettamaan maksimiannokseen 250 ml:n kerta-annokseen asti, jolloin jodin saannin suositus (150 µg/vuorokausi) ylittyy erittäin reippaasti. (Fimea 2016; Evira 2016.)

Jodivarjoaineen aiheuttamien kilpirauhashaittojen syntymekanismeja ei tunneta tarkasti. On todennäköistä, että kilpirauhasen vaja- ja liikatoimintaa aiheuttavat eri syntymekanismit. Vajaatoimintaa aiheuttavan vaurion taustalla tiedetään olevan akuutti Wolff-Chaikoff -efekti. Se on ilmiö, jossa kilpirauhanen lakkaa tuottamasta hormoneja korkean jodiannoksen jälkeen. Ilmiö on normaali ja tyypillisesti kilpirauhasen toiminta palaa normaaliksi muutaman viikon sisällä, kun potilaan jodipitoisuudet ovat palanneet normaalille tasolle. Jodivarjoaine saattaa kuitenkin aiheuttaa sen, että potilaan kilpirauhanen ei palaakaan normaaliin toimintaan annostelun jälkeen, vaan potilaalle kehittyy kilpirauhasen vajaatoiminta. Tietyt riskiryhmät (sikiöt, lapset, vanhukset, kilpirauhas sairastavat sekä useita jodivarjoaineannoksia saavat potilaat) ovat alttiimpia vaurion syntymiselle kuin muut. (Hsieh ym. 2015, Lee, Rhee, Leung, Braverman, Brent ja Pearce 2015.)

Matala- tai ismoosmolaalisia aineita käytetään nykyään enemmän, sillä niillä on pienempi riski aiheuttaa munuaisvauriota, kuin korkeaosmolaalisilla jodivarjoaineilla. Kuitenkin niillä on korkeampi määrä jodiatomeja kuin korkeaosmolaalisilla, mikä lisää jodimäärää entisestään. Tällä voi olla merkitystä kilpirauhashaittojen esiintymiselle. (Lee ym. 2015.)

6.4 Muut haittavaikutukset

Jodivarjoaineen haittavaikutuksia tutkitaan edelleen ja on mahdollista, että sillä on vielä tuntemattomia haittavaikutuksia. Lisäksi osa tutkimustiedosta on vanhentunutta ja vanhenee sitä mukaa, kun uusia varjoaineita kehitetään ja vanhoja poistetaan käytöstä. Vaikka jodivarjoaineiden toimintaperiaate on säilynyt muuttumattomana vuosikymmenten ajan, ovat niiden koostumus ja lisäaineet muuttuneet paljon. Tällä on ollut suuri merkitys esimerkiksi yliherkkyyksireaktioiden vähenemiseen. (Matthews 2018.)

Jodivarjoaineita annostellaan yleensä suurina annoksina ja nopeasti ruiskutettuina suonensisäisesti, mihin liittyy riskejä. Tietokonetomografiakuvausten aikana varjoaine annetaan potilaan käden laskimoon, jolloin annostelunopeus voi olla useita millilitroja sekunnissa. Jos varjoainekanyyli ei ole kunnolla potilaan suonessa tai suoni puhkeaa kovasta paineesta, voi varjoaine päätyä potilaan käden kudoksiin verenkierron sijaan. Tätä kutsutaan varjoaineen ekstravasaatioksi. Ekstravasaatio on harvinaista ja sen ilmeneminen voidaan useimmiten estää huolellisella annostelulla ja hyvillä käytännöillä, kuten kanyylin toiminnan tarkistamisella ja varjoaineen lämmittämällä viskositeetin nostamiseksi. Pienen jodivarjoainemäärän joutuminen kudoksiin ei yleensä aiheuta vakavia haittoja paikallisen kivun lisäksi, sillä keho poistaa varjoaineen kudoksista ajan kuluessa. Epäonnistunut varjoaineruiskutus kuitenkin pilaa tietokonetomografiakuvausten ja lisää potilaan saamaa jodivarjoaineannosta. Epäonnistuneeseen annosteluun ja kanylointiin liittyy infektion ja ilmaembolian riski, mutta myös nämä voidaan välttää huolellisuutta noudattamalla. (Behzadi, Farooq, Newhouse ja Prince

2018; Matthews 2018; Ko, Tay, Chang ja Chan 2018; Vermeulen, Noury, Dolle, Rebergue ja Boisgard 2015.)

Jodivarjoaineelle on esitetty monia, vähemmän tutkittuja haittavaikutuksia. Jodivarjoaineen korkea jodipitoisuus voi aiheuttaa jodimyrkytyksen, jonka oireisiin kuuluu esimerkiksi sylkirauhasten turvotus (Matthews 2018.) Kirjallisuuskatsauksen tuloksissa jodimyrkytys mainittiin vain harvoin ja siitä on melko vaikeaa löytää luotettavaa tietoa. Toinen vähemmän tutkittu mahdollinen jodivarjoaineen haittavaikutus on sen mahdollisuus pahentaa solujen DNA-vaurioita säteilytutkimusten yhteydessä (Piechowiak, Peter, Kleb, Klose, ja Heverhagen 2015; Wang, Li, Xi-Ming, Guang-Yu, Jie-Bao, Hu ja Hu 2017).

Jodivarjoaineen haittavaikutuksia lapsiin on tutkittu jonkin verran. Jodivarjoainetta annostellaan säteilytutkimusten yhteydessä ja säteily on erityisen haitallista lapsipotilaille. Täten jodivarjoaineen annostelu lapsille on verrattaen harvinaista ja tutkimustietoa sen haitoista tarvitaan lisää. On jonkin verran näyttöä siitä, että jodivarjoaine aiheuttaa vähemmän yliherkkyysoireita lapsille, kuin aikuisille. Akuutti munuaisvaurio on yllättävän yleistä lapsipotilailla ottaen huomioon sen, että heillä ei tyypillisesti ole piileviä, aiempia munuaissairauksia, kuten vanhemmilla potilailla. Jodivarjoaineen aiheuttamia kilpirauhasongelmia lapsille on tutkittu enemmän, sillä jos kilpirauhasairaudet jäävät huomaamatta nuorena iässä, ne voivat vaikuttaa lapsen kehitykseen. Haittavaikutukset kilpirauhasselle ovat merkittävä riski, joka täytyy ottaa huomioon erityisesti lapsipotilaiden kohdalla. (Cantais, Hammouda, Mory, Patural, Stephan, Gulyaeva ja Darmon 2016; Beckett ym. 2015; Barr, Chiu, Li, Yeh, Rhee, Casillas, Iskander ja Leung 2016.)

Vain hyvin pieni määrä jodivarjoainetta läpäisee istukan raskauden aikana. Ei ole merkittävää näyttöä siitä, että jodivarjoaine aiheuttaisi epämuodostumia sikiölle tai että se aiheuttaisi sikiölle kilpirauhasen vajaatoimintaa. Kuitenkin tutkimuksia aiheesta tarvitaan lisää, eikä varjoainetta tulisi annostella raskaana oleville naisille, elleivät sen hyödyt oikeuta mahdollisia riskejä sikiölle ja äidille. Jodivarjoaine erittyy vain pienissä määrin imettävän äidin rintamaitoon. Ei ole tiedossa tapauksia, joissa rintaruokintaa saava vauva olisi saanut haittavaikutuksia jodivarjoaineesta rintamaidon kautta, joten rintaruokinta jodivarjoaineen annostelun aikana on verrattain turvallista. (Beckett ym. 2015; Tirada, Dreizin, Khati, Akin ja Zeman 2015; Gomes, Matias ja Macedo 2015.)

6.5 Jodivarjoaineiden ominaisuuksiin liitettävät riskit

Eräs tapa ehkäistä varjoaineen aiheuttamia haittoja on valita oikeanlainen varjoainetyyppi. Jodivarjoaineet soveltuvat eri tavoilla eri tutkimuksiin ja toimenpiteisiin, minkä lisäksi potilailla saattaa olla yksilöllisiä tarpeita, joihin varjoaineen valinta vaikuttaa. Tietynlaisten varjoaineiden on havaittu aiheuttavan enemmän reaktioita, kuin toisten. (Singh ja Daftary 2008; Pasternak ja Williamson 2012.)

Korkea-osmolaaliset varjoaineet aiheuttivat paljon haittavaikutuksia ja yliherkkyysoireita ennen kuin matala-osmolaaliset jodivarjoaineet kehitettiin. Nykyään matala- tai iso-osmolaaliset varjoaineet

ovat syrjäyttäneet korkea-osmolaaliset varjoaineet markkinoilta. Näyttö matalamman osmolaalisuuden omaavan varjoaineen turvallisuudesta on vahvaa. Jos varjoaineen osmolaalisuus on lähellä veden osmolaalisuutta, se ei aiheuta muutoksia veden jakautumiseen soluissa tai verisuonissa, mikä vähentää jodivarjoaineen aiheuttamia haittavaikutuksia. Iso-osmolaaliset varjoaineet ovat markkinoilla uusia, eikä vaihtoehtoja ole monia. Iso-osmolaalisten varjoaineiden on havaittu olevan hieman matalaosmolaalisia varjoaineita turvallisempaa useiden eri haittavaikutusten kannalta, vaikkakaan ero ei ole välttämättä kliinisesti merkittävä. Varjoaineen osmolaalisuus vaikuttaa erityisesti kemotoksisten yliherkkyyksireaktioiden syntyyn, mutta sillä on mahdollisesti vaikutusta myös munuaisiin liittyviin haittoihin ja varjoaineen yleiseen solutoksisuuteen. On näyttöä, että matala- tai iso-osmolaaliset, ionittomat dimeerit ovat turvallisimpia jodivarjoaineita. Aineen ionisuudella on merkitystä mm. hermoston ja sydämen signaaleihin. Dimeeriset, ionittomat varjoaineet säilyvät kehossa muuttumattomina, mikä ennaltaehkäisee varjoaineen toksisia vaikutuksia. Vaikka tietyillä varjoaineilla on matalampi riski aiheuttaa haittavaikutuksia, ei mikään jodivarjoaine ole vapaa riskeistä. (Matthews 2018; Iannazzo, Vandekerckhove, De Francesco, Nayak, Ronco, Morana ja Valentino 2014; Eng ym. 2016; Morzycki, Bhatia ja Murphy 2017; Nicola, Shaqdan, Aran, Mansouri, Singh ja Abujudeh 2016.)

Monet tutkimukset puhuvat matalaosmolaalisten aineiden turvallisuudesta verrattuna korkeaosmolaalisiin ja jättävät mainitsematta kokonaan iso-osmolaaliset jodivarjoaineet. Tämä johtuu pitkälti siitä, että iso-osmolaaliset varjoaineet rinnastetaan ominaisuuksiltaan vähintään yhtä turvallisiksi matalaosmolaalisten varjoaineiden kanssa, sillä niiden osmolaalisuus on matala. Useat artikkelit viittaavatkin puhuessaan matalaosmolaalisista aineissa myös iso-osmolaalisiin aineisiin (Beckett ym. 2015.)

7 POHDINTA

7.1 Luotettavuus ja eettisyys

Kirjallisuuskatsauksen eettiset kysymykset liittyvät tutkimuskysymyksen muotoiluun ja hyvän etiikan noudattamiseen katsauksen kaikissa vaiheissa. Kirjallisuuskatsauksen luotettavuutta nostaa se, että katsauksen kaikki vaiheet on perusteltu ja kirjoitettu läpinäkyvästi ja johdonmukaisesti. (Kangasniemi ym. 2013.)

Opinnäytetyötä kirjoittaessani ja valitessani kirjallisuuskatsauksen lähteitä pyrin käyttämään huolellista lähdekritiikkiä. Lähdekritiikkiä harjoitettiin niin kirjallisuuskatsauksessa kuin työn teoriaosuudessa. Kirjallisuushakuun valituiden julkaisujen luotettavuutta arvioidaan opinnäytetyön liitteessä, mikä auttaa lukijaa arvioimaan käytettyjen lähteiden luotettavuutta ja lisää opinnäytetyöprosessin läpinäkyvyyttä. Julkaisujen luotettavuutta arvioin esimerkiksi miettimällä sitä, missä ne oli julkaistu. Laadukaat lääketieteelliset aikakauslehdet vertaisarvioivat julkaisemansa artikkelit, mikä lisää tällaisten julkaisujen luotettavuutta. Lähteitä valitessa arvioin muun muassa sitä, onko julkaisijalla kaupallisia intressejä aiheeseen liittyen, onko tieto tuoretta, onko lähteeseen viitattu muiden julkaisujen toimesta tai onko julkaisu kirjoitettu läpinäkyvästi lähteisiin viitaten. (Helmet 2017; LUC Kirjasto n.a.) Suuri osa kirjallisuushaun julkaisuista olivat vertaisarvioituja tutkimusartikkeleita, mutta mukana oli myös monia meta-analyysseja ja kirjallisuuskatsauksia. Nämä eivät sisällä omaa, ensisijaista tietoa, mutta ovat kuitenkin erittäin luotettavia lähteitä, jos ne on toteutettu oikein. Lähdekritiikki on työssäni erityisen tärkeää, sillä esimerkiksi varjoaineiden farmakologia oli minulle uusi aihe, mikä teki tekstin paikkansapitävyyden arvionnista tavallista haastavampaa. Käytin varjoaineen valmistajien julkaisemaa tietoa vain kertoessani aiheista, joihin heidän kaupallinen intressinsä ei vaikuta (esimerkiksi tieto siitä, millaisina jodikonentraatioina varjoaineita myydään).

Työn tuotos on yhteenveto kirjallisuuskatsauksen tuloksista taulukkomuodossa. Katsauksen tulokset olivat monimutkaisia, eikä niitä voitu selittää luotettavasti lyhyessä muodossa. Tämä johti siihen, että työn tuotos on täynnä pientä tekstiä. Tuotoksen lähteet ovat samat kirjallisuuskatsauksen kanssa, eli lähteitä on yli kolmekymmentä. Taulukon yhteydessä ei ollut mahdollista esittää sen lähteitä tilanpuutteen vuoksi. Taulukkoa ei julkaista erikseen, vaan se on liitetty sähköisenä opinnäytetyön raportin loppuun, jolloin lähdeluettelo on lukijan saatavissa. Näin ollen työn tuotoksen lähteiden puute ei vaikuta työn luotettavuuteen.

Lähteitä valitessa oli tärkeää, että ymmärsin julkaisun sisällön. Jodivarjoaineista löytyy vain rajatusti tietoa suomenkielellä, joten lähteeni ovat valtaosin englanninkielisiä. Aihe oli haastava, eikä monille englanninkielisille termeille (esim. osmolar, non-ionic) ollut helppoa löytää suomennosta. Pyrin kirjoittamaan opinnäytetyöni niin, että röntgenhoitaja ilman kemiallista koulutusta voi ymmärtää sen sisällön. On mahdollista, että opinnäytetyössä ilmenee lieviä asiavirheitä, sillä lähes sen kaikki tieto on käännetty toisesta kielestä suomeksi.

Kirjallisuuskatsauksen tulokset olivat hyvin ristiriitaisia ja tulosten analysointi vaati minulta puolueettomuutta ja kriittistä ajattelutapaa. Tuloksista kirjoittaessani pyrin tuomaan esiin, jos aiheesta löytyi heikkoa tai ristiriitaista näyttöä. Johtopäätökset pyrin pitämään luotettavana ja puolueettomana niin, että omat mielipiteeni ja kokemukseni eivät vaikuttaneet niihin.

Opinnäytetyö toteutettiin kirjallisuuskatsauksena, eikä tutkimukseen liittynyt siten erityisiä eettisiä ongelmia. Suurin eettinen ongelma opinnäytetyössä on plagioinnin välttäminen ja huolellinen lähteisiin viittaaminen. On tärkeää, että tekstissä tuodaan selkeästi esiin, mikä on kirjoittajan omaa tuotosta ja mitkä osuudet tekstistä on hankittu lähdeaineistosta. Tämä voidaan saavuttaa huolellisella ja oikeaoppisella tekstiviitteiden ja lähdeluettelon käytöllä (LUC Kirjasto n.a.) Opinnäytetyössä käytetyt kuvat ovat Creative Commons -lisensien alaisia ja opinnäytetyössä on viitattu kuvien julkaisijoihin ja alkuperään.

Lähteitä oli runsaasti, ja opinnäytetyössä pyrittiin esittämään teoretietoa useista eri lähteistä kootuna synteesisinä. Ajoittain minulla oli hankaluuksia tuoda monimutkaista tietoa esiin omin sanoin, mutta mitään osiota opinnäytetyöstä ei ole plagioitu ja tiedon lähde on jäljitettävissä tekstiviitteiden avulla. Opinnäytetyön plagioinnin tarkastukseen käytettiin Turnitin-ohjelmaa.

Opinnäytetyön aiheen valitseminen oli eettinen kysymys, sillä vaikka aihe oli minulle haastava, koin sen merkitykselliseksi potilasturvallisuuden kannalta. Jodivarjoaineista ja niiden haitoista oli saatavilla vain vähän tietoa. Koin tarvitsevani lisää tietoa aiheesta voidakseni annostella jodivarjoaineita turvallisesti ja eettisesti.

7.2 Opinnäytetyön prosessi ja ammatillinen kasvu

Opinnäytetyöprosessi oli erittäin vaativa ja kesti poikkeuksellisen pitkään; kokonaisuudessaan opinnäytetyöprosessi kesti useita vuosia, vaikka välissä oli pitkiä aikoja, jolloin prosessi ei edistynyt lainkaan. Opinnäytetyö oli ensimmäinen tekemäni, joten prosessi oli uusi ja opetti paljon. Vaikka opinnäytetyön aihe ei ollut erittäin vaativa, se vaati itsenäistä työskentelyä ja motivaatiota työn loppuun saattamiseen. Minulla oli pitkään suuria vaikeuksia esimerkiksi työn rajaamisen ja aiheen valinnan kanssa, mutta opettajien ja ohjaajan kannustus ja ymmärrys auttoi saattamaan työn loppuun. Ammatillinen kasvu opinnäytetyöprosessin aikana oli merkittävää. Kirjallisuuskatsaus opetti lähdekritiikkiä, näyttöön perustuvan tiedon etsintää ja merkitystä, itsenäistä työskentelyä ja itsekuria.

Opinnäytetyön aihe on merkityksellinen röntgenhoitajan työssä. Työ perehdytti minua syvällisesti jodivarjoaineiden käyttöön ja haittavaikutusten tunnistamiseen ja ehkäisyyn. Vaikka opinnäytetyön aihe keskittyi jodivarjoaineen haittavaikutusten kuvailuun eikä niinkään niiden hoitoon, tuli kirjallisuuskatsauksen aikana ilmi mielenkiintoista tietoa erilaisten hoitojen tehokkuudesta ja näyttöön perustuvuudesta, jota voin hyödyntää työssäni annostellessani varjoaineita tai mahdollisesti arvioidessani työn käytäntöjä.

Opinnäytetyöni auttoi minua ymmärtämään, kuinka ristiriitainen näyttö on johtanut eri röntgenosastojen erilaisiin toimintatapoihin siinä, miten ne pyrkivät estämään tai hoitamaan haittavaikutuksia. On tärkeää, että kuvantamisyksiköt päivittävät toimintatapojaan niin, että ne pohjautuvat näyttöön perustuvaan tietoon, sillä haittavaikutuksista julkaistaan jatkuvasti uusia tutkimuksia.

7.3 Jatkotutkimusaiheita

Opinnäytetyön aihe keskittyi kuvaamaan jodivarjoaineen ominiasuuksia, käyttöä ja haittavaikutuksia. Käytännössä röntgenhoitajan tulee paitsi tunnistaa jodivarjoaineiden haittavaikutukset, niitä täytyy myös osata ennaltaehkäistä ja hoitaa oikein. Opinnäytetyöprosessin aikana minulle selvisi, että monet röntgenosastoilla käytössä olevat käytännöt eivät pohjaudu enää näyttöön perustuvaan tietoon ja kaipaavat päivitystä. Jatkotutkimusaiheena ehdotetaan kirjallisuuskatsausta jodivarjoaineen haittavaikutusten ehkäisystä ja röntgenosastojen käytäntöjen päivittämistä tuoreeseen tietoon perustaviksi.

Tämän opinnäytetyön kirjallisuuskatsauksen tulokset olivat hyvin ristiriitaisia, sillä tutkimuksia aiheeseen liittyen tarvitaan lisää. On aiheellista toteuttaa jodivarjoaineen haittavaikutuksia koskeva kirjallisuuskatsaus uudestaan ja laajemmin muutaman vuoden kuluttua, kun aiheesta on saatavilla vahvempaa näyttöä.

LIITE 1. KIRJALLISUUSKATSAUSAINEISTO

Julkaisun tekijät ja ulkaisuvuosi	Julkaisun tarkoitus/julkaisun kuvaus	Keskeiset tulokset ja johtopäätökset	Laadun arviointi
Fernandes, S., Martins, D., Fonseca, C., Watanabe, M. ja Vattimo, M. 2016	Tutkimuksessa tutkittiin jodivarjoaineen vaikutusta sellaisten rottien veren ja virtsan toimintaan, joilla on krooninen korkea verensokeri ja krooninen munuais-sairaus.	Rotat jaettiin ryhmiin, joille annosteltiin mm. 6 ml/kg korkea-osmolaalista, ionista jodivarjoainetta (meglumine ioxithalamate, "Telebrix"). Jodivarjoaine vaikutti merkittävästi sekä virtsaneritykseen ja veren virtaukseen rotilla, joilla oli korkea verensokeri ja munuais-sairaus. Jodivarjoaineella vaikuttaa olevan merkittävä negatiivinen vaikutus riskiryhmien virtsaneritykseen ja veren virtaukseen. Tutkimuksen tulos viittaa siihen, että jodivarjoaine voi aiheuttaa akuuttia munuaisvauriota.	Laadukkaasti kuvattu tutkimus. Tutkimuskohteenä kuitenkin rotat ja 6ml/kg on hyvin korkea annos. Tutkittu varjoaine on korkea-osmolaalinen aine, joten tutkimuksen tuloksia voi soveltaa vain niihin.
Matthews, E. 2018	Artikkeli käsittelee päivitettyä tutkimustietoa koskien varjoaineiden kemiallisia ominaisuuksia, haittavaikutuksia ja niiden ennaltaehkäisyä.	Jodivarjoaine voi saada yliherkkyys/haittavaikutusreaktion aikaan ihmiskehossa. Tätä kutsuttiin aiemmin jodiallergiaksi, mutta reaktion syntymekanismia ei tunneta varmasti, eikä sitä tulisi siksi kutsua allergiaksi. Lisäksi ns. jodimyrkytys voi tapahtua, jos elimistö ei pääse jodista eroon esim. virtsan erityksen estyessä. Jodivarjoaineen tyypistä riippumatta haittavaikutuksille alttiimpia ovat erityisesti ihmiset, joilla on alentunut munuaisfunktio. Yliherkkyysreaktioiden syntyä ei voida täysin ennakoita ja niitä on kahdenlaisia; akuutit, anafylaktiset reaktiot ja viivästyneet reaktiot, joiden yhteydessä vapautuu immunoglobuliini E:tä. Kemotoksisia reaktioita syntyy esim. liian korkean annostelun seurauksena ja niiden syyt ovat aineen osmolaalisuudessa, viskositeetissa tai muissa kemiallisissa ominaisuuksissa. Haittavaikutuksista ehkä merkittävin on jodivarjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio, jonka eri riskiryhmät tunnetaan, mutta jolle ei ole löydetty varmaa, ennaltaehkäisevää hoitoa.	Kattavasti ja laadukkaasti vertaisarvioitu artikkeli arvostetussa alan lehdessä.
Wang, L., Li, Q., Xi-Ming, W., Guang-Yu, H., Jie-Bao, Hu, S.	Tutkimuksessa tarkastellaan sitä, mitä vaikutusta jodivarjoaineen annostelulla on tietokoneto-	Potilaille annosteltiin jodivarjoainetta ennen tietokonetomografiatutkimusta ja osalle potilaista sen jälkeen. Heidän ääreisverenkiertonsa imusoluja vertailtiin sellaisten potilaiden soluihin, joille tehtiin tietokonetomografia ilman varjoainetta samanlaisella sätei-	Pieni tutkimusotos. Tutkimuksessa tarkasteltiin vain ääreisverenkierron imusoluja, eikä muita kudostyyppisiä. Käytetyn jodivarjoaineen tyyppiä

ja Hu, C-H. 2017	mografiatutkimuksen säteilyn aiheuttamiin DNA-vaurioihin ihmisen imusoluissa.	lyannoksella. Jodivarjoaineella oli selkeä yhteys lisääntyneisiin solujen DNA-vaurioihin. Mekanismia, joka selittäisi tämän, ei tiedetä varmasti.	tai jodikonsentraatiota ei mainittu. Artikkelin on julkaistu luotettavassa alan lehdessä.
Ramesh, S., Schopp, J., Swanson, O., Thapa, M. ja Phillips, G. 2013	Artikkeli tarkastelee ja kertoo jodivarjoaineisiin liittyvistä, ei-munuaisiin liittyvistä yliherkkyysoireista. Artikkelissa käsitellään erilaisten jodivarjoaineiden eroja ja erilaisia riskejä haittavaikutuksiin liittyen. Siinä kerrotaan myös reaktion ennaltaehkäisystä, diagnosoinnista ja hoidosta.	Jodivarjoaine voi aiheuttaa akuutin analyttisen reaktion, jonka oireet vaihtelevat. Reaktio voi olla hengenvaarallinen, jos sitä ei hoideta nopeasti. Näiden yliherkkyysoireiden syntyä ei tunneta tarkasti, vaikka useita teorioita on esitetty. Yliherkkyysoireita voivat olla pahoinvointi, nokkosihottuma, bronkospasmi, vasovagaalinen reaktio eli pyörtyminen, takykardia, ihon punoitus, verenväriksen lasku, kurkunpään turvotus, tajunnan menetys tai kouristukset. Suurin osa oireista on lieviä, ja vakavat reaktiot tapahtuvat yleensä puolen tunnin sisällä annostelusta. Matalaosmolaalisten varjoaineiden riski aiheuttaa yliherkkyysoireita on selkeästi matalampi kuin korkeaosmolaalisten ja artikkeli suosittelee niiden käyttöä.	Artikkeli vaikuttaa laadukkaalta ja käsittelee aihetta laajasti. Se on julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Artikkelin on julkaistu vuonna 2013, eli sen jälkeen on saattanut tulla uutta tietoa.
Park, H., Park, J.-W., Yang, M.-S., Kim, M.-Y., Kim, S.-H., Jang, G., Nam, Y.-H., Kim, G.-W., Kim, S., Park, H.-K., Jung, J.-W., Park, J.-S., Kang, H.-R., Park, H.-J. ja Jang, G.-C. Jung 2017	Tutkimus tarkasteli jodivarjoaineen haittavaikutusten esiintymistä potilailla, jotka ovat jo aiemmin saaneet siitä keskivaikean tai vaikean yliherkkyysoireita. Tutkimus tehtiin tarkastelemalla tiettyjen sairaaloiden kirjauksia aiheesta. Tutkimuksessa annostellut varjoaineet olivat matalaosmolaalisia, ionitomia monomeerejä sekä yksi io-	Yliherkkyysoireiden lieviä oireita ovat kutina, nokkosihottuma, punoitus, pahoinvointi, lievä oksentelu ja/tai vilunväristykset. Keskivaikeita oireita ovat vaikea oksentelu, systeeminen urtikaria, lievä bronkospasmi, kasvojen ja/tai kurkunpään angioödeema, kurkun kireys, takykardia, bradykardia, lievä hengenahdistus, hypoksia ja/tai tilapäinen hypotensio. Vakavia oireita ovat sokki, keuhkopöhö, pitkäaikainen hypoksia, sydänhalvaus (infarkti tai rytmihäiriö) tai kouristukset. Myös pistopaikan kipu on yleinen haittavaikutus. Matalaosmolaalisten aineiden käyttö korkeaosmolaalisten sijaan on vähentänyt yliherkkyysoireiden syntyä. Yliherkkyysoireita esiintyy 1-15% potilaista mutta keskivaikeita tai vaikeita reaktioita esiintyy vain 0.04-0.28% potilaista. 19,5 prosentilla potilaista, joilla oli esiintynyt yliherkkyysoireita jo ennen, esiintyi reaktio tutkimuksessa. Esilääkitys ei ennaltaehkäissyt reaktioita. Tutkimuk-	Tutkimus on julkaistu arvostetussa alan lehdessä. Artikkelin pääpaino ei ollut tutkimuskysymyksessäni, vaan haittavaikutusten ehkäisemisessä, mutta se käsittelee silti tutkimuskysymystäni.

	<p>niton, iso-osmolaa-linen dimeeri. Jotkut potilaat saivat ennaltaehkäisevää lääkitystä.</p>	<p>ssa todettiin, että potilaille, jotka ovat ennen saaneet reaktion jodivarjoaineesta, saattaa olla hyödyllistä vaihtaa annosteltavan jodivarjoaineen tyyppiä, jotta uutta reaktioita ei tulisi yhtä todennäköisesti.</p>	
<p>Ng, C., Kalva, S., Gunnarsson, C., Ryan, M., Baker, E. ja Mehta, R. 2018</p>	<p>Tutkimuksen tarkoitus on tutkia, onko tietokonetomografiatutkimuksissa jodivarjoainetta saavilla syöpäpotilailla korkeampi riski saada akuutti munuaisvaurio verrattuna potilaisiin, joilla ei ole syöpää.</p>	<p>Kun muut vaikuttajat on kontrolloitu, riski akuutille munuaisten haittavaikutukselle osastokäynnin aikana vaihtelee 0,5%:sta (hyväkuntoiset potilaat, joille ei annettu varjoainetta) 10,6%:iin asti (levinnyttä syöpää sairastavat potilaat, jotka saivat jodivarjoainetta tietokonetomografian yhteydessä). Jo pelkkä tietokonetomografia nostaa vaurion riskiä hieman, mutta jodivarjoaineen saaminen sen aikana hieman enemmän. Jodivarjoaineen aiheuttama munuaisvaurio on tutkimuksen mukaan hyvin harvinaista. Tutkimuksessa huomattiin, että syöpäpotilailla on korkeampi riski saada munuaisvaurio jodivarjoaineen annostelun jälkeen kuin potilailla, joilla ei ole syöpää. Artikkelissa kerrottiin myös siitä, kuinka jodivarjoaineen ja munuaisvaurion yhteyttä ja syntymekanismia ei täysin tunneta. Mekanismeja on luultavasti useita. Lisäksi tutkimuksessa viitataan toiseen tutkimukseen, jossa on todettu iso-osmolaa-lisen varjoaineen olevan turvallisempaa, kuin matalaosmolaa-lisen.</p>	<p>Artikkeli on julkaistu arvostetussa alan lehdessä ja se sisältää tuoretta tietoa. Jodivarjoaineen tyyppiä ei huomioitu erityisesti tutkimuksessa.</p>
<p>Hsieh, M.-S., Chiu, C.-S., Chen, W.-C., Chiang, J.- H., Lin, S.-Y., Lin, M.-Y., Chang, S.-L., Sheu, M.-L. ja Hu, S.-Y. 2015</p>	<p>Tutkimuksessa tarkasteltiin Taiwanin kansallisen terveystutkimuksen tietokantaa. Tarkoitus oli tutkia yhteyttä jodivarjoaineelle altistumisen ja sen jälkeen kehittyvien kilpirauhassairauksien kanssa.</p>	<p>Tutkimus löysi merkittävän yhteyden kilpirauhassairauksien ja jodivarjoaineen välillä sen jälkeen, kun muut tekijät poistettiin yhtälöstä (tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli jo tunnettuja kilpirauhasongelmia). Yleisin potilaille kehittyvä kilpirauhashäiriö oli kilpirauhasen vajaatoiminta. Toistuva altistus jodivarjoaineelle (yli kerran vuodessa) lisäsi riskiä kilpirauhassairauksille. On normaalia, että kilpirauhanen ei tuota hormoneja normaalisti muutaman viikon ajan korkean jodiannoksen jälkeen. Useat tutkimukset viittaavat siihen, että osalla potilaista kilpirauhasfunktio ei palaa normaalisti jodivarjoaineannostelun jälkeen johtaen kilpirauhasen vajaatoimintaan.</p>	<p>Kattava tutkimus isolla otannalla. Taiwan on Suomeen rinnastettavissa oleva tutkimuspaikka siten, että sen populaatiolla on tyypillisesti vastaava, riittävä jodinsaanti. Tietoa tutkitavien piilevistä kilpirauhasongelmista, elämäntavoista tai sädehoidosta ei voitu ottaa huomioon tutkimuksessa, mikä mataltaa sen luotettavuutta.</p>

<p>Schopp, J. G., Iyer, R. S., Wang, C. L., Petscavage, J. M., Paladina, A. M., Bush, W. H. ja Dighe, M. K. 2013</p>	<p>Julkaisu arvioi ja esittelee allergiatyypiset reaktiot, joita jodivarjoaine aiheuttaa sekä kertoo, kuinka niitä voidaan ennaltaehkäistä.</p>	<p>Lievät haittavaikutukset sisältävät usein pahoinvointia, jonka voi ajatella liittyvät aineen osmolaalisuuteen. Vaikka urtikaria on usein lievää, se voi liittyä systemaattisempaan reaktioon ja sitä voi seurata esim. verenpaineen romahdus. Kipu injektio kohdassa on harvinaisempaa matalaosmolaalisilla aineilla. Keski vaikeat ja vaikeat reaktiot vaativat välitöntä hoitoa; keskivaikeat reaktiot voivat edetä vaikeiksi. Ne tapahtuvat usein nopeasti annostelun jälkeen. Vaikeampiin reaktioihin liittyy usein vaikeuksia hengittää tai systemaattisempi verenkierron reaktio. Yliherkkyysoire voi ilmetä myös, kun varjoaine injektoidaan muualle, kuin verenkiertoon. Yliherkkyysoire jodivarjoaineelle eroaa monin tavoin ns. allergisesta reaktiosta. Kyseessä ei ole ns. ”jodiallergia”, eikä esim. kalaallergia vaikuta riskiin. Vakavat reaktiot muistuttavat usein anafylaktista reaktiota, mutta varjoaineilla voi olla myös kemotoksisia haittavaikutuksia. Nämä eroavat systeemisistä reaktioista mm. siten, että ne liittyvät suoraan annosteltuun annokseen ja varjoaineen osmolaalisuuteen, viskositeettiin, hydrofiilisyyteen ja kemiallisiin ominaisuuksiin.</p>	<p>Laadukas ja kattava artikkeli, joka käsittelee aiheetta monipuolisesti ja kriittisesti. Artikkelin pääpaino on siinä, kuinka jodivarjoaineen aiheuttama yliherkkyysoire voi ehkäistä, mutta se vastasi silti tutkimuskysymykseeni laadukasti. Julkaistu luotettavassa alan lehdessä.</p>
<p>Behzadi, A. H., Farooq, Z., Newhouse, J. H. ja Prince, M. R. 2018</p>	<p>Systemaattinen katsaus, joka käsittelee magneetti- ja tietokonetomografiatutkimuksissa käytettyjen varjoaineiden ekstravasatiota.</p>	<p>Ekstravasatio ilmeni 0.26% tapauksista, joissa potilaisiin injektoidiin jodipohjaista varjoainetta. Useita eri riskitekijöitä, jotka nostivat ekstravasation mahdollisuutta, ilmenettiin. Näitä ovat mm. vanha ikä, muualla kuin röntgenissä asetetun kanyylin käyttö, potilaan vanha ikä, naissukupuoli, osastolle sijoitettu potilas, automaattisen injektio laitteen käyttö, korkeat injektio määrät, kanyylin paikka ja riittämätön varjoaineen lämmitys. Ekstravasatio on harvinaista ja yleensä menee ohi itsestään, mutta se voi pilata tietokonetomografiatutkimuksen.</p>	<p>Laaja systemaattinen katsaus joka käsittelee 17 artikkelia. Julkaistu arvostetussa alan lehdessä.</p>
<p>Cantais, A., Hammouda, Z., Mory, O., Patural, H., Stephan, J.-L., Gulyaeva,</p>	<p>Tutkimus tarkasteli jodivarjoaineen aiheuttamaa akuuttia munuaisvauriota pediatriisilla potilailla. Tutkimus tehtiin jälkikäteen tut-</p>	<p>Tutkimuksen mukaan 10,3% potilaista sai akuutin munuaisvaurion jodivarjoaineen seurauksena. Näillä potilailla oli huono ennuste 30 päivän sisällä munuaisvaurion kehittymisestä. Ottaen huomioon sen, että lapsipotilailla ei tyypillisesti ole munuaisvauriolla altistavia riskejä, oli tutkimuksen tulos yllättävä.</p>	<p>Julkaistu luotettavassa alan julkaisuissa. Melko pieni otanta potilaista, joilla havaittiin munuaisvauriota. Kaikkien potilaiden munuaisten toimintaa ei seurattu tutkimuksen jälkeen, eikä heitä</p>

L., ja Darmon, M. 2016	kimalla potilastietoja yliopistosairaan lastenosastoilla.		laskettu mukaan tutkimukseen. Tutkimuksessa käytetty määrittely siitä, mikä varjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio on, on kiistanalainen.
Beckett, K., Moriarty, A. ja Langer, J. 2015	Katsausartikkeli kokoaa yhteen sen tiedon, joka varjoaineiden kanssa työskentelevien tulisi tietää. Artikkelissa käsitellään jodivarjoaineen haittavaikutuksia, niiden ennaltaehkäisyä ja hoitoa.	Iso- ja matalaosmolaaliset, ionittomat varjoaineet aiheuttavat vähiten haittavaikutuksia ja niitä käytetään nykyään eniten. Akuuttien haittavaikutusten ilmenemisprosentti on välillä 0,2-0,7%, vakavien reaktioiden 0,04%. Kuolleisuus näistä johtuen on noin 1/170000:sta. Yliherkkyysoireiden syntymekanismia ei täysin tunneta, ne ovat luultavasti monivaikutteisia. Ne jaetaan anafylaktisiin ja kemotoksisiin. Ekstravasaatio tapahtuu alle 1% potilaista eikä se yleensä ole vakava. Varjoaineen aiheuttama nefrotoksisuus eli akuutti munuaisvaurio ei ole kunnolla tunnettu. On näyttöä siitä, että jos otetaan huomioon kaikki ulkopuoliset tekijät, ei varjoaine välttämättä aiheuta munuaisvauriota yhtä laajasti kuin aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet. Lisäksi on vahvaa näyttöä siitä, että varjoaineen aiheuttama munuaisvaurio ei eroa muusta syystä syntyneestä munuaisvauriosta. Jodivarjoaine läpäisee istukan ja sillä on teoreettisia riskejä sikiöille ja vauvoille. Lasten riskejä on vaikea arvioida, sillä näyttöä on vähän. Jodivarjoaine voi aiheuttaa kilpirauhasongelmia riskiryhmille, minkä lisäksi se voi haitata kilpirauhasen gammakuvausta tai hoitoa isotoopeilla.	Arvostetussa alan lehdessä julkaistu artikkeli, joka kokoaa laadukkaasti aiempaa tietoa yhteen.
Fukushima, Y., Miyazawa, H., Nakamura, J., Taketomi-Takahashi, A., Suto, T., ja Tsushima, Y. 2017	Tutkimuksessa seurattiin alhaisen munuaisfunktion omaavien potilaiden munuaisarvoja jodivarjoaineen annon jälkeen. Tarkoituksena oli tutkia, mikäli alentunut munuaisfunktio lisäsi	Jodivarjoaineen aiheuttama munuaisvaurio todettiin 5,1% potilaista. Sillä oli yhteys verenkierron ongelmiin ja joutumiseen teho-osastolle. Selvää yhteyttä diabetekseen, aiempaan matalaan munuaisfunktioon, korkeaan ikään tai huonoon nesteytykseen ei kuitenkaan havaittu, vaikka nämä ovat olleet yleisesti hyväksytyjä riskitekijöitä.	Julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Kuitenkin tutkimusotanta oli kohtalaisen pieni ja sisälsi potilaita vain yhdestä instituutiosta. Lisäksi käytännöt jodivarjoaineen annostelusta vaihtelivat; radiologit saattoivat harvintansa annostella vähemmän varjoainetta

	jodivarjoaineen aiheuttaman munuaisvaurion riskiä.		erityisen huonokuntoisille potilaille, kuin muille.
Barr, M., Chiu, H., Li, N., Yeh, M., Rhee, C., Casillas, J., Iskander, P. ja Leung, A. 2016	Jodivarjoaine pitää sisällään monisatarkertaisen jodimäärän verrattuna päivittäisen saannin suositukseen. Onko jodivarjoainetta saavilla lapsilla korkeampi riski saada kilpirauhasen vajaatoiminta?	Lapset, jotka saivat jodivarjoainetta, saivat todennäköisemmin kilpirauhasen vajaatoiminnan kuin kontrolliryhmä (OR 2.60; 95% CI, 1.43–4.72; P < .01). Keskimäärin vajaatoiminta kehittyi 10,8 kuukauden jälkeen altistumisesta. Artikkelin mukaan syy kilpirauhasen toiminnan vähenemiselle on Wolff-Chaikoff -efekti, jolloin kilpirauhanen reagoi suureen määrän jodia vähentämällä hormonituotantoaan. Jotkut potilaat eivät palaudu tästä efektistä, mikä yleensä palautuu 24-48 tunnin jälkeen altistuksesta. Myös Jod-Basedow -ilmiö saattaa olla syynä sairaudelle. Kilpirauhasongelmat näin nuorena aiheuttavat ongelmia lasten normaalille kehitymiselle.	Julkaistu arvostetussa alan julkaisussa. Hyvä otanta yhdelle tutkimukselle (870 ja samankoinen kontrolliryhmä), mutta silti vain 69 potilasta sai varjoainetta. Potilaiden kilpirauhastoimintaa ei mitattu ennen jodivarjoainetta. Väärät negatiiviset ja jo aiemmat piilevät kilpirauhasongelmat ovat mahdollisia.
Ko, C.-H., Tay, S.-Y., Chang, H.-C. ja Chan, W.- P. 2018	Tutkimus tarkasteli yhden instituution tapauksia liittyen jodivarjoaineen ekstravasaatioon. Angiografioita ei laskettu mukaan.	0,04% potilaista saivat ekstravasaation, jossa kudoksen alle päätyi suuri määrä jodivarjoainetta. Automaattinen ruiskutus nosti hieman riskiä ekstravasatiolle. Yleisin määrä, jota kudoksen alle joutui, oli 20-40 ml ainetta. Tavallisimmat oireet olivat kudoksen turvotus ja kipu. Kukaan tutkittavista ei tarvinnut leikkauksia tai suuria hoitotoimenpiteitä.	Julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Suuri otanta. Ekstravasaation hyvä ennuste voi johtua osittain siitä, että kukaan potilaista ei saanut siitä vakavia oireita alunperinkin.
Babu, M., Bansal, D., Mehta, S. B., Pillai, B., Krishnamoorthy, H. ja Attacharil, T. 2017	Puhuttaessa jodivarjoaineen aiheuttamasta munuaisvauriosta se on tullut yleensä kardiologisten tutkimusten yhteydessä. Tutkimus keskittyy sen sijaan urologisiin tutkimuksiin ja nefropatian ilmeneeseen niiden yhteydessä. Käytetty varjoaine oli matalaosmolaalinen, ioniton monomeeri.	Tutkimuksessa vertailtiin urologisten ja kardiologisten jodivarjoainetutkimusten saavien potilaiden sairastuvuutta jodivarjoaineen aiheuttamaan nefropatiaan yhdessä instituutiossa vuoden ajan. 8,3% urologisista potilaista sai nefropatian, kardiologisista potilaista sen sai 29,8%. Urologisissa potilaissa huomattiin yhteys esiintyvyyden ja matalan munuaisfunktion sekä käytetyn jodivarjoainemäärän kanssa. Kardiologisissa tapauksissa näiden lisäksi huomattiin yhteys diabetekseen ja korkeaan verenpaineeseen. Tutkimuksessa selvisi, että jodivarjoaineen aiheuttama nefropatia oli harvinaisempaa urologisten tutkimusten yhteydessä, kuin kardiologisten. Tämä voi johtua kardiologisten tutkimusten korkeimmista annoksista, potilaiden sairauksista tai varjoaineen annostelusta suoraan valtimoihin.	Julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Tutkimuksessa oli hyvä otanta, mutta se ei keskittynyt suoraan tutkimuskysymykseeni.

Takahashi, E., Kallmes, D., Fleming, C., McDonald, R., McKusick, M., Bjarnason, H., Hamsen, W. ja Misra, S. 2017	Tutkimuksessa käytiin läpi potilaita, joilla laitettiin stentti munuaisvaltimoon ateroskleroottisen munuaisvaltimon stenoosin vuoksi. Tarkoituksena oli selvittää jodivarjoaineen jälkeisen akuutin munuaisvaurion esiintyvyys, riskitekijät ja kliiniset tulokset.	5,9% potilaista saivat jodivarjoaineen jälkeisen akuutin munuaisvaurion. Heillä oli huomattavasti korkeammat pohjatason valkuaistasot virtsassa kuin potilailla, jotka eivät saaneet munuaisvauriota. Tutkimus ei osoittanut, että nesteytystaso, krooniset munuaissairaudet, eGFR-taso, statiinilääkitys, annetun varjoaineen määrä tai jodin määrä vaikuttaisivat munuaisvaurion syntyyn. Potilaat, joille kehittyi jodivarjoaineen jälkeinen munuaisvaurio, eivät olleet suurimassa riskissä joutua hemodialyysiin tai menehtyä. Vaikka tutkimuksessa annettiin keskimääräistä suurempia annoksia varjoainetta, oli vaurion esiintyvyys harvinaisempaa, kuin yleisesti on raportoitu.	Julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Tutkimuksessa käytettiin monia eri varjoaineita eri kemiallisilla ominaisuuksilla, joista kaikki olivat matala- tai iso-osmolaalisia. On mahdollista, että iso-osmolaalisilla ja matala-osmolaalisilla aineilla on eri vaikutukset vaurion syntyyn.
Cope, L., Drinkwater, K. ja Howlett, D. 2017	Tutkimuksessa toteutettiin kysely Iso-Britanniassa, jonka avulla määritettiin jodivarjoaineen aiheuttaman akuutin munuaisvaurion esiintyvyys ja käytetty hoito.	Tutkimuksessa huomattiin, että Iso-Britanniassa noudatettiin huonosti ajankohtaisia suosituksia jodivarjoaineen aiheuttaman akuutin munuaisvaurion hoidon suhteen. Sellaisen vaurion, joka vaati hoitotoimenpiteitä tai johti kuolemaan, esiintyvyys oli 0% potilailla, jotka eivät olleet osastolla ja 0,4% osaston potilailla.	Julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Tutkimus toteutettiin kyselynä, joka tuottaa ongelmia luotettavuuden kanssa, minkä lisäksi kyselyssä oli alhainen vastausprosentti.
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 2018	Japanin lääkeviraston julkaisema yhteenveto iomeprolin ja iohexolin riskistä aiheuttaa äkillinen yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi.	Iomeprol ja iohexol ovat yleisiä jodivarjoaineita. Yhteenvedon mukaan niiden on raportoitu aiheuttaneen äkillistä yleistynyttä eksantemaattista pustuloosia, joka on vakava ihosairaus. Yhteenvedossa kerrotaan, että julkaisusta viimeisen kolmen vuoden sisällä on havaittu kaksi tapausta, joissa jodivarjoaine on aiheuttanut sairauden. Kummassakaan tapauksessa kausaalisuutta ei ole voitu poissulkea.	Julkaisuja on luotettava, kansallinen virasto, mutta itse julkaisu ei mainitse lähteitä väitteelleen eikä siksi ole kovin luotettava. Kyseessä tiedote.
Abe, S., Fukuda, H., Tobe, K. ja Ibukuro, K. 2016	Tutkimuksen tarkoituksena oli vertailla, onko parempi esilääkitys potilaita vai vaihtaa jodivarjoainetta, jotta välttyttäisiin sen haittavaikutusten uusiemiselta.	Tutkimuksessa tutkittiin haittavaikutuksia potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet jodivarjoaineesta haittavaikutuksia. Ryhmä, jolle ei annettu esilääkitystä tai vaihdettu jodivarjoainetta sai 27,7%:ssa tapauksista haittavaikutuksia. Esilääkitty ryhmä sai haittoja 17,3%:ssa tapauksista. Jodivarjoaineen tyyppin vaihtaminen oli tehokkainta ja vain 7,9% potilaista sai haittoja. Matala-osmolaalinen, ioniton jodivarjoaine on turvallisempi, kuin ioninen tai korkeaosmolaalinen	Tutkimus on julkaistu arvostetussa alan lehdessä. Otanta on hyvän kokoinen. Annettu esilääkitys vaihteli potilaiden välillä.

		aine. Haittavaikutusten synnyn syytä ei tunneta kunnolla.	
Ronco, C., Stacul F. ja McCullough P. 2013	Artikkeli kertoo jodivarjoaineen aiheuttamasta akuuttista munuaisvauriosta ja mahdollisuudesta käyttää verrattaen uusia biomakkereita, joilla sitä voitaisiin diagnosoida.	Jodivarjoaineen aiheuttamaa akuuttia munuaisvauriota ei tulisi kutsua enää nefropatiaksi. Jodivarjoaineen aiheuttaman munuaisvaurion esiintyvyyden kerrotaan olevan jopa 15%. Tieto vaurion synnystä ja luonteesta on kehittynyt ja muuttunut paljon viime vuosina. Merkittävä määrä munuaiskudosta täytyy tuhoutua, ennen kuin nähdään ero kreatiniiniarvoissa. Tämän vuoksi on mahdollista, että varjoaine tuhoaa kudosta terveilläkin potilailla, mutta että haittoja havaitaan vasta potilailla, joilla tervettä kudosta on jäljellä vain vähän. Artikkeli kertoo siitä, kuinka on olemassa monia eri mahdollisuuksia määrittää jodivarjoaineen aiheuttama munuaisvaurio.	Artikkeli on julkaistu luotettavassa alan lehdessä ja tekstistä näkyy kriittinen suhtautuminen aihepiiriin.
U. S. Food & Drug Administration 2015	Yhdysvaltojen lääkeviraston julkaisema varoitus jodivarjoaineen mahdollisesta haittavaikutuksesta vauvojen kilpirauhasten toiminnalle.	Harvinainen mutta mahdollinen jodivarjoaineen vaikutus on alle 4 kk vanhoille vauvoille kehittyvä kilpirauhasen vajaatoiminta. Tunnistettuja tapauksia on 10 kappaletta vuosina 1969-2012. Kaikki oireilevat lapset ovat olleet joko ennenaikaisia tai heillä on ollut muita vakavia ja piileviä sairauksia. Näytön mukaan kilpirauhasen vajaatoiminta on harvinaista. Useimmissa tapauksissa se ei vaadi hoitoa ja parantuu itsestään.	Julkaisu on tunnetulta ja luotettavalta kansalliselta lääkevirastolta. Lähteitä on vain vähän. Kyseessä on tiedote.
Morzycki, A., Bhatia, A. ja Murphy, K. J. 2017	Artikkeli, joka koostaa yhteen jodivarjoaineiden yliherkkyyksireaktioita, niiden hoitoa ja riskejä reaktioiden ilmenemiselle.	Matalaosmololaaliset varjoaineet ovat turvallisempia, sillä ne eivät muuta solujen ulkopuolisen nesteosmolalisuutta. Korkeaosmololaalisilla aineilla haittavaikutuksia havaitaan 5-12% tapauksista, matalaosmololaalisilla 1-3% tapauksista. Yliherkkyyksireaktiot jaetaan joko anafylaktisen kaltaiseksi tai kemotoksisiksi. Näistä anafylaktista reaktiota muistuttavia ymmärretään huonommin, sillä niiden syntymekanismi on eri, kuin allergisella reaktiolla olisi. Kemotoksisista vaikutuksista aineen ionisuus vaikuttaa hermoston ja sydämen signaaleihin ja osmolalisuus vaikuttaa nesteen jakautumiseen kehossa.	Luotettava ja laaja katsaus aiheeseen. Julkaistu luotettavassa alan lehdessä.
Whayne, T. 2016	Artikkeli käsittelee jodivarjoaineen aiheuttaman munuaisvaurion syntyä vanhoilla potilailla,	Tämä artikkeli määrittelee jodivarjoaineen aiheuttaman akuutin munuaisvaurion niin, että se on akuutti munuaisfunktion aleneminen 24-48 tunnin sisällä jo-	Luotettavassa lehdessä julkaistu artikkeli, joka ei vastaa suoraan tutkimuskysymykseen. Vain yksi kirjoittaja.

	joilla on sydänsairaus.	divarjoaineen annostelusta. Se selittää 10% sairailoista saaduista munuaisvaurioista. Valtimoon annosteltuna riski on paljon korkeampi, kuin laskimoon.	
Tirada, N., Dreizin, D., Khati, N., Akin, E. ja Zeman, R. 2015	Kirjallisuuskatsaus radiologisten tutkimusten turvallisuudesta raskaana oleville ja imettäville naisille.	Jodivarjoaineen liikkumista istukan läpi rajoittaa sen verrattaen suuri molekyyliainepaino. Tutkimuksissa on löydetty mitattavissa olevia määriä jodivarjoainetta istukassa ja sikiössä sen jälkeen, kun varjoainetta on annosteltu äidille laskimoon. Kun varjoainetta pääsee istukan kautta sikiöön, se poistuu sikiön munuaisten kautta ja päättyy uudelleen lapsiveteen. Sikiö nielee lapsivettä, joten varjoaine voi päästä tätä kautta uudelleen sikiöön. Jos äidillä on huono munuaisten toiminta, voi se johtaa varjoaineen viipymiseen pidempään äidissä ja siten suurempiin konsentraatioihin istukassa ja sikiössä. Jodivarjoaineiden ei ole raportoitu aiheuttavan kehityshäiriöitä tai mutaatioita sikiölle. On huolta siitä, että varjoaine voi aiheuttaa sikiölle kilpirauhasen vajaatoiminnan. Kaikki raportoidut tapaukset ovat kuitenkin johtuneet amniofotografiasta, jota ei nykyään enää tehdä.	Luotettavassa ja arvostetussa alan lehdessä julkaistu artikkeli. Raportoidut tapaukset koskevat amniofotografiaa, jota ei nykyään tehdä.
McDonald, M., Archeval-Lao, J., Cai, C., Peng, H., Sangha, N., Parker, S., Wetzel, J., Riney, M., Cherches, G., Roper, T., Kawano-Castillo, J., Pandurengan, R., Rahbar, M ja Grotta, J. 2014	Jodivarjoaine voi mahdollisesti muuttaa veren fibrinolitikomponenttien toimintaa ja vähentää fibrinolyysiä (verihyytymän pilkkoutuminen). Tutkimuksessa mitattiin, vaikuttiko jodivarjoaine aivohalvauspotilaiden liuotushoittoon. Jodivarjoainetta käytetään iskeemisen aivohalvauksen diagnoosissa, joten sitä annostellaan ennen liuotushoitoa.	Käytetyt varjoaineet olivat yleisiä, matalaosaalisia aineita. Tutkimuksessa ei havaittu eroja verestä mitatuilla arvoilla, jotka kertovat veren hyytymisestä. Varjoaineet eivät vaikuta merkittävästi liuotushoidon tehokkuuteen.	Julkaistu luotettavassa aiheeseen liittyvässä lehdessä. Mittaustapa, jolla verta mitattiin, voi olla riittämätön tai epätasallinen. Tutkimuksen otanta oli melko pieni.

<p>Vermeulen, C., Noury, B., Dolle, F., Rebergue, H., ja Boisgard, R. 2015</p>	<p>Tutkimuksessa tutkittiin tietokonetomografiassa ja MRI:ssa käyteen varjoainepumpun mikrobiturvallisuutta. Tutkittu pumpu on mallia, josta voidaan antaa useita annoksia varjoainetta vaihtamalla vain osa sen letkuista pitämällä silti sama varjoainepullo.</p>	<p>Monikäyttöisen, isosäiliöisen varjoainepumppusysteemin käyttäminen alentaa varjoainekuvauksen hintaa. Sillä on kuitenkin vähintään teoreettinen mahdollisuus saastuttaa osa systeemistä niin, että veri virtaa ylös letkuja ja että mikrobeja pääsee potilaasta toiseen. Näin voi käydä vain silloin, jos letkujärjestelmää käytetään vastoin valmistajan ohjeita. Tutkimuksessa järjestelmää käytettiin väärin, annettiin apinoille radioaktiivista ainetta ja mitattiin, pääsiko ainetta järjestelmään. Kontaminaatiota ei havaittu edes käyttämällä järjestelmää vastoin ohjeita. Jos veren kontaminaatio pääsisi tapahtumaan, sillä olisi potilaalle mahdollisesti vakavia seurauksia.</p>	<p>Artikkeli on julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Tutkimus on tehty vain yhden mallisesta varjoainepumppujärjestelmästä, ja valmistajien välillä saattaa olla eroja.</p>
<p>Aubry, P., Brillet, G., Catella, L., Schmidt, A. ja Bénard, S. 2016</p>	<p>Tutkimuksessa tarkasteltiin yli miljoonaa tapausta Ranskan potilastiedoista, joissa potilaille tehtiin kardiovaskulaarinen angiografia jodivarjoaineella. Tarkoituksena oli tutkia varjoainen aiheuttamaa akuuttia munuaisvauriota.</p>	<p>3,1 prosentissa tapauksista epäiltiin jodivarjoainen aiheuttaneen akuutin munuaisvaurion. Näiden potilaiden riskiä sairastua siihen nostivat kardiologinen shokki, akuutti sydänpysäys ja krooninen munuaissairaus. Epäily varjoainen aiheuttamasta akuutista munuaisvauriosta pidensi potilaiden aikaa sairaalahoitossa ja 0,6% sai dialyysihoitoa. Jodivarjoainen aiheuttama munuaisvaurio yhdistettiin erittäin korkeaan kuolleisuuteen (21.3%), ja vielä korkeampaan, mikäli potilaat vaativat dialyysihoitoa (52.3%). Yllättävää oli, että tutkimuksessa lisäsairaudet vähensivät potilaiden riskiä kuolla sairaalajakson aikana. Tämän voi selittää näiden potilaiden parempi tarkkailu ja hoito.</p>	<p>Tutkimus on julkaistu luotetussa alan lehdessä. Otanta on erittäin suuri (yli miljoona). Luotettavuuden rajoitteet liittyvät paljolti käytetyn potilastietojärjestelmän ongelmiin ja kirjausten mahdollisiin virheisiin. Potilasjärjestelmästä ei ollut mahdollista saada potilaiden munuaisarvoja, mikä olisi ollut tärkeää luotettavuuden kannalta.</p>
<p>Lee, S., Rhee, C., Leung, A., Braverman, L., Brent, G. ja Pearce, E. 2015</p>	<p>Kirjallisuuskatsaus käsittelee jodivarjoainen aiheuttamia kilpirauhasongelmia.</p>	<p>Kilpirauhashormonin tuotto vaatii riittävää jodin saantia. Jodipohjaisessa varjoaineessa jodia on runsaasti yli suositusten, mikä aiheuttaa sille alttiille potilaille kilpirauhasongelmia. Matala- tai ismoosmolaalisia aineita käytetään nykyään enemmän, sillä niillä on pienempi riski aiheuttaa munuaisvauriota, kuin korkeosmolaalisilla jodivarjoaineilla. Kuitenkin niillä on korkeampi määrä jodiatomeja kuin korkeosmolaalisilla, mikä lisää jodimäärää entisestään. Jodivarjoainen annostelun jälkeen potilaiden jodipitoisuudet pysyvät kohonneina jopa 4-8 viikon ajan terveillä potilailla.</p>	<p>Kattava kirjallisuuskatsaus, joka on julkaistu luotettavassa alan lehdessä.</p>

		Kilpirauhanen lopettaa hormonituotannon väliaikaisesti korkean jodiannoksen jälkeen, mitä kutsutaan Wolf-Chaikoff -efektiksi. Joillain riskipotilailla kilpirauhasen toiminta ei palaudu tästä ja jodivarjoaine aiheuttaa vajaatoiminnan. Myös liikatoiminta on mahdollista. Sairaudet voivat kehittyä useiden viikkojen jälkeen altistumisesta.	
Iannazzo, S., Vandekerckhove, S., De Francesco, M., Nayak, A., Ronco, C., Morana, G. ja Valentino, M. 2014	Iso-osmolaalisen varjoaineen (Iodixanol, Visipaque), on havaittu mahdollisesti aiheuttavan vähemmän akuuttia munuaisvauriota matalaosmolaalisiin aineisiin verrattuna. Tutkimus selvitti aineen kustannustehokkuuta ja vaurioiden esiintymistä Italiassa.	Tutkimus selvitti varjoaineen aiheuttaman munuaisvaurion esiintymistä lähinnä aiempia julkaisuja tutkimalla. Niiden mukaan potilaiden keskimääräinen selviytyminen piteni merkittävästi kun käytettiin iso-osmolaalista varjoainetta matalaosmolaalisten varjoaineiden sijaan, mikä viittaisi sen olevan turvallisempi vaihtoehto.	Tutkimuksen osa, joka koski varjoaineen haittavaikutuksia, perustui lähinnä aiempien julkaisujen analysointiin eikä tutkimus tuottanut tätä koskien omaa tietoa. Kyseessä ei kuitenkaan ollut myöskään vertaisarvioitu tai systemaattinen kirjallisuuskatsaus.
Bahrainwala, J. Z.; Leonberg, Y. A. K. ja Rudnick, M. R. 2017	Kirjallisuuskatsaus käsittelee jodivarjoaineiden turvallisuutta potilailla, joilla on krooninen munuaissairaus tai vajaatoiminta.	Ranskalaisessa selvityksessä raportoitiin, että varjoaine olisi aiheuttanut 3,1% akuuteista munuaisvaurioista. On vahvaa näyttöä siitä, että mahdollisimman matalan annoksen käyttöä matala- tai iso-osmolaalista varjoainetta auttaa ehkäisemään vaurion syntyä. Varjoaineen aiheuttaman munuaisnefropatian ajattelun johtavan akuutin munuaisvaurion kohonnoseen riskiin. Nefropatian ajatellaan johtuvan munuaistiehyiden nekroosista, jonka aiheuttavat varjoaineen tuomat muutokset veressä ja sen suorat toksiset vaikutukset tiehytkudokselle.	Artikkeli on laaja ja huolellisesti toteutettu kirjallisuuskatsaus, joka on julkaistu alan lehdessä.
Pisani, A., Riccio, E., Andreucci, M., Faga, T., Ashour, M., Di Nuzzi, A., Mancini, A. ja	Kirjallisuuskatsaus tarkastelee varjoaineen aiheuttaman munuaisnefropatian syntymekanismeja ja syitä.	Tutkimukset ovat osoittaneet, että hypoksia ja oksidatiivinen stressi voivat osittain selittää varjoaineen aiheuttaman munuaisnefropatian syntyä. Vaurion syntymisen taustalla ovat munuaiskudoksen happivajaukseen, mikroverenkiertoon ja oksidatiivisen stressiin liittyvät muutokset.	Kyseessä on luotettavassa lehdessä julkaistu kirjallisuuskatsaus.

Sabbatini, M. 2013			
Kornelius, E., Chiou, J.-Y., Yang, Y.-I., Peng, C.-H., Lai, Y.-R. ja Huang, C.-N. 2015	Tutkimus oli jälkikäteen potilasmerkintöjä tarkasteleva katsaus, johon valittiin satunnaisesti miljoonan potilaan joukko vuodelta 2005 Taiwanissa. Tarkoituksena oli selvittää jodivarjoaineen riskejä kilpirauhaselle.	Tutkimuksessa havaittiin, että jodivarjoaineen annostelu oli riskitekijä kilpirauhasongelmien muodostumiselle. Varjoaine altisti merkittävästi sekä kilpirauhasen liika- että vajaatoiminnalle.	Ison otannan tutkimus, joka on julkaistu luotettavassa alan lehdessä.
McDonald, R., McDonald, J., Carter, R., Hartman, R., Katzberg, R., Kallmes, D., ja Williamson, E. 2014	Potilastietojen perusteelta tehty tutkimus selvitti jodivarjoaineen annostelun riskejä. Tarkasteltavat riskit olivat lyhyen ajan noussut kuolleisuus ja hätätilanteen vaatima dialyysi varjoaineen annostelun jälkeen.	Tutkimuksessa selvisi, että akuutin munuaisvaurion tai hätätilanteen vaatiman dialyysin riskit eivät olleet korkeampia henkilöillä, joille oli annettu jodivarjoainetta, kuin kontrolliryhmällä. Vaikka potilaat, joilla oli akuutti munuaisvaurio, oli korkeampi kuolleisuus- ja dialyysiriski, ei varjoaine ollut itsenäinen riskitekijä näille. Tämä päti myös niihin varjoainetta saaneisiin potilaisiin, jotka oli merkitty korkean riskin potilaiksi.	Suuren otannan omaava tutkimus, joka on julkaistu luotettavassa ja arvostetussa alan lehdessä. Tutkimuksen tekijät ovat tehneet useita aiheeseen liittyviä tutkimuksia.
Eng, J., Wilson, R., Subramaniam, R., Zhang, A., Suarez-Cuervo, C., Turban, S., Choi, M., Sherrod, C., Huftless, S., Iyoha, E., Bass, E. ja Iohya, E. 2016	Kirjallisuuskatsauksessa tutkittiin, minkä osmolaalisuuden omaavat varjoaineet olivat toisia todennäköisempiä aiheuttamaan munuaisnefropatiaa.	Matalaosmolaalisilla varjoaineilla ei ollut eroa toisiinsa verrattuna siinä, kuinka paljon ne aiheuttivat munuaisnefropatiaa. Iodixanolilla (Visipaque), joka on iso-osmolaalinen varjoaine, oli näitä varjoaineita hieman matalampi riski aiheuttaa munuaisnefropatiaa. Tämä ero ei kuitenkaan ollut tarpeeksi kliinisesti merkittävä, jotta se johtaisi käytännön suosituksiin iodixanolin suosimiseen. Artikkelin mukaan munuaisvaurio johtuu todennäköisemmin joko hypoksian aiheuttamista vahingoista munuaistiehyille. Tämä voi johtua joko suonten supistumisesta tai varjoaineen solutoksisuudesta. Toi-	Vertaisarvioitu, laaja kirjallisuuskatsaus, jonka menetit on kuvailtu huolellisesti. Julkaistu alan lehdessä.

		saalta monet tutkimukset ovat ehdottaneet, että varjoaine ei nosta vaurion riskiä, vaan kyse on korrelaation sijaan kausaliteetistä.	
McDonald, R., McDonald, J., Bida, J., Carter, R., Fleming, C., Misra, S., Williamson, E. ja Kallmes, D. 2013	Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, johtuiko varjoaineen annostelun jälkeinen munuaisvaurio varjoaineesta, vai onko kyse vain sattumasta. Tutkimus tehtiin tarkastelemalla yhden laitoksen potilastietokantoja.	Tutkimuksessa selvisi, että akuuttia munuaisten vajaatoimintaa todettiin potilailla suunnilleen yhtä paljon riippumatta siitä, oliko heille tehty varjoainetehostettua kuvausta vai ei. Tämä viittaa siihen, että varjoaine ei aiheuttaisi munuaisvauriota, vaan kyse olisi sattumasta. Varjoaineella kuvattavat potilaat ovat usein huonokuntoisia ja muutenkin alttiita munuaisvaurion kehittymiselle siinä vaiheessa, kun he tulevat sairaalaan.	Laajan otannan vertaisarvioitu tutkimus, jonka tekijät ovat tehneet paljon aiheeseen liittyvää tutkintaa. Tutkimus on julkaistu luotettavassa alan lehdessä.
Gomes, M., Matias, A. ja Macedo, F. 2015	Systemaattinen kirjallisuuskatsaus arvioi kuvantamistutkimusten riskiä sikiöille. Tutkimuksen pääpaino tutkii säteilyn haittoja, mutta jodivarjoaineen haitatkin on otettu huomioon.	Artikkelin keräämien tietojen mukaan varjoaine läpäisee istukan, minkä vuoksi mahdolliset sikiön kilpirauhasen syövän tai vajaatoiminnan riskit on otettava huomioon varjoaineen antoa harkitessa. Varjoaineesta johtuvia haittoja sikiölle ei ole raportoitu. Aihetta ei ole tutkittu riittävästi, mutta varjoaineen ei ole havaittu aiheuttavan sikiölle mutaatioita tai epämuodostumia.	Vertaisarvioitu, laaja ja systemaattinen kirjallisuuskatsaus, joka on julkaistu luotettavassa alan lehdessä. Tutkimuksia koskien varjoaineen haittoja sikiöille ei ole tehty monia, joten näyttö ei ole vahvaa.
Petek, B., Bravo, P., Kim, F., de Boer, I., Kudenchuk, P., Shuman, W., Gunn, M., Carlbom, D., Gill, E., Maynard, C. ja Branch, K. 2016	Tutkimuksessa tarkasteltiin sydänpysähdyspotilaiden akuuttia munuaisvauriota sairaalaan tulon jälkeen. Potilailta mitattiin munuaisarvoja ja katsottiin, miten muutokset vertautuivat siihen, kenelle annettiin tutkimusten yhteydessä varjoainetta.	Suurimmalla osalla selvinneistä potilaista todettiin olevan kohonneet kreatiniiniarvot. Kuitenkaan jodivarjoaine ei nostanut potilaiden riskiä saada akuutti munuaisvaurio.	Vertaisarvioitu tutkimusartikkeli luotettavassa lehdessä. Tutkimus keskittyi sydänpysähdyspotilaisiin, mikä ei kuitenkaan heikennä merkittävästi julkaisun luotettavuutta. Tutkimuksen otanta olisi voinut olla suurempi (199 sydänpysähdyksestä selvinnyttä potilasta, joista jodivarjoainetta sai 94).

<p>Nicola, R., Shaqdan, K., Aran, K., Mansouri, M., Singh, A. ja Abujudeh, H. 2015</p>	<p>Artikkeli kokoaa yhteen tietoja jodivarjoaineiden riskeistä, oikean varjoainetyypin valitsemisesta sekä haittojen ehkäisystä ja hoidosta.</p>	<p>Artikkeli määrittelee varjoaineen aiheuttaman nefropatian niin, että se on >0,5mg/dl tai 25 % nousu kreatiniinissa 48-72 tuntia varjoaineen annosta silloin, kun muuta munuaisvaurion selittävää tekijää ei ole löydettävissä. Akuutiksi munuaisvaurioksi ilmiötä kutsutaan silloin, kun kreatiniini ei palaa normaaliksi nefropatian jälkeen vaan potilaan munuaisfunktio romahtaa vaati nopeaa dialyysihoitoa. Munuaishaittojen kerrotaan tapahtuvan vain alle 1 % potilaista, joilla ei ole aikaisempaa munuaissairautta. Korkeaosmolaalisilla varjoaineilla on noin kolminkertainen riski aiheuttaa nefropatiaa matalaosmolaalisiin verrattuna. Vallitseva teoria munuaisvaurion synnystä on, että munuaisten verisuonten supistuessa solujen hapensaanti vaikeutuu, mikä johtaa suoraan toksiseen vaikutukseen munuaistiehyitä kohtaan. Munuaisten perfuusion väheneminen johtaa sen jälkeen erilaisten suonia laajentavien aineiden erittymiseen, mitkä edesauttavat nefropatian syntymistä. Muitakin teorioita on esitetty.</p>	<p>Laadukkaasti tutkimuksien tuloksia yhteen keräävä artikkeli, joka on julkaistu luotettavassa alan lehdessä.</p>
<p>Mitchell, A., Kline, J., Jones, A. ja Tumlin, J. 2015</p>	<p>Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, johtaako varjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio vakaviin, pitkän ajan seurauksiin. Tutkimus seurasi jodivarjoainetta saavia potilaita vuoden ajan.</p>	<p>633:sta potilaasta, joille tehtiin varjoaine-CT, 11% sai akuutin munuaisvaurion/nefropatian jonka voidaan ajatella johtuvan varjoaineesta. 15% potilaista koki ainakin yhden merkittävän haittavaikutuksen varjoaineesta vuoden sisällä tutkimuksesta; 7 % näistä johti kuolemaan. Osalla potilaista oli vakavia sairauksia, jotka altistivat heitä varjoaineen haitoille. Käytetty varjoaine oli matalaosmolaalista. Tutkimuksen mukaan potilaan saama munuaisvaurio varjoaineesta johti kaksinkertaiseen riskiin saada merkittävä haittavaikutus vuoden sisällä tutkimuksesta.</p>	<p>Melko hyvä otanta, mutta tutkimuksella oli useita rajoitteita. Potilaat tulivat samalta alueelta, joten tulokset eivät välttämättä päde muualla. Tutkimus tehtiin oikeilla potilailla, joten ympäristöä tai muita tekijöitä ei voitu kontrolloida. 32% potilaista ei palannut tutkimuksenjälkeistä verikoetta varten. Tutkimus ei voi myöskään todeta varmasti, että varjoaine oli syy haittojen esiintymiselle. Julkaistu luotettavassa alan lehdessä.</p>

LIITE 2. TAULUKKO JODIVARJOAINEIDEN HAITTAVAIKUTUKSISTA

Haittavaikutus	Kuvaus	Oireet	Syntymekanismi	Näytön vahvuus
Jodivarjoaineen aiheuttama akuutti munuaisvaurio	Munuaisvaurio tai munuaisfunktion aleneminen varjoaineen annostelun jälkeen, silloin kun muuta selittävää tekijää ei löydy.	Vakava ja pitkälle edennyt munuaisvaurio voi vaatia dialyysihoitoa tai johtaa potilaan menehtymiseen. Laskeneen munuaisfunktion havaitsemiseen käytetään GFR-arvoa, kunnes munuaisvaurion havaitsevia biomarkkereita kehitetään.	Syntymekanismia ei tunneta tarkasti. Vaurion syntyyn vaikuttavat todennäköisesti varjoaineen aiheuttama verisuonten supistuminen tai yleinen solutoksisuus ja happivajaukseen, mikroverenkiertoon ja oksidatiivisen stressiin liittyvät muutokset.	Jodivarjoaineen munuaisiin liittyviä haittoja on tutkittu paljon, mutta siitä on olemassa ristiriitaista tietoa. On tutkimuksia, joiden mukaan ilmiö ei ole todellinen, sekä tutkimuksia, joiden mukaan ilmiö on todellinen ja vakava.
Yliherkkyysoireet	Yleensä nopeasti annostelun jälkeen ilmenevä haittavaikutus vakava, jonka oireet muistuttavat allergisen reaktion oireita. Yliherkkyysoireita on systeemisiä ja kemotoksisia.	Systeemisen yliherkkyysoireiden oireet muistuttavat anafylaksiaa (esimerkiksi urtikaria ja hengitysteiden turpoaminen). Kemotoksisuuteen liittyviä yliherkkyysoireita esiintyy verenvuotoa, hengenahdistusta ja tajunnan menetystä. Hoitamattomana oireet voivat johtaa potilaan menehtymiseen.	Kyse on vain harvoin allergiasta, vaikka se on myös mahdollista. Tarkkaa syntymekanismia ei tunneta. Systeeminen yliherkkyysoireiden oireiden kehitys on todennäköisesti kehon yliherkkyysoireiden varjoaineelle annostelusta määrästä riippumatta, kun taas kemotoksinen reaktio johtuu varjoaineen kemiallisten ominaisuuksien aiheuttamista muutoksista kehossa.	Jodivarjoaineen yliherkkyysoireiden oireiden paljon tutkittu ja kiistaton jodivarjoaineen haittavaikutus, vaikka sen syntymekanismi ja yleisyys ovat kiistanalaisia.
Kilpirauhas-sairaus	Jodivarjoaine voi aiheuttaa potilaille kilpirauhas-sairauksia, kuten kilpirauhasen liikatai vajaatoimintaa. Yleisin haittavaikutus kilpirauhaselle on sen vajaatoiminta.	Kilpirauhasen liikatai vajaatoimintaa liitetään moninaisia ja laajoireisia haittoja, jotka vaativat lääkehoitoa. Erittäin lapsille kehittynyt kilpirauhas-sairaus voi vaikuttaa heidän kasvuunsa ja kehitykseen.	Tarkkaa syntymekanismia ei tunneta. Jodivarjoaine sisältää niin paljon jodia, että ihmisen suositeltu vuorokausiannos ylitetään moninkertaisesti annostelun yhteydessä. Normaalisti kilpirauhasen toiminta palaa normaalki viikkojen kuluessa korkeasta jodiannoksesta, mutta jodivarjoaineen annostelun jälkeen sen vajaatoiminta voi jäädä pysyväksi.	Jodivarjoaineen aiheuttamat kilpirauhasen vajaatoiminta on melko hyvin tutkittu ilmiö. Muut haitat kilpirauhaselle tarvitsevat lisää tutkimuksia, eikä ilmiön syntymekanismista olla vielä varmoja.
Annosteluun liittyvät haittavaikutukset	Jodivarjoainetta annostellaan usein suuren paineen alla. Varjoaineen päätyminen ihonalaiskudokseen (ekstravaasatio) on estettävissä oleva oire. Lisäksi huolimaton kanylointi, injektio tai annostelu voivat aiheuttaa infektiota tai ilmaembolisaation vaaran.	Ekstravaasation kautta kudokseen päässyt varjoaine häviää yleensä muutamien päivien kuluessa ja poistuu kehosta normaalisti. Siihen liittyvät pääasiassa kudoksen kipu ja turvotus, eikä pienen määrän ekstravaasatio vaadi erityisiä hoitotoimenpiteitä. Infektoilla ja ilmaembolisaatioilla voi olla hengenvaarallisia seurauksia. Annosteluun liittyvät haittavaikutukset voidaan estää huolellisella toiminnalla.	Varjoaine voi päätyä ihonalaiskudokseen esimerkiksi silloin, jos verisuonikanyylin ei ole asetettu oikein tai potilaan suoni puhkeaa kovan paineen seurauksena. Infektoriskin mahdollisuus on aina, kun potilaan iho rikotaan esimerkiksi verisuonikanyylin asetettaessa tai varjoainetta injektoidessa. Ilmaembolisaatio on mahdollista silloin, kun varjoaineruskassa on ilmaa, jota ruiskutetaan vahingossa potilaan suoniin.	Annosteluun liittyvät haittavaikutukset ovat hyvin tunnettu ilmiö. Haittojen yleisyys vaihtelee, sillä annostelijan käytännöt vaikuttavat niiden todennäköisyyteen. Lisäksi haittojen vakavuudesta on ristiriitaista tietoa.
Jodimyrkytys	Jodivarjoaineen korkean jodimäärän aiheuttama haittavaikutus, jossa sylkirauhaset turpoavat jodivarjoaineen annostelun jälkeen.	Sylkirauhasen turpoaminen ei ole vakava haittavaikutus. Raportoituissa tapauksissa tämä haittavaikutus ei ole vaatinut hoitoa eikä se ole aiheuttanut pysyviä haittoja potilaille. Jodimyrkytykseen on mahdollisesti yhdistetty vakavia haittoja, kuten kasvojen puutuminen, mutta näiden todellisuudesta ei ole tarpeeksi näyttöä.	Jodimyrkytyksen ajatellaan aiheutuvan potilaille, joilla on huono munuaisfunktio ja joilla siten varjoaine ei poistu kehosta normaalisti. On mahdollista, että korkea jodikonsentraatio johtaa sylkirauhasen tulehdukselliseen tulehtumiseen. Ylivoimaisesti suurin osa varjoaineesta poistuu munuaisten kautta, mutta pieni osa poistuu esimerkiksi syljen mukana, millä voi olla tekemistä jodimyrkytyksen syntyyn.	Jodimyrkytystapauksia on raportoitu melko vähän ja laajoja tutkimuksia koskien tätä haittavaikutusta on vaikea löytää. Näyttö koskien aiheutta on heikkoa.
DNA-vaurioiden lisääntyminen tietokone-tomografiatutkimuksen aikana	Jodivarjoainetta annostellaan useimmiten tietokone-tomografiatutkimusten aikana, jolloin potilas altistuu DNA-vaurioita aiheuttavalle ionisoivalle säteilylle. On mahdollista, että jodivarjoaineen annostelu säteilytutkimuksen aikana kasvattaa DNA-vaurioiden riskiä tai määrää.	Solujen DNA-vauriot kasvattavat potilaan syöpäriskiä. Ei tiedetä varmasti, kuinka merkittävästi jodivarjoaine lisää DNA-vaurioiden riskiä tietokone-tomografian yhteydessä. Jos jodivarjoaine kasvattaa potilaan syöpäriskiä, on haittavaikutus erittäin vakava.	Jodivarjoaine on tiivistä, hyvin ionisoivaa säteilyä absorboivaa ainetta. Tietokone-tomografiatutkimuksen aikana se saattaa aiheuttaa kudoksiin enemmän sekundääristä säteilyä, joka aiheuttaa herkästi DNA-vaurioita. Syntymekanismia ei kuitenkaan tunneta varmasti.	Kyseessä on verrattain uusi mahdollinen jodivarjoaineen haittavaikutus, josta kaivataan lisää tutkimustietoa.

LÄHTEET

- ABE, S., FUKUDA, H., TOBE, K. ja IBUKURO, K. 2016. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. *European Radiology*, v. 26 i 7, 2148–2154. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s00330-015-4028-1>
- AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY 2017. ACR Manual on Contrast Media. Version 10.3. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. [Viitattu 2017-12-11.] Saatavissa: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
- AMERICAN THYROID ASSOCIATION n.a. Iodine Deficiency. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-12-11.] Saatavissa: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
- ANATOMYTOOL.ORG n.a. Colon X-ray Contrast. [Kuva.] [Viitattu 2019-03-17.] Saatavissa: <https://anatomytool.org/content/colon-x-ray-contrast>
- AUBRY, P., BRILLET, G., CATELLA, L., SCHMIDT, A. ja BÉNARD, S. 2016. Outcomes, risk factors and health burden of contrast-induced acute kidney injury: an observational study of one million hospitalizations with image-guided cardiovascular procedures. *BMC Nephrology*. [Viitattu 2019-01-07.] Saatavissa: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0385-5>
- AVEYARD, H. 2014. *Doing a Literature Review in Health and Social Care, A practical guide*, third edition. Open University Press, 15-16.
- BARR, M., CHIU, H., LI, N., YEH, M., RHEE, C., CASILLAS, J., ISKANDER, P. ja LEUNG, A. 2016. Thyroid Dysfunction in Children Exposed to Iodinated Contrast Media. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, i. 6, 2366–2370. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://academic.oup.com/jcem/article/101/6/2366/2804762>
- BABU, M., BANSAL, D., MEHTA, S. B., PILLAI, B., KRISHNAMOORTHY, H. ja ATTACHARIL, T. 2017. Contrast-induced nephropathy in urological imaging: A comparison with cardiology interventions. *Indian Journal of Urology*, v. 33, i. 3, 241–245. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <http://search.ebscohost.com.ezproxy.savonia.fi/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=ccm&AN=123941912&lang=fi&site=ehost-live&authtype=ip,shib&custid=s4778224>
- BAHRAINWALA, J., LEONBERG, Y. ja RUDNICK, M. 2017. Use of Radiocontrast Agents in CKD and ESRD. *Seminars in Dialysis* v. 30, n. 4, p. 290–304. [Viitattu 2019-02-18.] Saatavissa: <http://search.ebscohost.com.ezproxy.savonia.fi/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=ccm&AN=123910632&lang=fi&site=ehost-live&authtype=ip,shib&custid=s4778224>
- BECKETT, K., MORIARTY, A. ja LANGER, J. 2015. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*, v. 35, i. 6. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150033>
- BEHZADI, A. H., FAROOQ, Z., NEWHOUSE, J. H. ja PRINCE, M. R. 2018. MRI and CT contrast media extravasation: A systematic review. *Medicine*, v.97, i. 9. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1097/MD.000000000010055>
- BELL, D., ja MURPHY, A. n.a. Iodinated contrast media. *Radiopaedia*. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-11-27.] Saatavissa: <https://radiopaedia.org/articles/iodinated-contrast-media-1>
- BOTTINOR, W., POLKAMPALLY, P. ja JOVIN, I. 2013. Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media. *The International Journal of Angiology: Official Publication of the International College of Angiology*, v. 22, i. 3, 149–154. [Viitattu 2017-12-12.] Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770975/>
- CANTAIS, A., HAMMOUDA, Z., MORY, O., PATURAL, H., STEPHAN, J.-L., GULYAEVA, L., ja DARMON, M. 2016. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a pediatric setting: a cohort study.

- Pediatric Nephrology, v. 31, i. 8, 1355–1362. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s00467-016-3313-9>
- COPE, L., DRINKWATER, K. ja HOWLETT, D. 2017. RCR audit of compliance with UK guidelines for the prevention and detection of acute kidney injury in adult patients undergoing iodinated contrast media injections for CT. *Clinical Radiology*, v. 72 i 12, 1047–1052. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0009926017303604?via%3Dihub>
- DAVENPORT, M., KHALATBARI, S., DILLMAN, J., COHAN, R., CAOILI, E. ja ELLIS, J. 2013. Contrast Material -induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material. *Radiology* 2013 267:1, 94-105. RSNA. [Viitattu 2017-12-06.] Saatavissa: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.12121394>
- EBSCO n.a. Products, Cinahl Complete. EBSCO Health. [Viitattu 2019-02-22.] Saatavissa: <https://health.ebsco.com/products/cinahl-complete>
- EVIRA 2016. Jodi. Ravintoaineet. [Viitattu 2017-12-11.] Saatavissa: <https://www.evira.fi/elintarvikkeet/terveytta-edistava-ruokavalio/ravintoaineet/jodi/>
- ENG, J., WILSON, R., SUBRAMANIAM, R., ZHANG, A., SUAREZ-CUERVO, C., TURBAN, S., CHOI, M., SHERROD, C., HUFTLESS, S., IYOHA, E., BASS, E. ja IOHYA, E. 2016. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Internal Medicine* 164 (6): 417–24. [Viitattu 2019-02-18.] Saatavissa: <http://dx.doi.org.ezproxy.savonia.fi/10.7326/M15-1402>
- FERNANDES, S., MARTINS, D., FONSECA, C., WATA-NABE, M. JA VATTIMO, M. 2016. Impact of Iodinated Contrast on Renal Function and Hemodynamics in Rats with Chronic Hyperglycemia and Chronic Kidney Disease. Hindawi Publishing Corporation; BioMed Research International Volume 2016. [Viitattu 2018-12-22.] Saatavissa: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3019410>
- FIMEA 2016. Omnipaque 140, 180, 240, 300, 350 mgI-ml injektioneste, liuos SPC 2016-04-05. Valmisteyhteenveto. [Viitattu 2017-12-05.] Saatavissa: <http://spc.fimea.fi/index/nam/html/nam/humspc/1/14146501.pdf>
- FUKUSHIMA, Y., MIYAZAWA, H., NAKAMURA, J., TAKETOMI-TAKAHASHI, A., SUTO, T., ja TSUSHIMA, Y. 2017. Contrast-induced nephropathy (CIN) of patients with renal dysfunction in CT examination. *Japanese Journal of Radiology*, v. 35 i. 8, 427–431. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s11604-017-0649-4>
- GE HEALTHCARE n.a. Visipaque. CCTA. Recommended dosing for Visipaque. [Viitattu 2017-11-26.] Saatavissa: http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/contrast_media/visipaque
- GOERGEN, S. 2017. Iodine-containing contrast medium. *Inside Radiology*, The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-11-26.] Saatavissa: <https://www.insideradiology.com.au/iodine-containing-contrast-medium/>
- GOMES, M., MATIAS, A., ja MACEDO, F. 2015. Risks to the fetus from diagnostic imaging during pregnancy: review and proposal of a clinical protocol. *Pediatric Radiology*, 45(13), 1916–1929. [Viitattu 2019-02-20.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s00247-015-3403-z>
- HELMET 2017. Tunnista luotettava tieto. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2018-12-09.] Saatavissa: http://www.helmet.fi/fi-FI/Lapset/Tiedonhaku/Tunnista_luotettava_tieto
- HENDERSON, R. 2016. Osmolality, Osmolarity and Fluid Homeostasis. *Patient.info*. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-12-03.] Saatavissa: <https://patient.info/doctor/osmolality-osmolarity-and-fluid-homeostasis>
- HUS n.a. Tietokonetomografia. Sairaanhoito, kuvantaminen ja fysiologia, tietoa tutkimuksista. [Viitattu 2017-11-26.] Saatavissa: <http://www.hus.fi/sairaanhoito/kuvantaminen-ja-fysiologia/tietoa-tutkimuksista/Tietokonetomografia/Sivut/default.aspx>

- HSIEH M.-S., CHIU C.-S., CHEN W.-C., CHIANG J.-H., LIN S.-Y., LIN M.-Y., CHANG S.-L., SHEU M.-L. ja HU S.-Y. 2015. Iodinated Contrast Medium Exposure During Computed Tomography Increase the Risk of Subsequent Development of Thyroid Disorders in Patients Without Known Thyroid Disease: A Nationwide Population-Based, Propensity Score-Matched, Longitudinal Follow-Up Study. *Medicine*, 2015, v. 94, i. 50. [Viitattu 2019-01-05.] Saatavissa: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2015/12150/Iodinated_Contrast_Medium_Exposure_During_Computed.50.aspx
- IANNAZZO, S., VANDEKERCKHOVE, S., DE FRANCESCO, M., NAYAK, A., RONCO, C., MORANA, G. ja VALENTINO, M. 2014. Economic Evaluation Of Intravenous Iodinated Contrast Media In Italy. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 30(1), 69-77. [Viitattu 2019-02-18.] Saatavissa: <http://dx.doi.org.ezproxy.savonia.fi/10.1017/S0266462313000706>
- KANGASNIEMI, M., UTRIAINEN, K., AHONEN, S.-M., PIETILÄ, A.-M., JÄÄSKELÄINEN, P. ja LIIKANEN, E., 2013. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus: eteneminen tutkimuskysymyksestä jäsenettyyn tietoon. *Hoitotiede-lehti* 2013, 25 (4), 291–301. [Viitattu 2018-12-22.]
- KO, C.-H., TAY, S.-Y., CHANG, H.-C. ja CHAN, W.-P. 2018. Large-volume iodinated contrast medium extravasation: low frequency and good outcome after conservative management in a single-centre cohort of more than 67,000 patients. *European Radiology*, v. 28, i. 12. 5376–5383. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: https://www.researchgate.net/publication/325724555_Large-volume_iodinated_contrast_medium_extravasation_low_frequency_and_good_outcome_after_conservative_management_in_a_single-centre_cohort_of_more_than_67000_patients
- KORNELIUS, E., CHIOU, J.-Y., YANG, Y.-I., PENG, C.-H., LAI, Y.-R. ja HUANG, C.-N. 2015. Iodinated Contrast Media Increased the Risk of Thyroid Dysfunction: A 6-Year Retrospective Cohort Study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 9, Pages 3372–3379. [Viitattu 2019-02-18.] Saatavissa: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2329>
- KRAUSE, W. ja SCHNEIDER, P. W. 2002. Chemistry of X-Ray Contrast Agents. Julkaisussa: *Topics in current chemistry*, vol 222. ResearchGate. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-11-29.] Saatavissa: https://www.researchgate.net/publication/225188987_Chemistry_of_X-Ray_Contrast_Agents
- LEE, S., RHEE, C., LEUNG, A., BRAVERMAN, L., BRENT, G. ja PEARCE, E. 2015. A review: Radiographic iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 100 i. 2, 376–383. [Viitattu 2019-01-07.] Saatavissa: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/2/376/2813118>
- LUC Kirjasto n.a. Lapin korkeakoulukonserni. Tiedonhankinnan perusteet, lähteiden käyttö ja lähdekritiikki. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2018-12-09.] Saatavissa: <https://lib.luc.fi/c.php?g=311461&p=2081545>
- LUSIC, H., ja GRINSTAFF, M. W. 2012. X-Ray Computed Tomography Contrast Agents. *Chemical Reviews*, 113(3). PubMed Central. [Viitattu 2017-11-26.] Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878741/>
- MANNER, I. 2009. Suonensisäiset jodivarjoaineet – kenelle ja millaiset varotoimet ovat tarpeen? Sädeturvapäivät 2009. [Viitattu 2017-12-11.] Saatavissa: www.sadeturvapaivat.fi/file.php?341.
- MATTHEWS E. 2018. Acute Kidney Injury and Iodinated Contrast Media. *Radiologic Technology* 2018 May/June 2018, Volume 89, Number 5, 467-477. [Viitattu 2018-12-22.]
- MCDONALD, M., ARCHEVALLAO, J., CAI, C., PENG, H., SANGHA, N., PARKER, S., WETZEL, J., RINEY, M., CHERCHES, G., ROPER, T., KAWANO-CASTILLO, J., PANDURENGAN, R., RAHBAR, M ja GROTTA, J. 2014. Iodinated contrast does not alter clotting dynamics in acute ischemic stroke as measured by thromboelastography. *Stroke*, v. 45 i. 2, 462–466. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.113.003268>
- MCDONALD, R., MCDONALD, J., CARTER, R., HARTMAN, R., KATZBERG, R., KALLMES, D. ja WILLIAMSON, E. 2014. Intravenous Contrast Material Exposure Is Not an Independent Risk Factor for Dialysis or Mortality. *Radiology*, 273(3), 714-725. [Viitattu 2019-02-18.] Saatavissa: <http://dx.doi.org.ezproxy.savonia.fi/10.1148/radiol.14132418>

- MCDONALD, J., MCDONALD, R., COMIN, J., WILLIAMSON, E., KATZBERG, R., MURAD, H. ja KALLMES, D. 2013. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2013 267:1, 119-128. RSNA. [Viitattu 2017-12-06.] Saatavissa: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.12121460>
- MCDONALD, R., MCDONALD, J., BIDA, J., CARTER, E., FLEMING, C., MISRA, S., WILLIAMSON, E. ja KALLMES, D. 2013. Intravenous Contrast Material-induced Nephropathy: Causal or Coincident Phenomenon? *Radiology* 2013 267:1, 106-118. RSNA. [Viitattu 2017-12-05.] Saatavissa: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.12121823>
- MORZYCKI, A., BHATIA, A. ja MURPHY, K. J. 2017. Adverse Reactions to Contrast Material: A Canadian Update. *Canadian Association of Radiologists Journal*, v. 68 i. 2, 187–193. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0846537116300432?via%3Dihub>
- MUSTAJOKI, P. ja KAUKUA J. 2008. Varjoainekevaukset. Senkka ja 100 muuta tutkimusta. *Duodecim; Terveyskirjasto*. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-09-20.] Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk04025
- MUSTONEN, R. ja SALO, A. 2002. Säteily ja solu. Julkaisussa: PAILE, Wendla (toim.) Säteilyn terveysvaikutukset, Säteily- ja ydinturvallisuus -kirjasarja. STUK. [Viitattu 2017-11-28.] Saatavissa: http://www.stuk.fi/documents/12547/494524/kirja4_luku2.pdf/1946f746-2f35-42bd-8d04-90e5853850da
- MITCHELL, A., KLINE, J., JONES, A. ja TUMLIN, J. 2015. Major Adverse Events One Year After Acute Kidney Injury After Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Annals of Emergency Medicine*, 66(3), 267–274. [Viitattu 2019-02-21.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1016/j.annemergmed.2015.04.028>
- NG, C., KALVA, S., GUNNARSSON, C., RYAN, M., BAKER, E. ja MEHTA, R. 2018. Risk of renal events following intravenous iodinated contrast material administration among inpatients admitted with cancer a retrospective hospital claims analysis. *Cancer Imaging*, 8/24/2018; 18(1). [Viitattu 2019-01-05.] Saatavissa: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6109283/pdf/40644_2018_Article_159.pdf
- NICOLA, R., SHAQDAN, K., ARAN, K., MANSOURI, M., SINGH, A. ja ABUJUDEH, H. 2015. Contrast-Induced Nephropathy: Identifying the Risks, Choosing the Right Agent, and Reviewing Effective Prevention and Management Methods. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 44(6), 501–504. [Viitattu 2019-02-21.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1067/j.cpradiol.2015.04.002>
- OWEN, R., HIREMATH, S., MYERS, A., FRASERHILL, M. ja BARRETT, B. 2014. Canadian Association of Radiologists Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: Update 2012. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 65(2), 96-105. [Viitattu 2017-12-06.] Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0846537112001167>
- PALMERS, Y. n.a. Air-contrast barium enema. [Kuva.] Artikkelissa: Fluoroscopy. Understanding medical radiation. [Internet-artikkeli.] Siemens Healthineers. Viitattu 2017-11-25.] Saatavissa: <https://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-x-rays/fluoroscopy/>
- PAN, Z., YANG, G., YUAN T., PANG, X., WANG, Y., QU, L. ja DONG, L. 2014. Leptomeningeal metastasis from hepatocellular carcinoma with other unusual metastases: a case report. *BMC Cancer* 14(1). [Kuva.] [Viitattu 2019-03-17.] Saatavissa: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-14-399>
- PARK, H., PARK, J.-W., YANG, M.-S., KIM, M.-Y., KIM, S.-H., JANG, G., NAM, Y.-H., KIM, G.-W., KIM, S., PARK, H.-K., JUNG, J.-W., PARK, J.-S., KANG, H.-R., PARK, H.-J. JA JANG, G.-C. JUNG 2017. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: A multicentre retrospective cohort study. *European Radiology*, 27(7), 2886–

2893. [Viitattu 2019-01-05.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s00330-016-4682-y>
- PASTERNAK, J. ja WILLIAMSON, E. 2012. Clinical Pharmacology, Uses, and Adverse Reactions of Iodinated Contrast Agents: A Primer for the Non-radiologist. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(4), 390–402. [Viitattu 2017-11-27.] Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538464/>
- PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES AGENCY 2018. Iomeprol, iohexol: Severe skin reactions. *WHO Drug Information*, v. 32 i. 1, 19. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <http://www.pmda.go.jp/files/000222751.pdf>
- PIECHOWIAK, E., PETER, J.-F., KLEB, B., KLOSE, K. ja HEVERHAGE, J. 2015. Intravenous Iodinated Contrast Agents Amplify DNA Radiation Damage at CT. *Radiology* 2015 275:3, 692–697. *RSNA*. [Viitattu 2017-12-05.] Saatavissa: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.14132478>
- PISANI, A., RICCIO, E., ANDREUCCI, M., FAGA, T., ASHOUR, M., DI NUZZI, A., MANCINI, A. ja SAB-BATINI, M. 2013. Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *BioMed Research International*, vol. 2013, p. 868321. [Viitattu 2019-02-12.] Saatavissa: <http://search.ebscohost.com.ezproxy.savonia.fi/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=ccm&AN=104021223&lang=fi&site=ehost-live&authtype=ip,shib&custid=s4778224>
- PETEK, B., BRAVO, P., KIM, F., DE BOER, I., KUDENCHUK, P., SHUMAN, W., GUNN, M., CARLBOM, D., GILL, E., MAYNARD, C. ja BRANCH, K. 2016. Incidence and Risk Factors for Postcontrast Acute Kidney Injury in Survivors of Sudden Cardiac Arrest. *Annals of Emergency Medicine*, 67(4), 469–476. [Viitattu 2019-02-20.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1016/j.annemerg-med.2015.07.516>
- PEXELS.COM n.a. Hand X-Ray Result. [Kuva.] [Viitattu 2019-03-19.] Saatavissa: <https://www.pexels.com/photo/black-and-white-bones-hand-x-ray-207496/>
- RADIOLOGYINFO.ORG 2017. Contrast Materials. [Internet-artikkeli.] American College of Radiology, Radiological Society of North America. [Viitattu 2017-11-25.] Saatavissa: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-contrast>
- RAMESH, S., SCHOPP, J., SWANSON, O., THAPA, M. JA PHILLIPS, G. 2013. Safety Essentials: Acute Reactions to Iodinated Contrast Media. *Canadian Association of Radiologists Journal*, v. 64, Issue 3, s. 193–199. [Viitattu 2019-01-04.] Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0846537111002063>
- RONCO C., STACUL F. ja MCCULLOUGH, P. 2013. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *European Radiology*, v. 23 i. 2, 319–323. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s00330-012-2607-y>
- SALMINEN, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Vaasan yliopiston julkaisu. *Opetusjulkaisu*, 6-9. [Viitattu 2018-12-14] Saatavissa: http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf
- SCHOPP, J. G., IYER, R. S., WANG, C. L., PETSCAVAGE, J. M., PALADIN, A. M., BUSH, W. H., ja DIGHE, M. K. 2013. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. *Emergency Radiology*, 20(4), 299–306. [Viitattu 2019-01-05.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1007/s10140-012-1081-9>
- SIEMENS HEALTHINEERS 2012. Angiography. *Understanding Medical Radiation*. [Internet-artikkeli.] Saatavissa: <https://www.medicalradiation.com/types-of-medical-imaging/imaging-using-x-rays/angiography/>
- SINGH, J. ja DAFTARY, A. 2008. Iodinated Contrast Media and Their Adverse Reactions. *Journal of Nuclear Medicine Technol* vol. 36 no. 2, 69–74. [Viitattu 2017-11-27.] Saatavissa: <http://tech.snmjournals.org/content/36/2/69.full>
- SOLUNETTI n.a. Sanasto. [Internet-lähde.] [Viitattu 2017-11-27.] Saatavissa: <http://www.solunetti.fi/fi/sanasto/kaikki/>

- SOTO, Y. ja NADRLJANSKI M. n.a. Computed Tomography. Radiopaedia. [Viitattu 2019-03-17.] Saatavissa: <https://radiopaedia.org/articles/computed-tomography>
- SUUTARI, J. 2016. Radiologisten tutkimusten ja toimenpiteiden määrät vuonna 2015. STUK. [Viitattu 2017-11-25.] Saatavissa: <http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/131372/stuk-b207.pdf?sequence=3>
- TAKAHASHI, E., KALLMES, D., FLEMING, C., MCDONALD, R., MCKUSICK, M., BJARNASON, H., HAMSEN, W. ja MISRA, S. 2017. Predictors and Outcomes of Postcontrast Acute Kidney Injury after Endovascular Renal Artery Intervention. *Journal of Vascular & Interventional Radiology*, v. 28 i. 12, 1687–1692. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1016/j.jvir.2017.07.038>
- TAPIOVAARA, M., PUKKILA, O. ja MIETTINEN, A. 2004. Röntgensäteily diagnostiikassa. Julkaisussa: PUKKILA, Olavi (toim.) Säteilyn käyttö, Säteily- ja ydinturvallisuus -kirjasarja. STUK. Hämeenlinna: Karisto Oy:n kirjapaino. [Viitattu 2017-11-25.] Saatavissa: http://www.stuk.fi/documents/12547/494524/kirja3_1.pdf/a825da96-784a-4868-80a7-3a3d33549257
- TERVAHARTIALA, P. 2005. Röntgenvarjoaineet. Julkaisussa: SOIMAKALLIO, S., KIVISAARI, L., MANNINEN, H., SVEDSTRÖM, E. ja TERVONEN, O. (toim.) *Radiologia*. WSOY, 1. painos 2005. [Viitattu 2017-12-11.] [Oppikirja.]
- TIRADA, N., DREIZIN, D., KHATI, N., AKIN, E. ja ZEMAN, R. 2015. Imaging Pregnant and Lactating Patients. *RadioGraphics*, v. 35 i. 6, 1751–1765. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2015150031>
- TODT, T., MARET, E., ALFREDSSON, J., JANZON, M., ENGVALL, J. JA SWAHN E. 2012. Relationship between treatment delay and final infarct size in STEMI patients treated with abciximab and primary PCI. *BMC Cardiovascular Disorders* v. 12, i. 9. [Kuva.] [Viitattu 2019-03-17.] Saatavissa: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-12-9#Fig1>
- TUAZON, S. 2015. Serum Osmolality. Toim. STAROS, Eric. Medscape. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-12-03.] Saatavissa: <https://emedicine.medscape.com/article/2099042-overview#a4>
- U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION 2015. Iodine-containing contrast agents: hypoactive thyroid in infants. *WHO Drug Information*, v. 29, i. 4, 453–454. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <http://web.a.ebscohost.com.ezproxy.savonia.fi/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=7be1c460-9cde-40b9-a6a8-90b80d12b6fd%40sdc-v-sessmgr06>
- VERMEULEN, C., NOURY, B., DOLLE, F., REBERGUE, H., ja BOISGARD, R. 2015. Microbial Safety Assessment of a Double Check-Valve Patient Line in a Multiuse Contrast Delivery System. *Radiologic Technology*, v. 87 i. 2, 139–149. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <http://search.ebscohost.com.ezproxy.savonia.fi/login.aspx?direct=true&Auth-Type=ip,shib&db=ccm&AN=110594753&lang=fi&site=ehost-live&authType=ip,shib&custid=s4778224>
- WANG, L., LI, Q., XI-MING, W., GUANG-YU, H., JIE-BAO, HU, S. ja HU, C-H 2017. Enhanced radiation damage caused by iodinated contrast agents during CT examination. *European Journal of Radiology*, v. 92, p. 72–77. [Viitattu 2019-01-04.] Saatavissa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X17301493>
- WHAYNE, T. 2016. Renal Iodine Dye Risk, Age, and the Acute Coronary Syndrome. *Angiology*, v. 67 i. 2, 107–112. [Viitattu 2019-01-06.] Saatavissa: <https://journals-sagepub-com.ezproxy.savonia.fi/doi/10.1177/0003319715581750>
- WHITTEMORE, R. ja KNAFL, K. 2005. The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing* 52(5), 546-553. Blackwell Publishing Ltd. [Viitattu 2018-12-14.] Saatavissa: http://users.php.ufl.edu/rbauer/EBPP/whittemore_knafl_05.pdf
- YU, J. ja COCKBURN, J. 2017. Angiography. *Inside Radiology*, The Royal Australian and New Zealand College of Radiologists. [Internet-artikkeli.] [Viitattu 2017-11-26.] Saatavissa: <https://www.insideradiology.com.au/angiography/>