**Esimerkki 9.5399**

Useat menetelmät voivat tehostaa inhalaatioanestesian induktiota. Tässä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioimme anestesian induktiovauhdin nopeutta sevofluraanilla, johon liittyi tai ei liittynyt esihapetusta.", "Viisikymmentäneljä potilasta, joille oli tarkoitus tehdä hysteroskopia, sai 10 minuutin ajan ilmaa tai 100-prosenttista happea kasvomaskin kautta, minkä jälkeen annettiin > tai = 7 % sevofluraania 100-prosenttisessa hapessa. Sevofluraanin antamisen ensimmäisten 300 sekunnin aikana bispektri-indeksi (BIS) -arvot kirjattiin 30 sekunnin välein kaikilta potilailta. 14 potilaalta, joista seitsemän kummassakin ryhmässä, BIS, endtidaalinen CO(2), hengitystilavuus, hengitystaajuus, SpO(2) ja syke mitattiin minuutin välein induktiota edeltävän jakson aikana ja 30 sekunnin välein sevofluraanin antamisen ensimmäisten 5 minuutin aikana.', 'BIS, endtidaalinen CO(2), hengitystilavuus ja hengitystaajuus eivät eronneet happi- tai ilmahengitysryhmien välillä (P = 0,696, P = 0,999, P = 0,388 ja P = 0,875), vaikka happiryhmässä hengitystilavuus oli 16-20 prosenttia pienempi. SpO(2) ja syke olivat korkeammat happihengitysryhmässä (P < 0,001 ja P = 0,042). Sevofluraanin antamisen aikana BIS-arvot olivat alhaisemmat happiryhmässä kuin ilmaa hengittävässä ryhmässä, erityisesti 90, 120, 150, 180 ja 210 sekunnin kohdalla (P = 0,001, P = 0,001, P = 0,001, P = 0,001 ja P = 0,030). Ryhmien välillä ei ollut eroja endtidaalisen CO(2)-pitoisuuden ja hengitystilavuuksien välillä. Ryhmät erosivat toisistaan SpO(2):n ja sykkeen osalta induktion aikana (P = 0,004 ja 0,003).

**Tulos**

Tehostaako esihapetus induktiota sevofluraanilla bispektri-indeksin seurannan avulla arvioituna?

**Esimerkki 9.5400**

Rasvakudos liittyy läheisesti angiogeneesiin, mutta mekanismeja ei täysin tunneta. Joidenkin rasvasolujen tuottamien sytokiinien oletetaan olevan tärkeässä asemassa angiogeneesissä. Arvioimme tyypin I kollageenigeelissä viljeltyjen ihmisen napanuoran verisuonten endoteelisolujen (HUVEC) putkien muodostumista, kun ne peitettiin 3T3-L1-soluviljelmän supernatantilla, sekä putkia muodostavien tekijöiden ilmentymistä 3T3-L1-soluissa pioglitatsonin kanssa tai ilman pioglitatsonia. Tutkimme myös plasman kasvutekijätasoja tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, joita hoidetaan pioglitatsonilla.", "3T3-L1-solujen supernatantti lisäsi HUVEC-solujen putkenmuodostusta 9,03-kertaisesti kontrolliin verrattuna. Käänteinen transkriptiopolymeraasiketjureaktio osoitti, että hepatosyyttien kasvutekijä (HGF) ja verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF) mRNA ilmentyivät 3T3-L1-soluissa. Western blot -analyysi osoitti myös HGF:n ja VEGF:n proteiiniekspression. Kun 3T3-L1-soluja käsiteltiin 100 nM pienillä HGF:ää häiritsevillä RNA:illa (siRNA), HGF:n mRNA ja proteiini tukahdutettiin. VEGF:n mRNA ja proteiini soluissa tukahdutettiin myös VEGF:n siRNA:lla. HGF-siRNA:lla käsiteltyjen 3T3-L1-solujen supernatantti tukahdutti HUVEC-solujen putkenmuodostusta 61 % verrattuna kontrollisiRNA:lla käsiteltyjen solujen supernatanttiin. VEGF-siRNA:n lisääminen ei johtanut merkittäviin muutoksiin. Pioglitatsonilla ilmastoitu supernatantti edisti edelleen putkien muodostumista. Pioglitatsoni lisäsi HGF:n mRNA-ekspressiota 3T3-L1-soluissa. 12 viikon pioglitatsonihoidon jälkeen plasman HGF-tasojen muutokset pioglitatsonilla hoidetuilla potilailla olivat merkittävästi korkeammat kuin kontrollissa.

**Tulos**

Edistääkö viljeltyjen rasvasolujen erittämä hepatosyyttikasvutekijä verisuonten endoteelisolujen putkien muodostumista in vitro?

**Esimerkki 9.5401**

Määrittää, vähentääkö kortikosteroidihoito ekstubaation jälkeisen hengitystieobstruktion esiintyvyyttä aikuisten tehohoitoyksikössä.", "Kliininen koe.", "Opetussairaalan aikuisten lääketieteellinen ja kirurginen tehohoitoyksikkö.", "Sata kaksikymmentäkahdeksan potilasta, jotka olivat intuboituja >24 tuntia ja joiden mansetin vuototilavuus oli < 24 % hengitystilavuudesta ja jotka täyttivät vieroituskriteerit.', ': Potilaat satunnaistettiin plaseboryhmään (kontrolli, n = 43), joka sai neljä injektiota normaalia suolaliuosta kuuden tunnin välein, 4INJ-ryhmään (n = 42), joka sai neljä injektiota metyyliprednisoloninatriumsukkinaattia, tai 1INJ-ryhmään (n = 42), joka sai yhden kortikosteroidi-injektion, jota seurasi kolme injektiota normaalia suolaliuosta. Mansetin tilavuus arvioitiin 1 tunti kunkin injektion jälkeen, ja ekstubaatio suoritettiin 1 tunti viimeisen injektion jälkeen. Ekstubaation jälkeinen stridor varmistettiin tutkimalla bronkoskopialla tai laryngoskopialla.", "Ekstubaation jälkeisen stridorin esiintyvyys oli pienempi sekä 1INJ- että 4INJ-ryhmissä kuin kontrolliryhmässä (11,6 % ja 7,1 % vs. 30,2 %, kummassakin p < 0,05), kun taas näiden kahden hoidetun ryhmän välillä ei ollut eroa (p = 0,46). Mansetin vuototilavuus kasvoi toisen ja neljännen injektion jälkeen 4INJ-ryhmässä ja toisen injektion jälkeen 1INJ-ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään (molemmat p < .05).

**Tulos**

Vähentääkö metyyliprednisolonin laskimonsisäinen injektio ekstubaation jälkeisen stridorin esiintyvyyttä teho-osastopotilailla?

**Esimerkki 9.5402**

Geneettinen este, joka on määritelty mutaatioiden määräksi, joka tarvitaan lääkkeen selektiivisen paineen voittamiseksi, on tärkeä tekijä HIV-lääkeresistenssin kehittymisessä. Koska alatyyppien välillä on suurta vaihtelua, tietyillä HIV-1-alatyypeillä voi olla erilaiset geneettiset esteet lääkeresistenssisubstituutioille. Tässä tutkimuksessa verrattiin alatyyppien välisiä geneettisiä esteitä käyttämällä noin 2000:ta Euroopassa antiretroviraalisesti naiiveilta potilailta eristettyä HIV-1-sekvenssiä (joista yli 600 oli muuta kuin B-alatyyppiä).", "Geneettinen este laskettiin niiden siirtymien (pisteytys 1) ja/tai transversioiden (2,5) summana, joita tarvitaan kehittymiseen mihin tahansa merkittävään lääkeresistenssin substituutioon. Lisäksi jokaisesta alatyypistä määritettiin pienten proteaasisubstituutioiden määrä.", "Eroavaisuuksia havaittiin vähän.", "Eroavaisuuksia havaittiin vain vähän. Lisääntynyt geneettinen este laskettiin I82A:n (alatyypit C ja G), V108I:n (alatyyppi G), V118I:n (alatyyppi G), Q151M:n (alatyypit D ja F), L210W:n (alatyypit C, F, G ja CRF02\_AG) ja P225H:n (alatyyppi A) osalta (P < 0,001 alatyyppiin B verrattuna). Vähentynyt geneettinen este todettiin I82T:n (alatyypit C ja G) ja V106M:n (alatyyppi C) osalta (P < 0,001 verrattuna alatyyppiin B). Sitä vastoin pienet proteaasin substituutiot poikkesivat toisistaan huomattavasti alatyyppien välillä.

**Tulos**

Onko antiretroviraalisen lääkeresistenssin substituutioiden laskennallinen geneettinen este pitkälti samanlainen eri HIV-1-alatyypeillä?

**Esimerkki 9.5403**

Peroksisomeja aktivoivat reseptorit (PPAR) ovat ligandien aktivoimia transkriptiotekijöitä, jotka kuuluvat ydinhormonireseptorien superperheeseen ja ovat keskeisiä rasvahappojen hapettumisen (FAO) säätelijöitä sydämessä. Systeeminen karnitiinipuutos (SCD) aiheuttaa FAO:n häiriöitä ja aiheuttaa hypertrofista kardiomyopatiaa, johon liittyy lipidien kertymistä. Oletimme, että PPARalfa-agonistilla, fenofibraatilla, PPARalfa-agonistilla, tapahtuvalla PPARalfa-aktivoinnilla perinteisen L-karnitiinilisän lisäksi voi olla suotuisia vaikutuksia lipotoksiseen kardiomyopatiaan SCD:n hiirimallissa, juveniilissa viskeraalisessa steatoosissa (JVS).', 'Sekä villityypin (WT) että JVS-hiiriä ruokittiin 4 viikon iästä alkaen tavallisella ruokavaliolla, 0,2 % fenofibraattia sisältävällä ruokavaliolla (FE), 0,1 % L-karnitiinia sisältävällä ruokavaliolla (CA) tai 0,1 % L-karnitiinia + 0,2 % fenofibraattia sisältävällä ruokavaliolla (CA + FE). Kuhunkin kokeeseen käytettiin 4-8 eläintä ryhmää kohti ja eloonjäämisanalyysiin 9-11 eläintä ryhmää kohti.", "8 viikon iässä JVS-hiirillä oli merkittävää kammiohypertrofiaa, jota CA + FE hillitsi enemmän kuin CA tai FE yksinään. CA + FE vähensi huomattavasti JVS-hiirten plasman ja sydänlihaksen korkeita triglyseridipitoisuuksia ja nosti sydänlihaksen matalan ATP-pitoisuuden kontrollitasolle. JVS-hiirillä sydänlihaksen 1,2-diasyyliglyseroli (DAG) lisääntyi merkittävästi, ja sen rasvahappokoostumus oli erilainen, ja 18:1(n-7,9)- ja 18:2(n-6)-rasvahappojen pitoisuudet olivat koholla verrattuna WT-hiiriin. CA + FE muutti merkittävästi DAG:n rasvahappokoostumusta ja esti sydämen proteiinikinaasi C beta2:n kalvosiirtymän JVS-hiirissä. Lisäksi CA + FE esti vasemman kammion etenevän toimintahäiriön ja paransi dramaattisesti JVS-hiirten eloonjäämisastetta (eloonjäämisaste 400 päivää syntymän jälkeen: 89 vs. 0 %, P < 0,0001).

**Tulos**

Pelastaako PPARalfa-agonistin ja L-karnitiinin yhdistelmähoito systeemisen karnitiinin puutteen aiheuttaman lipotoksisen kardiomyopatian?

**Esimerkki 9.5404**

hMena (ENAH), sytoskelettiä säätelevä proteiini, joka osallistuu solujen liikkuvuuden ja adheesion säätelyyn, yliekspressoituu rintasyövässä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määritellä, missä rintasyövän syntyvaiheessa hMena yli-ilmentyy, ja korreloida hMenan yli-ilmentyminen rintasyövän vakiintuneisiin ennustetekijöihin keskittyen ihmisen epidermisen kasvutekijän reseptoriin 2 (HER-2).", "hMenan ilmentymistä arvioitiin immunohistokemiallisesti prospektiivisessa kohortissa (n = 360), joka kattaa hyvin edustavan kirjon hyvänlaatuisia rintatauteja, joihin liittyy erilainen muutosriski, in situ, invasiiviset ja metastaattiset kasvaimet. Lisäksi arvioitiin korrelaatioita tavanomaisten patologisten ja ennustemuuttujien, kuten proliferaatioindeksin, hormonireseptoristatuksen ja HER-2:n yliekspression kanssa. In vitro -kokeissa tutkittiin neureguliini-1- ja herceptiinihoitojen vaikutusta hMena-ekspressioon.", "hMena-proteiinia ei voida havaita normaalissa rinnassa, ja se ekspressoituu heikosti pienessä osassa hyvänlaatuisia sairauksia, joilla on alhainen riski (9 %), mutta sen positiivisuus lisääntyy asteittain ja merkittävästi hyvänlaatuisissa vaurioissa, joilla on suurempi riski muuttua (hieman suurentunut riski 43 %; kohtalaisesti suurentunut riski 67 %), in situ (72 %), invasiivisessa (93 %) ja metastaattisessa rintasyövässä (91 %). Invasiivisissa karsinoomissa havaittiin merkitsevä suora korrelaatio kasvaimen koon (P = 0,04), proliferaatioindeksin (P < 0,0001) ja HER-2:n yliekspression (P < 0,0001) kanssa sekä käänteinen suhde estrogeeni- (P = 0,036) ja progesteronireseptoreihin (P = 0,001). In vitro -kokeet osoittavat, että neureguliini-1 säätelee hMena-ekspressiota ylöspäin, kun taas herceptiini alentaa sitä.

**Tulos**

Onko sytoskelettiä säätelevä proteiini hMena ( ENAH ) yliekspressoitunut ihmisen hyvänlaatuisissa rintalöydöksissä, joilla on suuri muutosriski, ja ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori-2-positiivisissa/hormonireseptorinegatiivisissa kasvaimissa?

**Esimerkki 9.5405**

Arvioida topoisomeraasi IIalfa:n (TopoII) ja proto-onkogeeni erbB-2:n (HER-2) ilmentymismuutosten arvoa relapsivapaan eloonjäämisen ennustajina naisilla, joilla on leikkauskelpoinen rintasyöpä ja joille on annettu antrasykliinipohjaista neoadjuvantti-sytostaattihoitoa.", "Tähän tutkimukseen otettiin mukaan 77 primaarista rintasyöpää sairastavaa potilasta, joille oli annettu neoadjuvantti-antrasykliinipohjaista solunsalpaajahoitoa. TopoII ja HER-2 mitattiin immunohistokemiallisesti kemoterapiaa edeltävistä ja kemoterapian jälkeisistä (leikkaushetkellä) kasvainnäytteistä, ja niiden muutosten arvoa relapsi-vapaan elossaolon ennustajina arvioitiin Kaplan-Meierin ja Coxin proportional hazard -regressioanalyyseillä.", "Neoadjuvanttinen kemoterapia johti TopoII:tä ilmentävien solujen prosenttiosuuden merkitsevään pienenemiseen (P < 0,0001). HER-2:n osalta ei havaittu merkittävää muutosta. TopoII:n ja HER-2:n ilmentyminen ennen kemoterapiaa ennusti kasvaimen vastetta hoitoon. TopoII:n ilmentymisen muutokset kemoterapian jälkeen olivat vahvasti yhteydessä huonoon relapsivapaaseen eloonjäämiseen (P < 0,0001) Coxin monimuuttuja-analyysissä, joka oli korjattu muiden kliinispatologisten ennustetekijöiden suhteen.

**Tulos**

Ennustavatko topoisomeraasi IIalfa -ekspression muutokset rintakasvaimissa neoadjuvanttisen kemoterapian jälkeen relapsivapaata eloonjäämistä?

**Esimerkki 9.5406**

Aikuisten kiintymyssuhdeteoria tarjoaa hyödylliset puitteet sen ymmärtämiselle, miten varhaiset kehityskokemukset vaikuttavat sosiaalisiin prosesseihin, niihin liittyviin fysiologisiin stressireaktioihin ja lopulta terveyteen koko elinkaaren ajan. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin kiintymyssuhdeorientaation vaikutuksia fysiologisiin vasteisiin naturalistisiin sosiaalisiin vuorovaikutustilanteisiin nuorilla.", "Kaksisataa viisi mustaa (49 %) ja valkoista lukiolaista (14-16 vuotta; 50 % poikia) täytti ahdistuneen ja välttelevän kiintymyssuhteen mittarin ja suoritti 1.5 päivää ambulatorista verenpaineen ja sykkeen (AmBP ja AmHR) seurantaa, kun he seurasivat sosiaalisia kokemuksia.", "Kuten ennustettiin, henkilöt, joilla oli korkeampi välttelevä kiinnittyminen, ilmoittivat vähemmän vuorovaikutusta ystävien kanssa (t [299] = -3.18, p < .01) ja ahdistuneemmat nuoret kokivat vähemmän miellyttäviä vuorovaikutustilanteita sekä kouluaikana (t [299] = -3.59, p < .01) että kouluajan ulkopuolella (t [298] = -3.59, p < .01). Yksilöt, joilla oli korkeampi ahdistunut kiinnittyminen, osoittivat lisääntynyttä ambulatorista diastolista ja systolista verenpainetta (AmDBP, AmSBP; molemmat p < .05) yhdessä nykyisten tai äskettäisten vuorovaikutusten kanssa ystävien kanssa. Enemmän välttelevillä murrosikäisillä oli lisääntyneitä AmDBP-vasteita sosiaalisiin konflikteihin (p < .05).

**Tulos**

Vaikuttaako nuorten kiintymyssuhdeorientaatio ambulatorisiin verenpainereaktioihin jokapäiväisissä sosiaalisissa vuorovaikutustilanteissa?

**Esimerkki 9.5407**

Toistuva transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) on ei-invasiivinen ja helposti siedettävä menetelmä aivokuoren fysiologian muuttamiseksi. Tähän mennessä lukuisissa avoimissa ja näennäiskontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on selvitetty rTMS:n masennuslääkemahdollisuuksia. Tässä tutkimuksessa tutkittiin kliinisiä tutkimuksia, joissa korkeataajuista rTMS:ää (20 Hz) käytettiin tulenkestävän masennuksen hoidossa, ja tutkittiin myös rTMS:n vaikutusta katekoliamiinimetaboliittien ja aivoista peräisin olevan neurotrooppisen tekijän (BDNF) plasman tasoihin.', 'Tähän tutkimukseen otettiin 26 masennuspotilasta, jotka täyttivät DSM-IV:n kriteerit masennushäiriölle ja jotka eivät olleet vastanneet hoitoon vähintään kahdella masennuslääkkeellä, joita oli annettu riittävinä annoksina (yli 150 mg/vrk vastaavana annoksena imipramiinia) ja kestoajalla (vähintään 4 viikkoa kunkin lääkkeen osalta). Yksitoista oli miehiä ja 15 naisia. Koehenkilöiden ikä vaihteli 19 ja 78 vuoden välillä (keskiarvo +/- SD = 52,9 +/- 17,8). Kaikille potilaille annettiin vasemmanpuoleista prefrontaalista 20 Hz:n rTMS:ää 80 %:n MT:llä (yhteensä 800 pulssia päivässä) kymmenen päivittäisen istunnon ajan. Plasman 3-metoksi-4-hydroksifenyyliglykoli- (MHPG) ja homovanilliinihappopitoisuudet (HVA) analysoitiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla. BDNF:n plasmatasot mitattiin myös sandwich-ELISA-menetelmällä.", "Keskimääräinen 17-kohtainen Hamiltonin masennuksen arviointiasteikon (Ham-D) pistemäärä, joka oli 20,5 +/- 5,2 ennen rTMS:ää, laski merkittävästi 15,6 +/- 7,3:een rTMS:n jälkeen. Yhdeksän potilasta 26:sta (35 %) osoitti rTMS:llä jonkinasteista paranemista (Ham-D > tai = 25 %). Plasman MHPG-pitoisuudet, mutta eivät HVA-pitoisuudet, pienenivät merkittävästi rTMS-hoidon jälkeen, ja plasman MHPG-pitoisuuksien muutoksen ja levottomuuspisteiden muutoksen välillä havaittiin negatiivinen korrelaatio. Lisäksi plasman BDNF-pitoisuudet nousivat merkitsevästi 23 % vastanneilla ja osittain vastanneilla, mutta eivät vastanneilla, rTMS-hoidon jälkeen, ja Ham-D-pisteiden muutosten ja plasman BDNF-pitoisuuksien muutosten välillä havaittiin suuntausyhteys kaikilla potilailla rTMS-hoidon jälkeen.

**Tulos**

Parantaako korkeataajuinen toistuva transkraniaalinen magneettistimulaatio tulenkestävää masennusta vaikuttamalla katekoliamiiniin ja aivoista peräisin oleviin neurotrofisiin tekijöihin?

**Esimerkki 9.5408**

Tarkoituksena oli selvittää psykiatristen oireiden ja päihdehäiriöiden esiintyvyys sellaisten nuorten keskuudessa, jotka ovat olleet sijaishuoltopaikassa koko elämänsä ajan, käyttäen tietoja kansallisesti edustavasta yhdysvaltalaisista nuorista koostuvasta otoksesta.", "Tutkimme 12-17-vuotiaita nuoria, jotka olivat mukana vuoden 2000 huumausaineiden väärinkäytön kansallisen kotitaloustutkimuksen julkisessa tiedostossa (n = 19 430, mukaan lukien 464 nuorta, jotka olivat olleet sijaishuoltopaikassa). Psykiatriset oireet ja päihteidenkäytön häiriöt selvitettiin haastattelemalla nuoria suoraan. Logistisia regressioanalyysejä käytettiin arvioitaessa viime vuosien psykiatristen oireiden ja päihdehäiriöiden todennäköisyyttä sijaishuoltoon joutuneilla nuorilla verrattuna niihin nuoriin, jotka eivät olleet joutuneet sijaishuoltoon (vertailuryhmä).", "Sijaishuoltoon joutuneilla nuorilla oli enemmän viime vuosien psykiatrisia oireita ja erityisesti käyttäytymisoireita sekä viime vuosien päihdehäiriöitä kuin niillä, jotka eivät olleet koskaan joutuneet sijaishuoltoon. Sijaishuollon piirissä olleilla nuorilla oli noin neljä kertaa suurempi todennäköisyys yrittää itsemurhaa edeltävien 12 kuukauden aikana (mukautettu kertoimen suhde [AOR] 3,95; 95 prosentin luottamusväli [CI] 2,78, 5,61) ja noin viisi kertaa suurempi todennäköisyys saada huumeriippuvuusdiagnoosi samana aikana (AOR 4,81; 95 prosentin luottamusväli [CI] 3,22, 7,18).

**Tulos**

Psykiatriset oireet ja päihdehäiriöt sijaishuoltoon osallistuvien amerikkalaisten nuorten kansallisesti edustavassa otoksessa?

**Esimerkki 9.5409**

Osittaisen poikkeavan keuhkovaltimopaluun diagnoosia epäillään yleensä kaikukardiografian avulla, ja se vahvistetaan usein sydämen katetroinnilla. Magneettikuvaus on tehokas ei-invasiivinen diagnostinen väline, joka voi antaa tarkan kuvan systeemisistä ja keuhkovaltimoista, sydämen anatomiasta ja fysiopatologiasta.", "Testata magneettikuvauksen diagnostista tarkkuutta potilailla, joilla epäillään osittaista anomaalista keuhkovaltimopaluuta.', 'Kaksikymmentä peräkkäistä potilasta (10 miestä, keski-ikä 27+/-20 vuotta), joilla epäiltiin osittaista anomaalista keuhkovaltimopaluuta, joille tehtiin magneettitutkimus, joka sisälsi gadoliniumilla tehostetun kolmiulotteisen magneettitutkimuksen ja vaihenopeuskontrastin keuhko- ja systeemisten laskimoiden anatomian ja QP/QS:n arvioimiseksi. Heistä 14:lle tehtiin myös sydämen katetrointi. Molempien tutkimusten anatomialöydöksiä ja QP/QS-tuloksia verrattiin keskenään. Kuudelletoista potilaalle tehtiin kirurginen korjaus. Neljällä muulla potilaalla, joiden QP/QS oli alle 1,5, kirurginen korjaus ei ollut kirjallisuuden mukaan aiheellinen (1). Niistä potilaista, joille oli tehty sekä magneettitutkimus että sydänkatetrointi (14 potilasta), anatomiset löydökset olivat yhteneväiset 12:lla. Kaikilla leikatuilla potilailla kirurgiset löydökset olivat yhteneväiset magneettikuvausraportin kanssa. Magneettitutkimuksen ja sydämen katetroinnin QP/QS-arvioinnin välillä oli hyvä korrelaatio (keskiarvo 2,23 ja 2,4).

**Tulos**

Onko magneettikuvaus paras diagnostinen väline sellaisten potilaiden preoperatiivisessa arvioinnissa, joilla on osittainen poikkeava keuhkovaltimoiden laskimopaluu?

**Esimerkki 9.5410**

Akuutin kolekystiitin optimaalinen hoito on kiireellinen laparoskooppinen kolekystektomia. Useimpien raporttien mukaan 72 tai 96 tunnin viive oireiden alkamisesta johtaa korkeampaan konversioasteeseen. Tässä tutkimuksessa arvioitiin akuutin kolekystiitin kiireellisen laparoskooppisen kolekystektomian ajoitukseen liittyvää konversiolukua.", "12 kuukauden aikana 112 potilaalle tehtiin laparoskooppinen kolekystektomia akuutin kolekystiitin vuoksi tertiäärisen hoidon yliopistollisessa sairaalassa Taiwanin keskiosassa. Tiedot kerättiin prospektiivisesti.", "Kokonaiskonversioaste oli 3,6 % (4/112). 72 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta tehdyistä 62 toimenpiteestä kaksi muunnettiin, kun taas 72 tunnin kuluttua tehdyistä 50 toimenpiteestä kaksi muunnettiin. 96 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta tehdyistä 76 toimenpiteestä kolme muunnettiin, kun taas 96 tunnin kuluttua tehdyistä 36 toimenpiteestä yksi muunnettiin.

**Tulos**

Vaikuttaako kiireellinen laparoskooppinen kolekystektomia akuutin kolekystiitin hoidossa : ajoitus vaikuttaa konversioasteeseen?

**Esimerkki 9.5411**

Selkäydinrefleksin herätettävyystutkimus sensoris-motorisesti epätäydellisesti selkäydinvaurioituneilla (SCI) ja selkäytimeltään ehjillä koehenkilöillä.", "Tutkia plantaarisen ihon afferentin herätteen vaikutuksia soleuksen H-refleksiin ja fleksiorefleksiin molemmissa koehenkilöryhmissä istuessa.", "Rehabilitation Institute of Chicago and City University of New York, USA.", "SCI-koehenkilöillä fleksiorefleksi saatiin aikaan suraalihermon ei-nikseptivalla stimulaatiolla. Normaaleilla koehenkilöillä se saatiin aikaan myös harmittomalla jalkaterän mediaalisen kaaren stimulaatiolla. Molemmissa tapauksissa refleksivasteet rekisteröitiin ipsilateraalisesta tibialis anterior -lihaksesta. Soleuksen H-refleksit herätettiin ja rekisteröitiin tavanomaisin menetelmin. Molemmat refleksit ehdollistettiin plantaarisen ihon afferentin stimulaation avulla ehdollistamistestin 3-90 ms:n välein.", "Plantaaristen ihon afferenttien herättäminen johti soleuksen H-refleksin ja myöhäisen fleksiorefleksin helpottumiseen SCI-henkilöillä. Normaaleilla koehenkilöillä soleuksen H-refleksi oli heikentynyt, kun taas myöhäinen fleksiorefleksi puuttui. Varhainen fleksiorefleksi havaittiin epäsäännöllisesti SCI-potilailla, kun taas normaaleilla koehenkilöillä havaittiin bimodaalinen refleksin modulaatiomalli.

**Tulos**

Muokkaako plantaarinen ihon tulo eri tavoin selkäydinrefleksejä koehenkilöillä, joilla on ehjä ja vahingoittunut selkäydin?

**Esimerkki 9.5412**

Lyhytketjuisen neurotoksiinin, kobrotoksiinin ja muiden asetyylikoliiniantagonistien antinokseptisen vaikutuksen perusteella tutkittiin jyrsijöiden kipumalleissa kobratoksiinin (CTX), pitkäketjuisen postsynaptisen alfa-neurotoksiinin, antinokseptistä vaikutusta ja mekanismeja.', 'CTX annettiin vatsansisäisesti (30, 45, 68 mikrog/kg), aivokammion sisäisesti (4,5 mikrog/kg) tai mikroruiskutettiin periaqueductal greyyn (PAG; 4,5 mikrog/kg). Antinociceptivinen vaikutus testattiin kuumalevy- ja etikkahappokouristelutesteillä hiirillä ja rotilla. Kolinergisen järjestelmän ja opioidijärjestelmän osuutta CTX:n aiheuttamassa analgesiassa tutkittiin antamalla eläimille esikäsittelynä atropiinia (0,5 mg/kg, im tai 10 mg/kg, ip) tai naloksonia (1 ja 5 mg/kg, ip). CTX:n vaikutus motoriseen aktiivisuuteen testattiin Animex-testillä.", "CTX:llä oli annoksesta riippuvainen analgeettinen vaikutus hiirillä, mikä määritettiin sekä kuumalevy- että etikkahappokouristelutesteillä. Analgesian huippuvaikutus havaittiin 3 tunnin kuluttua annostelusta. Hiiren etikkahappokouristuskokeessa CTX:n antaminen aivokammioon 4,5 mikrog/kg (1/12 systeemisestä annoksesta) tuotti huomattavia analgeettisia vaikutuksia. CTX:n mikroinjektio (4,5 mikrog/kg) PAG:n alueelle ei saanut aikaan analgeettista vaikutusta rotilla kuumalevykokeessa. Atropiini 0,5 mg/kg (im) ja naloksoni 1 ja 5 mg/kg (ip) eivät molemmat estäneet CTX:n analgeettisia vaikutuksia, mutta atropiini 10 mg/kg (ip) antagonisoi CTX:n välittämää analgesiaa hiiren etikkahappokouristuskokeessa. Asetyylisalisyylihappo (300 mg/kg) ei tehostanut CTX:n analgeettisia vaikutuksia. Suurimmalla tehokkaalla annoksella 68 mikrog/kg neurotoksiini ei muuttanut hiirten spontaania liikkuvuutta.

**Tulos**

Aiheuttaako kobran myrkystä peräisin oleva pitkävaikutteinen alfa-neurotoksiini voimakasta opioidista riippumatonta analgesiaa?

**Esimerkki 9.5413**

P2X1-reseptoreilla on tärkeä rooli verihiutaleiden toiminnassa, sillä ne voivat aiheuttaa muodonmuutoksia, rakeiden keskittämistä ja osallistua myös trombin muodostumiseen. Koska verihiutaleilla ei ole tumia, P2X1-reseptorin ilmentymistaso riippuu transkriptiosäätelystä megakaryosyyteissä, verihiutaleiden esiastesolussa. Koska megakaryosyyttien P2X1-ekspressiota säätelevistä molekyylimekanismeista ei tiedetä mitään, tässä tutkimuksessa pyrittiin tunnistamaan ja karakterisoimaan toiminnallisesti P2X1-ydinpromoottori, jota käytetään ihmisen megakaryoblastisolulinjassa MEG-01.", "P2X1-ekspression transkriptionaaliseen säätelyyn osallistuvien cis-toimivien elementtien tunnistamiseksi testattiin 4,7 kb:n suuruisen P2X1:n ylävirtaan olevan sekvenssin kykyä ohjata luciferaasireportterigeenin ilmentymistä. Proliferoivissa MEG-01-soluissa havaittiin alhainen promoottorin aktiivisuus. Tämä aktiivisuus kasvoi 20-kertaiseksi forboli-12-myristaatti-13-asetaatin (PMA) aiheuttaman erilaistumisen jälkeen. Transkription aloituskohta havaittiin alukkeen pidennyksellä 365 bp aloituskodonista ylävirtaan. Reportterikonstruktioiden poistoanalyysi osoitti, että ydinpromoottori sijaitsee alueella -68-149 bp, joka sisälsi kaksi Sp1-kohdetta (Sp1a ja Sp1b) ja NF-1-kohdan. Sp1b:n tai NF-1:n sitoutumiskohtien yksittäiset mutaatiot vähensivät voimakkaasti promoottorin aktiivisuutta, kun taas Sp1a:n, Sp1b:n ja NF-1:n kolmoismutaatio poisti promoottorin aktiivisuuden kokonaan sekä käsittelemättömissä että PMA:lla käsitellyissä soluissa. Sp1/3- ja NF-1-proteiinien osoitettiin sitoutuvan omiin kohtiinsa EMSA:n avulla, ja Sp1/3:n, NF-1:n ja TFIIB:n vuorovaikutus MEG-01-solujen endogeenisen P2X1-ytimen promoottorin kanssa osoitettiin kromatiini-immunoprecipitaatiolla. Ihmisen, simpanssin, rotan, hiiren ja koiran P2X1-geenien kohdistaminen toisiinsa osoitti, että Sp1a:n, Sp1b:n ja NF-1:n konsensussidontapaikat ovat vastaavissa paikoissa, mikä osoittaa näiden toiminnallisesti tärkeiden paikkojen säilymisen evoluutiossa.

**Tulos**

Välittävätkö sp1/3 ja NF-1 ihmisen P2X1-geenin perustranskriptiota megakaryoblastisissa MEG-01-soluissa?

**Esimerkki 9.5414**

Tupakoinnin tiedetään aiheuttavan kroonisia tulehduksellisia muutoksia keuhkoputkissa ja edistävän hengitysteiden hyperreaktiivisuutta, kuten keuhkoastmassa. Tupakoinnin vaikutuksen tutkimiseksi rottien hengitysteiden endoteliinijärjestelmään keuhkoputkisegmentit altistettiin tupakansavusta peräisin oleville DMSO-liukoisille tupakointihiukkasille (DSP), nikotiinille ja DMSO:lle.", "Eristettyjä rottien keuhkoputkisegmenttejä viljeltiin 24 tuntia DSP:n, nikotiinin tai pelkän DMSO:n läsnäollessa tai puuttuessa. Supistumisvasteet sarafotoksiini 6c:lle (ETB-reseptorien selektiivinen agonisti) ja endoteliini-1:lle (ETA- ja ETB-reseptorien agonisti) tutkittiin herkällä myografilla. Ennen ET-1:n käyttöönottoa ETB-reseptorit desensitoitiin S6c:llä. Havaitun jäljellä olevan supistuvuuden katsottiin johtuvan ETA-reseptorien selektiivisestä aktivoitumisesta. ETA- ja ETB-reseptorien mRNA-ekspressio analysoitiin reaaliaikaisella kvantitatiivisella PCR:llä. ETA- ja ETB-reseptorien sijaintia ja pitoisuutta tutkittiin immunohistokemian ja konfokaalimikroskopian avulla sen jälkeen, kun niitä oli yön yli inkuboitu selektiivisillä vasta-aineilla.", "Kun keuhkoputkien segmenttejä oli viljelty yhdessä DSP:n kanssa 24 tuntia, ne osoittivat lisääntynyttä supistuvuutta, jota ETA- ja ETB-reseptorit välittivät, kun taas niiden viljeleminen yhdessä nikotiinin kanssa ei vaikuttanut niiden supistuvuuteen. Niiden supistuvuuden lisääntyminen tyrehtyi translaation estäjänä toimivan sykloheksimidihoidon avulla. ETA- ja ETB-reseptorien mRNA:n ilmentymisessä ei tapahtunut merkittävää muutosta DMSO-altistuksella tai pelkällä nikotiinialtistuksella, vaikka immunohistokemia osoitti sileän lihaksen ETA- ja ETB-reseptorien selvän lisääntymisen inkuboinnin jälkeen DSP:n läsnä ollessa. Kokonaisuutena tämä nähdään translaatiomekanismin läsnäolona.

**Tulos**

Lisäävätkö tupakkahiukkaset endoteliini A- ja endoteliini B-reseptorin välittämiä supistuksia tehostamalla translaatiota rotan keuhkoputkissa?

**Esimerkki 9.5415**

Typpipitoiset bisfosfonaatit (N-BP) on suunniteltu estämään osteoklastien välittämää luun resorptiota. Nyt kuitenkin hyväksytään, että osa niiden kasvainvastaista vaikutusta liittyy mevalonaattiradan häirintään.", "Tutkimme tsoledronihapon (ZOL) vaikutuksia solujen proliferaatioon ja proteiinien isoprenylaatioon kahdessa kasvainsolulinjassa (LnCAP, PC-3) ja yhdessä normaalissa vakiintuneessa (PNT1-A) eturauhassolulinjassa. Arvioidaksemme, heikentääkö ZOL:n aiheuttama geranyyli-geranyyliloitumisen esto RhoA GTPaasin biologista aktiivisuutta, tutkimme LPA:n aiheuttamaa stressisäikeiden muodostumista. ZOL:n estävä vaikutus geranyyli-geranyylitransferaasi I:een tarkistettiin biokemiallisesti. ZOL:n aktiivisuus kolesterolin biosynteesiin määritettiin mittaamalla 14C-mevalonaatin sisällyttäminen kolesteroliin.", "ZOL aiheutti annosriippuvaisen proliferaation eston kaikissa kolmessa solulinjassa, vaikka se vaikutti tehokkaammalta muuntumattomassa PNT1A:ssa. Solulinjasta riippumatta 20 mikrometrin ZOL:n aiheuttama inhibitio kumoutui geranyyli-geraniolilla (GGOH) mutta ei farnesolilla eikä mevalonaatilla. Kun soluja oli käsitelty 48 tuntia 20 mikroM ZOL:lla, Rap1A:n geranyyli-geranylaatio hävisi, kun taas HDJ-2:n farnesylaatio ei vaikuttanut. Rap1A:n geranyyli-geranylaation estäminen ZOL:lla pelastui GGOH:lla eikä FOH:lla. Itse asiassa, kuten havaittiin geranyyli-geranyylitransferaasin estäjällä hoidettaessa, PNT1-A-solujen käsittely 20 mikroM ZOL:lla esti LPA:n aiheuttaman stressisäikeiden muodostumisen. Tarkistimme, että in vitro ZOL ei estänyt geranyyli-geranyylitransferaasi I:tä. ZOL esti voimakkaasti kolesterolin biosynteesiä 24 tuntiin asti, mutta 48 tunnissa 90 % tästä biosynteesistä oli pelastunut.

**Tulos**

Vaikuttaako tsoledronihappohoito proteiinien geranyyli-geranylaatio biologisiin vaikutuksiin eturauhassoluissa?

**Esimerkki 9.5416**

Lymfosyyttimuutokset on yhdistetty keuhkoahtaumatautipotilaiden akuuttien hengitystieinfektioiden lisääntyneeseen esiintyvyyteen. AM3 on suun kautta otettava immunomodulaattori, joka normalisoi COPD-potilaiden perifeerisen veren luonnollisten tappaja- ja fagosytoivien solujen virheellisiä toimintoja ja parantaa heidän terveyteen liittyvää elämänlaatuaan.", "Tavoitteena oli luonnehtia COPD-potilaiden T-solujen oletettuja systeemisiä poikkeavuuksia ja tutkia, voiko AM3 palauttaa tällaiset poikkeavuudet.", "Tutkimus oli satunnaistettu, prospektiivinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus COPD-potilaiden kohortissa. Tuloksia verrattiin myös tupakoimattomien ja entisten tupakoitsijoiden terveiden kontrollihenkilöiden tuloksiin.", "Neljän sairaalan poliklinikat.", "Seitsemänkymmentä COPD-potilasta satunnaistettiin saamaan joko AM3:a tai lumelääkettä suun kautta 90 peräkkäisen päivän ajan. Kontrollihenkilöinä käytettiin 36 tervettä tupakoimatonta ja 36 tervettä entistä tupakoitsijaa.", "Perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMC) proliferaatio ja interleukiini (IL)-2-, IL-4-, IL-12p40-, tuumorinekroositekijä-alfa- ja interferoni (IFN)-gamma-proteiinien tuotanto vasteena T-solujen polyklonaalisille mitogeeneille arvioitiin lähtötilanteessa ja hoidon lopussa.", "Proliferatiivinen vaste väheni merkitsevästi keuhkoahtaumatautia sairastavilla potilailla.". IFN-gamma-proteiinin vähentynyt tuotanto oli ainoa puute sytokiinimittausten profiileissa, ja sitä havaittiin valikoivasti COPD-potilailla, mutta ei tupakoimattomilla ja ex-tupakoitsijoilla terveillä kontrollihenkilöillä. Hoito AM3:lla palautti merkittävästi PBMC:n proliferatiivisen vasteen polyklonaalisille mitogeeneille ja edisti merkittävästi stimuloitua IFN-gamma-tuotantoa näillä potilailla. Näiden proliferatiivisten vasteiden normalisoituminen ei liittynyt merkittäviin muutoksiin perifeerisen veren monosyyttien, CD3+, CD4+, CD8+ solujen tai minkään tärkeän naivien/muistissa olevien/aktivoitujen T-solujen alaryhmän määrässä. Lisääntynyt IFN-gammatuotanto AM3-tutkimushaarassa liittyi CD8+ T-soluja kohti tuotettujen IFN-gammamolekyylien keskimääräisen määrän kasvuun.

**Tulos**

Palauttaako AM3-hoito COPD-potilaiden viallisen T-solujen toiminnan?

**Esimerkki 9.5417**

Tässä tutkimuksessa laajennetaan aiemmin raportoituja havaintojamme siitä, että erilaiset immunologiset tekijät ovat yhteydessä histologisesti todistettuun uusiutuvaan C-hepatiittiin. Tutkimuksessa tutkittiin kahta erityiskysymystä, jotka olivat MHC-alleelien ja luovuttajan ja vastaanottajan yhteensopimattomuuden yhteyksien vahvistaminen uusiutuvan C-hepatiitin esiintymiseen riippumattomassa kohortissa hiljattain elinsiirron saaneita potilaita ja sellaisten immunologisten ja muiden kuin immunologisten muuttujien etsiminen, jotka vaikuttavat uusiutuvan taudin vakavuuteen.', 'Tutkittiin kahta erillistä peräkkäisten potilaiden kohorttia: 120 potilaan look-back-kohortti (LC) ja 190 potilaan kohortti taudin etenemisen tutkimista varten (CSDP). Protokollan maksabiopsiat otettiin vähintään 1, 3, 5, 7 ja 10 vuotta maksansiirron (LT) jälkeen.", "DRB1-lokuksen suhteen täysin epäsuhtainen luovuttaja/vastaanottajapari liittyi sekä histologisen hepatiitin uusiutumiseen LC-joukossa (59 % vs. 23 %, P = .0002) että sen etenemiseen yli vaiheen 3 CSPD-joukossa (71,4 % vs. 39,3 %, P = .0003). Merkitykselliset immunologiset ja ei-immunologiset muuttujat sisällytettiin monimuuttujaiseen Coxin suhteelliseen malliin, ja kolme muuttujaa, nimittäin luovuttajan ikä, täydellinen HLA-DRB1 luovuttajan ja vastaanottajan välinen epäsuhta ja HLA B14, osoittautuivat itsenäisiksi riskitekijöiksi vaikean fibroosin kehittymiselle.

**Tulos**

Vaikuttaako HLA-DRB1 luovuttajan ja vastaanottajan epäsuhta hepatiitti C -taudin uusiutumiseen maksansiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.5418**

Tutkimme pään kallistamisen vaikutusta stabilometriaan, joka muistuttaa istuma-asennossa tapahtuvaa asentonystagmusta.", "Koehenkilöinä oli 35 tervettä henkilöä ja 11 potilasta, joilla oli yksipuolinen vestibulaarihäiriö. Vertailimme pystyasennossa mitattuja parametreja ja parametreja, joissa pää oli kallistettu vasemmalle tai oikealle. Käytimme tilastolliseen analyysiin Wilcoxonin allekirjoitettua rivitestiä.", "Terveiden aikuisten ryhmässä Envelopedin alue vasemmanpuoleisella pään kallistuksella ja oikeanpuoleisella pään kallistuksella kasvoi merkittävästi verrattuna pystyasennossa olevaan (P=0,0111). Parametrit, jotka pienenivät merkittävästi, olivat Locuksen pituus pinta-alayksikköä kohti (P=0,0007). Painopiste Y-akselilla siirtyi merkittävästi taaksepäin (P<0,0001). Yksipuolista vestibulaarihäiriötä sairastavien ryhmässä ei ollut parametreja, joissa olisi ollut merkittävää eroa

**Tulos**

Verrataanko stabilometriaa pään kallistuksen kanssa ja ilman sitä rullaustasossa?

**Esimerkki 9.5419**

Tutkitaan poikkileikkaustutkimuksessa reisiluun väännön (FT) ja lonkan passiivisen ulkokierron (PER) vaikutusta kääntyvyyteen (TO). Aloitusikä, klassisen baletin harjoitteluvuodet sekä nykyinen ja aiempi tanssiharjoittelun intensiteetti arvioitiin niiden vaikutuksen määrittämiseksi FT:hen, PER:hen ja TO:han esiammattilaisilla naistanssijoilla.", "Kuusikymmentäneljä tanssijaa (keski-ikä (SD) 18,16 (1,80) vuotta) rekrytoitiin neljästä eri tanssiharjoitteluohjelmasta. He täyttivät tanssihistoriaa koskevan kyselylomakkeen. FT mitattiin kliinisellä menetelmällä. PER mitattiin koehenkilöiden ollessa makuuasennossa ja TO mitattiin koehenkilöiden seistessä.", "Keskimääräinen TO oli 136 astetta, keskimääräinen yksipuolinen PER oli 49,4 astetta ja keskimääräinen FT oli 18,4 astetta. Yhdistetyn PER:n (PERC) ja TO:n välillä havaittiin positiivinen korrelaatio (r = 0,443, p < 0,001). Yhdistetyn FT:n (FTC) ja PERC:n välillä havaittiin negatiivinen yhteys (r = -0,402, p = 0,001). Aloitusiän tai klassisen balettiharjoittelun vuosien ja FTC:n, PERC:n tai TO:n välillä ei havaittu yhteyttä. Tanssijoilla, jotka harjoittelivat kuusi tuntia viikossa tai enemmän 11-14 vuoden iässä, oli vähemmän FT:tä kuin niillä, jotka harjoittelivat vähemmän (keskimääräinen ero 6 astetta, 95 %:n luottamusväli 1,4-10,3). Nykyisin pidempään harjoittelevilla oppilailla oli korkeampi TO (p < 0,001), mutta vertailukelpoiset PERC ja FTC.

**Tulos**

Onko tanssiharjoittelun intensiteetti 11-14-vuotiaana yhteydessä reisiluun vääntymiseen klassisen baletin tanssijoilla?

**Esimerkki 9.5420**

Hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) on yksi yleisimmistä syöpään liittyvistä kuolemansyistä maailmanlaajuisesti. Erittäin huonon 5 vuoden elossaolon vuoksi uudet hoitomenetelmät ovat pakollisia. Useimmat HCC:t ilmentävät insuliinin kaltaisia kasvutekijöitä ja niiden reseptoreita (IGF-R). Koska IGF-1R:n välityksellä tapahtuva signalointi edistää eloonjäämistä, onkogeenistä transformaatiota sekä kasvaimen kasvua ja leviämistä, se on mahdollinen kohde HCC:n innovatiivisille hoitostrategioille. Tässä tutkimuksessa tutkittiin IGF-1R-signaloinnin estämisen antineoplastisia vaikutuksia HCC-soluissa uudella IGF-1R-tyrosiinikinaasin estäjällä NVP-AEW541.", "NVP-AEW541 aiheutti aika- ja annosriippuvaisen kasvun eston ihmisen hepatoblastooma- ja hepatosellulaarisen karsinooman solulinjoissa SK-Hep-1, Hep-3B, Hep-G2 ja Huh-7.". LDH-päästön mittaaminen osoitti, että NVP-AEW541:n antineoplastinen vaikutus ei johtunut sytotoksisuudesta. Sen sijaan NVP-AEW541 indusoi apoptoosia, mikä näkyy sekä kaspaasi-3- ja -8-aktivaationa että apoptoosispesifisinä morfologisina ja mitokondriomuutoksina. Lisäksi ydinkudoksen hajoamista seurattiin DNA-ladderingin avulla. NVP-AEW541-käsittely tukahdutti antiapoptoottisten proteiinien Bcl-2:n ja surviviinin ilmentymistä, kun taas proapoptoottisen proteiinin BAX:n ilmentymistä stimuloitiin annosriippuvaisesti. Lisäksi NVP-AEW541 pysäytti solusyklin G1/S-tarkistuspisteessä. Kun NVP-AEW541 yhdistettiin sytotoksiseen kemoterapiaan tai spesifiseen epidermisen kasvutekijän reseptorin vasta-aineeseen, havaittiin additiivisia antiproliferatiivisia vaikutuksia.

**Tulos**

Onko IGF-1-reseptorin tyrosiinikinaasin salpaamisella antineoplastisia vaikutuksia hepatosellulaarisissa karsinoomasoluissa?

**Esimerkki 9.5421**

Testasimme hypoteesia, jonka mukaan syklisen GMP:n negatiivisia toiminnallisia vaikutuksia heikentäisi syklinen AMP ja tämä vuorovaikutus vähenisi tahdistimen aiheuttamassa hypertrofisten sydänten vajaatoiminnassa.", "8-Bromo-cGMP (2 mikrog/kg/min) infusoitiin sepelvaltimoon kahdeksalle kontrolli-, kahdeksalle kammiohypertrofia- (HYP) ja kahdeksalle hypertrofinen vajaatoiminta (HYP-FAIL) -koiralle. Sitten infusoitiin isoproterenolia (0,1 mikrog/kg/min) ja sen jälkeen 8 Br-cGMP:tä. Mitattiin alueellinen sydänlihaksen työ (voima\*lyheneminen/min) ja O(2)-kulutus (VO(2)) (sepelvaltimoiden verenkierto\*O(2)-uuttuminen). Syklisen GMP:n pitoisuudet määritettiin radioimmunomäärityksellä.", "8-Br-cGMP vähensi merkitsevästi alueellista työtä 3812 +/- 839 g\*mm/min 17 %:lla ja VO(2) 29 %:lla kontrollissa, mutta ei HYP:ssä (1073 +/- 182 -10 %, VO(2) -16 %) tai HYP-FAIL:ssä (495 +/- 145 -9 %, VO(2) -0 %). Isoproterenoli lisäsi työtä 43 % ja VO(2) 48 % kontrolleissa ja HYP:ssä (työ 54 %, VO(2) 39 %), mutta ei HYP-FAIL:ssa (työ -28 %, VO(2) -5 %). Tämän jälkeen 8-Br-cGMP:llä ei ollut vaikutusta työhön tai VO(2):iin kontrolleissa (-2 %, -13 %), HYP:ssä (-12 %, -30 %) tai HYP-FAIL:ssa (+13 %, +14 %). Isoproterenoli nosti syklisen AMP:n tasoja kontrollissa (381 +/- 115 vs. 553 +/- 119 pmol/g) ja HYP:ssä (313 +/- 55 vs. 486 +/- 227), mutta ei HYP-FAIL:ssa (300 +/- 60 vs. 284 +/- 126). Isoproterenolin jälkeen 8-Br-cGMP nosti syklistä AMP:tä edelleen kontrollissa (687 +/- 122), mutta ei HYP:ssä tai HYP-FAIL:ssa.

**Tulos**

Vähentääkö sydämen vajaatoiminta sekä syklisen GMP:n että syklisen AMP:n vaikutuksia ja vuorovaikutusta?

**Esimerkki 9.5422**

Klaritromysiinin käyttäminen immunomodulatiivisena hoitona kokeellisessa infektiossa, jonka aiheuttaa paaniresistentti Klebsiella pneumoniae.", "80 kaniinille aiheutettiin akuutti pyelonefriitti sen jälkeen, kun koe-isolaatti oli inokuloitu munuaisaltaaseen. Kaniinit jaettiin kahdeksaan ryhmään, ja kussakin ryhmässä oli 10 eläintä. Ryhmissä A-D hoito annettiin samanaikaisesti bakteerihaasteen kanssa seuraavasti: A, kontrollit; B, laskimonsisäinen klaritromysiini; C, amikasiini; ja D, molemmat aineet. Ryhmissä E-H hoito annettiin 24 tuntia bakteerihaasteen jälkeen seuraavasti: E, kontrollit; F, laskimonsisäinen klaritromysiini; G, amikasiini; ja H, molemmat aineet. Verestä otettiin näytteet tuumorinekroositekijä-alfa (TNF-alfa) ja malondialdehydin (MDA) arvioimiseksi; monosyytit eristettiin kaspaasi-3:n solunsisäisen aktiivisuuden ja ex vivo TNF-alfa-erityksen määrittämiseksi. Neljä päivää bakteerihaasteen jälkeen eläimet teurastettiin kvantitatiivisia viljelyjä ja elinten koepaloja varten.", "Seerumin TNF-alfa oli 48 tunnin kohdalla pienempi ryhmissä B, C ja D verrattuna ryhmään A. Monosyyttien kaspaasi-3-aktiivisuus oli pienempi 48 tunnin kohdalla ryhmässä D verrattuna ryhmään A.", "Seerumin TNF-alfa oli 48 tunnin kohdalla pienempi ryhmissä B, C ja D verrattuna ryhmään A.". Maksan ja pernan bakteerikuormitus väheni ryhmässä D verrattuna ryhmään A. Ryhmän B pernan tulehdussolujen määrä oli pienempi verrattuna ryhmään A; ryhmän D munuaisten ja suoliliepeen imusolmukkeiden solujen määrä oli pienempi kuin ryhmän A solujen määrä. Ryhmän H seerumin MDA oli pienempi kuin ryhmän E ja ryhmän F seerumin TNF-alfa oli pienempi kuin ryhmän E. Ryhmän F monosyyttien supernatanttien TNF-alfa ja monosyyttien kaspaasi-3-aktiivisuus olivat pienempiä kuin ryhmän E. Bakteerikudoskuormitukset eivät eronneet ryhmien E, F, G ja H välillä. Ryhmien F ja H maksan tulehdussolujen määrät olivat pienempiä kuin ryhmässä E ja ryhmien F, G ja H munuaisten solujen määrät olivat pienempiä kuin ryhmän E.

**Tulos**

Onko klaritromysiini tehokas immunomodulaattori kokeellisessa pyelonefriitissä, jonka on aiheuttanut pan-resistentti Klebsiella pneumoniae?

**Esimerkki 9.5423**

Terapeuttinen ultraääni on tehokas syvälämmitysmenetelmä, jota käytetään yleensä yksinään tai hoitoalueen jäähdyttämisen tai lämmittämisen jälkeen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia kudoksen lämpötilan nousua ihmisen triceps surae -lihasryhmässä sen jälkeen, kun ultraääni oli käytetty ja sitä ennen lämmitetty silikaattigeelillä kuumapakkauksen avulla.", "Tämä tutkimus suunniteltiin 2 x 2 x 3 faktoriaalisena, jossa on toistetut mittaukset kahdella tekijällä (syvyys ja aika). Riippumattomia muuttujia olivat pakkauksen lämpötila (kuuma ja huoneenlämpö), mittaussyvyys (1 cm ja 3 cm) ja aika (alussa, pakkauksen levittämisen jälkeen ja ultraäänen jälkeen). Riippuva muuttuja oli kudoksen lämpötila. Koehenkilöt jaettiin yhteen kahdesta hoitoryhmästä: ultraääni, jota edelsi 15 minuutin kuumapakkaushoito, tai ultraääni, jota edelsi 15 minuutin silikaattigeelipakkaus huoneenlämmössä. Mittaukset suoritettiin, kun koehenkilöitä hoidettiin yliopiston harjoitushuoneessa.", "Kaksikymmentäyksi loukkaantumatonta vapaaehtoista mies- ja naisopiskelijaa jaettiin satunnaisesti jompaankumpaan pakkausryhmään.", "Kuumapakkaukset säilytettiin 75 asteisessa vedessä. 1 MHz:n ultraäänihoitoa annettiin 10 minuutin ajan intensiteetillä 1,5 W/cm(2). Kudoksen lämpötila mitattiin 30 sekunnin välein käyttäen 23-ulotteisia hypodermisiä mikrosondeja, jotka oli liitetty teletermometriin ja työnnetty 1 ja 3 cm pinnan alapuolelle nukutetun triceps surae -lihaksen pintaan.", "Kummassakin kudossyvyydessä kudoksen lämpötila nousi 0,8 C:n verran enemmän kuumilla pakkauksilla ja ultraäänellä. 1 cm:n kohdalla ultraääni nosti lämpötilaa 3,5 astetta C sen jälkeen, kun lämpötila oli noussut 0,5 astetta C huoneenlämpöpakkauksen käytön aikana, mutta vain 0,6 astetta C sen jälkeen, kun lämpötila oli noussut 3,8 astetta C kuumapakkauksen käytön aikana. Kolmen senttimetrin kohdalla ultraääni nosti lämpötilaa 3,85 C sen jälkeen, kun lämpötila oli laskenut hieman (-0,26 C) huoneenlämpötilan ja pakkauksen käytön aikana, ja 3,68 C sen jälkeen, kun lämpötila oli noussut 0,74 C kuumapakkauksen käytön aikana.

**Tulos**

Onko hot-pack- ja 1-MHz-ultraäänihoidoilla lisävaikutus lihasten lämpötilan nousuun?

**Esimerkki 9.5424**

Tarkkailla rekombinanttisen ihmisen epiteelin kasvutekijän (rhEGF) vaikutusta kohdunkaulan eroosion paranemisen edistämisessä.", "Neljäkymmentäkahdeksan kohdunkaulan eroosiopotilasta hoidettiin rhEGF:llä ja 30 potilasta 500 kHz:n korkeataajuisella sähkömagneettisella aallolla, ja hoitomuotojen vaikutuksia verrattiin kohdunkaulan haavan paranemisen, paranemisajan, emättimen eritteen ja verenvuodon määrän ja kestoajan suhteen.', 'Verrattuna radiotaajuushoitoon haavan paraneminen kesti huomattavasti lyhyemmän ajan rhEGF-hoidolla, mikä johti myös pienempään emätinvuotoon, joka kesti lyhyemmän aikaa aiheuttamatta emätinvuotoa.

**Tulos**

Nopeuttaako [ Rekombinantti ihmisen epiteelin kasvutekijä kohdunkaulan eroosion paranemista ]?

**Esimerkki 9.5425**

Atooppinen ihottuma (AD) on ahdistava sairaus, johon liittyy kutinaa ja unihäiriöitä. Jäykkäkouristuksesta johtuva raapiminen on tärkeä mekanismi AD:n pahenemisessa, mutta sitä on vaikea dokumentoida kotiympäristössä.", "Arvioida, korreloivatko yölliset ranteen aktiviteetit, jotka on määritelty keskimääräiseksi kiihtyvyydeksi varhaisina unen tunteina, SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) -indeksin komponenttien ja erilaisten AD:hen liittyvien kemokiinimarkkereiden kanssa.", "Alle 18-vuotiaat AD-potilaat rekrytoitiin ja ekseeman vaikeusaste arvioitiin SCORAD-indeksin avulla. Näiltä potilailta mitattiin plasman AD:hen liittyvien kemokiinien [ihon T-soluja houkutteleva sytokiini (CTACK); makrofageista peräisin oleva kemokiini (MDC); kateenkorvan ja aktivaation säätelemä kemokiini (TARC)], interleukiini (IL)-18:n, seerumin kokonais-IgE:n ja eosinofiilien pitoisuudet. Kontrolliksi otettiin terveitä lapsia, joilla ei ollut tulehduksellisia ja kutinaa aiheuttavia ihosairauksia, sekä vapaaehtoisten henkilökunnan terveitä lapsia. Kaikkia lapsia ohjeistettiin pitämään DigiTrac-monitoria hallitsevassa ranteessaan ennen nukkumaanmenoa. Monitori ohjelmoitiin tallentamaan raajojen liikkeet kello 22.00 ja 08.00 välisenä aikana seuraavana aamuna.", "Mukaan otettiin 24 kiinalaista lasta, joilla oli Alzheimerin tauti (keski-ikä +/- SD 12,6 +/- 3,7 vuotta), ja 15 normaalia lasta (keski-ikä +/- SD 11,9 +/- 3,4 vuotta). SCORAD-arvon mediaani (interkvartiiliväli) oli 54,8 (32,8-70,2). Potilaiden CTACK-, MDC-, TARC- ja IL-18-pitoisuudet plasmassa pg ml(-1) olivat 105 (92-172), 1648 (973-4214), 258 (100-850) ja 415 (304-539). Kontrolliryhmiin verrattuna suurin osa ranteen aktiviteeteista tapahtui 1 ja 3 Hz:n välisillä taajuuksilla. Nämä aktiviteetit olivat johdonmukaisimpia ensimmäisten 3 tunnin aikana nukkumisesta, ja ne korreloivat merkittävästi taudin vakavuuden, laajuuden, voimakkuuden ja AD:hen liittyvien kemokiinimerkkiaineiden CTACK, MDC ja TARC kanssa. Ranneaktiivisuuden ja subjektiivisen oireen eli kutinan tai unen menetyksen välillä ei kuitenkaan ollut merkittävää korrelaatiota.

**Tulos**

Ovatko yölliset ranteen liikkeet yhteydessä objektiivisiin kliinisiin pistemääriin ja plasman kemokiinipitoisuuksiin atooppista ihottumaa sairastavilla lapsilla?

**Esimerkki 9.5426**

Tyypin 2 auttaja-T-solujen (Th2) vallitsevuus keuhkorakkuloiden ja perifeerisen veren tilassa on yleisesti hyväksytty keuhkoastman piirre. Perifeerisen veren Th2-solujen ja astman vaikeusasteen välistä yhteyttä ei ole kuitenkaan tutkittu perusteellisesti.", "Koska Th1-solut ilmentävät pääasiassa kemokiinireseptoria CXCR3 ja Th2-solut CCR4:ää, arvioimme perifeerisen veren CXCR3+- ja CCR4+-lymfosyyttien jakaumaa virtaussytometrialla 186 astmapotilaalla ja 75 normaalilla koehenkilöllä.", "CXCR3+/CD45RO+-solujen osuus CD4+ T-soluista kasvoi astman vaikeusasteen lisääntyessä. CCR4+/CD45RO+-solujen osuus CD4+ T-soluissa oli koholla lievää tai vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla verrattuna kontrolliryhmiin. CCR4+/CD45RO+-solujen määrässä ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa lievän ja vaikean astmapotilaan välillä. Potilaan iän ja CXCR3+ tai CCR4+ T-solujen lukumäärän välillä ei ollut yhteyttä. CCR4+-solujen osuus CD45RO+/CD4+ T-soluista korreloi seerumin kokonais-IgE-tasojen kanssa (r = 0,630, P < 0,0001).

**Tulos**

Liittyykö astman vaikeusaste veren CXCR3+ ja CCR4+ T-solujen lisääntymiseen?

**Esimerkki 9.5427**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata dentiinijauheen vaikutusta bioaktiivisen lasin S53P4 (BAG) antimikrobiseen tehoon.", "BAG:tä suspendoitiin (esi-inkuboitiin) suolaliuoksessa 37 °C:n lämpötilassa eri ajanjaksojen ajan ihmisen dentiinijauheen, hydroksylapatiitin tai kalkinpoistetun dentiinin kanssa tai ilman. Tämän jälkeen Enterococcus faecalis ATCC 29212 -soluja lisättiin näihin suspensioihin ja bakteerien palautuminen mitattiin hellävaraisen sonikoinnin kanssa ja ilman sitä. Lisäksi arvioitiin bakteerien selviytymistä testi- ja kontrollisuspensioissa ajan kuluessa. Suspensioiden supernatantit analysoitiin alkuainepitoisuuksien osalta atomiabsorptiospektrofotometriaa käyttäen. pH:n, piidioksidin ja osmolaarisuuden vaikutuksia E faecalis -bakteerin elinkelpoisuuteen arvioitiin käyttämällä erityisesti valmistettuja liuoksia.", "BAG, jota esi-inkuboitiin dentiinijauheen kanssa, aiheutti elinkelpoisuuden merkittävän (P < 0,05) laskun verrattuna puhtaisiin BAG-suspensioihin. Tämä ei perustunut bakteerien tarttumiseen kiinteisiin partikkeleihin tai solujen agglutinaatioon, koska sonikointi ei lisännyt bakteerien saantoa. Hydroksylapatiitti ja kalkinpoistoaine eivät lisänneet BAG:n tappotehoa. BAG:n ja dentiinijauheen additiivinen vaikutus oli annosriippuvainen, se ilmeni vain kiinteän aineen ollessa suspensiossa ja lisääntyi suspensioajan myötä. BAG + dentiinijauheessa mitattiin lasikomponenttien, erityisesti piin, liukenemisen lisääntymistä verrattuna puhtaaseen BAG-suspensioon tai hydroksylapatiittia tai kalkinpoistoaineita sisältäviin vastaaviin suspensioihin. Korkea osmolaarisuus ei sinänsä vaikuttanut E faecalis -bakteerin elinkelpoisuuteen, mutta korkea pH ja piidioksidipitoisuus vaikuttivat.

**Tulos**

Parantaako dentiini bioaktiivisen lasin S53P4 tehoa Enterococcus faecalis -kantaan?

**Esimerkki 9.5428**

Selvittää, miten nopean entsyymi-immunosorbenttimäärityksen (ELISA) D-dimeerin käyttöönotto vaikutti keuhkoembolian vuoksi arvioitujen päivystyspoliklinikkapotilaiden prosenttiosuuteen, siihen liittyvien laboratoriokokeiden käyttöön, keuhkojen ja verisuonten kuvantamiseen ja keuhkoembolian diagnoosiin.", "Potilaat, jotka arvioitiin keuhkoembolian vuoksi kolmen 120 päivän jakson aikana, rekisteröitiin: välittömästi ennen (jakso 1), välittömästi sen jälkeen (jakso 2) ja vuosi sen jälkeen, kun sairaalassa otettiin käyttöön nopea ELISA D-dimeeri -määritys. Määritettiin niiden päivystyspotilaiden esiintymistiheys, jotka arvioitiin keuhkoahtaumataudin varalta millä tahansa testillä, D-dimeeritestillä ja keuhkoverisuonten kuvantamisella, sekä keuhkoahtaumataudin diagnoosin esiintymistiheys kullakin ajanjaksolla.", "Keuhkoahtaumataudin varalta arvioitujen potilaiden prosenttiosuus lähes kaksinkertaistui: 1,36 prosentista (328/24 101) ajanjaksolla 1 2,58 prosenttiin (654/25 318) ajanjaksolla 2 ja 2,42 prosenttiin (583/24 093) ajanjaksolla 3.", "Kahdeksan vuotta myöhemmin, kun D-dimeeritesti otettiin käyttöön, potilaiden osuus kasvoi lähes kaksinkertaiseksi. Niiden potilaiden osuus, joille tehtiin D-dimeeritutkimus, kasvoi yli nelinkertaiseksi; 0,39 prosentista (93/24,101) ajanjaksolla 1 1,83 prosenttiin (464/25,318) ajanjaksolla 2 ja 1,77 prosenttiin (427/24,093) ajanjaksolla 3. Niiden potilaiden osuus, joille tehtiin keuhkoverisuonten kuvantaminen, kasvoi 1,02 prosentista (247/24,101) ajanjaksolla 1 1,36 prosenttiin (344/25,318) ajanjaksolla 2 ja 1,39 prosenttiin (334/24,093) ajanjaksolla 3. Niiden potilaiden prosenttiosuudessa, joilla todettiin keuhkoahtaumatauti, ei ollut eroa jaksolla 1 (0,20 % [47/24,101]), jaksolla 2 (0,27 % [69/25,318]) ja jaksolla 3 (0,24 % [58/24,093]).

**Tulos**

Lisääkö erittäin herkkä ELISA D-dimeeri keuhkoembolian testausta mutta ei diagnoosia?

**Esimerkki 9.5429**

Epiteelin limakalvonesteellä on kriittinen rooli keuhkojen suojaamisessa oksidatiiviselta stressiltä, jossa hapettunut tila voi muuttua ikääntymisen, tupakointihistorian ja keuhkoemfyseeman vuoksi.", "Bronchoalveolaarinen huuhtelu (BAL) tehtiin 109 nuorelle ja vanhemmalle koehenkilölle, joilla oli erilainen tupakointihistoria. BAL-nesteestä tutkittiin proteiinikarbonyylien, kokonaisglutationin ja hapettuneen glutationin pitoisuudet.", "Western blot -analyysin avulla BAL-nesteen tärkein karbonyyliproteiini oli kooltaan 68 kDa, mikä vastaa albumiinia. Karbonyyloituneen albumiinin määrä mg:aa kokonaisalbumiinia kohti BAL-nesteessä oli neljä kertaa suurempi vanhemmilla nykyisillä tupakoitsijoilla ja kolme kertaa suurempi vanhemmilla entisillä tupakoitsijoilla kuin iän mukaisilla tupakoimattomilla (p<0,0001, p=0,0003), mutta ei nuorilla tupakoitsijoilla. BAL-nesteen kokonaisglutationipitoisuus oli merkitsevästi lisääntynyt sekä nuorilla (p=0,006) että vanhemmilla nykyisillä tupakoitsijoilla (p=0,0003) verrattuna ikätovereihin tupakoimattomiin. Sitä vastoin hapettuneen glutationin suhde kokonaisglutationiin oli merkitsevästi kohonnut (72 %) vain vanhemmilla tupakoitsijoilla verrattuna muihin ryhmiin. Näissä parametreissa ei ollut merkittävää eroa niiden iäkkäiden tupakoitsijoiden välillä, joilla oli lievä keuhkolaajentuma, ja niiden välillä, joilla ei ollut lievä keuhkolaajentuma.

**Tulos**

Muodostuuko pitkäaikainen tupakointi iän myötä liiallista oksidatiivista stressiä keuhkoputkien huuhtelunesteeseen?

**Esimerkki 9.5430**

Mitotaanin (o,p'-DDD) sivuvaikutukset ovat viitanneet estrogeenisiin vaikutuksiin.", "Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia o,p'-DDD:n mahdollista estrogeenistä vaikutusta SHBG:hen ja kortikosteroidia sitovaan globuliiniin (CBG).", "Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia o,p'-DDD:n mahdollista estrogeenistä vaikutusta SHBG:hen ja kortikosteroidia sitovaan globuliiniin (CBG).", "Käytettiin ihmisen hepatoomasolulinjoja (HepG2), joista puuttui estrogeenireseptori (ER)-alfa, ja Hep89:ää, joka oli stabiilisti transfektoitu ERalfalla.", "Tutkimus suoritettiin akateemisessa tutkimuslaboratoriossa ja lääketieteellisessä keskuksessa.", "Tutkimukseen osallistui 10 miespuolista potilasta, joilla oli uusiutuva lisämunuaiskarsinooma ja jotka saivat mitotaania (4-6.5 g päivässä) yli 6 kuukauden ajan.", "Tärkeimmät tulosmittarit olivat reaaliaikaisella PCR:llä mitatut SHBG/CBG-mRNA-tasot, spesifisillä immunomäärityksillä mitatut elatusaineen SHBG/CBG-pitoisuudet ja transienttiset transfektiokokeet ihmisen SHBG:n proksimaalisella promoottorilla varustetuilla reportteri-konstruktioilla.", "Useimmilla mitotaanilla hoidetuilla potilailla havaittiin seerumin SHBG- ja CBG-pitoisuuksien kohoamista, mikä ylitti normaalin miespuolisen potilaan raja-arvon. HepG2-solulinjassa 17beta-estradioli (E2) tai o,p'-DDD-hoito ei vaikuttanut mRNA:n tai SHBG/CBG-pitoisuuksiin. Sitä vastoin Hep89-solulinjassa E2 lisäsi annosriippuvaisesti SHBG:n (r = 0,44, P < 0,0001) ja CBG:n (r = 0,585, P < 0,0001) pitoisuuksia, jotka erittyvät kasvatusmediaan. o,p'-DDD lisäsi merkitsevästi SHBG:n (150 % vs. kontrolli, P < 0,05) ja CBG:n pitoisuuksia (184 % vs. kontrolli, P < 0,05). kontrolli, P < 0,05) tuotantoa Hep89-soluissa pitoisuudella 2 x 10(-5) m. Transienttiset transfektiokokeet Hep89-soluissa osoittivat, että E2- tai o,p'-DDD-hoito ei lisännyt ihmisen SHBG-geenin minimaalisen proksimaalisen promoottorin transkriptioaktiivisuutta.

**Tulos**

Onko mitotaanilla estrogeenivaikutus sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin ja kortikosteroidia sitovaan globuliiniin ihmisillä?

**Esimerkki 9.5431**

Systeeminen verenpainetauti on yksi aterotromboosin tärkeimmistä riskitekijöistä. Kudostekijää (TF) esiintyy verisuonten adventitiassa ja ateroskleroottisten plakkien rasvaytimessä, ja se ilmentyy spesifisesti monosyyttien tai makrofagien solukalvojen pinnoilla. TF:llä on keskeinen rooli veren hyytymisfysiologiassa, ja se osallistuu pro-inflammatoriseen toimintaan ja ateroskleroottisten plakkien destabilointiin.", "Tässä tutkimuksessa selvitimme, onko TF:n lähetti-rna:n ilmentymisen ja aktiivisuuden välillä yhteyttä veren monosyyteissä, jotka on eristetty hypertensiivisiltä potilailta, joilla on kliinisiä ateroskleroosin merkkejä, komplisoitumattomilta hypertensiivisiltä henkilöiltä ja normotensiivisiltä kontrollihenkilöiltä.', 'Tutkimukseen osallistui 80 henkilöä (41 miestä ja 39 naista, keski-ikä 41 +/- 12 vuotta), joilla oli hoitamaton essentiaalinen hypertensio, ja 41 sukupuolen ja iän suhteen yhteensopivaa kontrollihenkilöä. Potilaat luokiteltiin sen mukaan, oliko heillä normaali (</= 1 mm, 41 potilasta) vai epänormaali (> 1 mm, 39 potilasta) intima-media-paksuus (IMT).", "TF:n mRNA:n ilmentyminen ja aktiivisuus hypertensiivisillä henkilöillä, joilla ei ollut kaulavaltimoiden ateroskleroosia, eivät eronneet kontrollihenkilöistä stimuloimattomissa ja stimuloiduissa monosyyteissä. Epänormaalin IMT:n omaavilla potilailla TF:n mRNA-ekspressio oli suurempi kuin normaalin IMT:n omaavilla hypertensiivisillä henkilöillä (P < 0,001).

**Tulos**

Onko kudostekijän ilmentyminen ja aktiivisuus lisääntynyt komplisoitumattomista hypertensiivisistä potilaista eristetyissä perifeerisissä monosyyteissä?

**Esimerkki 9.5432**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voisiko pelkistetyn nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi(fosfaatti)oksidaasin [NAD(P)H]-oksidaasin ja eri superoksidia tuottavien järjestelmien estäminen vaikuttaa kollageenin tuotantoon sekä kollageenityyppien I ja III mRNA- ja proteiiniekspressioon kontrolloiduissa ja angiotensiini II:lla käsitellyissä sydämen fibroblasteissa.', "Normaaleilta urospuolisilta aikuisilta rotilta saadut sydänfibroblastit, jotka olivat peräisin normaalista urosrotista, kasvatettiin konfluenssiin ja inkuboitiin seerumittomassa Dulbeccon modifioidussa Eaglen elatusaineessa 24 tunnin ajan. Tämän jälkeen soluja esi-inkuboitiin (ilman) testattujen inhibiittoreiden kanssa 1 h ja sitten edelleen inkuboitiin (ilman) angiotensiini II:n (1 mikromol/l) kanssa 24 h. Kollageenituotanto mitattiin spektrofotometrisesti picrosiriuksen punaisella väriaineella ja [3H]proliinin sisällyttämisellä; kollageenin tyyppi I- ja III-pitoisuus entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä ja kollageenin tyyppi I- ja III-mRNA:n ilmentyminen puolikvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR). NAD(P)H-riippuvainen superoksidi-anionin tuotanto määritettiin superoksididismutaasin estämänä sytokromi c:n pelkistymisenä. Reaktiivisten happilajien solunsisäistä muodostumista arvioitiin 2',7'-dikloorifluoresceiinidiasetaatilla fluoresoivana koettimena.", "Angiotensiini II stimuloi kollageenin tuotantoa, kollageenin I- ja III-pitoisuutta ja mRNA:n ilmentymistä sydämen fibroblasteissa, ja kalvon NAD(P)H-oksidaasin inhibiittori aposiniini kumosi tämän induktion. Rotenoni, allopurinoli, indometasiini, nordihydroguiaretiittihappo, ketokonatsoli ja nitro-L-arginiini (mitokondriaalisen NAD(P)H-oksidaasin, ksantiinioksidaasin, syklooksigenaasin, lipoksigenaasin, sytokromi P450-oksigenaasin ja typpioksidisyntaasin inhibiittorit) eivät vaikuttaneet angiotensiini II:n aiheuttamaan kollageenituotantoon. Angiotensiini II lisäsi NAD(P)H-riippuvaista superoksidi-anionin tuotantoa ja reaktiivisten happilajien solunsisäistä tuotantoa sydämen fibroblasteissa, ja aposyniini kumosi tämän nousun.

**Tulos**

Onko angiotensiini II:n stimuloima kollageenin tuotanto sydämen fibroblasteissa reaktiivisten happilajien välittämää?

**Esimerkki 9.5433**

Sepsiksen aikana verenkierrossa olevan kasvuhormonin (GH) määrä kasvaa kahdesta nelinkertaiseksi ja plasman insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF)-I määrä vähenee 40-50 prosenttia. Sytokiinisignaalien suppressorit (SOCS), sytokiinien inhibiittorit ja kasvutekijöiden signaalinvälitys januskinaasi (JAK)/transkription signaalinmuunto- ja aktivaattorireitin (STAT) kautta on yhdistetty maksan GH-resistenssin kehittymiseen. Tässä tutkimuksessa tarkastelemme sepsiksen vaikutuksia GH:n indusoimaan IGF-I:n ilmentymiseen ja GH-resistenssin mahdollisia mekanismeja.", "Prospektiivinen kokeellinen tutkimus.", "Yliopiston tutkimuslaboratorio.", "Urospuoliset Sprague-Dawley-rotat.", "Rotat satunnaistettiin pelkkään laparotomiaan (kontrolli) tai Escherichia coli- ja Bacteroides fragilis -bakteereilla inokuloitujen ulosteen agar-pellettien istutukseen (sepsis). GH annettiin suonensisäisesti maksan IGF-I-synteesin ja GH-signaalin arvioimiseksi.", "Plasman IGF-I mitattiin molemmista ryhmistä lähtötilanteessa (4 tuntia postoperatiivisesti) ja sitten uudelleen 12 tuntia ja 24 tuntia GH:n antamisen jälkeen. IGF-I:n peruspitoisuudet olivat samankaltaiset molemmissa ryhmissä, mutta kontrolliryhmissä IGF-I:n määrä kasvoi 35 prosenttia 12 tunnin kohdalla, kun taas septisten rottien kohdalla verenkierrossa oleva IGF-I väheni 12 ja 24 tuntia GH:n käytön jälkeen. SOCS-1:n, -2:n, -3:n ja sytokiini-indusoituvan SH2-pitoista proteiinia (CIS) sisältävän proteiinin (SOCS-1, -2, -3) ekspressio maksassa määritettiin 1, 4, 8 ja 24 tunnin kohdalla septisillä rotilla ja kontrollirotilla Northern blot -menetelmällä. SOCS-1:n, SOCS-3:n ja CIS:n lähetti- RNA:n määrä maksassa lisääntyi 4-8 tuntia sepsiksen induktion jälkeen (p < .05 SOCS-1:n ja -3:n osalta). GH-reseptorin (GHR), JAK2:n ja STAT5-signalointiproteiinien kokonaismäärät ja STAT5-aktivoitumisen aikakäyrä mitattiin myös maksassa rekombinantti-ihmisen GH:n antamisen jälkeen immunoblotilla ja elektroforeettisella liikkuvuussiirtymäanalyysillä. GHR:n, JAK2:n ja STAT5:n kokonaistasot eivät muuttuneet septisten rottien maksassa. Fosforyloidun STAT5:n ja STAT5:n DNA:han sitoutumisen määrä väheni kuitenkin merkittävästi 30 minuuttia GH:n antamisen jälkeen septisten rottien maksassa.

**Tulos**

Liittyykö maksan kasvuhormoniresistenssi sepsiksen aikana lisääntyneeseen sytokiinisignaalien suppressorien ilmentymiseen ja heikentyneeseen kasvuhormonisignaaliin?

**Esimerkki 9.5434**

Akuuteista sepelvaltimotautioireyhtymistä ja suurista traumoista selviytymisen on osoitettu riippuvan siitä, saadaanko lopullista hoitoa ajoissa. Pyrimme selvittämään, mikä merkitys teho-osastolle (ICU) pääsyn viiveellä (lead-time) on kriittisesti sairaiden, muita diagnooseja sairastavien potilaiden hoitotuloksiin.", "1. tammikuuta 1997-31. joulukuuta 2003 tehtiin prospektiivinen kohorttitutkimus kriittisesti sairaista potilaista, jotka tarvitsivat mekaanista hengityskonehoitoa ja/tai munuaisten korvaushoitoa (RRT) ja jotka otettiin suoraan pohjoisen sairaalan teho-osastolle 24 tunnin kuluessa siitä, kun he olivat saapuneet ensiapuosastolle (Emergency Department, ED). Potilaat jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle, jos a) heidät oli otettu hoitoon leikkauksen, vakavan trauman tai toisesta sairaalasta tehdyn siirron jälkeen tai b) heidän teho-osastolla olonsa kesto oli < 8 tuntia. Kerättyihin tietoihin sisältyivät potilaan tunnistamattomat demografiset tiedot, lopullinen diagnoosi, APACHE II -kuolleisuusriski (pm) ja etumisaika (eli ero päivystyspoliklinikalle ja teho-osastolle tulon ajankohdan välillä).', 'Kuusisataa yhdeksäntoista peräkkäistä teho-osastohoitoa, jotka otettiin päivystyspoliklinikalta, täytti sisäänottokriteerit ja jotka tarvitsivat MV:tä (n = 557) ja/tai RRT:tä (n = 162.) Ei-eloonjääneet olivat vanhempia (mediaani-ikä 73 vs. 54 vuotta) ja sairaampia (mediaani-pm 0,72 vs. 0,23) verrattuna eloonjääneisiin. Logistista regressiota käyttävässä monimuuttuja-analyysissä todettiin, että johtoaika oli iän, diagnoosin ja sairauden vaikeusasteen lisäksi merkittävä kuolleisuuden ennustaja (RR = 1,06 tuntia kohden, 95 % CI = 1,01-1,10; p=0,015).

**Tulos**

Onko kriittisesti sairaiden potilaiden eloonjääminen aikakriittistä?

**Esimerkki 9.5435**

Glioblastooma multiforme -kasvainta (GBM) sairastavien potilaiden eloonjäämisen parantamiseksi on kehitettävä uusia hoitostrategioita. Kuolemaa aiheuttavan ligandin, kuten TRAIL:n (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand) käyttö vaikuttaa lupaavalta innovatiiviselta hoidolta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää kuolemaa säätelevien TRAIL-R1-, TRAIL-R2- ja TRAIL-reseptorien ilmentyminen primaarisissa GBM-näytteissä ja korreloida ilmentyminen eloonjäämisen kanssa.", "TRAIL:n ja TRAIL-reseptorien ilmentymistä arvioitiin immunohistokemiallisesti sekä kvantitatiivisesti (positiivisten kasvainsolujen prosenttiosuus) että semikvantitatiivisesti (värjäytymisen voimakkuus) primaaristen GBM-näytepisteiden perineekroottisella alueella ja intermediaarisella kasvainalueella. GBM-kudoksesta tehtiin RT-PCR TRAIL-reseptorin mRNA:n ilmentymisen osoittamiseksi.", "Immunohistokemiassa havaittiin lievää diffuusia intrasytoplasmista ja voimakkaampaa kalvomaista värjäytymistä TRAIL:lle ja TRAIL-reseptoreille kasvainsoluissa. TRAIL:n semikvantitatiivinen ilmentyminen osoitti, että TRAIL:n ilmentyminen oli merkittävästi suurempaa kasvaimen perineekroottisessa vyöhykkeessä kuin välivyöhykkeessä (P=0,0001). TRAIL-R2:n ilmentyminen oli merkittävästi korkeampi kuin TRAIL-R1:n (P=0,005). TRAIL-R2:n antigeenikuorma korreloi positiivisesti eloonjäämisen kanssa (P=0,02). TRAIL-R1:n monimuuttuja-analyysi tutkimusryhmässä (n=62) osoitti, että ikä, sukupuoli, värjäytymisen voimakkuus, antigeeninen kuormitus, TRAIL-R1:n ilmentymisen prosenttiosuus eivät korreloineet tilastollisesti eloonjäämisen kanssa, mutta sädehoito korreloi merkitsevästi eloonjäämisen kanssa (monimuuttuja-analyysi: ikä: P=0,15; sukupuoli: P=0,64; värjäytymisen voimakkuus: P=0,17; antigeeninen kuormitus: P=0,056; TRAIL-R1-ekspression %: P=0,058; sädehoito: P=0.0001). Sädehoitoa saaneiden potilaiden alaryhmäanalyysi (n=47) osoitti, että TRAIL-R1:n ilmentymisen %:lla ja TRAIL-R1:n antigeenikuormalla oli merkittävä yhteys eloonjäämiseen (monimuuttuja-analyysi: P=0,036, vastaavasti P=0,023). TRAIL-R2-värjäytymisintensiteetin ja antigeenikuorman monimuuttuja-analyysi osoitti tutkimusryhmässä (P=0,004, vastaavasti P=0,03) ja alaryhmässä (P=0,002, vastaavasti P=0,004) merkittävää yhteyttä eloonjäämiseen. RT-PCR-analyysissä havaittiin negatiivinen yhteys TRAIL-R1-mRNA:n määrän ja astrosyyttisten kasvainten WHO-luokan välillä (P=0,03).

**Tulos**

Onko tRAIL-reseptorin ilmentyminen riippumaton selviytymistä ennustava tekijä potilailla, joilla on primaarinen glioblastoma multiforme?

**Esimerkki 9.5436**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia pinta-aktiivisia aineita (OPTI-FREE RepleniSH; Alcon, Fort Worth, TX) sisältävän uudelleenkostutuspisaran (RWD) käytön vaikutusta kliiniseen suorituskykyyn ja proteiinilaskeumaan käytettäessä jatkuvasti käytettävää (CW) silikonihydrogeelistä (SH) piilolinssiä.', 'Koehenkilöt käyttivät lotrafilcon A SH-linssejä 30 päivän CW-periaatteella kahden peräkkäisen 1 kuukauden jakson ajan, kun he asettivat joko 0,9-prosenttisen säilöttämättömän yksikköannoksen suolaliuosta (kontrolli) tai moniannoksisen OPTI-FREE RepleniSH:n (testi RWD). Subjektiivinen mukavuus ja oireet arvioitiin 2 ja 4 viikon kuluttua kunkin tuotteen käytöstä. Kun linssejä oli käytetty kullakin tuotteella yhden kuukauden ajan, ne kerättiin ja analysoitiin laboratoriossa kokonaisproteiinin, lysotsyymin kokonaismäärän ja denaturoituneen lysotsyymin prosenttiosuuden osalta.", "Kuivuus- ja mukavuusoireet vaihtelivat päivän mittaan tippatyypistä riippumatta (p < 0,001), ja kuivuus oli suurimmillaan herätessä, vähiten keskellä päivää ja lisääntyi iltaa kohti. Testatun RWD-valmisteen käyttömukavuus oli parempi (p = 0,02), visuaalinen laatu parempi (p < 0,01) ja limakalvovuotoa oli vähemmän herätessä (p = 0,02) kuin vertailutuotteen. Lysotsyymilaskeuma väheni merkittävästi testatun RWD:n käytön jälkeen verrattuna suolaliuokseen (0,73 +/- 0,5 mikrog/linssi vs. 1,14 +/- 0,7 mikrog/linssi; p < 0,001), samoin kuin kokonaisproteiinilaskeuma (1,17 +/- 0,7 mikrog/linssi vs. 1,86 +/- 0,8 mikrog/linssi; p < 0,001). Myös lysotsyymin denaturoituminen väheni testatun RWD:n käytön yhteydessä verrattuna kontrolliin (76 +/- 10 % vs. 85 +/- 7 %; p < 0,01).

**Tulos**

Parantavatko pinta-aktiivisia aineita sisältävät uudelleenkostutustipat silikonihydrogeelikontaktilinssien kliinistä suorituskykyä?

**Esimerkki 9.5437**

Potilailla, jotka ovat herkistyneet ilmassa leviäville sienille, kuten Alternaria alternatalle ja Cladosporium herbarumille, on usein myös positiivisia ihopistokokeen tuloksia ja seerumin IgE-vasta-aineita hiivalle, Pityrosporum ovale. Tutkimme, selittyykö osa näiden sienten IgE-sitoutumisesta ristireagoivilla home- ja hiiva-allergeeneilla.", "36 potilaan seeruminäytteistä, joilla oli positiivinen ihopistokoe A. alternatalle tai C. herbarumille, analysoitiin IgE-vasta-aineet sieniuutteita vastaan ELISA- ja immunoblot-analyysillä. Home- ja hiivauutteiden välistä ristireaktiivisuutta tutkittiin ELISA- ja immunoblot-inhibitiomäärityksillä. Lisäanalyyseissä hiivauutteesta poistettiin mannaania sisältävät glykoproteiinit konkanavaliini A-Sepharoosikromatografialla, ja uutteiden IgE-sitoutumisominaisuuksia verrattiin.", "Seerumin IgE-reaktiivisuutta P. ovalea kohtaan todettiin 40 prosentilla homeille herkistyneistä potilaista. IgE-vasta-aineen sitoutuminen A. alternata- ja C. herbarum - homeisiin estyi osittain P. ovale -hiivalla ELISA- ja immunoblot-inhibitiomäärityksissä. Kun glykoproteiinit poistettiin uutteesta, ristireaktiivisuus väheni selvästi.

**Tulos**

Onko Cladosporium herbarum- ja Pityrosporum ovale -allergeeniuutteilla yhteisiä ristireagoivia glykoproteiineja?

**Esimerkki 9.5438**

Suurten valtimoiden jäykkyys ja valtimoiden aaltojen heijastukset on todettu kardiovaskulaarisen riskin riippumattomiksi merkkiaineiksi ja ennustetekijöiksi. Psyykkinen stressi on uusi sepelvaltimotaudin riskitekijä, ja se on yhdistetty vasemman kammion toimintahäiriöön, sydänlihasiskemiaan ja -infarktiin sekä äkilliseen sydänkuolemaan. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida akuutin psyykkisen stressin vaikutusta aortan jäykkyyteen ja aaltojen heijastuksiin.", "Psyykkisen aritmeettisen testin vaikutusta arvioitiin 19 terveellä henkilöllä satunnaistetulla, näennäismenetelmäkontrolloidulla ristiintaulukoinnilla. Karotis-femoraalinen pulssiaaltonopeus ja augmentaatioindeksi mitattiin vastaavasti aortan jäykkyyden ja aaltoheijastusten indekseinä.", "Psyykkinen stressi aiheutti jatkuvan nousun keskeisessä systolisessa ja pulssipaineessa koko tutkimuksen ajan (systolinen: 7,5 mm Hg, p < .05; pulssi: 5,7 mm Hg, p < .01). Perifeerisen systolisen ja pulssipaineen nousu ei ollut merkitsevää koko tutkimuksen ajan, mutta vain silloin, kun niiden huippuarvoja verrattiin lähtötilanteeseen (systolinen: 6,2 mmHg, huippu 0 minuutissa; pulssi: 6,6 mmHg, huippu 5 minuutissa, p < .05 molemmilla). Pulssiaaltonopeus kasvoi jatkuvasti (0,57 m/s, p < .005) koko tutkimuksen ajan, mikä merkitsee aortan jäykkyyden jatkuvaa lisääntymistä. Vastaavasti augmentaatioindeksi osoitti jatkuvaa kasvua henkisen stressin myötä (6,16 %, p < .05), mikä merkitsee lisääntyneitä aaltoheijastuksia periferiasta.

**Tulos**

Onko akuutilla henkisellä stressillä pitkäaikainen epäsuotuisa vaikutus valtimoiden jäykkyyteen ja aaltoheijastuksiin?

**Esimerkki 9.5439**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, miten beeta-2-adrenergisen reseptorigeenin (ADRB2) vaihtelu yhdessä rodun, painoindeksin (BMI) ja vihan ilmaisutyylin (viha sisään, viha ulos) maltillisten vaikutusten kanssa vaikuttaa verenpaineeseen (BP) levossa ja vasteena akuuttiin laboratoriostressiin.', 'Neljäsataa viisikymmentä nuorta (keski-ikä = 18.5 +/- 2.7 vuotta; 228 [124 urosta] valkoista ja 222 [110 urosta] mustaa suorittivat kaksi stressitekijää (videopelihaaste, otsakylmäpuristin). Hemodynaamiset mittaukset otettiin ennen kutakin stressitekijää, sen aikana ja sen jälkeen. Stressitekijöiden välissä oli 20 minuutin lepoaika.", "Haitallisen haplotyypin (Gly16/Glu27) kantajuuden esiintyvyys oli suurempi valkoisilla kuin mustilla (p < .05). Haplotyypin, BMI:n ja rodun välisen merkitsevän kolmitahoisen vuorovaikutuksen perusteella lepoverenpaineen (SBP) osalta todettiin, että korkein BP-taso oli korkean BMI:n kantajilla, mutta vain valkoihoisilla. Erillinen kolmitahoinen vuorovaikutus haplotyypin, viha-in ja rodun välillä todettiin merkitseväksi siten, että korkean viha-in:n kantajilla oli korkein lepoverenpaineen SBP-taso (p < .05) ja perifeerinen kokonaisresistanssi (TPR) (p < .05) sekä suurin TPR-reaktiivisuus kylmään puristustehtävään (p < .01). Post hoc -analyysit osoittivat, että nämä vuorovaikutukset viha-inin kanssa olivat läsnä vain mustilla. Merkittäviä vuorovaikutuksia viha-outin kanssa ei havaittu kummassakaan etnisessä ryhmässä.

**Tulos**

Muokkaavatko vihan tukahduttaminen ja lihavuus ADRB2-haplotyypin ja sydän- ja verisuonitautien stressireaktiivisuuden välistä yhteyttä?

**Esimerkki 9.5440**

Tavoitteenamme on dokumentoida Yhdysvalloissa toimivien lääkäreiden nykyiset kuvantamiskäytännöt akuutin keuhkoembolian diagnosoimiseksi ja tutkia näihin käytäntöihin liittyviä tekijöitä.", "Syyskuun 2004 ja helmikuun 2005 välisenä aikana teimme postikyselyn 855 lääkärille, jotka valittiin satunnaisesti kolmen ammattijärjestön jäsenluetteloista. Lääkärit ilmoittivat kuvantamiskäytännöistään ja kokemuksistaan akuuttia keuhkoahtaumatautia epäilevien potilaiden hoidossa edeltävien 12 kuukauden aikana.", "Täytetyt kyselylomakkeet saatiin 240:ltä 806:sta kelpoisuusehdot täyttävästä osallistujasta (29,8 %), jotka toimivat 44 osavaltiossa: Vastaajista 86,7 % uskoi, että tietokonetomografinen keuhkoangiografia (CTPA) oli hyödyllisin kuvantamismenetelmä akuuttia keuhkoahtaumatautia sairastaville potilaille, kun taas ventilaatio-perfuusio (V-P) -tutkimus oli 8,3 %:lle hyödyllisin ja perinteinen keuhkoangiografia 2,5 %:lle hyödyllisin. Rintakehän röntgenkuvauksen jälkeen CTPA oli ensimmäinen kuvantamistutkimus, jota pyydettiin 71,4 %:ssa tapauksista verrattuna V-P-tutkimukseen (19,7 %) ja alaraajojen laskimoiden ultraäänitutkimukseen (5,8 %). Osallistujat saivat määrittelemättömiä tai epäselviä tuloksia 46,4 %:ssa tapauksista V-P-skintigrafian osalta, 10,6 %:ssa tapauksista CTPA:n osalta ja 2,2 %:ssa tapauksista PA:n osalta. CTPA oli käytettävissä ympäri vuorokauden 88,3 prosentilla osallistujista, kun taas V-P-skintigrafian osalta vastaava luku oli 53,8 prosenttia ja PA:n osalta 42,5 prosenttia. Yhteensä 68,6 prosenttia vastaajista sai CTPA-tulokset kahdessa tunnissa tai lyhyemmässä ajassa (verrattuna 37,5 prosenttiin V-P-skintigrafiassa ja 22,9 prosenttiin PA:ssa). CTPA antoi myös vaihtoehtoisen diagnoosin keuhkoahtaumataudille tai osoitti muita merkittäviä poikkeavuuksia 28,5 prosentissa tapauksista, ja nämä löydökset muuttivat usein hoitoa.

**Tulos**

Onko keuhkojen cT-angiografia ensisijainen kuvantamistutkimus akuutin keuhkoembolian varalta : kyselytutkimus yhdysvaltalaisille kliinikoille?

**Esimerkki 9.5441**

Määritellään, mikä on yhteys alueellisen neurodegeneraation (ND) merkkiaineilla ruumiinavauksessa ja neurokognitiivisen heikentymisen asteella HIV-tartunnan saaneilla henkilöillä.", "Tutkittiin HIV-tartunnan saaneiden henkilöiden prospektiivisesti seuratusta kohortista kuolemanjälkeisten neuropsykologisten (NP) kykyjen ja kuolemanjälkeisten neuropatologisten tietojen välistä suhdetta.", "Identifioitiin 27 HIV-tartunnan saanutta henkilöä, joilla oli sekä neuropsykologisia että neuropatologisia tietoja.". Laser-konfokaalista pyyhkäisymikroskopiaa käytettiin ND:n asteen määrittämiseksi seuraavien ominaisuuksien perusteella: (1) mikrotubulukseen liittyvä proteiini (MAP2; heijastaa neuronien solurunkoja ja dendriittejä) ja (2) synaptofysiini (SYN; presynaptisten päätelaitteiden mitta). Kullekin aivoalueelle luotiin alueellinen yhdistetty pistemäärä, joka perustui MAP2:n ja SYN:n valloittaman neuropilin prosenttiosuuden jakautumiseen ja korosti ND:n vakavuutta: keskirintaman aivokuori, hippokampus ja putamen.", "Kunkin tutkittavan aivoalueen alueelliset yhdistetyt pistemäärät korreloivat paremmin NP:n globaalin heikkenemisen tason kanssa kuin SYN:n ja MAP2:n mittaukset erikseen. Regressiossa hippokampuksen ja putamenin alueelliset yhdistetyt pistemäärät olivat riippumattomia ennustajia antemortem NP-haitan asteelle (F(3,23) = 6,17; P < 0,01; R2 = 0,45). Alueellisten ND-mittojen väliset korrelaatiot osoittivat, että ND jakautuu epätasaisesti useille aivoalueille.

**Tulos**

Liittyykö kortikaalinen ja subkortikaalinen neurodegeneraatio HIV:n aiheuttamaan neurokognitiiviseen heikentymiseen?

**Esimerkki 9.5442**

Tutkimus laparoskooppisen Burchin kolposuspension parantumisasteesta ja 5 vuoden tuloksista stressiinkontinenssin hoidossa thaimaalaisilla naisilla.", "Tutkimukseen valittiin 21 thaimaalaista naista, joilla oli stressiinkontinenssi ja jotka kävivät King Chulalongkorn Memorial -sairaalan gynekologian klinikalla. Ennen leikkausta tehtiin kliininen ja urodynaaminen arviointi. Heille tehtiin laparoskooppinen burchin kolposuspensioni tammikuun ja joulukuun 1998 välisenä aikana. Paranemisaste arvioitiin kliinisen ja urodynaamisen tutkimuksen perusteella.", "Leikkausaika, verenhukka ja sairaalassaoloaika olivat keskimäärin 70 +/- 20 minuuttia, 140 +/- 30 ml ja 1,6 +/- 0,5 päivää. Komplikaatioiden osuus oli 19,1 % (virtsarakon vammoja 2 tapausta, tyhjennysvaikeuksia 1 tapaus ja de novo detrusorin yliaktiivisuutta 1 tapaus). Objektiivinen paranemisaste 5 vuoden kuluttua oli 76,2 %.

**Tulos**

Onko viiden vuoden seuranta laparoskooppisen burchin kolposuspension stressi virtsainkontinenssin vuoksi thaimaalaisilla naisilla?

**Esimerkki 9.5443**

Aknen klassinen hoito edellyttää pitkäkestoista suun kautta annettavaa ja/tai paikallishoitoa, mutta jotkut potilaat toivovat kuitenkin nopeaa vaikutusta, jotta papulat katoaisivat muutamassa tunnissa tai päivässä.", "Testata 0,25 % mikonatsolinitraattia sisältävän tahnan yhden yön yli tapahtuvan levityksen vaikutusta aknepapanoihin ja verrata sitä saman, mutta lääkkeettömän tahnan vaikutukseen.", "Kapeakaistaisen heijastusspektroskopian avulla arvioitiin Eindeksin (eryteema) muutoksia tahnojen yön yli tapahtuvan levityksen jälkeen. Ensimmäisessä tutkimuksessa arvioitiin yhteensä 117 aknepapulaa 15 nuorella. E-indeksin mittaukset tehtiin 24 tunnin välein neljän päivän ajan aknepapuloista ja ympäröivästä normaalin näköisestä ihosta. Kaksi viimeistä arviointia suoritettiin lääketahnan kerta-annostelua edeltävänä ja sitä seuraavana aamuna. Tutkimuksen toinen osa koostui kaksoissokkotutkimuksesta, joka tehtiin 25:llä aknesta kärsivällä nuorella. He levittivät kumpaakin valmistetta satunnaistettuun otsan osaan. Kaikkiaan 161 aknepapulaa sai lääkkeellistä tahnaa ja 160 samaa, mutta lääkkeetöntä tahnaa. Mittaukset suoritettiin aamuisin ennen ja jälkeen yön yli tapahtuvan hoidon.", "Tutkimuksen ensimmäisessä osassa ei havaittu merkittävää päivittäistä eroa kolmen sarjan esikäsittelyä koskevien Eindeksien välillä sekä aknepapanoiden että normaalin ihon kohdalla. Hoito ei vaikuttanut normaalin ihon E-indeksiin. Sitä vastoin se laski merkittävästi aknepapuloiden Eindeksiä. Tutkimuksen toinen osa osoitti myös, että lääketahna vähensi merkittävästi aknepapuloiden Eindeksiä. Tämä vaikutus oli merkittävästi (P < 0,05) parempi kuin lääkitsemättömän tahnan vaikutus.

**Tulos**

Vaikuttaako mikonatsolinitraattitahnan yhden yön yli tapahtuvan paikallisen annostelun vaikutus aknepapuloihin?

**Esimerkki 9.5444**

Masennus on vankka sydän- ja verisuoniriskin ennustaja. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin oireiden vakavuuden ja hoitohistorian perusteella mitatun masennuksen, sydänoireiden esiintymisen ja kliinisten tulosten välistä yhteyttä naisilla, joilla epäiltiin sydänlihasiskemiaa.", "Seitsemänsataa viisikymmentä rintakipua sairastavaa naista, joiden keski-ikä oli 53,4 vuotta, täytti diagnoosiprotokollan, johon sisältyi masennusmittauksia, sepelvaltimoiden varjoainekuvaus, iskemiatestaus ja sepelvaltimotautien riskitekijöiden arviointi. Viisisataa viisi osallistujaa täytti myös Beckin masennusmittarin. Lisäksi seurattiin osallistujia keskimäärin 2,3 vuoden ajan myöhempien sydäntapahtumien, sairaalahoidon ja kuolleisuuden arvioimiseksi.", "Masennuksen hoitohistoria ja tämänhetkisten oireiden vaikeusaste liittyivät eri tavoin sydänoireisiin ja -tuloksiin.". Molemmat toimenpiteet liittyivät luotettavasti sepelvaltimotaudin (CAD) riskitekijöihin ja vakavampiin sydänoireisiin. Masennusoireiden vakavuus oli yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin seurannan aikana (RR = 1,05; 95 % CI, 1,01-1,09), kun taas masennuksen hoitohistoria ennusti lisääntynyttä sairaalahoitoriskiä (RR = 1,3; 95 % CI, 1,02-1,6), angiografian perusteella vähemmän vakavaa KHK:ta ja pienempää positiivisen iskemiatestin todennäköisyyttä.

**Tulos**

Liittyykö masennus sydänoireisiin , kuolleisuusriskiin ja sairaalahoitoon naisilla, joilla epäillään sepelvaltimotautia : NHLBI:n sponsoroima WISE-tutkimus?

**Esimerkki 9.5445**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, miten hyödyllinen hierarkkinen algoritmi, joka sisältää toimintakyvyn, toimintarajoitteiden ja terveyden kansainvälisen luokituksen (International Classification of Functioning, Disability and Health--ICF, WHO, 2001) ja kansainvälisen tautiluokituksen (International Statistical Classification of Diseases-ICD, WHO, 1994) koodeja, on luokitellessaan syitä, joiden perusteella varhaiskasvatukseen osallistuvat pikkulapset voivat saada varhaiskasvatusta.", "Tutkimuksen tietokantana oli kansallisesti edustava otos, joka sisälsi yli 5500 lasta varhaiskasvatuksen pitkittäistutkimuksessa. Kelpoisuusperusteet tarkistettiin ja sovitettiin lähimpiin ICF- tai ICD-koodeihin jossakin neljästä pääkategoriasta (kehon toiminnot/rakenteet, toiminta/osallistuminen, terveydentila ja ympäristötekijät).", "Keskimääräinen määrä lapsikohtaisia kelpoisuusperusteita oli 1,5, joten väestöyhteenveto oli yli 100 prosenttia. ICF- ja ICD-koodeja käytettiin yhteensä 305, ja suurimmalla osalla (77 %) lapsista oli koodit kategoriassa Kehon toiminnot/rakenteet. Terveydentilan koodeja oli 41 prosentilla otoksesta, kun taas toimintojen/varhaishoidon ja ympäristön luokkiin kuuluvia koodeja oli 10 prosenttia ja 5 prosenttia.

**Tulos**

Tarjoavatko iCF- ja ICD-koodit standardikielen pienten lasten vammaisuudelle?

**Esimerkki 9.5446**

Vertailla Tardieun asteikkoa aivohalvauksen jälkeisen spastisuuden kliinisenä mittarina Ashworthin asteikkoon.", "Poikkileikkaustutkimus.", "16 henkilöä, jotka asuivat yhteisössä kolme vuotta aivohalvauksen jälkeen.', 'Ashworthin asteikko ja Tardieun asteikko sekä spastisuuden (venytyksen aiheuttama elektromyografinen (EMG) aktiivisuus) ja kontraktuuran (nivelen maksimaalinen passiivinen liikerata) laboratoriomittaukset kerättiin kyynärpään fleksoreista ja ojentajista sekä nilkan plantaarifleksoreista ja dorsifleksoreista kolmen tutkijan toimesta, jotka olivat sokeita muiden mittausten tuloksille.', 'Tardieun asteikon ja spastisuuden laboratoriomittauksen välinen prosentuaalinen täsmällinen yhdenmukaisuus (PEA) oli 100 % sekä kyynärpään fleksoreiden että nilkan plantaarifleksoreiden osalta. Tämä oli merkitsevästi (P=0,02) suurempi kuin Ashworthin asteikon ja saman spastisuutta mittaavan laboratoriomittauksen välinen PEA, joka oli 63 % molempien lihasten osalta. Supistumisen osalta Tardieun asteikon ja laboratoriomittauksen välinen PEA oli 94 % sekä kyynärpään fleksoreiden että nilkan plantaarifleksoreiden osalta. Pearsonin korrelaatiokertoimet Tardieun asteikon ja spastisuutta mittaavien laboratoriomittausten välillä olivat 0,86 kyynärpään fleksoreiden osalta ja 0,62 nilkan plantaarifleksoreiden osalta ja Tardieun asteikon ja kontraktuuraa mittaavien laboratoriomittausten välillä olivat 0,89 kyynärpään fleksoreiden osalta ja 0,84 nilkan plantaarifleksoreiden osalta.

**Tulos**

Erotteleeko Tardieun asteikko kontraktuuran spastisuudesta, kun taas Ashworthin asteikko sekoittaa sen?

**Esimerkki 9.5447**

Arvioidakseen, onko 1) erityinen moniammatillinen palvelu, 2) erillinen sairaalaosasto, 3) protokollat ja 4) erikoislääkäri yhteydessä aivohalvauspotilaiden kuolleisuuden vähenemiseen.", "Kirjoittajat tarkastelivat kaikkien Kalifornian akuuttien, muiden kuin liittovaltion sairaaloiden tietoja (1998 ja 1999), mukaan luettuina hallinnolliset kotiutustietokannat, joista saatiin potilas- ja sairaalatason tietoja, kuolleisuustietoja vuoden ajan kotiutuksen jälkeen ja sairaalatason kysely aivohalvauksen hoidon rakenteellisista tekijöistä. Erityisen, monialaisen aivohalvauspalvelun sekä aivohalvausosastojen, -protokollien ja -asiantuntijoiden vaikutusta iskeemisen ja hemorragisen aivohalvauksen saaneiden potilaiden kuoleman todennäköisyyteen tutkittiin logistisilla regressiomalleilla. Lisäksi tutkittiin, miten nämä hoidon osatekijät vaikuttivat lopputulokseen opetussa ja ei-opetussa sairaalassa.", "67,5 prosentin vastausprosentti (257/381) tutkimukseen osallistuneista sairaaloista toimitti tiedot 61 541 aivohalvauspotilaasta. Erityistä, moniammatillista aivohalvauspalvelua oli tarjolla 7,4 prosentissa sairaaloista. Kahdellatoista prosentilla sairaaloista oli aivohalvausosasto, 62,3 prosentissa käytettiin protokollia ja 16 prosentissa oli neurologeja, joilla oli aivohalvauksen erikoislääkärikoulutus. Sairaaloissa, joissa oli oma aivohalvauspalvelu, hoidettujen potilaiden kuoleman todennäköisyys oli huomattavasti pienempi 30 vuorokauden kuluttua, ja kuolleisuuden väheneminen säilyi 365 vuorokautta sairaalaan tulon jälkeen. Aivohalvausosastot, protokollat ja erikoislääkärit eivät olleet yhteydessä pienempään kuolleisuuteen. Aivohalvauspalvelu oli yhteydessä pienempään kuolleisuuteen sekä muissa kuin opetussairaaloissa että opetussairaaloissa.

**Tulos**

Liittyvätkö moniammatilliset aivohalvauspalvelut Kalifornian sairaaloissa kuolleisuuden vähenemiseen?

**Esimerkki 9.5448**

Systeemisen tulehduksen, insuliiniresistenssin ja endoteelin toimintahäiriön on todettu vaikuttavan sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen nivelreumassa. Koska insuliiniresistenssi voi edistää endoteelin toimintahäiriöitä ja TNF-alfa-salpauksen esto parantaa nopeasti endoteelin toimintaa, olemme pyrkineet arvioimaan, voiko TNF-alfa-salpauksen esto johtaa myös seerumin insuliinipitoisuuksien alenemiseen ja insuliiniresistenssin paranemiseen RA-potilailla, jotka tarvitsevat tätä hoitoa vaikean ja refraktorisen taudin vuoksi.', 'Rekrytoimme potilaita, joilla oli RA ja jotka oli hoidettu yhden kuukauden ajan Hospital Xeral-Calde -sairaalassa Lugossa Espanjassa ja jotka saivat TNF-alfa-monoklonaalista vasta-ainetta, infliksimabia, ja jotka saivat TNF-alfa-monoklonaalista vasta-ainetta. Potilaat, joilla oli diabetes mellitus tai plasman glukoosi > 110 mg/dl, jätettiin pois. Plasman glukoosi- ja seerumin insuliinipitoisuudet määritettiin paastoverinäytteistä välittömästi ennen infliksimabi-infuusiota ja infliksimabi-infuusion jälkeen.", "Sisäänottokriteerit täytti 27 RA-potilasta (21 naista; keski-ikä: 57,1 vuotta; DAS28-keskiarvo: 4,43). Seerumin insuliinipitoisuuksien ja insuliini/glukoosi-indeksin havaittiin laskeneen dramaattisesti infliksimabi-infuusion jälkeen. Myös insuliiniresistenssin ja insuliiniherkkyyden havaittiin parantuneen merkittävästi.

**Tulos**

Parantaako kasvainnaekroositekijä-alfan esto nivelreumapotilaiden insuliiniresistenssiä?

**Esimerkki 9.5449**

Esiintyvä gastroesofageaalinen refluksitauti (GERD) ja ruokatorven motiliteettihäiriöt voivat vaikuttaa laparoskooppisen säädettävän mahalaukun sidonnan (AGB) lopputulokseen.", "Prospektiivinen kohorttitutkimus.", "Kolmannen asteen keskussairaala.", "Tammikuun 1. päivän 1996 ja joulukuun 31. päivän 2002 välisenä aikana AGB-toimenpiteet suoritettiin 587 potilaalle (keskivartalolihavuusindeksi 46,7 [laskettuna painona kilogrammoina jaettuna pituuden neliöllä metreinä]). Tutkimuspopulaatio koostui potilaista, joilla oli leikkausta edeltävä GERD (arvioitiin oirepistekyselylomakkeella), ja se jaettiin ryhmään 1 (potilaat, joilla oli vain leikkausta edeltäviä GERD-oireita) ja ryhmään 2 (potilaat, joilla oli leikkausta edeltäviä ja leikkauksen jälkeisiä GERD-oireita).', 'Laparoskooppinen AGB tehtiin pars-flaccida-tekniikalla.', 'Kaikille potilaille tehtiin preoperatiivinen ja vuosittainen postoperatiivinen oireiden pisteytys, endoskopia, ruokatorven bariumnielututkimus, ruokatorven manometria ja 24 tunnin pH-seuranta.', 'Keskimääräinen seuranta-aika oli 33 kuukautta (vaihteluväli 12-49 kuukautta). Yhteensä 164 potilaalla (27,9 %) diagnosoitiin leikkausta edeltäviä GERD-oireita. Näistä potilaista 112:lla (68,3 %) GERD-oireet hävisivät leikkauksen jälkeen (ryhmä 1), kun taas 52 potilaalla (31,7 %) oireet säilyivät laparoskooppisen AGB-istutuksen jälkeen (ryhmä 2). Preoperatiivisesti ryhmän 2 potilailla ruokatorven rungon motiliteetti oli huomattavasti huonompi kuin ryhmän 1 potilailla (20,8 % vs. 12,8 % viallisia etenemisiä; P = 0,007). Ryhmässä 2 keskimääräiset oirepisteet dysfagian (0,4 vs. 0,9) ja regurgitaation (0,6 vs. 1,4) osalta heikkenivät merkittävästi laparoskooppisen AGB-istutuksen jälkeen. Ryhmässä 2 18 potilaalle (34,6 %) kehittyi ruokatorven laajentuma.

**Tulos**

Ovatko ruokatorven kehon motiliteettihäiriöt syynä GERD-oireiden pahenemiseen sairaalloisen lihavilla potilailla säädettävän mahalaukun kiinnityksen jälkeen?

**Esimerkki 9.5450**

Tutkia selegiliinin pitkäaikaisvaikutuksia monoterapiana ja yhdistelmänä levodopan kanssa Parkinsonin taudin varhaisvaiheessa.", "Seitsemänkymmentäseitsemän de novo -potilasta satunnaistettiin seitsemän vuoden pituiseen kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen. Monoterapiaosuudessa selegiliini viivästytti merkittävästi levodopahoidon aloittamista verrattuna lumelääkkeeseen. Kirjoittajat raportoivat nyt tulokset tutkimuksen yhdistelmäosasta, jossa 140 potilasta sai selegiliinia tai lumelääkettä yksilöllisesti räätälöidyn levodopahoidon lisäksi.", "Lumelääkkeeseen verrattuna selegiliini hidasti taudin etenemistä, kun sitä mitattiin UPDRS-asteikon (Unified Parkinson Disease Rating Scale) kokonaispistemäärällä (p = 0,003) tai motorisilla osa-arvoilla (p = 0,002) ja päivittäisten toimintojen osa-arvoilla (p = 0,0002). Kun yhdistelmähoitoa oli käytetty viisi vuotta, keskimääräinen ero UPDRS-kokonaispisteissä oli lähes 10 pistettä, ja lumelääkettä saaneiden potilaiden pistemäärät olivat 35 % korkeammat. Samanaikaisesti lumelääkettä saaneet potilaat tarvitsivat asteittain suurempia levodopa-annoksia kuin selegiliiniä saaneet potilaat; viiden vuoden kuluttua keskimääräinen levodopa-annos oli 19 % suurempi lumelääkkeellä kuin selegiliinillä (p = 0,0002). Kun otetaan huomioon koko (monoterapia ja yhdistelmähoito) 7 vuoden tutkimusjakso, oli havaittavissa suuntaus, että selegiliini viivästytti kulumisvaihteluiden alkamista (riskisuhde 0,55, p = 0,08). Tutkimuksen molemmissa vaiheissa selegiliini oli turvallinen ja hyvin siedetty.

**Tulos**

Hidastaako selegiliini Parkinsonin taudin oireiden etenemistä?

**Esimerkki 9.5451**

D-laktaatti on L-laktaatin dekstroroottorinen muoto. L-laktaatti on isomeeri, joka testataan rutiininomaisesti kliinisessä käytännössä solujen hypoksemian arvioimiseksi. D-laktaattia on hiljattain ehdotettu suoliston iskemia-reperfuusion (IR) spesifiseksi merkkiaineeksi erityisesti repeytyneen aortan aneurysman leikkauksen jälkeen. Pyrimme arvioimaan D-laktaattia suoliston IR:n luotettavana merkkiaineena rotan mallissa, jossa supraceliaarinen aortta on puristettu.", "Prospektiivinen, satunnaistettu tutkimus.", "Eläintutkimuskeskus.", "Urospuoliset Wistar-rotat.", "Rotat satunnaistettiin yleisanestesian jälkeen kahteen ryhmään (n = 8 kummassakin). IR-ryhmälle tehtiin laparotomia, aortan kiristys 40 minuutin ajaksi ja 1 tunnin reperfuusio. Kontrolliryhmälle tehtiin sama toimenpide lukuun ottamatta aortan kiristämistä.", "Seuraavat muuttujat testattiin 1 tunnin reperfuusion jälkeen (IR-ryhmä) tai vastaavan ajan jälkeen (kontrolliryhmä): 1) kudos- ja soluvaurio ileumin morfometrian ja elektronimikroskopian, seerumin glutamaattitransaminaasien (seerumin glutamo-oksaloetikkatransaminaasi ja seerumin glutamo-pyruviinitransaminaasi), pH:n ja L-laktaatin avulla; 2) systeeminen tulehdusreaktio tuumorinekroositekijä-alfa:n avulla; ja 3) D-laktaattipitoisuudet. IR:n jälkeen limakalvon paksuus väheni merkittävästi 30 % ja sädekehän korkeus 45 %, ja elektronimikroskooppinen tutkimus osoitti tyypillistä IR:n aiheuttamaa limakalvosolujen soluvauriota. IR aiheutti myös maitohappoasidoosia (pH = 7,16 +/- 0,05 vs. 7,31 +/- 0,02, p < 0,01; L-laktaatti = 7,1 +/- 1,6 vs. 1,6 +/- 0,4 mmol/l, p = 0,001) ja kohonneita transaminaasipitoisuuksia veressä. Samanaikaisesti tulehdusreaktiolle oli ominaista tuumorinekroositekijä-alfa:n lisääntyminen (213 +/- 129 vs. 47 +/- 32 pg/ml, p < .05). Veren D-laktaattipitoisuudet eivät kuitenkaan koskaan nousseet IR:n jälkeen.

**Tulos**

Onko d-laktaatti luotettava suoliston iskemia-reperfuusion merkkiaine rotan mallissa, jossa on supraceliaarinen aortan puristus?

**Esimerkki 9.5452**

Ympäristön tupakansavu on merkittävä uhka kansanterveydelle, sillä se liittyy useisiin vakaviin sairauksiin ja on yksi tärkeimmistä kuolemansyistä. Aiemmat tutkimukset osoittavat, että puhtaasta sisäilmasta määräävien hallituksen politiikkojen käyttöönotto on tehokas keino luoda enemmän savuttomia julkisia paikkoja ja vähentää tupakoinnin yleisyyttä. Sekä tutkijat että yhteisöaktivistit ovat kiinnostuneita ymmärtämään tekijöitä, jotka ennustavat tukea ympäristön tupakansavun sääntelylle.", "Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin ympäristön tupakansavun sääntelyn kannatuksen ennustetekijöitä tekemällä kyselytutkimus 684:lle Coloradon kaupungin ja piirikunnan virkamiehelle, joita haastateltiin puhelimitse ja postitse (vastausprosentti 61 %).', '35 prosenttia virkamiehistä ilmoitti, että on "vakava" tai "erittäin vakava" ongelma, että tupakoimattomat hengittävät muiden ihmisten tupakansavua, 21 prosenttia oli "neutraaleja" ja 42 prosenttia sanoi, että se ei ole "vakava" tai "ei lainkaan vakava". Tulokset osoittivat, että ETS:n hallintaan ja puhtaan sisäilman edistämiseen tähtäävää politiikkaa kannattavat huomattavasti useammin virkamiehet, jotka: (1) uskovat, että tupakoinnin käyttö on vakava ongelma heidän yhteisössään, (2) uskovat, että ympäristön tupakansavun hengittäminen on vakava ongelma tupakoimattomille, (3) uskovat, että kaupungin ja lääninhallitusten tulisi osallistua ihmisten tupakointia koskeviin päätöksiin, (4) kannattavat julkisten työntekijöiden tupakoinnin lopettamisohjelmia ja (5) ovat polttaneet alle 100 savuketta elämänsä aikana.

**Tulos**

Ennustetaanko ympäristön tupakansavun kieltämisen kannatusta valtionhallinnossa?

**Esimerkki 9.5453**

Sekä geneettisen että ympäristövaihtelun tiedetään vaikuttavan kehitykseen. Ympäristöön optimaalisesti sopeutuvan kehitysvasteen (adaptiivisen plastisuuden) kehittyminen edellyttää, että kyseistä kehitysvastausta varten on olemassa geneettistä variaatiota. Monimutkaisissa ominaisuuksissa, jotka koostuvat toissijaisten ominaisuuksien integroiduista sarjoista, sopeutumisprosessia voi hidastaa useiden mahdollisten integroitujen vasteiden olemassaolo. Tässä tutkimuksessa testataan perhekohtaisia (sisarusspesifisiä) eroja plastisessa vasteessa hypoksiaan seeprakalojen sydän- ja verisuonitautien integroidussa joukossa.", "Sydämen tuotos, joka on useiden toissijaisten ominaisuuksien integroitu tuote, vaihteli erittäin merkitsevästi eri perheiden välillä, ja perheet erosivat merkitsevästi toisistaan vasteen asteessa ja suunnassa kehityksen happipitoisuuden mukaan. Sydämen tehon vaste happiympäristöön oli täysin perhekohtainen, eikä happipitoisuudesta johtuvaa merkittävää kokonaissuuntausta ollut havaittavissa. Sydämen tehoon vaikuttavat fysiologiset muuttujat osoittivat kaikki merkittävää perhekohtaista vastetta hypoksiaan. Ominaisuudet, jotka eivät liittyneet suoraan sydämen tehoon, kuten valtimoiden ja laskimoiden läpimitta ja punasolujen nopeudet, eivät reagoineet hypoksiaan perhekohtaisesti.

**Tulos**

Reagoiko toukkavaiheen seeprakalan sydän- ja verisuonijärjestelmä kehityshypoksiaan perhekohtaisesti?

**Esimerkki 9.5454**

Munuaisten toimintahäiriöt ovat yleisiä maksansiirron jälkeen. Tutkimuksemme tavoitteena oli arvioida munuaisten toimintahäiriön esiintyvyyttä 5 vuotta LT:n jälkeen ja tunnistaa riskitekijät tämän komplikaation kehittymiselle.", "Yhteensä 134 aikuispotilaalle tehtiin LT vuosina 1987-1998, ja 74,6 % heistä oli elossa 5 vuotta sen jälkeen. Munuaisten toiminta ennen LT:tä, 1 ja 5 vuotta LT:n jälkeen laskettiin Cockroftin ja MDRD-kaavan (Modification of diet in renal disease) avulla. Vuodesta 1987 lähtien glomerulussuodatusnopeus (GFR) on mitattu radiomerkittyjen merkkiaineiden puhdistuman (RTC) avulla. GFR < 50 ml/min riskitekijöitä analysoitiin käyttämällä monimuuttujaista logistista regressiomallia.", "Keskimääräinen GFR ennen LT:tä oli 79 ja 85 ml/min Cockroftin ja MDRD:n mukaan; 11 %:lla potilaista GFR oli <tai= 50 ml/min. 5 vuotta LT:n jälkeen keskimääräinen GFR oli 63, 61 ja 70 ml/min MDRD:llä, Cockroftilla ja RTC:llä; GFR laski 26 %:lla, ja 25 %:lla potilaista GFR oli < 50 ml/min.". Riippumattomat riskitekijät, jotka liittyivät munuaisten toiminnan heikkenemiseen, olivat: syklosporiini A:n (CyA) >tai= 150 mikrog/l tai takrolimuusin (FK) >tai= 10 mikrog/l läpimittapitoisuudet 1 v:n kohdalla ja CyA >tai= 100 mikrog/l tai FK >tai= 8 mikrog/l 5 vuoden kohdalla.

**Tulos**

Liittyykö maksansiirron jälkeinen munuaisten pitkäaikainen toiminta veren kalsineuriinin estäjien pitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.5455**

Määritettiin, ennustaako perineuraalisen invaasion (PNI) esiintyminen biokemiallista uusiutumista potilailla, joille tehtiin matala-annoksinen brakyterapia paikallisen eturauhassyövän hoidossa.", "Retrospektiivinen tapauskontrollitutkimus.", "Tutkimus tehtiin. Vuosina 1996-2003 brakyterapialla hoidettujen 651 potilaan tiedot käytiin läpi. Näistä potilaista 63:lle kehittyi biokemiallinen epäonnistuminen. Nämä 63 potilasta sovitettiin sitten yhteen potilaiden kanssa, joilla ei ollut biokemiallista epäonnistumista, kun otettiin huomioon biopsian Gleason-pisteet, kliininen vaihe, alkuperäinen eturauhaspesifinen antigeeni, ikä ja androgeeninpoiston käyttö. Koko kohortin patologiaa tarkasteltiin sen jälkeen sen varalta, että alkuperäisissä eturauhasen biopsianäytteissä olisi todettu perineuraalista invaasiota. Verrattiin näiden kahden ryhmän biokemiallista relapsivapaata elossaoloaikaa.", "Tapaukset ja kontrollit sopivat hyvin yhteen, eikä näiden kahden ryhmän välillä ollut merkittäviä eroja iän, Gleason-luokan, kliinisen vaiheen, alkuperäisen eturauhaspesifisen antigeenin ja androgeenin poiston käytön suhteen. PNI todettiin 19 potilaalla (17 %). PNI:n määrässä ei ollut merkittävää eroa tapausten ja kontrolliryhmien välillä, 19,6 % ja 14,3 % (p = 0,45). PNI ei korreloinut biokemiallisen relapsivapaan elossaolon kanssa (p = 0,40).

**Tulos**

Ennustaako eturauhasen neulabiopsian perineuraalinen invaasio biokemiallista epäonnistumista eturauhassyövän brakyterapian jälkeen?

**Esimerkki 9.5456**

Tutkitaan eturauhasen sädehoidon jälkeen mahdollisesti lisääntynyttä peräsuolisyövän riskiä.", "Surveillance, Epidemiology, and End Results -rekisterin analyysissä verrattiin miehiä, jotka olivat saaneet sädehoitoa eturauhaskarsinooman vuoksi, niihin, jotka oli hoidettu kirurgisesti, ja niihin, jotka eivät saaneet kumpaakaan hoitomuotoa. Kaplan-Meierin analyysit peräsuolen syövän epäonnistumiseen kuluneesta ajasta tehtiin kolmen kohortin ikään sovitettujen alaryhmien välillä. Coxin proportional hazard -analyysit tehtiin sen selvittämiseksi, mitkä tekijät voivat vaikuttaa myöhemmän peräsuolisyövän esiintyvyyteen.", "Kaikkiaan 33 831 miestä säteilytettiin, 167 607 miestä hoidettiin kirurgisesti ja 36 335 miestä ei saanut kumpaakaan hoitomuotoa. Peräsuolen syöpä kehittyi 243:lle (0,7 %) säteilytetyistä (keski-ikä 70,7 vuotta), 578:lle (0,3 %) kirurgisesti hoidetuista (68,7 vuotta) ja 227:lle (0,8 %) niistä, joita ei hoidettu kummallakaan menetelmällä (74,2 vuotta). Kun ikään liittyvät vaikutukset ja erot kirurgisen ja hoitamattoman kohortin välillä otettiin huomioon, emme pystyneet osoittamaan, että peräsuolisyövän esiintyvyys olisi lisääntynyt merkittävästi miehillä, jotka oli säteilytetty eturauhassyövän vuoksi.

**Tulos**

Liittyykö eturauhasen säteilytykseen mitattavissa oleva lisäys myöhemmän peräsuolisyövän riskiin?

**Esimerkki 9.5457**

Autoimmuunihepatiitti tyyppi 2 (AIH-2) on vakava nuoruusiän maksasairaus, jonka etiologia ja patogeneesi ovat tuntemattomia, ja sille on ominaista maksan ja munuaisten mikrosomaalinen vasta-ainetyyppi 1, joka kohdistuu sytokromi P450IID6:een (CYP2D6), ja se liittyy HLA DRB1\*07:ään. Vaikka CYP2D6:n B-solureaktiivisuutta on luonnehdittu laajasti, CYP2D6-spesifisistä T-soluvasteista tiedetään vain vähän. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli luonnehtia CYP2D6-vastaisia soluvälitteisiä immuunivasteita ja niiden mahdollista patogeenistä merkitystä AIH-2-potilailla.", "Tutkimme T-solureaktiivisuutta 61 päällekkäistä peptidiä vastaan, jotka kattavat koko CYP2D6-proteiinin, käyttäen ex vivo -viljelmiä, jotka on saatu diagnoosin, remissiovaiheen ja relapsin yhteydessä. Lisäksi CYP2D6-spesifistä T-solureaktiivisuutta tutkittiin HLA-rajoituksen, peptidien sidonta-affiniteetin HLA DRB1\*07:ään, sytokiiniprofiilin, tautispesifisyyden ja kliinisen kulun yhteydessä.", "Proliferatiiviset vasteet CYP2D6:lle klusteroituvat DRB1\*07-potilailla seitsemälle antigeenialueelle ja muilla kuin DRB1\*07-potilailla neljälle alueelle. Vaikka erilaiset peptidit indusoivat interferoni-gamma-, interleukiini-4- tai interleukiini-10-tuotantoa, interferoni-gamma- ja proliferaatiota aiheuttavat peptidit ovat päällekkäisiä. Myös T- ja B-soluvasteet indusoivien sekvenssien välillä on päällekkäisyyttä. T-soluvasteen laajuus (epitooppien määrä) ja voimakkuus (tuotetun sytokiinin määrä) korreloivat suoraan taudin aktiivisuuteen (biokemialliset ja histologiset merkkiaineet).

**Tulos**

Liittyvätkö polyklonaaliset T-soluvasteet sytokromi P450IID6:lle taudin aktiivisuuteen autoimmuunihepatiitissa tyyppi 2?

**Esimerkki 9.5458**

HBV:n kovalenttisesti suljettu sirkulaarinen DNA (cccDNA), replikaatioväliaine, joka on vastuussa hepatosyyttien pysyvästä HBV-infektiosta, on malli kaikkien viruksen mRNA:iden transkriptiolle. Ydinsoluissa oleva cccDNA kertyy vakaana episomina, joka on järjestäytynyt minikromosomeiksi histoniproteiinien ja muiden kuin histoniproteiinien avulla. Tässä tutkimuksessa selvitimme hiljattain kehitetyllä herkällä ja spesifisellä määrityksellä viruksen replikaation ja HBV:n kromatiinin kokoonpanon, transkription ja vuorovaikutuksen viruksen ja solujen säätelijäproteiinien kanssa välistä suhdetta.", "Tavoitteen saavuttamiseksi yhdistimme kvantitatiivisen kromatiini-immunoprecipitointitekniikan (ChIP) vakiintuneeseen menetelmään, joka mahdollistaa virionien kapsidoitujen HBV-genomien monistamisen sen jälkeen, kun lineaarista HBV-DNA:ta oli transfektoitu ihmisen hepatoomasoluihin HuH7. cccDNA-ChIP-tekniikkaa sovellettiin myös HBV-minikromosomien transkription säätelyn tutkimiseen HBV-infektoituneilta potilailta saadussa maksakudoksessa.", "Anti-asetyyli-H4/-H3-spesifisten vasta-aineiden käyttö transkriptiivisesti aktiivisen kromatiinin immunoprecipitointiin paljasti, että HBV:n replikaatiota säätelee cccDNA:han sitoutuneiden H3/H4-histonien asetylaatiotila. I luokan histonideasetylaasien estäjät indusoivat sekä cccDNA:han sitoutuneen asetyloidun H4:n että HBV:n replikaation selvää lisääntymistä. Lopuksi histonien hypoasetylaatio ja histonideasetylaasi 1:n rekrytoituminen maksakudoksen cccDNA:han korreloivat hepatiitti B -potilaiden alhaisen HBV-viremian kanssa.

**Tulos**

Sääteleekö hepatiitti B -viruksen replikaatiota hepatiitti B -viruksen cccDNA:han sitoutuneiden H3- ja H4-histonien asetylaatiotilanne?

**Esimerkki 9.5459**

Urospuolisten Plethodon-salamanterien mentaalinen rauhasferomoni sisältää kaksi pääproteiinikomponenttia: 22 kDa:n proteiinin, jonka nimi on Plethodon Receptivity Factor (PRF), ja 7 kDa:n proteiinin, jonka nimi on Plethodon Modulating Factor (PMF). Kummallakin proteiinikomponentilla on erikseen vastakkaisia vaikutuksia naaraiden kosiskelukäyttäytymiseen, sillä PRF lyhentää ja PMF pidentää kosiskelua. Tässä tutkimuksessa testataan hypoteesia, jonka mukaan PRF tai PMF aktivoivat erikseen vomeronasaalineuroneita. Agmatiinin ottotekniikkaa käytettiin sellaisten kemosensoristen neuronien visualisoimiseksi, joita kumpikin proteiinikomponentti erikseen aktivoi.", "Vomeronasaaliset neuronit, jotka altistettiin agmatiinille suolaliuoksessa, eivät osoittaneet merkittävää merkintää. Vomeronasaalisten neuronien populaatio kuitenkin leimautui PRF:lle tai PMF:lle altistumisen jälkeen. Kun se ilmaistaan prosentteina kontrollitasolla leimatuista soluista, PRF leimasi enemmän neuroneja kuin PMF. Nämä PRF:n ja PMF:n prosentuaaliset osuudet yhteenlaskettuina vastaavat merkittyjen vomeronasaalisten neuronien prosentuaalista osuutta, kun naaraat altistetaan koko feromonille.

**Tulos**

Aktivoivatko urospuolisten feromoniproteiinien komponentit naaraiden vomeronasaalisia neuroneja salamanterissa Plethodon shermani?

**Esimerkki 9.5460**

Sekä murtumalla että alhaisella luun mineraalitiheydellä on vahva ennustearvo tulevien murtumien suhteen. Tulevien murtumien riskiä voidaan pienentää lääkehoidolla, jos osteoporoosipotilaat tunnistetaan, esimerkiksi seulomalla murtumapotilaat alhaisen luun mineraalitiheyden varalta. Ehdotamme, että tällaiset seulontarutiinit järjestetään ortopedian osastoilla, ja raportoimme kokemuksistamme tällaisesta seulontajärjestelmästä.", "Seuloimme kaikki 50-75-vuotiaat potilaat, joilla oli ranne-, nikama-, proksimaalinen olkaluun tai lonkkamurtuma ja jotka kävivät ortopedian osastollamme, mittaamalla luun mineraalitiheyden (BMD) DEXA-kuvauksella. Diagnoosin jälkeen potilaat ohjattiin perusterveydenhuoltolääkärille hoitoa varten.", "1. marraskuuta 2002 ja 31. lokakuuta 2003 välisenä aikana tutkittiin 239 potilasta, ja vain 13 prosentilla heistä BMD-arvot olivat normaalit. Potilaista 45 prosentilla diagnosoitiin osteopenia ja 42 prosentilla osteoporoosi.

**Tulos**

Riittääkö yksi murtuma ! Kokemuksia prospektiivisesta ja peräkkäisestä osteoporoosin seulontaohjelmasta, johon osallistui 239 murtumapotilasta?

**Esimerkki 9.5461**

Ruston rappeutumista tapahtuu usein sen jälkeen, kun nivelen murtuman, mosaiikkiplastian tai koko nivelen varpaiden ja sormien välisen siirron yhteydessä on tehty osteosynteesi, jossa välilihaksen fragmentti on poistettu verenkierrosta. Hypoteettisesti rappeutuminen on sekundaarinen seuraus siirretyn subkondraalisen luun romahtamisesta, kun se uudelleenmuodostuu suuren mekaanisen kuormituksen aikana. Bisfosfonaatteja käytetään vähentämään nekroottisen luun resorptiota. Testasimme systeemistä esikäsittelyä ennen siirteen ottamista luun ja ruston suojaamiseksi romahdukselta ja sekundaariselta nivelrikolta.", "Rotille annettiin yksi zoledronaatti-injektio ja luusiirteet otettiin. Siirteet pakastettiin, sulatettiin ja asetettiin luukammioihin, ja ne istutettiin toiseen rottaerään. Siirteen resorptiota ja uuden luun muodostumista mitattiin histomorfometrisellä analyysillä ja verrattiin käsittelemättömiin siirteisiin.", "Kontrollien uudelleenmuodostuneella alueella siirre oli lähes kokonaan resorboitunut ja korvautunut luuytimellä. Zoledronaattikäsitellyissä näytteissä siirre säilyi ja siirteen trabeculat olivat uuden luun vuorattuja. Histomorfometriassa luun kokonaismäärä (siirre ja uusi luu) uudelleenmuodostuneella alueella oli 16 % zoledronaattia saaneissa siirteissä ja 5 % kontrolleissa (p = 0,003).

**Tulos**

Vähentääkö luusiirteen systeeminen tsoledronaatin esipinnoitus luun resorptiota uudelleenmuotoilun aikana?

**Esimerkki 9.5462**

Psykologisen stressin merkitystä haavaiseen paksusuolitulehdukseen koskevat prospektiiviset tutkimukset ovat epäjohdonmukaisia tai osoittavat, että yhteys on vaatimaton. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan yksilölliset erot autonomisessa toiminnassa liittyvät eroihin haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien taudinkulussa.", "Sykevaihtelun spektrinen teho, autonomisen toiminnan epäsuora merkkiaine, mitattiin standardoidun stressiprotokollan aikana 93:lla haavaista paksusuolitulehdusta sairastavalla potilaalla. Potilaat luokiteltiin tyypillisiksi tai epätyypillisiksi sen perusteella, että sykevaihtelun korkeataajuuskaistalla esiintyi lisäystä tai vähennystä akuutin stressin aikana ja 5 minuuttia myöhemmin tapahtuneessa palautumisessa. Taudin aktiivisuus mitattiin lähtötilanteessa (aika 1) ja toisessa ajankohdassa (aika 2) 7-37 kuukautta myöhemmin.", "Epätyypillinen sykevaihtelun malli ajankohtana 1, jota esiintyi 29 prosentilla potilaista, oli yhteydessä alhaisempaan keskimääräiseen taudin aktiivisuuteen ajankohtana 2 (epätyypillinen, 0,56+/-0,93; tyypillinen, 2,27+/-2,56, P=0,001). Sykevälivaihtelumallin vaikutus ajan 2 tautiaktiivisuuden selittämiseen oli riippumaton muiden tekijöiden vaikutuksesta, jotka erosivat ryhmien välillä, mukaan lukien ajan 1 tautiaktiivisuus ja kortikosteroidien käyttö elinaikana.

**Tulos**

Ennustaako autonominen vaste standardoituun stressiin myöhempää taudin aktiivisuutta haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla?

**Esimerkki 9.5463**

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että apolipoproteiini B:n ja apolipoproteiini A1:n suhde (apoB/A1) on parempi kuin LDL-kolesterolimittaukset sydän- ja verisuonitapahtumien ennustamisessa. Tässä tutkimuksessa pyritään liittämään apoB/A1-suhde endoteelistä riippuvaiseen vasodilataatioon, joka on ateroskleroosin varhainen merkkiaine, Uppsalan senioreiden verisuonten prospektiivisessa tutkimuksessa (Prospective Study of the Vasculature in Uppsala Seniors, PIVUS).', 'Tässä väestöpohjaisessa tutkimuksessa 1016 70-vuotiasta tutkittavaa arvioitiin invasiivisella kyynärvarren tekniikalla asetyylikoliinilla (EDV), rannevaltimon ultraäänitutkimuksella virtausvälitteisen vasodilataation (FMD) arvioimiseksi ja pulssiaaltoanalyysillä beeta-2-reseptoriagonistihaasteella, terbutaliinilla. EDV ja pulssiaaltovaste, mutta ei FMD, olivat yhteydessä apoB/A1-tasoihin (r=-0,11, p=0,0038 EDV:n osalta, r=-0,16, p<0,0001 pulssiaaltoanalyysin osalta ja r=0,01, p=0,65 FMD:n osalta). LDL-kolesteroli tai muu kuin HDL-kolesteroli eivät olleet merkitsevästi yhteydessä endoteeliriippuvaisen vasodilataation mittauksiin. Myös endoteelista riippumaton vasodilataatio (EIDV), jota arvioitiin invasiivisella kyynärvarren tekniikalla natriumnitroprussidilla, oli yhteydessä apoB/A1-tasoihin (r=-0,12, p<0,0016).

**Tulos**

Liittyykö vastustuskykyisten valtimoiden vasodilataatio apolipoproteiini B/A1-suhteeseen iäkkäillä : Uppsalan senioreiden verisuoniston prospektiivinen tutkimus ( PIVUS )?

**Esimerkki 9.5464**

Potilaiden, joilla on toistuvia paksusuolen maksametastaaseja (RCLM), hoito on edelleen kiistanalaista. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voidaanko RCLM:n toistuva maksan resektio suorittaa hyväksyttävällä sairastuvuudella, kuolleisuudella ja pitkäaikaiseloonjäämisellä.", "Vuosina 1987-2005 tehdyistä ja prospektiivisesti analysoiduista 1121:stä peräkkäisestä maksan resektiosta 852:lle potilaalle, joilla oli kolorektaalisia maksametastaaseja, tehtiin "kuratiivinen" resektio. Yksittäinen maksaresektio tehtiin 718 potilaalle, ja 71 toistuvaa maksaresektiota RCLM:n vuoksi tehtiin 66 potilaalle.", "Toistuvan maksaresektion jälkeen ei ollut yhtään postoperatiivista kuolemantapausta verrattuna 1,4 prosentin postoperatiiviseen kuolleisuuteen yksittäisen maksaresektion jälkeen". Leikkauksen jälkeinen sairastuvuus oli verrattavissa yksittäisen ja toistuvan hepatektomian jälkeen (26,1 vs. 18 prosenttia; P = 0,172), vaikka verenhukan mediaani oli suurempi toistuvan resektion aikana (450 vs. 350 ml; P = 0,006). RCLM:n uusintaleikkauksen jälkeen laskennallinen yhden, kolmen ja viiden vuoden elossaololuku oli 94, 68 ja 44 prosenttia, kun se oli 89,3, 51,7 ja 29,5 prosenttia yhden hepatektomian jälkeen.

**Tulos**

Liittyykö toistuva maksan resektio uusiutuneiden paksusuolen maksametastaasien vuoksi suotuisaan pitkäaikaiseen eloonjäämiseen?

**Esimerkki 9.5465**

. Tavoitteenamme oli arvioida henkilökunnan ja potilaiden väliseen viestintään kohdistuvan monitahoisen intervention tehokkuutta päivystyspoliklinikan potilastyytyväisyyden parantamisessa.", "Toteutimme 12 kuukauden aikana ennen interventiota ja sen jälkeen toteutetun tutkimuksen yliopistollisessa päivystyspoliklinikassa. Interventioon sisältyi viestintätyöpajoja, potilaskoulutusfilmi ja potilasyhteyshoitaja. Potilastasolla potilasyhteyshoitaja varmisti optimaalisen henkilökunnan ja potilasyhteisön välisen viestinnän ja osallistui henkilökunnan viestintäkoulutukseen. Interventiota arvioitiin potilaskyselyillä (jotka sisälsivät yleisiä ja viestintäkohtaisia tyytyväisyyskysymyksiä, jotka pisteytettiin 100:lla), valitusten määrällä ja potilasyhteyshenkilön toimintaa koskevilla tiedoilla.", "Yhteensä 321 potilasta palautti kyselylomakkeen ennen interventiota ja 545 potilasta sen jälkeen. Merkittäviä parannuksia havaittiin potilaiden käsityksissä siitä, että heille "tiedotettiin viivästyksistä" [piste-ero 5,3; 95 prosentin luottamusväli (CI) 0,6-10,0], että "henkilökunta välitti heistä ihmisenä" (ero 4,4; 95 prosentin CI 0,7-8,1), päivystyspoliklinikan kokonaisarviossa (ero 3,9; 95 prosentin CI 0,4-7,5) ja päivystyspoliklinikan hoidossa kokonaisuudessaan (ero 3,8; 95 prosentin CI 0,3-7,3). Kaikissa muissa tyytyväisyyskysymyksissä ei havaittu merkitseviä parannuksia. Intervention jälkeisenä aikana saatujen valitusten määrä väheni 22,5 prosenttia (95 prosentin CI, 14,6-32,8) ja valitusten määrä väheni 0,7 (95 prosentin CI, -0,3-1,6) valituksella tuhatta potilasta kohti. Yhteyshenkilön toimintaan kuului potilaan perehdyttäminen, johon sisältyi i) testien, toimenpiteiden ja viivytysten selittäminen, ii) yhteydenpito eri sairaalahenkilökuntaan ja iii) yleiset mukavuustoimenpiteet, mukaan lukien kivunlievityksen laadunvalvonta.

**Tulos**

Parantaako monitahoinen interventio potilaiden tyytyväisyyttä ja käsityksiä päivystysosaston hoidosta?

**Esimerkki 9.5466**

Keuhkojen hyytymisen ja fibrinolyysin poikkeavuuksien sarkoidoosissa uskotaan vaikuttavan tämän taudin patogeneesiin.", "Osoitimme aiemmin, että bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen (BALF) D-dimeeri korreloi suoraan sarkoidoosin eri vakavuusasteisiin. Tässä analysoimme havaintoamme, jonka mukaan BALF:n D-dimeerin pitoisuudet olivat korkeammat afroamerikkalaisilla keuhkosarkoidoosipotilailla.", "BALF:n D-dimeeri mitattiin 55:ltä keuhkosarkoidoosia sairastavalta ja 31:ltä terveeltä vapaaehtoiselta entsyymi-immunomäärityksellä. Terveiden ryhmässä BALF-D-dimeerin pitoisuus oli normaali, ja korkein mitattu pitoisuus oli 71 ng/ml. Tämä oli raja-arvo sarkoidoosia sairastavien potilaiden vertailussa.", "Korkeat BALF D -dimeeripitoisuudet (> 71 ng/ml) todettiin nuoremmilla sarkoidoosipotilailla, ja ne liittyivät merkittävästi pienempään prosentuaaliseen ennustettuun pakotettuun uloshengitystilavuuteen 1 s:ssa ja suurempaan BAL-lymfosyyttien määrään. Mustilla sarkoidoosipotilailla BALF:n D-dimeeriarvot olivat korkeammat (mediaani 131, vaihteluväli 0-2 040 ng/ml) kuin valkoisilla potilailla (mediaani 18, vaihteluväli 0-605 ng/ml; p = 0,011). Normaalia korkeammat BALF:n D-dimeeripitoisuudet todettiin 61 prosentilla sarkoidoosia sairastavista mustista henkilöistä, mutta vain 20 prosentilla valkoisista henkilöistä (chi(2) = 5,539, p = 0,019). BALF-D-dimeeri oli ainoa tautimittari, joka erotti sarkoidoosia sairastavat mustat valkoisista henkilöistä.

**Tulos**

Ovatko bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen D-dimeeripitoisuudet korkeammat ja yleisempiä mustilla potilailla, joilla on keuhkosarkoidoosi?

**Esimerkki 9.5467**

määritetään tautitaakan torjunnan kustannustehokkuus. Käytimme sekundaarisia väestötietoja ja metaanalyysejä erilaisista valtion rahoittamista palveluista ja toimenpiteistä tutkiaksemme aikuisten nivelreuman ja nivelrikon eritasoisen hoidon kustannuksia ja hyötyjä käyttämällä tautitaakkaa koskevaa viitekehystä.", "Väestön taakka laskettiin molempien sairauksien osalta ilman hoitoa elettyinä vammautumisvuosina (YLD, years lived with disability) ilman menetettyjä elinvuosia. Tämän jälkeen arvioitiin, kuinka suuri osuus taakasta vältettäisiin nykyisillä toimenpiteillä, kuinka suuri osuus voitaisiin välttää optimaalisesti toteutetuilla nykyisillä näyttöön perustuvilla ohjeilla ja kuinka suuri suora hoidon kustannusvaikuttavuus olisi dollarimääräinen kustannusvaikuttavuuden suhdeluku vältettyä YLD:tä kohti molemmilla hoitotasoilla.", "Suurin osa nivelrikkoa sairastavista hakeutui lääketieteelliseen hoitoon. Nivelreuman nykyisellä hoidolla vältettiin 26 prosenttia taakasta, ja kustannusvaikuttavuussuhde oli 19 000 dollaria vältettyä YLD:tä kohti. Optimaalinen, näyttöön perustuva hoito estäisi 48 prosenttia taakasta, ja kustannusvaikuttavuussuhde olisi 12 000 dollaria vältettyä YLD:tä kohti. OA:n nykyisellä hoidolla Australiassa vältettäisiin 27 prosenttia taudista, ja kustannusvaikuttavuussuhde olisi 25 000 dollaria vältettyä YLD:tä kohti. Optimaalinen, näyttöön perustuva hoito estäisi 39 prosenttia taakasta, ja kustannusvaikuttavuussuhde pysyisi ennallaan 25 000 dollarissa vältettyä YLD:tä kohti.

**Tulos**

Onko näyttöön perustuva lääketiede kohtuuhintaista : nykyisen ja optimaalisen hoidon kustannusvaikuttavuus nivelreumassa ja nivelrikossa?

**Esimerkki 9.5468**

Monosyyttien siirtyminen luuytimestä aivoihin voi olla ratkaisevassa asemassa keskushermostovaurion ja kognitiivisen toiminnan heikkenemisen kannalta HIV-infektiopotilailla. Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan keskimääräinen diffusiviteetti on herkkä luuydinmuutoksille HIV-potilailla ja että nämä kvantitatiiviset kuvantamismittaukset korreloivat dementian vaikeusasteen kanssa.", "Keskimääräistä diffusiviteettiä (MD), joka määritettiin klovaalisilta ja calvariaalisilta luuydinalueilta, verrattiin 11:llä HIV-tartunnan saaneella potilaalla ja 9:llä kontrollihenkilöllä. Kuvantamismittauksilla arvioitiin myös yhteyttä dementian vaikeusasteeseen ja taudin etenemisen merkkiaineisiin (CD4 ja viruskuorma plasmassa).", "MD oli HIV-tartunnan saaneilla potilailla merkitsevästi alentunut sekä klival- että calvariaalisessa luuytimessä (P =.006). Diffuusiomittaukset clival- (P =.02) ja calvarial-alueilla (P =.03) korreloivat merkitsevästi dementian vaikeusasteen kanssa.

**Tulos**

Korreloivatko luuydindiffuusiomittaukset dementian vaikeusasteen kanssa HIV-potilailla?

**Esimerkki 9.5469**

Määritetään mekanismit, joilla Bacillus subtilis -itiöt tappavat Fe(3+)-, EDTA-, KI- ja etanolipitoista hapanta liuosta, jota kutsutaan KMT-reagenssiksi, ja vastustuskyky sitä vastaan.", "KMT-reagenssi ei mutagenisoinut villiintyneen B. subtilis -sienen itiöitä, mutta villiintyneen tyypin ja recA:n itiöt kuolivat samalla nopeudella". Spoorit (alfa(-)beta(-)), joista puuttuu useimmat DNA:ta suojaavat alfa/beta-tyypin pienet, happoliukoiset itiöproteiinit, olivat vähemmän vastustuskykyisiä KMT-reagenssille kuin villityyppiset itiöt, mutta ne eivät myöskään mutatageenistuneet, ja alfa(-)beta(-) ja alfa(-)beta(-)recA - itiöt osoittivat lähes identtistä vastustuskykyä. Itiöiden resistenssi KMT-reagenssille heikkeni huomattavasti, jos itiöillä oli vialliset päällykset. Tyydyttymättömien rasvahappojen määrä sisäisessä kalvossa ei kuitenkaan määrittänyt itiöiden herkkyyttä KMT-reagenssille. KMT-reagenssin tappamien itiöpopulaatioiden eloonjääneet itiöt olivat herkkiä märkälämmöllä tai typpihapolla tapahtuvalle tappamiselle ja korkealle suolapitoisuudelle levitysalustassa. KMT-reagenssilla tapetut itiöt eivät olleet vapauttaneet dipikoliinihappoa (DPA), vaikka nämä tapetut itiöt vapauttivat DPA:ta helpommin, kun niitä idätettiin dodekyyliamiinilla kuin käsittelemättömät itiöt. KMT reagentilla tapetut itiöt eivät kuitenkaan itäneet ravinteiden tai Ca(2+)-DPA:n kanssa, ja ne saatiin talteen vain heikosti lysotsyymikäsittelyllä hypertonisessa väliaineessa.

**Tulos**

Bacillus subtilis -itiöiden tappamisen mekanismit ja resistenssi happaman Fe-EDTA-iodidi-etanoli-valmisteen vaikutuksesta?

**Esimerkki 9.5470**

Etenkin ylälohkojen emfyseemaa havaitaan usein idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF) yhteydessä. Emphyseeman ja IPF:n yhdistelmään on kuitenkin kiinnitetty vain vähän huomiota.", "Tarkoituksena oli tutkia IPF-potilaiden emfyseeman aiheuttamaa toiminnallista lisävajausta.", "Kaksikymmentäyksi potilasta (keski-ikä 66 vuotta, 20 miestä) (ryhmä I), joilla oli sekä IPF (keskimäärin 35 % keuhkojen kokonaistilavuudesta) että emfyseema (keskimäärin 14 % keuhkojen kokonaistilavuudesta), verrattiin 21:een ryhmään, joilla oli IPF, mutta joilla ei ollut emfyseemaa (ryhmä II). Ryhmät sovitettiin yhteen (muiden kriteerien lisäksi) taudin kokonaislaajuuden suhteen. Jokaiselta potilaalta saatiin keuhkojen toimintakokeet, Medical Research Councilin hengenahdistuspisteet, 6 minuutin kävelytesti ja sekä IPF:n että emfyseeman röntgenkuvaus. Yhdistetty fysiologinen indeksi laskettiin. Kokonaispopulaatiossa (n = 42) tutkittiin IPF:n ja emfyseeman riippumatonta vaikutusta useisiin fysiologisiin muuttujiin vaiheittaisen moninkertaisen regressioanalyysin avulla.", "Vaikka emfyseema oli vähäistä, ryhmien I ja II fysiologinen heikkeneminen oli samanlaista. Ainoastaan jäännöstilavuus ja keuhkojen kokonaiskapasiteetti olivat merkitsevästi suuremmat ryhmässä I". Vaiheittaisen moninkertaisen regressioanalyysin mukaan IPF:n laajuus ja joko emfyseeman esiintyminen tai laajuus koko väestössä olivat riippumattomia ja merkittäviä ennustajia hengenahdistuspisteiden, 6 minuutin kävelytestin, P(aO2), pakotetun uloshengityksen tilavuuden ensimmäisellä sekunnilla (FEV(1)), pakotetun vitaalikapasiteetin (FVC), FEV1/FVC:n, keuhkojen diffuusiokapasiteetin hiilimonoksidille, hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin, joka on mukautettu alveolitilavuuden mukaan (kaasunsiirtokerroin), ja jäännöstilavuuden kannalta. Yhdistetty fysiologinen indeksi oli läheisessä yhteydessä IPF:n laajuuteen (r = 0,65, p < 0,0001) ja hengenahdistuspisteytykseen (rho = 0,59, p < 0,0001).

**Tulos**

Heikentääkö emfyseema edelleen fysiologista toimintaa potilailla, joilla on idiopaattinen keuhkofibroosi?

**Esimerkki 9.5471**

Tässä tutkimuksessa tutkitaan ABCG1-välitteistä kolesterolin effluxia ja solunsisäistä kolesterolin kuljetusta tutkimalla ABCG1:n lokalisaatiota ja toimintaa makrofageissa.", "Käytettiin ABCG1:tä yliekspressoivia HEK 293 -soluja, RNA-interferenssiä tai ABCG1- tai ABCG4-konkouttihiirten makrofageja.". ABCG1:llä mutta ei ABCG4:llä oli merkittävä rooli kolesterolimassan lisääntyneessä effluxissa, joka syntyi, kun makrofageja käsiteltiin LXR-aktivaattoreilla. 293-soluissa ABCG1:tä löytyi plasmakalvolta, Golgista ja kierrätysendosomeista. Sitä vastoin basaalisissa makrofageissa ABCG1 oli pääasiassa solunsisäistä ja jakautui uudelleen plasmakalvolle LXR-aktivaation jälkeen. LXR-aktivaatio lisäsi makrofagien kolesterolin ulosvirtausta suuritiheyksiseen lipoproteiiniin (HDL), pienitiheyksiseen lipoproteiiniin (LDL) ja syklodekstriiniin ABCG1:stä riippuvaisella tavalla. ABCG1-ekspression tukahduttaminen lisäsi kolesteryyliesterin muodostumista ja vähensi SREBP2-kohdegeenin ilmentymistä makrofageissa myös ilman HDL-akseptoreita.

**Tulos**

Tehostaako lXR:n aiheuttama ABCG1:n uudelleenjakautuminen plasmakalvolle makrofageissa kolesterolimassan effluxia HDL:ään?

**Esimerkki 9.5472**

Apeliinin ja sen spesifisen reseptorin APJ-signaalin fysiologisia rooleja tutkittiin verisuonten sileissä lihassoluissa (VSMC). Tässä tutkimuksessa selvitettiin, aktivoiko apeliini myosiinin kevyttä ketjua (MLC), joka on tärkeä säätelytapahtuma sileän lihaksen supistumisen käynnistämisessä.", "MLC:n aktivaation arvioimiseksi teimme Western blot- ja immunohistokemiallisia tutkimuksia käyttämällä fosfo-MLC:tä vastaan tarkoitettua vasta-ainetta. VSMC:ssä apeliini indusoi MLC:n fosforylaatiota pitoisuudesta riippuvaisella tavalla, jonka huippu on 2 minuutin kohdalla. VSMC:n esikäsittely pertussis-toksiinilla poistaa apeliinin aiheuttaman MLC:n fosforylaation. Proteiinikinaasi C:n (PKC) estäminen GF-109203X:llä vaimensi selvästi apeliinin aiheuttamaa MLC:n fosforylaatiota. Lisäksi metyyli-isobutyyliamiloridi, Na+/H+-vaihtajan (NHE) spesifinen estäjä, ja KB-R7943, Na+/Ca2+-vaihtajan (NCX) käänteismoodin voimakas estäjä, tukahduttivat merkittävästi apeliinin vaikutusta. Villityypin hiirillä apeliini fosforyloi MLC:tä verisuonikudoksessa, kun taas APJ-puutteisilla hiirillä sillä ei ollut vastetta Western blotilla ja immunohistokemiallisesti. Apeliinin aiheuttamaan MLC:n fosforylaatioon liittyi myosiinifosfataasin kohdealayksikön fosforylaatio.

**Tulos**

Stimuloiko apeliini myosiinin kevyen ketjun fosforylaatiota verisuonten sileissä lihassoluissa?

**Esimerkki 9.5473**

Riboflaviinin puute on yleistä monissa osissa maailmaa, erityisesti kehitysmaissa. Riboflaviinia tuottavien kantojen käyttö maitotuotteiden, kuten käymisteitse valmistetun maidon, jogurtin ja juuston, tuotannossa on toteutettavissa ja taloudellisesti houkuttelevaa, koska se vähentäisi tavanomaisen vitamiinin lisäämisen kustannuksia ja vastaisi kuluttajien vaatimuksiin terveellisemmistä elintarvikkeista. Tässä tutkimuksessa arvioitiin rotilla tehdyssä biotestissä, miten Propionibacterium freudenreichii -bakteerin riboflaviinia tuottavaa kantaa sisältävän jogurtin antaminen vaikutti puutosoireisten rottien riboflaviinitilanteeseen.", "Propionibacterium freudenreichii NIZO B2336 on spontaani roseoflaviinille vastustuskykyinen mutantti, joka on johdettu P. freudenreichii B374:stä ja joka tuottaa isompia määriä riboflaviinia kuin emoeläin. Rotille syötettiin riboflaviinipuutteista ruokavaliota 21 d:n ajan (tyhjennysjakso), minkä jälkeen samaan ruokavalioon lisättiin tavanomaista jogurttia, riboflaviinia tuottavaa kantaa (B2336) sisältävää jogurttia tai vanhempien ei-tuottavaa kantaa (B374) ja sitä syötettiin eläimille 28 d:n ajan (täydennysjakso). Kontrollina rotille syötettiin samaa ruokavaliota, jossa oli eri pitoisuuksia kaupallista riboflaviinia.", "The novel fermented product containing P. freudenreichii B2336, jonka riboflaviinipitoisuus oli kohonnut, poisti useimmat riboflavinoosin fysiologiset oireet, kuten kasvun hidastumisen, korkeat erytrosyyttien glutationireduktaasin aktivointikertoimen arvot ja hepatomegalian, jotka havaittiin, kun käytettiin riboflaviinin poisto- ja täydentämismallia, kun taas tuotteella, joka oli fermentoitu muulla kuin riboflaviinia tuottavalla kannalla, ei ollut tätä hyödyllistä vaikutusta.

**Tulos**

Parantaako Propionibacterium freudenreichii -bakteerilla fermentoitu uusi maitotuote puutosoireisten rottien riboflaviinitilannetta?

**Esimerkki 9.5474**

Paksusuolen ja peräsuolen syövän seulontaa suositellaan kaikille amerikkalaisille, joilla katsotaan olevan keskimääräinen riski sairastua paksusuolen ja peräsuolen syöpään sukupuolesta tai rodusta/etnisestä alkuperästä riippumatta. Määritimme sukupuolen ja rodun/etnisyyden vaikutuksen suositeltujen paksu- ja peräsuolisyövän seulontaohjelmien kustannustehokkuuteen.", "Määritimme Kalifornian syöpärekisterin avulla ikäkohtaiset paksu- ja peräsuolisyövän ilmaantuvuusluvut, vasemmanpuoleisten syöpien osuuden ja paikallistettujen syöpien osuuden aasialaisilla, mustilla, latinalaisamerikkalaisilla ja valkoihoisilla miehillä ja naisilla. Yhdistimme nämä tiedot ja saatavilla olevat tiedot elinajanodotteesta ja paksusuolen ja peräsuolen syövän eloonjäämisestä mallintamaan kahden 35-vuotisen paksusuolen ja peräsuolen syövän seulontatoimenpiteen kustannusvaikuttavuutta.", "Ikäkohtaiset paksusuolen ja peräsuolen syövän ilmaantuvuusluvut olivat korkeimmat mustaihoisten miesten keskuudessa ja alhaisimmat latino-amerikkalaisilla naisilla. 50-vuotiaana alkava seulonta oli kustannustehokkainta mustilla miehillä ja vähiten kustannustehokasta latino-amerikkalaisilla naisilla (mitattuna dollareina säästettyä elinvuotta kohti), kun käytettiin vuotuista ulosteen okkultiveritutkimusta yhdistettynä viiden vuoden välein tehtävään joustavaan sigmoidoskopiaan ja 10 vuoden välein tehtävään kolonoskopiaan. Mustien miesten 35 vuoden seulontaohjelman kustannusvaikuttavuus 45 vuoden iässä aloitettaessa oli samanlainen kuin valkoisten miesten ja mustien naisten seulonnan kustannusvaikuttavuus 50 vuoden iässä aloitettaessa ja kustannusvaikuttavampi kuin muiden kuin mustien naisten sekä aasialaisten ja latinomiesten seulonnan kustannusvaikuttavuus 50 vuoden iässä aloitettaessa.

**Tulos**

Vaikuttavatko sukupuoli ja rotu/etnisyys paksu- ja peräsuolisyövän seulonnan kustannustehokkuuteen?

**Esimerkki 9.5475**

Tutkitaan veri-aivoesteen eheyttä prehepaattisilla portaalihypertensiivisillä rotilla, jotka on saatu aikaan osittaisella portaalilaskimon ligaatiolla, 14 ja 40 d ligaation jälkeen, kun portaalipaine on spontaanisti normalisoitunut.", "Aikuiset urospuoliset Wistar-rotat jaettiin neljään ryhmään: (molempia ryhmiä käytettiin 14 d leikkauksen jälkeen); Ryhmä III: Sham40d, Sham-leikattu ja Ryhmä IV: PH40d Portal vein stenosis (ryhmiä II ja IV käytettiin 40 d leikkauksen jälkeen). Plasman ammoniakki, plasman ja aivo-selkäydinnesteen proteiini- ja maksaentsyymipitoisuudet määritettiin. Systeemisesti ruiskutettuja Trypan- ja Evansin sinistä väriainetta tutkittiin hippokampuksessa veri-aivoesteen eheyden tutkimiseksi. Portaalipaine rekisteröitiin säännöllisesti.", "Neljäkymmentä päivää ahtauman jälkeen portaalipaine oli normalisoitunut, plasman ammoniakkipitoisuus oli kohtalaisen korkea, ja molempia väriaineita ei ollut keskushermoston parenkyymissä. Kaikki muut parametrit olivat palautuneet ennalleen. Kun portaalipaine normalisoitui ja ammoniakkipitoisuus laski, mutta ei normalisoitunut, veri-aivoesteen muuttunut eheys palautuu.

**Tulos**

Muuttuuko muuttunut veri-aivoesteen läpäisevyys rotilla, joilla on prehepaattinen portaalihypertensio, normaaliksi, kun portaalipaine laskee?

**Esimerkki 9.5476**

Monilla bakteerien aiheuttamaa aivokalvontulehdusta sairastavilla potilailla on neurologisia tai neuropsykologisia jälkioireita, jotka liittyvät pääasiassa lyhytaikaisen muistin, oppimisen ja tarkkaavaisuuden heikkenemiseen. Neuropsykologisia oireita viruksen aiheuttaman aivokalvontulehduksen jälkeen havaitaan harvemmin. Sekä virus- että bakteerimeningiitin jälkeen on raportoitu unihäiriöitä.", "Tutkia systemaattisesti aivokalvontulehduspotilaiden unihäiriöiden yleisyyttä ja laajuutta.", "Kahdeksankymmentäkuusi virus- tai bakteerimeningiittipotilasta (akuutti tauti puhjennut vähintään vuotta aiemmin) tutkittiin kahdella standardoidulla kyselylomakkeella (Schlaffragebogen B ja Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) yhdessä standardoidun hermostotutkimuksen kanssa, ja näitä tutkittiin ja verrattiin 42:sta iältään sopivasta terveestä vapaaehtoisesta koostuvaan kontrolliryhmään.', 'Sekä virusperäisen että bakteerimeningiitin saaneiden potilaiden unen laatu oli heikentynyt ja vähemmän levollinen kuin terveillä vertailuhenkilöillä; molempien potilasryhmien keskimääräinen PSQI-kokonaispistemäärä oli patologinen. Huonontuneet unipisteet aivokalvontulehduksen jälkeen eivät korreloineet Glasgow'n kooma-asteikon tai Glasgow'n tulosasteikon kanssa. Jäännösneurologisen toimintahäiriön tai masennuksen ja unen laadun välillä ei myöskään havaittu yhteyttä.

**Tulos**

Ovatko unihäiriöt sekä bakteeri- että virusmeningiitin pitkäaikaisia seurauksia?

**Esimerkki 9.5477**

Asetyylikoliinin kertymisen keskushermostoon uskotaan selittävän orgaanisten fosfaattituholaismyrkkyjen ja kemiallisten hermomyrkkyjen nopean tappavuuden. Diatsepaamin tiedetään täydentävän atropiinihoitoa, mutta sen erityisestä vaikutusmekanismista ei ole varmuutta.", "Neljän keskushermostoon vaikuttavan aineen testaaminen varhaisen antidootin tehon varalta vakavassa dikloorifossi-myrkytyksessä hiirimallissa.", "Ylös-alas-menetelmällä annosteltiin neljä antidoottiehdokasta: diatsepaami, ksylatsiini, morfiini ja ketamiini. Antidootit annettiin ihon alle rauhoittamattomille aikuisille Sprague-Dawley-rotille, joille annettiin esihoitona 3 mg/kg vatsansisäistä glykopyrrolaattia. Kaikki eläimet saivat 20 mg/kg dikloorihappoa ihon alle 5 minuuttia myöhemmin. Sokea tarkkailija arvioi 10 minuutin kuolleisuuden ja eloonjäämisajan tulokset.", "Kaikki eläimet, joita ei esikäsitelty ilman vastalääkettä (8/8 kuolemantapausta) tai pelkällä glykopyrrolaatilla (8/8), kuolivat 10 minuutin kuluessa diklorvossin injektiosta. Esikäsittely diatsepaamilla (3/9 kuolemantapausta) tai ksylatsiinilla (3/9) vähensi merkittävästi kuolleisuutta (Fisherin p = 0,007; tehollisten annosten mediaani 0,12 mg/kg ja 3,0 mg/kg). Keskisuuret morfiiniannokset (3,1-5,5 mg/kg) johtivat eloonjäämiseen, mutta suuremmat annokset eivät johtaneet, mikä johtui oletettavasti liiallisesta hengityslamaantumisesta (7/11 kuolemaa; p = 0,09). Ketamiini (7/8 kuolemantapausta) oli tehoton vastalääkkeenä. Eloonjäämisajat pidentyivät myös diatsepaami- ja ksylatsiiniryhmissä (log-rank p < 0,001) ja vähäisemmässä määrin morfiiniryhmässä (p = 0,07).

**Tulos**

Suojaavatko useat keskushermostoon vaikuttavat vastalääkkeet vakavalta organofosfaattimyrkytykseltä?

**Esimerkki 9.5478**

Kirjallisuudessa on harvoin täsmennetty ST-segmentin kohoamisen (STE) sijaintia tai mittausmenetelmää, jolla määritetään kelpoisuus reperfuusiotutkimuksiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, johtavatko erilaiset STE:n mittausmenetelmät prekordiaalisissa johtimissa potilailla, joilla on vasemman etummaisen laskevan eteisen tukoksen aiheuttama akuutti sydäninfarkti, merkitsevästi erilaisiin pisteytyksiin.", "Tämä oli retrospektiivinen katsaus peräkkäisten potilaiden diagnostisiin elektrokardiogrammeihin, jotka tulivat päivystysosastollemme akuutin sydäninfarktin vuoksi ja joilla oli kiireellinen primaarinen perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide, vasemman etummaisen laskevan eteisen tukos ja joilla ei ollut tukoslähdettä. STE mitattiin J-pisteestä ja 60 millisekuntia J-pisteen jälkeen PR-segmenttiin nähden johtimissa V1-V6. STE:tä verrattiin kummallakin menetelmällä kunkin johtimen osalta, samoin kuin ST-pisteitä (johtimien V1-V6 STE:n summa) ja johtimien V2-V4 STE:n summaa. Kelpoisuus reperfuusiohoitoon arvioitiin käyttämällä 1 mm:n ja 2 mm:n STE-kriteerejä kahdessa peräkkäisessä etummaisessa johtimessa sekä ST-pisteitä ja STE:n summaa johtimissa V2-V4.", "Analysoitiin 37 EKG:tä. Keskimääräiset ST-mittaukset jokaisessa johtimessa olivat merkitsevästi pienempiä, kun ne mitattiin J-pisteessä verrattuna 60 millisekuntia J-pisteen jälkeen, samoin kuin ST-pisteet (9,7 +/- 2,14 mm vs. 14,9 +/- 2,69 mm; p < 0,00001). Harvempi EKG täytti sisäänottokriteerit, kun se perustui STE:hen J-pisteessä verrattuna 60 millisekuntia J-pisteen jälkeen. Harvempi EKG täytti 6 mm:n ST-pistemäärän, kun se mitattiin J-pisteestä (70 % vs. 88 %).

**Tulos**

Eroaako sT-segmentin korkeus mittausmenetelmästä riippuen?

**Esimerkki 9.5479**

Lisääntynyt verenvirtausnopeus kontralateraalisessa nikamavaltimossa (VA) on yleinen löydös subclavian steal -oireyhtymässä, mutta sen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, korreloiko nopeuden lisääntymisen aste kontralateraalisessa VA:ssa stealin vaikeusasteen kanssa.', 'Retrospektiivisessä tutkimuksessa, johon osallistui 62 potilasta, joilla oli subklaavian steal-ilmiö, ja 62 sukupuoleen ja ikään verrattavaa kontrollihenkilöä, analysoimme subklaavian steal-ilmiön kontralateraalisen VA:n doppler-spektrin systolisen huippunopeuden (PSV), diastolisen loppunopeuden (EDV), keskinopeuden (MV), resistanssi-indeksin (RI) ja pulsatiliteetti-indeksin (PI). Kliiniset tiedot, mukaan lukien sukupuoli, ikä, liitännäissairaudet ja Doppler-tiedot, kirjattiin ultraäänitutkimuksen rekisteröintilomakkeesta.", "Potilailla, joilla oli subclavian steal -oireyhtymä, Doppler-spektrianalyysi osoitti, että virtaus VA:ssa kääntyi täysin päinvastaiseksi 29:llä potilaalla (ryhmä A) ja että virtaus vaihteli 33:lla potilaalla (ryhmä B). Molempien ryhmien potilaiden kontralateraalisen VA:n PSV, MV, RI ja PI olivat korkeammat kuin kontrolleilla (p < 0,01 molemmissa vertailuissa). PSV, EDV ja MV kontralateraalisessa VA:ssa olivat korkeammat potilailla, joilla oli käänteinen virtaus, verrattuna potilaisiin, joilla oli vuorotteleva virtaus (p < 0,05). Kliinisten oireiden ja liitännäissairauksien vertailu näiden kahden ryhmän välillä ei tuottanut merkittäviä tuloksia.

**Tulos**

Onko subclavian steal-ilmiön hemodynaamiset vaikutukset kontralateraaliseen nikamavaltimoon?

**Esimerkki 9.5480**

Hypospadia on yleinen miesten synnynnäinen virtsaputken epämuodostuma, joka määritellään virtsaputken suuaukon siirtymisenä ventralisoituneena peniksen kärkeen. Androgeenireseptorin merkitys miesten ulkoisten sukupuolielinten kehityksessä on tunnustettu hyvin. Viime aikoina on myös osoitettu aktiivisten estrogeenireseptorien (ER) esiintyminen kehittyvissä miehen ulkoisissa sukupuolielimissä. Ihmisen estrogeenireseptorilla on kaksi isomuotoa, ESR1 ja ESR2, joilla on erilaiset ilmentymismallit kudoksissa ja soluissa. Oletimme, että muutokset näiden ydinreseptorien geeneissä voisivat johtaa hypospadiaan.", "Seuloimme 60 poikaa, joilla oli hypospadia, mutaatioiden varalta ESR1- ja ESR2-geenien koodaavilla alueilla denaturoivalla korkean suorituskyvyn nestekromatografialla ja automatisoidulla sekvenssianalyysillä. Lisäksi genotyypitimme ESR2:n CA-toistopolymorfismin ja ESR1:n TA-toistopolymorfismin.", "ESR2:n CA-toistopolymorfismi on pitkittynyt hypospadiapotilailla verrattuna kontrolleihin (p < 0,05).", "ESR2:n CA-toistopolymorfismi on pitkittynyt hypospadiapotilailla verrattuna kontrolleihin (p < 0,05). Tämän CA-toistepolymorfismin pidentyminen on aiemmin yhdistetty alhaisempiin testosteronipitoisuuksiin. Kuudella potilaalla esiintyi geenivariantti 2681-4A > G (rs944050) heterotsygoottisessa muodossa ESR2:ssa, mikä oli huomattavasti yleisempi kuin kontrolliväestössä (p < 0,05). Yhdellä näistä potilaista esiintyi myös 266\_267insC ESR2:n eksonissa 1, joka on myös tunnettu yhden nukleotidin polymorfismi (SNP; rs3832949). ESR1:ssä ei havaittu merkittävää geenimuutosta, joka liittyisi hypospadiaan.

**Tulos**

Liittyvätkö estrogeenireseptorin beetageenin polymorfismit hypospadiaan?

**Esimerkki 9.5481**

Kalsitoniinin raportoitiin äskettäin ehkäisevän ruston hajoamisen etenemistä kokeellisessa nivelrikon mallissa, ja vaikutusten oletettiin ensisijaisesti johtuvan subkondraalisen luun resorption estämisestä. Tutkimme kalsitoniinin suoria vaikutuksia kondrosyytteihin arvioimalla reseptorin ilmentymistä ja farmakologisia vaikutuksia kollageeni tyyppi II:n hajoamiseen ex vivo ja in vivo -olosuhteissa.", "Kalsitoniinireseptorin lokalisaatiota nivelten kondrosyyteissä tutkittiin immunohistokemiallisesti ja ilmentymistä käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR). Naudan nivelruston ruston hajoamista tutkittiin nautaeläinten nivelrustoeksplanteissa vapauttamalla kollageeni tyyppi II:n (CTX-II) C-terminaalisia telopeptidejä, jotka indusoitiin tuumorinekroositekijä-alfa (TNF-alfa) [20 ng/ml] ja onkostatiini M (OSM) [10 ng/ml] avulla lohikalsiotoniinilla [0,0001-1 mikrometriä]. In vivo ruston hajoamista tutkittiin ovariektomoituneilla (OVX) rotilla, joille annettiin oraalista kalsitoniinia [2 mg/kg kalsitoniinia] 9 viikon ajan.", "Kalsitoniinireseptori tunnistettiin nivelten kondrosyyteistä immunohistokemian ja RT-PCR:n avulla. Kalsitoniini lisäsi pitoisuudesta riippuvaisesti cAMP-tasoja eristetyissä kondrosyyteissä. TNF-alfalla ja OSM:llä viljellyissä eksplanteissa CTX-II:n vapautuminen lisääntyi 100-kertaisesti verrattuna ajoneuvolla käsiteltyihin kontrolleihin (P<0,001). Tyypin II kollageenin hajoaminen näissä eksplanteissa estettiin pitoisuusriippuvaisesti kalsitoniinilla, 65 %:n suojaus 10 nM:n kalsitoniinilla (P<0,01). TNF-alfa ja OSM indusoivat matriksin metalloproteinaasi (MMP) -aktiivisuuden voimakasta lisääntymistä, jota kalsitoniini esti voimakkaasti. In vivo lohen kalsitoniinin antaminen OVX-rotille johti merkittävään (P<0,001) CTX-II-tasojen laskuun.

**Tulos**

Vaimentaako kalsitoniini suoraan kollageeni tyyppi II:n hajoamista estämällä matriksin metalloproteinaasin ilmentymistä ja aktiivisuutta nivelkondrosyyteissä?

**Esimerkki 9.5482**

Iskeeminen jälkikuntoutus suojaa reperfuusioitua sydäntä infarktilta, ja tämä suoja on riippuvainen adenosiinireseptorien miehityksestä. Tutkimme edelleen adenosiinireseptorien roolia tässä pelastuksessa.", "In situ-kaninsydämille tehtiin 30 minuutin alueellinen iskemia ja 3 tunnin reperfuusio, ja jälkikuntoutus toteutettiin neljällä 30-s reperfuusio/30-s sepelvaltimoiden sulkemisella iskemian lopussa.", "Jälkikuntoutus pienensi infarktin kokoa 40,2+/-3,4 prosentista riskivyöhykkeen pinta-alasta käsittelemättömän sydämen kohdalla 15,5+/-2,5 prosenttiin. Postkonditionoinnin antama suoja estettiin joko epäselektiivisellä adenosiinireseptorin salpaajalla 8-p-(sulfofenyyli)teofylliinillä tai A2b-selektiivisellä antagonistilla MRS 1754, joka ruiskutettiin laskimoon 5 minuuttia ennen reperfuusiota. Myös proteiinikinaasi C:n (PKC) antagonisti keleritriini keskeytti postkonditionoinnin pelastuksen, mikä viittaa PKC-riippuvaiseen mekanismiin. A1-selektiivinen antagonisti 8-syklopentyyli-1,3-dipropyyliksantiini tai A2a-selektiivinen antagonisti 8-(13-klooristyyri)kofeiini eivät vaikuttaneet suojaukseen. Epäselektiivinen, mutta A2b-potentiaalinen adenosiiniagonisti 5'-(N-etyylikarboksamido)adenosiini (NECA), jota annettiin infuusiona 5 minuuttia ennen reperfuusion alkamista ja 1 tunti sen jälkeen, jäljitteli postkonditionoinnin vaikutusta infarktikokoon (17,2+/-2,7 % infarktista), ja MRS 1754 esti NECA:n aiheuttaman kardioprotektion, mikä vahvistaa A2b-aktivaation suojaavan vaikutuksen. Juuri ennen reperfuusiota annettu PKC-aktivaattori sorbol 12-myristaatti 13-asetaatti toisti myös jälkikonditionoinnin suojavaikutuksen (16,3+/-4,1 % infarktista), ja PKC-antagonistin keleritriinin samanaikainen antaminen keskeytti PMA:n antaman suojan, mikä vahvisti, että suoja oli seurausta PKC-aktivaatiosta. Keleritriini ei vaikuttanut NECA:n suojavaikutukseen, vaan MRS 1754 esti PMA:n pelastavan vaikutuksen (42,8+/-1,0 % infarkti), mikä viittaa siihen, että A2b-reseptorin vaikutus on PKC:n valvonnassa. Lopuksi wortmanniini, fosfatidyyliinositoli-3-kinaasin salpaaja, kumosi myös PMA:n antaman suojan.

**Tulos**

Suojaako jälkihoito kanin sydäntä proteiinikinaasi C-adenosiini A2b-reseptorikaskadin kautta?

**Esimerkki 9.5483**

Mittasimme voimakkaan opioidi buprenorfiinin kahden painokorjatun i.v.-annoksen (0,2 mg/70 kg ja 0,4 mg/70 kg) vaikutusta analgesiaan ja hengityslamaan terveillä vapaaehtoisilla. Tutkimuksen tavoitteena oli vertailla buprenorfiinin käyttäytymistä näiden tyypillisten mikro-opioidiproteiini-(MOP)-reseptorivaikutusten kattoarvon (tai näennäisen maksimin) esiintymisen suhteen.", "Kymmenen koehenkilöä (5 miestä) sai 0,2 mg per 70 kg, 10 muuta (5 miestä) 0,4 mg per 70 kg i.v. buprenorfiinia. Vakaan tilan hengitetty minuuttiventilaatio kiinteällä 7 kPa:n Pco(2)-arvolla hengitysilman loppupäässä mitattiin ennen lääkkeen infuusiota ja säännöllisin väliajoin lääkkeen infuusion jälkeen. Kokeellinen kipu aiheutettiin transkutaanisella sähköstimulaatiolla ja asteittain kasvavalla virralla. Kivun sietokyky mitattiin säännöllisin väliajoin ennen ja jälkeen lääkkeen infuusion. Tutkimukset kestivät 8 tuntia.", "Lääkkeen infuusion jälkeen ilmanvaihto laski nopeasti ja saavutti huippulaman 150-180 minuutin kuluttua lääkkeen antamisesta. Tämä vaikutus oli annoksesta riippumaton ajoituksen ja suuruuden suhteen. Hengityslaman huippuhetkellä minuuttiventilaatio oli 13,1 (sd 1,8) litraa min(-1) 0,2 mg:n ryhmässä ja 12,0 (sd 1,3) litraa min(-1) 0,4 mg:n ryhmässä (n.s.). Buprenorfiinin 0,2 mg:n annoksella havaittiin pieni lyhytkestoinen analgeettinen vaikutus, ja kivunsietovirran suurin nousu 6,7 (sd 2,8) mA tapahtui 75 minuutin kuluttua lääkkeen antamisesta. Kipua lievittävä huippuvaikutus oli 29 % suurempi kuin lähtötason virta. Sitä vastoin 0,4 mg:n buprenorfiini aiheutti suuren ja pitkäaikaisen analgeettisen vaikutuksen, jossa kivunsietovirran suurin nousu oli 23,8 (sd 7,4) mA 130 minuutin kuluttua lääkkeen antamisesta. Kipua lievittävä huippuvaikutus oli 160 % suurempi kuin lähtötason virta (0,4 vs. 0,2 mg, P<0,01).

**Tulos**

Aiheuttaako buprenorfiini kattoa hengityslamassa mutta ei analgesiassa?

**Esimerkki 9.5484**

Vaikka vakavan nekrotisoivan haimatulehduksen hoito on parantunut, kuolleisuus on edelleen korkea. Nykyään ei ole olemassa mitään erityistä hoitoa. Tulehduskaskadeilla ja mikroverenkierron häiriöillä on keskeinen rooli akuutin haimatulehduksen patogeneesissä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida immunomoduloivan inosiinin vaikutuksia kokeellisen nekrotisoivan haimatulehduksen vakavuuteen.", "Rotille aiheutettiin vakava nekrotisoiva haimatulehdus. Hoitoryhmät saivat inosiinia joko ennaltaehkäisevästi tai terapeuttisesti. Haiman vaurioita arvioitiin mikroverenkierron arvioinnilla ja histologialla.", "Ennaltaehkäisevä inosiini vähensi merkittävästi haiman mikroverenkierron häiriöitä ja morfologisia vaurioita nekrotisoivassa haimatulehduksessa. Inosiinihoidolla ei kuitenkaan ollut suotuisia vaikutuksia, kun sitä annettiin terapeuttisesti useita tunteja taudin puhkeamisen jälkeen.

**Tulos**

Vähentääkö inosiini mikroverenkierron häiriöitä ja tulehduksellisia elinvaurioita kokeellisessa akuutissa haimatulehduksessa rotilla?

**Esimerkki 9.5485**

Määritettiin, voisivatko neutrofiilien vähentäminen ja Kupfferin solujen estäminen yhdessä vähentää akuutin haimatulehduksen vakavuutta.", "Hiirille annettiin ceruleiinia akuutin haimatulehduksen aikaansaamiseksi, ja niitä esikäsiteltiin joko hiiren neutrofiilien vastaisella neutrofiiliseerumilla tai gadoliniumkloridilla (GdCl3) Kupfferin solujen aktivoitumisen estämiseksi tai molemmilla käsittelyillä. Haiman ja keuhkojen vammat arvioitiin. Myeloperoksidaaseilla (MPO) arvioitiin neutrofiilien infiltraatiota. Interleukiini-6 (IL-6) ja IL-10 mitattiin seerumista, haimasta, keuhkoista ja maksasta.", "Hiirillä, joilla oli akuutti haimatulehdus, neutrofiilien vähentäminen vähensi haimatulehduksen ja haimatulehdukseen liittyvän keuhkovaurion vakavuutta. Kupfferin solujen inaktivoinnilla GdCl3:lla ei ollut yhtä suojaavaa vaikutusta, vaikka IL-6- ja IL-10-pitoisuudet pienenivät merkittävästi. Neutrofiilien poiston aikaansaamaa suojaavaa hoitoa ei tehostettu Kupffer-solujen inaktivoinnilla, eivätkä molemmat hoidot yhdistäneet suojaavia vaikutuksiaan.

**Tulos**

Vähentääkö neutrofiilien vähentäminen - mutta ei Kupfferin solujen aktivoitumisen estäminen - ceruleiinin aiheuttaman akuutin haimatulehduksen vakavuutta?

**Esimerkki 9.5486**

2-metoksiestradiolin (2ME2), joka on luonnollinen endogeeninen estradiolin (E2) aineenvaihdunnan tuote, on osoitettu olevan selektiivinen apoptoottinen aine syöpäsoluille mutta ei normaaleille soluille. Tässä tutkimuksessa selvitimme, että 2ME2 torjuu E2:n stimuloimaa solukasvua ja indusoi apoptoosia munasarjasyöpäsoluissa. Lisäksi osoitamme, että 2ME2 indusoi apoptoosia p38- ja fosfo-Bcl2-reitin kautta.", "2ME2:ta ja/tai E2:ta annettiin OVCAR-3-solulinjalle (ihmisen munasarjasyöpä). Solujen kasvun estyminen analysoitiin [3H]tymidiinin sisällyttämismäärityksellä ja DNA:n fluorometrisellä määrityksellä. Solujen apoptoosia testattiin DNA-fragmentaatioanalyysillä ja FACS:llä. Signaalireitti määritettiin useilla biokemiallisilla määrityksillä.", "2ME2 esti estradioli-stimuloitua solukasvua ja indusoi apoptoosia munasarjasyöpäsolulinjassa. MAPK:n ja p38:n, mutta ei JNK:n, todettiin olevan kriittisiä välittäjiä tässä prosessissa. P38-kinaasin dominoivan negatiivisen mutantin tai p38-spesifisen inhibiittorin SB 203580:n ilmentäminen esti prosessin lähes kokonaan. Lisäksi 2ME2:n aiheuttamat vaikutukset edellyttivät Bcl-2:n fosforylaatiota.

**Tulos**

Tarvitaanko p38 mitogeeni-aktivoituja proteiinikinaaseja 2-metoksiestradiolin vastapainoksi estradioli-stimuloituun solujen proliferaatioon ja apoptoosin induktioon munasarjakarsinoomasoluissa Bcl-2:n fosforylaation kautta?

**Esimerkki 9.5487**

Uniapnea, joka on merkittävä sosiaalinen ongelma, koska sen esiintyvyys on suuri ja se liittyy yhä useammin sydän- ja verisuonisairauksiin ja -kuolleisuuteen, vaikuttaa tunnetusti autonomisen hermoston toimintaan. Arvioimme hypoteesia, jonka mukaan uniapneapotilaiden hoito jatkuvalla positiivisella hengitystiepaineella (CPAP) muuttaa sykevaihtelun (HRV) indeksejä, jotka kuvastavat sympaattisen ja parasympaattisen autonomisen hermoston toimintaa.", "Tutkimme 26 potilasta (18 miestä, iältään 49,2 +/- 7,6 vuotta), joilla oli obstruktiivinen uniapnea-hypopneaoireyhtymä. Kaikilta potilailta otettiin 24 tunnin Holter-tallennus viikkoa ennen CPAP-hoidon aloittamista ja toinen kaksi kuukautta myöhemmin. Näistä tallenteista arvioimme HRV:n aika-alueittaisia indeksejä (pNN50, rMSSD, SDNN, SDANN, SD) päivällä (klo 08:00-23:00) ja yöllä (klo 23:00-08:00) sekä niiden muutoksia hoidon jälkeen. Samat HRV-indeksit arvioitiin myös 19 iän ja sukupuolen suhteen yhteensopivasta kontrolliryhmästä, joilla ei ollut uniapneaa.", "HRV-indekseissä ei havaittu merkittäviä eroja päiväsaikaan, kun taas yöllä sekä pNN50 että rMSSD olivat potilailla merkitsevästi korkeammat kuin kontrolleilla (19.5 +/- 12,5 vs. 13,8 +/- 9,7, p=0,001, pNN50:n osalta ja 54,7 +/- 23,1 vs. 44,0 +/- 15,9, p=0,001, rMSSD:n osalta potilailla ja kontrolleilla). CPAP-hoidon jälkeen yhdessäkään seurattavassa indeksissä ei havaittu tällaisia eroja.

**Tulos**

Alentaako jatkuva positiivinen hengitystiepainehoito emättimen tonusta potilailla, joilla on obstruktiivinen uniapnea-hypopnea oireyhtymä?

**Esimerkki 9.5488**

Kromosomialueella 11q23 sijaitseva kasvainsuppressorigeeni TSLC1/IGSF4 inaktivoituu usein promoottorin metylaation vuoksi eri syövissä, mukaan lukien ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC). Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että geenien, myös kasvainsuppressorien, CpG-saarten hypermetyloituminen liittyy altistumiseen tupakansavulle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia TSLC1/IGSF4:n metylaation mahdollista yhteyttä tupakointiin sekä kasvainten kliinisiin ominaisuuksiin käyttämällä suurta määrää primaarista NSCLC:tä.", "TSLC1/IGSF4:n promoottorin metylaatio analysoitiin 103 primaarisessa NSCLC:ssä. TSLC1/IGSF4:n ilmentymistä tutkittiin käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja immunohistokemiallisesti, kun taas sen metylaatiotilanne määritettiin bisulfiittisellä yksijuosteisella konformaatiopolymorfismilla (SSCP) yhdistettynä bisulfiittisekvensointiin.", "TSLC1/IGSF4:n promoottori oli metyloitunut 45:ssä (44 %) 103:sta primaarisesta NSCLC:stä.", "TSLC1/IGSF4:n promoottori oli metyloitunut 45:ssä (44 %). Metylaatiota havaittiin kaikissa NSCLC:n histologisissa alatyypeissä, mukaan lukien adenokarsinooma (29 kappaletta 68:sta, 43 %), levyepiteelikarsinooma (14 kappaletta 26:sta, 54 %), adenoskooppinen karsinooma (1 kappaletta 2:sta, 50 %) ja suurisoluinen karsinooma (1 kappaletta 7:stä, 14 %). Metylaation esiintyvyys kasvaimissa oli merkitsevästi suurempi miespotilailla kuin naispotilailla (P = .027). TSLC1/IGSF4-metylaatiota havaittiin etupäässä voimakkailla tupakoitsijoilla (tupakointi-indeksi > tai = 800) (P = .0054). Lisäksi tupakoitsijoilla metylaatio liittyi merkitsevästi poltettuihin askivuosiin (P = .034) ja savukkeisiin päivässä (P = .021). TSLC1/IGSF4-metylaatio oli myös merkittävästi yhteydessä lyhyempään taudittomaan eloonjäämiseen (P = .049) ja tarjosi riippumattoman ennustetekijän (P = .038) adenokarsinoomapotilailla.

**Tulos**

Liittyykö TSLC1/IGSF4-promoottorin hypermetyloituminen tupakointiin ja huonoon ennusteeseen primaarisessa ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä?

**Esimerkki 9.5489**

Kohdunkaulan syövässä tiettyjä onkogeenisiä HPV-tyyppejä pidetään keskeisenä etiologisena tekijänä. HPV:hen liittyvien kohdunkaulan syöpää edeltävien leesioiden eteneminen riippuu kuitenkin monista muista tekijöistä, kuten onkogeeneistä, immuunijärjestelmästä, antiviraalisista tekijöistä jne. Tässä tutkimuksessa keskitytään siksi tärkeän ravinnon antiviraalisen tekijän, All Trans Retinoic Acid (ATRA), vaikutukseen HPV:hen liittyvän kohdunkaulan syövän kehittymiseen, koska sitä esiintyy enemmän köyhillä sosioekonomisilla ihmisillä.', 'Analysoimme seerumin ATRA-pitoisuuden osalta 130 henkilön kokonaispopulaatiota, mukaan lukien kontrollihenkilöt, joilla ei ollut valituksia kohdunkaulan kohdunkaulan vaurioista, ja HPV-6/11, 16/18-infektoituneet tapaukset, joissa oli matala-asteisia levyepiteelin sisäisiä vaurioita [SIL], korkea-asteisia levyepiteelin sisäisiä vaurioita [HSIL] ja invasiivisia syöpiä. Tässä tutkimuksessa keskityttiin myös selvittämään SPSS-tilastopaketin avulla seerumin ATRA-tason yhteyttä proliferaatiotilanteeseen proliferoivan solun ydinantigeenin (PCNA) ilmentymisen suhteen, koska se on proliferaatiota estävä aine, sekä kohdunkaulan leesioiden luokkiin.', "Tulokset osoittivat erittäin merkitsevän negatiivisen yhteyden seerumin ATRA-tason ja kohdunkaulan leesioiden eri vaiheiden välillä (F = 3,305; P = 0,000) yksisuuntaisella ANOVA:lla ja PCNA-ekspression voimakkuuden välillä (r = -0,825; P < 0,01) Pearsonin korrelaatiotestillä. PCNA-ekspressiolla havaittiin erittäin merkitsevä yhteys myös kohdunkaulan leesioiden asteisiin (F = 37,89; P = 0,000). Lisäksi havaitsimme aineistostamme, että kaikki invasiiviset syöpätapaukset olivat saaneet HPV-16/18-infektion eikä yksikään HPV-6/11-infektion. Näin ollen analysoimme seerumin ATRA-tason yhteyttä HPV-16/18-infektoituneisiin preinvasiivisiin tapauksiin invasiivisuuden kehittymisessä Fisherin eksaktilla testillä käyttäen Graph Pad Prism -ohjelmaa, kuten taulukossa 1 esitetään. Tulokset osoittavat, että odds ratio (OR) on 36,93 ja suhteellinen riski (RR) 4,99, kun 95 prosentin väli on 2,896-8,603, mikä on merkitsevä tasolla P = 0,0001 alentuneelle [<0,6 mug/ml] seerumin ATRA-tasolle invasiivisen syövän kehittymisessä HPV-16/18-infektoituneissa preinvasiivisissa tapauksissa.

**Tulos**

Liittyykö hPV:n aiheuttama kohdunkaulan karsinogeneesi alentuneeseen seerumin ATRA-tasoon?

**Esimerkki 9.5490**

Bradykardiapotilailla voi esiintyä vakavia takyarytmioita, mutta on epäselvää, voiko pelkkä bradykardia aiheuttaa rytmihäiriöitä vai tarvitaanko lisäksi jokin muu substraatti. Vaikka kammiotakykardian (VT) eläinmalleja on useita, ei ole raportoitu yhtään mallia, joka jäljittelisi spontaanin VT:n ja äkillisen sydänkuoleman (SCD) kliinistä tilaa bradykardian ja kroonisen sydäninfarktin (MI) yhteydessä suurilla eläimillä ilman autonomisen hermoston manipulointia. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan MI ja bradykardia aiheuttavat enemmän spontaania jatkuvaa VT:tä kuin pelkkä bradykardia.", "Lampaille (42-56 kg) tehtiin joko pelkkä eteis-kammiosolmukkeen (AV-solmukkeen) katetriablaatio (n = 5) tai AV-solmukkeen ablaatio ja 150 minuuttia kestänyt vasemman etummaisen laskeutuvan sepelvaltimon angioplastiapallo-ovkluusio (n = 9). Implantoitavalla kardioverteridefibrillaattorilla annettiin pelastusshokkeja ja tahdistusta 90 lyöntiä minuutissa ensimmäisen viikon ajan ja sen jälkeen 40 lyöntiä minuutissa. Elektrogrammeja mitattiin jatkuvasti radiotelemetrillä ja tallennettiin 6 viikon ajan. Akuutti post-MI VT hävisi päivään 4 mennessä. Äkillinen bradykardia 8. päivänä käynnisti lukuisia ennenaikaisia kammiosupistuksia (PVC) ja yli 30 sekuntia kestäviä VT-jaksoja seuraavien viiden viikon aikana. Pelkän bradykardian yhteydessä esiintyi 43 jatkuvan VT:n jaksoa eikä yhtään spontaania kammiovärinää (VF). Kuitenkin sekä MI:n että bradykardian yhteydessä esiintyi 970 VT/VF-episodia (P < 0,05) ja kolme kuolemantapausta päivinä 13, 15 ja 34. Keskimääräinen vuorokausittainen PVC:iden määrä oli samankaltainen päivällä 7 molemmissa ryhmissä, mutta päivinä 11 ja 40 PVC:iden määrä oli 35-kertainen bradykardian ja kroonisen MI:n läsnä ollessa verrattuna pelkkään bradykardiaan, vastaavasti 4-kertainen. Merkittävää eroa PVC:iden esiintyvyydessä ei havaittu, koska yksilöllinen vaihtelu näiden kahden ryhmän välillä oli suurta (P = 0,21). Suuri PVC-luku ei näyttänyt ennustavan SCD:tä.

**Tulos**

Onko krooninen sydäninfarkti bradykardian aiheuttamien spontaanien takyarytmioiden ja äkkikuoleman substraatti tajuissaan olevilla eläimillä?

**Esimerkki 9.5491**

Sydämen resynkronisaatiohoito (CRT) samanaikaisella biventrikulaarisella tahdistuksella on nyt laajalti hyväksytty uudeksi hoitovaihtoehdoksi potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta (CHF). Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hemodynaamiset hyödyt ovat verrattavissa pelkkään vasemman kammion tahdistukseen. CRT:n kliinistä hyödyllisyyttä saattaa kuitenkin heikentää mahdollinen rytmihäiriöiden aiheuttavien substraattien liioittelu kammion repolarisaation muuttumisen kautta.', 'Vertailimme EKG-parametreja sinusrytmin (SR), oikean kammion kärjessä (RV(end)P), LV:n epikardiumissa (LV(epi)P) ja molemmissa paikoissa (BiVP) tapahtuvan eteis-kammiosynkronisen tahdistuksen aikana akuuteissa homodynaamisissa tutkimuksissa 14:llä CHF-potilaalla, joille oli suunniteltu CRT:tä varten (QRS:n kesto = 144 +/- 23 sekuntia, LVEF = 27 +/- 10 %). LV-paineen maksimaalinen nousunopeus (LVdp/dt(max)) pieneni merkittävästi RV(end)P:n aikana, kun taas se kasvoi samalla tavalla LV(epi)P:n ja BiVP:n aikana verrattuna SR:ään. QTc pidentyi RV(end)P:n (10,2 %) ja LV(epi)P:n (26,1 %) aikana. QTc-dispersio (QTc(max)-QTc(min) kuudessa prekordiaalisessa johtimessa) kasvoi myös LV(epi)P:n aikana (66,5 %). Näihin parametreihin ei ollut vaikutusta BiVP:n aikana. JTc pysyi muuttumattomana, ja T-aallon huipun ja lopun välinen aika (Tc(peak-end)) kasvoi hieman (19,3 %) RV(end)P:n aikana. Sekä JTc että Tc(peak-end) kasvoivat dramaattisesti LV(epi)P:n aikana (vastaavasti 18,2 % ja 55,4 %), mutta kasvoivat vain vähän BiVP:n aikana (vastaavasti 6,6 % ja 15,8 %).

**Tulos**

Onko biventrikulaarisella tahdistuksella etua pelkkään vasemman kammion epikardiaaliseen tahdistukseen verrattuna, jotta repolarisaation proarytminen häiriö voidaan minimoida?

**Esimerkki 9.5492**

Luun morfogeneettisillä proteiineilla (BMP) on mahdollista parantaa allograft-luun integroitumista revisioleikkauksissa. Tämä voisi johtaa parempaan kiinnittymiseen ja siirteen integroitumiseen.", "Arvioimme OP-1:n (BMP-7) sekoittamisen vaikutusta murskattuun allosiirteeseen lonkan revisioissa. Tapaus-verrokkitutkimuksessa tehtiin 20 acetabulum-revisiota (10 tutkimusryhmässä, 10 kontrollia) ja 41 reisiluun revisiota (11 tutkimusryhmässä, 30 kontrollia) käyttäen impaction allografting -menetelmää. Kuppien ja varsien siirtymistä tutkittiin radiostereometrisellä analyysillä (RSA) jopa 5 vuoden ajan. Luun mineraalitiheyden muutoksia reisiluun komponentin ympärillä mitattiin röntgenadsorptiometrialla kahden vuoden ajan. Luun uudelleenmuodostumista ja säteilyn läpäisevien viivojen laajuutta arvioitiin tavanomaisilla röntgenkuvilla 5 vuoden kuluttua. Kliiniset tulokset dokumentoitiin Harrisin lonkkapistemäärän avulla.", "Kuppitutkimuksessa implantin siirtymisessä ei ollut merkittävää eroa tutkimus- ja kontrolliryhmien välillä. Tutkimusryhmässä 4 istukkaa luokiteltiin röntgenologisesti löysiksi 5 vuoden kuluttua, ja 2 niistä tarkistettiin 5 vuoden kuluttua. Kahden vuoden kuluttua tutkimusryhmän varret osoittivat hieman lisääntynyttä posteriorista kallistusta (0,3 astetta , p = 0,03). Tutkimusryhmän yksi varsi löystyi ja se tarkistettiin kolmannen tarkkailuvuoden aikana.

**Tulos**

Parantaako luusiirteen ja OP-1:n sekoittaminen lonkkamaljan tai -varren kiinnitystä lonkan revisioleikkauksessa : 10 acetabulaarisen ja 11 reisiluun tutkimustapauksen ja 40 kontrollitapauksen 5 vuoden seuranta?

**Esimerkki 9.5493**

On kiistanalaista, onko lonkkaproteesien polyeteenin (PE) läpäisevyys aliarvioitu, kun mittaukset tehdään makuuasennossa otetuista röntgenkuvista verrattuna painoa kantavaan asentoon.Tutkimme 111 potilasta radiostereometrisellä analyysillä (RSA) makuuasennossa ja painonalaisessa asennossa.", "Keskimääräinen 3D-penetraatio oli 0,68 mm (SD 0,58, vaihteluväli 0,04-3,05) makuuasennossa ja 0,70 mm (SD 0,57, vaihteluväli 0,08-3,01) painonalaisessa asennossa. Korrelaatio selinmakuulla ja painonalaisessa asennossa tehtyjen tutkimusten välillä oli 0,99 (p < 0,001). Tunkeutumisasteella ei ollut eroa. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei ollut sen suhteen, suoritettiinko ensimmäinen tutkimus aikaisin eli 3 kuukauden kuluttua vai 12 kuukauden kuluttua (p = 0,7).

**Tulos**

Ovatko painoa kantavat röntgenkuvat välttämättömiä lonkan totaaliproteesien polyeteenipenetraation mittaamiseksi : radiostereometrinen tutkimus 111 potilaasta, jotka tutkittiin painoa kantavassa ja makuuasennossa?

**Esimerkki 9.5494**

Karotenoidit saattavat vähentää diabetesriskiä, mutta ei-diabeetikkojen insuliiniresistenssin ja seerumin karotenoidien välisestä yhteydestä tiedetään vain vähän. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, olisiko homeostaasimallin arviointiin perustuva insuliiniresistenssi-indeksi (HOMA-IR) alhaisempi, jos seerumin karotenoidipitoisuudet olisivat korkeat muilla kuin diabeetikoilla.", "Tutkimukseen osallistui yhteensä 812 henkilöä (256 miestä ja 556 naista), joille oli tehty terveystarkastus vuonna 2003. Seerumin karotenoidipitoisuuksien ja HOMA-IR:n välisiä yhteyksiä arvioitiin poikkileikkauksellisesti. Seerumin karotenoidipitoisuuksien tritiileittäin määritetyt HOMA-IR:n monimuuttujakorjatut geometriset keskiarvot laskettiin iän, painoindeksin, systolisen verenpaineen, kokonaiskolesterolin, triasyyliglyserolien, nykyisen tupakan käytön, säännöllisen alkoholin käytön, liikuntatottumusten ja kokonaisenergiansaannin mukauttamisen jälkeen. Korkean HOMA-IR-arvon (3,0+mUxmmol/L2) ja seerumin karotenoidipitoisuuden tertilien välisiä yhteyksiä arvioitiin logistisen regressioanalyysin testeillä.", "Mieshenkilöillä HOMA-IR-arvon monimuuttujainen korjattu geometrinen keskiarvo oli käänteisesti yhteydessä seerumin beetakryptoksantiinipitoisuuksiin. Naishenkilöillä seerumin karotenoidipitoisuuden ja HOMA-IR:n käänteinen yhteys havaittiin lykopeenin, beetakryptoksantiinin ja zeaksantiinin osalta. Sekoittavista tekijöistä tasoitetut kertoimien suhdeluvut (OR) korkealle HOMA-IR:lle seerumin alfa-karoteenin, beetakaroteenin, beetakryptoksantiinin ja zeaksantiinin korkeimmilla tertiileillä olivat mieshenkilöillä vastaavasti 0,18 [95 prosentin luottamusväli (CI): 0,06-0,52], 0,22 (95 prosentin CI: 0,07-0,67), 0,34 (95 prosentin CI: 0,12-0,96) ja 0,30 (95 prosentin CI: 0,11-0,79). Toisaalta naisilla korkean HOMA-IR:n mukautettu OR seerumin korkeimmilla lykopeenin ja beetakryptoksantiinin tertiileillä oli 0,39 (95 % CI: 0,21-0,73) ja 0,51 (95 % CI: 0,28-0,95).

**Tulos**

Onko homeostaasimallin arviointi-insuliiniresistenssi-indeksi käänteisesti yhteydessä seerumin karotenoideihin ei-diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.5495**

Selvittää korkean hyperopian ja Leberin synnynnäisen amauroosin (LCA) resessiivisen periytymisen geneettinen perusta Lähi-idästä peräisin olevassa perheessä.", "Potilaat tutkittiin tavanomaisilla silmälääketieteellisillä menetelmillä. DNA-näytteet otettiin ja geneettinen kytkentä suoritettiin käyttämällä polymorfisia merkkiaineita, jotka reunustavat tunnettuja LCA:n geenejä ja lokuksia. Eksonit monistettiin ja sekvensoitiin.", "Kaikilla tämän LCA:ta sairastavan perheen neljällä jäsenellä oli korkea tai äärimmäinen likinäköisyys, ja niiden keskimääräiset sfääriset taittovirheet vaihtelivat välillä +5,00 ja +10,00 välillä. Linkitys saatiin 1q31.3:een, jonka LOD-pisteytys oli enintään 5,20, ja mutaatio löydettiin CRB1-geenin eksonista 9, joka aiheuttaa G1103R-substituution proteiinissa erittäin konservoituneessa kohdassa. CRB1 on selkärankaisten homologi Drosophilan crumbs -geenille, jota tarvitaan fotoreseptorin morfogeneesiin, ja se on yhdistetty joko retinitis pigmentosaan (RP) tai LCA:han. Tämä sekvenssivariantti on aiemmin raportoitu yhdistyneenä heterotsygoottina yhdellä sporadisella LCA-potilaalla.

**Tulos**

Onko CRB1:n G1103R-mutaatio periytyvä korkean hyperopian ja Leberin synnynnäisen amauroosin kanssa?

**Esimerkki 9.5496**

Tutkitaan biofilmin tuotantoa ja havaitaan icaAD-, atlE- ja aap-geenit 137:stä metisilliinille resistentistä Staphylococcus epidermidis (MRSE) -isolaatista, jotka on saatu terveiltä henkilöiltä yhteisöstä (35 isolaattia), Antônio Pedron yliopistollisen sairaalan sairaalapotilaista (25 isolaattia) ja kotihoitojärjestelmästä (HCS; 77 isolaattia).', 'Biofilmituotanto määritettiin in vitro käyttäen polystyreenistä valmistettuja inerttejä pintoja. icaAD-, atlE- ja aap-geenit havaittiin PCR:llä. Lisäksi tehtiin hybridisaatiokokeita joidenkin PCR-tulosten vahvistamiseksi. Mikrobilääkeherkkyystestit tehtiin NCCLS-menetelmiä käyttäen.", "Vaikka monet MRSE:n kommenssi-isolaateista tuottivat biofilmejä, biofilmin tuottajien osuus oli merkittävästi suurempi (P = 0,0107) sairaalainvalvonnan isolaateista (76 %) kuin yhteisöstä (60 %) ja HCS:stä (57 %) peräisin olevista isolaateista. Moniresistenssin ja biofilmituotannon välillä havaittiin yhteys yhteisöstä terveiltä henkilöiltä ja HCS:n kotikontakteista saaduissa isolaateissa (P < 0,0001). ica-operonin sekä atlE- ja aap-geenien samanaikainen esiintyminen oli yhteydessä voimakkaaseen biofilmiä tuottavaan fenotyyppiin (P < 0,0001).

**Tulos**

Ovatko metisilliinille resistentin Staphylococcus epidermidis -bakteerin kommensaaliset isolaatit myös hyvin varustautuneita tuottamaan biofilmiä polystyreenipinnoille?

**Esimerkki 9.5497**

Tässä raportissa analysoimme terveyssäännösten tehokkuutta Anisakis simplex -toukkien (As L3) tappamisessa (kuumuus tai jäädytys), jotta vältetään sen aiheuttamat ruoansulatuskanavan muutokset. Tutkimme As L3:n, sen raakayrttien (CE) ja erittävien eritetuotteiden (ESP) vaikutuksia suolen supistuvuuteen (lihasjänteys, nykäysten amplitudi ja taajuus sekä kolinerginen ja alfa-adrenerginen ärsyke), kun niitä ei ole käsitelty tai kun ne on kuumennettu (60 astetta C:ssa 15 minuutin ajan) tai pakastettu (-20 astetta C:ssa 24 tuntia) rotan ileumia ja isometristä järjestelmää käyttäen. Karbakoliinia on käytetty kolinergisenä ja noradrenaliinia alfa-adrenergisenä ärsykkeenä. Määritimme, että elinkelpoinen As L3, niiden käsittelemättömät CE ja ESP sekä kaikki niiden jäädytetyt vastineet muuttivat suolen supistumisaktiivisuutta ja sen autonomista kontrollia. Sitä vastoin lämmitetyt As L3, CE ja ESP eivät kyenneet aiheuttamaan mitään muutoksia rotan ileumin motiliteetissa, mikä viittaa kuumennusmenetelmän estävään vaikutukseen.

**Tulos**

Estääkö Anisakis simplexin infektiivisen vaiheen toukkien ja niiden tuotteiden jäädyttäminen -20 asteessa C 24 tunnin ajan autonomisen epätasapainon syntymisen rotan ileumissa?

**Esimerkki 9.5498**

Insight in clinical response to platinum-based chemotherapy (PBC) in non-small-cell lung cancer (NSCLC).", "Matched tumor and non-tumor lung tissues from PBC-treated NSCLC patients (four nonresponders and four responders) and tumor tissue from an independent test set (four nonresponders and four responders), was profiled using microarrays.". Lysosomaaliset proteaasin estäjät SerpinB3 ja kystatiini C korreloivat voimakkaasti kliinisen vasteen kanssa, ja niitä arvioitiin edelleen immunohistokemiallisesti PBC-hoitoa saaneilla potilailla (36 ennen kemoterapiaa ja 13 kemoterapian jälkeen). SerpinB3:n patogeneettisen ja prognostisen merkityksen tutkiminen suoritettiin 251 primaarikasvaimessa, joissa oli 64 alueellista imusolmukeparia, kemoterapia-naivista NSCLC-potilaista immunohistokemiallisin menetelmin.", "Geeniekspression bioinformatiiviset analyysit harjoitusjoukossa tunnistivat geenijoukon (n = 17), joka erotti kaikki potilaat harjoitus- ja testijoukoissa (n = 16) vasteen mukaan hierarkkisessa klusteroinnissa. Transkriptomiprofilointi osoitti, että SerpinB3 mRNA korreloi voimakkaasti vasteasteen kanssa (r = -0,978; P < .0001) ja oli selvä poikkeama (ei-vastanneet:vastanneet > 50-kertainen). SerpinB3-proteiinin ilmentyminen korreloi kliinisen vasteen kanssa PBC-hoidetuilla NSCLC-potilailla (P = .045). SerpinB3:n ja kystatiini C:n ilmentyminen suhteessa kohdeaineeseen, proteaasi katepsiini B:hen, ennusti itsenäisesti vastetta (odds ratio, 17,8; 95 % CI, 2,0-162,4; P = .01), ja sen tarkkuus oli 72 %. Korkea SerpinB3:n ilmentymistaso, joka liittyy poikkeuksetta kemoresistenssiin, vaikutti ennusteeseen päinvastoin käsittelemättömissä levyepiteelisolusyövissä (riskisuhde [HR], 0,43; 95 % CI, 0,18-0,93) tai adenokarsinoomissa (HR, 2,09; 95 % CI, 1,03-4,72).

**Tulos**

Paljastuuko kasvaimen transkriptomista lysosomaalisen proteaasin estäjien ennustava ja ennusteellinen vaikutus ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa?

**Esimerkki 9.5499**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin ekspressioprofiilien ja niiden taustalla olevien geneettisten muutosten välistä suhdetta, joiden tiedetään olevan tärkeitä keuhkosyöpien patogeneesin kannalta.", "18 175 ainutlaatuisen geenin ja kolmen tärkeimmän geneettisen muutoksen kohteen, p53:n, epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) ja K-rasin, ekspressioprofiileja tutkittiin 149:llä ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavalla potilaalla, joista 90:llä potilaalla oli adenoskarsinooma, jotta voitiin määrittää niiden suhde erilaisiin kliinispatologisiin piirteisiin ja Gene Ontology (GO) -termeihin.', 'Tässä tutkimuksessa luotiin menestyksekkäästi perusta ekspressioprofiilin määrittelemälle luokittelulle, jonka avulla adenokarsinoomat voidaan luokitella kahteen päätyyppiin, TRU-tyyppiseen (terminaalinen hengitysyksikkö) ja ei-TRU-tyyppiseen. GO-termeihin perustuva tiettyjen biologisten prosessien, molekulaaristen toimintojen ja solukompartmenttien tunnistamisemme osoitti selvästi, että TRU-tyypille oli ominaista normaalien perifeeristen keuhko-ominaisuuksien säilyttäminen, mikä oli jyrkässä ristiriidassa ei-TRU-tyypin merkittävän yhteyden kanssa solujen kiertoon ja proliferaatioon liittyviin ominaisuuksiin. Vaikka TRU-tyypissä havaittiin huomattavasti suurempi EGFR-mutaation esiintymistiheys, havaitsimme, että EGFR-mutaatioiden esiintyminen oli merkittävä ennustaja TRU-tyypin lyhyemmälle postoperatiiviselle eloonjäämiselle taudin vaiheesta riippumatta. Pystyimme myös tunnistamaan joukon geenejä in vivo, joiden regulaatio on merkittävä EGFR-mutaatioiden esiintyessä.

**Tulos**

Onko keuhkojen adenokarsinooman ekspressioprofiilin määrittelemä luokittelu läheisessä yhteydessä taustalla oleviin tärkeisiin geneettisiin muutoksiin ja kliinispatologiseen käyttäytymiseen?

**Esimerkki 9.5500**

Maksan steatoosin ja ei-alkoholipitoisen steatohepatiitin (NASH) on yhä useammin katsottu olevan osallisena maksan fibroosin ja kirroosin synnyssä. Ei ole kuitenkaan päästy yksimielisyyteen siitä, voiko painonpudotus kääntää tämän prosessin.", "Arvioidaksemme Roux-en-Y-mahalaukun ohituksen (RYGBP) vaikutusta 64 potilaalla leikkauksen aikana tehdyllä rutiininomaisella maksabiopsialla ("ensimmäinen" biopsia) diagnosoidun NASH:n histologiseen kehitykseen teimme "toisen" biopsian 23 vuoden kuluttua. 23 vuoden jälkeen.5 +/- 8,4 kuukauden kuluttua 16 potilaalle (14 naista, 2 miestä).", "Ensimmäisen ja toisen biopsian välillä BMI laski 53,4 +/- 8,8 kg/m2 :stä 31,1 +/- 4,7 kg/m2 :iin, valtimoverenpainetauti laski 75 %:sta 43,8 %:iin ja tyypin 2 diabetes laski 43,8 %:sta nollaan. Ensimmäisessä biopsiassa todettiin 12 potilaalla (75 %) tyypin 3 ei-alkoholista rasvamaksasairautta (NAFLD) ja neljällä (25 %) tyypin 4 rasvamaksasairautta. Toisessa biopsiassa NAFLD taantui kokonaan 15 potilaalla (93,7 %), ja vain yhdellä (6,3 %) potilaalla oli tyypin 1 NAFLD (lievä steatoosi ilman tulehdusta). Kaikilla potilailla havaittiin nekroinflammatorisen aktiivisuuden täydellinen taantuminen. Niistä neljästä potilaasta, joilla ensimmäisessä biopsiassa esiintyi fibroosia, yhdellä todettiin täydellinen remissio ja yhdellä paraneminen. Kahdella potilaalla fibroosi jatkui samassa määrin ilman merkkejä taudin aktiivisuudesta. Steatoosin, nekroinflammatorisen aktiivisuuden tai fibroosin ei havaittu pahenevan yhdelläkään potilaalla, eikä yksikään potilas edennyt kirroosiksi.

**Tulos**

Parantaako roux-en-Y-mahalaukun ohitusleikkaus ei-alkoholista steatohepatiittia ( NASH ) sairaalloisen liikalihavuuden yhteydessä?

**Esimerkki 9.5501**

Krooninen lymfaattinen leukemia (CLL) on parantumaton sairaus, jonka kliininen kulku on hyvin vaihteleva. IgV(H)-mutaatiostatus, kromosomipoikkeavuudet, CD38:n ilmentyminen ja ZAP-70:n ilmentyminen ovat CLL:n ennusteellisia merkkiaineita, mutta ne eivät rajoitu yksinomaan tähän tautiin. Tunnistimme äskettäin uuden CLL-spesifisen geenin (CLL upregulated gene1, CLLU1), joka on säännelty yksinomaan CLL-soluissa. Tässä kuvaamme arviomme CLLU1:n prognostisesta merkityksestä CLL:ssä.", "Tutkittiin 59 aiemmin hoitamattoman CLL-potilaan kohorttia. Määritimme kahden CLLU1-transkriptin, cDNA1:n ja CDS:n, ilmentymistasot kvantitatiivisella RT-PCR:llä. Analysoitiin CLLU1:n ilmentymisen ja hoidon aloittamiseen kuluvan ajan, kokonaiselossaolon ja ZAP-70:n, CD38:n, kromosomipoikkeavuuksien tai IgV(H)-mutaatioiden esiintymisen tai puuttumisen välistä suhdetta 59:llä potilaalla.", "Analysoituna jatkuvana, kvantitatiivisena parametrina CLLU1-tasot ennustivat merkitsevästi diagnoosista hoidon aloittamiseen kuluvaa aikaa (P < tai = 0.0003) Analysoituna kategorisena parametrina erottelemalla potilaat ryhmiin, joissa cDNA1- tai CDS-ekspressio oli mediaanin ylä- tai alapuolella, CLLU1-tasot ennustivat merkittävästi aikaa diagnoosista hoidon aloittamiseen (P = 0,001) ja ennustivat kokonaiselossaoloaikaa rajallisen merkitsevästi (P < tai = 0,05). Potilaiden stratifiointi kliinisen vaiheen, sytogenetiikan, IgV(H)-mutaatiostatuksen, ZAP-70:n ja CD38:n mukaan osoitti merkittävästi lisääntynyttä CLLU1-ekspressiota kaikissa tutkituissa CLL:n huonon riskin ryhmissä. CLLU1:n ilmentymistasot antoivat lisäennustetietoa ZAP-70-positiivisten potilaiden osalta.

**Tulos**

Ennustavatko cLLU1:n ilmentymistasot kroonisen lymfaattisen leukemian hoidon aloittamiseen kuluvaa aikaa ja kokonaiselossaoloaikaa?

**Esimerkki 9.5502**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan ruoansulatuskanavan hormonituotannon eroja kolmen eri rekonstruktiotyypin yhteydessä totaalisen mahalaukunpoiston jälkeen.", "Totaalinen mahalaukunpoisto aiheuttaa merkittävää painonpudotusta, joka johtuu pääasiassa vähäisemmästä kalorien saannista, joka johtuu luultavasti siitä, että ruokailu ei ole aloitekykyistä tai että aterioiden aikana esiintyy varhaista kylläisyyttä. Tämän ilmiön taustalla voidaan olettaa olevan häiriintynyt ruoansulatuskanavan hormonituotanto.", "Kliiniseen kokeeseen rekrytoitiin satunnaistettuun tutkimukseen osallistuneita potilaita. Seitsemän potilasta, joille oli tehty yksinkertainen Roux-en-Y-rekonstruktio, 11 potilasta, joille oli tehty aboraalipussin (AP) rakenne, ja 10 potilasta, joille oli tehty aboraalipussin ja säilyneen pohjukaissuolikanavan (APwPDP) rekonstruktio, sekä 6 tervettä vapaaehtoista tutkittiin. Verinäytteet otettiin 5 minuuttia ennen nestemäisen testiaterian nauttimista sekä 15, 30 ja 60 minuuttia sen jälkeen. Plasman insuliini-, kolekystokiniini- ja somatostatiinipitoisuudet määritettiin radioimmunoanalyysillä.", "Postprandiaalista hyperglykemiaa havaittiin potilailla täydellisen gastrektomian jälkeen selvimmin ryhmissä, joissa oli suljettu pohjukaissuoli (Roux-en-Y ja AP) verrattuna terveisiin kontrolleihin. Postprandiaaliset insuliinikäyrät saavuttivat merkittävästi korkeammat tasot kaikissa leikatuissa ryhmissä verrattuna kontrolleihin, mutta ei eroa rekonstruktiotyypin mukaan. Roux-en-Y- ja AP-ryhmissä havaittiin huomattavasti korkeampia kolekystokiniinipitoisuuksia ja korkeampaa kolekystokiniinin integroitua tuotantoa verrattuna APwPDP:hen ja kontrolliin. Postprandiaaliset somatostatiinitasot erosivat merkittävästi neljän ryhmän välillä, ja korkeimmat tasot ja integroitu eritys saavutettiin AP-ryhmässä, alhaisimmat APwPDP- ja normaaliryhmissä.

**Tulos**

Onko ruoansulatuskanavan hormonituotanto erilainen riippuen siitä, millainen rekonstruktio on tehty täydellisen gastrektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.5503**

Yksi invasiiviseen fenotyyppiin johtavista tekijöistä on metastaaseihin liittyvien geenien nm23-perhe. Kuudesta tunnetusta jäsenestä nm23-H1 on eniten tutkittu potentiaalinen etäpesäkkeitä ehkäisevä geeni kohdunkaulan syövässä. Mahdolliset molekulaariset yhteydet onkogeeniseen ihmisen papilloomavirukseen (HPV) ovat kuitenkin vielä täysin tutkimatta.', "Osana HPV-Pathogen Istituto Superiore di Sanità -tutkimusta 150:n levyepiteelikarsinooman (SCC) ja 152:n kohdunkaulan intraepiteelialueen neoplasian (CIN) vaurion sarja tutkittiin immunohistokemiallisella värjäyksellä nm23-H1:n varalta ja testattiin HPV:n varalta polymeraasiketjureaktiolla, jossa käytettiin kolmea alukesarjaa (MY09/11, GP5(+)/GP6(+) ja lyhyttä PCR-fragmenttia). Seurantatietoja oli saatavilla kaikista potilaista, joilla oli SCC, ja 67 CIN-leesiota seurattiin sarjapcr-menetelmällä HPV:n häviämisen tai pysyvyyden varalta kartiohoidon jälkeen.", "nm23-H1:n ilmentymisessä havaittiin lineaarista vähenemistä (p = 0,001) alkaen CIN1:stä (85 %:lla ilmentymä oli normaali), ja dramaattisimmin väheneminen tapahtui siirryttäessä siirtymässä CIN2:sta (70 % normaali) CIN3:een (39 %) ja edelleen SCC:hen (25 %). Vähentynyt ilmentyminen liittyi CIN3:een tai syöpään kertoimella 8,72 (95 prosentin luottamusväli 4,13-18,41). Nm23-H1:stä ei ollut hyötyä korkean riskin ihmisen papilloomavirustyypin (HR-HPV) merkkiaineena, eikä se ennustanut HR-HPV:n häviämistä tai pysyvyyttä CIN:n hoidon jälkeen. Tärkeää on, että nm23-H1:n ilmentyminen oli merkittävä ennustetekijä kohdunkaulan syövässä, sillä pienentynyt ilmentyminen oli yhteydessä huonompaan eloonjäämiseen (p = 0,022) yksimuuttuja-analyysissä. Monimuuttujaisessa (Cox) regressiomallissa kuitenkin vain International Federation of Gynecology and Obstetrics -järjestön vaihe (p = 0,001) ja ikä (p = 0,011) pysyivät itsenäisinä ennustetekijöinä.

**Tulos**

Liittyykö alasreguloitunut nukleosididifosfaattikinaasi nm23-H1:n ilmentyminen riskiriskin ihmisen papilloomavirukseen, mutta liittyykö se kohdunkaulan intraepiteelin neoplasian etenemiseen ja kohdunkaulan syövän epäsuotuisaan ennusteeseen?

**Esimerkki 9.5504**

Obstruktiivinen uniapnea (OSA) on yleinen ja mahdollisesti palautuva syy systeemiseen verenpainetautiin. Mekanismeja, joilla OSA johtaa verenpaineeseen, ja hoidon vaikutuksia valtimoiden toimintaan ei ole kuitenkaan selvitetty hyvin. Mikroverisuonten valtimoiden endoteelin ja sileän lihaksen toimintaa arvioitiin OSA:ta sairastavilla henkilöillä ennen jatkuvan positiivisen hengitysteiden paineen (CPAP) hoitoa ja sen jälkeen.", "Kymmenelle koehenkilölle, joiden keski-ikä (SE) oli 49 (8) vuotta ja joilla oli vähintään keskivaikea OSA, tehtiin yksityiskohtaiset kyynärvarren verisuonten reaktiivisuustutkimukset ennen CPAP-hoitoa ja sen jälkeen kolmen kuukauden ajan. Systeemistä verenkiertoa arvioitiin mittaamalla rannevaltimon paine-, virtaus- ja vastusreaktiot valtimonsisäisiin infuusioihin asetyylikoliinia (ACh; endoteelistä riippuvainen verisuonia laajentava aine), natriumnitroprussidia (SNP; endoteelistä riippumaton verisuonia laajentava aine), L-NMMA:ta (typpioksidin (NO) antagonisti) ja L-arginiinia (NO:n substraatti).', 'Ennen CPAP:tä ACh- ja SNP-infuusiot lisäsivät kyynärvarren verenkiertoa annoksesta riippuvaisesti (p<0,01). CPAP:n jälkeen endoteeliriippuvainen dilataatio ACh:n vaikutuksesta lisääntyi merkittävästi (434 (23) % lähtötasosta CPAP:n jälkeen vs. 278 (20) % ennen CPAP:tä, p<0,001), kun taas SNP:n aiheuttama dilataatio ei muuttunut. Lepotilan NO-tuotanto oli suurempaa CPAP:n jälkeen, mistä osoituksena oli L-NMMA:n aiheuttama merkittävästi suurempi perusvirtauksen väheneminen (p=0,05). L-arginiini kumosi L-NMMA:n vaikutuksen kaikissa tapauksissa.

**Tulos**

Parantaako obstruktiivisen uniapnean hoito mikrovaskulaarista endoteelin toimintaa systeemisessä verenkierrossa?

**Esimerkki 9.5505**

Tutkimme, tuottaako synnytyksen aikainen potilasohjattu epiduraalianalgesia bupivakaiinilla ja fentanyylillä äideille enemmän tyytyväisyyttä kuin jaksottainen bolus-puudutusepiduraalianalgesia tai potilasohjattu epiduraalianalgesia pelkällä bupivakaiinilla.', 'Yhdeksänkymmentä äitiä, joilla oli määräaikainen, komplisoitumaton raskaus, satunnaistettiin saamaan ajoittaista bolus epiduraalianalgesiaa (bupivakaiini + fentanyyli), potilaan kontrolloimaa epiduraalianalgesiaa (bupivakaiini + fentanyyli) tai potilaan kontrolloimaa epiduraalianalgesiaa (bupivakaiini). Synnytyksen aikaista kipua arvioitiin visuaalisella analogia-asteikolla. Synnytys- ja vastasyntyneiden tulokset kirjattiin. Synnytyksen jälkeen äideille annettiin kyselylomake, jossa käsiteltiin seuraavia aiheita: kokemus synnytyskivusta, hallinnan tunne, raskauteen/synnytykseen/äidiksi tulemiseen liittyvät pelot ja odotukset sekä kipu, fyysinen kunto ja tunteet synnytyksen jälkeen. Näiden vastausten tarkentamiseksi 30 äitiä satunnaistettiin lisäksi puolistrukturoituun haastatteluun, jossa keskusteltiin samoista aiheista. Tärkein tulosmittari oli äidin tyytyväisyys.", "Intermittoivan bolus-puudutuksen epiduraalianalgesiaryhmä koki voivansa vaikuttaa synnytykseen eniten (p = 0,03), ja haastattelussa he ilmaisivat tyytyväisimmin. Tässä ryhmässä lääkkeiden kokonaiskäyttö oli vähäisintä (bupivakaiini: p <0,0001 vertailtaessa kaikkia ryhmiä, fentanyyli: p = 0,03 vertailtaessa kahta fentanyyliä saanutta ryhmää). Kivun suhteen ei esiintynyt eroja. Oksentelu (p = 0,04) ja kutina (p <0,0001) olivat yleisempiä tai vaikeampia fentanyyliä saaneissa ryhmissä.

**Tulos**

Parantaako potilasohjattu epiduraalinen analgesia synnytyksessä aina äidin tyytyväisyyttä?

**Esimerkki 9.5506**

K-vitamiiniepoksidi-reduktaasikompleksin 1. alayksikön (VKORC1) geenin haplotyyppien on todettu vaikuttavan varfariinin annosvasteeseen vaikuttamalla K-vitamiinin pelkistyneen muodon muodostumiseen, joka on K-vitamiinista riippuvaisten valkuaisaineiden gammakarboksylaation kofaktori, joka osallistuu hyytymiskaskadiin ja jolla voi olla vaikutusta ateroskleroosiin. Oletimme, että VKORC1:stä riippuvaiset vaikutukset hyytymiskaskadiin ja ateroskleroosiin vaikuttaisivat osaltaan alttiuteen sairastua verisuonisairauksiin.", "Hypoteesin testaamiseksi tutkimme VKORC1:n polymorfismien yhteyttä aivohalvaukseen (1811 potilasta), sepelvaltimotautiin (740 potilasta) ja aortan dissekoitumiseen (253 potilasta) verrattuna vastaaviin kontrolleihin (n=1811, 740 ja 416). VKORC1:n viisi yleistä ei-koodaavaa yksittäisnukleotidipolymorfismia tunnistettiin luonnollisessa haplotyyppilohkossa, jossa oli vahva linkitysepätasapaino (D'>0,9, r2>0,9), minkä jälkeen lohkossa oleva yksittäisnukleotidipolymorfismi (SNP) +2255 valittiin assosiaatiotutkimukseen. Havaitsimme, että +2255-lokuksen C-alleelin esiintyminen aiheutti lähes kaksinkertaisen riskin sairastua verisuonitautiin (kertoimen suhde [OR] 1,95, 95 %:n luottamusväli [CI] ,58-2,41, P<0,001 aivohalvauksen osalta; OR 1,72, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,24-2,38, P<0,01 sepelvaltimotaudin osalta; ja OR 1,90, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,04-3,48, P<0,05 aortan dissekaatioiden osalta). Havaitsimme myös, että CC- ja CT-genotyyppejä omaavilla koehenkilöillä oli alhaisemmat alikarboksyloituneen osteokalsiinin (luun säätelijä), todennäköisesti verisuonten kalkkeutumisen, tasot ja alhaisemmat K-vitamiinin puuttuessa tai antagonismissa II indusoituneen proteiinin (PIVKA-II, des-gammakarboksiprotrombiini) tasot kuin TT-genotyyppejä omaavilla.

**Tulos**

Ovatko vKORC1-haplotyypit yhteydessä valtimoverisuonisairauksiin ( aivohalvaus , sepelvaltimotauti ja aortan dissekaatio )?

**Esimerkki 9.5507**

Ruokailun jälkeinen glukoosi voi olla sydän- ja verisuonitautien ja kroonisten diabeettisten komplikaatioiden riskitekijä. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan aterianjälkeinen hyperglykemia on tyypin 2 diabeteksessa yleistä, jopa näennäisesti hyvin glykemiaa hallitsevilla potilailla, ja että yksinkertaiset kliiniset ominaisuudet tunnistavat diabeetikkojen alaryhmiä, joilla on usein aterianjälkeistä hyperglykemiaa.', 'Kolme itsearvioitua päivittäistä verensokeriprofiilia yhden viikon ajalta, mukaan lukien 18 glukoosimittausta ennen ateriaa ja 2 tuntia aterian jälkeen, saatiin 3 284:ltä valitsemattomalta avohoitopotilaalta (miehiä 51 %, ikä 63+/-10 vuotta), joilla oli insuliinihoitoa vailla oleva tyypin 2 diabetes mellitus ja jotka kävivät 500:lla eri diabetesklinikalla eri puolilla Italiaa.', 'Ruokailun jälkeinen verensokeriarvo >8,89 mmol/l (160 mg/dl) mitattiin vähintään kerran 84 prosentilla potilaista, ja 81 prosentilla potilaista oli vähintään yksi Delta-glukoosiarvo > tai =2,22 mmol/l (40 mg/dl). Niistä potilaista, joiden aineenvaihdunnan hallinta oli ilmeisen hyvä, 38 prosentilla oli >40 % aterianjälkeisistä verensokerilukemista >8,89 mmol/l (> tai =4 ateriaa yhteensä 9 aterian aikana), ja 36 prosentilla oli >40 % delta-glukoosilukemista > tai =2,22 mmol/l. Monimuuttuja-analyysissä, jossa preprandiaaliset glukoosipitoisuudet oli mukautettu, vanhempi ikä, diabeteksen pidempi kesto, lihavuuden, hyperlipidemian ja verenpainetaudin puuttuminen sekä sulfonyyliureahoito liittyivät merkitsevästi suurempiin glukoosipitoisuuksiin aterioiden jälkeen.

**Tulos**

Onko aterianjälkeisen hyperglykemian esiintyvyys ja korrelaatio suuressa otoksessa tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavia potilaita?

**Esimerkki 9.5508**

Adiponektiini on tunnustettu sydän- ja verisuonitauteja suojaava riskimittari aikuisilla, ja se liittyy optimaaliseen lipidiprofiiliin. Adiponektiinin roolia syntymähetkellä ei tunneta hyvin, eikä sen suhdetta vastasyntyneen lipidiprofiiliin tunneta. Koska kardiovaskulaarisen riskin etnisten erojen on katsottu johtuvan matalasta adiponektiinista ja siihen liittyvästä matalasta HDL-C-kolesterolista (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), syntymähetkellä tehtävät tutkimukset voivat auttaa määrittämään näiden riskimallien etiologian.", "Tavoitteenamme oli tutkia vastasyntyneen adiponektiinin ja syntymähetkellä syntyneen lipidiprofiilin välistä suhdetta kahdessa etnisessä väestöryhmässä napanuoraverestä.', "Tässä poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin 74 tervettä äitiä ja heidän vastasyntynyttä lastaan, jotka olivat eteläaasialaista ja valkoista eurooppalaista alkuperää, St Mary's Hospitalissa, Manchesterissa, Yhdistyneessä kuningaskunnassa.", "Seerumin adiponektiini-, kokonaiskolesteroli-, HDL-C-, matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroli- (LDL-C) ja triglyseridipitoisuudet mitattiin napaverestä syntymän yhteydessä ja äidin verestä, joka kerättiin 28 vk:n raskausviikolla.", "Napanuoran adiponektiinilla oli merkitsevästi käänteinen yhteys napanuoran LDL-C:hen (r = -0,32; P = 0,005), mutta ei HDL-C:hen. Moninkertaisessa regressioanalyysissä napanuoran LDL-C oli edelleen merkittävin yhteys napanuoran adiponektiiniin (beta = -0,13; P < 0,001). Emme havainneet merkittäviä etnisiä eroja napanuoran adiponektiinissa tai lipideissä lukuun ottamatta triglyseridejä, jotka olivat merkitsevästi pienempiä eteläaasialaisilla vastasyntyneillä (P < 0,05).

**Tulos**

Onko napanuoraveressä oleva adiponektiini käänteisesti yhteydessä matalan tiheyden lipoproteiinikolesteroliin mutta ei etniseen alkuperään?

**Esimerkki 9.5509**

Tutkia kliinispatologisia tekijöitä, jotka liittyvät uusiutumiseen ja ennusteeseen I-vaiheen alemman peräsuolen karsinooman kirurgisen resektion jälkeen.", "166:n I-vaiheen alemman peräsuolen karsinoomaa sairastavan potilaan uusiutumiseen ja ennusteeseen liittyviä kliinispatologisia tekijöitä analysoitiin retrospektiivisesti kirurgisen resektion jälkeen käyttäen yksimuuttuja- ja monimuuttujamenetelmiä.", "Kaikkiaan 138:lle I-vaiheen alempaa peräsuolen karsinoomaa sairastavalle potilaalle suoritettiin radikaali resektio täydellisen mesorektaalisen poistoleikkauksen (Total Mesorectal Excision - TME) operatiivisten sääntöjen mukaan. Yhdeksänkymmentäkolme potilasta sai abdominoperineaalisen resektioleikkauksen (APR), 45 potilasta sai sulkijalihaksen säilyttävän leikkauksen ja 28 potilasta sai paikallisen poistoleikkauksen. Paikallinen uusiutuminen oli 6,5 % (6/93), 2,2 % (1/45) ja 17,9 % (5/28). Histologinen erilaistuminen ja operatiiviset toimenpiteet olivat yhteydessä paikalliseen uusiutumiseen. Viiden vuoden elossaololuvut olivat 91,1 % APR-ryhmässä, 95,5 % sulkijalihaksen säilyttämisryhmässä ja 82,6 % paikallisen resektion ryhmässä. Univariaattianalyysi osoitti, että histologinen erilaistuminen ja paikallinen uusiutuminen korreloivat ennusteen kanssa. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että paikallinen uusiutuminen oli I-vaiheen alemman peräsuolen karsinooman tärkein ennustetekijä.

**Tulos**

Onko [ Analyysi uusiutumisesta ja ennusteesta I-vaiheen alemman peräsuolen karsinooman kirurgisen resektion jälkeen ]?

**Esimerkki 9.5510**

Ventrikulo-peritoneaalinen shunttaus on yleisimmin käytetty menetelmä lasten hydrokefaluksen hoidossa. Ohjelmoitava venttiili, jossa avautumispaine voidaan säätää noninvasiivisesti, on helpottanut täsmälleen oikean avautumispaineen löytämistä kullekin lapselle ja vähentänyt yli- tai alivirtauksen riskiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kliinistä kokemustamme aikuisten Codman Hakim -ohjelmoitavasta venttiilistä lapsilla, ottaen huomioon komplikaatiot ja taloudelliset vaikutukset.", "Seitsemän vuoden retrospektiivinen tutkimus 122:sta hydrokefaalisesta lapsesta (iältään ennenaikaisesti syntyneistä lapsista 15-vuotiaisiin), jotka oli shuntattu aikuisten Codman Hakim -ohjelmoitavalla venttiilillä.", "Ohjelmoitava venttiili oli ensimmäinen shuntti 76 lapselle ja 14:lle lapselle aikaisemman kammioläpiviennin jälkeen. Lopuilla 46:lla oli ensimmäisenä shuntina eri ei-ohjelmoitavat järjestelmät. Yleisin syy ohjelmoitavaan venttiiliin vaihtamiseen oli ylityhjennys. Ohjelmoitavalla venttiilillä katetriin liittyvät komplikaatiot, esim. proksimaalinen (36 %) tai distaalinen tukos (30 %), olivat tärkeimmät syyt kirurgiseen tarkistukseen. Ei-invasiivinen paineen säätö tehtiin 73 prosentille lapsista. Niistä lapsista, joille ohjelmoitava venttiili oli ensimmäinen shuntti, 57 (75 %) oli säädetty, 12:lla (21 %) oli vakavia oireita ylivuotamisesta, ja he olisivat tarvinneet kiireellisen kirurgisen venttiilin vaihdon, jos venttiili ei olisi ollut säädettävissä. Avautumispaineen nollautuminen magneettikuvauksen jälkeen todettiin 38 %:lla, ja vahingossa tapahtunutta nollautumista esiintyi 4 %:lla. Ohjelmoitavat venttiilit ovat noin kaksi kertaa kalliimpia kuin ei-ohjelmoitavat venttiilit. Arvioimme venttiilin lisääntyneet kustannukset ja vertasimme niitä uusintaleikkausten määrän vähenemisestä saataviin säästöihin. Tutkimuksessamme ohjelmoitavan venttiilin (ensisijaisena shunttina) kokonaiskustannukset olivat pienemmät kuin odotettavissa olevien yli- tai alivirtauksen aiheuttamien uusintaleikkausten kustannukset käytettäessä ei-ohjelmoitavia venttiilejä.

**Tulos**

Onko ohjelmoitavasta Codman Hakim -venttiilistä hyötyä myös hyvin pienille lapsille, joilla on hydrokefalia . Seitsemän vuoden retrospektiivinen tutkimus, jossa keskitytään erityisesti kustannus-hyötyanalyysiin?

**Esimerkki 9.5511**

Entamoeba histolytica -bakteerin kysteiiniproteaasien tarkkaa roolia paksusuolen limaesteen ylittämisessä, joka on edellytys epiteelisolujen hajoamiselle, ei tunneta. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, voivatko E histolytica-trofotsoiitit, jotka ilmentävät kysteiiniproteaasi 5:n (EhCP5) antisense-transkriptiota, hajottaa paksusuolen mukiinia ja tuhota epiteelisoluja.", "Kysteiiniproteaasipuutteisia ameeboja tuotettiin estämällä EhCP5:n antisense-inhibitio, ja niiden proteolyyttinen aktiivisuus määritettiin LS 174T- ja HT-29F Cl.16E -soluista peräisin olevaa [(35)S]kysteiinillä leimattua mukiinia vastaan. Myös rekombinantti EhCP5:n mukinaasiaktiivisuus arvioitiin. Ameebojen aiheuttamaa ehjän limabaarin rikkoutumista ja epiteelisolujen invaasiota mitattiin käyttämällä runsaasti limaa tuottavia LS 174T- ja HT-29 Cl.16E -monolieriä tai kiinalaisen hamsterin munasarjasoluja (CHO), joilla ei ole limabaaria.", "Trofotsoiitit, joiden kysteiiniproteaasiaktiivisuus oli alentunut, olivat tehottomia hajottamaan [(35)S]kysteiinillä leimattua paksusuolen limakalvon limaa >60 % villityyppisiin ameeboihin verrattuna. Bioaktiivinen rekombinantti EhCP5 hajotti kuitenkin >45 % puhdistetusta natiivista mukiinista, jota kysteiiniproteinaasi (CP) -inhibiittori E-64 esti spesifisesti. Kysteiiniproteaasipuutteiset trofotsoiitit eivät kyenneet ylittämään suojaavaa, ehjää limaestettä ja hajottamaan LS 174T- tai HT-29F Cl.16 -solukerroksia; ne kuitenkin tarttuivat helposti CHO-monokerroksiin, joissa ei ole limaestettä, ja hajottivat ne.

**Tulos**

Estääkö Entamoeba histolytican kysteiiniproteaasien antisense-inhibitio paksusuolen liman hajoamista?

**Esimerkki 9.5512**

Maksan fibroosi on kroonisen maksavaurion seurauksena tapahtuva paranemis- ja arpeutumisprosessi. Tehokkaita hoitomuotoja maksafibroosiin ei ole. Interleukiini-10 (IL-10) on sytokiini, joka vähentää tulehdusta edistäviä reaktioita ja vaikuttaa maksan fibrogeneesiä säätelevästi. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, onko elektroporatiivisella IL-10-geenihoidolla hiirillä maksan fibrolyyttinen vaikutus.", "Hiirille aiheutettiin maksan fibroosia antamalla hiilitetrakloridia (CCl4) 10 viikon ajan. Ihmisen IL-10-ekspressioplasmidi annettiin elektroporaation avulla sen jälkeen, kun maksafibroosi oli vakiintunut. IL-10:n mahdollisia vaikutusmekanismeja tutkittiin histopatologian, käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktion (RT-PCR), immunoblottauksen ja gelatiinisymografian avulla.", "Human IL-10 -geeniterapia käänsi CCl4:n aiheuttaman maksafibroosin hiirissä. RT-PCR osoitti, että IL-10-geenihoito hillitsi maksan TGF-beta1-, kollageeni alfa1-, fibronektiini- ja soluadheesiomolekyylien mRNA:n nousua. Geeninsiirron jälkeen sekä alfa-sileän lihasaktiinin että syklo-oksigenaasi-2:n aktivoituminen heikkeni merkittävästi. Lisäksi IL-10 esti merkittävästi matriksin metalloproteinaasi-2:n (MMP-2) ja matriksin metalloproteinaasin kudosinhibiittoreiden (TIMP) aktivoitumista CCl4-myrkytyksen jälkeen.

**Tulos**

Parantaako elektroporatiivinen interleukiini-10-geeninsiirto hiilitetrakloridin aiheuttamaa hiiren maksan fibroosia MMP:n ja TIMP:n moduloinnin avulla?

**Esimerkki 9.5513**

Testata hypoteesia, jonka mukaan statiinit estävät leptiinin aiheuttamaa hypertrofiaa viljellyissä vastasyntyneiden rottien kardiomyosyyteissä.", "Viljeltyjä vastasyntyneiden rottien kardiomyosyyttejä käytettiin arvioimaan simvastatiinin vaikutuksia leptiinin aiheuttamaan hypertrofiaan. Solunsisäiset reaktiivisten happilajien (ROS) tasot määritettiin käyttämällä 2',7'-dikloorifluoreseiinidiasetaatti (DCF-DA) -fluoresenssia. Solunsisäisen RNA:n kokonaismäärä ja solujen proteiinipitoisuus, jotka toimivat solujen proliferatiivisina merkkiaineina, määritettiin käyttämällä propidiumjodidin (PI) fluoresenssia ja Bio-Rad DC-proteiinimääritystä. Solujen pinta-ala, joka on solujen hypertrofian indikaattori, kvantifioitiin käyttämällä Leican kuva-analyysiohjelmistoa.", "72 tunnin hoidon jälkeen leptiini lisäsi selvästi RNA-tasoja, solujen pinta-alaa ja solujen kokonaisproteiinipitoisuuksia kardiomyosyyteissä, joita simvastatiini- tai katalaasikäsittely estivät merkittävästi. ROS-tasot olivat merkitsevästi koholla kardiomyosyyteissä, joita hoidettiin leptiiniä 4 h:n ajan, verrattuna soluihin, joita ei ollut hoidettu leptiiniä. Leptiinin aiheuttama ROS-tasojen nousu kardiomyosyyteissä kumoutui simvastatiini- ja katalaasikäsittelyllä.

**Tulos**

Estääkö simvastatiini leptiinin aiheuttamaa hypertrofiaa viljellyissä vastasyntyneiden rottien kardiomyosyyteissä?

**Esimerkki 9.5514**

Sen jälkeen kun toinen estrogeenireseptori, estrogeenireseptori beeta (ERbeta), kloonattiin vuonna 1996, sen merkityksestä eturauhassyövän kehittymisessä on saatu yhä enemmän näyttöä. ERbetalla uskotaan olevan antiproliferatiivinen ja proapoptoottinen vaikutus. Tutkimme, liittyvätkö ERbeta-geenin sekvenssivariantit eturauhassyövän riskiin.", "Teimme laajan väestöpohjaisen tapaus- ja kontrollitutkimuksen (CAncer Prostate in Sweden, CAPS), johon kuului 1415 eturauhassyöpätapausta ja 801 kontrollia. Arvioimme 28 yksittäisen nukleotidin polymorfismia (SNP), jotka kattavat koko ERbeta-geenin promoottorista 3'-kääntelemättömälle alueelle, 94:llä kontrolliryhmään kuuluvalla henkilöllä. Rakensimme näistä geenikohtaiset haplotyypit ja valitsimme neljä haplotyypillä varustettua SNP:tä (htSNP: rs2987983, rs1887994, rs1256040 ja rs1256062). Nämä neljä htSNP:tä genotyypitettiin sitten koko tutkimuspopulaatiossa, johon kuului 2216 koehenkilöä.", "Yhden tyypitetyn htSNP:n (rs2987983) osalta oli tilastollisesti merkitsevä ero alleelifrekvenssissä tapausten ja kontrollien välillä, 27 % tapauksissa ja 24 % kontrolleissa (P = 0,03). Ehdoton logistinen regressio osoitti, että miesten, jotka kantavat varianttialleelia TC tai CC, kertoimen suhde oli 1,22 (95 %:n luottamusväli, 1,02-1,46) verrattuna villityyppiseen TT:hen, ja kertoimen suhde oli 1,33 (95 %:n luottamusväli, 1,08-1,64) paikallistetun syövän osalta. Eturauhassyövän riskillä ei havaittu yhteyttä mihinkään muuhun SNP:hen tai mihinkään haplotyyppiin.

**Tulos**

Liittyykö estrogeenireseptorin beeta-polymorfismi eturauhassyövän riskiin?

**Esimerkki 9.5515**

Arvioidaan, vaikuttaako simvastatiini i) P-glykoproteiinin (P-gp) ja MRP2:n ilmentymiseen suolistossa ja ii) näiden kuljettajaproteiinien substraatin, beeta(1)-selektiivisen salpaajan talinololin, dispositioon.', 'Talinololin dispositiota laskimonsisäisen (30 mg) ja kertaluonteisen tai toistuvan oraalisen annostelun (100 mg päivässä) jälkeen seurattiin ennen ja jälkeen kroonisen simvastatiinihoidon (40 mg päivässä) 18 terveellä koehenkilöllä (10 miestä, kahdeksan naista, painoindeksi 19,0-27,0 kg m(-2)), jotka olivat genotyypiltään ABCB1-, ABCC2- ja SLCO1B1-polymorfismien suhteen. Simvastatiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa arvioitiin ennen toistuvaa oraalista talinololin antoa ja sen jälkeen. ABCB1- ja ABCC2-mRNA:n duodenaalinen ilmentyminen ennen simvastatiinihoitoa ja sen jälkeen kvantifioitiin reaaliaikaisella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (TaqMan.", "Simvastatiini ei vaikuttanut duodenaalisen ABCB1:n ja ABCC2:n ilmentymiseen". Simvastatiinin ja talinololin välillä ei ollut merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta. Duodenaalisen ABCB1:n mRNA-pitoisuus korreloi merkitsevästi oraalisen talinololin AUC(0-infinity) (r = 0,627, P = 0,039) ja C(max) (r = 0,718, P = 0,013) kanssa. ABCB1- ja ABCC2-geenien polymorfismit eivät vaikuttaneet simvastatiinin ja talinololin dispositioon. Jälkimmäisen puoliintumisaika oli merkittävästi lyhyempi yhdeksällä kantajalla, joilla oli SLCO1B1\*1b-alleeli, verrattuna seitsemään koehenkilöön, joilla oli villityyppinen SLCO1B1\*1a/\*1a -genotyyppi (12,2 +/- 1,6 h vs. 14,5 +/- 1,4 h, P = 0,01).

**Tulos**

Vaikuttaako simvastatiini suoliston P-glykoproteiiniin ja MPR2:een sekä talinololin dispositioon kroonisen lääkityksen jälkeen terveillä koehenkilöillä, joilla on ABCB1-, ABCC2- ja SLCO1B1-polymorfismien genotyypit?

**Esimerkki 9.5516**

Tutkitaan ja vertaillaan topoisomeraasi II-alfa-ekspressiota eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa (BPH), eturauhassyövässä, jonka Gleason-pisteet vaihtelevat, ja hormoniherkässä eturauhassyövässä.", "Topoisomeraasi II-alfa -vasta-aineen immunohistokemiallinen ekspressio edellä mainituissa diagnostisissa luokissa tutkittiin ja vertailtiin.', 'Topoisomeraasi II-alfa -vasta-aineen lisääntynyttä ilmentymistä havaittiin Gleason-pisteiden 7 ja 8-10 eturauhassyövissä (p = 0,000) verrattuna Gleason-pisteen 6 eturauhassyöpiin ja BPH:hon (p = 0,245). Topoisomeraasi II-alfa -geenin ilmentymisessä havaittiin tilastollisesti merkitseviä eroja Gleason-pistemäärän mukaan luokiteltujen eturauhassyöpien välillä. Myös topoisomeraasi II-alfa -geenin lisääntynyttä ilmentymistä havaittiin tunnetuissa hormoniresistenteissä eturauhaskarsinoomissa verrattuna hormonihoitoa vailla oleviin eturauhassyöpiin alaryhmässä, jonka Gleason-pisteet olivat 8-10, mikä lähestyi tilastollista merkitsevyyttä (p = 0,081). Topoisomeraasi II-alfa -ekspressiossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa BPH:ta sairastavien ryhmien ja Gleason-pisteytyksen 6 omaavien eturauhaskarsinoomien välillä (p = 0,245).

**Tulos**

Lisääntyykö topoisomeraasi II-alfa -ekspressio Gleason-pisteytyksen kasvaessa ja hormoniyliherkkyyden lisääntyessä eturauhaskarsinoomassa?

**Esimerkki 9.5517**

Monilääkeresistenssillä (MDR) voi olla vakava vaikutus syövän hoitoon, ja se olisi otettava huomioon terapeuttisten hoitomuotojen suunnittelussa ja soveltamisessa. Se välittyy solupumppujen toiminnan kautta.", "Tutkitaan, kumoako furosemidi, joka itsessään on pumpun salpaaja, MDR:n in vitro -mallissa.", "MDR-solulinja (MGH-u 1R) ja sen vanhemman (lääkkeelle herkkä) klooni altistettiin epirubisiinille ja furosemidille siten, että toisen lääkkeen pitoisuus oli kiinteä ja toisen laimennettiin sarjassa 96-kuoppalevyformaatissa. Molemmat lääkkeet muodostivat muuttuvan komponentin erillisissä kokeissa. Yhden tunnin altistuksen jälkeen solut pestiin ja täydennettiin tuoreella väliaineella. Epirubisiinin ja furosemidin toksisuuden tutkimiseksi erikseen ja yhdessä tehtiin monotetratsoliumiin perustuvia määrityksiä. Epirubisiinin solunsisäistä jakautumista arvioitiin konfokaalimikroskopialla toisena resistenssistatuksen indeksinä in vitro -altistuksen jälkeen.", "Furosemidillä inkuboiduissa MGH-u 1R-soluissa lääke jakautui samalla tavalla kuin vanhemmissa soluissa (MGH-u 1 herkkä). Kontrollit (ilman furosemidiä) osoittivat edelleen resistenttiä fluoresenssikuviota. Sytotoksisuusmäärityksissä furosemidi vaikutti olennaisesti myrkyttömältä. Toksisuustitrauskokeissa resistentit solut osoittivat lisääntynyttä resistenssiä yli 500 mug/ml:n furosemidipitoisuuksille. Vanhempien solujen herkkyys lisääntyneelle taustamyrkyllisyydelle parani vain marginaalisesti.

**Tulos**

Kumoaako furosemidi monilääkeresistenssitilan virtsarakon syöpäsoluissa in vitro?

**Esimerkki 9.5518**

Suoliston MALT-lymfoomasta on saatavilla vain vähän tietoa, koska se esiintyy suhteellisen harvoin. Sen vuoksi analysoitiin suoliston MALT-lymfooman yhteydessä esiintyvien geneettisten muutosten esiintymistiheyttä, jotta voitaisiin selvittää, voidaanko primaariset ja sekundaariset esimerkit erottaa toisistaan niiden geneettisen profiilin perusteella.", "Potilaat, joilla oli diagnosoitu suolistoon levinnyt MALT-lymfooma, arvioitiin ja niitä verrattiin 71 tapaukseen, joilla oli ollut paikallinen mahalaukun MALT-lymfooma. Parafiiniin upotetuista näytteistä arvioitiin käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla t(11;18)(q21;q21) ja fluoresenssi in situ -hybridisaatiolla t(14;18)(q32;q21), t(1;14)(p22;q32) sekä trisomiat 3 ja 18.", "30 peräkkäistä potilasta, joilla oli suolistoon levinnyt MALT-lymfooma, tunnistettiin: 16:lla oli primaarinen suolistolymfooma ja 14:llä sekundaarinen MALT-lymfooma. t(11;18)(q21;q21) todettiin kolmasosalla potilaista, mutta sekundaaristen MALT-lymfoomien ja primaaristen suolisto- ja mahalaukun MALT-lymfoomaryhmien välillä oli merkitsevä ero (57 % vs. 12,5 %, p = 0,019, ja 57 % vs. 24 %, p = 0,022). Kahdella potilaalla, joilla oli primaarinen suoliston MALT-lymfooma, oli positiivinen t(1;14)(p22;q32), eikä yhdelläkään ollut positiivista t(14;18)(q32;q21). Primaarisissa suoliston MALT-lymfoomissa esiintyi merkittävästi useammin trisomia 3 tai 18 (81 % vs. 36 %, p = 0,024; 81 % vs. 14 %, p < 0,001), toisin kuin sekundaarisissa suoliston MALT-lymfoomissa ja paikallistetuissa mahalaukun MALT-lymfoomissa.

**Tulos**

Esiintyykö mALT-lymfoomaan liittyviä geneettisiä poikkeavuuksia eri usein primaarisissa ja sekundaarisissa suoliston MALT-lymfoomissa?

**Esimerkki 9.5519**

Ultraäänitutkimuksen avulla tutkitaan kaksisarvista ja septaattista kohtua kvinakriinisen sterilisaation (QS) epäonnistumisen syinä. Kolmen tällaisen tapauksen esittely antaa vastauksen siihen, voidaanko QS suorittaa tehokkaasti naisille, joilla on kaksisarvinen tai septaattinen kohtu.", "Kolme esiteltyä tapausta olivat osa prospektiivista, ei-satunnaistettua tutkimusta, joka koski QS:ää 205:llä naisella, jotka pyysivät sterilisaatiota Perhesuunnitteluklinikalla, Minas Geraisin liittovaltion yliopiston lääketieteellisessä tiedekunnassa, Belo Horizontessa, Brasiliassa. Kaikille potilaille tehtiin sonografia ennen QS:ää, sen aikana ja sen jälkeen. Kinakriini oli pakattu seitsemäksi pelletiksi muunnettuun Copper-T IUD-inserteriin (Sipharm, Sisseln, Sveitsi). Kukin nainen sai ensimmäisen kerran 252 mg:n kiinakriiniannoksen kohdunkaulan kautta kuukautiskierron follikulaarivaiheessa, yleensä heti kuukautisten jälkeen. Kuukautta myöhemmin tehtiin toinen pistos samalla tavalla. Potilaita kehotettiin käyttämään vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää 12 viikon ajan, jotta munanjohtimien arpeutumiseen olisi aikaa. Ennen QS-toimenpidettä tehtiin raskaustesti verestä.", "Septat- tai bicornuat- kohdun diagnoosi tehtiin ultraäänitutkimuksen avulla kolmelle potilaalle 205:stä tutkimukseen osallistuneesta potilaasta. Oli ilmeistä, että kinakriini oli asetettava tällaisen poikkeavan kohdun molempiin sarviin, jos liuenneen lääkkeen oli tarkoitus päästä molempiin munanjohtimiin. Kinakriini liukeni "kinakriini-järviksi", ja sonografisesti se voitiin nähdä kohdunpohjan yläosassa. Tässä 205 potilaan kliinisessä tutkimuksessa seurantaa oli 546 naisvuotta, ja Pearl-indeksi oli 0,73 100 naisvuotta kohti (95 prosentin luottamusrajat: 0,02, 1,4).

**Tulos**

Vähentääkö sonografinen tunnistaminen kolmessa tapauksessa, joissa kohtu on septoitunut, kinakriinisen sterilisaation epäonnistumisia?

**Esimerkki 9.5520**

Leukemiaa estävä tekijä (LIF) on yksi tärkeimmistä sytokiineistä alkion istutuksen säätelyssä. Tutkimme LIF-geenin mutaatioiden esiintyvyyttä hedelmättömien naisten populaatiossa, joka koostui nulligravitaatiopotilaista ja sekundaarisesti hedelmöittyneistä potilaista.", "Suunnittelimme LIF-geenin mutaatioiden seulontamenetelmän, joka perustuu lämpötilagradienttigeelielektroforeesiin (TGGE). Seulontapopulaatio koostui 176 hedelmättömästä naisesta, joista A-ryhmässä oli 147 nulligravidia naista ja B-ryhmässä 29 naista, joilla oli sekundaarinen hedelmättömyys ja joilla oli aiemmin ollut joko keskenmeno tai kohdunulkoinen raskaus mutta ei elävänä syntyneitä lapsia. Kontrollipopulaatio koostui 75 terveestä hedelmällisestä henkilöstä. Hedelmällisistä kontrolleista ja hedelmättömistä potilaista koostuvia ryhmiä verrattiin tilastollisesti merkitsevien erojen löytämiseksi t-testillä.", "LIF-geenissä havaittiin kuusi mahdollisesti toiminnallista mutaatiota, G:stä A:ksi siirtymiä asemassa 3400, jotka johtavat valiinin vaihtumiseen metioniiniksi koodonissa 64 (V64M) LIF-proteiinin AB-silmukan alueella. Kaikki kuusi positiivista naista olivat hedelmättömiä. Neljä heistä oli nulligravitaaleja, ja kahdella heistä oli ollut spontaani hedelmöittyminen, jota seurasi varhainen keskenmeno. Kontrolliryhmässä ei havaittu yhtään positiivista TGGE-näytettä, mikä tarkoittaa, että LIF-geenin funktionaalisesti merkityksellisten mutaatioiden esiintymistiheys hedelmättömillä naisilla on merkittävästi suurempi kuin kontrolleilla (P<0,05, t-testi).

**Tulos**

Ovatko leukemiaa estävän tekijän geenimutaatiot hedelmättömien naisten populaatiossa rajoittuneet nulligravitaatiopotilaisiin?

**Esimerkki 9.5521**

Perinteisesti pikkuaivojen toimintojen ajatellaan liittyvän äänensävyn, asennon, kävelyn ja taitavan motorisen toiminnan koordinointiin. On kuitenkin yhä enemmän näyttöä siitä, että pikkuaivot osallistuvat kognitioon, kieleen, muistiin ja motoriseen oppimiseen. Ennenaikaisilla lapsilla on suurempi riski hermostollisen kehityksen viivästymiseen, kognitiivisiin häiriöihin sekä käytös- ja tunnehäiriöihin. Pikkuaivojen rooli näissä haitallisissa seurauksissa on epäselvä.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, eroavatko absoluuttiset pikkuaivojen tilavuudet terminaaliaikana syntyneiden ennenaikaisten lasten ja terminaaliaikana syntyneiden vertailulasten välillä, ja arvioida, vaikuttavatko mahdolliset synnytystä edeltävät, perinataaliset ja postnataaliset tekijät pikkuaivojen tilavuuteen.', 'Tutkimuksessa verrattiin 113:n terminaali-ekvivalentti-ikäisen ennenaikaisen lapsen ja 15:n terminaalisyntyneen vertailulapsen pikkuaivojen MR-kuvantamistilavuutta manuaalista kvantifiointiohjelmaa käyttäen.', 'Terminaali-ekvivalentti-ikäisten ennenaikaisten lasten pikkuaivojen tilavuuden mediaani oli 25,4 cm3 ja terminaalisyntyneiden vertailulasten tilavuuden mediaani oli 26,9 cm3. Alkuperäisessä analyysissä mediaaniero oli merkitsevä 2,0 cm3 (95 % CI, 1,2 cm3 - 2,7 cm3) (2-puolinen P < .0001). Perinataalisten muuttujien moninkertainen regressioanalyysi osoitti kuitenkin, että vain lapsilla, joilla oli supratentoriaalisia vaurioita (P = .003), oli merkitsevä yhteys pikkuaivojen tilavuuden pienenemiseen. Pikkuaivojen tilavuuksien mediaanit olivat seuraavat: supratentoriaaliset vauriot, 18,9 cm3; ei supratentoriaalisia vaurioita, 26,1 cm3; ja terminaalivuodet, 26,9 cm3 (varianssianalyysi, P < .0001). Näin ollen ennenaikaisten lasten pikkuaivojen tilavuudessa ei ollut merkittävää eroa terminaalivuodenaikana, jos supratentoriaalisia leesioita ei ollut. Verman tilavuuden mediaani oli 0,7 cm3 ja se oli merkitsevästi yhteydessä pikkuaivojen tilavuuteen sekä ennenaikaisilla lapsilla, joilla oli vaurioita ja joilla ei ollut vaurioita, että terminaalikontrolliaikaisilla lapsilla.

**Tulos**

Liittyvätkö hyvin ennenaikaisesti syntyneiden lasten pienemmät pikkuaivojen tilavuudet terminaali-iässä supratentoriaalisten vaurioiden esiintymiseen?

**Esimerkki 9.5522**

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on todettu, että MUC4-musiini on ligandi, joka aktivoi ErbB2-reseptorityyrosiinikinaasia, joka moduloi epiteelisolujen proliferaatiota astmaatikkojen hengitysteiden epiteelivaurion jälkeen. Tässä tutkimuksessa selvitimme IL-4:n, joka on yksi astmaattisissa hengitysteissä pysyvistä Th2-tulehdussytokiineista, mahdollista roolia MUC4:n ilmentymisen säätelyssä käyttäen solulinjaa NCI-H650.", "Reaaliaikainen PCR-analyysi suoritettiin IL-4:n pitoisuus- ja aikariippuvaisten vaikutusten määrittämiseksi MUC4:n ilmentymiseen. Mahdollisen transkriptiomodulaation tutkimiseksi tehtiin ydinkokeet. Western blotting -kokeet, joissa käytettiin MUC4:n ASGP-2-domeenille spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta, suoritettiin MUC4-glykoproteiinipitoisuuksien analysoimiseksi plasmakalvofraktioissa. Mahdollisten signaalinsiirtoketjujen analysoimiseksi IL-4:llä käsiteltyjä konfluentteja viljelmiä inkuboitiin erikseen pan-JAK-estäjän, JAK-3-selektiivisen estäjän tai MEK-1, 2 (MAPK) -inhibiittorin kanssa eri pitoisuuksina ennen MUC4-transkriptioiden analysointia. Vastaava transkriptiotekijöiden aktivaatio testattiin western blotting -menetelmällä käyttäen monoklonaalista p-STAT-6-vasta-ainetta.", "MUC4-tasot kasvoivat pitoisuus- ja aikaspesifisesti saavuttaen huippuekspression 2,5 ng/ml:ssä ja 8 tunnin kuluttua. Vastaavaa MUC4-glykoproteiinipitoisuuden kasvua havaittiin plasmakalvofraktioissa. Pan-JAK-inhibiittori osoitti IL-4:n stimuloimien MUC4-tasojen merkittävää vähenemistä, ja JAK3-selektiivinen inhibiittori alensi MUC4-mRNA:n ilmentymistä pitoisuusriippuvaisesti. Edellä esitettyjen havaintojen mukaisesti STAT-6:n aktivaatio havaittiin 5 minuutin kuluessa IL-4-stimulaatiosta. MAPK-inhibiittorin käytöllä ei havaittu vaikutusta MUC4-tasoihin.

**Tulos**

Välitetäänkö iL-4:n aiheuttama MUC4:n lisääntyminen hengitysteiden epiteelisoluissa in vitro JAK-3-selektiivisen signaloinnin kautta?

**Esimerkki 9.5523**

Metastaasit ovat rintasyövän merkittävä sairastuvuuden ja kuolleisuuden syy, ja kasvainsolujen invaasio on ratkaisevassa asemassa metastaasiprosessissa. PDK1 on avainmolekyyli, joka kytkee PI3K:n solujen proliferaatio- ja selviytymissignaaleihin vastauksena kasvutekijäreseptorin aktivoitumiseen, ja se on onkogeeninen, kun se ilmentyy hiiren rintaepiteelisoluissa. Esitämme nyt todisteita, jotka osoittavat, että PDK1:tä ilmentävät solut osoittavat tehostettua ankkuroitumisesta riippuvaista ja -riippumatonta solukasvua ja ovat erittäin invasiivisia, kun niitä kasvatetaan Matrigelillä. Nämä ominaisuudet korreloivat MMP-2:n aktiivisuuden induktioon, lisääntyneeseen MT1-MMP:n ilmentymiseen ja ainutlaatuiseen geeniekspressioprofiiliin.", "PDK1:tä ilmentävien solujen invasiivisen ja proliferatiivisen toiminnan luonnehtimiseksi käytettiin invaasiomäärityksiä Matrigelissa, MMP-2:n zymogrammianalyysiä, geenien mikrosarja-analyysiä ja maitorauhasen isografioita. Ihmisen rintasyöpien kudosmikrosarja-analyysia käytettiin PDK1:n ilmentymisen mittaamiseen invasiivisissa kasvaimissa IHC:llä.", "PDK1:tä ilmentävien solujen tehostuneeseen invaasioon Matrigelissa liittyi lisääntynyt MMP-2:n aktiivisuus, joka johtui stabiloitumisesta proteasomaalista hajoamista vastaan. Lisääntyneeseen MMP-2:n aktiivisuuteen liittyi kohonnut MT1-MMP:n määrä, joka osallistuu aktiivisen MMP-2:n tuottamiseen. Geenimikrosirujen analyysi osoitti, että ECM:ään liittyvien geenien dekoriini ja tyypin I prokollageeni, joiden geenituotteet ovat MT1-MMP:n substraatteja, ilmentyminen on lisääntynyt. PDK1:tä ilmentävien solujen rintarauhasen rasvatyynyn isotoopit tuottivat invasiivisia adenokarsinoomia. Ihmisen invasiivisen rintasyövän kudosmikrosirujen analyysi osoitti, että PDK1pSer241 ilmentyi voimakkaasti 90 prosentissa näytteistä.

**Tulos**

Edistääkö 3-fosfoinositidiriippuvainen proteiinikinaasi-1 ( PDK1 ) invaasiota ja matriksin metalloproteinaasien aktivoitumista?

**Esimerkki 9.5524**

Verihiutaleiden toiminta imeväisillä ja vastasyntyneillä on kiinnostavaa, ja nykyiset tiedot ovat kiistanalaisia. Uusi menetelmä verihiutaleiden toiminnan arvioimiseksi on kartio- ja levyanalysaattori (CPA), jota voidaan käyttää pienille (0,2 ml) kokoveritilavuuksille. Käytimme polystyreenipinnoitettuja levyjä arvioidaksemme napanuoraverestä peräisin olevien vastasyntyneiden verihiutaleiden toimintaa virtauksen alaisena. Sata kuusikymmentä täysiaikaista ja 29 ennenaikaista lasta, jotka syntyivät Sheba Medical Centerissä maaliskuun 2003 ja tammikuun 2004 välisenä aikana, arvioitiin verihiutaleiden adheesion osalta, joka mitattiin pintapeittävyytenä (SC; verihiutaleiden peittämän kokonaispinta-alan prosenttiosuus) ja verihiutaleiden aggregaation osalta, joka määriteltiin aggregaattien keskimääräisenä kokona (AS). Ennenaikaisina syntyneiden lasten verihiutaleilla oli vähemmän verihiutaleiden adheesiota kuin täysiaikaisina syntyneiden lasten verihiutaleilla. Verihiutaleiden SC korreloi kaikkien imeväisten kohdalla raskausajan kanssa (p < 0,05), ja molemmissa ryhmissä oli samanlainen aggregaatio (AS). AS-arvot olivat kuitenkin huomattavasti alhaisemmat kuin normaalit aikuisten arvot laboratoriossamme. Raskauden aiheuttamaa verenpainetautia sairastavien äitien syntyneillä lapsilla SC oli huomattavasti alhaisempi. CPA:n ja synnytyksen jälkeisten komplikaatioiden välillä ei havaittu yhteyttä.

**Tulos**

Korreloiko vastasyntyneiden verihiutaleiden toiminta, joka on testattu kartio- ja levyanalysaattorilla ( let ), raskausajan kanssa?

**Esimerkki 9.5525**

Osoitetaan, että APPswe/PS1DeltaE9-siirtogeenisillä hiirillä geenipistoolivälitteinen Abeta42-geenirokotus saa aikaan korkean titterin anti-Abeta42-vasta-aineita, jotka vähentävät merkittävästi Abeta42-laskeumaa aivoissa.", "Geenipistoolilla tapahtuva immunisointi tehdään siirtogeenisillä hiirillä, joissa käytetään Abeta42-geeniä bakteeriplasmidissa, jossa on pSP72-E3L-Abeta42-konstruktio.". Abeta42-vasta-ainepitoisuuksia seerumissa ja Abeta42-pitoisuuksia aivokudoksissa seurataan entsyymisidonnaisilla immunoabsorbenttimäärityksillä (ELISA) ja Western bloteilla. ELISPOT-määrityksiä (ELISPOT) käytetään perifeerisen veren T-solujen gammainterferonia vapauttavien solujen havaitsemiseen. Abeta42-plakkien immunofluoresenssihavainnointi ja aivokudoksen amyloiditaakan kvantifiointi mitattiin ja leikkeet analysoitiin Image J (NIH) -ohjelmistolla.", "Geenipistoolirokotus Abeta42-geenillä johti korkeisiin tittereihin anti-Abeta42-vasta-ainetuotantoa Th2-tyypissä. Abeta42:n tasot hoidettujen siirtogeenisten hiirten aivoissa vähenivät 60-77,5 %. Mann-Whitneyn U-testi P=0,0286.

**Tulos**

Vähentääkö abeta42-geenin rokottaminen aivojen amyloidiplakkitaakkaa siirtogeenisillä hiirillä?

**Esimerkki 9.5526**

Kardiotropiini-1 (CT-1) on sytokiini, joka osallistuu sydänsolujen kasvuun ja eloonjäämiseen aktivoimalla Janus-aktivoitua kinaasia/signaalinsiirtoaktivaattoria (JAK/STAT). Statiinien, 3-Hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin estäjien, vaikutukset ulottuvat kolesterolin vähentämistä pidemmälle ja estävät verisuonten sileiden lihassolujen (VSMC) proliferaatiota ja sydämen hypertrofiaa. On kuitenkin edelleen epäselvää, voivatko tahrat estää myös vitromyokardiaalista hypertrofiaa vai eivät. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia simvastatiinin vaikutuksia CT-1:n indusoimaan viljeltyjen rottien kardiomyosyyttien hypertrofiaan ja tutkia, välittyykö tämä vaikutus JAK-STAT-signalointireitin kautta.", "Primaarisia kardiomyosyyttejä 2 päivän ikäisistä (P2) rotista viljeltiin, stimuloitiin CT-1:llä ja käsiteltiin eri pitoisuuksilla simvastatiinia. Kardiomyosyyttien kokoa, ANP:n mRNA:n ja JAK-STAT-proteiinin ilmentymistä tutkittiin [(3)H]-leusiini-insorptiolla, käänteisellä transkriptio-polymeraasiketjureaktiolla ja western blotting -tekniikoilla. Simvastatiinin osoitettiin annoksesta riippumattomalla tavalla pienentävän kardiomyosyyttien kokoa sekä proteiinisynteesiä ja estävän CT-1:n indusoimaa ANP:n mRNA-synteesiä ja JAK-STAT-proteiinin ilmentymistä kardiomyosyyteissä.

**Tulos**

Vaimentaako simvastatiini kardiotropiini-1:n aiheuttamia hypertrofisia vasteita JAK-STAT-reitin kautta viljellyissä kardiomyosyyteissä?

**Esimerkki 9.5527**

Epriiniligandeilla ja Eph-reseptoreilla on tärkeä rooli solujen käyttäytymisessä ja liikkumisessa, sillä ne välittävät kaksisuuntaista signaalia vuorovaikutuksessa oleviin soluihin. Koska havaitsimme, että ephrinB2:n ilmentyminen hematopoieettisessa esisolulinjassa muuttui kokoviljelyssä stroomasolujen kanssa, yritimme tutkia ephrinB2:n toimintaa hematopoieettisessa mikroympäristössä.', "EphrinB2:n ilmentymistä mitattiin virtaussytometrialla ja käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktiolla luuytimen (BM) hematopoieettisista soluista ja stroomasta riippuvaisesta hematopoieettisesta solulinjasta (DFC-28), jota kokoviljellyttiin stroomasolujen kanssa. EphrinB2:n vaikutusta solujen käyttäytymiseen seurattiin ephrinB2-cDNA:n yliekspressiolla hiiren pre-B-solulinjassa (70z/3).", "EphrinB2:n ilmentymistä DFC-28-soluissa moduloitiin kahdella erilaisella stroomasolulla; ephrinB2:n ilmentyminen oli korkeaa DFC-28-soluissa, kun niitä kokulturoitiin MSS62-solujen kanssa, kun taas matalaa, kun niitä kokulturoitiin TBR31-1-solujen kanssa. EphB4:n, efriiniB2:n reseptorin, ilmentymistä havaittiin MSS62-soluissa mutta ei TBR31-1-soluissa. Vastaavasti BM:n hematopoieettiset solut eivät ilmentäneet efriiniB2:ta, mutta useimmat BM:n solut ilmentivät efriiniB2:ta, kun niitä oli viljelty yhdessä stroomasolujen kanssa. EphrinB2:n ekskopinen ilmentyminen 70z/3-soluissa saa spesifisen sitoutumisen EphB4:ään ja johtaa stroomasolujen alapuolella olevan lokomotorisen aktiivisuuden merkittävään vähenemiseen.

**Tulos**

Muokkaavatko stroomasolut efriiniB2:n ilmentymistä ja hematopoieettisten solujen transmigraatiota?

**Esimerkki 9.5528**

MHC-molekyyleistä on käyty pitkään keskustelua siitä, tapahtuuko niissä koordinoitua evoluutiota vai ei.", "Vertailemalla kahdeksan kädellisistä ja jyrsijöistä peräisin olevan HLA-E:n funktionaalisen homologin sekvenssejä samoista kahdeksasta lajista peräisin olevien MHC-luokan Ia-molekyylien sekvensseihin havaitsimme, että MHC-luokan I-molekyylien eri osat ovat kehittyneet eri tavoin. Keskittämällä analyysimme peräkkäin näihin eri osiin saimme selviä todisteita MHC-luokan I molekyylien yhteensovitetusta evoluutiosta, mikä viittaa laajaan interalleeliseen ja intergeeniseen vaihtoon. Sekvenssien lajinsisäinen homogenisoituminen on erityisen huomattavaa eksoni 4:n tasolla, joka koodaa alfa3-domeenia, mutta tuloksemme viittaavat siihen, että homogenisoituminen koskee myös tiettyjä alfa1-alfa2-kodomeenin jäännöksiä, jotka sijaitsevat antigeenin tunnistuskohdan ulkopuolella.

**Tulos**

Piileekö HLA-E:n ja H2-Qa1:n ortologia niiden yhteisessä evoluutiossa muiden MHC-luokan I molekyylien kanssa?

**Esimerkki 9.5529**

Perinteinen näkemys siitä, että sisäänpääsyn laktaattipitoisuudet ennustavat traumapotilaiden lopputulosta, perustuu yksinkertaisiin veriryhmien välisten keskimääräisten veripitoisuuksien vertailuihin ja pieniin otoskokoihin. Jotta tätä kysymystä voitaisiin käsitellä paremmin, teimme tarkempia tilastollisia analyysejä laktaatista suuremmassa potilasnäytteessä.", "Keräsimme prospektiivisesti tietoja vastaanottolaktaatista ja lopputuloksesta 5 995 potilaalta, jotka otettiin vastaan urbaaniin, yliopistopohjaiseen traumakeskukseen. Vastaanottolaktaatin kykyä ennustaa kuolleisuutta arvioitiin logistisella regressiolla, laskemalla positiiviset ennustearvot (PPV) ja mittaamalla ROC-käyrien (receiver operating characteristic curves) alaiset pinta-alat.", "Selviytyjien ja ei-selviytyjien väliset erot useimpien ehdotettujen ennustetekijöiden keskiarvoissa osoitettiin jälleen. Näiden muuttujien suuri päällekkäisyys eloonjääneiden ja ei-eloonjääneiden välillä esti kuitenkin kliinisesti käyttökelpoisten ennusteiden tekemisen. Kohonneen laktaatin yleinen PPV oli vain 5,4 %. Jopa vakavasti loukkaantuneilla potilailla (vamman vakavuusaste >20; kuolleisuus 23 %) kohonnut laktaattipitoisuus oli huono ennustaja. ROC-analyyseissä ei havaittu mitään käyttökelpoista herkkyysrajaa kokonaisuutena eikä myöskään iän, sukupuolen, Glasgow'n kooma-asteikon pistemäärän, tarkistetun traumapistemäärän tai vammamekanismin mukaan tehdyn osituksen jälkeen.

**Tulos**

Ennustavatko seerumin laktaattipitoisuudet akuutisti loukkaantuneen potilaan kuolleisuutta?

**Esimerkki 9.5530**

Heme-oksygenaasia (HO) pidetään antioksidanttisena entsyyminä, joka katabolisoi hemiä tuottaakseen hiilimonoksidia (CO) ja biliverdinia. HO:sta on löydetty kolme isoformia. Viime aikoina HO-1:n on todettu olevan säännelty ylöspäin alahengitysteiden allergisten tulehdusten jälkeen.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää HO:n isoentsyymien 1 ja 2 ilmentymistä allergista nuhaa sairastavien potilaiden sekä normaalien kontrollihenkilöiden nenän limakalvolla.", "Tässä tutkimuksessa käytettiin 30:n jatkuvaa allergista nuhaa sairastavan potilaan sekä 10:n normaalin vapaaehtoisen nenän limakalvoa. Käytimme immunofluoresenssitekniikkaa, Western blotting -menetelmää ja reaaliaikaista kvantitatiivista polymeraasiketjureaktiota näiden isoentsyymien ilmentymisen lokalisoimiseksi ja kvantifioimiseksi ihmisen normaalissa ja allergisessa nenäkudoksessa.', 'Havaitsimme, että HO-1 ilmentyy seromukiinirauhasten epiteelisoluissa ja makrofageissa, ja sen rauhas-ekspressio on merkittävästi lisääntynyt allergisessa nuhassa, mutta sen makrofagi-ekspressiossa ei ole eroa tutkimusryhmien välillä, toisin kuin HO-2:n, joka ilmentyy verisuonten endoteelin limakalvosoluissa sekä makrofageissa, eikä siinä ole merkittävää eroa tutkimusryhmien välillä.

**Tulos**

Onko hemioksygenaasi ( HO ) -1 säännelty korkealle nenän limakalvolla allergisen nuhan yhteydessä?

**Esimerkki 9.5531**

Yksi tärkeimmistä aivovamman aiheuttajista subaraknoidaalivuodon (SAH) jälkeen on oksidatiivinen stressi, ja yksi tärkeimmistä aivojen superoksidi-anionin tuotannon entsymaattisista lähteistä on NADPH-oksidaasi. Siksi tutkimme, tukahduttaako ylipainehappi (HBO) hermosolujen NADPH-oksidaasia SAH:n rotta-mallissa.", "Kahdeksankymmentäkolme Sprague-Dawley-urosrottaa jaettiin sham-, SAH- ja HBO:lla käsiteltyihin SAH-ryhmiin. SAH aiheutettiin endovaskulaarisella perforaatiolla. HBO (2,8 ilmakehän absoluutti 2 tunnin ajan) aloitettiin 1 tunnin kuluttua perforaatiosta. Rotat lopetettiin 6 tai 24 tunnin kuluttua, ja aivot kerättiin histologisia, biokemiallisia ja molekyylibiologisia tutkimuksia varten, mukaan lukien NADPH-oksidaasiaktiivisuus, gp91phox-mRNA-ekspressio ja lipidiperoksidaatiomääritykset. Kuolleisuus ja neurologiset tulokset arvioitiin.", "Havaitsimme gp91phoxin lisääntynyttä neuronaalista immunoreaktiivisuutta 24 tuntia SAH:n jälkeen. gp91phox-mRNA:n nouseva säätely liittyi lisääntyneeseen oksidatiiviseen stressiin. HBO vähensi NADPH-oksidaasin ilmentymistä, aktiivisuutta ja oksidatiivisen stressin tasoa 24 tuntia SAH:n jälkeen. HBO vähensi neuronivaurioita ja paransi toiminnallista suorituskykyä koko seurantajakson ajan.

**Tulos**

Tukahduttaako ylipaineinen happi NADPH-oksidaasia rotan subaraknoidaalivuodon mallissa?

**Esimerkki 9.5532**

Lukuun ottamatta anekdoottisia raportteja, joiden mukaan Helicobacter pylori (HP) on osallisena mahalaukun ulkopuolisen limakalvoon liittyvän lymfaattisen kudoksen (MALT) lymfooman synnyssä, aiheesta ei ole tehty laajoja prospektiivisia tutkimuksia.", "Yhteensä 77 potilasta, joilla oli mahalaukun ulkopuolinen MALT-lymfooma, tutkittiin prospektiivisesti. HP:n esiintyminen tai puuttuminen testattiin histologian, ureaasin hengitystestin ja serologian avulla. Potilaat testattiin myös hepatiitti A:n, B:n ja C:n ja autoimmuunisairauksien varalta sekä arvioitiin MALT-lymfooma-spesifisiä geneettisiä muutoksia.", "HP-infektiosta oli näyttöä 35:llä potilaalla 77:stä (45 %), ja 75:stä testatusta potilaasta kolmella (4 %) oli positiivinen hepatiitti C ja yhdellä hepatiitti B. Kaikille potilaille, joilla oli HP-infektio, tehtiin HP:n hävittämishoito, 16:lla potilailla ennen jatkohoidon aloittamista. Lukuun ottamatta yhtä potilasta, jolla oli lymfooma, johon liittyi parotidia ja paksusuolta ja jonka paksusuolen leesiot taantuivat, yhdelläkään näistä 16 potilaasta lymfooma ei taantunut 14 kuukauden (vaihteluväli 8-48+ kuukautta) mediaaniseurannan jälkeen ennen lopullisen hoidon aloittamista. HP-statuksen, lokalisaation, vaiheen, autoimmuunisairauksien ja geneettisten löydösten välillä ei havaittu korrelaatiota.

**Tulos**

Onko antibioottihoito tehokasta Helicobacter pylori -infektoituneilla potilailla, joilla on extragastrinen MALT-lymfooma?

**Esimerkki 9.5533**

Tuoreen luovutetun veren bakteerimäärä on yleensä alhainen ja vielä alhaisempi vastaavissa verihiutaletiivisteissä (PC). Steriilisyyden testauksessa käytettävän virtaussytometrian (FACS) avulla arvioitiin varhaisen ja myöhemmän näytteenottoajankohdan luotettavuutta.", "Luovutettuun vereen lisättiin erilaisia määriä Staphylococcus epidermidis-, Staphylococcus aureus-, Bacillus cereus- ja Klebsiella pneumoniae -bakteereja. Vastaavat PC:t valmistettiin buffy-coat-menetelmällä ja säilytettiin 22 asteessa C. Kustakin PC:stä otettiin 20 ml:n näyte välittömästi valmistuksen jälkeen ja 8 tunnin kuluttua. Näytteet varastoitiin 35 asteessa C. Sekä PC:t että näytteet testattiin steriiliyteen FACS-analyysillä eri ajankohtina.", "Kaikki varastoidut PC:t todettiin positiivisiksi FACS-analyysillä, ja toteamisajat vaihtelivat 8-24 tunnin (K. pneumoniae, B. cereus), 8-91 tunnin (S. aureus) ja 144 tunnin (S. epidermidis) välillä. Näytteissä, joita inkuboitiin 35 celsiusasteen lämpötilassa, bakteerit havaittiin 8-19 tunnin (K. pneumoniae, B. cereus), 8-67 tunnin (S. aureus) ja 19-43 tunnin (S. epidermidis) kuluttua. Osa näytteistä ei sisältänyt bakteereja.

**Tulos**

Testataanko tarkoituksellisesti tartunnan saaneista verenluovutuksista valmistetun verihiutaletiivisteen steriiliys?

**Esimerkki 9.5534**

Hypoksia liittyy ihmisen ei-pienisoluisiin keuhkosyöpiin (NSCLC), jotka ovat erittäin vastustuskykyisiä kemoterapialle. Hypoksiaa indusoiva tekijä (HIF) transkriptiotekijänä vasteena hypoksiaan viittaa siihen, että se voisi olla uusi, kasvainspesifinen kohde syöpähoitoa varten. Oletimme, että HIF-reitin katkaiseminen lentivirusvektorivälitteisen HIF-1alfa-RNA-interferenssin (RNAi) avulla voisi kumota hypoksia-indusoidun resistenssin kemoterapiaa vastaan.", "Transfektoimme ihmisen NSCLC-solulinjat SPCA1 ja A549 HIF-1alfa-spesifisillä RNAi-lentivirusvektoreilla sekä kontrolleilla. HIF-1alfa-vaimennetut solut [SPCA1/HIF-1alfa(-) ja A549/HIF-1alfa(-)] seulottiin blastisidiinilla. Niitä inkuboitiin 19 tai 0,5 % O2:ssa 16 tuntia, minkä jälkeen arvioitiin kemosensitiivisyys sisplatiinille ja doksorubisiinille MTT- ja klonogeenisuusmäärityksillä. Kvantitatiivista RT-PCR- ja Western blot -analyysiä käytettiin HIF-1alfa mRNA:n ja proteiinin ilmentymisen havaitsemiseksi. Lisäksi virtaussytometriaa käytettiin P-glykoproteiinin ilmentymisen seuraamiseen.", "SPCA1- ja A549-solujen altistaminen 0,5 %:n O2:lle lisäsi merkittävästi resistenssiä sisplatiinia ja doksorubisiinia vastaan, toisin kuin normoksessa inkuboitujen solujen. SPCA1:n transduktio HIF-1alfa RNAi -vektorilla johti sekvenssispesifiseen vaimentamiseen, jolloin HIF-1alfa mRNA:n transkriptio väheni 87,2 ja 84,6 prosenttia ja proteiiniekspressio 97,3 ja 94,8 prosenttia normoksiassa ja hypoksiassa. Vastaavasti ne ovat 89,2, 89,9 % ja 97,2, 88,4 % vähenemistä A549-soluissa. Hypoksian aiheuttama resistenssi sisplatiinia ja doksorubisiinia vastaan kumoutui SPCA1/HIF-1alfa(-) ja A549/HIF-1alfa(-) soluissa. Hypoksia ei aiheuttanut merkittävää P-glykoproteiinin lisääntymistä NSCLC-soluissa.

**Tulos**

Estääkö hypoksia aiheuttama resistenssi sisplatiinia ja doksorubisiinia vastaan ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä HIF-1alfa-geenin vaimentaminen?

**Esimerkki 9.5535**

Kokeellisissa vatsakalvodialyysitutkimuksissa vatsakalvotulehduksen esiintyminen häiritsee dialyysiliuoksille kroonisen vatsakalvoaltistuksen vaikutusten tulkintaa. Koska useimmissa rotan kokeellisissa PD-malleissa nestettä ei voida tyhjentää, peritoniittia on mahdotonta diagnosoida dialyysin valkosolujen määrän perusteella. Jotta voitaisiin tutkia seerumin merkkiaineiden arvoa peritoniitin esiintymiselle, alfa-2- makroglobuliini (alfa2M) ja albumiini mitattiin rotilta, joilla oli ja joilla ei ollut peritoniittia kroonisen dialyysiliuosaltistuksen jälkeen. Näiden merkkiaineiden ajallisen kulun ja peritoniitin vaikeusasteen välisen suhteen tutkimiseksi tutkittiin edelleen, että ei-dialysoituja rottia altistettiin kasvavalle määrälle bakteereja, ja niitä seurattiin 28 päivän ajan.", "Ensimmäisessä tutkimuksessa alfa2M ja albumiini mitattiin rotilta, jotka altistuivat glukoosi-/laktaattipohjaiselle dialyysinesteelle ennen uhrausta. Vertailussa verrattiin eläimiä, joilla oli vatsakalvotulehdus, joka arvioitiin laajojen infiltraattien esiintymisen perusteella uhrauksen jälkeen (kultainen standardi) ja/tai vatsakalvotulehduksen kliinisten oireiden perusteella, ja eläimiä, joilla ei ollut vatsakalvotulehdusta eikä infiltraatteja. Toisessa tutkimuksessa rotille ruiskutettiin intraperitoneaalisesti (IP) kolmea eri Staphylococcus aureus -pitoisuutta, ja seerumin alfa2M ja albumiini mitattiin eri ajankohtina.", "Ensimmäisessä tutkimuksessa seerumin alfa2M oli korkeampi ja seerumin albumiini matalampi eläimillä, joilla oli peritoniitti, verrattuna eläimiin, joilla ei ollut peritoniittia (molemmat p < 0,05). Toisessa tutkimuksessa alfa2M:n induktio oli selvästi riippuvainen inokulaatiopitoisuudesta. Alfa2M:n huippuarvot havaittiin päivinä 1 ja 3. Kaikkina inokulaation jälkeisinä ajankohtina alfa2M oli korkeampi kaikissa injektion saaneissa ryhmissä verrattuna kontrolliryhmään. Seerumin albumiiniarvot laskivat suurimman inokulaatiomäärän ryhmässä ja pysyivät laskussa 28 päivään IP-injektion jälkeen. Huolimatta alhaisesta herkkyydestä seerumin alfa2M > 40 mg/l ja albumiini < 32 g/l oli 100 prosentin spesifisyys vatsakalvotulehdukselle.

**Tulos**

Ovatko alfa-2-macroglobuliini ja albumiini hyödyllisiä seerumin proteiineja subkliinisen peritoniitin havaitsemiseksi rotalla?

**Esimerkki 9.5536**

Kasvutekijähoito tarjoaa hoitovaihtoehdon potilaille, joilla ei ole vaihtoehtoja ja joilla on sepelvaltimotauti. Fibroblastikasvutekijä-2 (FGF-2) stimuloi pääasiassa angiogeneesiä eli uusien kapillaarien kasvua, kun taas monosyyttikemoattraktaattoriproteiini-1:tä (MCP-1) pidetään arteriogeenisena aineena. Oletimme, että FGF-2:lla ja MCP-1:llä on synerginen vaikutus iskeemisessä sydänlihaksessa.", "Sioille luotiin vakava sepelvaltimoiden ahtauma. Viikon kuluttua krooninen iskemia vahvistettiin angiografialla, kaikukardiografialla, pienentyneellä ejektiofraktiolla ja merkkiaineentsyymien lisääntymisellä. FGF-2, MCP-1, molemmat tai pelkkä vektori injektoitiin sitten sydänsisäisesti plasmidi-DNA:na vajaatoiminta-alueelle. Alueellinen supistuvuus sekä kapillaarien ja valtimoiden määrä arvioitiin kolmen kuukauden kuluttua.", "FGF-2, FGF-2+MCP-1 ja vektori, mutta ei pelkkä MCP-1 paransivat alueellista supistuvuutta levossa, kun taas vain pelkkä FGF-2 paransi toimintaa rasitusolosuhteissa. FGF-2 stimuloi angiogeneesiä iskeemisellä alueella verrattuna MCP-1:een. Sitä vastoin MCP-1 indusoi arteriogeneesiä suhteessa FGF-2:een.

**Tulos**

Liittyykö supistumiskyvyn paraneminen angiogeneesiin pikemminkin kuin arteriogeneesiin kroonisessa sydänlihasiskemiassa?

**Esimerkki 9.5537**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida FDG-PET:n vaikutusta kemosädehoidon (CRT) jälkeiseen hoidon suunnitteluun ja eloonjäämiseen ruokatorven syöpää sairastavilla potilailla.", "Viidelläkymmenelläkolmella peräkkäisellä ruokatorven syöpää sairastavalla potilaalla tehtiin hoidon jälkeinen PET-kuvaus, jolla arvioitiin kasvaimen vastetta CRT:lle ennen mahdollista leikkausta. Lähtötilanteen PET-tutkimus ennen CRT:tä tehtiin 33 potilaalle. Prospektiivisesti kirjattuja CRT:n jälkeisiä hoitosuunnitelmia verrattiin PET:n jälkeiseen hoitoon. Suuri vaikutus määriteltiin hoitoaikomuksen tai hoitomuodon muutokseksi. Eloonjääminen analysoitiin Kaplan-Meierin tuoterajamenetelmällä ja Coxin suhteellisten vaarojen regressiomallilla.", "CRT:n päättymisen jälkeen 23/53 potilasta (43 %) saavutti täydellisen metabolisen vasteen (CMR) verrattuna vain neljään (8 %) potilaaseen, joilla oli täydellinen vaste tietokonetomografiassa. Suuri PET-vaikutus havaittiin 19 potilaalla (36 %). CMR ennusti vahvasti eloonjäämistä (p<0,008) monimuuttuja-analyysissä. CMR-potilaiden, joille ei tehty resektiota, elossaoloaika oli verrattavissa niihin (CMR ja ei-CMR), joille tehtiin resektio.

**Tulos**

Antaako fDG-PET-status kemosädehoidon jälkeen suuren hoitovaikutuksen ja tehokkaan prognostisen osituksen ruokatorven syövässä?

**Esimerkki 9.5538**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata kielellistä lateralisaatiota lasten epilepsiapotilaiden ja terveiden lasten välillä.", "Kahta koeryhmää arvioitiin toiminnallisella magneettikuvauksella (fMRI) käyttämällä hiljaista verbien tuottamistehtävää. Ensimmäiseen ryhmään kuului 18 pediatrista epilepsiapotilasta, kun taas kontrolliryhmä koostui 18 iän/sukupuolen/kätisyyden suhteen yhteensopivasta terveestä koehenkilöstä.", "Epilepsiaa sairastavien lasten (keskiarvo LI =-0,038) ja iän/sukupuolen/kätisyyden suhteen yhteensopivien terveiden kontrollihenkilöiden (keskiarvo LI=0,257; t=6,490, p<0,0001) välillä havaittiin merkittävä ero hemisfäärin lateralisaatioindeksissä (LI). Jyrkkä ero havaittiin myös niiden epilepsiaa sairastavien lasten prosentuaalisessa osuudessa (77,78 %), joilla oli epätyypillinen LI (oikean puoliskon tai molemminpuolinen, LI<0,1) verrattuna ikään/sukupuoleen/kätisyyteen verrattavaan ryhmään (11,11 %; chi(2)=16,02, p<0,001). Lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että kielellinen lateralisaatio lisääntyi iän myötä terveillä kontrolleilla (R(2)=0,152; p=0,108). Tätä yhteyttä ei havaittu lasten epilepsiapotilailla (R(2)=0,004, p=0,80). Kielen LI:n ja epilepsian keston välillä havaittiin myös merkittävä yhteys (R(2)=0,234, p<0,05).

**Tulos**

Osoittaako fMRI epätyypillistä kielen lateralisaatiota lasten epilepsiapotilailla?

**Esimerkki 9.5539**

Peroksisomeja aktivoiva reseptori gamma (PPARgamma) ilmentyy epiteelisoluissa, makrofageissa sekä T- ja B-lymfosyyteissä. PPARgamman indusoidun ligandin aiheuttaman aktivaation on raportoitu heikentävän koliitin aktiivisuutta, mutta ei ole selvää, välittyykö tämä suoja epiteelin vai leukosyyttien PPARgammasta.', 'Hiiriä, joilla oli suolen epiteelisoluissa kohdennettu PPARgamma-geenin katkaisu ja jotka oli tuotettu käyttämällä villin-Cre-siirtogeeniä ja floxed PPARgamma-alleelia ja joita nimitettiin PPARgamma(DeltaIEpC) -hiiriksi, verrattiin littermate-hiiriin, joilla oli vain PPARgamma-alleeli, jossa ei ollut Cre-siirtogeeniä, ja jotka ilmentivät PPARgamma-geeniä suolistossa, ja joita nimitettiin PPARgamma(F/F). Koliitti indusoitiin antamalla dekstraaninatriumsulfaattia (DSS), ja näitä kahta hiirilinjaa verrattiin taudille tyypillisten oireiden ja tulehdussytokiinien ilmentymisen osalta.", "PPARgamma(DeltaIEpC)-hiirillä esiintyi vähentynyt PPARgamma-kohdegeenien ADRP:n ja FABP:n ilmentyminen suolistossa, mutta ne olivat muutoin normaaleja. PPARgamma(DeltaIEpC)-hiirillä havaittiin PPARgamma(F/F)-hiiriin verrattuna lisääntynyttä alttiutta DSS:n aiheuttamalle paksusuolen tulehdukselle, joka määriteltiin ruumiinpainon laskuna, paksusuolen pituutena, ripulina, verenvuotopisteytyksenä ja muuttuneena histologiana. Interleukiini (IL)-6:n, IL-1beta:n ja tuumorinekroositekijä alfan mRNA-tasot DSS:llä hoidettujen PPARgamma(DeltaIEpC)-hiirten paksusuolessa olivat korkeammat kuin vastaavalla tavalla hoidetuilla PPARgamma(F/F)-hiirillä. PPARgamma-ligandi rosiglitatsoni vähensi DSS:n aiheuttaman paksusuolen tulehduksen vakavuutta ja tukahdutti sytokiinituotantoa sekä PPARgamma(F/F)- että PPARgamma(DeltaIEpC)-hiirillä.

**Tulos**

Suojaako peroksisomeja aktivoiva reseptori gamma paksusuolen epiteelisoluissa kokeelliselta tulehdukselliselta suolistosairaudelta?

**Esimerkki 9.5540**

Ryhmän I metabotrooppisten glutamaattireseptorien (mGluR) on raportoitu säätelevän N-metyyli-d-aspartaattireseptorin (NMDA) toimintaa eri aivoalueilla. Selektiivinen mGluR5-antagonisti 2-metyyli-6-(fenyylietyynyyli)-pyridiini (MPEP) voi voimistaa NMDA-antagonistien, kuten PCP:n ja MK-801:n, aiheuttamia käyttäytymisvasteet. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ryhmän I mGluR:ien roolia ketamiinin ja propofolin aiheuttamassa yleisanestesiassa.', 'Hiiriä esikäsiteltiin eri annoksilla ryhmän I mGluR-agonistia (S)-3,5-dihydroksifenyyliglysiiniä (DHPG), selektiivistä mGluR5-agonistia (RS)-2-kloori-5-hydroksifenyyliglysiiniä (CHPG), mGluR1-antagonisti 7-(hydroksiimino)syklopropa[b]kromen-1a-karboksylaatti etyyliesteri (CPCCOEt) ja mGluR5-antagonisti MPEP, minkä jälkeen annettiin ketamiinia (120 mg kg(-1)) tai propofolia (140 mg kg(-1)) anestesian käynnistämiseksi. Oikealle kääntymisrefleksin menetyksen kesto kirjattiin.", "DHPG ja CHPG antagonisoivat ja MPEP voimisti ketamiinin aiheuttamaa anestesiaa annosriippuvaisesti. CPCCOEt oli tehoton. Propofolin aiheuttamaan anestesiaan ei kuitenkaan vaikuttanut mGluR1- ja mGluR5-reseptorien manipulointi.

**Tulos**

Sääteleekö metabotrooppinen glutamaatti 5 -reseptori ketamiinia, mutta ei propofolia, anestesiaa?

**Esimerkki 9.5541**

Resistenssi sisplatiinipohjaiselle kemoterapialle on merkittävä syy ihmisen munasarjasyövän hoidon epäonnistumiseen. Vaikka kasvainsuppressorigeenin PTENin uskotaan edistävän apoptoosia ensisijaisesti PI3K/Akt-solujen eloonjäämisreitin inaktivoinnin kautta, viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että PTEN voi toimia tästä reitistä riippumatta. P53:n aktivoituminen on keskeinen tekijä, joka vaikuttaa herkkyyteen sisplatiinin aiheuttamalle apoptoosille. On edelleen epäselvää, voiko PTEN edistää sisplatiinille herkistymistä ja liittyykö tähän p53:n aktivoituminen. Tässä tutkimuksessa selvitimme, herkistääkö PTEN:n yli-ilmentyminen munasarjasyövän soluja CDDP:n aiheuttamalle apoptoosille ja miten se tapahtuu.", "Käyttämällä in vitro -mallina pareja kemosensitiivisiä ja kemoresistenttejä munasarjasyövän solulinjoja (OV20028 vs. C13\* ja A2780-s vs. A2780-cp) olemme tutkineet PTEN:n yli-ilmentymisen vaikutusta sisplatiinin aiheuttaman apoptoosin säätelyyn. Apoptoosi arvioitiin morfologisesti Hoechst-värjäyksellä ja vahvistettiin havaitsemalla kaspaasi-3:n ja PARP:n pilkkoutuneet tuotteet Western blotilla. PTEN:n yli-ilmentyminen PTEN-cDNA-transfektion avulla säätelee p53:n pitoisuutta ja lisää kemoresistenttien solujen herkkyyttä sisplatiinin aiheuttamalle apoptoosille ilman havaittavia muutoksia fosforyloitujen Akt- ja FKHR-tasojen sekä FasL-mRNA:n runsaudessa, jotka määritettiin Western blotilla ja RT-PCR:llä. PTEN-välitteistä kemosensitiivistymistä vaimensi p53:n alaregulaatio siRNA:lla C13\*:ssa, joka on kemoresistentti villityypin p53-solu. Lisäksi PTEN:n yliekspressio ei onnistunut herkistämään kemoresistenttiä p53-mutantti munasarjasyövän solulinjaa A2780-cp sisplatiinin aiheuttamalle apoptoosille, ellei villityyppistä p53:a palautettu adenoviralisen p53-infektion avulla.

**Tulos**

Herkistääkö PTENin yli-ilmentyminen ihmisen munasarjasyövän soluja sisplatiinin aiheuttamalle apoptoosille p53-riippuvaisella tavalla?

**Esimerkki 9.5542**

Kuvata ja arvioida kriittisesti käytettävissä olevia menetelmiä puuttuvien varianssitietojen käsittelemiseksi meta-analyysissä.", "Systematic review. MEDLINE, EMBASE, Web of Science, MathSciNet, Current Index to Statistics, BMJ SearchAll, The Cochrane Library ja Cochrance Colloquium proceedings, MA-tekstit ja viitteet. Kaikki tekstimuodot otettiin mukaan: MA, menetelmää koskeva luku tai muu. Kunkin menetelmän toteutustavan, teoreettisen perustan ja/tai ad hoc -motivaation (motivaatioiden) sekä panos- ja tulosmuuttujan (-muuttujien) kuvaukset poimittiin ja arvioitiin. Menetelmät voivat olla: todellisia imputaatioita, menetelmiä, jotka välttävät standardipoikkeaman (SD) tarpeen, tai menetelmiä, jotka laskevat SD:n uudelleen.", "Tunnistettiin kahdeksan menetelmäluokkaa: algebralliset uudelleenlaskelmat, likimääräiset algebralliset uudelleenlaskelmat, imputoidut tutkimustason SD:t, imputoidut tutkimustason SD:t ei-parametrisista yhteenvedoista, imputoidut tutkimustason korrelaatiot (esim. SD:n muutos lähtötilanteesta), imputoidut MA-tason vaikutuskokoja koskevat menetelmät, MA-tason kokeita koskevat testit ja imputoimattomat menetelmät.

**Tulos**

Havaitaanko järjestelmällisessä katsauksessa puuttuvien varianssitietojen käsittelymenetelmien standardoinnin puute?

**Esimerkki 9.5543**

Kehitetään SARS-virukseen kohdennettu spesifinen vasta-ainevalmiste SARS-virusinfektion kiireellistä ennaltaehkäisyä ja hoitoa varten.", "Käyttämällä fage display -tekniikkaa rakensimme naiivin vasta-ainekirjaston toipuvien SARS-potilaiden lymfosyyteistä. SARS-viruksen pintaproteiineja neutraloivan vasta-aineen saamiseksi kirjaston pyyhkäisymenetelmä suoritettiin puhdistetuille SARS-virioille, ja spesifiset Fab-vasta-ainekloonit rikastettiin neljällä toistuvalla pyyhkäisymenetelmällä ja seulottiin korkean läpimenon valinnalla. Valitut Fab-vasta-aineet, jotka ekspressoitiin E. colin periplasmassa, olivat liukoisia, puhdistettiin edelleen ja testattiin niiden sitoutumisominaisuuksien ja viruksenvastaisen toiminnan osalta SARS-virusta vastaan. Toimivat Fab-vasta-aineet muunnettiin täydellisiksi ihmisen IgG-vasta-aineiksi rekombinanttibaculovirus/insect cell -järjestelmillä, ja niiden neutraloiva aktiivisuus määritettiin edelleen.", "Neljän valintakierroksen jälkeen SARS-potilaiden vasta-ainekirjastosta eristettiin useita SARS-CoV-virukseen kohdistuvia ihmisen rekombinantteja Fab-vasta-aineita. Useimmat näistä tunnistivat sekä luonnolliset että rekombinanttiset SARS-piikkiproteiinit (S), kaksi Fab-vasta-ainetta oli spesifisiä viruksen kalvoproteiinille (M), ja vain yksi sitoutui SARS-CoV:n nukleokapsidiproteiiniin. SARS-CoV:n S- ja M-proteiiniin kohdistetut Fab- tai IgG-vasta-aineet osoittivat merkittävää neutralisoivaa aktiivisuutta sytopaattisen vaikutuksen (CPE) eston neutralisointitestissä, nämä vasta-aineet pystyivät täysin neutraloimaan SARS-viruksen ja suojaamaan Vero-soluja CPE:ltä virusinfektion jälkeen. N-proteiiniin kohdistetut Fab- tai IgG-vasta-aineet eivät kuitenkaan pystyneet neutraloimaan virusta. Lisäksi SARSin N-proteiiniin kohdistettu ihmisen Fab-vasta-aine reagoi denaturoitujen N-proteiinien kanssa, kun taas yksikään S- ja M-proteiinille spesifisistä neutraloivista vasta-aineista ei reagoinut. Nämä tulokset viittasivat siihen, että S- ja M-proteiinispesifiset neutraloivat vasta-aineet voivat tunnistaa konformaatioepitooppeja, jotka saattavat olla osallisena virionien sitoutumisessa solureseptoreihin ja viruksen fuusioaktiivisuudessa.

**Tulos**

Neutralisoidaanko SARS-potilaiden tuottamat ihmisen rekombinanttivasta-aineet S- ja M-proteiineja vastaan tehokkaasti SARS-koronaviruksen infektiivisyys?

**Esimerkki 9.5544**

Vaikka neurokirurginen hoito on kehittynyt, aneurysman aiheuttaman subaraknoidaalivuodon (aSAH) kuolleisuus ja sairastuvuus on edelleen korkea. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, miten sairaalaan pääsyn viivästyminen aSAH:n jälkeen huonontaa ennustetta vielä nykyäänkin, ja löytää mahdollisuus parantaa ennustetta varhaisella sairaalaan pääsyllä.", "Tämän tutkimuksen perustana on neljäsataa kaksikymmentäyksi peräkkäistä potilasta. Viivästyksen syy luokiteltiin viiteen luokkaan: potilaan viivästys (PD), lääkärin viivästys (DD), kuljetuksen viivästys (TD), ei viivästystä (ND) (2 tunnin kuluessa alkamisesta) ja muut. Kunkin potilaan tila arvioitiin H&K:n avulla viivästyksen alkamisen ja sisäänpääsyn yhteydessä. Viiveen syyn ja Huntin ja Kosnikin luokituksen (H&K) huononemisen välisiä yhteyksiä tutkittiin.", "Viiveen mediaaniaika oli 1,7 päivää. Vain 41 prosenttia potilaista kävi laitoksessamme ilman viivettä. Vastaanottoviive, erityisesti PD ja DD, korreloi merkittävästi H&K-arvojen heikkenemisen kanssa. Epäsuoran sisäänoton lisäksi väärä diagnoosi tai viivästynyt diagnoosi vaikutti merkittävästi H&K:n pahenemiseen. DD:n esiintyvyys on vähentynyt viime vuosina, kun taas PD:n esiintyvyys on lisääntynyt. Myöhästymisten kokonaismäärässä ei näin ollen havaittu muutosta.

**Tulos**

Onko aneurysman subaraknoidaalivuodon ennusteen parantamisen avain edelleen sairaalahoitoa edeltävässä vaiheessa?

**Esimerkki 9.5545**

Hiljattain kuvatut hitaasti jäähdyttävät kryosäilytysprotokollat, joissa käytetään korkeaa sakkaroosipitoisuutta, ovat parantaneet ihmisen munasolujen eloonjäämislukuja, mikä on mahdollisesti poistanut suurimman esteen, joka on rajoittanut munasolujen säilytyksen käyttöönottoa. Koska jäädytetyistä munasoluista saatujen alkioiden implantaatioluvut ovat yleisesti ottaen alhaiset, on edelleen kiistanalaista, johtaako tämä kryosäilytysmuoto eloonjäämisluvuista riippumatta väistämättä metafaasi II:n (MII) karan katkeamiseen tai täydelliseen häviämiseen.', 'Ihmisen munasoluja, joilla oli ekstrudoitunut polaarinen keho I (PBI), kryosäilytettiin käyttämällä hidasjäähdytysmenetelmää, jossa pakastusliuoksessa oli 1,5 mol/l propaani-1,2-diolia (PrOH) ja vaihtoehtoisia sakkaroosipitoisuuksia (joko 0,1 tai 0,3 mol/l). Tuoreet kontrolli- ja jäädytetyt, sulatetut, eloonjääneet munasolut analysoitiin konfokaalimikroskopialla MII-karan ja kromosomien järjestäytymisen arvioimiseksi.", "Jäädyttämättömään ryhmään kuuluvista 104 munasolusta 76:lla (73,1 %) oli normaali kaksinapainen kara ja kromosomit tasasuunnassa. Karan ja kromatiinin organisaatiot muuttuivat merkittävästi (50,8 %) sen jälkeen, kun kryosäilytyksessä käytettiin alhaisempaa sakkaroosipitoisuutta (61 munasolua), kun taas nämä parametrit pysyivät muuttumattomina (69,7 %), kun käytettiin 0,3 mol/l sakkaroosiprotokollaa (152 munasolua).

**Tulos**

Vaikuttaako sakkaroosin pitoisuus ihmisen munasolujen normaalin kara- ja kromosomikonfiguraation syntymisnopeuteen hitaasti jäähdytetyn kryosäilytyksen jälkeen?

**Esimerkki 9.5546**

Mahaputkea käytetään yleisesti rintakehän ruokatorven rekonstruktiossa. Jos mahaputkea ei ole käytettävissä, pedicled jejunumin siirto ja paksusuolen interpositio ovat vaihtoehtoisia menetelmiä. Rekonstruoidun ruokatorven suun puoleisessa päässä on toisinaan heikko verenkierto, mikä voi johtaa suun puoleisen segmentin osittaiseen kuolioon. Suoritimme mikroverenkierron lisäämisen, "supercharge"-tekniikan, parantaaksemme verenkiertoa rekonstruoidun ruokatorven suun puoleisessa segmentissä.", "A series of 86 esophageal reconstructions with microvascular blood flow augmentation using the "supercharge"-tekniikkaan perustuvaa ruokatorven rekonstruktiota suoritettiin. Rekonstruktiomenetelmiin kuuluivat mahaputki viidellä potilaalla, mahaputki yhdistettynä vapaaseen jejunumsiirrännäiseen yhdellä potilaalla, pidennetty mahaputki kahdeksalla potilaalla, pedikkelöity paksusuolen interpositio 22 potilaalla ja pedikkelöity jejunum 50 potilaalla. Vastaanottajina käytettiin kaulan tai rintakehän alueella sijaitsevia verisuonia.", "Siirretyn suolen väri ja verenkierto näyttivät parantuneen huomattavasti mikroverisuonten verenkierron lisäämisen jälkeen. Kolmella potilaalla havaittiin tromboosia leikkauksen aikana, ja kaikki tromboosit saatiin korjattua uudelleen anastomoosilla. Vain kolmella potilaalla oli suun segmentin osittainen siirteen nekroosi, kahdella potilaalla anastomoosivuoto ja yhdellä anastomoosin ahtauma.

**Tulos**

Onko mikroverenkierron verenkierron lisäämisen vaihtelu - supercharge ruokatorven ja nielun rekonstruktiossa?

**Esimerkki 9.5547**

Munuaissyövän nykyinen porrastus ei perustu suoraan kasvaimen kokoon. Tarkastelimme, miten patologisesti määritetyn kasvaimen koon sisällyttäminen tarkkuuteen lisäisi tarkkuutta ennustettaessa solmukkeisiin liittyviä etäpesäkkeitä (N+), etäpesäkkeitä (M+) ja syöpäspesifistä eloonjäämistä (CSS).", "Osittainen tai radikaali nefrektomia tehtiin 2245 potilaalle, joilla oli kirkassoluinen histologia. Patologiset vaiheet olivat T1a 566 potilaalla, T1b 490 potilaalla, T2 303 potilaalla, T3 831 potilaalla ja T4 55 potilaalla. Kasvaimen koko oli 0,5-25 cm (keskiarvo 6,8). Monimuuttujamallit perustuivat vuosien 1997 ja 2002 TNM-muuttujiin, ja niissä käsiteltiin N+-, M+-tauti ja CCS. Niiden tarkkuutta verrattiin joko kasvaimen koon esiintymisen tai puuttumisen mukaan.", "Kaikissa yksi- ja monimuuttujamalleissa kasvaimen koko oli tilastollisesti merkitsevä kaikkien lopputulosten ennustaja (p< tai =0,001). Kaikissa monimuuttujamalleissa kasvaimen koko lisäsi 3,7-0,8 % joko vuoden 1997 tai 2002 TNM-luokkien ennustetarkkuuteen.

**Tulos**

Parantaako kasvaimen koko TNM-ennusteiden tarkkuutta munuaissyöpäpotilailla?

**Esimerkki 9.5548**

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy kognitiivisen toiminnan puutteita. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön kognitiivisten häiriöiden etiologia voi liittyä sekä geneettisiin että ympäristötekijöihin. Katekoli O-metyylitransferaasigeenin valiini/metyioniinipolymorfismi aminohapolla 158 (COMT Val158Met-polymorfismi) on tunnistettu skitsofrenian kognitiivisten häiriöiden riskitekijäksi. Serologinen näyttö herpes simplex -viruksen tyypin 1 (HSV-1) infektiosta on myös tunnistettu kaksisuuntaisen mielialahäiriön kognitiivisen heikentymisen riskitekijäksi.", "Käytimme Taqman-tekniikkaa COMT Val158Met -alleelien mittaamiseen 107:llä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavalla henkilöllä ja 95:llä kontrolleilla. Mittasimme myös HSV-1-vasta-aineita samoilta henkilöiltä saaduista seerumeista. Kognitiivista toimintakykyä arvioitiin toistettavalla neuropsykologisen tilan arviointitestillä ja kirjain-numerosekvenssitestillä. COMT Val158Met-polymorfismin ja HSV-1-vasta-aineiden vaikutuksia kognitiiviseen toimintakykyyn analysoitiin multinomiaalisilla logistisilla regressioilla.", "COMT Val158Val -genotyyppi ja serologiset todisteet HSV-1-infektiosta ovat riippumattomia kognitiivisen heikentymisen riskitekijöitä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä erityisesti välittömän ja viivästyneen muistin alueilla. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla henkilöillä, joilla oli COMT158 Val/Val -genotyyppi ja serologinen näyttö HSV-1-infektiosta, oli yli 85 kertaa suurempi todennäköisyys kuulua kognitiivisen toimintakyvyn alimpaan kvintiiliin verrattuna ylimpään kvintiiliin, kun mahdolliset sekoittavat muuttujat, kuten oireiden vakavuus ja koulutus, otettiin huomioon. Kontrollihenkilöillä ei ollut tätä yhteyttä.

**Tulos**

Ovatko katekoli O-metyylitransferaasin Val158Met-polymorfismi ja herpes simplex -viruksen tyyppi 1 -infektio riskitekijöitä kognitiiviselle heikkenemiselle kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä : additiiviset geeni-ympäristövaikutukset monimutkaisessa ihmisen psykiatrisessa häiriössä?

**Esimerkki 9.5549**

Potilaat, joilla on etenevästä lihasheikkoudesta johtuva hengitysvajaus, tarvitsevat usein kroonista hengitystukea, mutta monet heistä eivät tee päätöksiä hengitystoiminnasta ennen kriisiä. Tutkimme ei-invasiivisen ventilaation käyttöä välineenä, joka mahdollistaa kommunikaation ja helpottaa kroonista ventilaatiota koskevaa päätöksentekoa.", "Potilaita, joilla oli syvälle edennyt lihasheikkous ja akuutti hengitysvajaus, tuettiin tai vieroitettiin ei-invasiivisella positiivisella tai negatiivisella paineventilaatiolla. Tämän jälkeen potilaita haastateltiin, ja heidän tietoon perustuvia itsenäisiä päätöksiään käytettiin heidän tulevan hoitonsa suunnittelussa.", "Ei-invasiivista ventilaatiota voitaisiin käyttää turvallisesti tukemaan potilaita, joilla on akuutti hengitysvajaus, kunnes kroonista ventilaatiota koskevat päätökset on tehty, ja vaihtoehtoisena ventilaatiomenetelmänä niille, jotka kieltäytyvät trakeostomiasta.

**Tulos**

Parantaako ei-invasiivinen mekaaninen hengityskoneisto potilaan autonomiaa kroonista hengityskonehoitoa koskevassa päätöksenteossa?

**Esimerkki 9.5550**

Subtalamuksen ytimen syväaivostimulaatio (STN0 DBS) on laajalti käytetty kirurginen hoito Parkinsonin taudin hoidossa. Motoristen tulosten ja kognitiivisten/käyttäytymiseen liittyvien muutosten välinen suhde on kuitenkin epäselvä.", "Tässä tutkimuksessa tutkittiin STN DBS:n motoristen, kognitiivisten ja käyttäytymiseen liittyvien seurausten korrelaatiomalleja aktiivisen kontaktin sijainnin suhteen.", "58 peräkkäistä PD-potilasta, joille oli tehty STN DBS, arvioitiin preoperatiivisesti ja 12 kuukautta leikkauksen jälkeen.", "Motoriset, kognitiiviset ja käyttäytymiseen liittyvät tulokset eivät korreloineet keskenään eivätkä olleet yhteydessä aktiivisen kontaktin sijaintiin.". Kolme potilasta, joilla oli ollut ennen leikkausta dopaminerginen psykoosi tai leikkauksen jälkeinen sekavuus, dementoitui. Ikä ja kaukainen masennushistoria olivat yhteydessä leikkauksen jälkeisen masennuksen esiintymiseen.

**Tulos**

Onko subtalamuksen ytimen stimulaatio Parkinsonin taudissa : kognitiiviset ja affektiiviset muutokset yhteydessä motorisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.5551**

On ehdotettu, että huumeiden kanssa paritetut ärsykkeet (S+) kontrolloivat riippuvuutta aiheuttavaa käyttäytymistä herättämällä eksplisiittisen mentaalisen representaation tai odotuksen huumeiden saatavuudesta.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata tätä hypoteesia määrittämällä, riippuuko tupakan kanssa paritetun S+-ärsykkeen aiheuttama käyttäytymisen kontrolli tupakoitsijoilla siitä, että S+-ärsyke herättää eksplisiittisen odotuksen tupakasta.", "Jokaisessa kokeessa tupakoitsijoille (n = 16) esitettiin ärsykkeitä, joiden tarkkaavaisuus mitattiin silmäseurantaan. Osallistujat ilmoittivat sitten savukepalkkio-odotuksensa ennen kuin he suorittivat tai eivät suorittaneet instrumentaalista tupakkaa etsivää vastetta, joka palkittiin savukevoitoilla, jos S+ oli esitetty, tai rangaistiin savuketappioilla, jos S- oli esitetty. Harjoittelun jälkeen osallistujat arvioivat ärsykkeiden miellyttävyyttä.", "S+ aiheutti ehdollistettua käyttäytymistä vain tietoisessa ryhmässä (ne, jotka odottivat savukepalkkiotulosta, kun heille esitettiin S+). Tämä tietoinen ryhmä kiinnitti huomionsa S+:aan, suoritti instrumentaalisen tupakkahakuisen reaktion valikoivasti S+:n läsnä ollessa ja arvioi S+:n miellyttäväksi. Tietämättömien ryhmässä (ne, jotka eivät odottaneet savukepalkkiotulosta S+:n läsnä ollessa) ei havaittu ehdollistunutta käyttäytymistä.

**Tulos**

Onko huumeiden odotus välttämätöntä ihmisen huomion , instrumentaalisen huumeidenhakukäyttäytymisen ja subjektiivisen mielihyvän ärsykekontrollin kannalta?

**Esimerkki 9.5552**

Prostatasiini on alasreguloitunut hormoniresistentissä eturauhassyövässä (HRPC). Mekanismit, joilla androgeenit säätelevät prostatasinin ilmentymistä, ovat epäselviä.", "LNCaP-soluja käsiteltiin dihydrotestosteronilla (DHT), ja prostatasinin, SREBP:ien, SNAIL:n ja SLUG:n mRNA-ilmentymistä tutkittiin käänteistranskriptiota seuraavalla reaaliaikaisella PCR:llä. Ihmisen prostatasiinipromoottori arvioitiin HEK-293-soluissa, jotka oli yhteistransfektoitu transkriptiotekijä-cDNA:iden kanssa. Arvioitiin endogeenisen prostasiinin ilmentymisen säätelyä transfektoidun SREBP-2:n tai SLUG:n avulla. SNAIL- ja SLUG-mRNA:n ilmentymistä tutkittiin DU-145-soluissa, joita oli käsitelty epidermisen kasvutekijän (EGF) kanssa.", "LNCaP-solujen prostasiinin mRNA:n ilmentyminen ei reagoinut DHT-hoitoon. DHT sääteli marginaalisesti SREBP-1c:n, SREBP-2:n ja SNAIL:n, mutta ei SREBP-1a:n, mRNA-ekspressiota, kun taas SLUG:n mRNA-ekspressio lisääntyi dramaattisesti annosriippuvaisesti. Prostatasiinipromoottorin ja SREBP-cDNA:n yhteistransfektio HEK-293-soluissa johti promoottorin aktiivisuuden stimuloimiseen noin kaksinkertaiseksi SREBP-1c:n avulla ja jopa kuusinkertaiseksi SREBP-2:n avulla; kun taas SNAIL- tai SLUG-cDNA:n kanssa tehty yhteistransfektio johti promoottorin aktiivisuuden tukahduttamiseen 43 %:iin tai 59 %:iin. SLUG cDNA:n rinnakkaistransfektio kumosi SREBP-2:n stimulaation prostasiinipromoottorissa annosriippuvaisesti. SREBP-2-cDNA:n transfektio HEK-293:ssa ja DU-145:ssä johti prostasiinin ylössäätelyyn, kun taas SLUG-cDNA:n transfektio LNCaP:ssä tukahdutti prostasiinin ilmentymistä. EGF sääteli SNAIL- ja SLUG-mRNA:ta DU-145:ssä.

**Tulos**

Välittääkö androgeenin säätely prostatasiinigeenin ilmentymistä steroleja säätelevien elementtejä sitovien proteiinien ja SLUG:n avulla?

**Esimerkki 9.5553**

Useat erilaiset alfa-tubuliinin posttranslationaaliset modifikaatiot, kuten detyrosinoituminen, toiseksi viimeisen glutamaattijäännöksen (Delta2-tubuliini) pilkkominen, asetylaatio ja polyglutamylaatio, lisäävät mikrotubulusten rakenteellista ja toiminnallista monimuotoisuutta.', 'Tässä yhteydessä luonnehdimme alfa-tubuliinin posttranslationaalisten modifikaatioiden molekyyliprofiilia ihmisen normaaleissa eturauhasen epiteelisoluissa (PrEC), kuolemattomiksi muuttuneissa normaaleissa eturauhasen epiteelisoluissa (PZ-HPV-7), androgeeniriippuvaisissa eturauhassyöpäsoluissa (LNCaP), siirtymävaiheessa olevissa androgeeniriippumattomissa eturauhassyöpäsoluissa (LNCaP-cds ja CWR22Rv1) ja androgeeniriippumattomissa eturauhassyöpäsoluissa (PC3).', 'PrEC- ja PZ-HPV-7-soluihin verrattuna kaikissa syöpäsoluissa oli kohonneita detyrosinoituneen ja polyglutamyloituneen alfa-tubuliinin pitoisuuksia, minkä lisäksi tubuliinityrosiiniligaasin (TTL) proteiinipitoisuudet olivat pienentyneet. Sitä vastoin PrEC- ja PZ-HPV-7-solut ilmaisivat selvästi korkeampia Delta2-tubuliinipitoisuuksia. Vaikka alfa-tubuliinin asetylaatiotasot olivat yleisesti ottaen samat kaikissa solulinjoissa, PC3-soluissa ei ollut havaittavissa Ac-tubuliinin tasoja.

**Tulos**

Onko normaaleilla ja eturauhassyöpäsoluilla erilaiset molekyyliprofiilit alfa-tubuliinin posttranslationaalisten modifikaatioiden suhteen?

**Esimerkki 9.5554**

PRV-1-mRNA:ta yliekspressoivat polysytemia vera -potilaiden neutrofiilit, ja se on homologinen NB1-geenin kanssa, jota yliekspressoidaan reaktiivisessa neutrofiliapotilaassa.", "Näiden tutkimusten tarkoituksena oli vahvistaa genomitietokannoista tehdyt haut, joiden mukaan PRV-1 ja NB1 ovat saman geenin, CD177:n, alleeleja, ja vahvistaa CD177:n vieressä oleva pseudogeeni.". Menetelmiin kuuluivat polymeraasiketjureaktio (PCR), kloonaus, sekvensointi ja fluoresenssihybridisaatiotutkimukset.", "PRV-1:n koodaava alue PCR:llä monistettiin ihmisen sikiön RNA:sta, kloonattiin ja sitä käytettiin RPCI-11-bakteerien keinotekoisen kromosomikirjaston (BAC-kirjaston) seulontaan. Viisi BAC:tä reagoi PRV-1-koettimen kanssa. BAC:ien PCR-analyysi PRV-1:n eksonit kattavilla alukkeilla, jotka sisältävät neljä tunnettua yhden nukleotidin polymorfismia, ja sitä seurannut sekvensointi tuottivat PRV-1:n kanssa identtisiä amplikoneita kaikissa viidessä BAC:ssa. Kaikkien viiden analyysi restriktiomädätyksellä tuotti fragmentteja, jotka ovat mahdollisia vain, jos sekä geeni että pseudogeeni ovat läsnä. BAC:ien loppusekvensointi paikallisti ne samalle kromosomialueelle. G-banding ja fluoresenssi in situ -hybridisaatio 400 ja 850 kaistan resoluutiotasoilla kartoittivat yhden BAC:n kromosomikaistalle 19q13.2 ja sublokalisoivat BAC:n kromosomikaistalle 19q13.31.

**Tulos**

Ovatko polycythemia rubra verassa yliekspressoitunut geeni PRV-1 ja neutrofiilien alloantigeenia koodaava geeni NB1 yhden geenin, CD177, alleelit kromosomikaistalla 19q13.31?

**Esimerkki 9.5555**

Selvitetään, miten kokemukset välipalaruokien aistittavien ominaisuuksien ja niiden kaloristen vaikutusten välisestä johdonmukaisesta tai epäjohdonmukaisesta suhteesta vaikuttavat ruoan saannin tai ruumiinpainon hallintaan rotilla.", "Rotat saivat ravintolisänä tavallisia ja BBQ-maustettuja perunalastuja sekä rottaruokaa ad lib. Joillekin rotille perunalastut olivat johdonmukaisesti runsasrasvaisia ja runsaskalorisia (tavalliset perunalastut). Toisille rotille perunalastut tarjosivat runsaasti rasvaa ja kaloreita joissakin tilanteissa (tavalliset perunalastut) ja toisissa tilanteissa ei ollut sulavaa rasvaa ja kaloreita oli vähemmän (kevyet perunalastut, jotka oli valmistettu rasvan korvikkeella). Näin ollen ensimmäisen ryhmän eläimille annettiin kokemuksia siitä, että perunalastujen aistittavat ominaisuudet ennustivat vahvasti korkeaa kalorimäärää, kun taas toisen ryhmän eläimille annettiin kokemuksia siitä, että perunalastujen aistittavat ominaisuudet eivät ennustaneet korkeaa kalorimäärää.", "Nuoret ja aikuiset urospuoliset Sprague-Dawley-rotat.", "Sen jälkeen kun eläimet olivat altistuneet vaihteleville perunalastuille ja kalorimäärille, arvioitiin uudenlaisen, runsasrasvaisen välipalaruokavalion ja sitä seuraavan ruoan saanti. Lisäksi mitattiin kehon painonnousua ja kehon koostumusta DEXA:lla mitattuna.", "Nuorilla eläimillä altistuminen perunalastujen ja kaloreiden johdonmukaiselle suhteelle johti ruoan syönnin vähenemiseen sekä silloin, kun lastuja ei tarjottu, että sen jälkeen, kun oli syöty uutta runsasrasvaista, runsaskalorista välipalaa. Pitkäaikainen kokemus näistä ehdoista ei vaikuttanut nuorten eläinten painonnousuun tai kehon koostumukseen. Aikuisilla rotilla altistuminen epäjohdonmukaiselle perunalastujen ja kalorien väliselle suhteelle johti uudenlaisen runsasrasvaisen, runsaskalorisen välipalasirun lisääntyneeseen kulutukseen ennen ateriaa sekä heikentyneeseen kompensaatioon aterian sisältämien kalorien osalta.

**Tulos**

Vaikuttavatko suolaisen välipalaruoan aistittavien ominaisuuksien ja kalorimäärän väliset johdonmukaiset suhteet ruoan syöntiin rotilla?

**Esimerkki 9.5556**

Viisitoista ihmisen kudoskallikreiinigeeniä (KLK) on tunnistettu kromosomissa 19 olevaksi klusteriksi. KLK:n ilmentyminen liittyy useisiin ihmisen sairauksiin, kuten syöpiin. Eturauhassyöpäsoluissa on tunnistettu ei-koodaavia RNA:ita, kuten PCA3/DD3 ja PCGEM1.", "Käyttämällä MPSS-tekniikkaa (massively parallel signature sequencing), RT-PCR:ää ja RACE:tä (rapid amplification of cDNA ends) tunnistimme ja kloonasimme uuden geenin, joka karttuu KLK-lokukseen.", "Olemme luonnehtineet tämän geenin, jonka HUGO Gene Nomenclature Committee on nimennyt KLK31P:ksi, prosessoimattomaksi KLK:n pseudogeeniksi". Se sisältää viisi eksonia, joista kaksi on KLK:sta peräisin olevia, kun taas loput ovat "eksonoituja" väliinputoavia toistoja. KLK31P ilmentyy runsaasti eturauhaskudoksissa ja on androgeenisäädelty. KLK31P:tä ilmentyy vähemmän paikallisissa ja metastaattisissa eturauhassyöpäsoluissa kuin normaaleissa eturauhassoluissa.

**Tulos**

Onko kLK31P uusi androgeenisäädelty ja transkriboitu kallikreiinien pseudogeeni, joka ilmentyy eturauhassyöpäsoluissa alhaisemmalla tasolla kuin normaaleissa eturauhassoluissa?

**Esimerkki 9.5557**

Useiden yhdisteiden, kuten butyraatin ja trikostatiini A:n, on osoitettu aktivoivan gamma-geenin ilmentymistä p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin (MAPK) signaloinnin kautta. Eukaryoottisoluissa reaktiiviset happilajit (ROS) toimivat signaalimolekyyleinä, jotka välittävät tyrosiinikinaasien, kuten p38 MAPK:n, fosforylaatiota geeniekspression säätelemiseksi. Siksi selvitimme reaktiivisten happilajien vetyperoksidin (H(2)O(2)) roolia lääkkeiden välittämässä sikiön hemoglobiinin (HbF) induktiossa.", "H(2)O(2)-pitoisuudet mitattiin 2',7'-dikloorifluoresceiinidiasetaatilla K562-soluista lääkehoitojen jälkeen. H(2)O(2):n roolin vahvistamiseksi HbF:n induktiossa tutkimuksia täydennettiin mitokondrioiden hengitysketjun estäjällä myksotiatsolilla, joka estää ROS:n muodostumisen. Myksotiatsolin kykyä estää gamma-globiinin mRNA:n kertyminen ja HbF-induktio mitattiin vastaavasti K562-soluissa ja puhkeamisia muodostavissa yksikkö-erythroidipesäkkeissä kvantitatiivisella reaaliaikaisella PCR:llä ja emäksisellä denaturoinnilla.", "Butyraatti ja trikostastiini A stimuloivat p38 MAPK:n fosforylaatiota H(2)O(2)-riippuvaisella mekanismilla. Esikäsittely myksotiatsolilla ROS:n muodostumisen estämiseksi tai SB203580:lla p38 MAPK:n signaloinnin estämiseksi vaimensi gamma-geenin aktivaatiota K562-soluissa ja HbF-induktiota erytroideissa progenitaareissa. Myksotiatsolilla ei kuitenkaan ollut vaikutusta hydroksiurean kykyyn indusoida HbF:ää.

**Tulos**

Liittyykö sikiön hemoglobiinin induktioon histonideasetylaasin estäjien vaikutuksesta reaktiivisten happilajien muodostuminen?

**Esimerkki 9.5558**

Akikloviiri- tai valasikloviirihoitoon liittyvät neuropsykiatriset oireet ovat olleet ongelma siitä lähtien, kun akikloviiri otettiin käyttöön 1980-luvun alussa. Olemme aiemmin havainneet, että henkilöillä, joilla on akikloviiriin liittyviä neuropsykiatrisia oireita, on seerumin seerumissa kohonneita akikloviirin päämetaboliitin, 9-karboksimetoksimetyyliguaniinin (CMMG) pitoisuuksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, esiintyikö CMMG:tä akikloviiri- tai valasikloviirihoitoa saaneiden henkilöiden, joilla oli tai ei ollut hoidon aikana ilmeneviä neuropsykiatrisia haittavaikutuksia, aivoselkäydinnesteessä.", "Tutkimme retrospektiivisesti 21:ltä akikloviiri- tai valasikloviirihoitoa saaneelta henkilöltä kerättyä aivoselkäydintä. Näistä 9 oli koehenkilöitä, joilla oli neuropsykiatrisia oireita ja oireita, ja 12 oli oireettomia koehenkilöitä, mukaan lukien 10 koehenkilöä valasikloviiria sisältävästä multippeliskleroositutkimuksesta ja 2 koehenkilöä, joilla oli toistuva herpesenkefaliitti.", "CMMG:tä pystyttiin havaitsemaan vain niiden koehenkilöiden CSF:stä, joilla oli neuropsykiatrisia oireita ja oireita (CMMG:n mediaanipitoisuus 1,0 mikromoolia/l, vaihteluväli 0,6-7,0). CMMG:n pitoisuus oli alle määritysrajan (<0,5 mikromol/l) oireettomilla henkilöillä (P < 0,001). Kaikilla potilailla, joilla oli neuropsykiatrisia oireita, yhtä lukuun ottamatta, oli akuutti munuaistoiminnan heikkeneminen tai krooninen munuaisten vajaatoiminta.

**Tulos**

Onko akikloviirimetaboliitti CMMG havaittavissa neuropsykiatrisista oireista kärsivien henkilöiden aivoselkäydinnesteessä akikloviiri- ja valasikloviirihoidon aikana?

**Esimerkki 9.5559**

Potilaan perusterveyden tila voi vaikuttaa kykyyn selvitä akuutista sairaudesta. Hätälääketieteen tutkimuksessa tarvitaan välineitä, joilla voidaan ottaa huomioon häiriötekijät, kuten liitännäissairaudet. Charlsonin komorbiditeetti-indeksi on validoitu monissa ympäristöissä, mutta ei laajasti päivystysosastolla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Charlsonin indeksin käyttökelpoisuutta yhden vuoden kuolleisuuden ennustajana päivystyspotilaiden populaatiossa, joilla epäillään infektiota.", "Charlsonin indeksin liitännäissairauksien osatekijät poimittiin prospektiivisesti sellaisten aikuisten (yli 18-vuotiaiden) päivystyspotilaiden sairauskertomuksista, joilla oli infektioriski (jonka osoitti kliininen päätös veriviljelyn ottamisesta), ja ne painotettiin. Charlsonin pistemäärät ryhmiteltiin neljään aiemmin vahvistettuun indeksiin: 0 pistettä (ei yhtään), 1-2 pistettä (alhainen), 3-4 pistettä (kohtalainen) ja > tai =5 pistettä (korkea). Ensisijainen tulos oli yhden vuoden kuolleisuus, joka arvioitiin kansallisen kuolinindeksin ja sairauskertomusten perusteella. Laskettiin Coxin suhteelliset vaarasuhteet, joissa otettiin huomioon ikä, sukupuoli ja 28 päivän sairaalakuolleisuuden merkkiaineet.", "1. helmikuuta 2000 ja 1. helmikuuta 2001 välisenä aikana kaupunkien opetussairaalassa otettiin mukaan 3 102 potilasta (96 % tukikelpoisista potilaista). Yhden vuoden kokonaiskuolleisuus oli 22 % (667/3 102). Kuolleisuus kasvoi Charlsonin pisteytyksen kasvaessa: ei yhtään, 7 % (95 %:n luottamusväli [CI] = 5,4-8,5 %); alhainen, 22 % (95 %:n CI = 19-24 %); kohtalainen, 31 % (95 %:n CI = 27-35 %); ja korkea, 40 % (95 %:n CI = 36-44 %). Kun ikä, sukupuoli ja 28 päivän kuolleisuuteen liittyvät tekijät otettiin huomioon ja vertailuryhmänä käytettiin ryhmää "ei yhtään", Charlsonin indeksi ennusti kuolleisuutta seuraavasti: matala, kertoimen suhde 2,0; kohtalainen, kertoimen suhde 2,5; ja korkea, kertoimen suhde 4,7.

**Tulos**

Liittyykö Charlsonin indeksi yhden vuoden kuolleisuuteen päivystysosaston potilailla, joilla epäillään infektiota?

**Esimerkki 9.5560**

Suhteellisen vähän tiedetään siitä, miksi lähes puolet australialaisista nuorista aikuisista on käyttänyt kannabista. Koska kannabiksen käytön nouseva suuntaus on ollut samanaikainen kuin avioliiton hajoamisen lisääntyminen, tässä tutkimuksessa tarkastellaan siviilisäädyn, avioliiton muutosten ja kannabiksen käytön aloittamisen välistä suhdetta.", "Tiedot ovat peräisin Mater-University Study of Pregnancy (MUSP) -tutkimuksesta (Mater-University Study of Pregnancy), joka on 21 vuotta kestänyt prospektiivinen tutkimus Brisbanessa, Australiassa. Tämä tutkimus perustuu niihin 3008 äitiin ja heidän lapsiinsa, joista oli täydelliset seurantatiedot 21 vuoden kuluttua. Tulokset olivat itse raportoitu kannabiksen käyttö 21-vuotiaana ja varhain (ennen 15. ikävuotta) alkanut kannabiksen käyttö, joka arvioitiin 21-vuotiaana saadun takautuvan raportin perusteella. Analyysit tehtiin käyttäen monimuuttujaista binomista ja moninomaista logistista regressiota.", "Äidin siviilisäädyn muutos lapsen ollessa 5-14-vuotias liittyi merkitsevästi kannabiksen käytön lisääntyneeseen riskiin [odds ratio (OR) = 1,7; 95 prosentin luottamusväli (95 % CI) 1,4-2,0 yhden tai kahden siviilisäädyn muutoksen kohdalla ja OR = 2,3; 95 % CI 1,5-3,4 kolmen tai useamman siviilisäädyn muutoksen kohdalla] sen jälkeen, kun oli tehty säätö useiden mahdollisten häiriötekijöiden osalta.

**Tulos**

Ovatko äidin siviilisäädyn muutokset yhteydessä nuorten aikuisten kannabiksen käyttöön : näyttöä syntymäkohortin 21-vuotisesta seurannasta?

**Esimerkki 9.5561**

Kroonisella graft-vs-host-taudilla (GVHD) on tiettyjä yhtäläisyyksiä autoimmuunisairauksien kanssa, ja siihen liittyy erilaisten autovasta-aineiden kehittyminen joillakin potilailla. Tässä tutkimuksessa analysoimme autovasta-aineiden esiintymistä 63 potilaalla, jotka olivat elossa yli kolme kuukautta allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen, tarkoituksena havaita mahdollinen yhteys autovasta-aineiden esiintymisen ja kroonisen GVHD:n kehittymisen sekä HSCT:n jälkeisen immuunipuolustuksen palautumisen välillä.', 'Potilaat seulottiin kolmen kuukauden välein seuraavien autovasta-aineiden esiintymisen varalta: ydinvasta-aineet (ANA), antimitokondriovasta-aineet (AMA), sileän lihaksen vasta-aineet (ASMA), sydänlipidin vasta-aineet (ACLA), maksan ja munuaisten mikrosomaalisten aineiden vasta-aineet (LKM), DNA-vasta-aineet, neutrofiilisolujen sytoplasmaa vastaan suunnatut vasta-aineet (ANCA) ja kilpirauhasen vasta-aineet. Perifeerisen veren immunofenotyypin määritys anti-CD3-, CD4-, CD8-, CD19-, CD20-, CD16- ja CD56-vasta-aineilla arvioitiin samoilla väliajoilla.", "Autovasta-aineita ei löytynyt 18 potilaalla (29 %), vähintään yhdessä seulonnassa 29 potilaalla (46 %) ja kaikissa seulonnoissa 16 potilaalla (25 %). ANA:ta todettiin 41 potilaalla (65 %), AMA:ta 4:llä (6 %), ASMA:ta 4:llä (6 %), ANCA:ta 7:llä (11 %), ACLA:ta 1:llä (2 %), kilpirauhasen vasta-aineita 3:lla (5 %) ja DNA:n vasta-aineita 2:lla (3 %). Useampi kuin yksi vasta-aine esiintyi 16/63 (25 %) positiivisella potilaalla. ANA:ta esiintyi huomattavasti useammin potilailla, joilla oli krooninen GVHD, ja näiden joukossa potilailla, joilla oli laaja-alainen muoto. ANA:n immunofluoresenssin nukleolaarinen kuvio mutta ei sen titteri korreloi kroonisen GVHD:n laajuuden kanssa. Potilailla, joille kehittyi autovasta-aineita, oli korkeampi CD20(+)-solujen määrä veressä kuin negatiivisilla potilailla kolmannella kuukaudella (p=0,006), yhdeksännellä kuukaudella (p=0,061) ja kahdellatoista kuukaudella (p=0,043).

**Tulos**

Liittyykö autovasta-aineiden kehittyminen allogeenisen kantasolusiirron jälkeen krooniseen graft-vs-host-tautiin ja immuunijärjestelmän palautumiseen?

**Esimerkki 9.5562**

Nenärokotus on tehokas hoitomuoto välikorvatulehduksen ehkäisemiseksi. Koska koleratoksiini (CT) on myrkyllistä, nenärokotteen kehittämiseksi tarvitaan vaihtoehtoinen adjuvantti. CpG-oligodeoksinukleotidin (ODN) tehokkuutta limakalvon adjuvanttina tutkittiin.", "Hiiret immunisoitiin intranasaalisesti ei-tyypinvaraisen Haemophilus influenzae -bakteerin (NTHi) P6-proteiinilla ja adjuvantilla, CT:llä tai CpG-ODN:llä, ja P6-spesifiset vasta-ainevasteet tutkittiin. P6-spesifisten sytokiinien mRNA:n ilmentyminen pernan CD4-T-soluissa määritettiin myös. Lisäksi suoritettiin NTHi-haasteita ja NTHi kvantifioitiin nenähuuhteluista.", "P6-spesifinen IgA nenähuuhtelussa ja seerumin IgG-tiitterit kohosivat merkittävästi nenäimmunisoinnin jälkeen. IgG1/IgG2a-suhde P6+CpG-immunisoitujen hiirten seerumissa oli pienempi kuin P6+CT-immunisoitujen hiirten seerumissa. Vaikka IL-6:n ilmentyminen oli samanlaista molemmissa ryhmissä, IFN-gamma-ilmentyminen oli suurempaa P6+CpG-immunisoiduilla hiirillä kuin P6+CT-immunisoiduilla hiirillä. NTHi:n tehostunut puhdistuma nenänielusta näkyi myös yhtä paljon molemmissa ryhmissä.

**Tulos**

Aiheuttaako nenärokotus CpG-oligodeoksinukleotidilla suojaavan immuniteetin ei-tyypinvaraista Haemophilus influenzae -bakteeria vastaan nenänielussa?

**Esimerkki 9.5563**

Tunnistetaan sivupopulaation (SP) solujen esiintyminen vakiintuneissa pään ja kaulan levyepiteelikarsinooman (HNSCC) solulinjoissa ja määritetään EGFR:n rooli näiden solujen sivupopulaation säätelyssä.", "SP-solut tunnistettiin virtaussytometria-analyysin avulla sen perusteella, kuinka hyvin nämä solut kykenevät poistamaan Hoechst 33342 -väriainetta lääkeaineen kuljettajan BCRP1/ABCG2 kautta. EGFR:n vaikutus sivupopulaatioon määritettiin myös Hoechstin ekstruusion eron ja immunofluoresenssin avulla. Immunohistokemiallisella värjäyksellä osoitettiin BCRP1/ABCG2-kuljettajan ja EGFR:n fosforyloituneen muodon esiintyminen HNSCC-kudoksessa.", "SP-soluja esiintyy HNSCC-solulinjoissa.". Hoechst 33342:n ekstruusiomäärityksellä SP-soluja havaittiin olevan keskimäärin 0,69 prosenttia UMSCC10B-soluista ja 0,91 prosenttia HN12-soluista. EGF-ligandin lisääminen lisäsi SP-populaatiota, kun taas EGFR-kinaasin inaktivointi Iressalla vähensi SP:tä merkittävästi.

**Tulos**

Sääteleekö eGFR pään ja kaulan levyepiteelisolusyövän sivuväestöä?

**Esimerkki 9.5564**

Tarkoituksena oli tarkistaa imusolmukkeiden paljastavan liuoksen (LRS) vaikutus kolorektaalisten resektionäytteiden paljastuneiden imusolmukkeiden (LN) määrään.', "59 tapausta peräsuolisigmoidista karsinoomaa, jotka oli jaettu kahteen alaryhmään - vaiheessa pT2&3 (20 tapausta) ja ypT2&3 (preoperatiivinen sädehoito - 39 tapausta) - fiksoitiin formaliinilla 42-72 tunnin ajan, leikattiin sarjapoikkileikkauksin ja fiksoitiin uudelleen LRS:ssä, joka sisälsi etanolia, dietyylieetteriä, jääetikkahappoa ja formaliinia 24 tunnin ajan. LN:ien määrä sovitettiin kontrolliryhmään, joka koostui 34 kolorektaalikarsinoomatapauksesta, 14 pT2&3- ja 20 ypT2&3-rektosigmoidikarsinoomasta, jotka oli tutkittu rutiininomaisesti. Tulokset testattiin tilastollisesti Studentin t-testillä.", "Tutkimusryhmässä paljastuneiden LN:ien kokonaismäärä oli 869, vaihteluväli 1-48, keskiarvo 14,7 näytettä kohti, mediaani 15. Kontrolliryhmässä LN:ien määrä oli 200, vaihteluväli 0-13, keskiarvo 5,9 näytettä kohti, mediaani 6.". Tutkimus- ja kontrolliryhmän välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (P = 0,05).

**Tulos**

Onko uudelleen fiksaatio imusolmukkeet paljastavassa liuoksessa tehokas menetelmä imusolmukkeiden tunnistamiseksi kolorektaalisten resektionäytteiden näytteistä?

**Esimerkki 9.5565**

Potilaille, joilla on MHI ja positiivinen pään tietokonetomografiakuvaus (TT), tehdään usein rutiininomaisesti uusi pään TT (RRHCT), jotta voidaan tunnistaa pään vamman mahdollinen kehittyminen, joka edellyttää toimenpiteitä. RRHCT-tutkimus tilataan sillä perusteella, että vamman merkittävä eteneminen voi tapahtua ilman kliinisen tilan heikkenemistä.", "Eräässä kaupunkien tason I traumakeskuksessa, jossa on käytössä RRHCT-tutkimuskäytäntö, kävimme läpi 692 peräkkäisen traumapotilaan tiedot, joiden Glasgow Coma Scale -asteikon pisteet olivat 13-15 ja joille oli tehty pään TT (lokakuusta 2004 lokakuuhun 2005). Lääketieteellisen tai kirurgisen neurologisen toimenpiteen tarve RRHCT:n jälkeen kirjattiin. Potilaita, joilla oli huonompi ja muuttumaton RRHCT, verrattiin keskenään, ja huonomman RRHCT:n riippumattomat ennustetekijät tunnistettiin vaiheittaisella logistisella regressiolla.", "Potilaita, joilla oli MHI ja joille oli tilattu RRHCT, oli 179.", "Potilaita, joilla oli MHI ja joille oli tilattu RRHCT. Heistä 37:llä (21 %) oli RRHCT:ssä merkkejä vamman kehittymisestä ja 7 (4 %) vaati toimenpiteitä. Kaikilla seitsemällä oli kliininen tilan heikkeneminen ennen RRHCT:tä. Yhdenkään potilaan kohdalla, jolla ei ollut kliinistä heikkenemistä, RRHCT ei johtanut hoidon muuttamiseen. Glasgow'n kooma-asteikon pistemäärä alle 15 (13 tai 14), yli 65 vuoden ikä, useat traumaattiset vauriot, jotka todettiin ensimmäisessä pään TT:ssä, ja alle 90 minuutin aika saapumisesta ensimmäiseen pään TT:hen ennustivat itsenäisesti huonompaa RRHCT:tä.

**Tulos**

Onko rutiininomainen pään TT:n uusinta minimaalisen päävamman yhteydessä tarpeeton?

**Esimerkki 9.5566**

Selvittää heräämishäiriöiden ja unihäiriöiden vaikutusta jokapäiväiseen elämään ja kuntoutukseen osallistumiseen.", "Naturalistiseen havainnointiin perustuva tutkimus kuntoutuskeskuksissa.", "Kuntoutushenkilöstö seitsemässä keskuksessa eri puolilla Yhdistynyttä kuningaskuntaa raportoi sadasta kolmestakymmenestäviidestä aikuisesta, jolla oli hankittu aivovamma, heräämishäiriöiden ja/tai unihäiriöiden esiintymisestä, vaikutuksesta kuntoutukseen ja jokapäiväiseen elämään sekä käytössä olevista hoitostrategioista.", "Heräämiskäyttäytymis- tai unirytmin häiriöistä raportoitiin 47 prosentilla otoksesta, ja kahdessa kolmanneksessa näistä tapauksista ilmeni merkittäviä haitallisia vaikutuksia aktiivisuuteen.". Häiriintyneen kiihtymyksen esiintyvyys oli tasaista ajan myötä jopa 10 vuotta vamman jälkeen. Samanaikainen psykiatrinen sairaus, mutta ei epilepsia, oli yhteydessä kiihtymys- ja unihäiriöihin. Ei-lääkkeellisiä toimenpiteitä käytettiin 34 prosentissa tapauksista ja bentsodiatsepiini-/hypnoottisia lääkkeitä 20 prosentissa tapauksista. Kaikissa tapauksissa, joissa hypnoottisia lääkkeitä oli määrätty, käyttöaika ylitti Yhdistyneen kuningaskunnan suositellut ohjeet.

**Tulos**

Haittaavatko arousal- ja unihäiriöt kuntoutumista : kuntoutuskeskusten kyselytutkimuksen tuloksia?

**Esimerkki 9.5567**

Vaikka tiedetään, että rintakasvaimissa on 18F-FDG:n kertymää, (18)F-FDG PET:n kliinistä vaikutusta rintasyöpäpotilaiden hoidossa ei ole tutkittu riittävästi.", "Tutkimuksessa tutkittiin sataa ja kolmeakymmentä kolmea peräkkäistä rintasyöpäpotilasta toukokuusta 1996 kesäkuuhun 2000. Kaikkia potilaita hoidettiin ja seurattiin. Lähetteen syitä olivat epäselvät tavanomaiset tutkimukset, porrastus/uudelleenporrastus, kliininen epäily uusiutumisesta ja seerumin kohonneet kasvainmerkkiaineet. Kliinistä tilaa 6 kuukauden kuluttua PET:n jälkeen käytetään kultaisena standardina, kun kyseessä on huonontunut tila verrattuna vakaaseen tai parantuneeseen tilaan.", "PET oli 69 % herkkä ja 80 % spesifinen ennustamaan kliinistä tilaa 6 kuukauden kuluttua. Tämä 69 % potilaista, joiden tila huononi 6 kuukauden kuluttua, oli PET-positiivisia ja 80 % potilaista, joiden tila pysyi vakaana tai parani 6 kuukauden kuluttua, oli PET-negatiivisia. PET-tulosten ja kliinisen lopputuloksen välillä oli merkitsevä yhteys sen jälkeen, kun taudin vaihe (P=0,04) tai potilaiden saama hoito (P<0,01) oli otettu huomioon. Negatiiviset PET-tulokset muuttivat hoitoa yhtä usein kuin positiiviset. PET vaikutti hoitopäätöksiin 74 prosentilla tutkimukseen lähetetyistä potilaista.

**Tulos**

Onko retrospektiivinen analyysi 18F-FDG PET-skannauksen vaikutuksesta 133 rintasyöpäpotilaan kliiniseen hoitoon?

**Esimerkki 9.5568**

Synnynnäinen glaukooma on ensisijaisesti kirurginen sairaus, jonka lääkehoito on väliaikainen toimenpide ennen leikkausta tai leikkauksen jälkeinen lisähoito. Synnynnäisen glaukooman ensilinjan leikkaus koostuu etukammiokulman viiltotoimenpiteistä: goniotomiasta ja trabekulotomiasta. Kulmaleikkausten onnistumisprosentti on korkea ja komplikaatioita on vähän. Korkeasta alkuvaiheen onnistumisprosentista huolimatta lähes 20 prosenttia kulmaleikkauksista epäonnistuu lopulta, ja kirurgit joutuvat valitsemaan, mikä toimenpide tehdään seuraavaksi: trabekulektomia fibroosin estohoidon kanssa tai ilman sitä, glaukooman tyhjennysleikkaus tai syklodestruktiiviset toimenpiteet. Tässä katsauksessa käsitellään ja vertaillaan näitä viimeaikaisissa tutkimuksissa raportoituja toimenpiteitä ja sitä, miten muuttujat, kuten ikä, aiempien toimenpiteiden määrä ja glaukoomatyyppi, ovat selventäneet järjestystä, jossa nämä toimenpiteet voidaan suorittaa epäonnistuneen kulmaleikkauksen jälkeen.", "Kliiniset raportit tulenkestävästä pediatrisesta glaukoomasta koostuvat yksinomaan retrospektiivisistä tutkimuksista, joiden koko ja laatu vaihtelevat. Viimeaikaiset tutkimukset trabekulektomiasta tässä väestössä viittaavat siihen, että mitomysiini C:hen liittyy lisääntynyt myöhäisten infektiokomplikaatioiden riski. Trabekulektomian tulokset ovat huonommat nuoremmilla potilailla Glaukooman kuivatuslaitteiden onnistumisprosentti on lähes 80 % vuoden kuluttua, mutta se on pienempi pidemmällä seurannalla. Syklodestruktiotoimenpiteet on yleensä varattu pitkälle edenneille tapauksille, mutta matala-annoksinen syklodiodihoito ja endosyklofotokoagulaatio voivat osoittautua hyödyllisiksi taudin varhaisemmassa vaiheessa (< 2 vuotta).

**Tulos**

Onko vaihtoehtoja lasten glaukooman hoidossa, kun kulmaleikkaus on epäonnistunut?

**Esimerkki 9.5569**

Ruokailun jälkeisen verensokerin nousun suuruus ja kesto näyttävät olevan tärkeitä riskitekijöitä tyypin 2 diabeteksen ja sepelvaltimotaudin kannalta. Tavoite: tutkia, voisiko aterian jälkeinen kevyt liikunta vähentää verensokerin nousua.", "Yhdeksän nuorta (18-25 vuotta) ja 10 keski-ikäistä (45-65 vuotta) istumatonta naista sekä 10 nuorta ja 10 keski-ikäistä treenattua naista osallistuivat ateria/liikuntatutkimukseen. Kukin koehenkilö osallistui kahteen eri päivänä suoritettuun kokeeseen, jotka alkoivat yön yli kestäneen paaston jälkeen: Päivänä 1 koehenkilöille annettiin maissihiutaleita (1 g hiilihydraattia painokiloa kohti) nautittavaksi 15 minuutin ajan. Verensokeri määritettiin levossa, ennen ateriaa ja 15 minuutin välein seuraavien 120 minuutin ajan. Päivä 2 oli samanlainen kuin päivä 1, mutta siihen sisältyi kevyttä pyöräilyä 30 minuutin ajan aterian jälkeen.", "Kaikissa kokeissa, iästä ja harjoittelutilanteesta riippumatta, kevyt pyöräily 30 minuutin ajan hiilihydraattiaterian jälkeen vaimensi verensokerin nousua.

**Tulos**

Vaimentaako aterian jälkeinen kevyt liikunta verensokerin nousua?

**Esimerkki 9.5570**

Plasman gentamysiinipitoisuuksien seuranta vastasyntyneillä 24 tuntia kerran vuorokaudessa annetun annoksen (4 mg/kg) jälkeen edellyttää usein ylimääräistä verinäytteenottoa. Aikuisille on kehitetty nomogrammi, joka mahdollistaa gentamysiiniannosten arvioinnin ottamalla näytteitä pitoisuuksista muiden verikokeiden yhteydessä 4-16 tuntia annostelun jälkeen. Pyrimme kehittämään samanlaisen nomogrammin vastasyntyneille.", "Tavanomaisen 24 tunnin näytteenoton lisäksi, jolla seurataan läpimurtopitoisuuksia, mitattiin yksi ylimääräinen "satunnainen" gentamysiinipitoisuus jokaiselta 50:stä alle 4 päivän ikäisestä vastasyntyneestä (raskausajan mediaani 33 viikkoa [28-41]), kun muut verinäytteet olivat kliinisesti välttämättömiä 4-20 tuntia gentamysiinin antamisen jälkeen. Vuorokauden pitoisuuksia > 1 mg/l pidettiin korkeina ja osoituksena annosteluvälin pidentämisestä.", "Plasman gentamysiinipitoisuuden ja ajan (4-20 tuntia) välinen korrelaatio oli korkein (r2 = 0,51) logaritmisella regressiolla. Todellisen regressiosuoran alapuolelle piirretty 0,5 mg/l viiva johti siihen, että kaikilla vauvoilla, joiden 24 tunnin gentamysiinipitoisuus oli > 1 mg/l, oli ylimääräinen "satunnainen" testitulos kyseisen viivan yläpuolella, eli 100 %:n herkkyys 24 tunnin pitoisuuksille, jotka olivat > 1 mg/l, mutta vain 58 %:n spesifisyys. Kun nomogrammi oli luotu, tutkittiin 39 muuta vauvaa (raskauden mediaani 34 viikkoa [28-41]) ja testattiin tuloksia nomogrammia vasten. Tässä validointiryhmässä nomogrammin herkkyys 24 tunnin pitoisuuksille > 1 mg/l oli 92 %, spesifisyys 14 %, positiivinen ennustearvo 66 % ja negatiivinen ennustearvo 50 %. Ennenaikaisuus (< tai = 37 viikkoa) oli herkempi (94 %) ja spesifisempi (61 %) indikaattori korkeille 24 tunnin pitoisuuksille. 71:stä ennenaikaisesta vauvasta 62:lla (87 %) oli korkeat 24 tunnin pitoisuudet.

**Tulos**

Ennustavatko "satunnaiset" gentamysiinipitoisuudet läpimurtopitoisuuksia vastasyntyneillä, jotka saavat kerran vuorokaudessa annosteltua kiinteää annosta?

**Esimerkki 9.5571**

CD40L:n havaittiin vähentävän doksorubisiinin aiheuttamaa apoptoosia non Hodgkinin lymfooman solulinjoissa kaspaasi-3-riippuvaisen mekanismin kautta. Ei tiedetä, onko tämä yleinen mekanismi muissa kasvaintyypeissä.", "Tutkittiin CD40L:n aiheuttamaa resistenssiä sytotoksisten kemoterapeuttisten lääkkeiden aiheuttamaa apoptoosia vastaan non Hodgkinin lymfooman ja rintasyövän solulinjoissa.", "Doksorubisiini, sisplatyyli, etoposidi, vinblastiini ja paklitakseli lisäsivät apoptoosia annosriippuvaisesti rintasyövässä sekä non Hodgkinin lymfooman solulinjoissa. Yhteiskulttuuri CD40L:ää ilmentävien säteilytettyjen L-solujen kanssa vähensi merkittävästi apoptoottisten solujen prosenttiosuutta näillä lääkkeillä hoidetuissa rintasyövän ja non-Hodgkinin lymfooman solulinjoissa. Rintasyövän solulinjoissa nämä 5 lääkettä aiheuttivat epäjohdonmukaisen kaspaasi-3/7-aktiivisuuden lisääntymisen, kun taas muiden kuin Hodgkinin lymfooman solulinjojen solulinjoissa kaikki 5 lääkettä lisäsivät kaspaasi-3/7-aktiivisuutta jopa 28-kertaisesti lähtötasosta. Yhteiskulttuuri CD40L-L-solujen kanssa vähensi (-39 % - -89 %) näiden aineiden aiheuttamaa kaspaasi-3/7-aktivaatiota kaikissa viidessä ei-Hodgkinin lymfoomasolulinjassa, mutta ei missään kahdesta rintasyövän solulinjasta. Yhteiskasvatus CD40L L -solujen kanssa esti myös eksogeenisten keramidien aiheuttaman apoptoosin rintasyövän ja non Hodgkinin lymfooman solulinjoissa kaspaasi-3:n kaltaisten, 8:n kaltaisten ja 9:n kaltaisten riippuvaisten reittien kautta.

**Tulos**

Aiheuttaako cD40L monilääkeresistenssin apoptoosia vastaan rintasyövän ja lymfooman soluissa kaspaasista riippumattomien ja riippuvaisten reittien kautta?

**Esimerkki 9.5572**

Määrittääksemme 5 mCi:n jodi-131:n merkkiaineannoksen tainnuttavan vaikutuksen.", "Analysoimme takautuvasti 145 potilasta, jotka saivat ensimmäisen ablatiivisen hoidon palvelussamme. Potilaat jaettiin hoidon jälkeisessä skannauksessa (101 potilaalla oli kilpirauhasen jäänteitä ja 44:llä keuhkometastaaseja) ja ennen ablaatiota tehdyssä kokovartaloskannauksessa (tehtiin 69 henkilölle) määritetyn tautitilan mukaan. Kaikki potilaat, joilla oli kilpirauhasen jäänteitä, hoidettiin 100 mCi:n ablatiivisella annoksella, ja potilaat, joilla oli etäpesäkkeitä, saivat 200 mCi:tä.", "Diagnoosiskannaukseen osallistuneilla potilailla, joilla oli vain jäänteitä (n= 41) tai etäpesäkkeitä (n= 28), havaittiin, että useimpien potilaiden kohdalla (71 ja 73 %) otto oli selvästi lisääntynyt 7 päivää hoidon jälkeen, kun taas yhdelläkään potilaalla ei havaittu vähentynyttä ottoa (visuaalisesti). Ablaation teho oli samanlainen ryhmissä, joille tehtiin tai ei tehty diagnostinen tähystys: 71 ja 80 % potilailla, joilla ei ollut etäpesäkkeitä (p= 0,28), ja 43 ja 50 % potilailla, joilla oli keuhkojen osallistuminen (p= 0,64).

**Tulos**

Aiheuttaako 5 mCi:n esikäsittelyskannaus tainnutusta, kun ablatiivinen annos annetaan 72 tunnin kuluessa?

**Esimerkki 9.5573**

Tarkoituksena oli tutkia neljän kriteerin hyödyllisyyttä aorttaläppä- ja mitraaliläppäproteesien erottamisessa selinmakuulla olevissa anteroposteriorisissa (AP) rintakehän röntgenkuvissa kriittisesti sairailla potilailla.", "Kaksi arvioijaa tutki itsenäisesti sokkoutetusti leikkauksen jälkeiset rintakehän röntgenkuvat (CXR) kaikilta potilailta, joille oli tehty aortta- tai mitraaliläpän teko 32 kuukauden aikana. He sovelsivat kuhunkin kuvaan neljää kriteeriä. Kullekin kriteerille laskettiin herkkyys ja spesifisyys klapin asentojen oikean erottamisen suhteen sekä kappa-tilasto, joka osoittaa kahden arvioijan välisen sopimuksen.", "Kumpikin arvioija arvioi kaksisataa kaksikymmentäseitsemän CXR-kuvaa. Aorttaläpän ja mitraaliläpän vaihtoja tehtiin 174 kappaletta ja 53 kappaletta. Tarkkailijoiden välinen yksimielisyys oli korkea kaikkien neljän sovelletun kriteerin osalta (kappa-arvot 0,785-0,966). Molemmat arvioijat pystyivät soveltamaan ensimmäistä kriteeriä (kuvitteellinen viiva -menetelmä) alle 50 prosenttiin CXR-kuvauksista, ja kun sitä sovellettiin, se oli spesifinen mutta ei herkkä. Molemmat arvioijat pystyivät soveltamaan kolmea muuta kriteeriä noin 80 prosenttiin kuvista. Kriteeri 2 (orientaatiomenetelmä) oli herkkä mutta ei spesifinen. Kriteerit 3 (venttiilin suuaukkomenetelmä) ja 4 (veren virtaussuunnan havaitsemismenetelmä) olivat molemmat erittäin herkkiä ja spesifisiä, joten ne ovat parhaita menetelmiä.

**Tulos**

Onko mielikuvitusviivamenetelmä luotettava sydänproteesien tunnistamisessa rintakehän AP-röntgenkuvissa?

**Esimerkki 9.5574**

Tässä tutkimuksessa kuvataan kolme vaihtoehtoa synnytyksen jälkeistä hoitoa varten Ruotsissa ja esitetään kustannusanalyysi vaihtoehdoista eri yhdistelminä. Tutkimuksen tavoitteena oli laskea synnytyksen jälkeisen hoitomallin kustannukset uusien vanhempien mieltymysten mukaan.", "Henkilöstökustannukset laskettiin synnytyksen jälkeisen hoidon eri malleille, jotka koostuivat synnytysosastosta, perhesviitistä ja/tai varhaisen kotiutumisen ohjelmasta. Yksi malleista perustui 342 vanhemmalta saatuihin vastauksiin, joissa he ilmoittivat mieltymyksensä synnytyksen jälkeiseen hoitoon toisen synnytyksen yhteydessä.", "Viiden eri synnytyksen jälkeisen hoidon mallin kustannusten vertailu osoitti, että synnytysosastolla hoitoa saavien äitien osuus vaikuttaa ratkaisevasti kokonaiskustannuksiin.", "Kustannusten vertailu osoitti, että synnytysosastolla hoitoa saavien äitien osuus vaikuttaa ratkaisevasti kokonaiskustannuksiin". Henkilöstökustannukset vaihtelivat merkittävästi eri mallien välillä ja vaihtelivat 448 000 ja 778 000 Yhdysvaltain dollarin välillä 1500 äiti-lapsi-paria kohden.", "Cost calculation of various care models and parents' preferences for postnatal care.

**Tulos**

Onko vanhempien mieltymysten tyydyttäminen synnytyksen jälkeisen hoidon eri mallien osalta kustannusten minimointia?

**Esimerkki 9.5575**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan kirurgisen hoidon (infektiokeskuksen poistaminen ja vatsan huuhtelu) vaikutusta eloonjäämiseen ja tulehdusreaktioon elimistön eri osastoissa: paikallisesti (vatsa), systeemisesti (veri) ja kaukana sijaitsevassa elimessä (keuhkot).", "Peritoniitti aiheutettiin hiirille paksusuolen ligoimalla ja punkteeraamalla (CLP). 24 tunnin kuluttua tehtiin ryhmä, jossa infektoitunut umpisuoli resekoitiin ja vatsaontelo huuhdeltiin (RES), ja toinen ryhmä, jossa ei tehty kirurgista resektiota (NoRES). Eloonjäämistä tutkittiin 96 tunnin ajan. Hiiret uhrattiin 24 (sham ja CLP), 48 ja 72 tunnin kuluttua CLP:stä tulehdusparametrien mittaamiseksi.", "Eloonjääminen oli merkitsevästi alhaisempi NoRES:ssä verrattuna sham ja RES:ään (p = 0,006, p = 0,014). Vatsakalvonsisäiset parametrit paranivat RES-ryhmässä verrattuna näennäiseen, mutta tulokset eivät eronneet merkittävästi ryhmien välillä. Interleukiini-6:n (IL-6) pitoisuudet plasmassa pienenivät RES-ryhmässä (p = 0,048). Vastaavasti anti-inflammatorinen IL-10 plasmassa oli lisääntynyt tässä ryhmässä (p = 0,031). Keuhkoissa keratinosyyttien tuottama kemokiini (KC) ja myeloperoksidaasi (MPO) vähenivät, mikä osoittaa granulosyyttien vähentynyttä kertymistä keuhkoihin RES-ryhmässä (p = 0,012 ja p = 0,004, vastaavasti).

**Tulos**

Vaimentaako kirurginen hoito vatsan ja vatsan ulkopuolisen alueen tulehdusta kokeellisessa peritoniitissa?

**Esimerkki 9.5576**

Ei ole tietoa siitä, vaikuttaako suosikkitelevisioluokan valinta ikääntyneiden naisten tarkkaavaisuuteen, muistiin tai kognitioon.", "Poikkileikkaustiedot väestöpohjaisesta yhteisöotoksesta, johon kuului 289 kognitiivisesti ja fyysisesti ehjää ikääntynyttä naista, joille tehtiin kysely television käytöstä. Kognitiivinen kysely sisälsi psykomotorisen nopeuden, toimeenpanevan tarkkaavaisuuden, välittömän ja viivästyneen sanallisen muistin ja yleisen kognition mittauksia.", "Talk show't (P < 0,05) tai saippuaoopperat (P < 0,05) suosikkitelevisioluokkana olivat johdonmukaisesti yhteydessä huonompiin tuloksiin kaikissa kognitiivisissa tuloksissa sekä oikaisemattomissa että oikaisemattomissa analyyseissä. Kliinisesti merkittävä kognitiivinen heikkeneminen kaikilla osa-alueilla liittyi keskusteluohjelmien (OR = 7,3; 95 % CI = 1,9, 28,4) ja saippuaoopperoiden (OR = 13,5; 95 % CI = 3,7, 49,5) katseluun.

**Tulos**

Ovatko television saippuaoopperat ja keskusteluohjelmat yhteydessä vanhempien naisten heikompaan kognitioon?

**Esimerkki 9.5577**

Kun otetaan huomioon kavernoomaa ympäröivän hemosideriinin epileptogeeninen vaikutus, oletetaan, että pelkkä kavernooman resektio ei välttämättä riitä oireisen epilepsian hoitoon potilailla, joilla on kavernoomaepämuodostumia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata hypoteesia, voiko kouristuskohtausten lopputulos kavernomaisen epämuodostuman poiston jälkeen olla yhteydessä ympäröivän hemosideriinilla värjäytyneen aivokudoksen resektion laajuuteen.", "Tähän retrospektiiviseen tutkimukseen otettiin mukaan 31 peräkkäistä potilasta, joilla oli kavernomaisesta epämuodostumasta johtuva lääkehoitoon refraktorinen epilepsia. Kaikilta potilailta kavernoomat resekoitiin, ja kaikille potilaille tehtiin magneettikuvaus (MRI) ennen ja jälkeen leikkauksen. Ryhmittelimme potilaat magneettikuvauslöydösten mukaan (hemosideriini kokonaan poistettu tai ei poistettu/osittain poistettu) ja vertasimme kohtaustuloksia (Engelin tulosluokituspisteytyksellä arvioituna) näiden kahden ryhmän välillä.", "Kolmen vuoden kuluttua kavernoomien resektiosta potilailla, joiden hemosideriinilla värjäytynyt aivokudos oli poistettu kokonaan, oli paremmat mahdollisuudet suotuisaan pitkäaikaiseen kohtaustulokseen verrattuna potilaisiin, joilla oli havaittavissa postoperatiivista hemosideriiniä (p=0,037).

**Tulos**

Onko kouristuskohtausten lopputulos kavernoisten epämuodostumien resektion jälkeen parempi, kun myös ympäröivät hemosideriinipitoiset aivot poistetaan?

**Esimerkki 9.5578**

Ihmisen tulehduksellisiin suolistosairauksiin (esim. Crohnin tauti ja haavainen paksusuolentulehdus) liittyy leukosyyttien kertyminen tulehtuneeseen suolistokudokseen. Viimeaikaiset tutkimukset viittaavat vahvasti siihen, että beeta1-integriinireseptoreilla on merkitystä tulehdukselliseen suolistosairauteen liittyvien kudosvaurioiden ja tautioireiden säätelyssä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kollageenia sitovan alfa2beta1-integriinin (CD49b/CD29) roolia dekstraaninatriumsulfaatin aiheuttamassa koliitissa hiirillä.", "Koliitti aiheutettiin hiirille antamalla suun kautta 2 % dekstraaninatriumsulfaattia juomavedessä. Anti-alfa2-monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) rektaalista antoa verrattiin yhdessä ryhmässä suun kautta annettavaan betametasonihoitoon toisessa ryhmässä ja kontrollivasta-aineen rektaaliseen antoon kolmannessa ryhmässä. Koliitin kliiniset ja histologiset merkit, neutrofiilien tunkeutuminen paksusuolen limakalvoon ja metalloproteinaasien geeniekspressio arvioitiin.", "Anti-alfa2-mAb:n rektaalisen antamisen havaittiin vähentävän merkittävästi painon laskua 13. päivästä.5 % +/- 6,5 %:sta 2,2 %:iin +/- 0,2 %:iin (P = 0,013 verrattuna kontrolli-mabiin) ja limakalvon neutrofiilien infiltraatiota 47,2 +/- 10,0:sta 6,6 +/- 8,0:aan neutrofiiliin laskettua pinta-alaa kohti (P < 0,05 verrattuna kontrolli-mabiin). Metalloproteinaasigeenien ilmentyminen estettiin anti-alfa2-mAb-hoidolla. Anti-alfa2beta1-integriinihoidon jälkeen havaittu koliitilta suojaava vaikutus oli suotuisampi kuin suuren annoksen oraalisen betametasonin jälkeen havaittu vaikutus.

**Tulos**

Sääteleekö integriini alfa2beta1 neutrofiilien rekrytointia ja tulehdusaktiivisuutta hiirten kokeellisessa paksusuolen tulehduksessa?

**Esimerkki 9.5579**

Koalessenssiteoriaan perustuva molekyylievoluutioanalyysi voi tarjota tärkeitä tietoja epidemiologisista prosesseista maailmanlaajuisesti. Tämä lähestymistapa yhdistettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) epidemiologis-historiallista taustaa ja HCV:hen liittyvää hepatosellulaarista karsinoomaa (HCC) eri maissa koskeviin analyyseihin.', 'Analysoitiin 131:n Japanista peräisin olevan genotyypin 1b (HCV-1b) kannan, 38:n Yhdysvalloista peräisin olevan HCV-1a-kannan, 33:n Espanjasta peräisin olevan HCV-1b-kannan, 27:n entisestä Neuvostoliitosta (FSU) peräisin olevan HCV-3a-kannan, 47:n Egyptistä peräisin olevan HCV-4a-kannan, 25:n Etelä-Afrikasta peräisin olevan HCV-5a-kannan ja 24:n Hongkongista peräisin olevan, tässä tutkimuksessa ja aiemmissa tutkimuksissa eristetyn HCV-6a-kannan HCV-geenisekvenssit.', 'Koalesenssianalyysi osoitti, että siirtyminen vakiokokoisesta nopeaan eksponentiaaliseen kasvuun (leviämisaika) tapahtui Japanissa 1920-luvulla (HCV-1b), mutta vasta 1940-luvulla saman genotyypin osalta Espanjassa ja muissa Euroopan maissa. HCV-1a:n leviämisajankohdaksi Yhdysvalloissa arvioitiin 1960-luku, HCV-3a:n FSU:ssa, HCV-5a:n Etelä-Afrikassa ja HCV-6a:n Hongkongissa 1960-luku, 1950-luvun puoliväli ja 1970-luvun loppu. Analysoimalla HCV:n seroprevalenssin ja HCC-kuolleisuuden välistä suhdetta eri maantieteellisillä alueilla määritettiin kolme erilaista lineaarista etenemiskäyrää; jyrkkä nousu osoitti suurinta HCC:n etenemistä Japanissa, lähes vaakasuora viiva osoitti vähäisintä etenemistä Yhdysvalloissa ja Latinalaisen Amerikan yhdysvalloissa, ja Euroopassa havaittiin keskimääräinen kaltevuus.

**Tulos**

Ennustaako maailmanlaajuisen hepatiitti C -virusepidemian molekyylitutkimus hepatosellulaarisen karsinooman kuolleisuuden alueellisia malleja?

**Esimerkki 9.5580**

Bell et al. J Psychopharmacol (2002) 16:5-14] antamat tiedot viittaavat siihen, että 5-HT:n neurotransmission väheneminen altistaa paniikkikohtauksille ja että SSRI-lääkkeiden antipaaninen vaikutus riippuu 5-HT:n saatavuudesta aivoissa.', 'Tavoitteenamme oli arvioida akuutin tryptofaanin puutteen (TD) vaikutusta kolekystokiniini-tetrapeptidin (CCK-4) aiheuttamiin oireisiin paniikkihäiriötä sairastavilla potilailla, jotka olivat vastanneet 10 viikon hoitoon selektiivisellä serotoniinin (5-HT) takaisinoton estäjällä (SSRI), sitalopraamilla.', 'Yhteensä 18 potilasta (6 miestä ja 12 naista, keski-ikä 34,5 vuotta) sai tryptofaanitonta aminohappojuomaa ja kontrollijuomaa, joita kumpaakin seurasi CCK-4-haaste (25 mikrog) viikon välein kaksoissokkoutetussa ristiintaulukointirakenteessa.', 'Tulokset osoittivat, että CCK-4-haasteeseen reagoimisessa ei ollut merkitseviä eroja TD- ja kontrolliolosuhteiden välillä. Paniikkiprosentti CCK-4-haasteen jälkeen oli 27,8 % tyhjennyksen jälkeen ja 33,3 % kontrollijuoman jälkeen (chi2=0,13, p=0,72). TD:llä ei havaittu merkittäviä vaikutuksia paniikin voimakkuuspisteissä, subjektiivisessa ahdistuneisuudessa tai sydän- ja verisuonitauti-indekseissä.

**Tulos**

Muuttaako tryptofaanin puute vastetta CCK-4-haasteeseen paniikkihäiriöpotilailla sitalopraamihoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.5581**

Pyrimme määrittelemään leptiinin verisuonivaikutusten mekanismeja ja korrelaatioita ihmisillä, joilla on sepelvaltimotauti.", "131 potilaalla (ikä 65.7+/-0.7 vuotta keskiarvo+/-SEM) arvioitiin ex vivo verisuonten reaktiivisuutta leptiinille (10(-13)-10(-7) M) sepelvaltimorenkaissa (SV). Leptiini johti SV:n relaksaatioon (maksimaalinen relaksaatio 24,5+/-1,6 %). Erillisissä kokeissa L-NMMA (17.4 + / 3.4 vs. 17.8 + / 3.3 %, P = 0.9) tai endoteelin denudaatio (17.4 + / 4.4 vs. 22.5 + / 3.0 %, P = 0.4) ei vaikuttanut leptiini relaksaatioon. Tutkimme mahdollisuutta, että leptiinin verisuonivaikutukset välittyvät sileän lihaksen hyperpolarisaation kautta. Kun läsnä oli KCl (30 mmol / L) hyperpolarisaation estämiseksi, leptiini vasodilatoiva vaikutus estyi kokonaan (0,08 + / 4,1 %, P < 0,001 vs. kontrolli). Samanlaiset tulokset osoitettiin rintavaltimon sisäisissä renkaissa. Ainoa itsenäinen korrelaatti leptiinivälitteiselle vasodilataatiolle oli plasman TNF-alfa (r = 0,25, P < 0,05). Sen enempää painoindeksi kuin vyötärönympäryskään eivät korreloineet leptiini-välitteisen vasorelaksaation kanssa. Tämä korrelaation puuttuminen kehon kokonaisrasvan/rasvajakauman merkkiaineiden kanssa viittaa siihen, että leptiiniresistenssi ei välttämättä ulotu verisuonistoon.

**Tulos**

Onko leptiini endoteelistä riippumaton verisuonia laajentava tekijä ihmisillä, joilla on sepelvaltimotauti : näyttöä leptiini-resistenssin kudospesifisyydestä?

**Esimerkki 9.5582**

Määrittää, vaikuttaako munasarjojen hyperstimulaatio koeputkihedelmöityksen (IVF) aikana seerumin adiponektiinipitoisuuksiin.", "Tähän tutkimukseen osallistui 52 naista, jotka osallistuivat IVF-ET-sykleihin. Seerumin adiponektiinipitoisuudet määritettiin radioimmunomäärityksellä ja niitä verrattiin keskenään.", 'Seerumin adiponektiinipitoisuudet laskivat peruspäivästä hCG-päivään (p = 0,047), minkä jälkeen ne nousivat päivänä-OR ja uudelleen päivänä-7ET (p < 0,001; p < 0,001). Estradiolipitoisuudet päivänä-hCG korreloivat merkitsevästi ja positiivisesti seerumin adiponektiinipitoisuuksien kanssa päivänä-OR ja päivänä-7ET (r = 0,325, p = 0,019; r = 0,372, p = 0,007). Progesteronipitoisuudet päivänä-OR korreloivat positiivisesti seerumin adiponektiinipitoisuuksien kanssa päivänä-basal (r = 0,278, p = 0,046). Myös päivän-7ET progesteronitasojen ja päivän-OR seerumin adiponektiinitasojen välillä oli positiivinen korrelaatio (r = 0,289, p = 0,038). Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että adiponektiinipitoisuudet päivänä-OR ja päivänä-7ET korreloivat negatiivisesti iän ja painoindeksin kanssa sen jälkeen, kun samanaikaiset sairaudet oli korjattu.

**Tulos**

Nousevatko seerumin adiponektiinitasot ihmisen koriongonadotropiinihoidon jälkeen koeputkihedelmöityksen aikana?

**Esimerkki 9.5583**

Tulehduksellisille keuhkosairauksille, kuten astmalle ja krooniselle obstruktiiviselle keuhkosairaudelle (COPD), on ominaista eosinofiilien ja neutrofiilien esiintyminen. Mekanismeja, jotka välittävät näiden solujen sisäänvirtausta, ei kuitenkaan tunneta riittävästi. Neutrofiilituotteilla, mukaan lukien neutrofiilielastaasi ja antimikrobiset peptidit, kuten neutrofiilien defensiinit ja LL-37, on osoitettu olevan kemotaktista aktiivisuutta sekä synnynnäisen että adaptiivisen immuniteetin soluja kohtaan. LL-37:n kemotaktista aktiivisuutta eosinofiilejä kohtaan ei kuitenkaan ole raportoitu. Tämän vuoksi tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia LL-37:n kemotaktista aktiivisuutta eosinofiilejä kohtaan ja tutkia mekanismeja, jotka liittyvät LL-37:n välittämään neutrofiilien ja eosinofiilien houkutteluun.", "Neutrofiilit ja eosinofiilit saatiin terveiden luovuttajien laskimoverestä. Kemotaksia tutkittiin muunnetulla Boydenin kammiotekniikalla. Formyylipeptidireseptorien (FPR) osuutta tutkittiin antagonistisella peptidillä tBoc-MLP. Mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin (MAPK) ERK1/2:n aktivoitumista tutkittiin Western blotting -menetelmällä käyttäen fosforyloitua ERK1/2:ta vastaan suunnattuja vasta-aineita.", "Tuloksemme osoittavat, että LL-37 kemoattraktioi sekä eosinofiilejä että neutrofiilejä. FPR-antagonistinen peptidi tBoc-MLP esti LL-37:n aiheuttaman kemotaksiksen. FPR-agonisti fMLP aktivoi ERK1/2:n neutrofiileissä, mutta LL-37 ei, mikä osoittaa, että fMLP ja LL-37 välittävät erilaisia signaaleja FPR:n kautta.

**Tulos**

Onko ihmisen katelisidiini LL-37 eosinofiilien ja neutrofiilien kemoattraktantti, joka toimii formyylipeptidireseptorien kautta?

**Esimerkki 9.5584**

Tutkimme, ovatko ikään liittyvän makuladegeneraation riskitekijät yhteydessä korkean herkkyyden C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP) ja homokysteiiniin (HCY), jotka ovat sydän- ja verisuonitautien systeemisiä biomarkkereita.", "Arvioimme kahdessa yhdysvaltalaisessa keskuksessa tutkittavat henkilöt, joilla oli erilaisia ikään liittyviä makulapatioita tai ei makulopatiaa. Riskitekijät ja biomarkkerit arvioitiin kyselylomakkeella, suorilla mittauksilla tai verinäytteiden analyyseillä.", "Korkeammat seerumin antioksidanttien C-vitamiinin ja luteiinin/zeaksantiinin pitoisuudet sekä suurempi kalan saanti liittyivät alhaisempiin seerumin CRP-pitoisuuksiin, kun taas seerumin E-vitamiinin pitoisuudet, tupakointi ja kohonnut painoindeksi liittyivät kohonneeseen CRP:hen. Seerumin E-vitamiini, seerumin alfa-karoteeni sekä antioksidanttien ja B6-vitamiinin saanti ravinnosta olivat yhteydessä alhaisempiin plasman HCY-pitoisuuksiin, kun taas verenpainetauti oli yhteydessä kohonneeseen HCY-pitoisuuteen.

**Tulos**

Ovatko c-reaktiivinen proteiini ja homokysteiini yhteydessä ikääntymiseen liittyvän makuladegeneraation ravitsemuksellisiin ja käyttäytymiseen liittyviin riskitekijöihin?

**Esimerkki 9.5585**

Nykyinen paradigma viittaa siihen, että stroomasolujen ilmentämä matriksin metalloproteinaasi 9 (MMP-9) on terapeuttinen kohde ihmisen paksusuolen ja peräsuolen kasvaimissa, joka oletettavasti säätelee metastaattisen taudin etenemistä. Kääntäen, vaikka syöpäsolut näissä kasvaimissa saattavat indusoida stroomasoluja tuottamaan MMP-9:ää ja olla MMP-9:n aktiivisuuden kohteita, ne eivät ole metastaasin taustalla olevan MMP-9:n lähde.", "MMP-9:n ilmentymistä potilailta ja ihmisen paksusuolisyövän solulinjoilta saaduissa vastaavissa paksusuolen kasvaimissa ja normaalissa viereisessä limakalvossa tutkittiin reaaliaikaisella käänteisellä transkriptio- PCR:llä, laserkaappausmikrodissektiolla, immuuni-elektroniamikroskopialla ja immunoblot-analyysillä. Paksusuolen syöpäsolujen MMP-9:n roolia metastaasin taustalla olevissa prosesseissa tutkittiin in vitro tutkimalla solunulkoisen matriksin komponenttien hajoamista gelatiinisymografialla ja liikkuvien organellien muodostumista solujen leviämisanalyysillä sekä in vivo määrittelemällä hiiren keuhkojen hematogeeninen kasvainsolujen kylväytyminen.", "Primaariset paksusuolen ja peräsuolen kasvaimet ekspressoivat MMP-9:ää liikaa verrattuna vastaavaan normaaliin viereiseen limakalvoon. Nykyisestä paradigmasta poiketen MMP-9:ää ilmentävät yhtä paljon syöpä- ja stroomasolut ihmisen paksusuolen kasvaimissa. Syöpäsolujen MMP-9 säätelee metastaattista käyttäytymistä in vitro, mukaan lukien solunulkoisen matriksin komponenttien hajoaminen ja liikkuvien organellien muodostuminen. Lisäksi tämä MMP-9 säätelee kriittisesti ihmisen paksusuolen syöpäsolujen hematogeenista levittäytymistä hiiren keuhkoihin in vivo.

**Tulos**

Onko kasvaimen epiteelisolujen matriksin metalloproteinaasi 9 tavoite antimetastaattiselle hoidolle paksusuolen syövässä?

**Esimerkki 9.5586**

6 minuutin kävelytestillä (6MWT) on ennustearvoa erilaisissa keuhkosairauksissa, mukaan lukien idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF). Määritimme 6MWT-testin aikana kävellyn matkan ja happisaturaation yksilöllisen ennustetarkkuuden IPF-potilailla. Määritimme uuden yhdistelmäindeksin, etäisyys- ja happikyllästeisyys-tuotteen (DSP, distance-saturation product), joka on kävellyn matkan ja alhaisimman happikyllästeisyyden tulo 6 minuutin kävelytestin aikana. Vertasimme DSP:n suorituskykyä yksittäisiin 6MWT-parametreihin kuolleisuuden ennustamisessa.", "Arvioimme keuhkojen toimintakokeita, 6 minuutin kävelyparametreja ja DSP:tä eloonjääneiden ja ei-eloonjääneiden välillä. Kunkin mittarin kyky erotella tuloksia määritettiin vastaanottimen operaattorikäyrillä.", "Mukaan otettiin 81 potilasta (48 eloonjäänyttä, 33 ei-eloonjäänyttä). Keuhkojen toimintakokeet olivat samankaltaisia, eivätkä ne korreloineet eloonjäämisen kanssa. Desaturaatio oli suurempi (89,4 % verrattuna 83,7 %:iin, P<0,001) ja kävelymatka pienempi (406,9 verrattuna 181,3 metriin, P=0,005) muilla kuin eloonjääneillä. DSP oli merkittävästi alhaisempi muilla kuin eloonjääneillä (364,8 vs. 153,5 m %, P < 0,001) ja ennusti kuolleisuutta tarkemmin kuin kumpikaan yksittäinen 6MWT-komponentti (P = 0,035 vs. desaturaatio, P = 0,040 vs. matka). DSP < 200 m% liittyi seitsenkertaisesti suurempaan 12 kuukauden kuolleisuuden riskiin ja 18,0% lyhyempään mediaanielinaikaan verrattuna DSP > 200 m% (P < 0,001).

**Tulos**

Ennustaako etäisyys-saturaatiokerroin kuolleisuutta idiopaattisessa keuhkofibroosissa?

**Esimerkki 9.5587**

Useissa tutkimuksissa on raportoitu, että ventrikuloperitoneaalisen suntin asettaminen normaalipaineisen hydrokefaluksen hoitoon parantaa kävelyä ja harvemmin myös kognitiota. Pyrimme tunnistamaan demografiset tekijät, jotka liittyvät kognition paranemiseen suntin asettamisen jälkeen, jotta kognitiivisen paranemisen ennustetta voitaisiin arvioida paremmin hoidon myötä.", "Raportoimme kognitiivisista testeistä ennen ventrikuloperitoneaalisen suntin asettamista ja sen jälkeen 36:lla normaalipainehydrokefaluspotilaalla, joilla oli aiemmin parantunut mikä tahansa kliininen oire - kävely, virtsankarkailu, kognitio - jatkuvan aivo-selkäydinnesteen tyhjennyksen diagnoosikokeilun jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttavatko demografiset tekijät kognitiiviseen toipumiseen normaalipaineisen hydrokefaluksen shuntin jälkeen?

**Esimerkki 9.5588**

Dihydrofolaattireduktaasi (DHFR) ja tymidylaattisyntaasi (TS) ovat ratkaisevan tärkeitä entsyymejä DNA-synteesissä. Alveolaatissa molemmat entsyymit ilmentyvät yhtenä bifunktionaalisena entsyyminä.", "Tämän välttämättömän entsyymin toiminnan häviäminen knock out -alleelien onnistuneen allelilajittelun jälkeen tuottaa auxotrofisen markkerin säilykeeläimissä. Tässä esitetään Tetrahymena thermophilan DHFR-TS:n kloonaus, karakterisointi ja toiminnallinen analyysi. Esitetyn työn ensimmäinen näkökohta liittyy DHFR-TS-entsyymin toiminnan tuhoutumiseen alveolaatissa, mikä aiheuttaa tymidiinin auxotrofian. Toinen näkökohta on vierasta geeniä koodaavan ekspressiokasetin koputtaminen ja sitä seuraava kohdeproteiinin ekspressio.

**Tulos**

Onko Tetrahymena thermophilan bifunktionaalinen dihydrofolaattireduktaasin tymidylaattisyntaasi väline molekyyli- ja biotekniikan sovelluksiin?

**Esimerkki 9.5589**

Lisämunuaisen kohonneet androgeenitasot ovat yleisiä polykystisessä munasarjojen oireyhtymässä (PCOS), mutta taustalla oleva patogeneettinen mekanismi tunnetaan huonosti. Harvinaisessa kortisonireduktaasin puutostapauksessa 11beta-hydroksisteroididehydrogenaasin (11beta-HSD1) heikentynyt aktiivisen kortisolin regenerointi inertistä kortisonista johtaa ACTH-erityksen kompensatoriseen aktivoitumiseen ja lisämunuaisen hyperandrogenismiin. 11beta-HSD1:n puutos saattaa suojata lihavuudelta ja sen metabolisilta seurauksilta, koska kortisolin regeneroituminen rasvakudoksessa on heikentynyt.", "Tavoitteenamme oli tutkia HSD11B1:n toiminnallista polymorfismia (T-->G kolmannessa intronissa rs12086634, joka liittyy pienempään 11beta-HSD1:n aktiivisuuteen) PCOS:ssä, jossa on ja ei ole lihavuutta.", "Teimme tapaus-verrokkitutkimuksen laihoilla ja lihavilla PCOS:n potilailla ja kontrolleilla akateemisessa yliopistosairaalassa.', 'Osallistujiin kuului 102 kaukasialaista PCOS-potilasta ja 98 iältään, painoltaan ja rodultaan vertailukelpoista kontrollihenkilöä.', 'Arvioimme genotyyppijakaumaa ja genotyyppien vaikutusta kliinisiin, hormonaalisiin ja metabolisiin parametreihin.', 'G-alleeli liittyi merkitsevästi PCOS-statukseen (P = 0,041), ja tämä yhteys liittyi pääasiassa laihoihin (P = 0,025), ei niinkään lihaviin (P = 0,424) PCOS-potilaisiin (P = 0,424). G-alleeli liittyi alhaisempaan 0800-0830 h plasman kortisolipitoisuuteen (P < 0,001) ja korkeampaan kortisolivasteeseen ACTH(1-24):lle (P < 0,001) kaikilla naisilla, joilla oli PCOS, sekä korkeampiin dehydroepiandrosteronisulfaattipitoisuuksiin (P < 0.001), suurempi dehydroepiandrosteronisulfaatin suppressio deksametasonilla (P < 0,001) ja alhaisemmat paastonajan plasman matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolitasot (P = 0,002) laihoilla PCOS-naisilla.

**Tulos**

Ennustaako 11beta-hydroksisteroididehydrogenaasi tyyppi 1:n geneettinen vaihtelu lisämunuaisen hyperandrogenismia laihoilla naisilla, joilla on polykystinen munasarjojen oireyhtymä?

**Esimerkki 9.5590**

Tutkimme systeemisen typpioksidin lisäyksen välitöntä vaikutusta virtsarakon ulostulovastukseen terveillä miehillä.", "Tutkimukseen osallistui yksitoista tervettä vapaaehtoista miestä, joiden keski-ikä oli 25,5 vuotta. Heidät valmisteltiin tavanomaiseen urodynaamiseen tutkimukseen, ja heiltä saatiin lähtötilanteen paine-virtaustutkimus. Tämän jälkeen koehenkilöille annettiin 20 mg isosorbididinitraattia sublinguaalisesti, ja virtsarakon täyttämisen jälkeen tehtiin toinen paine-virtaustutkimus 20 minuutin kuluttua. Painevirtaustutkimuksia verrattiin sen jälkeen keskimääräisen virtausnopeuden, keskimääräisen detrusoripaineen ulostamisen aikana ja detrusoripaineen maksimivirtausnopeudella.", "Yksi koehenkilöistä ei pystynyt tyhjentämään, ja hänet jouduttiin sulkemaan pois tutkimuksesta. Jäljelle jääneillä 10 miehellä keskimääräinen keskimääräinen virtausnopeus nousi 16,7 ml/s:sta ennen NO-luovuttajan ottamista 20,2 ml/s:iin NO-luovuttajan ottamisen jälkeen (P=0,013). Samanaikaisesti detrusorin keskimääräinen detrusoripaine ulostamisen aikana laski keskimäärin 57 cm H2O:sta 52 cm H2O:iin (P=0,004) ja detrusorin keskimääräinen detrusoripaine suurimmalla virtausnopeudella laski 60 cm H2O:sta 52 cm H2O:iin (P=0,013).

**Tulos**

Johtaako systeeminen typpioksidin lisääminen virtsarakon ulostulovastuksen nopeaan vähenemiseen terveillä miehillä?

**Esimerkki 9.5591**

Suoritamme parhaillaan kliinisiä rokotetutkimuksia HER2/neu-peptidillä E75 rintasyöpäpotilailla. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa E75-spesifisten CD8(+) T-solujen klonaalinen laajeneminen ja tunnistaa intra- ja interantigeeninen epitooppien leviäminen.", "Analysoitiin 44 rokotetun potilaan perifeerisen veren leukosyyttinäytteet (24 solmukepositiivista [NP] ja 20 solmuke-negatiivista [NN]) ennen rokotusta ja sen jälkeen. HLA-A2:Ig-dimeerimolekyylit ladattiin HER2-peptideillä, E75 tai GP2, ja niitä käytettiin anti-TcR- ja CD8-vasta-aineiden kanssa perifeerisen veren leukosyyttien värjäämiseen välittömästi ex vivo ja analysoitiin virtaussytometrialla. Kahdeksalta satunnaisesti valitulta potilaalta dimeerit ladattiin folaattia sitovalla proteiinipeptidillä E41 interantigeenisen epitoopin leviämisen arvioimiseksi.", "Kaikilla potilailla, joilla oli NP, ja 95 prosentilla potilaista, joilla oli NN, havaittiin E75-spesifistä kloonilaajentumista. Potilailla, joilla oli NN, ilmeni voimakkaampi laajeneminen. Kaikilla NP-potilailla ja 85 prosentilla NN-potilaista oli todisteita antigeenin sisäisestä epitoopista, joka levisi GP2:een. NN-potilailla ilmeni kuitenkin vain kohtalaista laajenemista tähän subdominoivaan epitooppiin, joka ei sisältynyt immunisoivaan sekoitukseen. HER2/neu-ekspression aste ja taudin vaihe vaikuttivat kykyyn laajentaa klonaalisesti E75- ja GP2-spesifisiä CD8(+) T-soluja. Todisteita interantigeenisen epitoopin leviämisestä E41:een osoitettiin 63 prosentilla testatuista potilaista.

**Tulos**

Aiheuttaako rokottaminen HER2/neu-peptidillä intra- ja inter-antigeenistä epitooppien leviämistä potilailla, joilla on varhaisessa vaiheessa oleva rintasyöpä?

**Esimerkki 9.5592**

DNA:n transkriptiota säädellään osittain ydinkudoksen histonien asetylaatiolla, jota säätelevät kaksi entsyymiryhmää: histonideasetylaasit (HDAC) ja histoniasetyylitransferaasit (HAT). Ei tiedetä, onko HDAC/HAT-järjestelmän epätasapainolla merkitystä verenvuodossa/elvytyksessä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, johtaako verenvuoto sydämen histonien deasetylaatioon ja voidaanko tämä korjata erilaisilla elvytysstrategioilla tai spesifisillä HDAC:n estäjillä.', "Ensimmäisessä kokeessa rotille (n = 6 per ryhmä) tehtiin tilavuusohjattu verenvuoto ja ne elvytettiin raseemisella laktatoidulla Ringerin liuoksella, L-lyktatoidulla Ringerin liuoksella, 7,5-prosenttisella hypertonisella suolaliuoksella, ketonisella Ringerin liuoksella ja pyruvaatti-Ringerin liuoksella. Kontrolliryhmät sisälsivät verenvuodon puuttumisen (sham) ja verenvuodon ilman elvytystä. Toisessa kokeessa (n = 5 per ryhmä) kolme HDAC:n estäjää (valproiinihappo, trikostatiini A ja suberoylanilidihydroksamiinihappo) lisättiin suolaliuoksen elvytykseen. Sydänkudos kerättiin elvytyksen lopussa. Eristettyjä subcellulaarisia proteiinifraktioita käytettiin Western blotting -menetelmässä proteiinien kokonaisasetylaation ja histoniasetylaation mallien analysoimiseksi spesifisesti. HDAC- ja HAT-aktiivisuus mitattiin kudosuutteista.", "Verenvuoto johti osittaiseen histonien deasetylaatioon. Elvytys johti proteiinien hyperasetylaatioon vain ydinfraktioissa. Histonien yksityiskohtainen analyysi (10 asetylaatiokohdan osalta) osoitti, että ketoni-Ringerin liuos hyperasetyloi histonit H2B, H3 ja H4. Suberoylanilidihydroksamiinihapon lisääminen hyperasetyloi histonit tehokkaammin kuin muut elvytysstrategiat, oletettavasti HDAC-aktiivisuuden suoran estämisen kautta.

**Tulos**

Ovatko sydämen histonit histonideasetylaasiaktiivisuuden substraatteja hemorragisessa sokissa ja elvytyksessä?

**Esimerkki 9.5593**

Kasvit saavuttavat huomattavaa plastisuutta versojärjestelmän arkkitehtuurissa säätelemällä kunkin lehden akseliin sijoitettujen sekundaaristen versomersistemien toimintaa. Aksillaaristen meristemien aktiivisuutta ja siten versojen haarautumista säätelee kasvin läpi kulkeva vuorovaikutteisten hormonaalisten signaalien verkosto. Näistä auksiini, joka liikkuu kasvissa alaspäin päävarressa, estää epäsuorasti kainalonuppujen kasvua, ja toistaiseksi määrittelemätön hormoni, jonka synteesiin Arabidopsiksessa tarvitaan MAX1-, MAX3- ja MAX4-hormoneja, liikkuu kasvissa ylöspäin ja estää myös verson haarautumista. Koska max4-mutanttien kainalosilmut ovat vastustuskykyisiä apikaalisesti syötettävän auxiinin estäville vaikutuksille, auxiinin ja MAX-riippuvaisen hormonin on oltava vuorovaikutuksessa estääkseen haarautumisen.", "Tässä osoitamme, että max-mutanttien silmujen vastustuskyky apikaalisesti syötettävälle auxiinille on suurelta osin riippumaton tunnetusta AXR1-välitteisestä auxiinisignaalin välitysreitistä. Sen sijaan se johtuu lisääntyneestä auxiinin kuljetuskapasiteetista maxin primäärisissä varsissa, joissa esiintyy lisääntynyttä PIN-uxin efflux -fasilitaattoreiden ilmentymistä. Max-fenotyyppi on riippuvainen PIN1:n aktiivisuudesta, mutta se on riippumaton flavonoideista, jotka ovat tunnettuja PIN-riippuvaisen auxiinin kuljetuksen säätelijöitä.

**Tulos**

Ohjaako Arabidopsiksen MAX-reitti versojen haarautumista säätelemällä auxiinin kuljetusta?

**Esimerkki 9.5594**

Vertailla suolistopäällysteisen puskuroidun haimaentsyymin (EC-puskuroitu PE), joka sisältää 1,5 mEq bikarbonaattia kapselia kohti, tehokkuutta tavanomaiseen suolistopäällysteiseen entsyymikapseliin (EC-PE) kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli keskivaikean tai vaikean imeytymishäiriön merkkejä tai oireita.", "Kaksoissokkotutkimuksessa koehenkilöt jaettiin satunnaisesti kahteen peräkkäiseen, kahden viikon pituiseen jaksoon, joissa käytettiin EC-puskuroitua PE-valmistetta ja tavanomaista EC-PE-valmistetta. Kummankin vaiheen 72 tunnin ulostekeräykset analysoitiin energia-, rasva- ja typpipitoisuuden osalta ja ilmaistiin prosentteina arvioidusta saannista.", "Tutkimukseen osallistui 21 potilasta, joilla oli kystinen fibroosi ja haiman vajaatoiminta (14 naista, keski-ikä 20,6 +/- 11,5 vuotta, vaihteluväli 8,8-41,9). Energian (19,4 % vs. 19,0 %), rasvan (20,7 % vs. 20,2 %) tai typen (10,4 % vs. 10,7 %) imeytymishäiriöprosentissa ei ollut merkittävää eroa EC-puskuroidun PE-tuotteen ja tavanomaisen EC-PE-tuotteen välillä. EC-puskuroitua PE-tuotetta käyttäneet potilaat saivat kuitenkin vähemmän entsyymiä in vitro mitatun todellisen entsyymiaktiivisuuden perusteella (3 468 +/- 1 434 U lipaasia/g rasvaa vs. 3 978 +/- 1 474 U lipaasia/g rasvaa, P < 0,02).

**Tulos**

Onko enteropäällysteinen haimaentsyymi, jossa on bikarbonaattia, yhtä hyvä kuin tavallinen enteropäällysteinen entsyymi kystisen fibroosin imeytymishäiriön hoidossa?

**Esimerkki 9.5595**

On tutkittu ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID-lääkkeet) kemopreventiivistä vaikutusta mahasyövän hoitoon sekä syklo-oksigenaasi 2:n ilmentymisen ja mahasyövän kliinispatologisten piirteiden välistä yhteyttä. Vielä ei kuitenkaan ole selvää, voisivatko matala-annoksisen aspiriinin sydäntä suojaavat ominaisuudet vaikuttaa mahasyövän biologiseen käyttäytymiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia pienannosaspiriinin käytön ja mahasyövän kliinispatologisten piirteiden välistä yhteyttä ihmisillä.", "Tapaus-verrokkitutkimus tehtiin takautuvasti vertailemalla kliinispatologisia parametreja kahden mahasyövän ryhmän välillä, 47 (30,5 %) pienannosaspiriinin käyttäjää ja 107 (69.5 %), jotka eivät käyttäneet aspiriinia ja joille tehtiin mahasyövän leikkaus.", "Aspiriinia käyttävän ryhmän mahasyövillä oli suotuisia kliinispatologisia piirteitä, kuten varhaisempi kasvaimen vaihe (kokonaisvaihe, T- ja N-vaihe: p < 0,001, < 0,001 ja 0,002), pienempi koko (p = 0,03) ja pikemminkin suolistotyyppi kuin diffuusi tyyppi (p = 0,004). Nämä erot olivat kuitenkin merkitseviä vain ei-sydänsyöpäpotilailla, kun taas sydänsyöpäpotilailla ei ollut merkittävää yhteyttä pienen annoksen aspiriinin käyttöön (kokonaisvaihe, T-vaihe, N-vaihe, kasvaimen koko ja histologinen tyyppi: p < 0,001, < 0,001, 0,003, 0,035 ja 0,004 vastaavasti Cochran-Mantel-Haenszel-tilastojen mukaan).

**Tulos**

Vaikuttaako pieni annos aspiriinia mahasyövän kliinispatologisiin ominaisuuksiin?

**Esimerkki 9.5596**

Päihteiden käytön uusiutuminen vieroitushoidossa olevilla heroiiniriippuvaisilla ja uudelleen aloittaminen koe-eläimillä havaitaan, kun ne altistuvat huumeisiin liittyville ärsykkeille tai vihjeille, huumeelle itselleen ja stressaaville tapahtumille. On osoitettu, että jalkatärähdyksen aiheuttama stressi lisää opiaattien palkitsevia vaikutuksia, viivästyttää häviämistä ja saa aikaan huumeiden etsimisen uudelleen käynnistymisen. Sosiaalisen stressin vaikutuksia opiaattihakuisuuden palautumiseen sukupuuttoon kuolemisen jälkeen ei kuitenkaan ole tutkittu.", "Fyysisten (rajoittaminen ja hännän puristus) ja sosiaalisten (sosiaalinen tappio) stressitekijöiden merkitystä morfiinin aiheuttaman ehdollistetun paikkapreferenssin (CPP) palautumiseen arvioitiin.", "Aikuiset urospuoliset OF1-hiiret ehdollistettiin 10, 20 tai 40 mg / kg morfiinia tai suolaliuosta. Ainoastaan morfiinilla ehdollistetut eläimet saivat CPP:n. Kaikille hiirille tehtiin sammutusistuntoja, kunnes CPP oli sammunut. Tämän jälkeen arvioitiin fyysisen tai sosiaalisen stressin vaikutuksia CPP:n palautumiseen. Morfiini- ja suolaliuoksella ehdollistetut eläimet altistettiin vastaavalle stressitekijälle tai kontrollistressitilanteelle välittömästi tai 15 minuuttia ennen palautumiskokeita. Kokeessa 1 eläimiä rajoitettiin 15 minuutin ajan. Kokeessa 2 eläimet altistettiin hännän puristamiselle tai asetettiin häkkiin ilman mitään manipulaatiota 15 minuutiksi. Kokeessa 3 eläimet suorittivat agonistisen kohtaamisen eristetyn tai anosmisen hiiren kanssa tai ne sijoitettiin häkkiin ilman sosiaalista kontaktia tai manipulointia.", "Restraint, tail pinch, and social defeat in an agonistic encounter with an isolated mouse produce the reinstatement of CPP in morphine-conditioned animals.

**Tulos**

Onko sosiaalinen stressi yhtä tehokas kuin fyysinen stressi morfiinin aiheuttaman paikan mieltymyksen palauttamisessa hiirille?

**Esimerkki 9.5597**

Viimeaikaiset psykofarmakologiset tutkimukset tukevat käsitystä siitä, että on olemassa osittain erillisiä hermosolujärjestelmiä, jotka on tarkoitettu tiettyjen tunteiden käsittelyyn. Esimerkiksi bentsodiatsepiinin, diatsepaamin, akuutin annoksen jälkeinen GABA-erginen tehostuminen aiheuttaa erityisiä häiriöitä vihan ja pelon tunnistamisessa. On kuitenkin epäselvää, ovatko nämä häiriöt bentsodiatsepiinien ja muiden bentsodiatsepiinien kaltaisia neurokognitiivisia häiriöitä aiheuttavien lääkkeiden, kuten antikolinergisen skopolamiinin, yleinen ominaisuus.', 'Tutkimme skopolamiinin ja bentsodiatsepiinin, loratsepaamin, vaikutuksia tunteiden tunnistamisen tarkkuuteen.', 'Kaksoissokkoutetussa riippumattomassa ryhmäsuunnitelmassa verrattiin 48 terveen vapaaehtoisen kanssa skopolamiinin ja loratsepaamin vaikutuksia inaktiiviseen lumelääkkeeseen yleisesti käytetyssä tunteiden tunnistamistehtävässä. Kontrollimittauksiin kuuluivat episodinen muistitehtävä ja subjektiiviset mielialaarviot.", "Vihan ja inhon tunnistustarkkuus heikkeni skopolamiinin jälkeen. Sitä vastoin loratsepaami ei heikentänyt tunteiden tunnistamista, vaikka se aiheutti samanlaista sedaatiota ja anterogradia-amnesiaa kuin skopolamiini.

**Tulos**

Aiheuttaako skopolamiini häiriöitä ihmisen vihan ja inhon kasvonilmeiden tunnistamisessa?

**Esimerkki 9.5598**

Seerumin lipidipitoisuuksien ja paksusuolen polyyppien muodostumisen välisen todellisen yhteyden selvittäminen.", "Teimme laajan retrospektiivisen tutkimuksen analysoidaksemme korrelaatiota paksusuolen adenooman tai karsinooman esiintyvyyden ja seerumin kokonaiskolesterolin (TC) ja triglyseridien (TG) paastotason välillä potilailla, joille tehtiin täydellinen paksusuolen tähystys paksusuolen syövän seulontaan.', 'Molemmat pitoisuudet olivat merkitsevästi koholla potilailla, joilla oli adenooma, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut mitään kasvainvauriota (TC 207,6+/-29,5 vs. 199,5+/-34,3, n=4883, P<0,001; TG 135,0+/-82,2 vs. 108,7+/-71,5, n=4874, P<0,001). Ero oli merkitsevä potilailla, joilla oli tubulaarinen adenooma, mutta ei potilailla, joilla oli villoottinen tai serrated adenooma. Moninkertainen logistinen regressioanalyysi, johon sisältyi ikä ja sukupuoli, osoitti, että TG oli riippumaton korrelaatiotekijä miespotilailla (P<0,01), mutta ei naispotilailla. Invasiivista karsinoomaa sairastavien potilaiden TG-tasossa ei ollut merkittävää nousua verrattuna adenoomapotilaiden tasoon. Nämä havainnot viittaavat siihen, että hypertriglyseridemia on riippumaton riskitekijä paksusuolen adenoomalle miehillä.

**Tulos**

Korreloiko hypertriglyseridemia positiivisesti paksusuolen tubulaarisen adenooman kehittymiseen japanilaisilla miehillä?

**Esimerkki 9.5599**

Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa leptiinipitoisuudet ovat koholla ja BMD pienentynyt, mutta toistaiseksi tietoja leptiinin ja BMD:n välisistä korrelaatioista dialysoiduilla potilailla on kuitenkin niukasti. On esitetty, että leptiini on BMD:n ennustaja postmenopausaalisilla naisilla. Tutkimme leptinemian, BMD:n ja luun aineenvaihdunnan välisiä yhteyksiä HD- ja CAPD-potilailla. Arvioimme myös, onko leptiini merkittävä ja riippumaton BMD:n ennustaja dialysoitavilla potilailla.", "BMD mitattiin kaksoisenergiaröntgenabsorptiometrialla (DEXA) lannerangasta ja reisiluun kaulasta 25 HD- ja 23 CAPD-potilaalta. Luun vaihtuvuuden merkkiaineita ja leptiiniä tutkittiin kaupallisesti saatavilla olevilla sarjoilla.", "Reisiluun kaulan BMD oli merkitsevästi korkeampi CAPD-potilailla, mutta lannerangan BMD:ssä ei ollut merkittäviä eroja. Reisiluun kaulan BMD:n ja hemodialyysihoidon keston välillä oli negatiivinen korrelaatio (r= -0,45, p < 0,05). CAPD-potilailla BMD lannerangassa korreloi negatiivisesti D3-vitamiinin (r= -0,54, p < 0,05), osteokalsiinin (r= 0,54, p < 0,05) ja positiivisesti BMI:n (r= 0,63, p < 0,01) kanssa. Reisiluun kaulan BMD korreloi positiivisesti BMI:n kanssa (r= 0,59, p < 0,01) ja negatiivisesti osteokalsiinin (r= -0,63, p < 0,05) ja CAPD-ajan kanssa (r= -0,52, p < 0,05). Leptiini korreloi ainoastaan kolesterolin (r= 0,25, p < 0,05), TSH:n (r= 0,35, p < 0,01), ss(2)-mikroglobuliinin (r= 0,32, p < 0,001) ja reisiluun kaulan BMD:n (r= -0,23, p < 0,05)kanssa kaikilla dialysoiduilla (HD- ja CAPD-) potilailla.

**Tulos**

Ovatko luun mineraalitiheys ja luun aineenvaihdunta yhteydessä leptiiniin hemodialysoiduilla ja peritoneaalidialysoiduilla uremisilla potilailla?

**Esimerkki 9.5600**

Suolaherkän verenpainetaudin erääseen muotoon liittyvän alfa-adduktiinigeenin (ADD1) 460Trp-alleeli on yhdistetty kohde-elinvaurioihin.', 'Koska kaulavaltimon intima-media-paksuus (IMT) riippuu suurelta osin tuntemattomista geneettisistä tekijöistä sen lisäksi, että se on yhteydessä tavanomaisiin riskitekijöihin, testasimme ADD1:n 460Trp-alleelin yhteyttä IMT:hen hyvin karakterisoidussa otoksessa, joka koostui nuorista terveistä normotensiivisistä koehenkilöistä, arvioidaksemme ADD1:n polymorfismin roolia ilman, että iällä tai jo ennestään koholla olevalla verenpaineella olisi päällekkäisiä vaikutuksia.', 'Antropometriset mittaukset, verenpaine (BP) ja kaulavaltimon seinämän IMT (korkean resoluution sonografia ja digitalisoitu morfometria) saatiin 420 terveeltä normotensiiviseltä kaukasialaiselta yliopisto-opiskelijalta. ADD1:n genotyypit havaittiin automatisoidulla genomipolymeraasiketjureaktiolla (PCR).", "ADD1-genotyypit jakautuivat tasaisesti sukupuolten kesken. IMT oli merkitsevästi suurempi ADD1:n 460Trp-alleelin kantajilla, kun taas merkitsevä sukupuoli x ADD1 -vuorovaikutus (P = 0,02) osoitti, että IMT oli suurentunut vain 460Trp-alleelia kantavilla miehillä (P < 0,001). Naisilla ei havaittu merkittävää yhteyttä.

**Tulos**

Lisääkö alfa-adduktiinin 460Trp-alleeli nuorten aikuisten miesten kaulavaltimon intima-median paksuutta?

**Esimerkki 9.5601**

Osoitimme aiemmin, että munuaisvaltimon fibromuskulaarinen dysplasia (FMD) voi olla perinnöllistä. Tapausselostuksissa on yhdistetty alfa1-antitrypsiinin puutos ja FMD. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata alfa1-antitrypsiinigeenin (AAT) merkitystä suuressa potilaskohortissa, jolla on munuaisten FMD.", "Tapaustutkimuksessa verrattiin 161 peräkkäisen potilaan, joilla oli angiografisesti todettu munuaisten FMD, genotyyppien frekvenssejä kolmessa kontrolliryhmässä (353 verenpainetautipotilasta, 288 normotensiivistä potilasta, 444 normotensiivistä naista) havaittuihin frekvensseihin. Kaulavaltimoiden ja säteittäisvaltimoiden korkean resoluution kaikukuvaus tehtiin 77 FMD-potilaan osajoukolle. Tutkittiin kolme AAT-geenin toiminnallista polymorfismia (PiM1, PiZ, PiS).", "FMD-populaation kliiniset (ikä 44,3 +/- 13,8 vuotta, 85,1 % naisia) ja radiologiset (77,1 % multifokaalisia leesioita) ominaisuudet olivat yhdenmukaiset aiemmin julkaistujen kanssa. AAT-genotyyppien frekvensseissä ei havaittu eroja FMD-henkilöillä verrattuna 1085 kontrollihenkilöön. AAT-genotyyppien ja FMD-potilaiden kliinisten ja angiografisten ominaisuuksien välillä ei havaittu korrelaatiota. Kaikukuvaustulokset vahvistivat aiemmin julkaisemamme tulokset FMD-potilailla, joilla oli spesifinen kuvio ja keskimääräinen valtimoiden fenotyyppinen pistemäärä yli 3. Valtimoiden pistemäärässä ei kuitenkaan havaittu eroa eri genotyyppien välillä.

**Tulos**

Ovatko alfa1-antitrypsiinigeenin polymorfismit yhteydessä munuaisten valtimoiden fibromuskulaariseen dysplasiaan?

**Esimerkki 9.5602**

Korkean herkkyyden C-reaktiivisen proteiinin (hsCRP) itsenäinen ennustearvo on kyseenalaistettu, ja siksi päätimme tutkia, liittyykö hsCRP subkliinisiin sydän- ja verisuonivaurioihin perinteisistä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä riippumatta.', 'Väestöpohjaisesta otoksesta, joka koostui 2028 ilmeisen terveestä henkilöstä, joilla ei ollut aiempaa aivohalvausta tai sydäninfarktia ja jotka eivät saaneet mitään CV-, diabetes- tai lipidilääkitystä ja jotka olivat 41, 51, 61 tai 71-vuotiaita, mitattiin vuonna 1993 seerumin hsCRP, perinteiset CV-riskitekijät (elintavat, metaboliset ja hemodynaamiset riskitekijät) ja arvioimme subkliinisiä CV-vaurioita [ateroskleroottiset plakit kaulavaltimoissa, pulssiaaltonopeus (PWV), virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde (UACR), vasemman kammion massa ja ejektiofraktio].', 'Kun ikä ja sukupuoli korjattiin moninkertaisissa regressioanalyyseissä, korkeampi log(hsCRP) oli yhteydessä korkeampaan logPWV:hen (beta = 0,15) ja log(vasemman kammion massaindeksi) (LVMI) (beta = 0.09, molemmat P < 0,001), LV:n suhteellisen seinämänpaksuuden (beta = 0,07, P < 0,01), logUACR:n (beta = 0,04, P = 0,06) ja useampien ateroskleroottisten plakkien (beta = 0,06, P < 0,05) kanssa. Korkeampi log(hsCRP) oli kuitenkin vain heikosti yhteydessä korkeampaan logPWV:hen (beta = 0,06, P < 0,05) ja useampiin ateroskleroottisiin plakkeihin (beta = 0,04, P = 0,06), kun muut merkittävät CV-riskitekijät, kuten päivittäinen tupakointi (beta = 0,18), naissukupuoli (beta = -0,17), vanhempi ikä (beta = 0.11), alhaisempi log(korkean tiheyden lipoproteiinikolesteroli) (beta = -0,11, kaikki P < 0,001); leveämpi vyötärö (beta = 0,17), korkeampi painoindeksi (beta = 0,14), korkeampi syketaajuus (beta = 0,06, kaikki P < 0,01); ja korkeampi log(plasman glukoosi) (beta = 0,05, P < 0,05) (adj. R2 = 0,19, P < 0,001).

**Tulos**

Onko korkean herkkyyden C-reaktiivisella proteiinilla vain heikko yhteys sydän- ja verisuonivaurioihin perinteisten sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden korjaamisen jälkeen?

**Esimerkki 9.5603**

Tupakointi on merkittävä sydän- ja verisuonitautien riskitekijä. Tupakoinnin ja sydän- ja verisuonitautien väliseen yhteyteen saattaa liittyä myös tupakointiin liittyviä sympaattisia reaktioita. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan sympaattiset hermovasteet tupakointiin ovat iästä riippuvaisia.", "Tutkimme savukkeiden tupakoinnin ja näennäistupakoinnin vaikutuksia lihasten sympaattiseen hermoaktiivisuuteen, verenpaineeseen ja sykkeeseen 14:llä normotensiivisellä keski-ikäisellä (49 +/- 4 vuotta) ja 12:lla nuorella (29 +/- 4 vuotta) tavallisella tupakoitsijalla, joiden painoindeksi oli sama (25 +/- 2 kg/m2 molemmissa ryhmissä).", "Näennäistupakoinnilla ei ollut merkittävää vaikutusta sympaattiseen liikkeellepanevuuteen, verenpaineeseen tai sykkeeseen kummassakaan ryhmässä. Savukkeenpoltto lisäsi sykettä sekä keski-ikäisillä että nuorilla koehenkilöillä. Nuorempiin verrattuna keski-ikäisillä tupakoitsijoilla oli samanlainen tupakointiin liittyvä systolisen verenpaineen (SBP) nousu [10 +/- 3 vs. 12 +/- 2 mmHg, ei merkitsevää (NS)]. Tupakointi vähensi sympaattisen hermoston aktiivisuutta 28 +/- 12 % lähtöarvoista (P < 0,01) nuorilla koehenkilöillä. Lihaksen sympaattinen hermoaktiivisuus ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi tupakoinnin jälkeen keski-ikäisillä koehenkilöillä (5 +/- 8 %, NS) huolimatta kohonneesta verenpaineesta, jonka odotettaisiin estävän sympaattista aktiivisuutta. Sen sijaan nuorilla koehenkilöillä sykkeen nousu (22 +/- 2 bpm) oli suurempi kuin keski-ikäisillä koehenkilöillä (13 +/- 2 bpm, P < 0,01).

**Tulos**

Ovatko sympaattiset hermovasteet tupakoinnin vaikutuksesta riippuvaisia iästä?

**Esimerkki 9.5604**

Nenänielun karsinooma (NPC) on yksi vakavista terveysongelmista eteläkiinalaisissa, ja sen esiintyvyys vaihtelee 15-50/100 000 välillä. Aiemmin tekemässämme linkitysanalyysissä tunnistettiin 3p21:ssä sijaitseva lokus, joka liittyy NPC:hen. Tässä tutkimuksessa suoritettiin perhekohtainen assosiaatioanalyysi, jolla testattiin kromosomin 3p periytymisepätasapainoa 18:ssa korkean riskin nenänielusyöpäperheessä Hunanin maakunnassa Etelä-Kiinassa.", "Yksittäisen lokuksen ja monipisteisen periytymisepätasapainon testi suoritettiin Genehunter-ohjelmapaketin avulla kromosomin 3p 15 mikrosatelliittimerkillä 18:ssa nenänielusyöpäperheen sukutaulussa.', 'Merkittävä siirtoepätasapainohuippu havaittiin lähellä D3S1568:a, jossa oli 20 alleelia tai haplotyyppiä 6 lokuksesta, jotka kattoivat 12,4 cM:n alueen D3S1298:sta D3S1289:ään kromosomissa 3p21.31-3p21.2, ja 3 alleelia tai haplotyyppiä saavutti suuren merkitsevän eron (P < 0,01).

**Tulos**

Vahvistaako perhepohjainen assosiaatioanalyysi kromosomi 3p21:n mahdollisena nenänielun karsinooman alttiuspaikkana?

**Esimerkki 9.5605**

Telomeraasi säilyttää telomeerien pituuden ja rakenteen ja estää solujen vanhenemisen, johon liittyy kromosomien päiden muuttuminen. Oletimme, että telomeraasiaktiivisuus on muuttunut hemodialyysipotilaiden (HD) perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC). Tutkiaksemme tätä hypoteesia sekä telomeraasin ja tulehduksen välistä suhdetta mittasimme tämän käänteisen transkriptaasin aktiivisuutta sekä useiden tulehdusmerkkiaineiden tasoa PBMC:ssä ja seerumissa loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavasta väestöstä ja muusta kuin munuaisten vajaatoimintaa sairastavasta ryhmästä.', '42:lta HD-henkilöltä ja 39:ltä ei-munuaisten vajaatoimintahenkilöltä, jotka olivat samanikäisiä (51,0 +/- 12,4 vuotta ja 51,4 +/- 12,1 vuotta), eristetyistä PBMC-verrokkirakkuloista mitattiin telomeraasiaktiivisuus PCR-ELISA-menetelmällä; menetelmä perustui telomeerin toistuvan monistamisen protokollaan.', 'PBMC-verrokkirakkuloissa havaittiin telomeraasiaktiivisuutta 18:lla (42,9 %) HD-henkilöllä ja 28:lla (71,8 %) ei-munuaisten vajaatoimintahenkilöllä (p = 0,013). Positiivisten koehenkilöiden joukossa PBMC:n telomeraasiaktiivisuuden prosenttiosuus oli merkitsevästi korkeampi muilla kuin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (117 +/- 112 %) kuin HD-koehenkilöillä (47,6 +/- 57,1 %) (p = 0,008). Havaittavissa oleva telomeraasiaktiivisuus oli alhaisempi pitkäaikaissairailla kuin lyhytaikaisilla HD-potilailla (13,3 +/- 8,9 vs. 75,0 +/- 64,8 %, p = 0,015). Vaikka tulehdusindeksit (C-reaktiivinen proteiini, interleukiini-6, IL-6, liukoinen IL-6 ja liukoinen gp130) olivat korkeammat HD-ryhmässä, ne eivät korreloineet telomeraasiaktiivisuuteen PBMC:ssä.

**Tulos**

Onko telomeraasiaktiivisuus vähentynyt hemodialyysipotilaiden perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa?

**Esimerkki 9.5606**

Palovammat aiheuttavat lämpövaurioita paikalliselle kudokselle ja laukaisevat systeemisiä akuutteja tulehdusprosesseja, jotka voivat johtaa useiden kaukana sijaitsevien elinten toimintahäiriöihin. Tutkimme heran lisäravinteen suojaavaa vaikutusta kaukaisiin elimiin rotan mallissa.", "48 rottaa jaettiin kuuteen kahdeksan hengen ryhmään: ryhmät 1 ja 2 olivat kontrolliryhmiä, joille annettiin vakioruokavaliota ja heralla täydennettyä ruokavaliota; ryhmille 3 ja 4 annettiin vakioruokavaliota ja niille aiheutettiin palovamma; ja ryhmille 5 ja 6 annettiin heralla täydennettyä ruokavaliota ja niille aiheutettiin palovamma. Mittasimme oksidatiivisen stressin muuttujia sekä glutationia maksassa ja munuaisissa ja tutkimme histologisesti ihonäytteitä, jotka otettiin 4 tuntia (ryhmät 3 ja 5) ja 72 tuntia (ryhmät 4 ja 6) palovamman jälkeen.", "Glutationin (GSH) pitoisuudet pysyivät samoina maksassa, mutta ne olivat hieman koholla munuaisissa palovamman jälkeen rotilla, joita ruokittiin vakioravinnolla. Heralisäys aiheutti merkittävän nousun maksan GSH-tasoissa 4 h palovamman jälkeen. Lisäksi maksan ja munuaisten GSH-tasot nousivat merkittävästi 72 tunnin kuluttua, ja heralisäys voimisti tätä vaikutusta. Myös maksan ja munuaisten lipidiperoksidipitoisuudet kasvoivat 4 tuntia palovamman jälkeen rotilla, joita ruokittiin vakioruokavaliolla. Heralisäys tukahdutti merkittävästi palovamman aiheuttamaa maksan ja munuaisten lipidiperoksidipitoisuuksien nousua. Histologinen tutkimus osoitti, että vaikka heralisäys vähensi subepidermistä tulehdusta, haavan paranemisen indikaattorit ja kollageenin kertyminen eivät parantuneet.

**Tulos**

Estääkö heran syöttäminen hapetusstressin mittaamisen kokeellisessa palovammassa?

**Esimerkki 9.5607**

Aktiiviini A:n ja inhibiini A:n on todettu olevan koholla naisilla, joilla ei ole diabetesta ja joille myöhemmin kehittyy pre-eklampsia. Tavoitteena oli tutkia, olivatko seerumin aktiviini A ja inhibiini A koholla tyypin I diabeetikoilla, joille oli kehittynyt pre-eklampsia, ja jos olivat, olivatko ne kliinisesti käyttökelpoisia pre-eklampsian ennustetekijöitä.', 'Prospektiivisessa tutkimuksessa 115 tyypin 1 diabetesta sairastavan naisen seerumista analysoitiin aktiviini A ja inhibiini A 10, 14, 22, 28 ja 33 raskausviikolla.', 'Neljällätoista naiselle (12 %) kehittyi pre-eklampsia (26-37 raskausviikolla) ja 101:lle ei kehittynyt. Nämä kaksi ryhmää olivat vertailukelpoisia iän, painoindeksin ja diabeteksen keston suhteen. Aktiviini A:n ja inhibiini A:n seerumipitoisuuksissa ei ollut eroa pre-eklampsian sairastaneiden ja ei-sairastaneiden naisten välillä millään raskausajalla.

**Tulos**

Ovatko seerumin aktiviini A:n ja inhibiini A:n pitoisuudet yhteydessä lisääntyneeseen alttiuteen sairastua pre-eklampsiaan tyypin I diabeettisissa raskauksissa?

**Esimerkki 9.5608**

On näyttöä siitä, että viivästynyt uudelleenendotelisaatio on vastuussa stentin sisäisestä tromboosista. Probukoli estää eläimillä neointimaalista paksuuntumista tehostetun reendotelisaation kautta, ja se on ainoa suun kautta otettava lääke, joka estää johdonmukaisesti restenoosia sepelvaltimoiden pallolaajennuksen jälkeen ihmisillä. Tässä tutkimme probukolin vaikutuksia re-endotelisaatioon ja neointimaalimuodostukseen stenttimallissa.", "Uusiseelantilaisia valkoisia kaneja ruokittiin hyperkolesterolemisella ruokavaliolla, johon oli lisätty probukolia (1 %) tai jota ei ollut lisätty (kontrolli) (n=11 kumpikin) 6 viikon ajan. Kahden viikon kohdalla tehtiin endoteelin denudaatio ja stenttaaminen suoliluun valtimoon. Laskimovaltimot otettiin talteen viikolla 6, ja stentatut segmentit leikattiin ja analysoitiin. Kontrolliin verrattuna probukoli lisäsi stentin sisäistä reendotelisaatiota (74+/-6 % kontrolleissa verrattuna 93+/-3 %:iin probukolilla hoidetuissa; P=0,008) ja vähensi keskimääräistä lumen stenoosia (58+/-27 verrattuna 31+/-16 %:iin; P=0,01) ja stentin syvyyttä (619+/-310 verrattuna 314+/-158 mikrometriin; P=0,009). Kontrolliin verrattuna probukoli vähensi myös makrofagien kertymistä neointimaan. Lisäksi yhdelläkään probukolilla käsitellyistä kaneista ei ollut stentin sisäistä tromboosia, kun taas neljällä yhdestätoista kontrollikanista oli tromboosi (P=0,04).

**Tulos**

Estääkö probukoli stenttitromboosia ja neointimaalista hyperplasiaa edistämällä uudelleenendotelisaatiota?

**Esimerkki 9.5609**

Nenän limakalvojen rooli synnynnäisessä immuniteetissa on yhä enemmän tunnustettu. Tässä tutkimuksessa tutkittiin toll-tyyppisiksi reseptoreiksi (TLR) kutsuttujen mallien tunnistamisreseptoreiden ja efektimolekyylien komplementtitekijä 3 (C3), properdin ja seerumin amyloidi A (SAA) ilmentymistä ihmisen sinusinusaalilimakalvolla, joka oli saatu kontrollihenkilöiltä ja kroonista nenäontelotulehdusta sairastavilta potilailta.", "Sinusinusaalilimakalvonäytteitä saatiin 20:ltä CRS-potilaalta ja 5:ltä kontrollihenkilöltä. Lähetti-RNA (mRNA) eristettiin ja testattiin käyttämällä Taqmanin reaaliaikaista polymeraasiketjureaktiota, jossa käytettiin C3:n, komplementtitekijä P:n ja SAA:n alukkeita ja koettimia. Standardipolymeraasiketjureaktio suoritettiin 10 tunnetun TLR:n osalta. Mikroskooppileikkeistä tehtiin immunohistokemia käyttäen C3:n vasta-aineita.", "Sinonasaalinäytteiden mRNA:n analyysi paljasti kaikkien 10 TLR:n ilmentymisen sekä CRS-näytteissä että kontrollinäytteissä. Myös kolmen efektoriproteiinin ilmentymistä havaittiin, ja C3:n mRNA-tasot olivat yleensä suuremmat kuin SAA:n ja properdiinin mRNA-tasot CRS-potilailla. TLR:ien tai synnynnäisen immuunijärjestelmän proteiinien ilmentymisessä ei havaittu merkittäviä eroja normaaleissa kontrolleissa. Sinonasaalin limakalvonäytteiden immunohistokemiallisessa analyysissä todettiin, että C3-värjäytyminen vaihteli 20:stä 85 prosenttiin läsnä olevasta epiteelistä.

**Tulos**

Ilmenevätkö seerumin amyloidi A , properdin , komplementti 3 ja tollin kaltaiset reseptorit paikallisesti ihmisen sinonasaalikudoksessa?

**Esimerkki 9.5610**

Solusyklin ja apoptoottisten geenien ilmentymisen määrittämiseksi tehtiin biokemiallinen analyysi CCL23- ja antisense-sykliini D1:n transfektoiduista CCL23-soluista (CCL23AS) sisplatiinin läsnä ollessa. Lisäksi tehtiin biokemiallinen analyysi CAL27-soluista ennen sisplatiinikäsittelyä ja sen jälkeen solusykligeenien ilmentymisen määrittämiseksi.", "CCL23-, CCL23AS- ja CAL27-solulinjoja käsiteltiin sisplatiinilla. Suoritettiin Western blot -analyysi, fluoresenssiaktivoitu solunlajittelu ja apoptoosimääritykset.', 'In vitro -tutkimus pään ja kaulan alueen syövän solulinjoista CCL23, CCL23AS ja CAL27.', 'CCL23-, CCL23AS- ja CAL27-soluja käsiteltiin sisplatiinilla.', 'P16:n, p21:n, p53:n, Bcl-xL:n, Bcl-xS:n, p27:n, DP1:n, MDM2:n, Bcl-2:n, c-Junin ja Jun-D:n ilmentymistä arvioitiin Western blot -analyysin avulla.', 'P16-, p21-, p53-, Bcl-xL- ja Bcl-xS-geenien ilmentyminen lisääntyi sisplatiinikäsittelyn yhteydessä CCL23- ja CCL23AS-soluissa. P27:n, DP1:n, MDM2:n, BCL2:n, c-iunin ja jun-D:n ilmentyminen ei muuttunut hoidon jälkeen. Rb-proteiinin fosforylaatio väheni ja hyperfosforyloidut Rb:t puuttuivat kokonaan maksimaalisesti herkistyneissä antisense-sykliini D1-transfektoiduissa soluissa (CCL23AS). Fluoresenssiaktivoitu solusortoanalyysi osoitti, että solusyklin G2-vaihe oli heikentynyt ja apoptoottisten solujen osuus oli lisääntynyt CCL23AS-solulinjassa verrattuna CCL23-alkuperäsoluihin. Solujen kuoleminen tapahtui myös kaspaasi-3-inhibiittorin läsnä ollessa. CCL23-solut sisältävät villityyppistä p53:a, mutta CAL27-soluissa on pistemutaatio eksonin 6 kodonissa 193 (A-->T-transversio). CAL27-soluissa p21:n ilmentyminen oli kuitenkin edelleen lisääntynyt sisplatiinikäsittelyn jälkeen.

**Tulos**

Korreloiko sisplatiinin aiheuttama pään ja kaulan alueen syöpäsolujen kasvun pysähtyminen p16:n ja p53:n lisääntyneen ilmentymisen kanssa?

**Esimerkki 9.5611**

Systeemisen moniagenttisen kemoterapian (5-fluorourasiili + sisplatiini) ja kasvaimen säteilytyksen yhdistelmä on pään ja kaulan levyepiteelisolusyövän (HNSCC) vakiohoito. Lisäksi on osoitettu, että subletaaliset säteily- tai kemoterapia-annokset voivat erilaisissa syöpätyypeissä muuttaa neoplastisten solujen fenotyyppiä tai biologiaa, jolloin ne ovat alttiimpia CTL-välitteiselle sytotoksisuudelle. Lääkkeen ja säteilyn mahdollisesta synergistisestä vaikutuksesta CTL-tappamiseen tiedetään kuitenkin vain vähän. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, parantaako kahden kemoterapeutin ja ionisoivan säteilyn yhdistelmä HNSCC:n CTL-välitteistä tuhoa enemmän kuin kumpikaan modaliteetti erikseen, ja selvitettiin, mihin tehostunut kasvainsolujen lyysi perustuu.", "Useita HNSCC-solulinjoja, joilla oli erilaiset biologiset piirteet, käsiteltiin subletaalisilla sisplatiinin ja 5-fluorourasiilin annoksilla 24 tunnin ajan ja 10 gigahertsin säteilytyksellä. Seitsemänkymmentäkaksi tuntia säteilytyksen jälkeen kasvainsolut altistettiin antigeenispesifiselle CD8+ CTL:lle, joka oli suunnattu karsinoembryonista antigeeniä tai MUC-1:tä vastaan.", "Kolmessa kolmesta testatusta kasvainsolulinjasta havaittiin CTL:n tehostunut aktiivisuus, kun kaksi hoitomuotoa (kemoterapia ja säteily) yhdistettiin verrattuna kohdesoluihin, jotka altistettiin kummallekin hoitomuodolle erikseen. CTL-välitteinen lyysi oli MHC-rajoitteista ja antigeenispesifistä ja tapahtui lähes kokonaan perforiinireitin kautta. Lisäksi yhdistelmähoito johti Bcl-2:n ilmentymisen 50 prosentin vähenemiseen, kun taas yksittäisen hoitomuodon hoito ei juurikaan vaikuttanut tämän antiapoptoottisen geenin ilmentymiseen.

**Tulos**

Lisääkö ihmisen pään ja kaulan levyepiteelisolusyövän yhdistetty kemoterapia ja säteily CTL-välitteistä lyysiä?

**Esimerkki 9.5612**

Paksusuolen ja peräsuolen syövän seulontaan osallistuminen on melko vähäistä. Arvioimme paksusuolen syöpää sairastavien potilaiden ensimmäisen asteen sukulaisten kiinnostusta osallistua paksusuolen seulontaan ja vertasimme tuloksia kontrolliryhmiin, joilla oli negatiivinen sukuhistoria.", "Keskuksessamme diagnosoitiin 235 paksusuolen syöpää sairastavaa potilasta vuosina 1984-2001. Heille lähetettiin kutsukirje ennaltaehkäisevää tutkimusta varten yli 40-vuotiaille sukulais- ja etävanhemmilleen ja kyselylomake pahanlaatuisten syöpien esiintymisestä heidän suvussaan. Kolonoskopia tehtiin 52:lle FDR:lle ja sukupuolen ja iän suhteen vastaavalle kontrolliryhmälle.", "Kyselylomake toimitettiin 196 potilaalle. Kyselyyn vastasi 34 (17,3 %) potilasta. Positiivinen sukuhistoria CRC:n suhteen ilmoitettiin 12/34 (35,3 %) potilaalla, kun odotettu luku oli 3,4 (p = 0,04; OR 4,2; 95 % CI = 1,05-17,89). Seulontaan osallistui 52 potilasta 94:stä (55,3 %), ja CRC diagnosoitiin kahdella potilaalla ja CRA 18 potilaalla verrattuna 1 CRC:hen ja 9 CRA:han kontrolliryhmässä (p = 0,04; Kaplan-Meier p = 0,04).

**Tulos**

Edistääkö positiivinen sukuhistoria osallistumista paksu- ja peräsuolisyövän seulontaan?

**Esimerkki 9.5613**

Kuvata Molteno-implanteilla kuivattujen neovaskulaaristen glaukoomatapausten pitkäaikaistuloksia.", "Prospektiivinen tutkimus, jossa seurattiin 145 silmää (130 potilasta) keskimäärin 3,3 vuoden ajan (vaihteluväli 0,02 vuodesta [5 päivästä] 18,1 vuoteen) Otagon provinssissa, Uudessa-Seelannissa, vuosina 1979-2002.', 'Molteno-implantin asettaminen kontrolloi silmänsisäistä painetta 21 mmHg:n tai alle todennäköisyydellä (95 prosentin luottamusväli) 0,72 (0,64-0,80), 0,60 (0,51-0,69) ja 0,40 (0,29-0,50) vastaavasti 1, 2 ja 5 vuoden kuluttua. Epäonnistuminen silmänpaineen hallinnassa 1, 2 ja 5 vuoden kohdalla korreloi merkitsevästi pysyvän iiriksen neovaskularisaation kanssa (P<.001, P<.001 ja P=.01). Näöntarkkuus säilyi tai parani lopullisessa seurannassa 56 silmässä (39 %), kun taas 25 silmässä (17 %) näöntarkkuus heikkeni valon havaitsemiseen tai sitä paremmaksi tai 47 silmässä (32 %) ei ollut valon havaitsemista. Seitsemäntoista silmää (12 %) oli poistettu.

**Tulos**

Onko Molteno-implantin asettamisen pitkäaikaistulokset neovaskulaarisen glaukooman tapauksissa?

**Esimerkki 9.5614**

Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) -tutkimuksen tulokset herättivät huolta hormonihoitojen ajoituksesta ja muotoilusta. WHIMS-tutkimuksessa estrogeenihoitona käytetty konjugoitu hevosestrogeeni (CEE) on monimutkainen valmiste, joka sisältää useita estrogeeneja, mukaan lukien useita sellaisia, joita ihmisen munasarjat eivät eritä, sekä muita biologisesti aktiivisia steroideja. Vaikka CEE:n sisältämien estrogeenikomponenttien koko kirjoa ei ole vielä selvitetty, on tunnistettu 10 estrogeenia. Tässä tutkimuksessa pyrimme määrittämään, mitkä estrogeenikomponentit ovat neuroprotektiivisia pitoisuuksina, jotka vastaavat niiden plasmapitoisuuksia, jotka saavutetaan 0,625 mg:n CEE:n kerta-annoksen (WHIMS-tutkimuksessa käytetty annos) jälkeen naisilla, ja tuovatko näiden neuroprotektiivisten estrogeenien yhdistelmät lisähyötyä. Lisäksi pyrimme tietokoneavusteisten mallinnusanalyysien avulla tutkimaan estrogeenien neuroprotektiota aikaansaavien molekulaaristen mekanismien mahdollista korrelaatiota estrogeenien vuorovaikutukseen estrogeenireseptorin (ER) kanssa.", "Viljellyt tyvitumakkeet altistettiin joko beeta-amyloidille (25-35) tai eksitotoksiselle glutamaatille estrogeenien esikäsittelyn kanssa tai ilman sitä, minkä jälkeen suoritettiin neuroprotektio-analyysit. Neuroprotektiivisen tehon arvioimiseksi käytettiin kolmea neuroprotektiota kuvaavaa indikaattoria, jotka perustuvat hermosoluvaurion ja elinkelpoisuuden eri näkökohtiin, LDH:n vapautumista, solunsisäistä ATP-tasoa ja MTT-formazaanin muodostumista. Näiden analyysien tulokset osoittavat, että estrogeenit, 17alfa-estradioli, 17beta-estradioli, ekviliini, 17alfa-dihydroekviliini, ekviliini, 17alfa-dihydroekviliini, 17beta-dihydroekviliini ja Delta8,9-dehydroestroni olivat kukin merkitsevästi neuroprotektiivisia vähentämällä glutamaatin eksitotoksisuuden aiheuttamia hermosolujen plasmakalvovaurioita. Näistä estrogeeneistä 17beeta-estradioli ja Delta8,9-dehydroestroni suojasivat tehokkaasti neuroneja beeta-amyloidi25-35:n aiheuttamalta solunsisäisen ATP:n vähenemiseltä. Kahden kolmesta neuroprotektiivisesta estrogeenistä, 17-beeta-estradiolin, ekviliinin ja Delta8,9-dehydroestronin, samanaikainen anto oli tehokkaampaa kuin yksittäisten estrogeenien. Tietokoneavusteiset analyysit estrogeenirakenteiden ja niiden neuroprotektiivisen aktiivisuuden välisten rakenne/toimintasuhteiden määrittämiseksi osoittivat, että estrogeenianalogien ennustetut molekyylien väliset vuorovaikutukset ER:n kanssa korreloivat niiden yleisen neuroprotektiivisen tehon kanssa.

**Tulos**

Ovatko valikoidut estrogeenit konjugoitujen hevosen estrogeenien (Premarin) monimutkaisessa koostumuksessa suojaavia neurodegeneratiivisia loukkauksia vastaan: vaikutukset estrogeenihoidon koostumukseen hermosolujen toiminnan edistämiseksi ja Alzheimerin taudin ehkäisemiseksi?

**Esimerkki 9.5615**

Tietoja yhdistetystä pysyvän eteisvärinän (pAF) leikkauksesta ja sepelvaltimoiden ohitusleikkauksesta (CABG) ja/tai aorttaläpän vaihdosta (AVR) on vähän, eikä keskipitkän ja pitkän aikavälin vaikutuksia eloonjäämiseen ja sydämen rytmiin tunneta.', 'Prospektiivisessa analyysissä 125 potilaalle (ryhmä I: CABG ja/tai AVR, n = 50; ryhmä II: mitraaliläppäleikkaus, n = 75), joilla oli pAF (> tai = 6 kuukautta), tehtiin joko samanaikainen monopolaarinen (ryhmä I: n = 20; ryhmä II: n = 75) tai bipolaarinen (ryhmä I: n = 30) radiotaajuusablaatio (RF). Ryhmän I potilaiden vasemman eteisen (LA) koko oli merkittävästi pienempi kuin ryhmän II potilaiden (LA:n halkaisija: 47,7 +/- 4,6 mm vs. 58,2 +/- 6,1 mm; p < 0,01). Säännöllinen seuranta suoritettiin 3-36 kuukautta leikkauksen jälkeen eloonjäämisen, NYHA-luokan ja vakaaseen sinusrytmiin (SR) siirtymisen arvioimiseksi.", "Ryhmän I potilaiden varhaiskuolleisuus (< 30 päivää) oli 0 % (ryhmä II: 2,7 %), kumulatiivinen eloonjääminen pitkäaikaisseurannassa oli 0,95 vs. 0,82 (p = 0,31) ja NYHA-luokka parani merkittävästi molemmissa ryhmissä, erityisesti tapauksissa, joissa SR oli vakaa. Seurannassa 80 prosentilla ryhmän I potilaista oli SR (ryhmä II: 70 %). Ryhmän I potilailla bipolaariseen lähestymistapaan liittyi merkitsevästi lyhyempi ablaatiotoimenpideaika verrattuna monopolaariseen toimenpiteeseen (12,1 +/- 3,4 vs. 18,9 +/- 1,6 min; p < 0,05).

**Tulos**

Onko pysyvä eteisvärinän ablaatioleikkaus CABG- ja aorttaläppäpotilailla vähintään yhtä tehokas kuin mitraaliläppäpotilailla?

**Esimerkki 9.5616**

Tutkitaan syklo-oksygenaasi (COX)-1, -2 ja -3 RNA:n ja proteiinin ilmentymistä verkkokalvon pigmenttiepiteelisoluissa (ARPE-19) ja ihmisen hermosoluissa (HN), jotka on altistettu stressiä aiheuttaville sytokiineille IL-1beta ja TNF-a, hapettumisperoksidille H(2)O(2), TNF-alfa + H(2)O(2) -yhdistelmälle ja lipofuskiinifluorofoorille A2E.', 'Kolmen viikon ikäisiä ARPE-19- ja HN-soluja inkuboitiin IL-1-beetalla (10 ng/ml), TNF-alfalla (10 ng/ml), H(2)O(2):lla (0,6 mikroM), TNF-alfa + H(2)O(2):lla (10 ng/ml ja 0,6 mikroM) tai A2E:llä (10 mikroM) 8 tunnin ajan, minkä jälkeen RNA:n kokonaispitoisuus ja koko solun proteiinit eristettiin. Syklooksygenaasi-1, -2 ja -3 RNA- ja proteiinitasot kvantifioitiin Northern- ja Western-immunomäärityksellä.", "IL-1beta-, H(2)O(2)-, TNF-alfa-, TNF-alfa + H(2)O(2)- tai A2E-stressissä olleiden ARPE-19- tai HN-solujen RNA-viestien COX-1- tai COX-3-tiheys ei lisääntynyt merkittävästi, mutta COX-2:n RNA-viestien ja proteiinien COX-2-tiheys lisääntyi merkittävästi. HN-solujen A2E-käsittely johti COX-3-proteiinin vaatimattomaan lisääntymiseen, mitä vaikutusta ei havaittu ARPE-19-soluissa.

**Tulos**

Indusoiko a2E selektiivisesti cox-2:ta ARPE-19:ssä ja ihmisen hermosoluissa?

**Esimerkki 9.5617**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia nilkan kiinnityksen ja teippauksen tehokkuutta nilkan nyrjähdysten uusiutumisen estämisessä erityisesti naisurheilijoilla.", "III divisioonan naisyliopistossa tarkasteltiin takautuvasti jalkapalloilijoiden sairauskertomuksia viiden vuoden ajalta. Tietoja kerättiin nilkan nyrjähdyksistä, nilkan nyrjähdyksen jälkeen ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä käytetyn toimenpiteen tyypistä, altistusten määrästä ja uusintatapausten esiintyvyydestä.", "Kaikki yliopistossa pelanneet yliopistojalkapalloilijat, jotka olivat aiemmin nyrjähdyttäneet joko toisen tai molemmat nilkkansa (38 pelaajaa), määriteltiin tutkimushenkilöiksi.", "Analyysissä kutakin aiemmin loukkaantunutta nilkkaa (n = 56) pidettiin tapauksena. Nilkat, jotka olivat aiemmin venähtäneet, saivat yhden neljästä toimenpiteestä: 1) kankainen, nauhoitettu nilkkatuki (n = 19), 2) teippaus (n = 12), 3) teippauksen ja nilkkatuen yhdistelmä (n = 8) tai 4) ei hoitoa (n = 17).", "Neljässä toimenpideryhmässä oli yhteensä 1717 harjoitusaltistusta ja 650 kilpailupelialtistusta; altistukset eivät eronneet toisistaan näiden neljän ryhmän välillä. Nilkan nyrjähdyksen uusiutumistiheys oli 0 %, 25 %, 25 % ja 35 % tukiryhmässä, teipattavassa ryhmässä, yhdistelmäryhmässä ja hoitamattomassa ryhmässä. Nilkan uusiutumisfrekvenssi oli kiinnitetyn ryhmän ryhmässä huomattavasti pienempi kuin kolmessa muussa ryhmässä. Nilkan nyrjähdyksen uusiutumistiheys ei eronnut teipatun, yhdistelmäryhmän ja hoitamattoman ryhmän välillä.

**Tulos**

Vähentääkö nilkkatuki tehokkaasti nilkan nyrjähdysten uusiutumista naispuolisilla jalkapalloilijoilla?

**Esimerkki 9.5618**

Tutkia ihmisen sytomegaloviruksen (HCMV) sytopatiaa aiheuttavia mekanismeja ECV304-endoteelin kaltaisissa soluissa.", "HCMV-infektion havaitsemiseksi käytettiin PCR:ää ja epäsuoraa immunofluoresenssia tutkimalla viruksen välittömästi varhaisen geenin (IE) ja proteiinin ilmentymistä ECV304-soluissa.". Vaihekontrasti- ja elektronimikroskopiat tehtiin infektoituneiden ja infektoimattomien solujen morfologisten muutosten havainnoimiseksi, ja HCMV:n aiheuttaman solujen apoptoosin tutkimiseksi tehtiin DNA-tikapuuanalyysi ja virtaussytometria.", "HCMV:llä infektoiduissa ECV304-soluissa havaittiin ensimmäisen kerran sytopaattisia vaikutuksia noin 72 tunnin kuluttua infektiosta. Solut, joissa oli CPE-muutoksia, irtautuivat monokerroksesta, solut pyöristyivät ja kutistuivat. IE-geenin ilmentyminen havaittiin. Elektronimikroskopialla havaittiin kromatiinin tiivistymistä ja ytimen pirstoutumista sekä mitokondrioiden dramaattisia muutoksia 96 tuntia infektion jälkeen. Solujen DNA:n pirstoutumista havaittiin infektoituneissa soluissa, joiden solujen apoptoottisuusaste oli 4,1 % 96 tuntia ja 45,7 % 144 tuntia infektion jälkeen.

**Tulos**

Aiheuttaako [ Ihmisen sytomegalovirus ECV304:n endoteelin kaltaisten solujen apoptoosin ]?

**Esimerkki 9.5619**

Ihmisen rintasyövissä kromosomin 11q13 monistuminen korreloi imusolmukemetastaasiin ja lisääntyneeseen kuolleisuuteen. Tähän mennessä kahden tämän amplikonin sisällä sijaitsevan geenin, CCND1:n ja EMS1:n, on katsottu toimivan onkogeeneinä, koska molempien proteiinien, sykliini D1:n ja kortactiinin, yliekspressio korreloi hyvin 11q13:n monistumisen kanssa. Sykliini D1 osallistuu solusyklin säätelyyn ja F-aktiiniä sitova proteiini kortactiini sytoskeletin dynamiikkaan ja solujen migraatioon. Tutkiaksemme kortactiinin roolia maitorauhaskasvainten synnyssä tutkimme hiiren maitorauhaskasvainviruksen (MMTV)-kortactiini-transgeenisiä hiiriä ja MMTV-kortactiini/-MMTV-sykliini D1-bittitransgeenisiä hiiriä.", "MMTV-kortactiini-transgeeniset hiiret luotiin ja risteytettiin aiemmin kuvattujen MMTV-sykliini D1-transgeenisten hiirien kanssa. Immunohistokemialliset, Northern- ja Western blot -analyysit suoritettiin ihmisen siirtogeenin kortactiinin ilmentymisen tutkimiseksi maitorauhasen kehityksen aikana ja maitorauhaskasvaimissa. Kasvainten esiintyvyystutkimuksia varten käytettiin pakotettuja, moniparisia hiiriä, jotta transgeenin ilmentyminen rintarauhasessa tehostuisi. Mikroskooppinen tutkimus tehtiin hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä.", "Rintarauhaskasvaimia syntyi stokastisesti (esiintyvyys 21 %), ja niiden keskimääräinen alkamisikä oli 100 viikkoa. Tämä esiintyvyys ei kuitenkaan ylittänyt iän suhteen vastaavien FVB/N-hiirten esiintyvyyttä (38 %), jotka yllättäen kehittivät myös spontaaneja maitorauhaskasvaimia. Jäljittelimme 11q13-monistumista luomalla MMTV-koraktin/-MMTV-sykliini D1 -bitransgeenisiä hiiriä, mutta emme havainneet koraktinin synergististä vaikutusta sykliini D1:n aiheuttamiin rintarauhasen hyperplasioihin tai karsinoomiin emmekä etämetastaasin kehittymiseen.

**Tulos**

Kehittyvätkö siirtogeeniset hiiret, joilla on rintarauhasiin kohdistettu ihmisen kortactiinin ilmentyminen, ( pre-pahanlaatuisia ) rintakasvaimia : tutkimukset MMTV-kortactiini- ja MMTV-kortactiini/- sykliini D1 -bitransgeenisillä hiirillä?

**Esimerkki 9.5620**

C-hepatiittiviruksen (HCV) jatkuva infektio johtaa krooniseen hepatiittiin ja hepatosellulaariseen karsinoomaan (HCC). RNA-interferenssi (RNAi) saattaa toimia isännän antiviraalisena vasteena viruksen RNA:ta vastaan.", "RNAi:n vaikutuksia sekä HCV:n replikaatioväliköihin että sisäiseen ribosomin sisäänpääsykohtaan (IRES) tutkittiin käyttämällä HCV:hen liittyvää lyhyttä häiritsevää RNA:ta (siRNA) osoittavaa määritystä. Mekanismia, joka sallii HCV:n paeta RNAi:tä, tutkittiin käyttämällä RNAi-määritysmateriaaleja.", "Nämä tutkimukset osoittavat, että Dicer, RNaasientsyymi, joka tuottaa lyhyttä siRNA:ta, voi kohdistaa ja pilkkoa sekä HCV:n IRES:n että replikatiivisen välitilan noin 22 nukleotidin siRNA:ksi. Lisätutkimukset osoittavat myös, että Dicer voi estää HCV:n subgenomisen replikonin replikaation. HCV:n ydinproteiini kuitenkin estää tämän RNAi:n ja pelastaa HCV:n subgenomisen replikonin replikaation suoran vuorovaikutuksen kautta Dicerin kanssa.

**Tulos**

Onko hepatiitti C -viruksen ydinproteiini voimakas inhibiittori RNA:n hiljentämiseen perustuvalle viruslääkkeelle?

**Esimerkki 9.5621**

Pdx1:llä on keskeinen rooli haiman organogeneesissä ja joidenkin solutyyppien spesifikaatiossa pohjukaissuoleen ja antraalimahaan. Sen ilmentyminen ei kuitenkaan rajoitu haimaan, pohjukaissuoleen ja antral-mahaan, vaan sitä esiintyy myös sappitiehyessä alkionkehityksen aikana. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään Pdx1:n roolia yhteisen sappitiehyen, suuren pohjukaissuolikanavan papillan ja pohjukaissuolen kehityksessä.", "Analysoitiin pdx1:n ilmentymismallia alkionkehityksen aikana ja yhteisen sappitiehyen, suuren pohjukaissuolikanavan papillan ja pohjukaissuolen morfologiaa pdx1-nolla-hiirillä.", "Suurta pohjukaissuolikanavan papillaa, peribiliaalisia rauhasia ja musiinia tuottavia soluja yhteisessä sappitiehyessä ei muodostunut pdx1-nolla-hiirillä. Pdx1-nolla-hiirillä oli postnataalivaiheessa lyhyemmät periampullariset pohjukaissuolikanavan suonet kuin villityyppisillä hiirillä, mikä liittyi vähentyneeseen solujen proliferaatioon ja lisääntyneeseen pohjukaissuolikanavan epiteelisolujen apoptoosiin. Suuren pohjukaissuolen papillan menetys mahdollisti duodeno-sappitiehyiden refluksin ja sappitulehduksen, mikä johti ruskeapigmenttisten sappikivien muodostumiseen pdx1-nolla-hiirillä, ja antibioottihoito vähensi sappikivien muodostumista merkittävästi.

**Tulos**

Aiheuttaako suuren pohjukaissuolikanavan papillan menetys ruskean pigmentin sappikiven muodostumista pdx1-nolla-hiirillä?

**Esimerkki 9.5622**

Portaalihypertensioon liittyy valtimoiden hypotensio ja verisuonten hypokontraktiliteetti, joka säilyy verisuonia supistavien aineiden kohonneista plasmapitoisuuksista huolimatta. Tutkimme RhoA/Rho-kinaasi-reitin roolin verisuonten sileän lihaksen hypokontraktiiliassa rotilla, joilla on sekundaarinen sappikirroosi.", "RhoA:n ja Rho-kinaasin aortan ilmentymistä analysoitiin sham-operoitujen ja BDL-rottien kohdalla käänteis-transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja immunobloteilla. Aortan RhoA:n aktivoitumista tutkittiin guanosiinitrifosfaatti (GTP)-RhoA:n alasvetämisellä ja RhoA:n kalvotranslokaatiolla. Rho-kinaasiaktiivisuus arvioitiin sen substraatin, moesiinin, fosforylaationa. Eristettyjen aortan renkaiden supistumiskyky määritettiin myografisesti. Rho-kinaasi-inhibiittorin (R)-(+)-trans-N-(4-pyridyyli)-4-(1-aminoetyyli)-sykloheksaanikarboksamidin (Y-27632) hemodynaaminen vaikutus määritettiin in vivo mittaamalla muutokset valtimoiden keskipaineessa ja systeemisessä verisuoniresistanssissa (SVR) (mikropallot).', 'BDL-rottien aorttarenkaiden supistuminen heikkeni vasteena alfa(1)-adrenergisen reseptorin agonistille metoksamiinille, mutta ei korkeamolaariselle KCl:lle. Aortan RhoA:n ilmentyminen ei muuttunut kirroottisilla rotilla, kun taas Rho-kinaasi oli alentunut posttranskriptiivisesti. Metoksamiinin indusoima RhoA:n aktivaatio sekä moesiinin perusfosforylaatio ja metoksamiinin indusoima fosforylaatio vähenivät voimakkaasti kirroottisten rottien aortoissa. Kirroottisten rottien aorttarenkaat, jotka olivat esikontrahoituneet metoksamiinilla, osoittivat lisääntynyttä herkkyyttä rentoutumiselle Y-27632:lla. Y-27632:n aiheuttama SVR:n lasku oli suurempi kirroottisilla rotilla kuin näennäisleikatuilla rotilla.

**Tulos**

Vaikuttaako puutteellinen RhoA/Rho-kinaasi-signalointi verisuonten hypokontraktiliteettiin ja vasodilataatioon kirroottisilla rotilla?

**Esimerkki 9.5623**

Trypsinogeenin aktivoituminen trypsiiniksi on ratkaiseva vaihe akuutin haimatulehduksen kehittymisessä. Tämän aktivaation syytä ei tiedetä, vaikka ehdotettuja selityksiä ovat muun muassa autoaktivoituminen, katekpsiini B:n välityksellä tapahtuva aktivaatio ja mastosolujen tryptaasin aiheuttama aktivaatio. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia haiman zymogeenien katekpsiini B:n ja tryptaasin aktivaatiota.", "Trypsinogeeni-1, proelastaasi ja prokarboksypeptidaasi B puhdistettiin ihmisen haimamehusta. Ihmisen katekpsiini B ja betaI-tryptaasi ovat kaupallisia tuotteita. Entsyymien aktivoitumista ja hajoamista mitattiin aktiivisuudella trypsiinin ja haiman elastaasin spesifisten substraattien suhteen, prokarboksypeptidaasi B:n ja sen aktivointipeptidin ELISA-testillä sekä radioimmunomäärityksellä trypsiinogeenin aktivointipeptidin suhteen.", "Kathepsiini B aiheutti trypsiinogeeni-1:n aktivoitumisen siten, että trypsiinin tuotto oli noin 30 % enterokinaasin tuottamasta. Kathepsiini B ei aktivoinut proelastaasia ja prokarboksypeptidaasi B:tä. Kathepsiini B ei inaktivoinut yhtäkään zymogeeneistä. Monomeerinen tai tetrameerinen tryptaasi ei pystynyt aktivoimaan mitään tutkituista zymogeeneistä.

**Tulos**

Aktivoiko katekpsiini B ihmisen trypsiinogeeni 1:n mutta ei proelastaasi 2:ta tai prokarboksypeptidaasi B:tä?

**Esimerkki 9.5624**

Kapsaisiinin injektio ihon sisäisesti rottien takatassuun saa aikaan selkäytimen keskushermostoherkistymisen, prosessin, jossa keskushermostossa sijaitsevien nociceptive-neuronien reagointikyky vahvistuu. Sentraaliseen herkistymiseen osallistuvat monet signaalinvälitysreitit, jotka koostuvat useista solunsisäisten entsyymien kaskadeista. Koska neuronaalisten proteiinien fosforylaatiotilaa kontrolloidaan ja tasapainotetaan tiukasti proteiinikinaasien ja fosfataasien vastakkaisella toiminnalla, fosfataasien osuutta näihin tapahtumiin on tutkittava. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää seriini-/treoniiniproteiinifosfataasi tyypin 2A (PP2A) vaikutusta keskushermostoon kohdistuvaan nokseptivoimistumisprosessiin, joka indusoidaan rotilla ihon sisäisellä kapsaisiini-injektiolla.", "Kokeessa 1 tutkittiin PP2A-proteiinin ilmentymistä rotan selkäytimessä eri ajankohtina kapsaisiini- tai ajoneuvoinjektion jälkeen Western blot -menetelmällä. Kokeessa 2 PP2A:n estäjä (okadahappo, 20 nM tai fostriesiini, 30 nM) ruiskutettiin selkäytimen subaraknoidaalitilaan, ja rottien spontaani eksploratiivinen aktiivisuus ennen kapsaisiini-injektiota ja sen jälkeen rekisteröitiin automaattisella photobeam-aktiivisuusjärjestelmällä. Tulokset osoittivat, että PP2A-proteiinin ilmentyminen selkäytimessä oli merkittävästi säännelty kapsaisiinin intradermaalisen injektion jälkeen rotilla. Kapsaisiini-injektio aiheutti rottien eksploratiivisen aktiivisuuden merkittävän vähenemisen. Kolmekymmentä minuuttia injektion jälkeen tämä aktiivisuuden väheneminen oli osittain korjaantunut. Fosfataasin estäjän infuusio selkäytimen intratekaaliseen tilaan tehosti kapsaisiinin aiheuttamaa keskushermostoherkistymistä saamalla liikkeiden vähenemisen kestämään pidempään.

**Tulos**

Sääteleekö proteiinifosfataasi 2A rottien selkäytimessä tapahtuvaa keskushermostoherkistymistä kapsaisiinin intradermaalisen injektion jälkeen?

**Esimerkki 9.5625**

Iskemian/reperfuusion aikana tapahtuva apoptoosi vaikuttaa itsenäisesti kudosvaurioon, ja siihen liittyy stressikinaasin, p38 MAPK:n, aktivoituminen reperfuusion aikana. Sepelvaltimotaudin esivalmistelu (IPC) suojaa sepelvaltimotaudin/reperfuusion välittämältä nekroosilta ja apoptoosilta. P38 MAPK:n roolia esivalmistelun apoptoosilta suojaavassa vaikutuksessa ei tunneta. Farmakologinen esivalmistelu isoproterenolilla (beta-PC) suojaa myös nekroosilta, mutta ei tiedetä, suojaako se apoptoosilta.", "Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, liittyykö IPC:n suojavaikutus apoptoosilta p38 MAPK:n aktivoitumiseen ja suojaako myös beta-PC apoptoosilta.", "Iskeemian ja reperfuusion vaikutusta apoptoosiin ja infarktin kokoon tutkittiin eristetyillä perfusoiduilla rotan sydämillä. Sepelvaltimotaudin esivalmistelu saatiin aikaan 3 x 5 minuutin globaalilla iskemialla ja beta-PC:n 5 minuutin isoproterenolilla 10(-7) M. Infarktin kokoa varten sydämet altistettiin 35 minuutin ajan alueelliselle iskemialle ja sen jälkeen 120 minuutin reperfuusiolle. Infarktin koko määritettiin tetratsoliumvärjäystekniikalla ja ilmaistiin prosentteina riskialueesta. Apoptoosin merkkiaineita varten sydämet altistettiin 25 minuutin globaalille iskemialle ja 30 minuutin reperfuusiolle. Apoptoosi määritettiin Western blot -menetelmällä käyttäen kaspaasi-3:n ja PARP:n vasta-aineita. p38 MAPK:n aktivaatio estettiin antamalla SB203580:tä (1 mikroM) 10 minuuttia ennen iskemian aloittamista sekä IPC- ja beta-PC-esikuntoutusprotokollien yhteydessä. p38 MAPK aktivoitiin antamalla anisomysiiniä (5 mikroM) 10 minuuttia ennen indeksi-iskeemiaa yhdessä protokollassa ja 10 minuuttia reperfuusion aikana esikuntouttamattomissa sekä IPC- ja beta-PC-sydämissä. Tulokset analysoitiin käyttäen ANOVA-analyysiä ja Newman-Keulsin post-hoc-testiä.", "Apoptoosimallissa, jossa käytettiin globaalia iskemiaa, sekä IPC että beta-PC johtivat p38 MAPK:n aktivaation merkittävään vähenemiseen reperfuusion lopussa verrattuna ei-kuntoutettuihin sydämiin. Tähän liittyi merkittävä apoptoosin väheneminen mitattuna sekä kaspaasi-3-aktivaatiolla että PARP:n pilkkoutumisella. P38 MAPK:n estäminen antamalla SB203580-valmistetta 10 minuuttia ennen iskemiaa johti molempien apoptoosimerkkien merkittävään vähenemiseen. Joko IPC:n tai beeta-PC:n käynnistysvaiheen sulkeistaminen SB203580:llä johti p38 MAPK:n aktivoitumisen vähenemiseen reperfuusion aikana eikä poistanut IPC:n tai beeta-PC:n suojavaikutusta apoptoosilta. P38 MAPK:n aktivointi anisomysiinillä ennen iskemiaa johti apoptoosin merkkiaineiden vähenemiseen, kun taas p38 MAPK:n aktivointi anisomysiinillä reperfuusion aikana ei pahentanut apoptoosia missään ryhmässä lukuun ottamatta PARP:n pilkkoutumisen lisääntymistä IPC-sydämissä. Alueellisen iskemian mallissa IPC ja beeta-PC pienensivät infarktin kokoa merkittävästi ja samassa määrin kuin p38 MAPK:n estäminen antamalla SB203580-valmistetta 10 minuuttia ennen iskemiaa. Joko IPC:n tai beeta-PC:n laukaisuvaiheen sulkeminen ei poistanut infarktin koon pienenemistä. P38 MAPK:n aktivoitumiseen reperfuusion aikana liittyi infarktin koon kasvu vain IPC-sydämissä, mutta ei beta-PC-sydämissä.

**Tulos**

Onko iskeemisen ja beeta-adrenergisen esivalmistelun aiheuttama sydänlihaksen apoptoosin esto riippuvainen p38 MAPK:sta?

**Esimerkki 9.5626**

Tutkittiin, lisääkö Tiam1-geenin ilmentyminen paksusuolen karsinoomasolujen invasiivisia ja metastaattisia kykyjä.", "Tiam1:n endogeeninen ilmentyminen viidessä paksusuolen karsinoomasolulinjassa tutkittiin RT-PCR:llä. Tiam1/C1199HA cDNA transfektoitiin HT29:ään, joka on kolorektaalikarsinooman solulinja, jolla ei ole endogeenista Tiam1-ekspressiota. Tiam1-geenin RNA- ja proteiiniekspressio transfektanteissa havaittiin RT-PCR:llä, immunohistokemiallisesti ja Western blotilla. Transfektanttien biologista käyttäytymistä tutkittiin MTT- ja in vitro -invaasiomäärityksillä.", "Tiam1-geeni ilmentyi voimakkaasti LoVo- ja SW620-soluissa. Matalan tason ilmentymistä havaittiin HCT116- ja SW480-soluissa, eikä ilmentymistä havaittu HT29-soluissa. Tiam1:n transfektio lisäsi merkittävästi HT29-solujen proliferaatiota sekä lisäsi huomattavasti in vitro -invasiota ja metastaasia.

**Tulos**

Korreloiko [ Tiam1-ekspressio ihmisen paksusuolen karsinoomasolujen biologisen käyttäytymisen kanssa ]?

**Esimerkki 9.5627**

Mikrosatelliitti-instabiilisuuden (MSI) arviointia ei ole vielä sisällytetty mahasyöpäpotilaiden rutiiniarviointiin, koska sen ennustearvosta on ristiriitaisia tietoja.", "Määritimme MSI:n kliinisen merkityksen 510 sporadisessa mahasyövässä käyttämällä mononukleotidimarkkereita BAT25 ja BAT26.", "MSI:n kliinisen merkityksen 510 sporadisessa mahasyövässä. Tuloksia verrattiin mismatch repair -proteiinien Mlh1 ja Msh2 immunohistokemialliseen ilmentymiseen.", "MSI:tä esiintyi 83:ssa (16 %) syövässä ja se korreloi paremman eloonjäämisen kanssa (P < .001). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että MSI-fenotyyppi oli itsenäinen tekijä (P = .005) ja lisäsi ennustetietoa TNM-vaiheen, sijainnin ja iän lisäksi. MSI-syöpäpotilaiden suhteellinen kuolemanriski oli 0,6 (95 prosentin luottamusväli [CI], 0,4-0,8). Lisäksi kun syöpä ryhmiteltiin vaiheen mukaan, vain vaiheen II syövissä MSI-statuksella oli merkittävä vaikutus eloonjäämiseen (P = .011; riskisuhde = 0,3; 95 % CI, 0,1-0,8). MSI korreloi myös vanhemman iän (P = .002), naissukupuolen (P < .001), suoliston histotyypin (P = .011), alemman T-vaiheen (P = .018) ja pienemmän imusolmukkeiden osallistumisen (P < .001) kanssa. Lopuksi, kun verrattiin yhteensopimattomuutta korjaavien proteiinien Mlh1 ja Msh2 immunohistokemiallisen ilmentymisen tuloksia mikrosatelliittianalyysiin, saatiin yhteneväiset tulokset 95 prosentissa kasvaimista, ja herkkyys oli 82 prosenttia ja spesifisyys 98 prosenttia.

**Tulos**

Liittyykö mahasyövän mikrosatelliitti-instabiilisuus parempaan ennusteeseen vain II-vaiheen syövissä?

**Esimerkki 9.5628**

Ei mitään suun kautta (NPO) on ohutsuolen tukoksen vakiohoito. On epäselvää, pitäisikö suun kautta otettavat lääkkeet kieltää tarttuvan, osittaisen ohutsuolen tukoksen hoidon aikana. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vähentääkö tiettyjen suun kautta otettavien lääkkeiden yhdistelmä tarttuvassa, osittaisessa ohutsuolen tukoksessa operatiivisen toimenpiteen tarvetta.", "266:sta peräkkäisestä aikuispotilaasta, joilla oli osittainen ohutsuolen tukos ja jotka otettiin hoitoon tertiääriseen lääketieteelliseen keskukseen, 236 satunnaistettiin kahteen ryhmään. Ryhmän I potilaita hoidettiin suonensisäisellä nesteytyksellä, nenämahaletkun dekompressiolla ja NPO:lla. Ryhmän II potilaille annettiin suonensisäistä nesteytystä, nenämahaletkun dekompressiota ja suun kautta annettavaa nestettä, johon sisältyi suun kautta annettavaa laksatiivia, digestanttia ja vaahdonpoistoainetta. Vertailimme ryhmien välisiä eroja (1) niiden potilaiden määrässä, joiden ei-operatiivinen hoito oli onnistunut, (2) komplikaatioissa ja (3) oireiden uusiutumisessa.", "Ryhmiin I ja II kuului yhteensä 116 ja 120 potilasta. Niiden potilaiden määrä, jotka hoidettiin onnistuneesti ei-operatiivisella lähestymistavalla, oli pienempi ryhmässä I kuin ryhmässä II (77 % vs. 90 %, P < .01). Ryhmien I ja II komplikaatio- ja uusiutumisprosentit eivät eronneet toisistaan (4 % vs. 5 % ja 5 % vs. 4 %).

**Tulos**

Vähentävätkö tietyt suun kautta otettavat lääkkeet leikkaustarvetta tarttuvassa osittaisessa ohutsuolen tukoksessa?

**Esimerkki 9.5629**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata itsetuhoisten ajatusten ja käyttäytymisen esiintyvyyttä masennuslääkehoidon yhteydessä ja lumelääkkeen yhteydessä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa.", "Yhdeksän masennuslääkkeen valmistajat havaitsivat itsetuhoisia haittatapahtumia satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa, joita ne olivat rahoittaneet. Tapahtumat löydettiin sähköisellä haulla haittavaikutuskuvauksista, mukaan lukien avainsanat, jotka viittaavat itsemurha-ajatuksiin tai itsensä vahingoittamiseen, sekä manuaalisella tarkastelulla kaikista haittavaikutuksista, jotka täyttivät tavanomaisen sääntelyn mukaisen vakavuusmääritelmän. Valmistajien toimittamat tiedot näiden tapahtumien esiintyvyydestä yhdistettiin eri tutkimusten välillä, jotta saatiin Mantel-Haenszel-yhdistetyt riskiarviot.", "Analyysia varten oli saatavilla tietoja 22 satunnaistetusta, lyhytaikaisesta, lumelääkekontrolloidusta, pediatrisesta tutkimuksesta, jotka koskivat yhdeksää eri masennuslääkettä eri käyttöaiheissa. Kaikkiaan 2298 pediatrista koehenkilöä altistettiin aktiiviselle lääkkeelle ja 1952 lumelääkkeelle. Näissä tutkimuksissa esiintyi 78 vakavaa itsemurhaan liittyvää haittatapahtumaa (54 vaikuttavalla lääkkeellä ja 24 lumelääkkeellä); loppuun saatettuja itsemurhia ei ollut. Vakavien itsetuhoisten haittatapahtumien yhteenlaskettu esiintyvyyssuhde kaikissa tutkimuksissa oli 1,89 (95 %:n luottamusväli 1,18-3,04).

**Tulos**

Liittyvätkö itsetuhoiset haittavaikutukset lasten satunnaistetuissa , kontrolloiduissa kliinisissä masennuslääkkeiden tutkimuksissa aktiiviseen lääkehoitoon : meta-analyysi?

**Esimerkki 9.5630**

Ei-alkoholipitoinen steatohepatiitti (NASH) on maksan aineenvaihduntasairaus, joka voi kehittyä fibroosiksi tai kirroosiksi. Pentoksifylliinin (PTX) on oletettu toimivan antifibrogeenisena aineena, joka kykenee estämään maksan stellatesolujen proliferaatiota ja kollageenisynteesiä in vitro. Lyhytaikaisissa tutkimuksissa on saatu viitteitä PTX:n hyödyllisistä vaikutuksista NASH:n kokeellisissa malleissa.", "Tutkitaan, voiko PTX vaikuttaa maksan fibrogeneesiin NASH:n eläinmallissa.", "NASH:n indusoimiseksi Sprague-Dawley-rotille annettiin koliinipuutosruokavaliota (CDD) 8 viikon ajan. Rotat jaettiin kahteen koeryhmään, joista toinen sai PTX:ää (9 mg/kg/vrk) juomavedessä. Kontrollirotat saivat koliinilla täydennettyä ruokavaliota. Rasvamaksan biokemiallinen ja histologinen arviointi suoritettiin tavanomaisin menetelmin. Lisäksi arvioitiin pro-kollageeni I:n ja transformoivan kasvutekijä beeta-1:n mRNA-tasoja semi-kvantitatiivisella RT-PCR:llä ja stellatesolujen aktivaatiota alfa-aktiini-immunofluoresenssivärjäyksellä.", "Kahdeksan viikon jälkeen CDD aiheutti seerumin aminotransferaasien merkittävän nousun, sekä maksan että sappitiehyen glutationin merkittävän vähenemisen ja vaikean rasvamaksan infiltraation, johon liittyi lievä histologinen tulehdus ja fibroosi. Sekä pro-kollageeni I:n että TGFbeta-1:n mRNA-tasojen havaittiin lisääntyneen merkittävästi CDD-ruokinnan jälkeen. PTX:ää saaneiden rottien ja pelkkää CDD-ruokavaliota saaneiden rottien välillä ei havaittu eroja CDD:n aiheuttamien biokemiallisten, morfologisten tai molekulaaristen muutosten osalta.

**Tulos**

Estääkö pentoksifylliini ei-alkoholipitoisen steatohepatiitin rotan mallissa maksavaurioita eikä varhaisia profibrogeenisia tapahtumia?

**Esimerkki 9.5631**

Testata tupakoinnin lopettamisen erityisten motiivien, lopettamisvalmiuden vaiheen (valmistautuminen tai harkinta) ja sosiodemografisten ominaisuuksien välisiä yhteyksiä.", "Poikkileikkaustutkimus, jossa tutkitaan asenteita ja terveyden edistämisen käyttöä työpaikoilla käyttäen itse täytettävää kyselylomaketta.", "Kaksi saksalaista metallialan yritystä.', '1641 vastanneesta työntekijästä (vastausprosentti 65 % yrityksessä A ja 44 % yrityksessä B) analysoitiin 360 tupakoitsijaa, jotka aikoivat lopettaa tupakoinnin välittömästi (n = 105) tai lähitulevaisuudessa (n = 255).', 'Kyselylomake sisälsi sosiodemografisia ominaisuuksia, tupakointikäyttäytymistä, tupakointihistoriaa, tupakoinnin lopettamisvalmiutta, lopettamisen motiiveja, kuten työtovereiden valituksia ja terveyteen liittyviä tai taloudellisia huolia. Khiin neliö -testit ja moninkertaiset logistiset regressioanalyysit suoritettiin.", "Terveyteen liittyvät syyt (94 %) hallitsivat taloudellisia (27 %) tai imagoon liittyviä (14 %) syitä tupakoinnin lopettamiseen. Lopettamisen valmisteluryhmän osallistujat ilmoittivat todennäköisemmin tietoisuuden riippuvuudesta (79,6 % vs. 58,2 %; p < .001) ja negatiivisen julkisen kuvan (22,5 % vs. 11,6 %; p < .01) lopettamisen syiksi verrattuna harkintaryhmän osallistujiin. Monimuuttujaregressiomalleissa tupakoinnin lopettamisen motiivit, mukaan lukien alentunut suorituskyky, perheen ja työtovereiden valitukset, raskaus/lapset ja negatiivinen julkinen kuva, mutta eivät terveyteen liittyvät ja taloudelliset huolenaiheet, erosivat merkittävästi sukupuolen, iän, siviilisäädyn, koulutuksen ja ammattiaseman mukaan.

**Tulos**

Ovatko tupakoinnin lopettamisen motiivit yhteydessä tupakoinnin lopettamisvalmiuden vaiheeseen ja sosiodemografisiin tekijöihin saksalaisten teollisuustyöntekijöiden keskuudessa?

**Esimerkki 9.5632**

Monien vuosien aikana tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että leikkausta edeltävä optimointi ja asianmukaiseen leikkauksen aikaiseen hoitoon kiinnitetty huomio vähentävät merkittävästi kirurgista kuolleisuutta. Tässä katsauksessa käsitellään tapoja, joilla potilaan valmistautumisella ja perioperatiivisella tuella voidaan minimoida kirurginen kuolleisuus ja sairastuvuus.", "Pisteytysjärjestelmiä kehitetään edelleen kirurgisten riskiluokkien luokittelemiseksi. Objektiivisilla fysiologisilla arvioinneilla voidaan myös tunnistaa korkean riskin potilasryhmät. Keskustelua käydään edelleen tiettyjen toimenpiteiden, kuten beetasalpauksen tai statiinihoidon, käyttöaiheista. Hapen saannin perioperatiivinen optimointi herättää edelleen kiinnostusta. Monimodaalinen lähestymistapa, jossa kiinnitetään huomiota useisiin mahdollisiin toimenpiteisiin, vaikuttaa hyödylliseltä. Auditointi, koulutus, kokemus ja toimenpiteiden riittävä määrä ovat kaikki tekijöitä, jotka liittyvät kirurgiseen kuolleisuuteen.

**Tulos**

Vaikuttaako erinomainen anestesia potilaan valmistautumiseen ja leikkauksen jälkeiseen tukeen?

**Esimerkki 9.5633**

Munuaisten toiminnan seuranta on ratkaisevan tärkeää kemoterapiaa saavilla lapsilla. Tähän mennessä kliinisenä standardina on yleisesti käytetty seerumin kreatiniinin (SCR) rutiiniseurantaa ja satunnaista kreatiniinipuhdistuman suhteen (CCR) määrittämistä. Molemmilla menetelmillä on rajoituksensa diagnostisen arvon (SCR) tai käytännöllisyyden (CCR) suhteen, erityisesti pienillä lapsilla. Diagnostiset vaihtoehdot, kuten glomerulussuodatusnopeuden (GFR) arviointikaavat, eivät ole osoittautuneet paremmiksi. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, voiko seerumin kystatiini C:llä (CysC) olla diagnostista vaikutusta lapsipotilailla.", "CysC:tä, SCR:ää, useita GFR:n arviointikaavoja (Counahan-Barratt, Ghazali-Barratt, Schwartz, Shull, Traub) ja CCR:ää tutkittiin 80:llä lasten syöpäpotilaalla (ikähaarukka 0,17-17,9 vuotta) kemoterapian aikana. Erityistä huomiota kiinnitettiin alle 3-vuotiaisiin lapsiin, joilla tarkka virtsan kerääminen CCR:ää varten on vaikeaa.", "Kaikki parametrit korreloivat yhtä hyvin CCR:n kanssa. CysC:n kokonaistarkkuus oli 66 % ja SCR:n 67 %. Hyvin pienillä lapsilla (<3 vuotta) korrelaatio CCR:n kanssa oli CysC:n osalta r = -0,74, kun AUC (area under the curve) oli 0,646, ja SCR:n osalta r = -0,27, kun AUC = 0,594. Kokonaistarkkuus oli 60 % CysC:n osalta ja 50 % SCR:n osalta.

**Tulos**

Onko seerumin kystatiini C sopiva merkkiaine munuaistoiminnan rutiiniseurantaan lasten syöpäpotilailla, erityisesti hyvin nuorilla?

**Esimerkki 9.5634**

Hemodialyysisiirrännäisen ahtauman tärkein patologia on laskimoiden neointimaalinen hyperplasia siirteen ja laskimon välisissä anastomoseissa. Neointimaalista hyperplasiaa havaitaan myös sepelvaltimoiden stenttirestenoositapauksissa. Paklitakseli on syövän hoitoon käytetty kemoterapeuttinen aine, ja sen on osoitettu estävän neointimaalista hyperplasiaa sepelvaltimon in-stenttirestenoosissa. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voisiko paklitakselilla päällystetty hemodialyysisiirrännäinen estää neointimaalista hyperplasiaa ja estää stenoosin syntymistä.", "Pinnoitimme paklitakselilla laajennettua polytetrafluorieteeniä (ePTFE) olevia siirteitä annostiheydellä 0,59 mikrog/mm(2). In vitro -vapautumiskokeet osoittivat, että paklitakseli purkautui aluksi ja vapautui sitten hitaasti pitkällä aikavälillä. Käyttämällä ePTFE-istutteita, joissa oli paklitakselipinnoite (päällystetty ryhmä, n = 8) tai joissa ei ollut paklitakselipinnoitetta (kontrolliryhmä, n = 11), rakensimme Landrace-rotuisille sioille arteriovenoosisia (AV) istutteita, jotka yhdistivät yhteisen kaulavaltimon ja ulomman kaulalaskimon.", "Kun seitsemän sikaa oli jätetty pois teknisen epäonnistumisen vuoksi, analysoitiin istutteen ja laskimoiden välisiä anastomoosien poikkileikkauksia, jotka saatiin 6 viikkoa AV-istutteiden asettamisen jälkeen. Luminaalisen ahtauman prosentuaalinen osuus, intiman ja mediaosan suhde kokonaisissa poikkileikkauksissa, intiman pinta-alat perifunktionaalisilla alueilla (2 mm:n sisällä siirteen ja laskimon liitoskohdan ylä- ja alapuolella) ja intiman keskimääräinen paksuus laskimopuolella poikkileikkauksissa olivat 60,5 % (vaihteluväli 41,5-60.7), 13,0 (vaihteluväli 8,6-20,4), 23,7 mm(2) (vaihteluväli 10,8-32,1) ja 2,1 mm (vaihteluväli 1,1-3,0) kontrolliryhmässä, kun taas vastaavat mediaaniarvot päällystetyssä ryhmässä olivat 10,4 % (vaihteluväli 1,0-17,8), 1,0 (vaihteluväli 0,7-5,1), 1,6 mm(2) (vaihteluväli 0,2-8,0) ja 0,3 mm (vaihteluväli 0,1-2,2). Kaikki parametrit erosivat merkittävästi kahden ryhmän välillä (P<0,05 Mann-Whitneyn testillä).

**Tulos**

Estävätkö paklitakselilla päällystetyt paisutetut polytetrafluorieteenistä valmistetut hemodialyysisiirteet neointimaalista hyperplasiaa siirteen ahtauman sika-mallissa?

**Esimerkki 9.5635**

Tutkittiin arg-gly-asp-mannoosi-6-fosfaatin (RGD-M6P) vaikutusta primaaristen maksan stellatesolujen aktivoitumiseen ja proliferaatioon in vitro.', 'Maksan tähtihormonisolut (HSC) eristettiin rotista maksan in situ-kollagenaasiperfuusiolla ja 18-prosenttisella Nycodenz-gradienttisentrifugoinnilla, ja niitä viljeltiin päällystämättömillä muovilevyillä 24 tuntia DMEM:ssä, joka sisälsi 10 prosenttia naudan sikiöseerumia (FBS/DMEM), ennen kuin kasvatusympäristö korvattiin 2 prosentilla 2 prosenttia FBS/DMEM:llä toisen 24 tunnin ajan. Sitten HSC:tä viljeltiin 2 % FBS/DMEM:ssä, jossa oli transformoiva kasvutekijä beeta1, M6P, RGD tai RGD-M6P. Solujen morfologiaa havainnoitiin käänteismikroskoopilla, sileän lihaksen alfa-aktiini (alfa-SMA) havaittiin immunosytokemiallisesti, tyyppi III:n prokollageeni (PC III) määritettiin supernatantista radioimmunomäärityksellä ja HSC:iden proliferaatiovauhti arvioitiin virtaussytometrialla.", "RGD-M6P esti merkittävästi morfologista transformaatiota ja HSC:iden alfa-SMA:n ja PC III:n ilmentymiä in vitro ja esti dramaattisesti HSC:iden in vitro-proliferaation.". Tällaiset vaikutukset erosivat huomattavasti RGD:n tai M6P:n vaikutuksista.

**Tulos**

Estääkö arg-gly-asp-mannoosi-6-fosfaatti maksan stellatesolujen aktivoitumista ja proliferaatiota in vitro?

**Esimerkki 9.5636**

Verenkierrossa olevilla adiponektiineillä on useita suojaavia tehtäviä diabeteksen, ateroskleroosin ja tulehduksen vastaisina tekijöinä. Tutkimme plasman adiponektiinipitoisuuden ja muun sydän- ja verisuoniriskin välistä suhdetta ei-diabeettisilla sepelvaltimotautia sairastavilla miehillä, ja suhde voi säilyä myös sen jälkeen, kun se on korjattu adiponektiinipitoisuuksiin vaikuttavien tärkeimpien ympäristötekijöiden osalta.', 'Ei-diabeettiset CAD-miehet (n=613) olivat 31-70-vuotiaita, ja heidän painoindeksinsä (BMI) oli 18,5-29,9 kg/m2.', 'Verenkierrossa olevat adiponektiinit korreloivat positiivisesti iän kanssa ja negatiivisesti BMI:n, vyötärönympäryksen ja kehon rasvaprosentin kanssa (kaikkien p-arvot <0,001). Plasman adiponektiinipitoisuudet olivat korkeammat tupakoimattomilla (5,07+/-0,30 mikrog/ml) kuin tupakoimattomilla (5,07+/-0,30 mikrog/ml) kuin tupakoitsijoilla (4,15+/-0,12 mikrog/ml) ja entisillä tupakoitsijoilla (3,75+/-0,20 mikrog/ml) sekä ennen iän ja rasvaisuuden suhteen korjattua että sen jälkeen korjattua pitoisuutta (p=0,002 ja p=0,008), mutta ne eivät kuitenkaan eronneet merkittävästi alkoholin juomisen tilan mukaan. Iän, lihavuuden ja tupakoinnin huomioon ottamisen jälkeen plasman adiponektiinilla oli edelleen positiivinen korrelaatio HDL-kolesterolin, apolipoproteiini AI:n ja LDL-hiukkaskoon kanssa ja käänteinen korrelaatio paastotriglyseridin, aterogeenisen indeksin, insuliiniresistenssin ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) kanssa. Adiponektiinin ja apolipoproteiini B:n, kokonaiskolesterolin tai LDL-kolesterolin välillä ei kuitenkaan ollut merkitsevää yhteyttä. Adiponektiinipitoisuuksien tertiilien (pienin: <2,92, kohtalainen: 2,92<tai=adiponektiini<4,75, suurin: >tai=4,75 mikrog/ml) mukaan tehdyssä alaryhmäanalyysissä "kohtalaisen" ja "suurimman" adiponektiinin ryhmillä oli alhaisemmat triglyseridipitoisuudet (p<0,001), alhaisempi aterogeeninen indeksipitoisuus (p=0,001), alhaisempi paastoinsuliinipitoisuus (p=0.004), alhaisempi insuliiniresistenssi (p=0,001), alhaisempi CRP (p=0,001), korkeampi HDL-kolesteroli (p<0,001), korkeampi apolipoproteiini AI (p=0,005) ja korkeampi LDL-hiukkaskoko (p<0,001) verrattuna "alhaisimpaan" adiponektiiniryhmään, kun ikää, rasvoittuneisuutta ja tupakointia tarkistettiin. Verihiutaleet olivat pienempiä "korkeimman" adiponektiinin ryhmissä verrattuna "alhaisimpaan" ja "kohtalaiseen" adiponektiiniryhmään oikaisun jälkeen. Kokonaiskolesterolissa (p=0,145), LDL-kolesterolissa (p=0,145), apolipoproteiini B:ssä (p=0,222) ja paastoglukoosissa (p=0,157) ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa.

**Tulos**

Onko plasman adiponektiini yhteydessä muihin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin ei-diabeetikoilla korealaisilla miehillä, joilla on KHK , riippumatta lihavuudesta ja tupakasta : poikkileikkausanalyysi?

**Esimerkki 9.5637**

Määrittää keuhkoemboliadiagnoosin esiintymistiheys, kun eri vaihtoehtoisia diagnooseja pidettiin todennäköisimpinä ennen testausta, koska tiettyjen vaihtoehtoisten diagnoosien ja keuhkoemboliadiagnoosin välistä suhdetta ei ole tutkittu.", "Tämä tutkimus oli ennalta suunniteltu sekundaarianalyysi prospektiivisesta tutkimuksesta, joka koski keuhkoembolian diagnoosia kaupunkialueen yliopistollisen sairaalan päivystysosastolla. Lääkäreiltä kysyttiin heidän todennäköisintä esitestausdiagnoosiaan, kun he määräsivät jonkin seuraavista testeistä mahdollisen keuhkoembolian arvioimiseksi: D-dimeeri, rintakehän kontrastia vahvistava tietokonetomografia, ventilaatio-perfuusio-keuhkokuvaus tai keuhkoangiografia. PE-diagnoosin yleisyyden vertailemiseksi vaihtoehtoisten diagnoosien välillä laskettiin riskisuhteet, 95 prosentin luottamusvälit (CI) ja p-arvot Fisherin tarkkaa testiä käyttäen.", "Mukaan otettiin 67 potilasta, ja 61:llä oli PE.", "Kuusisataa7 potilasta. Lääkärit pitivät PE:tä todennäköisimpänä esitestausdiagnoosina 162 potilaalla (26,7 %), ja 20,4 %:lla (95 % CI = 14,4 % - 27,4 %) näistä potilaista oli PE. Neljän vaihtoehtoisen diagnoosin kohdalla PE diagnosoitiin harvemmin kuin silloin, kun PE:tä pidettiin todennäköisimpänä: tuki- ja liikuntaelinten kipu (2,2 %, 95 % CI = 0,4-6,2 %), ahdistuneisuus (1,7 %, 95 % CI = 0,0-9,2 %), astma tai krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (0, 95 % CI = 0,0-10,9 %) ja virusoireyhtymä (0, 95 % CI = 0,0-14,3 %).

**Tulos**

Onko keuhkoembolian todennäköisyys riippuvainen ennen testausta todennäköisimpänä pidetyistä diagnooseista?

**Esimerkki 9.5638**

Lapsilla on usein syytä sulkea pois kystinen fibroosi. Tähän käytetään hikitestiä. Koska hikitestillä on joitakin haittoja, tutkimme, onko kuparisoluista kerätyn DNA:n analysointi paikallisten yleisimpien CFTR-mutaatioiden varalta luotettava menetelmä kystisen fibroosin poissulkemiseksi.", "Potilailta, joille oli tilattu hikitesti 1.1.2002 ja 31.12.2004 välisenä aikana, keräsimme kuparisoluista DNA:ta analysoitavaksi. Kun verta oli saatavilla, analysoitiin myös leukosyyttien DNA.", "Kahden vuoden tutkimusjakson aikana tilattiin yhteensä 73 hikitestiä, useimmiten toistuvien keuhkoinfektioiden (36; 49 %), menestymishäiriöiden (20; 27 %) ja kroonisen ripulin (10, 14 %) vuoksi. Hikoilutestin tulokset olivat 70 lapsella normaalit, kolmella potilaalla tulokset olivat raja-arvoja. Kuudenkymmenen poskiontelonäytettä analysoitiin, eikä yksikään potilas ollut homotsygoottinen kystisen fibroosin suhteen, kaksi oli heterotsygoottisia kystisen fibroosin suhteen. Yhdelläkään lapsella ei todettu kystistä fibroosia.

**Tulos**

Onko DNA:n analysointi soluista, jotka on otettu poskiontelosta, luotettava menetelmä kystisen fibroosin poissulkemiseksi . Pilottitutkimuksen tulokset?

**Esimerkki 9.5639**

Sytokiinigeenien polymorfismit voivat määrittää niiden ilmentymistason ja vaikuttaa immunovälitteisten sairauksien, kuten keliakian, fenotyyppiseen ilmentymiseen. Arvioimme näin ollen sytokiinipolymorfismien esiintyvyyttä CD-potilailla ja väestökontrolleilla sekä arvioimme tiettyjen polymorfismien ja keliaakikkojen kliinisten ominaisuuksien välistä korrelaatiota.", "Tutkimukseen osallistui 155 CD-potilasta ja 202 väestökontrollia. Sytokiinipolymorfismit (TNFalfa -308 ja -238, IL-1beta -511 ja +3954, IL-1b RN + 2018, IL-6 -174, IL-10 -1082, -819 ja -592, TGFbeta1 + 29 ja +74, IFN-gamma + 874) ja HLA-luokan II alleelit määritettiin sekvenssispesifisellä alukepolymeraasiketjureaktiolla tai restriktiofragmenttipituuspolymorfismianalyysillä. Pohjukaissuolen histologia luokiteltiin Marshin kriteerien mukaisesti. CD-potilaiden ominaisuuksiin merkitsevästi liittyvät muuttujat tunnistettiin monimuuttujaisella logistisella regressioanalyysillä.", "CD-potilailla havaittiin -308 TNFalfa-polymorfismin merkitsevästi korkeampi frekvenssi verrattuna koko väestökontrolliryhmään, vaikka eroa ei havaittu, kun väestökontrollit stratifioitiin HLA-luokan II mukaan. Keliaakikoilla taudin varhainen puhkeaminen (< tai =2-vuotias) ja vakavan suolistovaurion esiintyminen (Marsh 3C) liittyivät merkitsevästi -1082 A/A IL-10-genotyyppiin, joka vastaa matalan tuottajan fenotyyppiä (OR 3,28, 95 % CI 1,49-7,19 ja OR 2,60, 95 % CI 1,04-6,49, vastaavasti).

**Tulos**

Ovatko iL-10-polymorfismit yhteydessä varhain alkavaan keliakiaan ja vakaviin limakalvovaurioihin valkoihoisilla potilailla?

**Esimerkki 9.5640**

Mycobacterium avium pystyy tunkeutumaan suolen epiteelisoluihin, mikä edellyttää sytoskeletin uudelleenjärjestelyä ja proteiinien fosforylaatiota isäntäsolussa. Mekanismista tiedetään kuitenkin vain vähän.", "Transposonipankista seulottiin invasiota heikentäviä mutantteja.", "Tunnistetuista geeneistä fadD2-geenin inaktivointi johti noin 50 prosentin vähenemiseen in vitro-invaasiossa ja 100-kertaiseen vähenemiseen in vivo-invaasiossa verrattuna villityyppiseen (wt) kantaan. M. aviumin wt-kannan invaasio johti neuronaalisen Wiskott-Aldrichin oireyhtymäproteiinin (N-WASp) rekrytoitumiseen, mitä ei havaittu mutaatiossa, josta puuttuu toimiva fadD2-geeni. M. aviumin tunkeutuminen johti N-WASp:n fosforylaatioon ja Arp2/3-kompleksin aktivoitumiseen. Supernatantti, joka saatiin wt M. aviumista inkuboituna HEp2-epiteelisolujen kanssa, pelasti mutantin 1B2:n kyvyn päästä soluihin, mikä viittaa siihen, että Cdc42:n aktivoituminen seuraa todennäköisesti M. avium -proteiinien eritystä.

**Tulos**

Tarvitaanko fadD2-geeniä Mycobacterium aviumin tehokkaaseen invaasioon limakalvon epiteelisoluihin?

**Esimerkki 9.5641**

Antigeenin (Ag) spesifisen CTL-vasteen tutkimiseksi etukammioon liittyvän immuunipoikkeaman (ACAID) aikana", "OVA tai OVA257-264-peptidi ruiskutettiin C57BL/6-hiirten etukammioon (AC). Kussakin ACAID-ryhmässä oli 16 hiirtä, jotka indusoitiin OVA:lla tai OVA257-264-peptidillä. Hiiret pohjustettiin SC-injektiolla OVA:lla tai OVA 257-264 -peptidillä täydellisessä Freundin adjuvantissa (CFA) päivänä 7. Ag-spesifiset CD8+ T-solut pernassa analysoitiin 14. päivänä käyttäen pentameeri H-2K(b)-SIINFEKL:ää (OVA257-264-peptidi). IFN-gamma-ELISPOT- ja solunsisäistä granzyymi B -värjäystä käytettiin CTL-vasteen kuvaamiseen. Positiivisina kontrolleina käytettiin 12 hiirtä kussakin ryhmässä, jotka oli immunisoitu OVA:lla tai OVA257-264-peptidillä CFA:ssa. Kaksitoista normaalia hiirtä toimi negatiivisina kontrolleina ja 12 hiirtä, jotka saivat CFA-injektion, CFA-kontrolleina tutkittaessa CFA:n vaikutusta Ag-spesifiseen CTL-vasteeseen.", "Tulokset osoittivat, että OVA:n tai OVA257-264-peptidin inokulointi etukammioon saattoi indusoida ACAID:n, minkä osoitti heikentynyt DTH-vaste. Ag-spesifisten CD8+ T-solujen esiintymistiheys ACAID-hiirissä ei eronnut niiden hiirien esiintymistiheydestä, jotka haastettiin Ag:lla vain CFA:ssa (positiiviset kontrollit). Näiden solujen IFN-gammatuotanto ACAID-hiirissä ei eronnut positiivisiin kontrolleihin verrattuna. ACAID-hiirten Ag-spesifiset CD8+ T-solut eivät kuitenkaan erittäneet granzyymi B:tä. Hiirillä, joita haastettiin vain OVA-peptidillä ja CFA:lla, havaittiin myös granzyymi B-negatiivinen CD8+ T-soluvaste. Pelkän CFA:n indusoima Ag-spesifinen CTL-vaste oli samanlainen kuin negatiivisessa kontrollissa.

**Tulos**

Eivätkö oVA-spesifiset CD8+ T-solut ilmentäisi granzyymi B:tä etukammioon liittyvän immuunipoikkeaman aikana?

**Esimerkki 9.5642**

Tutkimuksen tavoitteena oli verrata verkkokalvon arteriolojen läpimittavasteiden ja verkkokalvon paksuuden vastetta potilailla, joilla oli diabeettisen makulopatian eri vaiheita, valtimoverenpaineen nousun aikana.", "Tutkimuksessa tutkittiin neljää ryhmää, joissa kussakin oli 19 henkilöä. Ryhmä A koostui normaaleista henkilöistä ja ryhmät B-D koostuivat tyypin 2 diabeetikoista, jotka vastasivat diabeteksen keston, iän ja sukupuolen suhteen ja joille oli ominaista: Ryhmä B ei retinopatiaa, ryhmä C lievä retinopatia, ryhmä D makulopatia, joka ei vaadi laserhoitoa. Verkkokalvon suuren valtimon läpimitan muutokset mitattiin Retinal Vessel Analyzer -laitteella (RVA, Imedos, Saksa) ennen isometrisen harjoituksen aiheuttamaa verenpaineen nousua, sen aikana ja sen jälkeen. Lisäksi verkkokalvon paksuus mitattiin optisella koherenssitomografialla.", "Arteriolit supistuivat isometrisen harjoituksen aikana normaaleilla henkilöillä (läpimittavaste: -0,70+/-0,48 %) ja potilailla, joilla ei ollut retinopatiaa (-1,15+/-0,44 %), mutta laajenivat potilailla, joilla oli lievä retinopatia (0,41+/-0,49 %) ja diabeettinen makulopatia (0,54+/-0,44 %), p=0,01.". Verkkokalvon paksuus oli normaali ryhmässä A (260+/-5,0 mikrometriä), ryhmässä B (257+/-4,5 mikrometriä) ja ryhmässä C (253+/-4,4 mikrometriä), mutta se oli merkitsevästi (p=0,006) lisääntynyt ryhmässä D (279+/-5,3 mikrometriä).

**Tulos**

Väheneekö verkkokalvon valtimoiden verenpaineen aiheuttama halkaisijavaste diabeettisen makulopatian lisääntyessä?

**Esimerkki 9.5643**

Arvioida joustavien magneettien terapeuttisia vaikutuksia kiputuntemukseen, lihaksensisäiseen turvotukseen, liikelaajuuteen ja lihasvoimaan henkilöillä, joilla on lihaksen mikrovamma.", "Tämä koe oli yksisokkotutkimus, jossa käytettiin lumelääkettä ja jossa käytettiin toistettujen mittausten mallia. Koehenkilöt suorittivat intensiivisen harjoitusprotokollan lihasmikrovamman aiheuttamiseksi. Kun esikäsittelyn mittaukset oli kirjattu, koehenkilöt jaettiin satunnaisesti koe- (magneetti), plasebo- (imitaatiomagneetti) tai kontrolliryhmään (ei magneettia). Hoidon jälkeiset mittaukset toistettiin 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua.", "Tutkimukseen osallistui 45 tervettä koehenkilöä.", "Koehenkilöiltä mitattiin toistuvasti kivun tuntemusta, käsivarren ympärysmittaa, liikelaajuutta ja staattista voimantuottoa. Neljää erillistä yksimuuttujaista varianssianalyysiä käytettiin tilastollisesti merkitsevien keskiarvojen (+/-SD) erojen paljastamiseksi muuttujien välillä ajan kuluessa. Interaktiovaikutukset analysoitiin Scheffen post hoc -analyysin avulla.", "Varianssianalyysi ei paljastanut tilastollisesti merkitseviä (P > .05) olosuhteiden välisiä keskiarvoeroja minkään riippuvaisen ennen hoitoa ja hoidon jälkeen suoritetun mittauksen osalta. Olosuhteiden ja aikojen välillä ei havaittu merkittäviä vuorovaikutusvaikutuksia.

**Tulos**

Ovatko joustavat magneetit tehokkaita vähentämään kiputuntemusta ja toipumisaikaa lihaksen mikrovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.5644**

Iskemian ja reperfuusion (I/R) aiheuttama varhainen haimatulehdus on merkittävä komplikaatio haimansiirron jälkeen. Immunosuppressiivisten lääkkeiden vaikutus siirtopankreatiittiin on edelleen epäselvä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida siklosporiinin ja takrolimuusin vaikutusta kokeelliseen haiman I/R-iskuun.", "Kohtalainen haimatulehdus aiheutettiin rotilla I/R-vammalla. Eläimet jaettiin neljään ryhmään: (1) kontrolli ilman I/R, (2) I/R ilman hoitoa, (3) I/R + sislosporiini tai (4) I/R + takrolimuusi. Haimavauriot arvioitiin 24 tunnin kuluttua amylaasin, endoteliini 1:n, tromboksaani A2:n ja histologian avulla. Lisäksi mikroverenkiertoa arvioitiin 12 tuntia reperfuusion jälkeen intravitaalimikroskopialla.", "I/R lisäsi merkittävästi amylaasia kontrolleihin verrattuna, ja enimmäistasot olivat suurimmillaan siklosporiinihoidon jälkeen. Histologia osoitti vertailukelpoista kudosvauriota kontrolli- ja takrolimuusilla käsitellyissä eläimissä. Siklosporiinilla hoidetuilla eläimillä kehittyi merkittävästi (P < 0,05) enemmän tulehdusta ja nekroosia muihin ryhmiin verrattuna. Intravitaalimikroskopialla arvioitu erytrosyyttien nopeus väheni kaikissa eläimissä I/R:n jälkeen. Tämä korostui merkittävästi siklosporiinin käytön jälkeen. Tarttuvien leukosyyttien ja verihiutaleiden määrä lisääntyi merkittävästi siklosporiinilla hoidetuissa eläimissä verrattuna molempiin muihin ryhmiin.

**Tulos**

Vaikeuttaako siklosporiini kudosvaurioita iskemian ja reperfuusion aiheuttamassa akuutissa haimatulehduksessa?

**Esimerkki 9.5645**

Kronotrooppinen epäpätevyys, heikentynyt sydämen sykevaste liikuntaan, on riippumaton kardiovaskulaarikuolleisuuden ennustaja, mutta ei tiedetä, liittyykö kronotrooppinen epäpätevyys kaulavaltimoiden ateroskleroosiin. Kronotrooppisen epäpätevyyden ja kaulavaltimoiden ateroskleroosin välistä yhteyttä tutkittiin 8567 (ikä 47,6+/-8,8 vuotta) terveellä miehellä.", "Kronotrooppinen epäpätevyys määriteltiin siten, että 85 % iän ennustetusta maksimaalisesta sydämen sykkeestä (APMHR), <80 % sydämen sykereservi (HRR) ja kronotrooppisen vasteen indeksi (CRI) ei saavutettu. Kaulavaltimoiden ateroskleroosi määriteltiin B-mode-ultraäänitutkimuksen avulla stenoosiksi >25 % ja/tai intima-mediapaksuudeksi (IMT) >1,2 mm. Monimuuttujaisissa mukautetuissa logistisissa regressiomalleissa niillä tutkittavilla, jotka saavuttivat alle 85 % APMHR:stä, oli 1,72:n (95 %:n luottamusväli (CI): 1,2 - 2,22) odds ratio (OR)) kaulavaltimon ateroskleroosille. Koehenkilöillä, joilla oli <80 % APMR:stä, oli 1,45 (95 % CI: 1,14-1,84) kertaa suurempi todennäköisyys saada karotisarteroskleroosi monimuuttujaisen mukautuksen jälkeen. Myös kaulavaltimon ateroskleroosin OR CRI:n kvartiileissa (korkeimmasta alimpaan) oli 1,51 (95 % CI: 1,10-2,09) monimuuttujaisen mukautuksen jälkeen.

**Tulos**

Liittyykö kronotrooppinen vaste rasituskokeeseen ja kaulavaltimon ateroskleroosiin terveillä keski-ikäisillä miehillä?

**Esimerkki 9.5646**

Arvioida vasta diagnosoidun ei-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) potilaat siihen liittyvän uniapneaoireyhtymän olemassaolon varalta.", "Vasta diagnosoidulle NAION-potilaalle tehtiin polysomnografia.". Uniapnean esiintyvyyttä NAION-potilailla verrattiin aiemmin yleisväestössä todettuun esiintyvyyteen. Tutkimuksessa tunnistettiin myös verenpainetauti, diabetes, hyperlipidemia ja kaulavaltimoiden ateromatoottiset vauriot, jotka ovat klassisia NAIONiin liittyviä riskitekijöitä.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 27 peräkkäistä vastadiagnosoitua NAION-potilasta (18 miestä ja yhdeksän naista, keski-ikä 65 (SD 8) vuotta, painoindeksi 27,2 (3,8) kg/m2). Näistä 27 NAION-potilaasta 24:llä (89 %) oli uniapneaoireyhtymä (hengityshäiriöindeksi: 37,2/h (SD 18,3/h). NAION-potilaan uniapnean riskisuhde oli 4,9 verrattuna väestöön (p < 0,001). Uniapnea esiintyi 1,5-2-kertaisesti useammin kuin muita NAIONiin tyypillisesti liittyviä tunnistettuja riskitekijöitä (verenpainetauti, diabetes).

**Tulos**

Liittyykö ei-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia lähes järjestelmällisesti obstruktiiviseen uniapneaan?

**Esimerkki 9.5647**

Ärtyvän suolen oireyhtymä on yleislääkärin vastaanotolla usein diagnosoitu ruoansulatuskanavan sairaus. Tämän kroonisen sairauden hoito edellyttää potilaan ja lääkärin koordinoituja ponnisteluja.", "Tutkia ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavien hoitomalleja ja terveydenhuollon käyttöä ruotsalaisessa perusterveydenhuollossa.", "Kaikki tapaukset, joilla oli rekisteröity ärtyvän suolen oireyhtymädiagnoosi, tunnistettiin takautuvasti viiden vuoden ajalta kolmen ruotsalaisen perusterveydenhuoltokeskuksen tietokoneistettujen potilaskertomusten avulla. Tiedoista haettiin diagnoosia, hoitokäyntejä, hoitoja, tutkimuksia, lääkkeitä, lähetteitä, laboratoriokokeita, psyykkisiä ja demografisia tietoja.", "Kaikista 723:sta tunnistetusta ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavasta potilaasta vain 37 prosentilla oli seurantakäynti yleislääkärin vastaanotolla tutkimusjakson aikana. 80 prosentille potilaista yleislääkäri aloitti jonkinlaisen hoidon ensimmäisen vastaanoton aikana, ja 75 prosentille määrättiin lääkitys. Yleisimmät lääkkeet olivat kuituaineet ja täyteaineita sisältävät laksatiivit sekä happamuutta vähentävät lääkkeet. Lähes neljännes ohjattiin täydentäviin tutkimuksiin sairaalaan, mutta vain 8,9 prosenttia ärtyvän suolen oireyhtymäpotilaista ohjattiin erikoistutkimuksiin. Laboratoriotutkimukset vaihtelivat, ja niitä tilattiin useammin (P = 0,05) miehille.

**Tulos**

Ovatko ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavat potilaat perusterveydenhuollossa raskaita terveydenhuollon käyttäjiä?

**Esimerkki 9.5648**

Yksi tärkeimmistä syistä syövän sädehoidon epäonnistumiseen on se, että kasvaimeen kohdistuva annos on rajallinen, koska normaali terve kudos säteilytetään samanaikaisesti. Myöhäiset säteilyn aiheuttamat vauriot heikentävät potilaan elämänlaatua ja voivat olla jopa hengenvaarallisia. Säteilysteriloitujen kantasolujen korvaaminen säteilyttämättömillä autologisilla kantasoluilla voi palauttaa kudoksen toiminnan. Tässä tutkimuksessa arvioimme granulosyyttikolonioita stimuloivan tekijän (G-CSF) mobilisoimien luuytimestä peräisin olevien solujen (BMC) potentiaalia regeneroida ja palauttaa toiminnallisesti säteilytetyt sylkirauhaset, joita käytettiin normaalin kudosvaurion mallina.", "Urospuolisia-eGFP+ luuytimen kimeerisiä naaras C57BL/6-hiiriä hoidettiin G-CSF:llä 10-60 päivää paikallisen sylkirauhasen säteilytyksen jälkeen. Neljä kuukautta säteilytyksen jälkeen arvioitiin sylkirauhasen morfologiaa ja virtausnopeutta.", "G-CSF-hoito sai aikaan suuren määrän leimattuja BMC:tä kotiutumaan submandibulaarisiin rauhasiin säteilytyksen jälkeen. Näillä eläimillä rauhasen paino, akinaarisolujen määrä ja syljen virtausnopeus kasvoivat merkittävästi. Luovuttajasolut ilmaisivat hematopoieettisille tai endoteeli-/mesenkyymisoluille spesifisiä pintamerkkejä. Sylkirauhasen akinaarisolut eivät kuitenkaan ilmentäneet G-CSF-reseptoria eivätkä sisältäneet GFP/Y-kromosomin luovuttajasolumerkkiä.

**Tulos**

Parantaako luuytimen kantasolujen mobilisointi granulosyyttikolonioita stimuloivalla tekijällä säteilyn aiheuttamia sylkirauhasten vaurioita?

**Esimerkki 9.5649**

Syövän hoidossa on ehdotettu erilaisia antiangiogeenisiä lähestymistapoja, joiden terapeuttinen teho on osoitettu sytotoksisten aineiden lisäämisen yhteydessä. Tässä tutkimuksessa käytimme SU6668:a, pienimolekyylistä reseptorityrosiinikinaasin estäjää, tutkiaksemme yhdistelmävaikutusta paklitakselin kanssa kehittyvän verisuoniston solupopulaatioihin.', 'Tämän yhdistelmän vaikutusta arvioitiin in vitro 72 tunnin proliferaatiomäärityksessä ihmisen napavaltimon endoteelisoluilla (HUVEC) ja ihmisen mikrovaskulaarisilla endoteelisoluilla, jotka ovat peräisin keuhkoista, endoteelisoluilla, aortan sileillä lihassoluilla ja ihmisen munasarjakarsinooman soluilla, jotka ovat herkkiä (1A9) ja resistenttejä (1A9-PTX22) paklitakselille. Yhdistelmätiedot arvioitiin isobologramma-analyysillä. Solujen eloonjääminen määritettiin terminaalisen deoksiribonukleotiditransferaasivälitteisellä nick-end-merkinnällä ja Annexin V -värjäyksellä. Yhdistelmän aktiivisuutta in vivo arvioitiin fibroblastikasvutekijä-2:n aiheuttamassa angiogeneesissä hiirille s.c. istutetuissa Matrigel-tulpissa. Kasvainvasteen arvioimiseksi käytettiin 1A9-PTX22, paklitakselille resistenttiä ksenograft-mallia.", "Yhdistelmäindeksin arvot ja isobologrammianalyysi osoittivat synergiaa HUVEC:n, keuhkoista peräisin olevien ihmisen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen ja aortan sileiden lihassolujen proliferaation estossa. Yhdistelmä aiheutti HUVEC:ssä enemmän apoptoosia kuin yksittäiset aineet. Paklitakselin lisääminen SU6668-hoitoon vähensi merkittävästi hemoglobiinipitoisuutta ja CD31-positiivisten verisuonten määrää Matrigel-tulpissa in vivo. Lääkkeiden yhdistelmä oli tehokkaampi kuin kumpikaan yksittäinen aine 1A9-PTX22-ksenotransplantaatteja vastaan; kasvaimen kasvun viivästymiseen liittyi verisuonitiheyden merkittävä väheneminen.

**Tulos**

Tehostetaanko paklitakselin verisuoniin kohdistuvaa ominaisuutta SU6668 , reseptorityrosiinikinaasin estäjä, joka aiheuttaa endoteelisolujen apoptoosia ja angiogeneesin estoa?

**Esimerkki 9.5650**

Leukosyyttien on todettu olevan munuaisten iskeemis-reperfuusiovaurion välittäjiä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin osoittamaan valkosolujen vaikutus munuaisten varhaiseen reperfuusiovaurioon käyttämällä eristettyä hematoperfusoitua sian munuaismallia.", "2 tunnin kylmävarastoinnin jälkeen sian munuaiset perfusoitiin normotermisellä autologisella verellä käyttäen eristettyä elinsuojelujärjestelmää. Järjestelmä suunniteltiin käyttäen sydän-keuhkojen ohitustekniikkaa, ja perfuusio aloitettiin, kun seerumin kreatiniinipitoisuus oli 1000 mikromol/l. Ryhmässä 1 (n = 6) piiriin sisällytettiin leukosyyttisuodatin ja ryhmässä 2 (n = 6) käytettiin suodattamatonta verta.", "Seerumin kreatiniinin keskimääräinen (s.d.) pinta-ala käyrän alla oli pienempi leukosyyttipuutteisissa kokeissa (1286(214) vs. 2627(418); P = 0,002). Leukosyyttien vähentäminen johti myös parempaan virtsaneritykseen (191(75) vs. 70(32) ml/h; P = 0,002) ja suurempaan kreatiniinipuhdistumaan (10,6(2,8) vs. 1,9(1,0) ml/min; P = 0,002). Munuaisten verenkierto, hapenkulutus ja happo-emäs-homeostaasi paranivat, kun perfuusio suoritettiin leukosyyttipuutteisella verellä, ja histologiset tubulaariset vauriot lievittyivät.

**Tulos**

Parantaako leukosyyttien vähentäminen munuaisten toimintaa reperfuusion aikana kokeellisella eristetyllä hemoperfuusioelinten säilytysjärjestelmällä?

**Esimerkki 9.5651**

Tavoitteena oli arvioida väestöpohjaisen mammografiaseulonnan vaikutusta kuolemaan johtaneen rintasyövän hoitokustannuksiin Turussa, Suomessa.", "Tutkimukseen osallistui 556 naista, joilla oli invasiivinen rintasyöpä, joka oli diagnosoitu 40-74-vuotiaana vuosina 1987-1993: 427 seulotun ryhmän (seulonnassa havaittu tai välivaiheen syöpä) ja 129 seulomatta jääneen ryhmän (ei vielä kutsuttu tai kieltäytynyt seulonnasta). Molempia ryhmiä seurattiin 8 vuoden ajan diagnoosista.", "Seulomatta jääneessä ryhmässä 32 (25 %) potilasta kuoli rintasyöpään, kun taas seulotussa ryhmässä 49 (12 %) (p < 0,001). Keskimääräiset diskonttaamattomat hoitokustannukset olivat 2,8-kertaiset rintasyöpään kuolleilla verrattuna eloonjääneisiin: 26 222 euroa verrattuna 9 434 euroon; keskiarvojen välinen ero oli 16 788 euroa (95 % CI 14 915-18 660) (p < 0,001). Kuolemaan johtaneiden tapausten keskimääräiset kustannukset olivat korkeat riippumatta syövän toteamistavasta: 23 800 euroa seulomatta jääneiden ryhmässä verrattuna 27 803 euroon seulottujen ryhmässä; keskiarvojen välinen ero oli -4 003 euroa (-10 810-2802) (p=0,245). Seulomatta jääneessä ryhmässä kuolemaan johtaneen rintasyövän osuus hoidon kokonaiskustannuksista oli 41 prosenttia (0,76/1,87 miljoonaa euroa), kun seulotussa ryhmässä vastaava osuus oli 29 prosenttia (1,36/4,76 miljoonaa euroa). Mammografiaseulonnalla arvioitiin vältettävän noin kolmannes kuolemaan johtaneen rintasyövän kustannuksista, mikä vastaa 72-81 prosenttia seulonnalla saavutetuista arvioiduista kokonaishoitokustannussäästöistä. Noin 31-35 prosenttia vuosien 1987-1993 seulontakustannuksista kompensoitiin hoitokustannusten säästöillä.

**Tulos**

Tuottaako väestöpohjainen mammografiaseulonta huomattavia säästöjä kuolemaan johtavan rintasyövän hoitokustannuksissa?

**Esimerkki 9.5652**

Määritettiin, voiko degueliini säädellä ydintekijä kappa B:tä (NF-kappaB) sitovan proteiinin (IkappaBalpha) ilmentymistä ihmisen U937-leukemiasoluissa ja ihmisen Raji B-lymfoomisoluissa.", "IkappaBalpha-proteiinin lokalisaatiota tutkittiin immunofluoresenssimenetelmällä. IkappaBalfa- ja NF-kappaB /p65-proteiinien ilmentymistä Raji- ja U937-soluissa tutkittiin Western blotting -menetelmällä. Apoptoosi havaittiin annexin V/PI -kaksoisleimattujen sytometrioiden avulla.", "IkappaBalfa lokalisoitui sytoplasmaan käsittelemättömissä ja degueliinillä käsitellyissä soluissa. Sen jälkeen, kun soluja oli käsitelty 15 minuutin ajan tuumorinekroositekijä alfalla (TNF-alfa) tai degueliinillä ja TNF-alfalla, IkappaBalfa-proteiinin määrä väheni huomattavasti. Degueliini sääteli IkappaBalfa-ekspressiota Raji- ja U937-soluissa. Degueliini indusoi apoptoosia U937-soluissa.

**Tulos**

Estääkö degueliini IkappaBalfa-proteiinin ilmentymistä Raji- ja U937-soluissa?

**Esimerkki 9.5653**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tutkia useiden geenien osuutta solusyklin jakautumiseen ja apoptoosiin U937-soluissa, jotka ovat solulinja, josta puuttuu toimiva p53-proteiini, staurosporiini- ja sädehoidon yhdistelmähoidon jälkeen.", "Käyttämällä DNA:n fragmentointitestiä, virtaussytometriaa ja western blot -analyysiä tutkittiin molekyyliperustaa staurosporiinin vaikutuksille leukemiasolujen säteilytyksen kanssa.', 'Tuloksemme osoittivat, että yhdistelmähoito johti lisääntyneeseen apoptoottiseen solukuolemaan U937-soluissa, mikä korreloi V-Jun-sarkoomavirus 17 onkogeenin homologin (c-JUN) NH(2)-terminaalisen kinaasiproteiinin (JNK) fosforylaation kanssa, kaspaasien aktivoitumiseen, B-soluleukemia/lymfooma 2:een (Bcl-2) liittyvän X-proteiinin (Bax) lisääntymiseen, Bcl xL-proteiinin (Bcl-XL) tasojen vähenemiseen, mitokondrioiden kalvopotentiaalin menetykseen ja sytokromi c:n vapautumiseen.

**Tulos**

Muuntaako staurosporiini U937-solujen säteilyherkkyyttä ja säteilyn aiheuttamaa apoptoosia?

**Esimerkki 9.5654**

Allergiselle bronkopulmonaaliselle aspergilloosille (ABPA) on ominaista Th2-immuunivaste. Hiirimallit viittaavat siihen, että Th2-kemokiinit kateenkorvan ja aktivoinnin säätelemä kemokiini (TARC) ja makrofageista peräisin oleva kemokiini (MDC) ovat ratkaisevassa asemassa ABPA:ssa.", "Määrittää, kuvaavatko TARC- ja MDC-pitoisuudet seerumissa ABPA:ta potilailla, joilla on kystinen fibroosi (CF), ja tutkia pitkittäisleikkauksena, viittaavatko TARC- ja MDC-pitoisuudet ABPA:n pahenemisvaiheisiin potilailla, joilla on CF:tä.', 'TARC- ja MDC-pitoisuudet sekä Th1- (IL-12 ja IFN-gamma) ja Th2-sytokiinien (IL-4, IL-5 ja IL-13) pitoisuudet analysoitiin seerumissa 16:lta CF-potilaalta, joilla oli ABPA, kuudelta muulta kuin CF-potilaalta, joilla oli ABPA-astma, 13:lta CF-potilaalta, joilla oli Aspergillus fumigatus -bakteerikolonisaatio, kuudelta CF-potilaalta, joilla oli A. fumigatus -herkkyys, 12:lta CF-oireiselta atoopikkopotilailta ja 13:lta muulta kuin CF-oireiselta atooppiselta kontrollihenkilöltä ELISA-testillä. TARC-, MDC- ja IgE-tasojen pitkittäiskehitystä arvioitiin ABPA-episodien aikana.", "ABPA-potilailla oli merkittävästi korkeammat TARC-tasot seerumissa kuin muissa potilasryhmissä. Sytokiinitasot eivät eronneet potilasryhmien välillä. Pitkittäisleikkauksessa TARC-tasot osoittivat CF-potilaiden ABPA-pahenemisvaiheita selvemmin kuin IgE-tasot. CF- ja ABPA-potilailla TARC-pitoisuudet korreloivat positiivisesti A. fumigatusin ja rAsp f4:n spesifisen IgE:n kanssa.

**Tulos**

Osoittavatko kemokiinit allergista bronkopulmonaalista aspergilloosia potilailla, joilla on kystinen fibroosi?

**Esimerkki 9.5655**

Tutkitaan potilaiden, joilla on Chiari I -malformaatio ja epäspesifisiä EEG-poikkeavuuksia, EEG:n tuloksia takakuopan dekompression ja CSF-virtauksen normalisoinnin jälkeen.", "Kolme "ilmeisen oireetonta" lasta, joilla oli diagnosoitu Arnold-Chiari-tyypin 1 EEG-poikkeavuudet ja joilla oli a) laaja valikoima poikkeavuuksia tavanomaisten anatomisten Chiari MRI-luokitusten mukaan (Elster AD, Chen MY. Chiari I -poikkeavuudet: kliininen ja radiologinen uudelleenarviointi. Radiology 1992;183:347-53), b) ei ollut erityisiä, kliinisiä merkkejä kohonneesta kallonsisäisestä paineesta ja c) ilmeisesti ei-liittyneitä, EEG:hen liittymättömiä, ei-spesifisiä poikkeavuuksia (fokaalinen ajoittainen rytminen delta-aktiviteetti (IRDA) - ainoastaan potilailla 1 ja 3 ja fokaalinen IRDA sekä korkeajännitteisiä piikkejä ja piikkiaaltoja potilaalla 2). Normaalit EEG:t tallennettiin ennen leikkausta ja kuukauden kuluessa leikkauksesta, joka suoritettiin yhdessä intraoperatiivisen echo-Doppler-ultraäänitutkimuksen kanssa CSF-virtauksen valvomiseksi. Myöhemmät EEG:t ja kliiniset seurantatutkimukset suoritettiin 6-12 kuukauden kuluessa leikkauksesta.", "Kaikilla potilailla intraoperatiivinen echo-Doppler-ultraäänitutkimus osoitti huonoa CSF-virtausta, joka palautui täysin posteriorisen fossan dekompression avulla. Kaikilla potilailla EEG-poikkeavuudet hävisivät kuukauden kuluessa leikkauksesta ja EEG:t olivat normaalit seurannassa.

**Tulos**

Poistetaanko leikkauksella EEG-poikkeavuudet potilailta, joilla on Chiari-tyypin I epämuodostuma ja huono CSF-virtaus?

**Esimerkki 9.5656**

Tinnitus voi vaikuttaa haitallisesti potilaiden elämänlaatuun. Transkutaaninen sähköinen hermostimulaatio (TENS) voi olla tehokas keino tinnituksen hoidossa. Yhdessäkään tutkimuksessa ei ole tutkittu TENS:n tehoa tinnituksen hoidossa elämänlaatua mittaavien mittareiden avulla. Tässä tutkimuksessa arvioimme TENS:n tehoa tinnitusoireiden hoidossa käyttämällä visuaalista analogista asteikkoa (VAS), tinnitushaittatestiä, Nottinghamin terveysprofiilia (NHP) ja lyhytlomake-36 (SF-36) -kyselylomakkeita.", "Tähän tutkimukseen otettiin mukaan 22 potilasta (mies/nainen, 16/6; keski-ikä 48,04 +/- 15,57 vuotta).". Yhdeksällä potilaalla oli yksipuolinen ja 13 potilaalla molemminpuolinen tinnitus.", "TENS:n jälkeen VAS:llä mitattu paraneminen oli vain marginaalisesti merkitsevää (p = 0,059). TENS:n jälkeen oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevää parannusta tinnituksen vaikeusasteessa, tinnituksen haitta-ainekartoituksen pistemäärissä, NHP:n väsymyspisteissä, sosiaalisen eristäytymisen ja tunne-elämän ongelmien pistemäärissä sekä monissa SF-36-mittarilla mitatuissa parametreissa (fyysinen toimintakyky, yleinen terveys, elinvoima, sosiaalinen toimintakyky, tunne-elämän ongelmista johtuvat roolirajoitteet ja mielenterveys) (p < 0,05).

**Tulos**

Parantaako tinnituksen hoito transkutaanisella sähköisellä hermostimulaatiolla potilaiden elämänlaatua?

**Esimerkki 9.5657**

Analysoida antiretroviraalisen hoidon vaikutusta neuropsykologiseen suorituskykyyn, mukaan lukien lääkkeet, jotka tunkeutuvat hyvin aivo-selkäydinnesteeseen (CSF).", "Tutkittiin sataa kuusikymmentäviisi HIV-1-infektoitunutta potilasta, jotka olivat altistuneet vakaalle erittäin aktiiviselle antiretroviraaliselle hoidolle (HAART). Kaikille potilaille tehtiin neuropsykologiset tutkimukset.", "Yhteensä 50,3 %:lla potilaista oli heikentynyt suorituskyky. Monimuuttuja-analyysissä vanhempi ikä (10 vuoden lisäyksellä odds ratio [OR] = 4,8, 95 %:n luottamusväli [CI]: 2,2-10,4; P< 0,0001) ja korkeammat plasman HIV-1 RNA-tasot (OR = 1,90, 95 %:n CI: 1,1-3,2; P = 0.021) testauksen yhteydessä liittyivät itsenäisesti lisääntyneeseen todennäköisyyteen heikentyneestä neurokognitiivisesta suorituskyvystä, kun taas korkeampi koulutustaso oli suojaava tekijä (OR = 0,76, 95 % CI: 0,65-0,90; P = 0,001). Neuropsykologisen z-pisteytyksen 8 testin (NPZ8), joka on neurokognitiivisen heikentymisen kvantitatiivinen parametri, ja CD4-solujen lukumäärän välillä neuropsykologisessa testissä havaittiin merkitsevä lineaarinen korrelaatio (R = 0,273, P = 0,001) sekä NPZ8-pisteytyksen ja potilaan iän välillä (R = 0,288, P = 0,001).

**Tulos**

Vaikuttavatko neuroaktiiviset antiretroviraaliset lääkkeet neurokognitiiviseen suorituskykyyn vähemmän pitkälle edenneillä HIV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saavat erittäin aktiivista antiretroviraalista hoitoa?

**Esimerkki 9.5658**

Kortisolin (F) muuntumista kortisoniksi (E) katalysoi 11beta-hydroksisteroididehydrogenaasi tyyppi 2 (11beta-HSD2). Kroonista munuaisten vajaatoimintaa (CRF) sairastavilla lapsilla 11beta-HSD2:n aktiivisuus on vähentynyt, mikä osaltaan lisää valtimoverenpainetta. Tavoitteena oli tutkia, saavutetaanko lapsilla munuaisensiirron (TX) jälkeen normaali F:n muuntuminen E:ksi.", "Mukaan otettiin 15 lasta, joilla oli CRF, 17 lasta, joilla ei ollut steroidien aiheuttamaa immunosuppressiota TX:n jälkeen, ja 18 tervettä kontrollia (CO). 11beta-HSD2:n aktiivisuus plasmassa laskettiin tandem-massaspektrometrisesti määritetyn F/E-suhteen, kaasukromatografia/massaspektrometrialla määritetyn virtsan tetrahydrokortisolin (THF) + 5alfa-tetrahydrokortisolin (5alphaTHF) suhteen ja tandem-massaspektrometrisesti määritetyn virtsan (THF + 5alphaTHF)/tetrahydrokortisonin (THE) suhteen avulla.', 'F/E-suhde (keskiarvo +/- S.D./S.E.M.) oli merkitsevästi korkeampi CRF- ja TX-ryhmissä (5,6 +/- 1,9/0,6, 7,12 +/- 3,1/0,9) kuin CO-ryhmissä (1,18 +/- 0,2/0,03, P < 0,0001). (THF + 5alphaTHF)/THE-suhde CRF- (1,19 +/- 1,1/0,5) ja TX-ryhmissä (1,19 +/- 0,1/0,5) oli merkitsevästi korkeampi kuin kontrolleissa (0,21 +/- 0,05/0,18, P < 0,0001). Positiiviset korrelaatiot plasman ja virtsan suhteiden välillä (P = 0,0004. R(2) = 0,73 CRF:ssä, P = 0,0013, R(2) = 0,56 TX:ssä, P < 0,0001, R(2) = 0,66 CO:ssa), kun taas F/E- tai (THF + 5alphaTHF)/THE-suhteiden ja verenpaineen, käytettyjen verenpainelääkkeiden määrän tai kreatiniinipuhdistuman välisiä merkitseviä korrelaatioita ei löytynyt.

**Tulos**

Normalisoiko lasten munuaisten allograft-siirto kroonisen munuaisten vajaatoiminnan lisääntyneet kortisoli/kortisoni-suhteet?

**Esimerkki 9.5659**

Eriytyneen kilpirauhaskarsinooman (DTC) etäpesäkkeiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset, koska radiojodidin (I-131) imeytyminen on vähentynyt. Siksi strategiat I-131:n imeytymisen parantamiseksi ovat pakollisia. On esitetty, että retinoideilla on suotuisia vaikutuksia jodidin imeytymiseen in vitro ja ihmisillä. Tähän mennessä ihmisillä on kuitenkin tehty vain 13-cis-retinoiinihapolla tehtyjä tutkimuksia. Siksi päätimme tutkia 6 viikon hoidon vaikutuksia retinoidi-X-reseptorin aktivaattorilla bexaroteenilla I-131:n ottoon potilailla, joilla on metastaattinen DTC.", "Avoin prospektiivinen interventiotutkimus.", "Kaksitoista potilasta, joilla oli DTC:n metastaaseja ja joiden I-131:n otto oli riittämätön, sai 6 viikon hoitoa 300 mg bexaroteenilla/vrk. Ennen tätä toimenpidettä ja sen jälkeen I-131:n hyväksikäyttö mitattiin kokovartalosintigrafialla ja yhden fotoniemissiotomografialla (SPECT) 3 päivää 185 MBq I-131:n jälkeen. Diagnostista kuvantamista edelsi kaksi peräkkäistä rekombinantti ihmisen TSH:n injektiota.", "Bexaroteenihoito aiheutti I-131:n ottoa metastaaseissa 8 potilaalla 11:stä (yksi potilas kuoli tutkimukseen liittymättömistä syistä). Uptake oli kuitenkin havaittavissa vain SPECT-kuvauksessa, ja se oli epätäydellisesti yhtenevä CT-kuvauksessa havaittujen etäpesäkkeiden kanssa.

**Tulos**

Lisääkö beksaroteeni radiojodidin ottoa erilaistuneen kilpirauhaskarsinooman etäpesäkkeissä?

**Esimerkki 9.5660**

Polven totaaliproteesin (TKR) läpikäyneillä potilailla suurin osa verenhukasta tapahtuu postoperatiivisesti, ja pesemättömän, suodatetun veren palauttaminen leikkauksen jälkeisestä viemäröinnistä voi olla vaihtoehto allogeeniselle verensiirrolle (ABT). Arvioimme USB:n palautuksen vaikutusta soluvälitteiseen immuunivasteeseen (CIR) TKR:n jälkeen.", "Tutkimukseen osallistui 40 TKR-potilasta, joiden oli tarkoitus saada postoperatiivista USB:tä. Verinäytteet otettiin ennen leikkausta sekä 6 tuntia, 24 tuntia, 72 tuntia ja 7 päivää leikkauksen jälkeen ja USB:stä sen jälkeen, kun se oli läpäissyt 40 mikrometrin suodattimen. Kaikista näytteistä mitattiin koko veren soluarvot, lymfosyyttien alaryhmät ja immunoglobuliinit (IgA, IgG, IgM). Jokaiselta potilaalta kerättiin joukko kliinisiä tietoja.", "25 potilaasta 24 sai keskimäärin 1,2 USB-yksikköä eikä tarvinnut ylimääräistä ABT:tä (USB-ryhmä). Jäljelle jääneistä 15 potilaasta, jotka eivät saaneet USB:tä eivätkä ABT:tä, 12 toimi kontrolliryhmänä leikkauksen jälkeisessä CIR-tutkimuksessa. Kaikilla potilailla T-solujen ja luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) määrä laski leikkauksen jälkeen, mutta ei B-solujen määrä, eikä ryhmien välillä ollut merkittäviä eroja CIR-parametrien, leikkauksen jälkeisen infektion tai sairaalassaoloaikojen suhteen.

**Tulos**

Muuttaako leikkauksen jälkeinen pesemätön verensiirto soluvälitteistä immuunivastetta polven totaaliproteesileikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.5661**

Vastasyntyneiden alttius keuhko- ja systeemi-infektioille on yhdistetty sekä keuhkojen rakenteen että immuunijärjestelmän kypsymättömyyteen. Surfaktanttiproteiini (SP) D kuuluu synnynnäisten immuunimolekyylien kollektiiniperheeseen, jolla on tärkeä rooli keuhkojen synnynnäisessä isäntäpuolustuksessa.", "Testasimme, vaikuttaako hoito ihmisen rekombinantilla SP-D:llä keuhkojen ja systeemisen verenkierron vasteeseen intratrakeaalisesti annostelluille Escherichia coli -lipopolysakkarideille.', 'Intratrakeaalisen lipopolysakkaridi-instillaation jälkeen ennenaikaisesti syntyneitä vastasyntyneitä karitsoja hoidettiin surfaktantilla ja ventiloitiin 5 tunnin ajan.', 'Arvioitiin eloonjäämisnopeus, fysiologinen keuhkofunktio, keuhko- ja systeeminen tulehdus sekä endotoksiinipitoisuus plasmassa.', 'Kontrollikaritsoilla intratrakeaaliset lipopolysakkaridit aiheuttivat septisen sokin ja kuoleman, johon liittyi lisääntynyt endotoksiini plasmassa. Sitä vastoin kaikki rekombinantti-ihmisen SP-D:llä hoidetut karitsat olivat fysiologisesti vakaita ja jäivät henkiin. Lipopolysakkaridien vuotaminen keuhkoista systeemiseen verenkiertoon estettiin intratrakeaalisella ihmisen rekombinantti SP-D:llä. Ihmisen rekombinantti SP-D esti systeemistä tulehdusta ja vähensi IL-1beta-, IL-8- ja IL-6:n ilmentymistä pernassa ja maksassa. Vastaavasti ihmisen rekombinantti SP-D vähensi IL-1beetaa ja IL-6:ta keuhkoissa ja IL-8:a plasmassa. Ihmisen rekombinantti SP-D ei muuttanut keuhkojen mekaniikkaa endotoksiinialtistuksen jälkeen. Ihmisen rekombinantti SP-D havaittiin keuhkoissa helposti 5 tunnin kuluttua intratrakeaalisesta instillaatiosta.

**Tulos**

Ehkäiseekö intratrakeaalinen rekombinantti surfaktanttiproteiini d endotoksiinishokkia vastasyntyneellä ennenaikaisella karitsalla?

**Esimerkki 9.5662**

Pyrimme tutkimaan sydänlääkityksen vaikutusta perifeeristä valtimotautia sairastavien potilaiden pitkäaikaiskuolleisuuteen.", "Perifeeriseen valtimotautiin liittyy lisääntynyt sydän- ja verisuonitautien sairastuvuus ja kuolleisuus. Hoito-ohjeissa suositellaan riskitekijöiden aggressiivista hallintaa ja elämäntapojen muuttamista. Sydänlääkityksestä mahdollisesti saatava hyöty PAD-potilailla on kuitenkin edelleen huonosti määritelty.", "Tässä prospektiivisessa havainnollisessa kohorttitutkimuksessa tutkittiin 2420 peräkkäistä potilasta (ikä 64 +/- 11 vuotta, 72 % miehiä), joilla oli PAD (nilkka-käyräindeksi < tai = 0,90), kliinisten riskitekijöiden ja sydänlääkityksen osalta. Seurannan päätepiste oli kuolema mistä tahansa syystä. Statiinien, beetasalpaajien, aspiriinin, angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjien, kalsiumkanavan salpaajien, diureettien, nitraattien, kumariinien ja digoksiinin suhteen laskettiin propensity scores. Sydänlääkityksen ja pitkäaikaiskuolleisuuden välistä yhteyttä analysoitiin Cox-regressiomallilla.", "Anamneesissa oli diabetes mellitus 436 potilaalla (18 %), hyperkolesterolemia 581 potilaalla (24 %), tupakointi 837 potilaalla (35 %), verenpainetauti 1162 potilaalla (48 %), sepelvaltimotauti 1065 potilaalla (44 %) ja sydämen vajaatoiminta 214 potilaalla (9 %). Keskimääräinen nilkka-arkkuindeksi oli 0,58 (+/-0,18). Kahdeksan vuoden mediaaniseurannan aikana 1 067 potilasta (44 %) kuoli. Riskitekijöiden ja soveltuvuuspisteytyksen mukauttamisen jälkeen statiinit (riskisuhde [HR] 0,46, 95 %:n luottamusväli [CI] 0,36-0,58), beetasalpaajat (HR 0,68, 95 %:n luottamusväli [CI] 0,58-0,80), aspiriinit (HR 0,72, 95 %:n luottamusväli [CI] 0,61-0,84) ja ACE:n estäjät (HR 0,80, 95 %:n luottamusväli [CI] 0,69-0,94) liittyivät merkitsevästi pienentyneeseen pitkäaikaiskuolleisuuden riskiin.

**Tulos**

Liittyykö sydäntä suojaava lääkitys perifeeristä valtimotautia sairastavien potilaiden eloonjäämisen paranemiseen?

**Esimerkki 9.5663**

Tutkia, ennustaako Vulnerable Elders Survey (VES-13) -pistemäärä kuoleman ja toimintakyvyn heikkenemisen riskiä haavoittuvassa asemassa olevilla iäkkäillä aikuisilla.", "Pitkittäisarviointi, jossa keskimääräinen seuranta-aika oli 11 kuukautta (vaihteluväli 8-14 kuukautta).", "Kaksi hallinnoitua hoitoa tarjoavaa organisaatiota Yhdysvalloissa.", "Neljäsataa kaksikymmentä yhteisössä asuvaa iäkästä henkilöä, joilla oli kohtalainen tai suuri kuoleman ja toimintakyvyn heikkenemisen riski VES-13-pistemäärän 3 tai korkeamman arvon perusteella.". Nämä iäkkäät osallistuivat Assessing Care of Vulnerable Elders -observaatiotutkimukseen.", "Lähtötilanne: VES-13-pisteet, sukupuoli, tulot, kognitiivinen pistemäärä ja lääketieteellisten diagnoosien määrä.', 'Toimintakyvyn heikkeneminen ja kuolema.', 'VES-13-pisteet ennustivat vahvasti kuolemaa ja toimintakyvyn heikkenemistä (P<.001, vastaanottimen toimintakäyrän alle jäävä pinta-ala=0.66). Arvioitu yhdistetty kuoleman ja toimintakyvyn heikkenemisen riski kasvoi VES-13-pisteiden myötä 23 prosentista iäkkäillä, joiden VES-13-pisteet olivat 3, 60 prosenttiin niillä, joiden pisteet olivat 10. VES-13-pisteet olivat 10 prosenttia. Muut mittarit (sukupuoli, liitännäissairaudet) eivät olleet merkittäviä kuoleman tai rappeutumisen ennustajia kyseisellä ajanjaksolla, kun VES-13-pistemäärä oli kontrolloitu.

**Tulos**

Ennustavatko korkeammat haavoittuvia vanhuksia koskevan tutkimuksen tulokset kuolemaa ja toimintakyvyn heikkenemistä haavoittuvassa asemassa olevilla vanhuksilla?

**Esimerkki 9.5664**

Sen selvittäminen, onko metabolinen oireyhtymä itsenäinen liikkumiskyvyn heikkenemisen ennustaja ikääntyneessä yhteisöllisessä näytteessä.", "Biracial community-based prospective cohort study.", "Urban and rural areas of central North Carolina.", "One thousand two hundred twenty-nine older African Americans and whites, mean age 77.0, who were participants in the Duke Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly.', 'Sosiodemografiset tiedot ja tiedot liikkuvuudesta (Rosow-Breslau -asteikon osajoukko), masennuksesta (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), itse ilmoitetuista sairauksista, painoindeksistä, kognitiivisista toiminnoista (Short Portable Mental Status Questionnaire), verenpaineesta, pituudesta ja vyötärönympäryksestä. Verinäytteistä saatiin korkean tiheyden lipoproteiinikolesteroli, triglyseridit ja verensokeri. Metabolinen oireyhtymä laskettiin henkilöille, joilla oli täydelliset tiedot.", "29 prosenttia otoksesta täytti metabolisen oireyhtymän kriteerit. Bivariaattianalyyseissä ikä, sukupuoli, rotu, koulutus, kognitiivinen heikentyminen, masennus, liikuntakyvyn heikkeneminen, aivohalvaus ja sydänsairaus sekä metabolinen oireyhtymä lähtötilanteessa olivat yhteydessä liikuntakyvyn heikkenemiseen 4 vuotta myöhemmin. Edellä mainitut muuttujat kontrolloiva regressioanalyysi osoitti, että metabolinen oireyhtymä oli edelleen itsenäinen ja erittäin merkittävä liikkumiskyvyn heikkenemisen ennustaja.

**Tulos**

Ennustaako metabolinen oireyhtymä liikkumiskyvyn heikkenemistä ikääntyneiden aikuisten yhteisöllisessä otoksessa?

**Esimerkki 9.5665**

Viimeaikaisissa raporteissa on kuvattu mitokondrioiden morfologian dramaattisia muutoksia metazoan apoptoosin aikana. Mitokondrioiden ulkokalvon jakautumiseen liittyvän dynamiiniin liittyvän proteiinin (DRP) tiedetään osallistuvan apoptoosin säätelyyn. Tässä tutkimuksessa analysoitiin mitokondrioiden jakautumisen ja kasvien solukuoleman säätelyn välistä suhdetta.", "Transgeeniset kasvit, joissa oli Arabidopsis DRP3B (K56A), Arabidopsis DRP:n dominoivan negatiivinen muoto, mitokondrioihin kohdistettu vihreä fluoresoiva proteiini ja hiiren Bax.", "Arabidopsis-kasveissa, joissa DRP3B (K56A) oli yli-ilmentymässä, oli pitkiä putkimaisia mitokondrioita. Näissä kasveissa mitokondriot esiintyivät solukuoleman aikana helminauhoina. Tämä osoittaa, että DRP3B (K56A) esti mitokondrioiden jakautumisen kasvien solukuoleman aikana. Nisäkässoluista ja hiivasta saaduista tuloksista poiketen Baxin aiheuttama solukuolema ei kuitenkaan estynyt DRP3B:tä (K56A) ilmentävissä kasvisoluissa. Samoin DRP3B (K56A) -ekspressio ei estänyt vetyperoksidin, menadionin, pimeyden ja salisyylihapon aiheuttamaa solukuolemaa.

**Tulos**

Sääteleekö mitokondrioiden jakautumista säätelevä DRP3B solukuolemaa kasveissa?

**Esimerkki 9.5666**

Rasvahappoetyyliesterit ovat etanolin aineenvaihduntatuotteita, jotka aiheuttavat haimatulehdukseen vaikuttavia haiman sytosolisen vapaan kalsiumionin pitoisuuden ([Ca(2+)](C)) pysyviä, toksisia nousuja. Pyrimme määrittelemään tämän nousun mekanismit.', 'Eristetyt hiiren haiman akinaarisolut ladattiin fluoresoivilla väriaineilla konfokaalimikroskopiaa varten [Ca(2+)](C):n (Fluo 4, Fura Red), endoplasmisen retikulumin kalsiumionikonsentraation ([Ca(2+)](ER), Mg Fluo 4), mitokondrioiden kalvopotentiaalin (TMRM), ADP:ATP-suhde (Mg Green) ja NADH:n autofluoresenssi vasteena palmitolihappoetyyliesterille ja palmitolihapolle (10-100 mikromol/l). Koko solun patch clampia käytettiin kalsium-aktivoidun kloridivirran mittaamiseen ja etanolin metaboliittien ja/tai ATP:n levittämiseen solunsisäisesti.", "Esterin solunsisäinen toimitus indusoi [Ca(2+)](C):n ja kalsium-aktivoitujen virtojen oskilloivia nousuja, jotka estettiin akuutisti kofeiinilla (20 mmol / L), mutta ei atropiinilla, mikä osoittaa inositolitrisfosfaattireseptorikanavien osallistumista. Solunulkoisen esterin tai hapon voimakkaampi vaikutus aiheutti [Ca(2+)](ER):n ehtymisen, jota kofeiini ei estänyt, mutta joka liittyi ATP:n ehtymiseen, NADH:n autofluoresenssin ehtymiseen ja depolarisoituneisiin mitokondrioihin, mikä viittaa kalsium-ATPaasi-pumpun epäonnistumiseen ATP:n puutteen vuoksi. Solunsisäinen ATP poisti [Ca(2+)](C):n jatkuvan nousun, vaikka värähteleviä signaaleja esiintyi edelleen, jotka kofeiini esti. Esterihydrolyysin estäminen vähensi huomattavasti sen kalsiumia vapauttavaa vaikutusta ja siitä johtuvaa toksisuutta.

**Tulos**

Aiheuttavatko rasvahappoetyyliesterit haiman kalsiumtoksisuutta inositolitrisfosfaattireseptorien ja ATP-synteesin menetyksen kautta?

**Esimerkki 9.5667**

Aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä (BDNF) vaikuttaa nopeasti aivojen synaptista neurotransmissiota säätelevästi. Vaikka BDNF:ää esiintyy paksusuolen neuroneissa, gliasoluissa ja limakalvosoluissa ja suurempina pitoisuuksina kuin aivoissa, BDNF:n toimintaa suolistossa ei ole luonnehdittu. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää BDNF:n rooli peristalttisen refleksin välittäjänä.", "BDNF:n ja spesifisen antiseerumin vaikutuksia peristalttiseen refleksiin ja serotoniinin ja kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin välittäjäaineiden vapautumiseen rotan paksusuolessa tutkittiin. Peristalttista refleksiä ja serotoniinin ja kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin vapautumista tutkittiin myös geneettisesti muunnetuilla hiirillä (BDNF(+/-)), joilla oli alentunut BDNF:n määrä.", "Endogeeninen aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä vapautui aistitilaan ärsykkeestä riippuvaisella tavalla limakalvon stimulaation mutta ei lihasvenytyksen aiheuttaman peristalttisen refleksin aikana. BDNF-stimulaatio ja endogeenisen BDNF:n immunoneutralointi vähensivät kiertäjälihaksen nousevaa supistumista ja laskevaa rentoutumista sekä serotoniinin ja kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin vapautumista limakalvon stimulaation mutta ei lihasvenytyksen aiheuttaman peristalttisen refleksin aikana. Peristalttinen refleksi ja serotoniinin ja kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin vapautuminen limakalvon stimulaation mutta ei lihasvenytyksen aiheuttaman peristalttisen refleksin aikana vähenivät merkittävästi BDNF(+/-)-hiirillä.

**Tulos**

Lisääkö aivoista peräisin oleva neurotrofinen tekijä peristaltiikkaa lisäämällä 5-HT:n ja kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin vapautumista?

**Esimerkki 9.5668**

XIAP-proteiiniin (X-linked inhibitor of apoptosis protein) liittyvä tekijä 1 (XAF1) on uusi kasvainsuppressori ja interferonin (IFN) stimuloima geeni. All-trans-retinohappo (ATRA) vaikuttaa kasvainsoluihin antiproliferatiivisesti säätämällä ylöspäin IFN-säätelytekijä 1:tä (IRF-1) ja IFN-stimuloituja geenejä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää ATRA:n vaikutus ja mekanismi XAF1:n ilmentymiseen ja XAF1:n rooli ATRA:n aiheuttamassa kasvun estossa paksusuolen syövässä.", "Geenien ilmentyminen on havaittu käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla ja immunoblottauksella.". XAF1-promoottorin transkription aktiivisuutta tutkitaan luciferaasireportterimäärityksellä. IFN-säätelytekijää sitovan elementin (IRF-E) aktiivisuutta arvioidaan elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä ja kromatiinin immunoprecipitointimäärityksellä. Solujen kasvua arvioidaan sekä in vitro että in vivo nude-hiirten ksenotransplanteissa.", "IFN-alfa stimuloi XAF1-promoottorin aktiivisuutta paksusuolen syöpäsoluissa Lovo ja SW1116 annosriippuvaisesti. IRF-1:tä sitova elementti (IRF-E-XAF1) löytyy -30-38 nukleotidin alueelta ylävirtaan XAF1-geenin ATG-aloituskodonista. IRF-E-XAF1:n kohdekohtainen mutageneesi kumoaa natiivin ja IFN:n indusoiman promoottorin aktiivisuuden ja sitoutumiskyvyn. ATRA indusoi XAF1-ekspressiota sekä in vitro että in vivo vuorovaikutuksen kautta IRF-E-XAF1:n kanssa. XAF1:n yliekspressio lisää solujen alttiutta ATRA:n aiheuttamalle kasvun tukahduttamiselle sekä in vitro että in vivo. Lisäksi ATRA:n vaikutus XAF1-ekspressioon on riippumaton promoottorin metylaatiosta ja XIAP:n subcellulaarisesta jakautumisesta.

**Tulos**

Indusoiko all-trans-retinohappo XAF1-ekspressiota interferonin säätelytekijä-1-elementin kautta paksusuolen syövässä?

**Esimerkki 9.5669**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia tulehdussytokiinien TNF-alfa, IL-1beta ja IFN-gamma ilmentymistä lasiaisessa Staphylococcus epidermidis -bakteerin limaa tuottavan kannan kokeellisesti aiheuttaman endoftalmitiitin jälkeen.', 'Seitsemänkymmentäkaksi kokeellista Lewisin rottaa sai intravitreaalisen injektion 7000 elinkykyistä Staphylococcus epidermidis -bakteerin limaa tuottavaa ATCC-kantaa 35983, kun taas 72 kontrollirottaa sai intravitreaalisen injektion steriiliä normaalia suolaliuosta. Silmät arvioitiin päivittäin kliinisen tulehduksen merkkien varalta, ja ne poistettiin 6, 12, 24, 48, 72 tuntia ja 7 päivää injektion jälkeen. Lasiainen otettiin ja TNF-alfa-, IL-1beta- ja IFN-gamma-arvot mitattiin vakiintuneilla entsyymisidonnaisilla immunosorbenttimäärityksillä.", "Koeryhmässä kliininen tulehdusarvotaso saavutti maksimin (4+) 24 tunnin kuluessa, kun taas tulehdus oli lähes hävinnyt 7. päivään mennessä (arvot 0-0,5+). TNF-alfa- ja IL-1beta-pitoisuuksia havaittiin tilastollisesti suurentuneina kokeellisessa lasiaisryhmässä, ja enimmäispitoisuudet havaittiin 12 tunnin kuluttua. IFN-gamma havaittiin myös kokeellisessa lasiaisryhmässä, ja se saavutti enimmäispitoisuudet 48 tunnin kuluttua. Mitään tutkituista sytokiineista ei havaittu seerumissa missään vaiheessa koe- tai kontrollirotilla.

**Tulos**

Liittyykö TNF-alfa-, IL-1beta- ja IFN-gamma-arvojen ilmentyminen Staphylococcus epidermidis -liman positiivisessa kokeellisessa endoftalmiitissa läheisesti kliinisiin tulehdusarvoihin?

**Esimerkki 9.5670**

Pysyvien epiteelivikojen (PED) hoito autologisella seerumilla varustetuilla silmätipoilla yhdistetään usein tavanomaisiin lääkkeisiin, kuten keinokyyneliin ja paikallisiin antibiootteihin, mutta tähän mennessä ei ole raportoitu sidekontaktilinssien (BCL) käytöstä yhdessä autologisen seerumin silmätippojen kanssa PED:n hoidossa. Raportoimme kuudesta silmästä (viisi potilasta), jotka kaikki hoidettiin autologisella seerumilla silmätippoina yhdessä FDA:n ryhmän IV hydrogeelisen piilolinssin kanssa.", "Viisi 36-88-vuotiasta potilasta kärsi kuudesta PED:stä 73,5+/-46,9 päivän ajan, jotka johtuivat reumaattisesta steriilistä sarveiskalvon haavaumasta (n=1), neurotrofisesta keratopatiasta (n=3) tai osittaisesta limbuksen kantasolujen puutteesta (n=1). Kaikkia potilaita oli aiemmin hoidettu tuloksetta tavanomaisella hoidolla. Kolmelle heistä oli jo tehty lapsivesikalvonsiirto ja kahdelle keratoplastia, mutta epiteelivika oli kuitenkin säilynyt tai uusiutunut. Kaikissa tapauksissa asennettiin FDA:n ryhmän IV hydrogeelikontaktilinssi (Biomedics 55, ocufilcon D, vesipitoisuus 55 %) ja seerumia sisältäviä silmätippoja annettiin 8 kertaa päivässä.", "PED parani viidessä silmässä kuudesta 14,2+/-8,9 vuorokauden hoitojakson jälkeen.", "PED parani viidessä silmässä kuudesta. Yhdessä silmässä PED pieneni, mutta kesti 90 päivää, ennen kuin vaurio parani kokonaan. Kolmessa silmässä (kaksi potilasta) BCL:n pinnalle ilmaantui hoidon aikana 12,3+/-5,1 vuorokauden kuluttua valkoisia kerrostumia. Koska tulehduksen merkkejä ei havaittu ja koska epiteelivaurio parani, laitettiin uusi identtinen linssi ja lääkitystä jatkettiin muuttumattomana. Saastuneiden ja saastumattomien BCL:ien pintaa analysoitiin pyyhkäisyelektronimikroskopialla ja SDS-geelielektroforeesilla. Pyyhkäisyelektronimikroskooppisessa tutkimuksessa näkyi amorfisen materiaalin pinnoite, joka oli ryppyisen näköinen ja jossa oli monia korpuskulaarisia kerrostumia. Bakteerikolonisaatiosta ei ollut viitteitä. SDS-geelielektroforeesissa havaittiin pieni 65 kDa:n kaistale, todennäköisesti albumiinia.

**Tulos**

Yhdistetäänkö seerumin silmätippa ja hydrogeeli-sidekontaktilinssien yhdistelmä pysyvien epiteelivirheiden hoidossa?

**Esimerkki 9.5671**

Myofaskiaaliseen kipuoireyhtymään (MPS) liittyvän akuutin alaselkäkivun puhkeaminen voi vaatia erilaisia hoitomuotoja, kuten toiminnan rajoittamista ja tukemista. Sähköinen lihaksensisäinen stimulaatio (ETOIMS) on lupaava uusi hoitomuoto. Siinä käytetään voimakasta monopolaarista elektromyografista neulaelektrodia useiden lihasten syvien motoristen päätelevyalueiden sähköiseen stimulaatioon nykäysten aikaansaamiseksi.", "Eräs amerikkalaisen jalkapallon huippupelaaja, jolla oli MPS-oireita, ei reagoinut tavanomaisiin hoitoihin. Hän sai sitten ETOIMS-hoitoa, joka lievitti kipua täysin. Kun kipu oli saatu hallintaan, urheilija jatkoi hoitosarjaa lihaskireyden oireiden hallitsemiseksi.

**Tulos**

Saavutetaanko sähköinen nykiminen saamalla lihaksensisäinen stimulaatio ( ETOIMS ) myofaskiaaliseen kipuoireyhtymään jalkapalloilijalla?

**Esimerkki 9.5672**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli antaa mahdollisia vastauksia joihinkin ristiriitaisuuksiin, jotka koskevat ehjien sikiösolujen esiintymistä äidin plasmassa raskauden aikana.", "12 ml perifeeristä verta kerättiin 33:lta raskaana olevalta naiselta toisen raskauskolmanneksen aikana: 6 ml kerättiin kolmivaiheisella Percoll-gradienttisentrifugoinnilla, ja plasmasolut analysoitiin FISH-menetelmällä, jossa käytettiin X/Y-kromosomispesifisiä koettimia. Jäljelle jääneistä 6 ml:sta plasmasta peräisin olevat solut eristettiin kolmella eri gradienttisentrifugointiprotokollalla ja apoptoosi määritettiin EthBr-värjäyksen avulla.", "Talteen otettujen solujen määrä vaihteli 900:sta 3000:een.", "Plasmasta peräisin olevien solujen määrä vaihteli 900:sta 3000:een. Vähintään yksi Y-positiivinen signaali havaittiin 12:ssa 17:stä tapauksesta, joissa oli miespuolisia sikiöitä, ja niiden esiintymistiheys oli 0,12 % (vaihteluväli 0,05-0,27 %). Naissikiöitä kantavien naisten plasmassa ei havaittu yhtään XY-solua. Hybridisaation tehokkuus oli < 60 %. EthBr-värjäys osoitti, että suurin osa näistä soluista oli myöhäisessä apoptoosissa.

**Tulos**

Ovatko äidin plasmassa olevat sikiön solut myöhäisessä apoptoositilassa?

**Esimerkki 9.5673**

Tietämys mikrobiologiasta nekrotisoivaa haimatulehdusta sairastavien potilaiden ennusteessa on puutteellista.", "Tässä tutkimuksessa verrattiin primaarisen ja sekundaarisen infektion perusteella saatuja tuloksia haiman nekroosin leikkauksen jälkeen.", "Haiman nekroosin poistoleikkauksia koskevasta rajallisesta prospektiivisesta tietokannasta tehtiin retrospektiivinen tapauskertomusten tarkastelu (lokakuu 1996-huhtikuu 2003).", "55 potilaalla 73:sta potilaasta oli infektoitunut haiman nekroosi ensimmäisen nekroosin poistoleikkauksen yhteydessä. 25 potilaalla 47:stä oli ennaltaehkäiseville antibiooteille vastustuskykyisiä bakteereja (n = 21) tai he eivät saaneet ennaltaehkäiseviä antibiootteja (n = 4), mutta tähän ei liittynyt korkeampaa kuolleisuutta (9 potilasta 25:stä) verrattuna niihin, joilla oli herkkiä organismeja (4 potilasta 22:sta). Potilailla, joilla oli sieni-infektio (n = 6), APACHE II -pisteiden mediaani (95 % CI) oli korkeampi kuin potilailla, joilla ei ollut sieni-infektiota (11 (9-13) vs. 8,5 (7-10), p = 0,027). Viisi kuudesta potilaasta, joilla oli sieni-infektio, kuoli verrattuna 13:een potilaaseen 47:stä, joilla ei ollut sieni-infektiota (p = 0,014). Kun sekundaariset infektiot otettiin mukaan, 66 potilaasta 21:llä (32 %) oli sieni-infektio, johon kuoli 10 (48 %) potilasta verrattuna 11:een (24 %) 45 potilaasta, joilla ei ollut sieni-infektiota (p = 0,047).

**Tulos**

Liittyykö sieni-infektio mutta ei bakteeri-infektion tyyppi korkeaan kuolleisuuteen primaarisen ja sekundaarisen infektoituneen haiman nekroosin yhteydessä?

**Esimerkki 9.5674**

Tupakointi aiheuttaa suurelta osin lisääntyneen oksidatiivisen stressin kautta endoteelin toimintahäiriöitä, jotka ovat ateroskleroosin varhaisia avaintekijöitä. Tupakoinnin lopettamisella ja antioksidanttivitamiinihoidolla on osoitettu olevan suotuisia vaikutuksia, sillä ne korjaavat endoteelin muuttunutta fysiologiaa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, parantaisiko Terminalia arjuna, intialainen lääkekasvi, jolla on voimakkaita antioksidanttisia ainesosia, endoteelin toimintahäiriöitä tupakoitsijoilla.", "Tutkimukseen osallistui 18 tervettä tupakoivaa miespuolista tupakoitsijaa (ikä 28,16 +/-9,45 vuotta) ja yhtä monta iältään vastaavaa tupakoimatonta kontrollia. Rintarangan reaktiivisuustutkimukset suoritettiin korkeataajuisella ultraäänitutkimuksella standardiprotokollan mukaisesti identtisissä olosuhteissa endoteelista riippuvaisen, virtausvälitteisen laajentuman ja endoteelista riippumattoman nitroglyseriinivälitteisen laajentuman määrittämiseksi. Nämä kaksi ryhmää vastasivat toisiaan iän, painoindeksin, verenpaineen, seerumin kolesterolin, keskimääräisten lepovaltimoiden läpimittojen ja sulkeutumisen jälkeisten virtausnopeuksien suhteen (kaikki p=NS). Vaikka virtausvälitteinen laajentuma oli tupakoitsijoilla merkittävästi heikentynyt kontrolliryhmiin verrattuna (4,71+/-2,22 % vs. 11,75+/-5,94 %, p <0,005), nitroglyseriinivälitteinen laajentuma oli samankaltainen näissä kahdessa ryhmässä (20,35+/-3,89 % vs. 19,68+/-3,74 %, p=NS). Tämän jälkeen tupakoitsijoille annettiin Terminalia arjuna -valmistetta (500 mg q8h) tai vastaavaa lumelääkettä satunnaisesti kaksoissokkoutetussa ristiinkytkentärakenteessa kahden viikon ajan kummallekin, minkä jälkeen toistettiin rannevaltimon reaktiivisuustutkimukset erilaisten parametrien, mukaan lukien virtauksen välityksellä tapahtuva laajentuma, määrittämiseksi kunkin jakson jälkeen. Verisuonen halkaisijan ja virtausnopeuden suhteen ei ollut merkittävää eroa näiden kahden hoidon välillä. Virtausvälitteinen laajentuma parani kuitenkin merkittävästi lähtöarvoista Terrminalia arjuna -hoidon jälkeen, mutta ei lumelääkkeellä (9,31+/-3,74 % vs. 5,17+/-2,42 %, p <0,005).

**Tulos**

Kumoaako terminalia arjuna kroonisten tupakoitsijoiden heikentyneen endoteelin toiminnan?

**Esimerkki 9.5675**

Yhä useammin tiedetään, että monivuotisen allergisen nuhan vakavuus liittyy Staphylococcus aureus -bakteerin (S. aureus) kuljettamiseen nenässä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida S. aureus -bakteerikolonisaation määrää kroonista rinosinuiittia (CRS) sairastavien ja sitä sairastamattomien henkilöiden nenässä ja korreloida nämä löydökset oireiden vaikeusasteen ja taudin laajuuden kanssa.", "Avoin, prospektiivinen, kontrolloitu tutkimus.", "Tähän tutkimukseen otettiin mukaan 190 CRS:ää sairastavaa henkilöä ja 42 henkilöä, joilla oli väliseinän poikkeama ilman poskiontelotulehdusta (kontrollihenkilöt). Näytteet otettiin endoskooppisesti keskimmäisestä sivuontelosta, ja bakteerit viljeltiin ja tunnistettiin. Koehenkilöt arvioivat hengitystieoireita standardoidulla kyselylomakkeella ja hengitystieinfektioiden esiintymistiheys kirjattiin ylös. Rhinosinuiitin laajuus luokiteltiin CT-kuvauksen perusteella. Tilastollisiin analyyseihin käytettiin varianssianalyysiä, khiin neliö -testiä ja Pearsonin korrelaatiotestiä.", "S. aureuksen kantajuus oli 25,5 % CRS:n ja 31,4 % kontrollihenkilöillä. Muita fakultatiivisia patogeenejä viljeltiin 20,6 prosentilla CRS:ää sairastavista ja 8,5 prosentilla kontrolleista. S. aureuksista 73,8 % oli ampisilliinille resistenttejä, moniresistenttejä kantoja viljeltiin 5,8 %:lla. Useimmat hengitystieoireet ja hengitystieinfektioiden esiintymistiheys olivat merkittävästi suurempia CRS-ryhmässä kuin kontrollihenkilöillä. Post hoc -vertailussa alaryhmien välillä, joissa oli S. aureus -kolonisaatio ja joissa ei ollut S. aureus -kolonisaatiota, ei havaittu merkittäviä eroja nuhakuumeen laajuuden ja hengitystieoireiden vakavuuden välillä.

**Tulos**

Liittyykö nenän kolonisaatio Staphylococcus aureus -bakteerin kanssa oireiden vakavuuteen tai taudin laajuuteen kroonisessa rinosinuiitissa?

**Esimerkki 9.5676**

Arvioida jatkuvan matalan tason lämpökäärehoidon tehokkuutta ranteen eri kipulähteiden, kuten venähdyksen ja nyrjähdyksen (SS), tendinoosin (T), nivelrikon (OA) ja rannekanavaoireyhtymän (CTS), hoidossa.", "Prospektiivinen, satunnaistettu, rinnakkainen, yksisokkoutettu (tutkija), plasebokontrolloitu, monikeskuksinen kliininen koe".', 'Kaksi yhteisöllistä tutkimuslaitosta.', 'Yhdeksänkymmentäkolme potilasta (ikähaarukka 18-65 vuotta), joilla oli ranteen kipu.', 'Keskivaikeaa tai suurempaa ranteen kipua sairastavat potilaat satunnaistettiin ja stratifioitiin yhteen seuraavista hoitomuodoista: tehon arviointi (lämpökääre, n=39; oraalinen plasebo, n=42) tai sokkoutus (oraalinen parasetamoli, n=6; lämmittämätön kääre, n=6). Tiedot kirjattiin kolmen hoitopäivän ja kahden seurantapäivän ajalta.", "Ensisijainen vertailu tehtiin lämpökääre- ja suun kautta annettavan lumelääkeryhmän välillä SS/T/OA-henkilöiden kivunlievityksen osalta. Tulosmittareihin kuuluivat kivunlievitys (asteikko 0-5), nivelen jäykkyys (101-pisteinen numeerinen arviointiasteikko), dynometrialla mitattu otevoima sekä koettu kipu ja toimintakyvyttömyys (Patient Rated Wrist Evaluation [PRWE]); CTS:ää sairastavat henkilöt täyttivät myös oireiden vakavuusasteikon ja toimintakyvyn asteikon.", "Lämpökääre-hoito osoitti merkittävää etua keskimääräisessä kivunlievityksessä 1-3 päivän aikana (P=.045) ja lisääntyneessä otevoimassa 3. päivän aikana (P=.02) verrattuna suun kautta otettavaan lumelääkkeeseen SS/T/OA-ryhmässä. Nivelten jäykkyys ja PRWE-tulokset olivat kuitenkin vertailukelpoisia kahden hoidon välillä. CTS-ryhmässä lämpökääreillä saavutettiin suurempi keskimääräinen kivunlievitys päivästä 1-3/tunnista 0-8 (P=.001), nivelten jäykkyyden väheneminen päivästä 1-3 (P=.004), lisääntynyt pitovoima päivästä 3 (P=.003), pienemmät PRWE-pisteet (P=.0015), oireiden vaikeusasteen väheneminen (P=.001) ja parempi toiminnallinen tila (P=.04). Lisäksi lämpökääreestä oli merkittävää hyötyä CTS-ryhmässä myös seurannassa (5. päivä).

**Tulos**

Onko jatkuva matalalämpöinen lämpökäärehoito tehokas ranteen kivun hoidossa?

**Esimerkki 9.5677**

Krooninen marihuanan käyttö on yhdistetty oppimisen, muistin ja toimeenpanotoimintojen heikkenemiseen. Marihuanan käytön vaikutuksista muihin kognitiivisiin osa-alueisiin, kuten päätöksentekoon, joiden uskotaan olevan tärkeässä roolissa riippuvuuden ja huumeiden väärinkäytön yhteydessä, tiedetään kuitenkin vain vähän.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, käyttävätkö pitkäaikaiset marihuanan suurkuluttajat erilaisia päätöksentekostrategioita kuin henkilöt, joilla on minimaalinen marihuana-altistus.", "Vapaaehtoiset jaettiin kannabiksen (n = 10) tai kontrolliryhmään (n = 10) aikaisemman marihuanan käytön historiansa perusteella. Demografisia ja neuropsykologisia muuttujia arvioitiin, ja päätöksentekotehtävä - uhkapelitehtävä (GT) - suoritettiin.", "Vaikka ryhmien välillä havaittiin vain vähän demografisia ja neuropsykologisia eroja, kannabiksen käyttäjät tekivät enemmän päätöksiä, jotka johtivat suurempiin välittömiin voittoihin kalliimmista tappioista huolimatta kuin kontrolliryhmät.

**Tulos**

Tekevätkö pitkäaikaiset marihuanan suurkuluttajat kalliita päätöksiä uhkapelitehtävässä?

**Esimerkki 9.5678**

Mikrovaskulaariset muutokset vaikuttavat aivohalvauksen ja vaskulaarisen dementian kehittymiseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida ikään ja verenpaineeseen liittyviä muutoksia aivojen mikroverisuonten basaalilaminaaleissa henkilöillä, jotka kuolivat muihin kuin aivoperäisiin syihin.", "Tutkimme 27 ihmisen aivoja: 11 nuorta ja 16 vanhaa potilasta. Vanhat potilaat jaettiin kahteen alaryhmään: niihin, joilla oli verenpainetauti (n = 8) ja niihin, joilla ei ollut verenpainetautia (n = 8). Aivojen mikroverisuonten basaalilaminaatiomuutokset määritettiin putamenissa käyttämällä kollageeni tyyppi IV:n vasta-aineita ja määrällisesti analysoimalla verisuonten lukumäärä, kollageenin värjäytynyt kokonaispinta-ala, verisuonen seinämän ja luumenin paksuus sekä suhteellinen värjäytymisintensiteetti immunofluoresenssia käyttäen. Kollageenipositiivisten verisuonten kokonaismäärä mikroskooppista kenttää kohti oli pienempi vanhoilla koehenkilöillä kuin nuorilla (12,0+/-0,6 vs. 15,1+/-1,2, p = 0,02). Suhteellinen kollageenipitoisuus astiaa kohti (1,01+/-0,06 vs. 0,76+/-0,05, p = 0,01) ja suhteellinen kollageenin intensiteetti (233,1+/-4,5 vs. 167,8+/-10,6, p < 0.0001) immunofluoresenssin osoittamat arvot olivat korkeammat vanhemmilla potilailla verrattuna nuorempiin potilaisiin, ja luumenin ja seinämän suhde pieneni peräkkäin (1,29+/-0,05 vs. 3,29+/-0,15, p < 0,0001). Näiden parametrien osalta ei havaittu eroja vanhojen hypertensiivisten ja ei-hypertensiivisten potilaiden välillä.

**Tulos**

Liittyykö ikääntyminen lisääntyneeseen kollageeni tyyppi IV:n kertymiseen ihmisen aivojen mikroverisuonten basaalilaminaatissa?

**Esimerkki 9.5679**

Angiogeneesigeenihoito ihmisen kudoskallikreiinilla (hTK) on osoittautunut lupaavaksi iskeemisen sairauden hoidossa. Tässä tutkimuksessa 1) arvioitiin optimaalista geeninsiirtotapaa, 2) selvitettiin hTK:n angiogeneettisiä reittejä ja 3) vähennettiin mahdollisia sivuvaikutuksia.", "hTK-geeni siirrettiin hiirten adduktoreihin kasvavilla adenovirusannoksilla (Ad.hTK). Heterologisen proteiinin tuotantoa arvioitiin ELISA:lla ja immunohistokemiallisesti. Arvioitiin hTK:n aiheuttaman neovaskularisaation rakenteellisia ja toiminnallisia ominaisuuksia. Lihasten endoteelin typpioksidisyntaasin (eNOS) ja verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF)-A mRNA- ja proteiinipitoisuuksia arvioitiin reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla ja Western blottingilla. Lisäksi määritettiin hTK:n kyky fosforyloida-aktivoida Akt/proteiinikinaasi B (Akt-B) ja VEGF-reseptori 2 (VEGF-R2). Edellä mainittujen mekanismien vaikutus Ad.hTK:n aiheuttamaan neovaskularisaatioon kyseenalaistettiin estämällä Akt-B dominoivalla negatiivisella Akt-konstruktiolla, NOS N(G)-nitro-L-arginiinimetyyliesterillä ja VEGF-A neutraloivalla vasta-aineella, VEGF-R2-antagonistilla tai Ad:lla, joka kantaa liukoista VEGF-R1-geeniä. Havaitsimme, että 10(7) PFU Ad.hTK johti kapillaarien ja valtimoiden tiheyden huippukasvuun. Uudet arteriolit säilyivät jopa 8 viikkoa. Ad.hTK ei muuttanut mikroverisuonten läpäisevyyttä. Ad.hTK sääteli eNOS-mRNA:ta ja -proteiinia ja aktivoi Akt-B:tä Ser-473-fosforylaation kautta. Inhibitiotutkimukset dokumentoivat, että nämä biokemialliset tapahtumat olivat keskeisiä Ad.hTK:n aiheuttaman neovaskularisaation kannalta. Sitä vastoin Ad.hTK ei vaikuttanut VEGF-A- ja VEGF-R2-tasoihin eikä lisännyt VEGF-R2-fosforylaatiota. Johdonmukaisesti Ad.hTK:n aiheuttamaa neovaskularisaatiota ei häirinnyt mikään VEGF-A:n estämiseen käytetyistä eri lähestymistavoista.

**Tulos**

Välittävätkö akt/proteiinikinaasi B ja endoteelin typpioksidisyntaasi kudoskallikreiinigeenin siirron indusoimaa lihasten neovaskularisaatiota?

**Esimerkki 9.5680**

Kohonnut kiertävä aldosteronitaso on yhteydessä heikentyneeseen sydän- ja verisuonitoimintaan. Vaikka mekanismeja ei täysin tunneta, aldosteroniantagonistit vähentävät kokonaiskuolleisuutta ja sydän- ja verisuonikuolleisuutta sydämen vajaatoiminnassa ja sydäninfarktissa. Aldosteroni aiheuttaa sydämen fibroosia kokeellisissa malleissa, ja sitä syntetisoidaan paikallisesti rotan sydämessä. Nämä havainnot viittaavat aldosteronin patologisiin vaikutuksiin sydämessä, jotka ovat edelleen epäselviä.", "Siirtogeeniset hiiret (TG), jotka yliekspressoivat sydämessä aldosteronin biosynteesin pääentsyymiä, aldosteronisyntaasia (AS), on kasvatettu geenin kohdentamisella alfa-myosiinin raskaan ketjun promoottorin avulla. AS:n mRNA kasvoi 100-kertaiseksi ja aldosteronipitoisuus 1,7-kertaiseksi urospuolisten TG-hiirten sydämissä villityyppiin verrattuna. Rakenteellisia tai sydänlihaksen muutoksia ei havaittu, koska kammion paino/ruumiinpaino, AT1- ja AT2-reseptoreihin sitoutuminen ja kollageenipitoisuus pysyivät muuttumattomina TG-hiirissä. Sydämen toiminnassa ei havaittu muutoksia kaikukardiografiassa, eristetyssä perfusoidussa sydämessä tai kokosolupäällyskokeissa. Sen sijaan sepelvaltimoiden toiminta oli heikentynyt, koska sepelvaltimoiden perusvirtaus väheni eristetyssä perfusoidussa sydämessä (-55 % lähtötasoarvoista) ja verisuonten laajeneminen asetyylikoliiniin, bradykiniiniin ja natriumnitroprussidiin väheni TG-hiirillä 75 %, 60 % ja 75 % villityyppisiin verrattuna, mikä osoittaa, että vika ei liittynyt NO:n tuotantoon.

**Tulos**

Aiheuttaako sydänspesifinen aldosteronituotannon lisääntyminen sepelvaltimoiden toimintahäiriön aldosteronisyntaasi-transgeenisissä hiirissä?

**Esimerkki 9.5681**

Todisteet viittaavat siihen, että hemioksygenaasi-1:n (HO-1) induktio estää verisuonten sileiden lihassolujen proliferaatiota ja intimakalvon paksuuntumista valtimovamman jälkeen, ja terapeuttiset molekyylit indusoivat HO-1:tä. Probukoli on ainoa suun kautta otettava lääke, joka estää restenoosia ihmisillä ja intimakalvon paksuuntumista eläimillä, vaikka sen taustalla oleva mekanismi on edelleen epäselvä.", "Aortat kerättiin uusiseelantilaisilta valkoisilta kaneilta, joita ruokittiin normaalilla tai 0,75 % (wt/wt) probukolilla väkevöidyllä ruokavaliolla, vatsa-aortan endoteelien denudatoinnin kanssa tai ilman sitä 21. päivänä, ja ne analysoitiin hemioksygenaasin ja apoptoosin osalta. Vammautumattomat aortat kerättiin päivänä 21 ja pallovammautuneet aortat päivinä 22 ja 25. Probukoli lisäsi merkittävästi HO-1:n mRNA:ta reaaliaikaisella PCR:llä arvioituna ja HO-aktiivisuutta aortoissa kaikissa ajankohdissa. Probukoli lisäsi myös mediaalisten solujen apoptoosia loukkaantuneessa aortassa, mikä osoitettiin TUNEL-määrityksellä. Lisäksi probukoli (100 mikromoolia/l) lisäsi HO-1:n mRNA:ta ja HO-aktiivisuutta, kun sitä lisättiin kanin aortan sileisiin lihassoluihin (RASMC), joita viljeltiin seerumittomassa väliaineessa 24 tuntia. HO-1 mRNA:n induktio estettiin aktinomysiini D:llä, ja se liittyi RASMC:n proliferaation estoon. Tämä probukolin aiheuttama HO-1 mRNA:n lisääntyminen ja RASMC:n proliferaation estyminen estettiin HO:n estäjällä Sn(IV)-protoporfyriinillä tai pienen interferenssi-RNA:n (siRNA) transfektiolla HO-1:n tyrmäämiseksi, mutta ei inaktiivisella Cu(II)-protoporfyriinillä tai skramblatulla siRNA:lla.

**Tulos**

Suojaako probukoli sileälihassolujen proliferaatiolta säätelemällä hemioksygenaasi-1:tä?

**Esimerkki 9.5682**

Ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) tyyppi 1:n pysyvyys levossa olevissa CD4+ T-soluissa on suuri terapeuttinen haaste. Isännän transkriptiotekijä LSF rekrytoi HIV-1:n pitkän terminaalisen toiston (long terminal repeat) HIV-1:een histonideasetylaasi (HDAC)-1:n, joka on kromatiinia muokkaava entsyymi, joka voi välittää geenien vaimentamista. Pyrroli-imidatsolipolyamidit, pienet molekyylit, jotka kohdistuvat tiettyihin DNA-sekvensseihin, voivat päästä solujen ytimeen ja estää spesifisesti transkriptiotekijän sitoutumisen.", "Käytimme polyamideja testataksemme suoraan kromatiinin uudelleenmuokkauksen roolia HIV:n rauhoittumisessa primaarisissa levossa olevissa CD4+ T-soluissa, jotka saatiin HIV-infektoituneilta potilailta.', "Altistuttuaan jollekin neljästä erilaisesta polyamidista, jotka estävät spesifisesti HDAC-1:n rekrytoinnin LSF:n avulla HIV-promoottoriin, replikaatiokompetentti HIV saatiin talteen levossa olevien CD4+ T-solujen viljelmistä kuudella kahdeksasta HIV-infektoituneesta potilaasta, joiden viremia oli tukahdutettu hoidolla. Vertailun vuoksi voidaan todeta, että HIV:tä ei saatu talteen sen jälkeen, kun se oli altistettu kontrolloiduille, epäsopiville polyamideille, mutta se saatiin talteen 7:stä 8:sta näiden potilaiden näytteestä T-solujen aktivoinnin jälkeen.

**Tulos**

Paljastavatko polyamidit, että HIV-infektoituneiden luovuttajien levossa olevien T-solujen latenssiaika on tukahdutettu?

**Esimerkki 9.5683**

Obstruktiivinen uropatia on merkittävä kliininen ongelma, joka johtaa apoptoottiseen munuaissolukuolemaan ja etenevään munuaisten fibroosiin. Useita erilaisia tulehdusvälittäjäaineita on yhdistetty obstruktion aiheuttaman munuaisvaurion patofysiologiaan, mukaan lukien tuumorinekroositekijä-alfa (TNF)-alfa. Obstruktion aiheuttaman munuaisten TNF-alfa-tuotannon solulähdettä ja sen suhdetta munuaisten tulehdussolujen infiltraatioon ei vielä tunneta.", "Urospuoliset Sprague-Dawley-rotat nukutettiin ja altistettiin eri pituiselle yksipuoliselle virtsanjohtimen tukkeutumiselle verrattuna näennäisoperaatioon. Munuaiset kerättiin talteen munuaisvamman jälkeen ja arvioitiin TNF-alfa-mRNA:n ilmentymistä (käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktio), TNF-alfa-proteiinin tuotantoa (entsyymi-immunosorbenttimääritys), TNF-alfa-solujen lokalisaatiota (immunohistokemia) ja leukosyyttien infiltraatiota (leukosyyttien värjäys).', 'Munuaisten TNF-alfa-mRNA-ekspressio ja proteiinituotanto olivat korkeimmillaan kolmen päivän virtsanjohtimen tukkeutumisen jälkeen (54 +/- 5 % vs. sham 22 +/- 9 % glyseraldehydi-3-fosfaattidehydrogenaasin mRNA:sta, p <0,05, ja 204 +/- 13 vs. sham 84 +/- 9 pg/ml, p <0,05, vastaavasti). TNF-alfa-tuotanto lokalisoitui ensisijaisesti munuaiskuoren tubulussoluihin tukoksen jälkeen, ja TNF-alfa-tuotannon maksimituotantoajankohtaan (3 päivää tukoksesta) ei liittynyt merkittävää munuaisten tulehdussolujen infiltraattia.

**Tulos**

Aiheuttaako yksipuolinen virtsanjohtimen tukkeutuminen munuaistubulussolujen tumorinekroositekijä-alfa-tuotantoa riippumatta tulehdussolujen infiltraatiosta?

**Esimerkki 9.5684**

Tutkitaan hepatiitti C -viruksen (HCV) kuoriproteiini 2:n (E2) roolia apoptoosin induktiossa.", "Karboksiterminaalisesti typistettyä E2:ta (E2-661) ekspressoitiin ohimenevästi useissa viljellyissä nisäkässolulinjoissa tai stabiilisti kiinalaisen hamsterin munasarjasolulinjassa (CHO). Solujen proliferaatiota arvioitiin 3H-tymidiinin ottamisen avulla. Apoptoosia tutkittiin Hoechst 33258 -värjäyksellä, virtaussytometrialla ja DNA-fragmentaatioanalyysillä.", "E2-661:tä ilmentävissä soluissa havaittiin helposti vähentynyttä proliferaatiota. Näissä soluissa ilmeni tyypillisiä apoptoosin piirteitä, kuten solujen kutistumista, kromatiinin tiivistymistä ja hypodiploidisen genomisen DNA:n pitoisuutta. Samanlainen apoptoottinen solukuolema havaittiin stabiilisti E2-661:tä ilmentävässä solulinjassa.

**Tulos**

Aiheuttaako hepatiitti C -viruksen kuoriproteiini 2:n ilmentyminen apoptoosia viljellyissä nisäkässoluissa?

**Esimerkki 9.5685**

Arvioida synnynnäisten kohdun epämuodostumien ja raskaudenaikaisen verenpaineen välistä suhdetta.", "Kaksikymmentäneljätuntinen automaattinen ambulatorinen verenpaineen seuranta (lukemat 30 minuutin välein) suoritettiin 16:lle normotensiiviselle, ei-proteiinihäiriöiselle primigravitaaliselle lapselle, joilla oli synnynnäisiä kohdun epämuodostumia (5 kohdun septus, 9 kohdun bicornis, 2 kohdun didelphys) 20 ja 30 raskausviikon välillä. Laskimme 24 tunnin verenpaineraportista 24 tunnin keskiarvon sekä päivä- ja yöajan keskiarvot. Tuloksia verrattiin 16:een iän ja raskauden suhteen yhteensopivaan primigravitaatioon, jotka olivat ja pysyivät normotensiivisinä koko raskauden ajan, ja testattiin tilastollisesti t-testillä; merkitsevyys arvioitiin p < 0,001:n kohdalla.", "Vaikka he olivat normotensiivisellä alueella, kaikki tarkastellut verenpainemittaukset olivat merkitsevästi korkeammat raskaana olevilla naisilla, joilla oli synnynnäinen kohdun epämuodostuma, verrattuna normaaleihin raskaana oleviin naisiin. Systolinen vuorokausi-, päivä- ja yöaikainen systolinen (keskiarvo +/- SD) oli 121,1 +/- 8,4, 124,4 +/- 8,8 ja 114,0 +/- 7,7 mmHg naisilla, joilla oli kohdun epämuodostumia, ja 108,0 +/- 7,4, 109,2 +/- 7,3 ja 102,1 +/- 8,5 mmHg normaaleilla raskaana olevilla naisilla. 24 tunnin diastolinen, päivällä ja yöllä diastolinen (keskiarvo +/- SD) 74,1 +/- 10,2, 77,1 +/- 10,6, 68,1 +/- 9,2 mmHg naisilla, joilla oli kohdun epämuodostumia, ja 64,1 +/- 5,7, 66,0 +/- 5,7, 58,2 +/- 6,3 mmHg normaaleilla raskaana olevilla naisilla (kaikki erot p < 0,001). Kohdun synnynnäisiä epämuodostumia sairastavien naisten sikiöistä 15:llä todettiin kohdunsisäinen kasvun hidastuminen. Eroja ei havaittu 6 kuukauden kuluttua synnytyksestä.

**Tulos**

Liittyvätkö synnynnäiset kohdun epämuodostumat kohonneeseen verenpaineeseen raskauden aikana?

**Esimerkki 9.5686**

Adenovirus sitoutuu coxsackievirus- ja adenovirusreseptoriin (CAR) ensimmäisenä vaiheena solutartuntaprosessissa. Tämä riippuvuus CAR:sta saattaa rajoittaa adenoviruksen käyttöä geeniterapiassa, koska CAR ilmentyy monissa elimistön kudoksissa, ja CAR:n ilmentyminen voi olla vähäistä tai hävitä tiettyjen kasvainten edetessä. Nämä rajoitukset voidaan poistaa suuntaamalla adenovirus muihin solunpintamolekyyleihin. Olemme arvioineet pantumoraalista epiteelisolujen adheesiomolekyyliä (EpCAM) ja eturauhasen spesifistä kalvoantigeenia (PSMA) mahdollisina kohteina eturauhassyöpäsolujen adenovirustransduktiolle.", "Bispesifiset vasta-aineet, jotka on rakennettu konjugaatteina anti-adenoviruksen kuitunupin Fab'-fragmentin ja anti-EpCAM- tai anti-PSMA-monoklonaalisten vasta-aineiden välille, inkuboitiin eGFP:tä ilmentävän adenoviruksen kanssa tämän vektorin uudelleenkohdentamiseksi. Solupaneeli, joka sisältää kaksi eturauhassyöpäsolulinjaa ja neljä muuta kuin eturauhassyöpäsolulinjaa, infektoitiin uudelleenkohdistetun vektorin sarjalaimennoksilla, ja infektion spesifisyys määritettiin.", 'Reseptorispesifinen transduktio saatiin sekä EpCAM:lle että PSMA:lle. PSMA-retargetoinnin osoitettiin olevan selektiivistä eturauhassyöpäsolulinjoille.

**Tulos**

Onko eturauhasspesifinen kalvoantigeeni ( PSMA ) kudosspesifinen kohde eturauhassyövän adenovirustransduktiolle in vitro?

**Esimerkki 9.5687**

Adrenomedulliinin, voimakkaan verisuonia laajentavan peptidin, pitoisuudet plasmassa ovat kohonneet kirroosipotilailla, mutta sen roolia verisuonten hyporeaktiivisuudessa kirroosissa ei ole selvitetty.", "Adrenomedulliinin ilmentymistä arvioitiin radioimmunomäärityksellä ja käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla. Verisuonten reaktiivisuutta fenyyliefriinille, alfa-adrenoreseptoriagonistille, tutkittiin kontrollirottien ja CCl-indusoitujen kirroottisten rottien, joilla oli askites, aortan renkaissa, kun läsnä oli adrenomedulliinia vastaan neutraloiva vasta-aine, ihmisen adrenomedulliini ja/tai typpioksidisyntaasin estäjä N-nitro-L-arginiinimetyyliesteri.', 'Plasman adrenomedulliinipitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat kirroottisilla rotilla kuin kontrolleilla (16,3 +/- 2,9 vs. 7,4 +/- 1,7 fmol/ml, P < 0,05) ja korreloivat negatiivisesti systeemisen valtimopaineen kanssa (r = -0,62, P < 0,05). Adrenomedulliinin geeniekspressio eri elimissä (maksa, munuaiset, keuhkot) ja verisuonissa (porttilaskimo, aortta) oli lisääntynyt kirroottisilla rotilla verrattuna kontrolleihin. Neutraloiva vasta-aine adrenomedulliinia vastaan paransi kirroottisen aortan heikentynyttä supistumisreaktiota fenyyliefriinille (Rmax: 1,5 +/- 0,1 vs. 1,0 +/- 0,1 g/mg kudosta, P < 0,05), kun taas supistuminen pysyi muuttumattomana kontrolli-aortassa (Rmax: 1,9 +/- 0,2 vs. 1,9 +/- 0,2 g/mg kudosta). Ihmisen adrenomedulliinin laskimonsisäinen infuusio aiheutti keskimääräisen valtimopaineen alenemisen ja seerumin nitraattipitoisuuksien nousun, joka kumottiin adrenomedulliinin neutraloivalla vasta-aineella. Ihmisen adrenomedulliini aiheutti sekä kontrolli- että kirroottisessa aortassa heikentyneen supistumisvasteen fenyyliefriinille, mitä ei havaittu N-nitro-L-arginiinimetyyliesterin läsnäollessa.

**Tulos**

Vaikuttaako adrenomedulliini typpioksidin vapautumisen kautta verisuonten hyporeaktiivisuuteen kirroottisilla rotilla, joilla on askites?

**Esimerkki 9.5688**

Viimeaikaisissa tutkimuksissa on todettu, että runsassokerinen ruokavalio lisää insuliiniresistenssiä ilman vatsan lihavuutta urospuolisilla mutta ei naaraspuolisilla Wistar-rotilla. Selvitettiin, lisäisikö runsassokerinen (SU) ruokavalio insuliiniresistenssiä munasarjojen poistoleikkauksen läpikäyneillä (OVX) rotilla.", "Naaraspuolisille Sprague Dawley -rotille, jotka painoivat 273 +/- 20 g, tehtiin joko munasarjojen poistoleikkaus tai näennäisleikkaus (sham). OVX- ja sham-rotat jaettiin kahteen ryhmään: toinen ryhmä sai 68 En-% SU-ruokavaliota ja toinen 68 En-% tärkkelysruokavaliota (ST) 8 viikon ajan.", "OVX-rottien ruumiinpaino oli korkeampi kuin sham-rottien, riippumatta ruokavalion hiilihydraattialatyypistä. Seerumin paastoglukoosipitoisuudet eivät eronneet ruokavalion ja ovariektomian mukaan. Seerumin paastoinsuliinitasot olivat kuitenkin korkeammat OVX- kuin näennäisrotilla, ja OVX-rotilla runsas SU-ruokavalio nosti seerumin insuliinitasoja enemmän kuin runsas ST-ruokavalio. Insuliiniherkkyyden tilaan viittaavat koko kehon glukoosin häviämisnopeudet olivat alhaisemmat OVX-rotilla, joita ruokittiin sekä korkealla SU- että ST-ruokavaliolla, verrattuna näennäisrottiin. Glykogeenin kertymät soleus- ja quadriceps-lihaksissa olivat alhaisemmat OVX-rotilla, joita ruokittiin korkealla SU- ja ST-ruokavaliolla, kuin sham-rotilla. Glukoosin kuljettaja 4:n pitoisuus ja glykogeenisyntaasin fraktiointinopeus lihaksissa osoittivat samanlaisia glukoosin poistumisnopeuksia. Triasyyliglyserolipitoisuus lihaksissa oli kuitenkin korkeampi OVX-rotilla, jotka saivat korkeaa SU-ruokavaliota, kuin korkeaa ST-ruokavaliota saaneilla rotilla.

**Tulos**

Aiheuttaako runsashiilihydraattinen ruokavalio insuliiniresistenssiä vähentyneen glukoosin käytön kautta munasarjojen poistetuilla rotilla?

**Esimerkki 9.5689**

Paikallispuudutteiden tahaton intraneuraalinen injektio voi aiheuttaa mekaanista vammaa ja hermosäikeiden paineiskemiaa. Eräässä pieneläimillä tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että intraneuraalinen injektio voi liittyä korkeampiin injektiopaineisiin. Intraneuraalisen injektion ennakoiva paine ja tällaisten injektioiden kliiniset seuraukset ovat kuitenkin edelleen kiistanalaisia. Hypoteesimme on, että intraneuraalinen injektio liittyy korkeampiin paineisiin ja neurologisen vamman riskin lisääntymiseen verrattuna perineuraaliseen injektioon.", "Tutkimuksessa oli mukana seitsemän sekarotuista koiraa (15-18 kg). Yleisen endotrakeaalipuudutuksen jälkeen iskiashermot paljastettiin molemmin puolin. Suorassa mikroskooppisessa ohjauksessa 25-gauge-neula asetettiin joko perineuraalisesti (epineuriumiin) tai intraneuraalisesti (perineuriumin sisälle), ja 4 ml 2-prosenttista lidokaiinia (1:250 000 epinefriiniä) ruiskutettiin automaattisen infuusiopumpun avulla (4 ml/min). Injektiopaineita koskevat tiedot kerättiin käyttämällä linjassa olevaa manometriä, joka oli kytketty tietokoneeseen analogis-digitaalisen muunnoskortin kautta. Injektion jälkeen eläimet herätettiin ja niille tehtiin neurologiset sarjatutkimukset. Seitsemäntenä päivänä koirat lopetettiin, iskiashermot leikattiin pois ja patologit, jotka olivat sokeita tutkimuksen tarkoitukselle, suorittivat histologisen tutkimuksen.", "Vaikka kaikki perineuraaliset injektiot johtivat paineisiin < tai = 4 psi, suurimpaan osaan intraneuraalisista injektioista liittyi suuria paineita (25-45 psi) injektion alussa. Normaali motorinen toiminta palautui 3 tuntia kaikkien mataliin injektiopaineisiin (< tai = 11 psi) liittyvien injektioiden jälkeen, kun taas pysyviä motorisia puutteita havaittiin kaikilla neljällä eläimellä, joilla oli korkeat injektiopaineet (> tai = 25 psi). Histologinen tutkimus osoitti hermoarkkitehtuurin tuhoutumista ja aksonien rappeutumista kaikissa neljässä iskiashermossa, jotka saivat korkean paineen injektioita.

**Tulos**

Johtaako intraneuraalisen injektion ja korkean injektiopaineen yhdistelmä faskikulaarivaurioon ja neurologisiin puutoksiin koirilla?

**Esimerkki 9.5690**

Tutkitaan objektiivisten paine-tilavuusominaisuuksien arvoa optimaalisten hengitystiepaineiden ja atelektaasin ja ylivenytyksen kehittymisen ennustamisessa strukturoidun keuhkotilavuuden rekrytointimenettelyn ja sitä seuraavan hengitystiepaineiden alentamisen aikana.", "Käytimme matemaattista mallia keuhkosta, jossa oli säädettävissä akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (ARDS) ominaispiirteet. Simuloinnit suoritettiin viidessä ARDS-asteessa, kun kyseessä oli puhdas alveolaarinen tai yhdistetty alveolaaristen ja pienten hengitysteiden sulkeutuminen sekä täydellinen tai epätäydellinen keuhkotilavuuden rekrytoitavuus. Kullekin simulaatiolle määritettiin optimaalinen uloshengityksen loppupaine. Rakennettiin staattinen paine-tilavuuskäyrä ja laskettiin käyrän objektiiviset ominaisuudet. Arvioitiin näiden ominaisuuksien ennustearvoa uloshengityksen loppupään atelektaasille, ylivenytykselle ja optimaaliselle uloshengityksen loppupaineelle.", "Samanaikainen alveolaarinen rekrytoituminen ja ylivenytyminen inflaation aikana oli voimakkaampaa kuin alveolaarinen rekrytoituminen ja ylivenytyminen deflaation aikana. Alveolien merkittävän kollapsin estämiseksi vaikeassa ARDS:ssä tarvittava uloshengityksen loppupaine johti maksimaalisiin turvallisiin hengitystilavuuteen, joka saattaa olla riittämätön riittävään ventilaatioon tavanomaisilla mekaanisilla ventilaatiomenetelmillä. Selvästi "yläkulmapistettä" (hengitystiepaine, jossa komplianssi vähenee) alhaisemmat tasopaineet johtivat merkittävään alveolaariseen ylivenytykseen.

**Tulos**

Ovatko staattisen paine-tilavuuskäyrän ominaisuudet kohtuullisia optimaalisten hengitystiepaineiden arvioijia akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän (primaarisen/keuhkoahtaumataudin) matemaattisessa mallissa?

**Esimerkki 9.5691**

Selvittää, voidaanko yhteisellä vertaisarviointivälineellä arvioida sisätautien, lastenlääketieteen ja psykiatrian erikoisalojen osaamista.", "Yhteisessä 36-kohtaisessa vertaisarviointikyselyssä arvioitiin psykiatrian (n = 101), lastenlääketieteen (n = 100) ja sisätautien erikoislääkäreitä (n = 103). Luotettavuuden arvioimiseksi käytettiin Cronbachin alfaa ja yleistettävyysanalyysiä ja validiteetin käsittelemiseksi faktorianalyysiä.", "Analysoitiin yhteensä 2 306 (vastausprosentti 94,8 %) kyselyä.", "A total of 2,306 (94.8 % response rate) surveys were analyzed. Cronbachin alfa-kerroin oli.98. Yleistettävyyskerroin (7,6 arvioijan keskiarvo) tuotti Ep(2) =.83. Neljä tekijää nousi esiin, ja niiden suhteellinen merkitys oli samankaltainen lastenlääkäreiden ja sisätautien erikoislääkäreiden osalta, joiden ensimmäinen tekijä oli potilaan hallinta. Viestintä oli ensimmäinen tekijä psykiatreilla.

**Tulos**

Tutkitaanko, onko tarkoituksenmukaista käyttää yhteistä vertaisarviointivälinettä lääkärien taitojen arvioimiseksi eri erikoisaloilla?

**Esimerkki 9.5692**

Preeklampsia on vakava raskauden häiriö, jolle on ominaista kohonnut verenpaine, proteinuria, turvotus sekä hyytymis- ja verisuonipoikkeavuudet. Solutasolla poikkeavuuksia ovat muun muassa lisääntynyt kalsiumpitoisuus verihiutaleissa, lymfosyyteissä ja erytrosyyteissä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että angiotensiini II:n tyypin I (AT1) reseptoreihin kohdistuvat vasta-aineet ovat myös vahvasti yhteydessä pre-eklampsiaan.", "Testasimme hypoteesia, jonka mukaan AT1-reseptoriagonistiset vasta-aineet (AT1-AA:t) voisivat aktivoida AT1-reseptoreita, mikä johtaisi vapaan kalsiumin lisääntyneeseen solunsisäiseen konsentraatioon ja Ca2+ -signaalireittien myöhempään aktivointiin. 30 raskaana olevan potilaan, joista 16:lla oli diagnosoitu vaikea pre-eklampsia ja 14:llä normotensiivinen, seerumia tutkittiin sellaisten IgG:iden esiintymisen varalta, jotka kykenevät stimuloimaan solunsisäistä Ca2+-mobilisaatiota. Kaikkien pre-eklampsiapotilaiden IgG aktivoi AT1-reseptoreita ja lisäsi solunsisäistä vapaata kalsiumia. Sitä vastoin yhdelläkään normotensiivisistä henkilöistä ei ollut IgG:tä, joka kykeni aktivoimaan AT1-reseptoreita. AT1-AA:n aiheuttama solunsisäisen Ca2+:n spesifinen mobilisaatio estettiin losartaanilla, joka on AT1-reseptorin antagonisti, ja 7-aminohappoisella peptidillä, joka vastaa osaa AT1-reseptorin toisesta solunulkoisesta silmukasta. Lisäksi olemme osoittaneet, että AT1-AA:n stimuloima solunsisäisen Ca2+:n mobilisaatio johtaa transkriptiotekijän, aktivoitujen T-solujen ydintekijän, aktivoitumiseen.

**Tulos**

Stimuloivatko preeklamptisten potilaiden vasta-aineet lisääntynyttä solunsisäistä Ca2+-mobilisaatiota angiotensiinireseptorin aktivoitumisen kautta?

**Esimerkki 9.5693**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää kuuroille suunnattujen verkkopohjaisten tilausvideoluentojen tehokkuutta verrattuna perinteiseen viittomakielen tulkkia käyttävään opetusmenetelmään. Esitetyt verkkopohjaiset luennot on suunniteltu erityisesti kuurojen koulutukseen ja kuntoutukseen.", "Kuusikymmentäkolme kuuroa opiskelijaa ja aikuista jaettiin neljään ryhmään. Kaikki ryhmät koostuivat käyttäjistä, joilla oli samanlainen tietämys tietokoneiden käytöstä, mutta joilla oli erilaiset taidot tietokoneiden käytössä, aloittelijoista edistyneisiin käyttäjiin. Kaikissa ryhmissä oli sekasukupuolia. Kaksi ensimmäistä ryhmää (jotka koostuivat 23 testikäyttäjästä) arvioivat verkkoluennon käyttöliittymän käytettävyyttä pyynnöstä standardoidun SUMI-kyselylomakkeen avulla. Tämän jälkeen kaksi ryhmää (20 lukiolaista ja 20 aikuista) osallistui 45 minuutin mittaiseen informaatio-ohjelmaan kuurojen historiasta. Molemmat ryhmät jaettiin sitten kahteen pienempään 10 osallistujan alaryhmään. Ensimmäinen alaryhmä noudatti oppimisohjelman ensimmäisessä osassa perinteistä opetustyyliä opettajan ja slovenian viittomakielen tulkin avustuksella. Sillä välin toinen ryhmä seurasi 12 minuutin mittaista verkkopohjaista videoluentoa tilauksesta, ja sillä oli vielä 18 minuuttia aikaa tarkkailla videota tarkemmin. Luennon päätteeksi opettaja käytti kyselylomaketta tarkistamaan, miten osallistujat ymmärsivät luennon sisällön molemmissa ryhmissä. Tulkki käytti koko testausjakson ajan slovenialaista viittomakieltä.", "SUMI-kyselylomakkeen avulla selvitimme käyttöliittymän käytettävyyttä luennon ymmärtämisessä ja tiedon keräämisessä. Havaitsimme, että järjestelmä oli käyttökelpoinen standardien mukaisesti. Globaalit mediaanitulokset (Global Median=51) olivat välillä 50. Testauksen toisessa osassa määrittelimme perinteisten ja verkkoluentojen välisen merkitsevyystason. Tuloksia arvioitiin tilastollisesti t-testien ja ANOVA-testin avulla. T-testien perusteella vahvistimme hypoteesin, jonka mukaan oikeiden vastausten määrä erosi molemmissa ryhmissä (ryhmä 1: verkkopohjainen, ryhmä 2: perinteinen). Ikäryhmien osalta käytetty t-testi hylkäsi hypoteesin, jonka mukaan oikeiden vastausten määrä erosi molemmissa ryhmissä, joissa ryhmä 1 koostui aikuisista ja ryhmä 2 opiskelijoista. Lisäksi ANOVA-testi osoitti, että perinteisiä luentoja käyttävien aikuisten oikeiden vastausten määrä erosi merkittävästi sekä aikuisten että opiskelijoiden verkkopohjaisten käyttäjien oikeiden vastausten määrästä. ANOVA-testi ei osoittanut eroja minkään muun ryhmän välillä.

**Tulos**

Onko videotekniikan rooli kuuroille suunnatussa verkkoluennossa?

**Esimerkki 9.5694**

Tutkia lymfosyyttiantigeenin 6 kompleksin, lokus E (LY6E) ja interferoni-indusoidun proteiinin, jossa on tetratrikopeptidirepeetit 1 (IFIT1) geenien ilmentymistasoja systeemistä lupus erythematosusta (SLE) sairastavien potilaiden perifeerisen veren mononukleaarisoluissa (PBMC) ja arvioida näiden geenien ilmentymistasojen ja taudin aktiivisuuden välisiä yhteyksiä.", "Kerättiin kliiniset tiedot 144 SLE-potilaalta, 27 muulta kuin SLE-potilaalta, joilla oli reumasairauksia, ja 59 normaalista kontrollihenkilöstä. SLE-potilaat jaettiin edelleen kahteen alaryhmään: aktiivisen SLE:n ryhmään (n = 87) ja ei-aktiivisen SLE:n ryhmään (n = 57) SLEDAI-pisteiden mukaan. Perifeerisestä verestä otettiin näytteet; kokonais-RNA uutettiin ja transkriboitiin cDNA:ksi. Sybr green -väriaineeseen perustuvaa reaaliaikaista kvantitatiivista PCR-menetelmää käytettiin vertaamaan LY6E:n ja IFIT1:n ilmentymistasoja (ilmoitettu DeltaDeltaCT-arvona) SLE-potilailla ja kontrolleissa.', '(1) SLE-potilaiden LY6E:n ilmentymistason DeltaDeltaDeltaCT-arvo oli 5,4760 +/- 1,9806, mikä oli merkittävästi korkeampi kuin muiden kuin SLE-potilaiden (3,4323 +/- 1,7456) ja normaalien kontrollien (4,5198 +/- 1,6359, molemmat P = 0,001). (2) Aktiivisten SLE-potilaiden LY6E- ja IFIT1-mRNA:n ilmentymisen DeltaDeltaCT-arvo oli 6,1960 +/- 1,7729 ja 6,4997 +/- 2,6297, mikä oli merkittävästi korkeampi kuin aktiivisten SLE-potilaiden mRNA:n ilmentymisen arvo (4,3770 +/- 1,7764 ja 4,1327 +/- 2,6044, molemmat P = 0,000). SLE-potilaiden LY6E:n ja IFIT1:n mRNA:n DeltaDeltaCT-arvot korreloivat SLEDAI-pisteiden ja SLE:n diagnoosissa käytettyjen vastaavien kriteerien lukumäärän kanssa (P < 0,001).

**Tulos**

Ovatko [ Interferoni-indusoituvat geenit lymfosyyttiantigeeni 6:n E-kompleksi ja tetratrikopeptidirepeetit 1 korreloivat systeemistä lupus erythematosusta sairastavien potilaiden kliinisten piirteiden kanssa ]?

**Esimerkki 9.5695**

GOG 178:n tulokset osoittivat, että täydellisen kliinisen vasteen (CR) jälkeinen solunsalpaajahoito pidentää etenemisvapaata elossaoloaikaa (PFS) potilailla, joilla on vaiheen III-IV munasarjasyöpä. Halusimme arvioida strategiaamme, jonka mukaan toisen linjan (2. linjan) solunsalpaajahoito varataan kliinisen uusiutumisen ajankohtaan, määrittämällä PFS-välit ensimmäisen, toisen ja kolmannen linjan lääkkeiden jälkeen ja vertaamalla näitä tuloksia GOG 178:n tuloksiin.", "Teimme retrospektiivisen rinnakkaistutkimuksen GOG 178:n kanssa käyttäen identtisiä kriteerejä PFS:n määrittelyssä. Tutkimukseen valittiin potilaat, joilla oli III-IV-vaiheen syöpä ja jotka saavuttivat CR:n leikkauksen ja viiden-kahdeksan platinapohjaisen CT-syklin jälkeen. Potilaat, jotka eivät saaneet CR:ää, ja CR:n saaneet potilaat, joille tehtiin second look -leikkaus, jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Sen sijaan, että konsolidaatio CT olisi aloitettu välittömästi CR:n jälkeen, toisen linjan aineet aloitettiin uusiutumisen yhteydessä, ja kolmannen linjan aineet annettiin vasta, kun potilaan tauti eteni. Kliinis-patologiset ominaisuudet kerättiin, ja aikaväli, mukaan lukien aika uusiutumiseen, aika toisen linjan CT:n käyttöön, aika kolmannen linjan CT:n käyttöön ja eloonjääminen, kirjattiin. Aikavälejä tutkittiin Kaplan-Meierin menetelmällä.", "217:stä tarkastellusta potilaasta (1991-2001) tunnistettiin 59 kelvollista potilasta. Neljäkymmentäyhdeksän potilasta oli taudin vaiheessa III ja kymmenen potilasta vaiheessa IV. Leikkauksen päättyessä 44:llä oli optimaalinen poisto. Seurannan mediaani oli 51 kuukautta, ja kaikkien potilaiden PFS:n mediaani (CR:stä) oli 20 kuukautta. Viiden vuoden kuluttua 36 % potilaista oli edelleen taudista vapaita ja 66 % potilaista oli elossa. Kaksikymmentäkolme potilasta ei ole saanut toisen linjan lääkkeitä, ja kolmekymmentäkuusi on saanut niitä. Kaikkien potilaiden mediaaniaika CR:stä toisen linjan solunsalpaajahoidon aloittamiseen oli 21 kuukautta, ja mediaaniaika kolmannen linjan lääkkeiden aloittamiseen oli 43 kuukautta. Uusiutuminen tapahtui 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen linjan hoidon päättymisestä 87 prosentissa tapauksista ja 12 kuukauden kuluttua 50 prosentissa tapauksista.

**Tulos**

Onko ajoitus n't kaikki : analyysi siitä, milloin aloittaa pelastus-sytostaattihoito munasarjasyövässä?

**Esimerkki 9.5696**

Aiemmissa tutkimuksissa on osoitettu, että TGF-beta-reitin komponenttien ilmentyminen ja solunsisäinen jakautuminen on häiriintynyt ihmisen endometriumsyövässä (EC). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida TGF-beeta-kaskadin komponenttien, mukaan lukien TGF-beeta-reseptorin tyyppi I (TGF-beeta RI) ja tyyppi II (TGF-beeta RII), SMAD2:n, SMAD3:n ja SMAD4:n, ilmentymisen ja kliinispatologisten ominaisuuksien - kasvaimen aste, FIGO-luokitus ja myometriumin invaasion syvyys - välistä suhdetta tyypin I (endometrioidi-tyyppisten) EK:iden välillä, jotta saataisiin jonkinlaista tietoa TGF-beeta-kaskadin komponenttien merkityksestä kohdun limakalvon kasvainten synnyssä.', 'TGF-beeta RI:n, TGF-beeta RII:n, SMAD2:n, SMAD3:n ja SMAD4:n ilmentymistä arvioitiin sekä mRNA- että proteiinitasolla käyttämällä käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) ja ELISA:ta.', 'Infiltroivat endometriumin karsinoomat (alle ja yli puolet myometriumin seinämän paksuudesta) ilmentävät merkitsevästi korkeampaa TGF-beeta RII-proteiinipitoisuutta verrattuna ei-infiltroiviin kasvaimiin (P = 0,04 ja P = 0,01, vastaavasti). SMAD2- ja SMAD4-mRNA:iden alentunut taso havaittiin kohdun kasvaimissa, jotka infiltroivat vähemmän ja yli puolet myometriumin seinämästä (P = 0,03 ja P = 0,02) verrattuna ei-infiltroiviin EK:iin. Merkittävästi korkeampi SMAD4-proteiinitaso EK:iden sytoplasmafraktiossa havaittiin, kun otettiin huomioon kasvaimen luokka ja myometriumin invaasion syvyys (P < 0,05). Yleisesti ottaen kasvaimen etenemiseen liittyi vähentynyt määrä tapauksia, joille oli ominaista SMAD:n esiintyminen vain ydinfraktiossa.

**Tulos**

Onko tGF-beta-signalointi häiriintynyt endometrioidityyppisissä endometriokarsinoomissa?

**Esimerkki 9.5697**

Adenosiinidifosfaatti (ADP) osallistuu leikkauksen aiheuttamaan verihiutaleiden aktivoitumiseen, mikä voi olla tärkeää verihiutaleiden stressivasteissa. Siksi testasimme hypoteesia, jonka mukaan ADP-reseptorin antagonismi klopidogreelihoidon avulla heikentäisi liikunnan aiheuttamaa verihiutaleiden aktivaatiota.", "Viisitoista tervettä vapaaehtoista suoritti uuvuttavaa liikuntaa ilman klopidogreelin esikäsittelyä (75 mg/vrk; 7 vrk) ja klopidogreelin esikäsittelyn kanssa satunnaistetussa ristiinkytkentätutkimuksessa. Filtragometrilukemat (jotka kuvastavat verihiutaleiden aggregaatiota in vivo) ja plasman 11-dehydro-tromboksaani B(2) (TxM) määritettiin ennen ja jälkeen harjoituksen. Verihiutaleiden ja leukosyyttien aktiivisuutta, verihiutaleiden ja verihiutaleiden aggregaatteja (PPA) in vivo ja niiden reagointikykyä agonististimulaatioon in vitro arvioitiin virtaussytometrialla. Klopidogreelihoito esti ADP:n indusoimaa verihiutaleiden P-selektiinin ilmentymistä 72 % (54-85 %). Liikunta lisäsi verihiutaleiden aggregaatiota (filtragometria ja PPA:t), nosti plasman TxM:ää, lisäsi yksittäisten verihiutaleiden P-selektiini-ekspressiota, nosti verenkierron PLA:ta ja lisäsi ADP:n ja trombiinin stimuloimaa P-selektiini-ekspressiota. Klopidogreeli pidensi filtragometrialukemia ja heikensi agonistin stimuloimaa P-selektiinin ilmentymistä levossa, mutta ei vaikuttanut TxM:ään plasmassa tai virtsassa eikä heikentänyt verihiutaleiden tai leukosyyttien vasteita liikuntaan. Klopidogreelihoito ei vaikuttanut plasman CD40L (ligandi) -pitoisuuteen levossa tai liikunnan jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttaako klopidogreelihoito vain vähän liikunnan protromboottisiin vasteisiin?

**Esimerkki 9.5698**

N-asetyylikysteiini (NAC) voi vaikuttaa maksan lämpimän iskemian ja reperfuusion (IR) aiheuttaman vamman alkuvaiheeseen (alle 2 h), mutta sen vaikutus myöhäisvaiheeseen on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin NAC:n roolia varhais- ja myöhäisvaiheessa kanin lobaarisessa IR-mallissa.", "Maksan iskemia aiheutettiin keskimmäiseen ja vasempaan maksalohkoon kohdistuvalla tulovirtauksen tukkeutumisella 60 minuutin ajaksi, minkä jälkeen seurasi 7 tunnin reperfuusio. NAC-ryhmässä (n = 6) NAC:ta annettiin suonensisäisesti 150 mg/kg 15 minuutin ajan ennen reperfuusiota ja sitä pidettiin 10 mg/kg/h reperfuusion aikana. IR-ryhmässä (n = 6) infusoitiin 20 ml 5-prosenttista dekstroosia 15 minuutin ajan ennen reperfuusiota ja jatkettiin 10 ml/h. Näennäisoperaatioryhmän eläimille (n = 6) tehtiin laparotomia, mutta niille ei tehty maksan iskemiaa. Kaikki eläimet lopetettiin kokeen lopussa.", "Kudoksen solunsisäinen hapetus parani toisen tunnin reperfuusion jälkeen NAC:lla hoidetuilla eläimillä verrattuna IR-ryhmään (P = 0,023). Maksan mikroverenkierto parani 5 tunnin reperfuusion jälkeen (P = 0,036), ja maksavaurio väheni 5 tunnin kuluttua, kuten osoitti alaniiniaminotransferaasiaktiivisuus (P = 0,007) ja indosyaniinivihreän puhdistuma (imeytyminen, P = 0,001; erittyminen, P = 0,032).

**Tulos**

Vähentääkö N-asetyylikysteiinin jatkuva infuusio maksan lämpimän iskemian ja reperfuusion aiheuttamaa vahinkoa?

**Esimerkki 9.5699**

Allergisen herkistymisen hiirimalleissa käytettävät hyperreaktiivisuuden aikaansaamiseen käytettävät protokollat vaihtelevat huomattavasti. Tutkimme, miten antigeenialtistusten lukumäärän vaihtelu vaikutti metakoliiniherkkyyden kehittymiseen systeemisesti herkistyneillä hiirillä.", "BALB/c-hiiret herkistettiin ovalbumiinilla (OVA), ja niille annettiin 1, 3 tai 6 OVA-aerosolia. Keuhkojen toiminta mitattiin käyttäen matalataajuisia pakotettuja värähtelyjä ja jaettiin komponentteihin, jotka edustavat hengitysteitä (Raw) ja keuhkoparenkyymiä (kudosvaimennus (G) ja kudoselastanssi (H)). Reaktiivisuus inhaloitavalle metakoliinille (MCh), tulehdussoluprofiili ja verenkierrossa oleva IgE arvioitiin 24 ja 48 tuntia altistuksen jälkeen. Kullekin osastolle määritettiin MCh:n kynnysannos, joka tarvitaan havaittavan vasteen aikaansaamiseksi (herkkyys), ja vaste 30 mg x ml(-1):lle (maksimivaste).", "Herkkyys; Kaikki kolme OVA-protokollaa lisäsivät herkkyyttä MCh:lle Raw:ssa, mutta ei G:ssä tai H:ssa. Nämä vasteet olivat olemassa 24 ja 48 tunnin kuluttua, paitsi 1 OVA-aerosoli, jossa muutokset olivat hävinneet 48 tuntiin mennessä. Maksimaalinen vaste; 1 OVA-aerosoli lisäsi maksimivasteet Raw-, G- ja H-erosoleissa 24 tunnin kohdalla, mikä hävisi 48 tunnin kohdalla. Kolme OVA-aerosolia lisäsi vasteita vain H:ssa 48 tunnin kuluttua. Kuusi OVA-haastetta aiheutti lisääntymistä Raw-, G- ja H-luokissa sekä 24 että 48 tunnin kuluttua. Eosinofiilit lisääntyivät lisääntyvien antigeenihaasteiden myötä. OVA-herkistyminen nosti IgE:tä, mutta OVA-aerosolihaaste ei lisännyt sitä.

**Tulos**

Riippuuko hiirten metakoliiniherkkyyden malli antigeenin haastamisen annoksesta?

**Esimerkki 9.5700**

Mycoplasma hominis vaa -geeni koodaa erittäin vaihtelevaa pinta-antigeenia, joka osallistuu tarttumiseen isäntäsoluihin. Olemme analysoineet vaa-lookuksen rakennetta selvittääksemme vaa:n vaihtelun geneettisen perustan.", "Vaa:n kartoitus viiden M. hominis -isolaatin olemassa oleviin fyysisiin karttoihin pulssikenttägeelielektroforeesin avulla paljasti, että vaa sijaitsee genomialueella, joka sisältää suurimman osan muista M. hominis -bakteerin kalvoproteiinigeeneistä. M. hominis -isolaatin 132 vaa-lokuksen sisältävän 11 kb:n alueen sekvensointi osoitti, että alueen rajoilla on konservoituneita talousgeenejä, uvrA ylävirtaan ja hitABL-operoni alavirtaan vaa:sta. 20 M. hominis -isolaatin analyysi osoitti, että vaa:n ylävirran alue oli konservoitunut, kun taas alavirran alue oli hyvin vaihteleva. Isolaatissa 132 tämä alue sisälsi avoimen lukukehyksen (ORF), joka koodaa oletettua 160 kDa:n kalvoproteiinia. Homologisia ORF:iä oli puolessa isolaateista, kun taas tämä ORF, jota kutsutaan vmp:ksi (vaihteleva membraaniproteiini), oli poistettu lokuksesta lopuissa isolaateissa. Vaa:n konservoitunut ylävirran alue ja vaihteleva alavirran alue korreloi itse vaa:n geneettisen rakenteen kanssa, joka koostuu konservoituneesta 5'-päästä ja vaihtelevasta 3'-päästä, joka sisältää vaihtelevan määrän vaihdettavia sekvenssikasetteja.

**Tulos**

Sisältääkö Mycoplasma hominis -bakteerin vaa-lokus poikkeavan geneettisen saarekkeen, joka koodaa oletettavaa kalvoproteiinia?

**Esimerkki 9.5701**

Luovuttajakohtainen verensiirto (DST) ja lyhyt anti-CD154-monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) kuuri saavat aikaan pysyvän saarekkeen ja pidennetyn ihon allograftin eloonjäämisen hiirillä. Ihoallograftin eloonjäämisen indusointi edellyttää CD4-solujen läsnäoloa ja alloreaktiivisten CD8-solujen poistamista. CD4- ja CD4CD25-solujen erityisiä rooleja ja mekanismia (mekanismeja), joilla ne toimivat, ei täysin tunneta.", "Käytimme iho- ja saarekeallograftteja, CD8 T-solureseptorin (TCR) siirtogeenistä mallijärjestelmää ja in vivo depleting-vasta-aineita analysoidaksemme CD4-solujen alaryhmien roolia allograftin eloonjäämisen säätelyssä hiirissä, joita hoidettiin DST:llä ja anti-CD154 mAb:llä.', 'CD4- tai CD25-solujen poistaminen kustannusimulaation eston aikana aiheutti ihon nopean hylkimisen, mutta lyhensi vain vähän saarekeallograftin eloonjäämistä. CD4- tai CD25-solujen poistamisella ei ollut vaikutusta parantuneiden saarekeallografttien eloonjäämiseen, eikä CD25-solujen poistamisella ollut vaikutusta parantuneiden ihoallografttien eloonjäämiseen. TCR-transgeenisessä mallissa DST- ja anti-CD154 mAb -hoito poisti alloreaktiiviset CD8 T-solut, ja anti-CD4 mAb -hoito esti tämän poiston. Sitä vastoin anti-CD25 mAb:n injektio ei estänyt alloreaktiivisten CD8-T-solujen poistumista.

**Tulos**

Onko ihon ja saarekeallograftin eloonjäämisen säätelyä costimulaation estolla hoidetuissa hiirissä eri CD4+-solujen alaryhmien ja eri mekanismien välityksellä?

**Esimerkki 9.5702**

Päiväkirurgiset potilaat saavat yleensä toipua anestesiasta anestesian jälkeisessä hoitoyksikössä (PACU) ennen kuin heidät siirretään takaisin päiväkirurgiseen yksikköön (DSU). PACU:n ohittaminen voi lyhentää toipumisaikaa päiväkirurgian jälkeen. Kustannussäästöjä voi syntyä, kun hoitotyön työmäärä vähenee lyhentyneen toipumisajan vuoksi. Tässä tutkimuksessa arvioitiin PACU:n ohittamisen vaikutuksia potilaan toipumisaikaan sekä hoitotyön työmäärään ja kustannuksiin.", "Tutkimukseen osallistui kaksisataaseitsemän suostumuksensa antanutta avohoitopotilasta, joille tehtiin päiväkirurgisia toimenpiteitä. Anestesia käynnistettiin ja sitä ylläpidettiin standardoidulla tekniikalla, ja elektroenkefalografista bispektri-indeksiä seurattiin ja pidettiin 40-60:ssä anestesian ylläpidon aikana. Leikkauksen päätyttyä potilaat jaettiin satunnaisesti joko rutiini- tai pikakäynnistysryhmään (FT). FT-ryhmään kuuluvat potilaat siirrettiin leikkaussalista DSU:hun (eli PACU:n ohi), jos he täyttivät FT-kriteerit. Kaikki muut potilaat siirrettiin leikkaussaliin ja sen jälkeen DSU:hun. Hoitotyön kuormitusta arvioitiin potilaan hoitotuntikaavion avulla, joka perustui hoitotoimenpiteiden tyyppiin ja tiheyteen PACU:ssa ja DSU:ssa. Hoitotyön työmäärään liittyvät kustannukset laskettiin.", "Kokonaisaika anestesian päättymisestä kotiutumiseen lyheni merkittävästi nopean seurannan ryhmässä. Potilashoidon kokonaistunnit ja -kustannukset olivat kuitenkin samankaltaiset molemmissa heräämöryhmissä.

**Tulos**

Vähentääkö pikakäsittely ( PACU:n ohittaminen ) hoitotyön työmäärää ambulatorisen leikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.5703**

Magnesiumin kalsiumkanavia estävällä vaikutuksella saattaa olla suojaavia vaikutuksia potilaille, joille tehdään kardiopulmonaalinen ohitusleikkaus. Arvioimme magnesiumin vaikutuksia sydämiin, joille tehtiin sepelvaltimoiden ohitusleikkaus, jossa käytettiin intermittoivaa lämpimän veren hyperkalemiaa sisältävää kardioplegiaa antegradoidusti.", "Kaksikymmentä sepelvaltimoiden ohitusleikkauksessa olevaa potilasta jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, kontrolliryhmään, joka sai intermittoivaa antegradoitua lämpimän veren hyperkalemiaa sisältävää kardioplegiaa sydänlihaksen suojaamiseksi, ja tutkimusryhmään, joka sai samaa liuosta, mutta johon lisättiin magnesiumia kardioplegian lisäksi. Ekstrasellulaariset substraatit (kreatiniinifosfokinaasi, kreatiniinifosfokinaasi-MB-ryhmä, laktaattidehydrogenaasi, c-reaktiivinen proteiini ja sydämen troponiini I mitattiin preoperatiivisesti ja postoperatiivisesti.', 'Kreatiniinifosfokinaasin, kreatiniinifosfokinaasi-MB-ryhmän, c-reaktiivisen proteiinin ja laktaattidehydrogenaasin postoperatiivisissa pitoisuuksissa oli merkitseviä eroja (P<0,001) kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen jälkeen tutkimusryhmässä verrattuna kontrollihenkilöihin. Sydämen troponiini I -pitoisuudet olivat myös merkitsevästi pienemmät tutkimusryhmässä kardiopulmonaalisen ohituksen jälkeen (P<0,005).

**Tulos**

Vähentääkö magnesium sydänvaurioita sepelvaltimoiden ohitusleikkauksessa olevilla potilailla?

**Esimerkki 9.5704**

Ureemisten toksiinien on osoitettu edistävän glomerulaarista hypertrofiaa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin ureemisten toksiinien ja tubulointerstitiaalisten muutosten välistä suhdetta.", "Kuudellekymmenelle urospuoliselle Sprague-Dawley-rotalle tehtiin 2/3 nefrektomia (Nx; n = 30) ja 4/5 Nx (n = 30). Kokeet aloitettiin 2 viikkoa leikkauksen jälkeen, ja ne suoritettiin 8 viikon ajan. Puolelle kustakin ryhmästä (Nx-A) annettiin 1 g/päivä suun kautta annosteltua hiilipitoista adsorbenttia, AST-120, pariruokinnan kanssa, ja toinen puoli (Nx-C) toimi kontrollina. Kaikki rotat teurastettiin viikolla 8 puhdistustutkimuksen jälkeen.", "Proksimaalisten tubulusten lyhin halkaisija (PTD) ja interstitiaalisen fibroosin pinta-ala (IFA) viikolla 8 2/3 Nx-A-rotilla pienenivät merkittävästi verrattuna 2/3 Nx-C-rottiin (samanlaiset ruumiinpainot, systoliset verenpaineet, glomerulusfiltraationopeudet ja virtsan proteiinieritystasot). PTD- ja IFA-arvot, glomerulussuodatusnopeus ja virtsan proteiinieritystaso viikolla 8 4/5 Nx-A-rotilla olivat merkittävästi pienentyneet verrattuna 4/5 Nx-C-rottiin (samanlaiset ruumiinpainot ja systolinen verenpaine).

**Tulos**

Edistävätkö AST-120:n adsorboimat uremiset toksiinit tubulaarista hypertrofiaa ja interstitiaalista fibroosia nefrektomoituneilla rotilla?

**Esimerkki 9.5705**

On kiistanalaista, liittyykö migreeniin valkean aineen poikkeavuuksia (WMA) magneettikuvissa. Nämä poikkeavuudet voivat olla tärkeä riskitekijä tulevan aivohalvauksen kannalta. Lisäksi on kiistanalaista, johtuuko WMA:iden lisääntynyt riski liitännäissairauksista, kuten verisuonisairauksista.", "Julkaistujen tapaus-verrokkitutkimusten meta-analyysi tehtiin migreenin ja magneettikuvauksen WMA:iden välisen suhteen selvittämiseksi. Tutkimuksia tunnistettiin seitsemän. Tutkimusten tietoja, jotka koskivat magneettikuvauksen WMA:iden esiintyvyyttä migreeniä sairastavilla ja asianmukaisissa vertailupopulaatioissa, käytettiin kunkin tutkimuksen osalta WMA:iden kertoimien laskemiseen migreenin yhteydessä. Ositettu meta-analyysi tehtiin käyttämällä tutkimuksia, joissa oli ja ei ollut suljettu pois tutkimushenkilöitä, joilla oli sairauden liitännäissairauksia.", "Yhteenveto kertoimista osoittaa, että migreeniä sairastavilla on suurentunut riski WMA:n esiintymiseen (kertoimien suhde 3,9 [95 %:n luottamusväli, 2,26-6,72]). Riski ei eroa niiden tutkimusten välillä, joissa oli mukana henkilöitä, joilla oli liitännäissairauksia, ja niiden välillä, joissa ei ollut.

**Tulos**

Liittyykö migreeni magneettikuvauksen valkean aineen poikkeavuuksiin : meta-analyysi?

**Esimerkki 9.5706**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin hypoksisen keuhkovaskonstriktion (HPV) modulaatiota eristetyissä perfusoiduissa rotan keuhkoissa sepsiksen aikana, joka aiheutettiin CLP:llä (cecal ligation and perforation) eri aikoina, ja sen suhdetta typpioksidisyntaaseihin (NOS).", "Prospektiivinen kontrolloitu tutkimus yliopistollisessa tutkimuslaboratoriossa".', '102 urospuolista Sprague-Dawley-rottaa.', 'Ryhmille 1-3 tehtiin näennäislaparotomia 6 tuntia ennen keuhkojen eristämistä: ryhmä 1, pelkkä laparotomia; ryhmä 2, samanaikaisesti L-N6-(1-iminoetyyli)-lysiini (L-NIL, 3 mg/kg); ryhmä 3, samanaikaisesti N(Omega)-nitro-L-arginiinimetyyliester (L-NAME, 5 mg/kg). Ryhmät 4-6 saivat CLP:tä 6 tuntia ennen keuhkojen eristämistä: ryhmä 4, vain CLP; ryhmä 5, samanaikaisesti L-NIL; ryhmä 6, samanaikaisesti L-NAME. Samat kokeet suoritettiin 24 tunnin ajan (ryhmät 7-12), joissa annettiin näennäis- ja CLP-hoitoa. Rottien keuhkoista uloshengitetty NO mitattiin anestesian ja trakeostomian jälkeen. Kun keuhkopiiri oli eristetty ja perfusoitu, angiotensiini II (0,1 mikrog) ruiskutettiin sisäänvirtauskanavaan. Keuhkoja ventiloitiin hypoksisella seoksella (HPV, 3 % O2) 10 minuutin ajan ja sen jälkeen uudelleen normoksisella seoksella (21 % O2) saman ajan. Perfuusiopaineen muutokset mitattiin. Keuhkojen endoteelin (eNOS) ja indusoituvan NOS:n (iNOS) ilmentyminen määritettiin.", "Hoito L-NAME:lla mutta ei L-NIL:llä lisäsi HPV:tä sham-keuhkoissa. HPV ei muuttunut CLP:n jälkeen 6 tuntia ja väheni CLP:n jälkeen 24 tuntia verrattuna sham-keuhkoihin. CLP-eläimissä eNOS-proteiinin ilmentyminen väheni, kun taas iNOS-ilmentyminen lisääntyi verrattuna sham-eläimiin. Uloshengitetty NO, joka kuvastaa NOS-aktiivisuutta, oli kaksi kertaa suurempi CLP 24 h -ryhmässä kuin CLP 6 h -ryhmässä.

**Tulos**

Onko hypoksisen keuhkovaskonstriktioajan ja typpioksidin modulaatio riippuvainen sepsiksen peritoniittimallissa?

**Esimerkki 9.5707**

Scutellaria barbata D.Donia on käytetty syöpien, tulehdusten ja virtsateiden sairauksien hoitoon. Sen kasvainvastainen mekanismi on kuitenkin edelleen epäselvä.', 'Herba Scutellariae barbataen (MCSB) metyleenikloridifraktiolla tehtiin apoptoosiin liittyviä kokeita ihmisen U937-leukemiasoluilla a) 2,3-bis[2-4-nitro-5-sulfofenyyli]2H-tetratsolium-5-karboksanilidi (XTT) -määrityksellä sytotoksisuuden osoittamiseksi; (b) terminaalinen deoksinukleotidyylitransferaasivälitteinen dUTP-nick end labeling (TUNEL) -määritys morfologisten muutosten toteamiseksi; c) solusyklianalyysi; d) Western blot -analyysi poly(ADP-riboosi)polymeraasin (PARP), kaspaasi-8:n, kaspaasi-9:n, kaspaasi-3:n ja Baxin, Bcl-2:n ja sytokromi c:n ilmentymistä apoptoosin signalointireitin osalta.', 'MCSB esti ihmisen U937-leukemiasolujen lisääntymistä annosriippuvaisesti (IC50 = noin 10 mikrog/ml). MCSB lisäsi annosriippuvaisesti sub-G1-DNA-pitoisuutta solusyklianalyysissä. MCSB:llä käsitellyissä U937-soluissa havaittiin TUNEL-määrityksellä apoptoosin induktioon viittaavia DNA-fragmentteja. Kaspaasi-9 ja kaspaasi-3 aktivoituivat, kun taas kaspaasi-8 pysyi ehjänä MCSB:n vaikutuksesta. Samoin MCSB pilkkoi tehokkaasti PARP:tä, lisäsi Bax/Bcl-2-suhdetta ja vapautti sytokromi c:tä mitokondrioista U937-solujen apoptoosin aikana.

**Tulos**

Indusoiko Scutellaria barbatan metyleenikloridifraktio apoptoosia ihmisen U937-leukemiasoluissa mitokondriaalisen signaalireitin kautta?

**Esimerkki 9.5708**

Iskeemisen aivovaurion sietokyky saadaan aikaan useilla esiasteen ärsykkeillä, kuten lipopolysakkaridilla (LPS). Pieni annos LPS:ää, joka annetaan systeemisesti, antaa aivoille iskeemistä suojaa, ja tähän prosessiin näyttää liittyvän tulehdusreaktion aktivoituminen ennen iskemiaa. Oletimme, että LPS:n esivalmistelu moduloi solujen tulehdusreaktiota aivojen iskemian jälkeen, mikä johtaa neuroprotektioon.", "Hiirille annettiin LPS:ää (0,2 mg/kg) 48 tuntia ennen ohimenevällä keskimmäisen aivovaltimon tukkeutumisella (MCAO) aikaansaatua iskemiaa. Infarkti mitattiin 2,3,5-trifenyylitetratsoliumkloridivärjäyksellä. Mikroglia/makrofagivasteet MCAO:n jälkeen arvioitiin immunofluoresenssilla ja virtaussytometrialla. MCAO:n vaikutus aivojen ja perifeerisen verenkierron valkosoluihin mitattiin virtaussytometrialla 48 tuntia MCAO:n jälkeen.", "LPS-esikuntoutus indusoi merkittävän neuroprotektiosuojauksen MCAO:ta vastaan. Pieniannoksisen LPS:n antaminen ennen MCAO:ta esti solujen tulehdusreaktion aivoissa ja veressä. Erityisesti LPS-esikuntoutus esti neutrofiilien tunkeutumisen aivoihin ja mikroglian/makrofagien aktivoitumisen iskeemisessä aivopuoliskossa, minkä rinnalla monosyyttien aktivoituminen perifeerisessä veressä estyi.

**Tulos**

Estääkö endotoksiinin esivalmistelu solujen tulehdusreaktion iskeemisen neuroprotektiotoimenpiteen aikana hiirillä?

**Esimerkki 9.5709**

Parkinsonin tautia sairastavilla varhaisvaiheessa olevilla potilailla esiintyy kognitiivista heikkenemistä otsalohkon toiminnoissa ja muistitesteissä. Hippokampuksen atrofiaa nähdään pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavilla lääkitystä saavilla potilailla.", "Tutkitaan, onko prefrontaalista tai hippokampuksen atrofiaa jo varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ja liittyykö tällainen atrofia kognitiiviseen heikkenemiseen.", "Tutkittiin 20 lääkitsemätöntä, ei-dementoitunutta varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta ja 22 neurologisesti tervettä, iältään vastaavaa kontrollia. Kaikille tutkittaville tehtiin magneettikuvaus hippokampuksen ja prefrontaalisen atrofian tutkimiseksi. Neuroradiologi arvioi atrofian viisiportaisella asteikolla. Lisäksi potilaille tehtiin neuropsykologinen testipatteristo, joka oli herkkä otsalohkon toiminnoille ja muistille.", "Parkinson-potilailla oli atrofiaa oikealla ja vasemmalla prefrontaalisella aivokuorella. Oikean hippokampuksen keskimääräinen atrofiapistemäärä oli 1,15 PD-tautia sairastavilla ja 0,45 kontrolleilla. Vastaavat luvut vasemmassa hippokampuksessa olivat 1,05 PD:llä ja 0,64 kontrolleilla. Parkinsonin taudissa vasemman hippokampuksen atrofia korreloi verbaalisen muistin kanssa ja prefrontaalinen atrofia korreloi heikentyneen suorituskyvyn kanssa valppautta mittaavassa testissä.

**Tulos**

Liittyykö hippokampuksen ja prefrontaalisen alueen surkastuminen potilailla, joilla on varhaisessa vaiheessa oleva Parkinsonin tauti, johon ei liity dementoitumista, kognitiiviseen heikkenemiseen?

**Esimerkki 9.5710**

Typpioksidi (NO), joka on tärkeä tulehdusreaktion välittäjä, osallistuu useisiin lisääntymisprosesseihin, kuten raskauteen ja synnytykseen. Kohtu, istukka ja sikiökalvot ovat merkittäviä NO:n lähteitä. Tällä hetkellä ei ole tietoa sikiökalvojen NO-tuotantoa säätelevistä tekijöistä.", "Raskauden loppuvaiheessa olevia ihmisen sikiökalvoja kasvatettiin 24 tunnin ajan oksitosiinin läsnä ollessa. NO:n metaboliittien nitriittien pitoisuudet elatusaineessa määritettiin Griessin reaktiolla. Indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) läsnäolo määritettiin käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla ja Western blotilla.", "Oksitosiini lisäsi nitriitin vapautumista sikiökalvoilta. Oksitosiini lisäsi myös lähetti-ribonukleiinihapon iNOS-ekspressiota. Nämä vaikutukset olivat selvempiä synnytyksen jälkeen kuin ennen synnytystä saaduissa kudoksissa.

**Tulos**

Muuntaako oksitosiini ihmisen sikiökalvojen typpioksidin tuotantoa raskauden loppuvaiheessa?

**Esimerkki 9.5711**

Sydänsiirteen allograft-vaskuliopatia (CAV) alkaa allograftin endoteelivauriosta. Oletimme, että yksi tärkeimmistä mekanismeista, joilla sytomegalovirus (CMV) voi vaikuttaa CAV:n syntyyn, on endoteelin vasomotorisen vasteen säätelyhäiriö.", "Sepelvaltimoiden endoteelin vasomotorinen toiminta määritettiin 183 peräkkäiseltä potilaalta (24+/-33 kuukautta elinsiirron jälkeen), ja se korreloi vastaanottajan ja luovuttajan CMV-serologisen statuksen kanssa ennen elinsiirtoa ja dokumentoitujen CMV-infektiojaksojen kanssa (CMVpp65Ag+). Endoteelin toiminnan sarjamittaukset tehtiin 53 elinsiirron saaneen alaryhmälle (1 kuukausi ja 12 kuukautta elinsiirron jälkeen). Sydän- ja verisuonitauteihin liittyvien tapahtumien ja kuoleman yhdistetty päätetapahtuma 66+/-41 kuukauden seurannan aikana analysoitiin CMV:n serologisen statuksen perusteella ennen elinsiirtoa.", "CMV-negatiivisten CMV-positiivisten sydänten CMV-negatiivisten vastaanottajien keskiverto tapahtumavapaa aika oli 8,1 vuotta, kun se muissa ryhmissä oli 13,3 vuotta (P<0,05). Distaalinen epikardiaalinen mutta ei mikrovaskulaarinen endoteelin toiminta oli merkitsevästi heikentynyt seropositiivisten luovuttajasydänten CMV-seronegatiivisilla vastaanottajilla (n=48) verrattuna kaikkiin muihin ryhmiin (P<0,01 verrattuna seronegatiiviseen vastaanottajaan/seronegatiiviseen luovuttajaan; P<0,05 verrattuna seropositiiviseen vastaanottajaan/seronegatiiviseen luovuttajaan; P<0,05 verrattuna seropositiiviseen vastaanottajaan/seropositiiviseen luovuttajaan). Distaalinen epikardiaalinen endoteelin toimintahäiriö oli voimakkaampi sydämensiirron saaneilla potilailla, joilla oli aiemmin todettu CMV-infektio, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut todettua CMV-infektiota (P<0,01). Pitkittäisessä alaryhmäanalyysissä distaalinen epikardiaalinen ja mikroverenkierron endoteelin vasomotorinen vaste heikkeni merkittävästi vastaanottajilla, joilla oli dokumentoitu CMV-infektio (P<0,05 verrattuna lähtötilanteeseen), mutta ei potilailla, joilla ei ollut aiempaa CMV-infektiota.

**Tulos**

Liittyykö sytomegalovirusinfektio sydämensiirron saaneilla potilailla endoteelin toiminnan heikkenemiseen?

**Esimerkki 9.5712**

Polyetyleenimiiniin (PEI) perustuvat ei-virusvektorit sisältävät yleensä ylimääräistä PEI:tä, joka ei ole sitoutunut DNA:han. Koska sitoutumaton PEI vaikuttaa osaltaan solu- ja systeemiseen myrkyllisyyteen, polypleksien puhdistaminen sitoutumattomasta PEI:stä on suotavaa.", "Kokoerotuskromatografiaa (SEC) käytettiin PEI-polypleksien puhdistamiseen vapaasta PEI:stä. Puhdistettujen polypleksien transfektio-ominaisuuksia ja vapaan PEI:n vaikutusta geeninsiirtoon tutkittiin in vitro ja in vivo hiirille systeemisen annostelun jälkeen.", 'SEC ei muuttanut polypleksien kokoa ja zeta-potentiaalia. Kompleksin muodostamiseen käytetyn PEI:n määrästä riippumatta puhdistettujen PEI-polypleksien lopullinen PEI:n typpi/DNA-fosfaattisuhde oli sama, 2,5. Puhdistetut PEI-polypleksit osoittivat vähäistä solu- ja systeemistä toksisuutta. Puhdistetuilla polyplekseillä saavutettiin korkea transfektiotehokkuus korkeilla DNA-pitoisuuksilla (8-15 mikrog/ml). Pienillä DNA-pitoisuuksilla (2-4 mikrog/ml) geeninsiirto puhdistetuilla partikkeleilla oli tehottomampaa kuin vapaata PEI:tä sisältävillä polypleksien kanssa sekä in vitro että in vivo. Mekanistiset tutkimukset osoittivat, että vapaa PEI esti osittain DNA-kompleksien liittymisen soluihin, mutta oli välttämätön seuraavalle solunsisäiselle geeninsiirrolle. Vapaan PEI:n lisääminen puhdistetuilla partikkeleilla käsiteltyihin soluihin jopa 4 tunnin viiveellä johti merkittävästi parempaan transfektiotehokkuuteen verrattuna puhdistamattomiin partikkeleihin tai puhdistettuihin partikkeleihin ilman vapaata PEI:tä.

**Tulos**

Korostaako polyetyleenimiinipolypleksien puhdistus vapaiden polykationien roolia geeninsiirrossa?

**Esimerkki 9.5713**

Histologinen näyttö lidokaiinin, mepivakaiinin ja prilokaiinin vertailevasta neurotoksisuudesta on puutteellista. Vertailimme näiden kolmen lääkeaineen intratekaalista neurotoksisuutta rotilla morfologisten ja neurofunktioon liittyvien löydösten perusteella.", "Rotat (n=169) saivat satunnaisesti 0,12 mikrolitraa/g 0 %, 2 %, 5 %, 7,5 %, 10 % tai 20 % lidokaiinia, mepivakaiinia tai prilokaiinia tai 25 % glukoosia, joka oli liuotettu tislattuun veteen, kroonisesti istutetun intratekaalisen katetrin kautta. Aineiden vaikutusta neurofunktioon arvioitiin takaraajojen liikkeillä (käyttäytymistesti) ja tuntokynnyksellä (tassustimulaatiotesti). L1-selkäydin, takimmaiset ja etummaiset juuret sekä cauda equina poistettiin en bloc 5 päivää myöhemmin ja tutkittiin valo- ja elektronimikroskopialla.", "Merkittävää aistikynnyksen alenemista tai peruuttamatonta takaraajojen rajoittumista havaittiin vain 20-prosenttista lidokaiinia saaneilla rotilla. Morfologisia poikkeavuuksia, joille oli ominaista aksonien rappeutuminen, havaittiin rotilla, jotka saivat > tai =7,5 % lidokaiinia, 20 % mepivakaiinia ja 20 % prilokaiinia, takimmaisessa valkeassa aineessa ja takajuuren proksimaalisessa osassa juuri selkäytimen sisäänmenon kohdalla. Vaurioiden esiintyvyys oli merkittävästi suurempi lidokaiinia kuin mepivakaiinia ja prilokaiinia saaneilla rotilla.

**Tulos**

Ovatko intratekaalinen mepivakaiini ja prilokaiini vähemmän neurotoksisia kuin lidokaiini rotan intratekaalisessa mallissa?

**Esimerkki 9.5714**

LADA:n uskotaan johtuvan haiman insuliinia tuottavien beetasolujen kroonisesta autoimmuunituhosta. Vastikään kehitetyillä insuliinille herkistävillä tiatsolidiinidioneilla on diabeteksen vastaisen vaikutuksen lisäksi mahdollisuus lisätä saarekesolujen insuliinipitoisuutta säätelemällä paikallista tulehdusta ja autoimmuunivastetta. Siksi oletimme, että LADA-potilaat saattaisivat hyötyä tiatsolidiinidionihoidosta.", "LADA-potilaat, joiden paasto-C-peptidi (FCP) oli vähintään 0,3 nmol/l, otettiin mukaan ja satunnaistettiin saamaan pelkkää ihonalaista insuliinia (insuliiniryhmä, n = 12) tai rosiglitatsonia ja insuliinia (insuliini- ja RSG-ryhmä, n = 11), jotta voitaisiin verrata vaikutuksia saarekkeen beetasolujen toimintaan. Plasman glukoosi, HbA 1c, paasto-C-peptidi (FCP) ja C-peptidi 2 tunnin 75 g:n glukoosikuorman jälkeen (PCP) määritettiin 6 kuukauden välein. GAD-Ab ja C-peptidi mitattiin radioimmuunimäärityksillä. Saarekkeen beetasolujen toimintaa arvioitiin PCP:n ja DeltaCP:n avulla (DeltaCP = PCP-FCP).", "Kaikkia 23:aa potilasta seurattiin 6 kuukauden ajan, 17 tapausta 12 kuukauden ajan ja 14:ää 18 kuukauden ajan. (1) Kuuden kuukauden seurannan aikana DeltaCP- ja PCP-pitoisuuksissa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä. (2) PCP- ja DeltaCP-tasot pysyivät insuliini + RSG -ryhmän potilailla tasaisina 12 kuukauden seurannan aikana (P = 0,161 sekä PCP:n että DeltaCP:n osalta), kun taas pelkän insuliinin ryhmässä sekä FCP- (P = 0,021) että PCP-tasot (P = 0,028) laskivat merkittävästi. Lisäksi PCP (P = 0,004) ja DeltaCP (P = 0,015) -erot 12. kuukauden ja lähtötilanteen välillä olivat suurempia insuliini + RSG -ryhmässä kuin insuliiniryhmässä. (3) Kun PCP- ja DeltaCP-tasoja tarkkailtiin 18 kuukauteen asti, PCP- ja DeltaCP-tasot pysyivät insuliini + RSG -ryhmän potilailla edelleen tasaisina, kun taas PCP- ja DeltaCP-tasot laskivat enemmän pelkän insuliinin ryhmässä.

**Tulos**

Säilyttääkö rosiglitatsoni yhdessä insuliinin kanssa saarekkeen beetasolujen toiminnan aikuisiän piilevässä autoimmuunidiabeteksessa ( LADA )?

**Esimerkki 9.5715**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voisiko lääkärin ja potilaan välisiä suhteita käsittelevän ensimmäisen vuoden kurssin aikana havaitut neljänlaiset ammatillisuuden puutteet lääketieteen opiskelijoilla ennustaa huonoa suoriutumista kolmannen vuoden harjoittelussa.", "Ohjaajat tunnistivat opiskelijat, joilla oli puutteita potilaiden haastattelussa: äärimmäinen ujous, huonot prosessitaidot, holhoaminen tai kielteinen asenne haastattelua kohtaan. Puutteelliset opiskelijat sovitettiin akateemisten kykyjen perusteella kontrolliryhmään. Opiskelijoilla, joilla oli paternalistinen käytös tai kielteinen asenne, oli huomattavasti huonommat arvosanat kolmannen vuoden aikana.", "Opiskelijoiden arvosanat olivat huomattavasti huonommat.

**Tulos**

Ennustavatko ammatillisuuden puutteet ensimmäisen neljänneksen lääkäri-potilassuhdekurssilla huonoa kliinistä suoriutumista lääketieteellisessä tiedekunnassa?

**Esimerkki 9.5716**

Analysoida KRT6A-geenin mutaatio ja mutaatiomallit sporadisella kiinalaisella potilaalla, jolla on Pachyonychia congenita (PC)-1, jotta voitaisiin luoda perusta tämän häiriön geenidiagnoosille ja geneettiselle neuvonnalle.", "Genomista DNA:ta uutettiin kokoverestä standardimenetelmin PC-1:tä sairastavalta naispotilaalta ja hänen vanhemmiltaan sekä 50 normaalilta, sukuun kuulumattomalta henkilöltä. Suunniteltiin ja syntetisoitiin alukkeet rakenteellisen KRT6A-geenin spesifistä monistamista varten ilman homologisten geenien samanaikaista monistamista. Kaikki geenin eksonit ja niitä reunustavat introniset sekvenssit monistettiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) ja niille tehtiin automaattinen DNA-sekvensointi. Mutaatio vahvistettiin KRT6A-spesifisten PCR-tuotteiden Mbo I -rajoitusdigestion avulla.", "PCR-tuotteiden suora sekvensointi paljasti uuden heterotsygoottisen missense-mutaation, I462S KRT6A-geenissä, joka johtui T:n transversiosta G:ksi nukleotidilla 1385 (1385T > G) eksonissa 7. Potilaalla havaittiin. Tämä mutaatio johtaisi isoleusiinin korvautumiseen seriinillä kodonissa 462 (I462S), joka sijaitsee keratiini 6A:n 2B-domeenin loppupäässä. Tällaista mutaatiota ei löytynyt potilaan vanhemmilta PCR-tuotteiden sekvensoinnilla, ja tämä mutaatio vahvistettiin potilaalla ja suljettiin pois molemmilta vanhemmilta ja 50 normaalilta, sukuun kuulumattomalta kontrollilapselta PCR-fragmenttien restriktioanalyysillä Mbo I -entsyymiä käyttäen.

**Tulos**

Liittyykö [ KRT6A-geenin de nono I462S -mutaatio pachyonychia congenita tyyppi I:een ]?

**Esimerkki 9.5717**

Seerumin prostataspesifisen antigeenin (PSA) taso on laajalti käytetty seerumin merkkiaine eturauhassyövän diagnosoinnissa ja hoidossa. Vaikka se ei olekaan hyvin määritelty, maksa näyttää olevan todennäköisin PSA:n aineenvaihduntapaikka. Yleisanestesia muuttaa kuitenkin yleensä maksan verenkiertoa, joten se voi vaikuttaa PSA:n aineenvaihduntaan. Tässä tutkimuksessa selvitimme yleisanestesian vaikutusta seerumin kokonais-PSA:n, vapaan PSA:n ja vapaan PSA:n ja kokonais-PSA:n väliseen suhteeseen.", "Tutkimukseen osallistui 30 miespotilasta, jotka olivat sairaalahoidossa sisätautien klinikalla (ei leikkausta -ryhmä), ja 30 miespotilasta, joille tehtäisiin leikkaus yleisanestesiassa (15:lle tehtiin kolekystektomia ja 15:lle nivustyräleikkaus). PSA-arvo mitattiin sairaalahoitopäivänä (joka oli myös leikkauspäivä leikkausryhmälle), 24. tunnilla ensimmäisen mittauksen jälkeen ja 21. päivänä. Kaikkien potilaiden anestesia oli standardoitu.", "Seerumin kokonais-PSA:n (p > 0,05), vapaan PSA:n (p > 0,05) ja vapaan ja kokonais-PSA:n suhteen (p > 0,05) välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa leikkausryhmän ja ei-leikkausryhmän välillä. Tilastollisesti merkitsevästi laskivat 24 tunnin kokonais-PSA-tasot (13,8 % leikkausryhmässä, p <0,05, ja 13,1 % ei-leikkausryhmässä, p <0,05) ja vapaan PSA:n tasot (4,0 % leikkausryhmässä, p <0,05, ja 8,2 % ei-leikkausryhmässä, p <0,05). Vapaan ja kokonais-PSA:n suhteissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (p >0,05 ja p >0,05).

**Tulos**

Vaikuttaako yleisanestesia seerumin kompleksisen ja vapaan eturauhaspesifisen antigeenin pitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.5718**

Testattiin hypoteesia, jonka mukaan sydänpussin sisäinen (ip.) ibutilidin anto lopettaisi tahdistimen aiheuttaman jatkuvan eteisvärinän (AF), ja ibutilidin jakautumista.", "Jatkuva (> tai =24 tuntia) AF aiheutettiin 59 +/- 20 päivän nopealla eteisvärinän tahdistimella 19 koiralle. Kun jatkuva eteisvärinä oli esiintynyt, eteistahdistin kytkettiin pois päältä, ja 9 koiraa sai avorintakehään 0,015 mg/kg ibutilidia (37 astetta C) 30 ml:ssa suolaliuosta sydänpussin sisään. Kymmenen kontrollikoiraa sai 30 ml suolaliuosta (37 astetta C) ip. QT-välit, oikean kammion monophasisen toimintapotentiaalin kesto 90 prosentin repolarisaatiossa (RV-MAPD(90)), AF:n keskimääräinen syklin pituus (AFCL(m)), systolinen ja diastolinen valtimonsisäinen verenpaine, sydänpussin sisäinen paine, oikean eteisen paine ja kammiopaine, sydämen minuuttitilavuus ja ibutilidipitoisuudet mitattiin. Jos AF jatkui ensimmäisen lääkeinfuusion jälkeen, suoritettiin eteisen nopeaa tahdistusta (DRAP) samanaikaisesti oikean eteisen yläosasta ja sepelvaltimon sivuontelosta AF:n lopettamiseksi. Jos se ei tehonnut, yritettiin toista lääkkeen ip-infuusiota samalla tavalla kuin ensimmäinen. AF:n lopettamisessa ei ollut merkittävää eroa [5/9 (56 %) ibutilidihoitoa saaneilla ja 3/10 (30 %) kontrollikoirilla] näiden kahden ryhmän välillä. DRAP ei koskaan lopettanut AF:ää. AF:n kesto ei eronnut näiden kahden ryhmän välillä. Kontrolliin verrattuna ibutilidihoito pidensi merkitsevästi AFCL(m) (p < 0,001) ja ei-merkitsevästi QT, RV-MAPD(90). Systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa ja sydämen minuuttitilavuudessa ei havaittu merkittävää eroa näiden kahden ryhmän välillä. Kaksi kertaluokkaa suurempi ibutilidipitoisuus sydänpussinesteessä kuin reisilaskimossa pieneni nopeasti ajan myötä, lääkepitoisuus oli suurin eteisessä, pienempi kammiolisäkkeessä ja suuntaus oli laskeva epi- ja endokardiumista endokardiumiin.

**Tulos**

Eikö sydämen sisäinen ibutilidin anto lopeta tahdistimen aiheuttamaa jatkuvaa eteisvärinää koirilla?

**Esimerkki 9.5719**

Ravitsemuksellisen puutteen on todettu korreloivan plasman ja limakalvojen alhaisiin glutamiinipitoisuuksiin ja lisääntyneeseen suoliston läpäisevyyteen. Koska ravinnon puute liittyy usein (krooniseen) tulehdusstressiin, tässä tutkimuksessa selvitettiin ravinnon puutteen ja tulehduksen vaikutusta glutamiinipitoisuuksiin ja suolistoesteen toimintaan.", "Antropometriset parametrit laskettiin 26:lta keinotekoista ravintoa tarvitsevalta potilaalta. Plasman ja suolen limakalvon glutamiinipitoisuudet, suolen läpäisevyys ja limakalvon morfologia arvioitiin. Tulehdusasteen määrittämiseksi mitattiin erytrosyyttien laskeutumisnopeus ja (pre)albumiinipitoisuudet. Näiden muuttujien perusteella potilaat jaettiin kahteen ryhmään, joilla oli merkittävä tulehdusrasitus tai ei. Vastaavasti muodostettiin tyhjentynyt ja ei tyhjentynyt ryhmä ihanteellisen kehonpainon prosenttiosuuden, rasvattoman massan indeksin (FFMI) ja prosentuaalisen painonpudotuksen perusteella. Glutamiinipitoisuuksia, suoliston läpäisevyyttä ja villusten morfologiaa verrattiin ryhmien välillä.", "Tulehduksellisella aktiivisuudella oli merkittäviä kielteisiä vaikutuksia glutamiinipitoisuuksiin toisin kuin ravinneköyhyydellä tai sen puuttumisella. Samoin suoliston läpäisevyys lisääntyi aktiivisen tulehduksen aikana mutta ei vajaatoimintapotilailla. FFMI mutta ei tulehdus oli yhteydessä villuksen korkeuteen.

**Tulos**

Määrittääkö tulehdus pikemminkin glutamiinipitoisuudet ja suoliston läpäisevyyden kuin ravinnon puute?

**Esimerkki 9.5720**

Tuoreen murskatun valkosipulin vaikuttavalla aineella, allicinilla, on erilaisia biologisia vaikutuksia, ja sen on todettu olevan tulehdusta ehkäisevä aine. Epiteelisoluilla on tärkeä rooli suolistotulehduksessa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida allicinin immunomodulatorista vaikutusta suolen epiteelisoluihin.", "HT-29- ja Caco-2-solujen spontaania ja TNF-alfa-stimuloitua IL-1beta-, IL-8-, IP-10- ja MIG-eritystä testattiin allicinin esikäsittelyn kanssa tai ilman sitä. Sytokiinien eritystä arvioitiin ELISA:lla ja mRNA:n ilmentyminen määritettiin RNA-protektiomäärityksellä.", "Allicin esti selvästi IL-1beetan, IL-8:n, IP-10:n ja MIG:n spontaania ja TNF-alfa-indusoitua eritystä kahdesta eri solulinjasta annosriippuvaisella tavalla ja tukahdutti IL-8:n ja IL-1beetan mRNA:n ilmentymistä. Lisäksi allicin vaimensi IkappaB:n hajoamista. Vaikutusta solujen elinkelpoisuuteen ei havaittu.

**Tulos**

Estääkö allicin proinflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien spontaania ja TNF-alfa-indusoitua eritystä suoliston epiteelisoluista?

**Esimerkki 9.5721**

Interferoni alfa2a (IFNalfa2a) välittää tärkeitä antiviraalisia, antiproliferatiivisia ja immunomodulatorisia vasteita, ja sitä käytetään ihmisten sairauksien, kuten kroonisen myelogeenisen leukemian, hoidossa. Tässä raportoimme IFNalfa2a:sta riippuvaiset ilmentymisprofiilit kolmessa pahanlaatuisessa solulinjassa, jotka ovat peräisin maksasta, lymfosyyteistä ja lihaksesta.", "Kokeet suoritettiin sykloheksimidin läsnä ollessa, joten tuloksemme heijastavat yksinomaan suoraa transkriptiomodulaatiota. Lyhyt altistumisaika eli 5 tuntia osoittaa vain varhaiset tapahtumat, jolloin monimutkaisten fenotyyppisten muutosten vaikutukset ilmentymiseen jäävät pois.", "Tuloksemme osoittavat, että IFNalfa2a säätelee nopeasti STAT1-, STAT2- ja ISGF3G-geenien ilmentymistä. Tämän toiminnan pitäisi johtaa soluvasteen vahvistumiseen sytokiinille. Lisäksi IFNalfa2a moduloi suoraan seuraavien geenien ilmentymistä: (i) tärkeitä transkriptiotekijöitä, kuten IRF1 ja IRF7, jotka säätelevät keskeisiä solutapahtumia, ja (ii) entsyymejä, jotka osallistuvat IFNalfa2a-riippuvaiseen antiviraaliseen ja apoptoottiseen vasteeseen. Mielenkiintoista oli, että osoitimme sytokiinin indusoivan transkriptiivisen ilmentymisen Sjögrenin oireyhtymän antigeenille A1, proteiinille, joka on mukana useissa autoimmuunisairauksissa.

**Tulos**

Korreloivatko interferoni alfa2a:n transkriptiivisesti muokkaamat geenit sytokiinin aktiivisuuden kanssa?

**Esimerkki 9.5722**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida luun uudelleenmuodostuksen merkkiaineiden kliinistä arvoa luukadon nopeuden arvioinnissa multippeliskleroosia (MS) sairastavilla potilailla, joita hoidetaan pitkäaikaisesti pienillä glukokortikoidiannoksilla.", "Tutkimukseen osallistui 70 MS-potilasta. Potilaiden motorista toimintakykyä arvioitiin Kurtzken laajennetun invaliditeettiasteikon (KEDSS) avulla. Luun mineraalitiheys (BMD) määritettiin lannerangasta ja reisiluun proksimaalisesta osasta lähtötilanteessa ja 1,8 +/- 0,8 vuoden kuluttua. Luun uudelleenmuodostusta arvioitiin käyttämällä tyypin 1 kollageenin ristisilloitetun C-telopeptidin (beta CTX), tyypin I prokollageenin aminoterminaalisen propeptidin ja N-MID-osteokalsiinin (OC) pitoisuuksia verenkierrossa. Luun uusiutumisen merkkiaineiden vertailuun käytettiin 140 iältään samanikäisen terveen henkilön kontrolliryhmää.", "Plasman CTX-pitoisuus oli merkittävin luun uudelleenmuodostuksen parametri, joka korreloi luukadon nopeuden ja KEDSS:n kanssa. Luun katoamisnopeus proksimaalisen reisiluun kohdalla ei eronnut merkitsevästi plasman OC-pitoisuuksien tertiilien välillä.

**Tulos**

Ennustavatko luun uudelleenmuodostuksen merkkiaineet luukadon määrää multippeliskleroosipotilailla, joita hoidetaan pienellä annoksella glukokortikoidia?

**Esimerkki 9.5723**

Viimeaikaiset havainnot viittaavat siihen, että adenosiini osallistuu etanolin (EtOH) hermostollisiin ja käyttäytymiseen liittyviin vaikutuksiin. Hermosoluviljelmillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että EtOH käynnistää adenosiini A2-reseptorien aktivoinnin kautta syklisen adenosiinimonofosfaatin/proteiinikinaasi A:n (cAMP/PKA) signaloinnin ja CRE:n (cAMP-säätelyelementti) välittämän geeniekspression ja että tämä vaikutus estyy estämällä G-proteiinin betagamma-alayksiköitä. Hiljattain raportoimme, että betagamma-estäjän ilmentyminen accumbensin ytimessä (NAc) vähentää EtOH-juomista rotilla. NAc ilmentää suuria määriä adenosiini A2A-reseptoria GABAergisissa keskipitkän piikkineuroneissa. Jos EtOH:n vahvistavat vaikutukset välittyvät beetagamman kautta tapahtuvan cAMP/PKA-signaloinnin A2-aktivaation kautta, A2-reseptorin salpauksen pitäisi heikentää EtOH:n kulutusta. Tässä testasimme tätä hypoteesia. Koska adenosiini A2- ja dopamiini D2-reseptorit ilmenevät yhdessä NAc: n neuroneissa, vertasimme A2-salpauksen vaikutuksia D2-reseptorin salpauksen vaikutuksiin.", "Urospuoliset Long-Evans-rotat koulutettiin antamaan itselleen 10% EtOH: ta päivittäin 30-min-istuntojen aikana aktiivisella ja inaktiivisella vivulla. Erillisille rottien ryhmille annettiin D2-antagonisti etiklopridi (0,005, 0,007 ja 0,01 mg/kg), A2-antagonisti 3,7-dimetyyli-1-propargylksantiini (DMPX; 1, 3, 5, 5, 7, 10 ja 20 mg / kg) ja A1-antagonisti 8-syklopentyyli-1,3-dipropyyliksantiini (DPCPX; 0.125, 0,25 ja 0,5 mg/kg) systeemisenä injektiona.", "Etiklopridi vähensi annosriippuvaisesti EtOH:n juomista. DMPX:llä oli bimodaalinen vaikutus: 10 ja 20 mg/kg vähensivät, mutta 1 mg/kg lisäsi EtOH:n kulutusta. DPCPX:llä ei ollut vaikutusta.

**Tulos**

Säädelläänkö etanolin operatiivista itsehallintaa rotilla adenosiini A2-reseptorien avulla?

**Esimerkki 9.5724**

Neuropeptidi Y (NPY) on 36 aminohappoa sisältävä neuromodulaattori, joka ilmentyy koko keskushermostossa. Viimeaikaiset geneettiset ja farmakologiset todisteet viittaavat siihen, että NPY Y1 -reseptori moduloi etanolin saantia. Y1-reseptorin roolin tarkemmaksi luonnehtimiseksi tutkimme hiirten vapaaehtoista etanolin kulutusta sen jälkeen, kun niille oli annettu [(-)-2-[1-(3-kloori-5-isopropyylioksikarbonyyliaminofenyyli)etyyliamino]-6-[2-(5-etyyli-4-metyyli-1,3-tatsoli-2-yyli)etyyli]-4-morfolinopyridiini] (yhdiste A), uusi ja selektiivinen Y1-reseptoriantagonisti (Y1RA), joka vaikuttaa keskitetysti aivojen reseptoreihin, kun sitä annetaan perifeerisesti.', 'C57BL/6J-hiiret totutettiin juomaan 10-prosenttista (v/v) etanoliliuosta käyttämällä kahden pullon valintamenettelyä, minkä jälkeen niille annettiin vatsakalvon sisäinen (ip) injektio (5 ml/kg) Y1RA:ta (0, 25, 50 tai 75 mg/kg). Toisessa tutkimuksessa hiirille annettiin Y1RA:n (0, 30 tai 100 mikrog) intraserebroventrikulaarinen infuusio. Lopuksi määritettiin, muuttaako Y1RA avoimen kentän liikunta-aktiivisuutta, etanolin aiheuttamaa sedaatiota (3,8 g/kg, ip) tai veren etanolipitoisuuksia.", "Suhteessa kontrollihoitoon Y1RA:n ip-injektio (50 ja 75 mg/kg) ja intraserebroventrikulaarinen infuusio (100 mikrog) vähensivät merkittävästi etanolin kulutusta ja ruuan saantia muuttamatta vedenjuontia. Y1RA ei kuitenkaan muuttanut avoimen kentän liikunta-aktiivisuutta, etanolin aiheuttamaa rauhoittumista tai veren etanolipitoisuuksia.

**Tulos**

Estääkö selektiivisen neuropeptidi Y Y1 -reseptorin antagonistin perifeerinen ja keskitetty antaminen C57BL/6J-hiirten etanolin saantia?

**Esimerkki 9.5725**

Tarkoituksena oli tutkia kiinalaisten tyypin 2 diabetespotilaiden lipidiprofiilia ja sen yhteyttä antropometrisiin parametreihin, glykeemiseen kontrolliin ja sydän- ja verisuonikuolleisuuteen.", "Vuonna 1996 tutkittiin peräkkäistä kohorttia, joka koostui 562:sta tyypin 2 diabetesta sairastavasta potilaasta, jotka lähetettiin hiljattain sairaalassa toimivaan diabeteskeskukseen. Kohteet, joita hoidettiin lipidien alentavilla lääkkeillä lähdön yhteydessä, jätettiin pois. Yhteensä 517 henkilöä seurattiin keskimäärin (+/-SD) 4,6 +/- 0,9 vuoden ajan. Glykoitunut hemoglobiini (HbA1c), paastoinsuliini, lipidiprofiili ja antropometriset parametrit dokumentoitiin rekrytointihetkellä. Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus, joka johtui pääasiassa sepelvaltimotaudista ja aivohalvauksesta, selvitettiin käyttämällä kuolemanrekisteriä ja sairaaloiden potilaskertomuksia vuonna 2001.", "517 tutkittavan (keski-ikä 54,0 +/- 14,0 vuotta) joukosta 42,6 prosenttia oli miehiä. Tässä kohortissa 63,3 prosenttia tutkittavista oli joko ylipainoisia (BMI > tai = 23 kg/m2) tai lihavia (BMI > tai = 25 kg/m2) aasialaisia kriteerejä käyttäen. Kokonaiskolesterolin (TC), LDL-kolesterolin (LDL-C), HDL-kolesterolin (HDL-C) ja triglyseridien (TG) geometrinen keskiarvo (x// antilog SD) oli 5,6 +/- 1,3 mmol/l, 3,6 +/- 1,1 mmol/l, 1,3 +/- 0,3 mmol/l ja 1,46x//1,90 mmol/l. Nämä arvot olivat myös keskiarvot (+/-SD). TC ja LDL-C korreloivat positiivisesti HbA1c:n kanssa, HDL-C negatiivisesti BMI:n ja WC:n (vyötärönympärys) kanssa, kun taas TG korreloi positiivisesti HbA1c:n, BMI:n, WC:n ja HOMA:n (insuliiniresistenssi arvioituna homeostaasimallin avulla) kanssa. Seurantajakson aikana (4,6 vuotta) tapahtui 61 kuolemantapausta, joten kokonaiskuolleisuus oli 11,4 prosenttia, joista 15 (25 prosenttia) johtui sydän- ja verisuonitapahtumista. Iän ja taudin keston lisäksi TG:n logaritmi oli merkitsevästi yhteydessä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonikuolleisuuden riskiin (p = 0,049, suhteellinen riski = 2,97, 95 % CI 1,00-8,77).

**Tulos**

Ennustavatko triglyseridit kardiovaskulaarista kuolleisuutta ja sen yhteys glykemiaan ja lihavuuteen kiinalaisilla tyypin 2 diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.5726**

Diabeettinen retinopatia (DR) on tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes mellituksen hyvin spesifinen verisuonikomplikaatio. Kalsiumdobesilaattia (DOBE) on testattu diabeettisen retinopatian hoidossa, ja sen on todettu hidastavan taudin etenemistä pitkäaikaisen suun kautta annettavan hoidon jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää DOBE:n vaikutuksia verisuonten ja diabeettisen retinopatian hoitoon streptotsotosiinilla (STZ) diabeetikoiduilla rotilla.", "Diabetes indusoitiin wistar-rotille antamalla STZ:tä (60 mg/kg, i.p.). Rotat jaettiin kolmeen ryhmään (n = 30). Ryhmä 0 (GO): ei-diabeettiset rotat. Ryhmä 1 (G1): 14 kuukauden insuliinihoito diabeteksen kehittymisen jälkeen. Ryhmä 2 (G2): 14 kuukauden insuliinihoito diabeteksen kehittymisen jälkeen sekä DOBE (500 mg/kg/vrk). Hoidon lopussa verisuonten reaktiivisuus testattiin. Verkkokalvon verisuonituksen tutkimus suoritettiin tripsinin verkkokalvon digest-valmisteiden kokomääristä ja verkkokalvon leikkeistä.", "Asetyylikoliinin indusoima relaksaatio väheni diabeettisten rottien aortan valtimoissa, mutta se palautui kontrolliarvoihin DOBE:llä käsitellyssä ryhmässä (71,8 +/- 4,5 %, 53,3 +/- 0,5 %, 67,4 +/- 4,6 % ryhmissä 0, 1 ja 2 vastaavasti). DOBE-hoito palautti myös noradrenaliinin (1,08 +/- 0,05 g, 1,70 +/- 0,08 g, 1,13 +/- 0,05 g ryhmissä 0, 1 ja 2) ja kofeiinin aiheuttamat supistukset. Diabeettinen tila ei aiheuttanut muutoksia suoliliepeenvaltimoissa. Verkkokalvon digestioiden analyysi osoitti verisuonten mutkittelevuutta, akellulaarisia kapillaareja, kapillaarien fokaalisia kasaumia ja perisyyttien määrän vähenemistä G1:ssä. G2:ssa havaitut verisuonimuutokset näyttävät olevan kontrolli- ja diabetesrottien väliltä.

**Tulos**

Vaimentaako kalsiumdobesilaatti verisuonivaurioita ja diabeettisen retinopatian etenemistä streptotsotokiini-indusoidulla diabeettisella rotalla?

**Esimerkki 9.5727**

Aivoverenvuodolla ei ole tehokasta hoitoa. Turvotuksen, apoptoosin ja tulehduksen viivästynyt ilmaantuminen perihematomiaivoissa viittaa siihen, että nämä tapahtumat voivat olla terapeuttisten toimenpiteiden kohteita. Jotta voisimme kehittää menestyksekkäitä hoitoja, meidän on opittava lisää verenvuodon vaikutuksista aivokudokseen. Tässä tutkimuksessa selvitimme intrastriataalisen verenvuodon akuutteja metabolisia vaikutuksia rotan aivoissa.", "Lyseoitua verta tai suolaliuosta (50 mikrolitraa kumpaakin) ruiskutettiin urospuolisten Sprague-Dawley-rottien striatumiin. Rotat toipuivat 1-72 tuntia ennen [14C]-2-deoksiglukoosi-injektiota (vatsansisäisesti) 30 minuuttia ennen dekapitaatiota. Eläimiä esikäsiteltiin N-metyyli-D-aspartaatti- (NMDA) ja alfa-amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihappo (AMPA) -glutamaattireseptoriantagonisteilla dizolcilpiinimaleaatilla (MK-801; 1 mg/kg) tai 2,3-dihydroksi-6-nitro-7-sulfamoyylibentso[f]kinoksaliinilla (NBQX; 30 mg/kg) tai suolaliuoksella. Lisäeläimet saivat veren sijasta intrastriataalisia glutamaatti- (1,0 mmol/l), NMDA- (1,0 mmol/l) tai AMPA- (0,1 mmol/l) injektioita. Aivojen semikvantitatiiviset autoradiografiat analysoitiin verenvuodon vaikutusten määrittämiseksi suhteelliseen glukoosiaineenvaihduntaan.", "Löysimme akuutin vaiheen lisääntyneen [14C]-2-deoksiglukoosin ottamisen akuutin vaiheen perihematomaalisella alueella, joka saavutti huippunsa 3 tuntia lysätyn veren injektion jälkeen. Suolaliuosinjektioilla ei ollut vaikutusta striatumin glukoosin hyödyntämiseen. Verenvuotojen aiheuttama lisääntynyt [14C]-2-deoksiglukoosin otto estettiin MK-801:llä ja NBQX:llä tehdyllä esikäsittelyllä. Pelkillä glutamaatti-injektioilla ei ollut vaikutusta striatumin aineenvaihduntaan, kun taas NMDA- ja AMPA-injektiot lisäsivät [14C]-2-deoksiglukoosin ottoa.

**Tulos**

Vaimentaako glutamaattireseptorin esto glukoosin hypermetaboliaa perihematomiaivoissa rotan kokeellisen aivoverenvuodon jälkeen?

**Esimerkki 9.5728**

Hiukkasmaiset ilmansaasteet ovat yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin ja sydäninfarktiin.", "Tutkimme hengitystieinflammaation ja tromboosin välistä yhteyttä 24 tuntia dieselpakokaasuhiukkasten (DEP; 50 mikrog/hamsteri) intratrakeaalisen (IT) instillaation jälkeen. Lievä tromboosi indusoitiin reisilaskimossa endoteelivauriolla, ja hengitystieinflammaation seurauksia trombogeenisuuteen tutkittiin online-videomikroskopialla. Keuhkotulehdus ja histamiinianalyysi bronkoalveolaarisesta huuhtelusta (BAL) ja plasmasta tehtiin deksametasonilla (DEX) tai natriumkromoglikaatilla (SC) esikäsitellyn esikäsittelyn jälkeen. DEP aiheutti hengitystietulehduksen ja histamiinin vapautumisen BAL:ssa ja plasmassa sekä lisäsi tromboosia nostamatta plasman von Willebrand-tekijän (vWF) tasoja. IT-instillaatio 400 nm:n positiivisesti varautuneita polystyreenihiukkasia (500 mikrog/hamsteri), jotka toimivat hiukkasina, jotka eivät tunkeudu verenkiertoon, aiheutti yhtä lailla hengitystieinflammaatiota, histamiinin vapautumista ja lisäsi tromboosia. Plasmassa oleva histamiini johtui basofiilien aktivoitumisesta. Vatsakalvon sisäinen (IP) esikäsittely DEX:llä (5 mg/kg) poisti DEP:n aiheuttaman histamiinin lisääntymisen BAL:ssa ja plasmassa ja kumosi hengitystieinflammaation ja trombogeenisuuden. IT-esikäsittely DEX:llä (0,5 mg/kg) osoitti kaikkien näiden parametrien osittaista mutta samansuuntaista estoa. Esikäsittely SC:llä (40 mg/kg, IP) esti voimakkaasti hengitystieinflammaatiota, trombogeenisuutta ja histamiinin vapautumista.

**Tulos**

Kumoaako farmakologinen syöttösolujen stabilointi dieselpakokaasuhiukkasten aiheuttamat myöhäiset tromboottiset tapahtumat hamstereissa?

**Esimerkki 9.5729**

Paikallinen imusolmukkeiden osallistuminen aikuisten munuaissolusyöpään (RCC) liittyy huonoon lopputulokseen. Paikallisten imusolmukkeiden osallistumisen ennustetekijää lapsilla, joilla on RCC, ei ole tutkittu systemaattisesti.", "St Jude Children's Research Hospitalissa (Memphis, TN) hoidettujen potilaiden retrospektiivinen katsaus ja laaja katsaus lääketieteelliseen kirjallisuuteen tehtiin lasten RCC:n paikallisten imusolmukkeiden osallistumisen ennustetekijän arvioimiseksi.", "Kolmetoista potilasta, joilla oli diagnosoitu RCC, on hoidettu St Jude -sairaalassa sen jälkeen, kun sairaalaa alettiin perustamaan vuonna 1962. Neljällä potilaalla oli imusolmukepositiivinen, etäpesäkkeet negatiivinen (N + M0) tauti, ja kaikki neljä ovat edelleen tautivapaita resektion jälkeen ilman liitännäishoitoa (seuranta-aika 2-9 vuotta). Kirjallisuuden systemaattisessa katsauksessa, johon sisältyi 243 RCC:tä sairastavaa lapsipotilasta, todettiin, että vaiheen I-IV taudin elossaololuvut olivat 92,5 %, 84,6 %, 72,7 % ja 12,7 %. Niistä 58:sta N + M0 RCC:tä sairastavasta lapsesta, joista oli saatavissa tulostietoja, 42 (72,4 %) oli elossa ilman tautia viimeisessä seurannassa. Niistä potilaista, joiden hoito voitiin tunnistaa, ne, jotka eivät saaneet mitään liitännäishoitoa, menestyivät yhtä hyvin (15 elossa 16:sta) kuin ne, jotka saivat erilaisia liitännäishoitoja (22 elossa 31:stä).

**Tulos**

Ennustaako paikallisten imusolmukkeiden osallistuminen huonoa lopputulosta lasten munuaissolusyövässä?

**Esimerkki 9.5730**

Statiinihoito ei-kirurgisissa potilasryhmissä vähentää merkittävästi sydän- ja verisuonitauteja, kuten kuolemaa, sydäninfarktia ja aivohalvausta. Hiljattain osoitettiin, että statiinihoito on yhteydessä leikkauksen jälkeisen kuolleisuuden vähenemiseen potilailla, joille on tehty suuri muu kuin sydän- ja verisuonileikkaus. Tutkimme preoperatiivisen statiinihoidon vaikutusta haittatapahtumiin primaarisen sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen (CABG) jälkeen.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus potilaista, joille tehtiin primaarinen CABG-leikkaus kardiopulmonaalisella ohitusleikkauksella (CPB, cardiopulmonary bypass) (n=1663) 1. tammikuuta 2000 ja 31. joulukuuta 2001 välisenä aikana Texasin sydäninstituutissa. Potilaat luokiteltiin kahteen ryhmään: potilaat, jotka saivat preoperatiivista statiinihoitoa (n=943), ja potilaat, jotka eivät saaneet preoperatiivista antihyperlipidemihoitoa (n=720). Sen määrittämiseksi, oliko preoperatiivinen statiinihoito itsenäisesti yhteydessä leikkauksen jälkeisten haitallisten tulosten riskin pienenemiseen, tehtiin monimuuttujainen vaiheittainen logistinen regressio, jossa otettiin huomioon potilaan demografiset tiedot, sairaushistoria ja preoperatiivinen lääkitys. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että preoperatiivinen statiinihoito liittyi itsenäisesti 30 päivän kokonaiskuolleisuuden riskin merkittävään pienenemiseen ( noin 50 %) (3,75 % verrattuna 1,80 %:iin; P<0,05). Leikkausta edeltävää statiinihoitoa saaneiden potilaiden varhaiskuolleisuuden oikaistu kertoimen suhde verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet verenpainelääkkeitä, oli 0,53 (95 % CI, 0,28-0,99). Statiinihoito ei liittynyt itsenäisesti pienempään leikkauksen jälkeisen sydäninfarktin, sydämen rytmihäiriöiden, aivohalvauksen tai munuaisten toimintahäiriön riskiin. Hoidon valintaan liittyvän valinnanvapauden kontrolloimiseksi 1362 potilaan kohortin monimuuttuja-analyysi osoitti, että preoperatiivinen statiinihoito liittyi itsenäisesti 30 päivän kokonaiskuolleisuuden ja aivohalvauksen yhdistetyn päätetapahtuman merkittävään vähenemiseen (7,1 % verrattuna 4,6 %:iin; P<0,05).

**Tulos**

Liittyykö statiinien käyttö sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeisen kuolleisuuden vähenemiseen leikkauksen aikana?

**Esimerkki 9.5731**

Verenpainetauti on yksi sepelvaltimotaudin tärkeimmistä riskitekijöistä. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että neitsytoliiviöljy (VOO) saattaa alentaa verenpainetta hypertensiivisillä henkilöillä. Tähän mennessä on kuitenkin vain vähän tietoa iäkkäistä ihmisistä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin VOO:n vaikutusta verenpaineeseen lääkehoitoa saavilla iäkkäillä hypertensiivisillä potilailla.", "31 lääkehoitoa saavaa iäkästä HT-potilasta ja 31 normotensiivistä (NT) iäkästä vapaaehtoista osallistui satunnaistettuun peräkkäiseen ruokavaliointerventioon. Koehenkilöt söivät auringonkukkaöljyllä (SO) tai VOO:lla rikastettua ruokavaliota 4 viikon ajan kumpikin ja niiden välillä oli 4 viikon huuhtelujakso.", "VOO vähensi kokonais- ja LDL-kolesterolia NT:llä mutta ei HT:llä (P < 0,01), ja pitoisuudet olivat alhaisemmat kuin SO:ta käyttäneessä ryhmässä. Sen sijaan tokoferolipitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä eroja tutkittujen ryhmien välillä. Rautaindusoitu LDL:n hapettuminen johti monoasyyliglyserolien (MG) ja diasyyliglyserolien (DG) täydelliseen häviämiseen ja triasyyliglyserolien (TG) vähenemiseen (60-80 %), jonka todettiin olevan suurempaa HT:ssa (P < 0,01) ilman ruokavalion vaikutusta. VOO:n kulutus normalisoi systolisen paineen HT-ryhmässä (136 +/- 10 mmHg) verrattuna SO-ryhmään (150 +/- 8 mmHg).

**Tulos**

Alentaako neitsytoliiviöljy verenpainetta hypertensiivisillä iäkkäillä henkilöillä?

**Esimerkki 9.5732**

Pienien amyloidi-beta-proteiini 42:n (Abeta42) aggregaattien kertyminen aivoihin on Alzheimerin taudin (AD) tärkein patogeeninen tapahtuma. Suvussa esiintyvässä varhain puhjenneessa Alzheimerin taudissa tämä tapahtuma on todennäköisesti seurausta Abeta42:n ylituotannosta; tavallisimmassa myöhään puhjenneessa sporadisessa tautimuodossa Abeta42:n kertymisen mekanismeja ei tunneta.', 'Tämän kysymyksen käsittelemiseksi kirjoittajat analysoivat plasman Abeta42-pitoisuuksia 88 iäkkäässä potilaassa, joilla oli amnestinen lievä kognitiivinen heikentyminen (MCI), joka valittiin esikliinisen sporadisen Alzheimerin taudin paradigmaksi.', 'Kirjoittajat havaitsivat plasman Abeta42-pitoisuuksien merkittävän nousun MCI:tä sairastavilla naisilla verrattuna sairauteen sairastuneisiin miehiin ja 72:een kognitiivisesti normaaliin ikätasoa vastaavaan henkilöön. Tasot olivat riippumattomia koulutuksen, apolipoproteiini E:n genotyypin, kolesterolin ja kreatiniinin plasmapitoisuuksien sekä hemoglobiinipitoisuuden muuttujista.

**Tulos**

Ovatko plasman amyloidi-beta-proteiini 42 -pitoisuudet koholla naisilla, joilla on lievä kognitiivinen heikentyminen?

**Esimerkki 9.5733**

Multippelia myeloomaa sairastavien potilaiden vakiohoitona on ei-alkyloivia aineita sisältävä solunsalpaajahoito, jota seuraa perifeerisen veren kantasolujen (PBSC) mobilisointi ja mobilisoitujen, autologisten PBSC-solujen siirto. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida uuden hoitomuodon tehokkuutta ja verrata sitä aikaisempaan hoitomuotoihin.", "Suuressa 106 potilaan kohortissa (ryhmä I) annoimme uutta siirtoa edeltävää ohjelmaa, joka sisälsi kaksi pulssimuotoista VAD-hoitojaksoa (vinkristiini, adriamysiini, deksametasoni), jota seurasi kaksi DCEP-hoitojaksoa (deksametasoni, syklofosfamidi, etoposidi ja cis-platina). Vertailimme tämän uuden VAD-DCEP-sekvenssin tehoa mobilisointikyvyn, toksisuuden ja myeloomavastaisen aktiivisuuden osalta verrattuna aikaisempaan VAD-korkea-annoksisen syklofosfamidiohjelman tehoon (ryhmä II, 40 potilasta).", "Ryhmässä I 81/106 (76,4 %) potilasta sai > tai = 4x10(6)/kg CD34+-soluja, samoin kuin 30/40 (75 %) potilasta ryhmässä II, mutta jälkimmäisessä ryhmässä toksisuus oli huomattavasti suurempi. Ryhmässä I 9 potilaalla (8,5 %) oli WHO:n III asteen neutropenia, kun taas ryhmässä II 35 potilaalla (87,5 %), ryhmässä I 5 potilaalla (4,7 %) oli III asteen trombosytopenia, kun taas ryhmässä II 12 potilaalla (30 %), ja ryhmässä I 8 potilaalla (7,5 %) esiintyi infektiokuume, kun taas ryhmässä II 9 potilaalla (22,5 %). Näin ollen lähes kaikki ryhmän II potilaat jouduttiin ottamaan sairaalaan (39/40, 97,5 %). Vasteiden (CR+VGPR+PR) osuus oli suurempi ryhmässä I kuin ryhmässä II: 73 % vs. 50 % (p=0,02).

**Tulos**

Onko VAD-DCEP-sekvenssi tehokas siirtoa edeltävä hoito hoitamattomassa multippelissä myeloomassa?

**Esimerkki 9.5734**

Tutkitaan wortmanniinin ja 3-aminobentsamidin (3-AB) vaikutusta telomeraasiaktiivisuuteen ja apoptoosiin kahdessa ihmisen leukemiasolussa.", "MOLT-4 (p53-villi tyyppi) ja KG1a (p53-null) soluja säteilytettiin gammasäteilyllä (3 Gy 1,57 Gy min(-1)) ja arvioitiin wortmanniinin ja 3-aminobensamidin vaikutuksia. Telomeraasiaktiivisuus mitattiin polymeraasiketjureaktiolla ja ihmisen telomeraasin käänteistranskriptaasin, ihmisen telomeraasi-RNA:n ja telomeraasiin assosioituneen proteiinin 1 ilmentyminen arvioitiin käänteistranskriptaasi-polymeraasiketjureaktiolla. Apoptoosia arvioitiin fluoresenssimikroskopialla ja virtaussytometrialla.", "Säteilyn aiheuttama telomeraasiaktiivisuuden nouseva säätely havaittiin 4 tunnin kuluttua säteilytyksestä molemmissa solulinjoissa. Tämä ylössäätely kumoutui wortmanniinilla ja 3-AB:llä. Telomeraasiaktiivisuus oli suurimmillaan 24 tuntia säteilytyksen jälkeen, mikä tapahtui samanaikaisesti ihmisen telomeraasin käänteisen transkriptaasin mRNA:n kertymisen kanssa. Apoptoosi ja G2/M-pysähdys olivat ilmeisiä 4 tunnin kuluttua säteilytyksestä MOLT-4-soluissa. KG1a-soluissa havaittiin G2/M-esto 24 tuntia säteilyn jälkeen, ja apoptoosi lisääntyi 24-48 tuntia säteilyn jälkeen. 3-AB poisti G2/M-lohkon ja lisäsi säteilyn aiheuttamaa apoptoosia molemmissa solulinjoissa, kun taas wortmanniini lisäsi apoptoosia vain MOLT-4-soluissa.

**Tulos**

Muokkaako DNA:n korjausentsyymien farmakologinen esto telomeraasiaktiivisuutta ja apoptoosia eri tavoin kahdessa ihmisen leukemiasolulinjassa?

**Esimerkki 9.5735**

Keskushermoston vamman tai degeneraation jälkeinen spontaani korjautuminen on rajallista, koska neurogeneesiä ja aksonien uusiutumista tapahtuu aikuisten aivoissa harvoin. Tämän vuoksi solusiirrot ovat herättäneet paljon kiinnostusta keskushermoston vaurioita sairastavien potilaiden mahdollisena hoitona. Useita solutyyppejä on pidetty ehdokkaina tällaisiin solusiirtoihin ja korvaaviin hoitoihin. Sikiön aivokudoksella on jo osoitettu olevan merkittäviä vaikutuksia Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla. Sikiön aivokudoksen kliinistä käyttöä rajoittavat kuitenkin eettiset ja tekniset ongelmat, sillä se edellyttää suuria määriä siirrettyjä sikiön soluja ja immunosuppressiota. Vaihtoehtoisesti useissa raporteissa on esitetty, että aikuisten luuytimestä eristetyt mesenkymaaliset kantasolut ovat monipotentteja soluja, ja niitä voitaisiin käyttää autograft-menetelmässä korvaavissa hoitomuodoissa.", "Tässä tutkimuksessa käsittelimme kysymystä mesenkymaalisten kantasolujen mahdollisesta vaikutuksesta neuraalisten kantasolujen kohtaloon. Olemme aiemmin raportoineet, että aikuisten rottien mesenkymaaliset kantasolut kykenevät ilmentämään nestiiniä määritellyissä viljelyolosuhteissa (ilman seerumia ja 25 solupopulaatiokaksinkertaistumisen jälkeen), ja raportoimme tässä, että nestiinipositiiviset (mutta eivät nestiininegatiiviset) mesenkymaaliset kantasolut kykenevät suosimaan astroglialista sukulinjaa neuraalisissa esiasteissa ja kantasoluissa, joita on viljelty alkion striatumista. GFAP-positiivisten solujen määrän lisääntymiseen liittyy Tuj1- ja O4-positiivisten solujen määrän merkittävä väheneminen. Kvantitatiivisen RT-PCR:n avulla osoitamme, että mesenkymaaliset kantasolut ilmentävät LIF-, CNTF-, BMP2- ja BMP4-mRNA:ta, neljää sytokiinia, joilla tiedetään olevan merkitystä astroglian kohtalosta päättämisessä. Tässä mallissa BMP4 on vastuussa astroglian stimulaatiosta ja oligodendroglian estämisestä, koska 1) tämä sytokiini esiintyy biologisesti aktiivisessa muodossa vain nestiinipositiivisissa mesenkymaalisissa kantasoluissa, jotka ovat konditionoidussa väliaineessa, ja 2) anti-BMP4-vasta-aineet estävät nestiinipositiivisten mesenkymaalisten kantasolujen konditionoidussa väliaineessa aikaansaadun vaikutuksen astrogliogeneesiin.

**Tulos**

Edistävätkö nestiini-positiiviset mesenkymaaliset kantasolut astroglialista linjaa hermoston esiasteissa ja kantasoluissa vapauttamalla aktiivista BMP4:ää?

**Esimerkki 9.5736**

Marihuanan tärkeimmän psykoaktiivisen kannabinoidiyhdisteen, delta-9-tetrahydrokannabinolin (THC), on osoitettu muokkaavan immuunivasteiden ja lymfosyyttien toimintaa. Primääritartunnan jälkeen gammaherpesvirusten viruksen DNA-genomi säilyy lymfaattisten solujen ytimissä latentissa episomaalisessa kiertomuodossa. Solunulkoisten signaalien vaikutuksesta latentti virus voi aktivoitua, mikä johtaa infektiivisten virusjälkeläisten tuotantoon. Siksi arvioimme THC:n mahdollisia vaikutuksia gammaherpesviruksen replikaatioon.", "Eri gammaherpesviruksilla infektoituja kudosviljelmiä viljeltiin kasvavien THC-pitoisuuksien läsnä ollessa, ja virus-DNA:n määrää tai infektiivisen viruksen tuottoa verrattiin kontrolliviljelmien määrään. THC:n vaikutus Kaposi's Sarcoma Associated Herpesvirus (KSHV) ja Epstein-Barr-viruksen (EBV) replikaatioon mitattiin Gardella-menetelmällä ja apinoiden herpesvirus saimiri (HVS), hiiren gammaherpesvirus 68 (MHV 68) ja herpes simplex tyyppi 1 (HSV-1) replikaatio mitattiin saannon vähennysmäärityksillä. Välittömän varhaisen ORF 50 -geenin promoottoriaktiivisuuden estäminen mitattiin kaksoislusiferaasimenetelmällä.", "Mikromolaariset THC:n pitoisuudet estävät KSHV:n ja EBV:n reaktivoitumista viruksella infektoiduissa/immortalisoiduissa B-soluissa. THC estää myös voimakkaasti MHV 68:n ja HVS:n lyttistä replikaatiota in vitro. Tärkeää on, että THC:n pitoisuuksilla, jotka estävät gammaherpesvirusten virusreplikaatiota, ei ole vaikutusta solujen kasvuun tai HSV-1:n replikaatioon, mikä osoittaa selektiivisyyttä. THC:n osoitettiin estävän selektiivisesti KSHV:n ja MHV 68:n välittömän varhaisen ORF 50 -geenin promoottoria.

**Tulos**

Estääkö delta-9-tetrahydrokannabinoli ( THC ) gamma-onkogeenisten herpesvirusten lyttistä replikaatiota in vitro?

**Esimerkki 9.5737**

Pyridostigmiinibromidin, reversiibelin kolinesteraasin estäjän, akuuttien vaikutusten määrittäminen rasituksen aikana sepelvaltimotautipotilailla.", "Kaksoissokkotutkimus, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu, ristiintaulukoitu tutkimus.", "Avohoitopotilaat, jotka arvioitiin rasituslaboratoriossa.", "15 potilasta, joilla oli rasituksen aiheuttama sydänlihasiskemia.", "Maksimaalinen kardiopulmonaalinen rasituskokeilu juoksumattoon yksilöllisen ramppikäyttöisen protokollan mukaisesti kolmena päivänä.". Ensimmäisenä päivänä sopeuduttiin laitteistoon ja määritettiin rasituksen sietokyky ja rasituksen aiheuttama iskemia. Kahtena muuna päivänä kardiopulmonaalinen rasituskoe suoritettiin kaksi tuntia pyridostigmiinin (45 mg) tai lumelääkkeen oraalisen annon jälkeen. Kaikki potilaat käyttivät kokeiden aikana tavanomaista lääkitystään.", "Rate-pressure product and oxygen uptake during exercise.", "Pyridostigmiini esti submaksimaalisen kronotrooppisen vasteen (p = 0,001) ja viivästytti sydänlihaksen iskemiaa, joka ilmeni samanlaisella rate-pressure product -arvolla (keskiarvo (SE) lumelääkkeellä 20.).55 (1,08) mm Hg x lyöntiä/min 10(3); pyridostigmiini 19,75 (1,28) mm Hg x lyöntiä/min 10(3); p = 0,27), mutta suuremmalla rasituksen intensiteetillä (hapenkulutus: lumelääke 18,6 (1,7) ml/kg/min; pyridostigmiini 19,6 (1,8) ml/kg/min; p = 0,03). Pyridostigmiini lisäsi myös maksimaalista hapenkulutusta (lumelääke 23,6 (2) ml/kg/min; pyridostigmiini 24,8 (2) ml/kg/min; p = 0,01) ja maksimaalista happipulssia (lumelääke 12,9 (1) ml/lyönti; pyridostigmiini 13,6 (1) ml/lyönti; p = 0,02).

**Tulos**

Suojaako kolinerginen stimulaatio pyridostigmiinillä liikunnan aiheuttamalta sydänlihasiskemialta?

**Esimerkki 9.5738**

Diosgeniini on steroideihin kuuluva sapogeniini, jolla on estrogeenisiä ja kasvaimia ehkäiseviä ominaisuuksia. Selvittääksemme sen antiproliferatiivisen vaikutuksen mekanismia tutkimme sen vaikutuksia solusykliin ja apoptoosiin ihmisen kroonisen myelogeenisen leukemian K562-soluissa.", "Solujen elinkelpoisuus arvioitiin MTT-määrityksellä. Apoptoosia tutkittiin ydinmorfologian, DNA:n pirstoutumisen ja fosfatidyyliseriinin ulkoistumisen perusteella. Solusyklianalyysi tehtiin PI-värjäyksellä ja virtaussytometrialla (FCM). Western blotting- ja immunofluoresenssimenetelmiä käytettiin p53:n, solusykliin liittyvien proteiinien ja Bcl-2-perheen jäsenten tasojen määrittämiseksi. FCM:ää käytettiin myös mitokondrioiden kalvopotentiaalin (MMP), solunsisäisen Ca2+-pitoisuuden ja reaktiivisten happilajien (ROS) muodostumisen muutosten arviointiin.", "Solusyklianalyysi osoitti, että diosgeniini aiheutti G2/M-pysähdyksen p53:sta riippumatta. Sykliini B1:n ja p21Cip1/Waf1:n tasot laskivat, kun taas cdc2-tasot nousivat. Sitä seurannut apoptoosi osoitettiin kaspaasi-3:n dramaattisella aktivoitumisella. Solunsisäisen Ca2+-pitoisuuden dramaattinen lasku havaittiin solusyklin pysähtymisen ja apoptoosin prosessin käynnistävänä tapahtumana, jota seurasi MMP:n hyper- ja depolarisaatio. ROS:n muodostumista havaittiin apoptoosin etenemisessä. Antiapoptoottiset Bcl-2- ja Bcl-xL-proteiinit vähenivät, kun taas proapoptoottinen Bax nousi.

**Tulos**

Aiheuttaako diosgeniini solusyklin pysähtymisen ja apoptoosin ihmisen leukemian K562-soluissa Ca2+-homeostaasin häiriintymisen myötä?

**Esimerkki 9.5739**

Edistyksellinen geeniterapia, kudostekniikka ja biolääkkeiden valmistus edellyttävät kehittyneitä ja tasapainoisia monisääteleviä monigeenisiä interventioita nisäkässolujen haluttujen fenotyyppien uudelleenohjelmoimiseksi.", "Olemme yhdistäneet streptogramiini- (PIP) ja tetrasykliini (TET) -herkät geenien säätelyjärjestelmät erilaistumista määrittävien myoD- ja msx1-geenien itsenäiseen ilmentymisen hallintaan C2C12-soluissa".', 'Erilaiset kaksoissäädellyt ilmentymisskenaariot, jotka indusoivat joko molempia, vain yhtä tai ei yhtäkään linjan säätelygeeneistä, käynnistivät erilaista erilaistumista ja myogeenisten, osteogeenisten tai adipogeenisten solujen fenotyyppien tarkkaa hallintaa.

**Tulos**

Mahdollistavatko kaksoissäädellyt myoD- ja msx1-pohjaiset interventiot C2C12-soluissa tarkan myogeenisen/osteogeenisen/adipogeenisen linjan hallinnan?

**Esimerkki 9.5740**

Lukuisissa tutkimuksissa on osoitettu pikkuaivojen aktiivisuutta implisiittisen motorisen oppimisen aikana, mutta vain harvoissa tutkimuksissa on käsitelty sen erityistä roolia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, vaikuttaako pikkuaivohalvaus implisiittisen motorisen seurantatehtävän erityisiin (spatiaalisiin tai temporaalisiin) komponentteihin.", "Kirjoittajat tutkivat henkilöiden, joilla oli yksipuolinen pikkuaivohalvaus (n = 7), ja kontrolliryhmän (n = 10) suorituskykyä kolmen oppimispäivän aikana ja viivästyneessä säilytyskokeessa, kun he harjoittelivat unimanuaalista seurantatehtävään kontralesionalisella yläraajalla.', 'Pikkuaivohalvauksen jälkeen osallistujat osoittivat vähentyneitä seurantavirheitä toistuvissa sekvensseissä verrattuna satunnaisiin sekvensseihin; kuitenkin jäljityssuorituksen hajottaminen ajallisiin ja tilallisiin komponentteihin paljasti pysyviä puutteita ajallisessa viiveessä huolimatta parantuneesta tilallisesta tarkkuudesta. Vaurioanalyysi osoitti, että hammasydin oli ainoa yhteinen alue, johon kaikki pikkuaivohalvaukset vaikuttivat.

**Tulos**

Vaikuttaako pikkuaivohalvaus ajalliseen mutta ei avaruudelliseen tarkkuuteen implisiittisen motorisen oppimisen aikana?

**Esimerkki 9.5741**

Plasman alhaiset IgG-pitoisuudet ovat jo pitkään olleet tärkeä nefroottisen oireyhtymän komplikaatio. Vain harvoissa in vivo -tutkimuksissa on arvioitu IgG:n synteesiä nefroottisilla potilailla, eikä ole saatavilla tietoja ruokavalion proteiinirajoituksen vaikutuksesta IgG:n synteesinopeuteen.', 'Vertailimme seitsemän nefroottisen potilaan IgG-synteesinopeutta, kun he noudattivat neljän viikon ajan joko normaalia proteiiniruokavaliota (NPD) (1,20+/-0,06 g/kg/vrk) tai vähäproteiinista ruokavaliota (LPD) (0,66+/-0,04 g/kg/vrk), ja seitsemän normaalin koehenkilön IgG-synteesinopeutta (jotka vastasivat toisiaan iän ja painoindeksin suhteen). IgG:n absorboitumisen jälkeistä fraktiosynteesinopeutta (FSR) ja absoluuttista synteesinopeutta (ASR) arvioitiin 5 tunnin 5,5,5-D3-l-leusiini-infuusion viimeisten 120 minuutin aikana.", "Verrattuna kontrolliryhmiin nefroottisilla potilailla plasman IgG-pitoisuudet ja -pooli olivat merkitsevästi pienentyneet (P<0,05), kun taas IgG:n FSR- ja ASR-arvot kasvoivat 4- ja 2,5-kertaisiksi (P<0,05) vastaavasti. LPD-hoito ei vaikuttanut plasman IgG FSR:ään, ASR:ään, verenkierrossa oleviin pitoisuuksiin eikä intravaskulaariseen pooliin (P = NS). Plasman IgG FSR:n ja IgG:n intravaskulaarisen poolin välillä oli merkittävä negatiivinen korrelaatio nefroottisilla potilailla, joita arvioitiin sekä NPD- (r = -0,828; P<0,05) että LPD- (r = -0,861; P<0,05) -hoitojen aikana.

**Tulos**

Vaikuttaako proteiinin saanti ravinnosta IgG-synteesiin nefroottista oireyhtymää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.5742**

Osoitimme aiemmin, että striatumin adenosiini moduloi etanolin aiheuttamaa motorista inkoordinaatiota (EIMI) adenosiini A1 -reseptorien kautta, jotka on kytketty pertussistoksiinin (PT) -herkkään G-proteiiniin ja adenyylisyklaasi-sykliseen adenosiinimonofosfaattiin (cAMP). Lisäksi intrastriataalinen (IST) PT antagonisoi EIMI:n ja sen voimistumisen adenosiini A1-agonistin N-sykloheksyyliadenosiinin avulla; se myös estää cAMP-pitoisuutta.", "Ohjauskanyylit istutettiin stereotaksisesti IST-esikäsittelyä varten PT:llä, jota seurasi 5 päivää myöhemmin N-sykloheksyyliadenosiinin IST ja intraperitoneaalinen etanoli. Adenosiinidifosfaatin (ADP) ribosylaatioreaktio käsitti PT-katalysoidun [P]nikotiiniamidiadeniinidinukleotidin (NAD) merkitsemisen rotan striatumin kalvoissa. EIMI:n antagonismia (Rotorod-menetelmä) PT:n IST-mikroinfuusion jälkeen tutkittiin sen määrittämiseksi, johtuiko se G-proteiinien toiminnallisen aktiivisuuden vähenemisestä, joka johtui Gialfa-alayksikön ADP-ribosylaation aiheuttamasta G-proteiinien funktionaalisen aktiivisuuden vähenemisestä.", "IST PT:llä (0,5 mikrogrammaa) käsitellyistä eläimistä peräisin olevilla striataalikalvoilla oli merkittävästi heikentynyt (jopa 90 %) in vitro ADP-ribosylaatio [P]NAD:llä. Etanolia (1,5 g/kg intraperitoneaalisesti) injektoiduista eläimistä peräisin olevilla striataalikalvoilla oli tilastollisesti merkitsevä lisäys (11 %) in vitro ADP-ribosylaatiossa. Vastaavasti etanoli (50 mM), joka lisättiin käsittelemättömien eläinten striataalikalvoihin, tuotti merkittävän in vitro ADP-ribosylaation stimulaation. G-proteiinien toiminnallisen aktiivisuuden väheneminen Gialfa-alayksikön ADP-ribosylaation vuoksi IST PT:n jälkeen korreloi toiminnallisesti EIMI:n huomattavan heikentymisen kanssa, kuten aiemmin havaittiin. Tämä havainto viittaa PT-herkkien striataalisten Gi/Go-proteiinien toiminnallisen aktiivisuuden estymiseen (eli vähemmän käytettävissä olevia paikkoja leimattuun NAD:n sisällyttämiseen). In vivo etanolitulokset osoittavat, että sen on täytynyt aiheuttaa Gialphan ribosylaatiokapasiteetin lisääntymistä in vivo (ts. lisääntynyt Gi-aktiivisuus). ADP:n ribosylaation lisääntyminen in vitro -etanolin vaikutuksesta lisää Gi/Go -aktiivisuutta, mikä on yhdenmukaista EIMI:n kanssa, kuten aiemmin on raportoitu.

**Tulos**

Sääteleekö akuutti etanolin aiheuttama adenosiinidifosfaatin ribosylaatio rotan striatumin pertussis-toksiinille herkkien g-proteiinien toiminnallista aktiivisuutta?

**Esimerkki 9.5743**

Kroonisen etanolin (EtOH) on osoitettu lisäävän tuumorinekroositekijä (TNF)-alfa-tuotantoa, ja tämä on yhdistetty EtOH:n aiheuttamaan maksavaurioon. Olemme hiljattain kuvanneet kroonisen in vitro -soluviljelymallin, jossa krooninen etanolialtistus lisää merkittävästi TNF:n tuotantoa Mono Mac 6 -soluissa, joka on ihmisen monosyyttinen solulinja. Tämä lisääntynyt TNF-tuotanto oli redox-säädeltyä ja liittyi TNF:n lähetti- RNA:n (mRNA) lisääntyneisiin tasoihin sekä TNF:n lisääntyneeseen prosessointiin TNF:ää konvertoivassa entsyymissä (TACE), jonka entsymaattista aktiivisuutta säätelevät solujen redox-tilat. Oletimme, että krooninen etanoli aktivoi hapetusstressin kautta TACE:n välittämää ektodomeenin irtoamista valmiiksi muodostetuista substraateista p75- ja p55-TNF-reseptoreista Mono Mac 6 -soluissa ja L-selektiinistä Jurkat T -soluissa.", "Mono Mac 6 -soluja tai Jurkat T -soluja käsiteltiin EtOH:lla (0, 50 tai 100 mM) 4-6 päivän ajan. TNF-reseptorien p75 ja p55 irtoaminen (Mono Mac 6 -solut) tai L-selektiinin irtoaminen (Jurkat T -solut) indusoitiin stimuloimalla Mono Mac 6 -soluissa lipopolysakkaridilla ja forbolimyristaattiasetaatilla ja Jurkat T -soluissa pelkällä PMA:lla. Irtoamista arvioitiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä solun ylijäämässä olevien molekyylien sekä solupelleteistä talteen otettujen soluun liittyvien proteiinien osalta. TNF-reseptorin p75 ja L-selektiinin mRNA-tasot määritettiin ribonukleaasisuojausmäärityksellä. Solupinnan L-selektiini ja TACE mitattiin virtaussytometrialla, ja soluihin assosioituneet p55- ja p75-TNF-reseptorit mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä.", "Krooninen EtOH-altistus 6 päivän ajan johti merkittävään annosriippuvaiseen lisäykseen p75- ja p55-TNF-reseptorien irtoamisessa Mono Mac 6 -soluista ja L-selektiinin irtoamisessa Jurkat T-soluista. Lisääntynyt irtoaminen korreloi alkoholin aiheuttaman mRNA-tasojen ja solupintaproteiinien mRNA-tasojen ja solupintaproteiinitasojen nousun kanssa näiden TACE-substraattien osalta. Vaikka krooninen EtOH-altistus lisäsi p75- ja p55-TNF-reseptorin ja L-selektiinin kokonaismäärää, EtOH esti irtoamisen tehokkuutta. Mono Mac 6 -soluissa EtOH-altistus lisäsi superoksidin tuotantoa. Nikotiiniamidiadeniinidinukleotidifosfaatin (pelkistetyn muodon) oksidaasin ja vetyperoksidin estäminen esti osittain p75 TNF-reseptorin lisääntyneen tuotannon näissä soluissa.

**Tulos**

Lisääkö krooninen etanoli ektodomeenin irtoamista T-soluissa ja monosyyteissä?

**Esimerkki 9.5744**

Oppimis- ja muistihäiriöitä raportoidaan yleisesti lapsilla, jotka ovat altistuneet raskaudenaikaiselle alkoholialtistukselle. Tuoreessa tutkimuksessamme kävi ilmi, että lapset, jotka olivat altistuneet raskaudenaikaiselle alkoholialtistukselle, säilyttivät tietoa yhtä hyvin kuin kontrolliryhmät verbaalisessa oppimistestissä mutta eivät nonverbaalista oppimista ja muistia mittaavassa testissä. Ymmärtääksemme paremmin tämän erilaisen suorituskyvyn syyn, tässä tutkimuksessa analysoitiin uudelleen aikaisemman tutkimuksemme tiedot selvittääksemme, voisiko implisiittisen oppimisstrategian olemassaolo selittää ainakin osittain säästyneen muistin säilyttämisen.", "Tässä tutkimuksessa tutkittiin 35:n sikiöaikaisia alkoholiongelmia sairastavan lapsen (FASD) ja 34:n altistumattoman kontrollilapsen (CON) verbaalisia oppimis- ja muistikykyjä, jotka olivat iän, iän, sukupuolen, etnisen alkuperän, kätisyyden ja sosioekonomisen aseman suhteen sopivia. Ryhmiä verrattiin kahdella verbaalisen oppimisen mittarilla, joista toisessa käytettiin implisiittistä strategiaa (California Verbal Learning Test-Children's Version; CVLT-C) ja toisessa ei (Wide Range Assessment of Memory and Learning -testin verbaalisen oppimisen alatesti; VL-WRAML).", "FASD:tä sairastavat lapset oppivat kaiken kaikkiaan vähemmän tietoa kuin lapset CON-ryhmässä. Molemmat ryhmät oppivat suuremman prosenttiosuuden tiedoista ja saavuttivat oppimisen tasanteen aikaisemmin CVLT-C:ssä verrattuna VL-WRAML:ään. Ryhmät osoittivat myös vertailukelpoisia säilyttämisasteita viiveen jälkeen CVLT-C:ssä. Sitä vastoin VL-WRAML-testissä FASD-lapset säilyttivät tietoa huonommin kuin CON-ryhmän lapset. Mielenkiintoista on, että FASD-lapset eivät eronneet CON-ryhmän lapsista CVLT-C:n semanttisen klusteroinnin pisteytyksessä oppimiskokeiden 1-3 osalta, ja semanttisen klusteroinnin suurempi hyödyntäminen korreloi molemmissa ryhmissä parempaan oppimis- ja muistisuoritukseen. Tämä yleinen tuloskuvio ei liittynyt yleiseen älylliseen tasoon.

**Tulos**

Vaikuttaako implisiittinen strategia oppimiseen lapsilla, jotka ovat altistuneet raskaudenaikaiselle alkoholialtistukselle?

**Esimerkki 9.5745**

Kudospolypeptidispesifisen antigeenin (TPS, sytokeratiini 18:n fragmentit) seerumimerkkiainepitoisuudet ovat suurentuneet potilailla, joilla on alkoholimaksasairaus, erityisesti alkoholihepatiitissa. Alkoholihepatiitille tyypilliset Mallory-kappaleet ovat sytokeratiini 8:n ja 18:n aggregaatteja. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää seerumin TPS-pitoisuuksien mahdollista yhteyttä hepatosyyttien sytokeratiiniekspressioon alkoholimaksasairautta sairastavilla potilailla.", "Tutkimuksessa tutkittiin 24 alkoholimaksasairautta sairastavaa potilasta. Sytokeratiinit 8 ja 18 värjättiin immunohistokemiallisesti maksanäytteistä CAM 5.2 -monoklonaalisella vasta-aineella. CAM 5.2 -reaktiivisia sytokeratiinisulkeumia sisältävien hepatosyyttien määrää verrattiin seerumin TPS-pitoisuuksiin.

**Tulos**

Ovatko kudospolypeptidispesifisen antigeenin seerumipitoisuudet yhteydessä hepatosyyttien sytokeratiinin ilmentymiseen alkoholiperäisessä maksasairaudessa?

**Esimerkki 9.5746**

Aiemmat tutkimukset, joissa on keskitytty kuuden minuutin (6MWT) ja sukkulakävelymatkan (ISWT) testien aiheuttamiin sykkeen, systolisen verenpaineen ja hengenahdistuksen muutoksiin, ovat tuottaneet ristiriitaisia tietoja. Tässä tutkimuksessa pyritään vertailemaan sydän- ja verisuonitautien ja hengenahdistuksen vasteita 6MWT:n ja ISWT:n aikana kroonista obstruktiivista keuhkosairautta (COPD) sairastavilla potilailla. Kaksikymmentä potilasta, joilla oli kliinisesti stabiili COPD (ikä 56 +/- 9 vuotta; BMI 27,8 +/- 7,7 kg.m(-2); FEV1%pred 42 +/- 19 %; keskiarvo +/- Sx), suoritti kolme 6MWT:tä ja kaksi ISWT:tä käyttäen standardoituja protokollia. Kolmannessa 6MWT-testissä kävelty matka oli 458 +/- 105 ja toisessa ISWT-testissä 365 +/- 116 metriä. Kahdessa testissä kuljettujen matkojen välillä oli merkittävä korrelaatio (r = 0,87; p < 0,001). 6MWT:n ja ISWT:n korrelaatiokertoimet olivat samankaltaiset perusdyspneaindeksin (r = 0,86; p < 0,001 ja r = 0,76; p < 0,001), kliinisen oireasteikon (r = -0,72; p < 0,001 ja r = -0,55; p = 0.011), FEV1 L (r = 0,36; NS ja r = 0,30; NS), PImax (r = 0,59; p < 0,008 ja r = 0,60; p = 0,001) ja keuhkovaltimon keskipaine, Doppler-kaikukuvaus (r = -0,51; p < 0,029 ja r = -0,51; p = 0,032). Vaikka vaste ISWT:hen oli yleensä suurempi, emme havainneet tilastollisesti merkitseviä eroja näiden kahden testin välillä sykkeen (HR), systolisen verenpaineen (SBP) ja hengenahdistuksen (Borg) muutoksissa (deltaHR, 17,9 +/- 13,4 vs. 23,8 +/- 15,4; deltaSBP, 7,7 +/- 14,6 vs. 13,0 +/- 17,0 ja deltaBorg, 1,7 +/- 1,1 vs. 2,2 +/- 0,9; NS).

**Tulos**

Onko sydän- ja verisuonitautien ja hengenahdistuksen vaste kuuden minuutin ja sukkulakävelytesteihin COPD-potilailla?

**Esimerkki 9.5747**

Gadoliniumkloridin suotuisan vaikutuksen mekanismeja endotoksiinin aiheuttamaa maksavauriota vastaan tutkittiin.", "Maksan sinusoidiin vapautuvia superoksidi-anioneja tutkittiin maksan perfuusiomallissa sytokromi C -menetelmällä.", "Gadoliniumkloridihoito poisti ED2-positiiviset solut maksasta ja vähensi merkittävästi superoksidi-anionien vapautumista lipopolysakkaridi- tai tuumorinekroositekijä-alfa (TNF-alfa) -haasteen jälkeen. Lisäksi gadoliniumkloridihoito johti maksan sinusoidien endoteelisoluvaurioiden merkittävään vähenemiseen maksan perfuusion puriininukleosidifosforylaasi/glutamidi-pyruviinitransaminaasi-suhteen perusteella arvioituna. Vaikka gadoliniumkloridihoito ei vaikuttanut seerumin TNF-alfa-pitoisuuteen, se vähensi merkittävästi interleukiini (IL)-8:n pitoisuutta ja neutrofiilien migraatiota maksan sinusoideissa lipopolysakkaridihaasteen jälkeen.

**Tulos**

Vaimentaako kupffersolujen tyhjentäminen superoksidi-anionin vapautumista maksan sinusoidiin lipopolysakkaridihoidon jälkeen?

**Esimerkki 9.5748**

Kliiniset ja kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että sydänlihaksen glukoosin hyväksikäytön väheneminen on diabeettista kardiomyopatiaa aiheuttava tekijä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, voisiko liikuntaharjoittelu ehkäistä diabeettisen rotan sydämessä havaittua glukoosin hyväksikäytön heikkenemistä.", "Diabetes aiheutettiin Sprague-Dawley-rotille suonensisäisellä streptotsotosiini-injektiolla (60 mg/kg). Kymmenen viikon juoksumatolla juoksemisen jälkeen sydänlihaksen eksogeeninen glukoosin käyttö ja sydämen toiminta määritettiin eristetyissä työsydämissä, jotka perfusoitiin aerobisissa olosuhteissa ja joille sitten tehtiin 60 minuutin ajan matalan virtauksen iskeeminen, jota seurasi reperfuusio.", "Verrattuna aerobisesti perfusoituihin, istumatta oleviin kontrollisydämiin sydänlihaksen glukoosin hapettumisnopeus ja glykolyysin nopeus olivat alhaisemmat diabeettisissa sydämissä. Diabetekselle oli ominaista myös sydämen toiminnan voimakas heikkeneminen. Liikuntaharjoittelun jälkeen sydänlihaksen glukoosin hapettumis- ja glykolyysinopeudet palautuivat ja sydämen suorituskyky parani verrattuna diabeetikon istuvaan sydämeen. Matalan virtauksen iskemian aikana istuvien diabeetikkojen sydämissä havaittu glykolyysin väheneminen lieventyi liikuntaharjoittelun jälkeen. Iskemian jälkeen glukoosin hapettuminen ja glykolyysi palasivat kaikilla ryhmillä iskemiaa edeltävälle tasolle. Treenattujen diabeetikkojen sydämissä glukoosin hapettuminen oli kuitenkin nopeampaa kuin vastaavassa istumatyötä tekevässä ryhmässä. Tähän liittyi sydämen toiminnan tehostunut palautuminen iskemian jälkeen.

**Tulos**

Palauttaako liikuntaharjoittelu sydänlihaksen poikkeavan glukoosin käytön ja sydämen toiminnan diabeteksessa?

**Esimerkki 9.5749**

Peräaukon vaivat, jotka eivät johdu peräpukamista vaan peräaukon poimuista, halkeamista tai perianaalitromboosista, johtuvat luultavasti liian usein ja virheellisesti peräpukamista ja niitä hoidetaan itse. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, kuinka usein peräaukon vaivoista kärsivät potilaat tekevät tämän virheellisen oletuksen ja kuinka hyvin heidän itsehoitonsa onnistuu.", "458 peräkkäistä potilasta, jotka lähetettiin touko- ja marraskuun 2001 välisenä aikana epäselvien vatsa- ja/tai peräaukon oireiden vuoksi, tutkittiin standardoidulla kyselylomakkeella/haastattelulla, mukaan luettuna mahdolliset kokemukset kosteista kompresseista, peräpukamavoiteista tai lääkärin antaman peräpukamahoidon tuloksista. Tämän jälkeen heidät tutkittiin proktokoloskopialla. Havainnot kirjattiin kyselylomakkeeseen ja tiedot tallennettiin tietokoneelle.", "548 potilaasta 344 (63 %) uskoi, että heillä oli peräpukamia, 184 (34 %) ei uskonut niin, ja 20 (3 %) jätti kysymyksen vastaamatta. Peräpukamia todettiin olevan 18 %:lla ja 13 %:lla. Verenvuoto, kipu, kutina ja polttava tunne peräaukon ympärillä olivat yleisimmät oireet molemmissa ryhmissä. 151 niistä 184 potilaasta, jotka eivät uskoneet, että heillä oli peräpukamia (82 %), oli aiemmin saanut lääkärin hoitoa peräpukamien vuoksi. 28 %:lla tästä potilasryhmästä ja 36 %:lla niistä potilaista, joilla luultiin olevan peräpukamia, oli samanlaiset tulokset märkäpakkausten, voiteiden tai voiteiden kanssa, ja nämä kaksi ryhmää olivat samanlaisia myös sen suhteen, kuinka monella potilaalla todettiin peräaukon sairaus.

**Tulos**

Ovatko [ Peräpukamat liian usein oletettu ja hoidettu . Tutkimus 548 potilaasta, joilla on peräaukon epämukavuutta ]?

**Esimerkki 9.5750**

Parodontiitissa gramnegatiivisten bakteerien liikakasvu ja lipopolysakkaridin (LPS) pääsy verenkiertoon voivat aktivoida makrofageja, mikä johtaa vaahtosolujen muodostumiseen. Tutkimme, vaikuttaako parodontiitin hoito matalan tiheyden lipoproteiinin (LDL) proaterogeenisiin ominaisuuksiin ja siten makrofagien aktivoitumiseen.", "LDL eristettiin ja karakterisoitiin ennen ja jälkeen hoidon 30 systeemisesti terveeltä parodontiittipotilaalta. Sytokiinien tuotanto ja LDL-kolesteryyliesterin (LDL-CE) otto makrofageihin (RAW 264.7) määritettiin. Lähtötilanteen parodontiittimuuttujat korreloivat positiivisesti seerumin LPS- ja C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuksien sekä makrofagien sytokiinituotannon ja LDL-CE:n ottamisen kanssa. LPS-pitoisuus korreloi positiivisesti seerumin hapettuneen LDL:n pitoisuuden ja sytokiinituotannon kanssa. Suurempi sytokiinituotanto ja LDL-CE:n hyväksikäyttö indusoitiin LDL:llä, joka oli eristetty potilailta, joilla oli ennen hoitoa kohonnut sairastuneiden hampaiden määrä. Potilailla, joiden seerumin LPS-pitoisuus oli lähtötilanteessa yli mediaanin (0,87 ng/ml), oli korkeampi seerumin korkean tiheyden lipoproteiinien (HDL) kolesteroli (lähtötilanteessa verrattuna hoidon jälkeen, 1,30+/-0,19 verrattuna 1,48+/-0,28 mmol/l; P=0,002) ja HDL/LDL-suhde (0.31+/-0,01 vs. 0,34+/-0,10; P=0,048), mutta alhaisemmat seerumin LPS-pitoisuudet (1,70+/-0,49 vs. 0,98+/-0,50 ng/ml; P=0,004) ja beeta2-glykoproteiini I:n vasta-aineet (0,11+/-0,06 vs. 0,09+/-0,04 ELISA-yksikköä; P=0,022) hoidon jälkeen.

**Tulos**

Lisääkö vaikea parodontiitti makrofagien aktivoitumista seerumin lipopolysakkaridin lisääntymisen kautta?

**Esimerkki 9.5751**

Tutkimme ahdistuneisuus- ja masennusoireiden esiintyvyyttä potilailla, joille on asennettu implantoitava kardioverteri-defibrillaattori (ICD), ja heidän kumppaneillaan sekä persoonallisuustekijöiden ja sosiaalisen tuen merkitystä ahdistusta määrittävinä tekijöinä.", "Kaikista eloonjääneistä potilaista (n = 221), joille oli asennettu ICD lokakuun 1998 ja tammikuun 2003 välisenä aikana, 182 potilasta ja 144 kumppania täytti sairaalassa käytetyn ahdistuneisuus- ja masennusmittarin (Hospital Anxiety and Depression Scale), D-tyypin persoonallisuusmittarin (Type D Persoonallisuus Scale) ja havaitun sosiaalisen tuen mittarin. D-tyypin persoonallisuus määrittelee henkilöt, joilla on taipumus kokea lisääntynyttä negatiivista ahdistusta ja jotka eivät ilmaise näitä negatiivisia tunteita sosiaalisessa vuorovaikutuksessa. Potilaiden kliiniset muuttujat saatiin potilastiedoista.", "Ahdistuneisuusoireita oli 31 prosentilla potilaista ja 42 prosentilla kumppaneista (p =.048); ahdistuneisuusoireet olivat erityisen yleisiä miespuolisilla kumppaneilla. Masennusoireista kärsi 28 % vs. 29 % (p =.901). Potilailla D-tyypin persoonallisuus oli itsenäisesti yhteydessä ahdistuneisuuteen (OR: 7,03; 95 % CI: 2,32-21,32) ja masennusoireisiin (OR: 7,40; 95 % CI: 2,49-21,94), kun kaikki muut muuttujat mukautettiin. Sydänsairauden taustalla oleva patologia ei selittänyt eroja potilaiden ahdistuneisuudessa. Kumppaneilla D-tyypin persoonallisuus liittyi itsenäisesti lisääntyneisiin ahdistuneisuus- (OR: 8,77; 95 % CI: 3,19-24,14) ja masennusoireisiin (OR: 4,40; 95 % CI: 1,76-11,01).

**Tulos**

Liittyykö D-tyypin persoonallisuus lisääntyneeseen ahdistuneisuuteen ja masennusoireisiin potilailla, joilla on implantoitava kardioverterin defibrillaattori, ja heidän kumppaneillaan?

**Esimerkki 9.5752**

Masennus on yleinen ongelma obstruktiivista uniapneaa sairastavilla potilailla. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, liittyykö masennus itsenäisesti huonompaan itse raportoituun unen laatuun potilailla, joilla on obstruktiivinen uniapnea (OSA), sen jälkeen kun unen polysomnografiset mittaukset oli kontrolloitu.", "Otos käsitti 135 potilasta, jotka oli ohjattu yliopistollisen opetussairaalan monialaiseen unilääketieteen keskukseen OSA:n polysomnografista arviointia varten. Koehenkilöiden mediaani-ikä oli 45 vuotta (keski-ikä 46 vuotta). 55 prosenttia oli naisia, 69 prosenttia valkoihoisia, 31 prosenttia mustaihoisia, ja heidän keskimääräinen painoindeksinsä oli 37,9 +/- 11,2 kg/m2. Itseraportoitu unenlaatu viimeisten 2 viikon aikana arvioitiin unettomuuden vaikeusasteindeksillä. Unen laatua mitattiin polygrafisesti muun muassa hengityshäiriöindeksillä, unen alkamisviiveellä, ilman näkyvää syytä tapahtuvilla heräämisillä, unen tehokkuudella ja heräämiseen liittyvillä jaksoittaisilla jalkojen liikkeillä. Masennusoireita arvioitiin Beckin masennusmittarilla.", "Mikään unen laadun polygrafisista mittauksista ei ollut yhteydessä itse raportoituun unen laatuun tai masennukseen. Hapen desaturaatio korreloi itse raportoituun unen laatuun (r = 0,21, p =,02). Masennus korreloi itse raportoidun unen laadun kanssa (r = 0,55, p <.0001). Moninkertaisessa regressioanalyysissä masennus pysyi merkittävänä itse raportoidun unenlaadun ennustajana sen jälkeen, kun kaikki unenlaadun polysomnografiset mittaukset oli kontrolloitu (F = 9.65, osittainen r2 = 0.28 p =.0001).

**Tulos**

Ennustaako masennus itse raportoitua unen laatua potilailla, joilla on obstruktiivinen uniapnea?

**Esimerkki 9.5753**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin vihan, vihamielisyyden ja masennusoireiden vakavuuden yhteyttä C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP) yksinään ja yhdessä terveillä miehillä ja naisilla.", "CRP-tasojen arviointiin käytettiin erittäin herkkää entsyymiin sidottua immunosorbenttimääritystä (ELISA) 127 terveen, tupakoimattoman miehen ja naisen monikansallisessa näytteessä. Paastoverinäytteet kerättiin samana päivänä, kun arvioitiin vihaa ja vihamielisyyttä Buss-Perry Aggression Questionnaire (BPAQ) -lomakkeella ja masennusoireita Beck Depression Inventory (BDI) -lomakkeella. Psykologisen riskitekijän (PRF) pisteet, jotka edustavat BDI:n ja BPAQ:n vihan ja -vihamielisyyden yhdistettyä yhteenvetomittaria, luotiin pääkomponenttianalyysin avulla. Log-muunnettuja CRP-arvoja tarkasteltiin käyttäen uni- ja monimuuttuja-analyysejä, joissa säädettiin kontrollimuuttujia, joita olivat ikä, sukupuoli, painoindeksi (BMI), alkoholin käyttö, liikunnan harrastaminen, kokonais- ja suuritiheyksisen lipoproteiinikolesterolin suhde ja ennenaikaista sepelvaltimotautia (CHD) koskeva sukuhistoria.", "Log-normalisoidut CRP-arvot korreloivat BDI:n (r = 0,21, p = 0,02) ja BPAQ-vihanenarvon (r = 0,20, p = 0,02) kanssa mutta eivät BPAQ-vihamielisyyden kanssa.". Kun kontrollimuuttujat oli korjattu, BDI (beta = 0,05, p =.011), BPAQ-viha (beta = 0,05, p =.007) ja PRF-kooste (beta = 0,27, p =.005), mutta ei BPAQ-vihamielisyys (beta = 0,03, p =.11), liittyivät merkitsevästi log-normalisoituun CRP:hen.

**Tulos**

Onko c-reaktiivinen proteiini yhteydessä sydän- ja verisuonitautien psykologisiin riskitekijöihin näennäisesti terveillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.5754**

Wilmsin kasvaimen (WT) nykyaikainen multimodaalinen hoitomenetelmä, jossa leikkaus yhdistetään säde- ja solunsalpaajahoitoon, johtaa korkeisiin paranemisprosentteihin jopa korkeassa vaiheessa olevassa taudissa. Sädehoidon ja kemoterapian yhdistelmään liittyy kuitenkin vakavia varhais- ja myöhäiskomplikaatioita, kuten neutropeenista sepsistä, kasvun hidastumista ja sekundaarisia pahanlaatuisia kasvaimia. Siksi tarvitaan uusia hoitostrategioita, jotka vähentäisivät hoitorasitusta. Tutkimme erbB2-kasvutekijäreseptorin ilmentymistä WT-soluissa sekä sen roolia kasvaimen hoitokohteena Wilmsin kasvaimen in vivo-ksenotransplantaattimallissa.", "Parafiiniin upotetut patologiset näytteet 14:stä eri WT-tapauksesta sekä niistä saaduista ksenotransplantaateista immunovärjättiin anti-erbB2-monoklonaalisella vasta-aineella. Immunovärjäytyminen luokiteltiin verrattuna tunnettuun positiiviseen kontrolliin (rintasyöpä), ja se pisteytettiin värjäytymisen voimakkuudella (0-3) kerrottuna antigeenia ilmentävien solujen prosenttiosuudella. erbB2:n ilmentyminen ihmisen WT-ksenotransplantaatissa varmistettiin myös fluoresenssiaktivoidulla solusortoanalyysillä. Lisäksi nude-hiirille, joilla oli vakiintuneita ihonalaisia ihmisen WT-ksenotransplantaatteja, annettiin joko 3 vatsansisäistä injektiota N29-anti-erbB2-monoklonaalista vasta-ainetta tai epäolennaista vasta-ainetta.", "Kaikki aidot ihmisen patologiset näytteet, lukuun ottamatta yhtä anaplastista WT:tä sekä WT-ksenotransplantaatteja (eri vaiheissa), ekspressoivat erbB2:ta. Ekspressiota havaittiin myös WT:n etäpesäkkeissä ja kasvaimissa, jotka kasvoivat kemoterapian yli. Anti-erbB2-monoklonaalisen vasta-aineen systeeminen antaminen esti ja jopa esti WT-ksenograftin kasvun in vivo.

**Tulos**

Onko erbB2 kasvaimeen liittyvä antigeeni ja sopiva terapeuttinen kohde Wilmsin kasvaimessa?

**Esimerkki 9.5755**

Tutkia interleukiini 1A -geenin (IL-1A) -889 C/T-polymorfismin ja interleukiini 1B -geenin (IL-1B) -511 C/T-polymorfismin hallussapidon vaikutusta aivojen neuroinflammation laajuuteen Alzheimerin taudissa (AD), mikä ilmenee mikrogliasolujen aktiivisuuden asteena, joka liittyy kuhunkin IL-1A- ja IL-1B-genotyyppiin.", "Mikrogliasolujen aktiivisuus otsalohkossa määritettiin 68 potilaalla, joilla oli nekrospektiivisesti vahvistettu AD, kuva-analyysillä ferritiini-immunovärjäytyneen materiaalin valtaamana kudoksen pinta-alan prosenttiosuutena (mikrogliasolujen kuormitus). IL-1A:n, IL-1B:n ja apolipoproteiini E:n (APOE) genotyypit määritettiin polymeraasiketjureaktiolla otsalohkosta tai pikkuaivoista uutetusta DNA:sta.", "Mikrogliasolujen kuormitus oli 31 prosenttia suurempi potilailla, joilla oli IL-1A T-alleeli, 62 prosenttia suurempi IL-1A TT-genotyypillä, mutta 108 prosenttia suurempi IL-1A TT-genotyypillä yhdessä APOE epsilon4-alleelin kanssa. IL-1B:n tai pelkän APOE:n polymorfismilla ei ollut vaikutusta mikrogliasolujen kuormitukseen.

**Tulos**

Lisääkö interleukiini 1A -geenin polymorfinen vaihtelu aivojen mikrogliasolujen aktiivisuutta Alzheimerin taudissa?

**Esimerkki 9.5756**

CYR61 on solunulkoiseen matriisiin liittyvä proteiini, joka edistää endoteelisolujen ja fibroblastien adheesiota, migraatiota ja proliferaatiota. Eturauhasen laajentuminen, joka usein aiheuttaa virtsaputken puristusta, havaitaan usein histologisesti strooman ja epiteelin hyperplasiana laajentuneessa rauhasessa. Määrittääksemme, onko CYR61:llä merkitystä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun (BPH) etenemisessä, tutkimme CYR61:n induktiota ja myös sen toimintaa sekä eturauhasen strooma- että epiteelisoluissa.", "CYR61:n toimintaa solujen adheesion ja proliferaation suhteen tutkittiin rekombinantti-CYR61-proteiinin avulla. Kvantitatiivista käänteistä transkriptiopolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR) käytettiin CYR61-geenin indusoijien seulontaan eturauhassoluissa. Lopuksi tutkittiin myös CYR61:n tuotantoa vähentävän anti-sense-oligonukleotidin vaikutuksia eturauhassolujen morfologiaan ja kasvuun.", "Rekombinantti CYR61-proteiini edistää eturauhassolujen adheesiota ja proliferaatiota". CYR61:n, kasvutekijän indusoiman välittömän varhaisen geenin, mRNA indusoitui selvästi naudan sikiöseerumin (FBS) vaikutuksesta 1 tunnin kuluessa ja voimakkaasti transformoivan kasvutekijä-beeta1:n (TGF-beeta) vaikutuksesta vähintään 19 tunnin ajan stimulaation jälkeen. CYR61:n tuotannon tukahduttaminen anti-sense-oligonukleotidilla aiheuttaa eturauhassolujen selviä morfologisia muutoksia. Lisäksi olemme osoittaneet, että CYR61 on ainakin osittain välttämätön FBS:n indusoimalle eturauhassolujen proliferaatiolle, koska CYR61:n tuotannon tukahduttaminen anti-sense-oligonukleotidilla ennen FBS-stimulaatiota aiheutti solujen kasvun dramaattisen estymisen.

**Tulos**

Onko CYR61:n ( CCN1 ) induktio ja toiminta eturauhasen strooma- ja epiteelisoluissa : CYR61:tä tarvitaan eturauhassolujen proliferaatioon?

**Esimerkki 9.5757**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen rutiininomaisesta verisuonensisäisen ultraäänen (IVUS) ohjauksesta lisähyötyä.", "Vertailimme 796 potilaan, joille tehtiin IVUS-tutkimus (IVUS-ryhmä) indeksi-stenttitoimenpiteen aikana, tuloksia 8274 potilaaseen, joille ei tehty IVUS-tutkimusta (angiografiaryhmä). Ensisijainen päätetapahtuma oli yhdistetty päätetapahtuma, joka oli kuolema, sydäninfarkti tai iskemian aiheuttama kohdeastian revaskularisaatio 9 kuukauden kuluessa indeksistenttimenettelystä. Tilastollisesti merkitseviä eroja oli useissa toimenpiteen ominaisuuksissa. Tärkeintä oli, että IVUS-tutkimuksen läpikäyneillä potilailla oli suurempi toimenpiteen jälkeinen lumenin minimihalkaisija ja pienempi toimenpiteen jälkeinen prosentuaalinen halkaisijan ahtauma. IVUS-ryhmän ja angiografiaryhmän välillä ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa ensisijaisen päätetapahtuman (RR 1,10, 95 % CI 0,91, 1,32) tai minkään yksittäisen kliinisen päätetapahtuman suhteen. Useiden kliinisten ja menettelyyn liittyvien ominaisuuksien mukauttaminen ei muuttanut merkittävästi näitä tuloksia.

**Tulos**

Liittyykö sepelvaltimoiden stenttauksen rutiininomainen verisuonensisäinen ultraääniohjaus parempiin kliinisiin tuloksiin?

**Esimerkki 9.5758**

Anosognosia on yleinen Alzheimerin taudin ilmenemismuoto. Tietoisuuden heikkenemisen ja otsa-alueiden kognitiivisten puutteiden välillä on yhteys. Anosognosia korreloi myös oikean aivopuoliskon, erityisesti otsalohkon alueiden, heikentyneen aineenvaihdunnan kanssa.", "Tutkia anosognosian patologisia korrelaatioita Alzheimerin taudissa.", "41 koehenkilöä, joita seurattiin pitkittäissuunnassa Pittsburghin yliopiston muistihäiriöiden klinikalla ja joilla oli ruumiinavauksessa todettu Alzheimerin tauti, jaettiin kahteen ryhmään aikaisemman kliinisen arvioinnin perusteella: +tietoiset (n = 23) ja -tietoiset (n = 18). Lisäksi tehtiin osajoukkoanalyysi, jossa koehenkilöt sovitettiin yhteen dementian vaikeusasteen perusteella käyttämällä mini-mental state -tutkimuksen pistemääriä (13 +Aware; 13 -Aware). Kuolemansyyntutkimuksen aivokudoksesta saadut histopatologiset tiedot koostuivat seniilin plakin (SP) ja neurofibrillaaristen solukkojen (NFT) lukumääristä (alueellinen tiheys) neljältä eri aivoalueelta oikeassa ja vasemmassa aivopuoliskossa: ylempi ja keskimmäinen otsalohkon gyri (SMF), ylempi ohimolohkon isokortex (ST), hippokampuksen prosubiculum (PRO) ja entorinaalinen aivokuori (EC).", "SP-tiheys oli suurempi oikealla PRO-alueella -tietoisilla koehenkilöillä (F = 6.54, p = 0.015) kuin +tietoisilla koehenkilöillä. Merkittäviä eroja SP- tai NFT-tiheyden välillä ei havaittu muilla alueilla. Dementian vaikeusasteen mukaan sovitetussa osajoukkoanalyysissä SP-tiheys oli jälleen suurempi oikealla PRO-alueella -Aware-henkilöillä kuin muilla alueilla (F = 12.72, p = 0.002).

**Tulos**

Korreloiko oikean prosubiculumin amyloidiplakkitiheys anosognosian kanssa Alzheimerin taudissa?

**Esimerkki 9.5759**

Vaikka kuulon heikkeneminen spinaalipuudutuksen jälkeen on harvinaista, sitä on kuvattu. Vestibulokokleaarista toimintahäiriötä selkäydinpuudutuksen jälkeen, jossa käytettiin 22- ja 25-gauge Quincke-neuloja, tutkittiin sen määrittämiseksi, vaikuttaako neulan koko kuuloon.", "Potilaat, joilla oli American Society of Anesthesiologists -järjestön fyysinen status I ja II, iältään 20-40-vuotiaita, joille tehtiin alaraajaleikkaus selkäydinpuudutuksessa, satunnaistettiin kahteen ryhmään. Laskimonsisäisen nesteytyksen jälkeen annettiin 3 ml 0,5-prosenttista bupivakaiinia spinaalipuudutusta varten, joka suoritettiin ryhmän I (n=30) potilaille 22-ulotteisella Quincke-neulalla ja ryhmän II (n=30) potilaille 25-ulotteisella Quincke-neulalla. Ennen leikkausta ja 2 päivää leikkauksen jälkeen tehtiin puhdasääniaudiometria ja tympanometria. Ennen ja jälkeen leikkauksen kuulotiedot saatiin oikeasta ja vasemmasta korvasta jokaisen taajuuden osalta. Päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu sekä III, IV, V, VI, VII ja VIII aivohermon toiminta arvioitiin postoperatiivisena päivänä 2.", "Demografiset tiedot eivät eronneet ryhmien välillä. Kummassakaan ryhmässä ei havaittu hypoakoosia millään taajuudella koko testausjakson aikana. Kahdella ryhmän I potilaalla esiintyi postduraalipunktion jälkeistä päänsärkyä postoperatiivisena päivänä 3, eikä kummallakaan ollut kuulon heikkenemistä. Yhdelläkään potilaalla ei ollut aivohermon toimintahäiriöitä.

**Tulos**

Esiintyykö kuulon heikkenemistä spinaalipuudutuksessa olevilla nuorilla potilailla?

**Esimerkki 9.5760**

Tarkoituksena oli tutkia glykeemisen kontrollin lyhyen aikavälin parannusten vaikutusta rannevaltimon endoteelin toimintaan sydän- ja verisuoniterveyden merkkiaineena.", "Tyypin 2 diabetesta sairastaville henkilöille, jotka olivat huonosti kontrolloituja suun kautta annettavalla hoidolla, annettiin satunnaisesti joko repaglinidimonoterapiaa tai repaglinidin ja metformiinin yhdistelmähoitoa. Rintavaltimon virtausvälitteinen vasodilataatio arvioitiin ultraäänitutkimuksella satunnaistamisen yhteydessä ja 16 viikon hoidon jälkeen. Ensisijainen tulos oli muutos rannevaltimon endoteelin toiminnassa lähtötilanteesta. Satunnaistettujen ryhmien vertailu oli toissijainen tavoite.", "86 osallistujaa satunnaistettiin, ja 83:aa seurattiin tutkimuksen loppuun asti. Okluusion jälkeinen rannevaltimon vasodilataatio oli 3,74 % lähtötilanteessa ja 3,82 % 16 viikon hoidon jälkeen (P = 0,77). Hoidon vaikutus oli 0,08 % (95 % CI: -0,48 %, 0,64 %). Hoitoryhmien välillä ei havaittu eroa (P = 0,69). Kokonaisuudessaan A1C-arvo laski 8,3 prosentista 7,0 prosenttiin, ja lasku oli suurempi yhdistelmähoitoryhmässä (8,4 prosentista 6,7 prosenttiin) kuin monoterapia-ryhmässä (8,3 prosentista 7,3 prosenttiin, ryhmien välisen eron p = 0,01). Tilastollisesti merkitseviä vähennyksiä havaittiin paastoglukoosin ja plasminogeenin aktivaattori-inhibiittori-1:n osalta. Tilastollisesti merkitseviä lisäyksiä havaittiin paastoinsuliinin, virtsahapon, painon ja BMI:n osalta.

**Tulos**

Onko myöhään alkaneen diabetes mellituksen ( CONTROL DM ) yhdistelmähoito suun kautta ja ravitsemushoito tulosta?

**Esimerkki 9.5761**

Tutkia follikkelin verenkierron ja follikkelinesteen verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) ja typpioksidin (NO) pitoisuuksien välistä suhdetta ja määrittää, kumpi tekijä voisi olla parempi IVF-ET:n lopputuloksen ennustaja.", "Prospektiivinen tutkimus.', 'Akateeminen tutkimuslaboratorio.', 'Neljäkymmentäseitsemän IVF-sykliä (putkitekijä, 25 sykliä; miestekijä, 22 sykliä) Pusanin kansallisen yliopistollisen sairaalan lapsettomuuspoliklinikalla helmikuusta 2002 kesäkuuhun 2002.', 'Follikkelin verenkierto arvioitiin hCG:n antopäivänä. Kukin follikulaarinen nestenäyte otettiin munasolunäytteenoton yhteydessä, ja follikulaarisen nesteen VEGF- ja NO-pitoisuudet arvioitiin.", "Follikulaarinen verenkierto ja follikulaarisen nesteen VEGF- ja NO-pitoisuudet potilaiden iän, lapsettomuuden syyn ja raskaustiheyden mukaan.", "47:stä syklistä 18 (38,3 %) sykliä johti raskauteen. Follikulaarinen verenkierto oli merkitsevästi korkeampi raskaana olevien ryhmässä kuin ei-raskaana olevien ryhmässä, mutta iän ja lapsettomuuden syyn suhteen ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Follikulaarisen nesteen VEGF- ja NO-pitoisuuksissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja iän, hedelmättömyyden syyn tai raskauden tuloksen välillä. Follikkelin koon kasvaessa follikkelin verenkierto ja follikkelinesteen VEGF-pitoisuudet kasvoivat merkittävästi, mutta follikkelinesteen NO-pitoisuudet laskivat. Follikkelinesteen VEGF- ja NO-pitoisuuksien välillä ei ollut korrelaatiota lineaarisen regressioanalyysin avulla.

**Tulos**

Onko follikulaarinen verenkierto parempi in vitro -hedelmöityksen ja alkionsiirron lopputuloksen ennustaja kuin follikulaarisen nesteen verisuonten endoteelin kasvutekijä- ja typpioksidipitoisuudet?

**Esimerkki 9.5762**

NF-kB:n ligandin reseptoriaktivaattorilla (RANKL) on kriittinen rooli osteoklastien aktivoinnissa. Hiljattain on osoitettu, että ihmisen multippeli myelooma (MM) -solut eivät ilmentä RANKL:ää, mutta ne säätelevät RANKL:ää luuytimen stroomasoluissa (BMSC). Tutkiaksemme tarkemmin RANKL:n roolia MM:n patofysiologiassa arvioimme sen reseptorin RANK:n ilmentymistä MM-soluissa ja BM-ympäristössä sekä RANKL:n mahdollista roolia myeloomasolujen ja mikroympäristön vuorovaikutuksessa.", "RANK:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymistä arvioitiin käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla ja Western blot -analyysillä ihmisen myeloomasolulinjoissa (HMCL), tuoreissa puhdistetuissa MM-soluissa, BMSC:ssä ja endoteelisoluissa. Lisäksi arvioitiin RANKL:n vaikutusta ja roolia sytokiinien eritykseen BMSC:ssä, endoteelisoluissa ja myeloomasolujen kanssa yhteisviljelyolosuhteissa.", "Havaitsimme, että RANK ilmentyy BMSC:ssä ja endoteelisoluissa mutta ei myeloomasoluissa. Johdonmukaisesti RANKL:lla ei ollut suoraa vaikutusta myeloomasolujen eloonjäämiseen, mutta RANKL-hoito aiheutti merkittävää interleukiini (IL)-6:n ja IL-11:n erityksen lisääntymistä sekä BMSC- että endoteelisoluissa. Lisäksi havaitsimme yhteiskulttuurijärjestelmässä, että myeloomasolut säätelivät sekä BMSC:n että endoteelisolujen IL-6- ja IL-11-eritystä solujen välisen kontaktin kautta. RANK/RANKL-vuorovaikutusta estävän RANK-Fc:n läsnäolo esti merkittävästi HMCL:n aiheuttamaa IL-6:n ja IL-11:n eritystä.

**Tulos**

Onko RANK/RANK-ligandijärjestelmä osallisena ihmisen myeloomasolujen interleukiini-6:n ja interleukiini-11:n säätelyssä luuytimen mikroympäristössä?

**Esimerkki 9.5763**

Arvioida gramvärjäystä, jossa on karboli-fuchsiinin vastavärjäys, kampylobakteerilajien nopeaksi havaitsemiseksi ulostenäytteistä.", "Yhteensä 842 peräkkäistä ripuliperäistä ulostenäytettä tutkittiin prospektiivisesti kampylobakteerilajien varalta gramvärjäyksellä ja viljelyllä.", "Kampylobakteerilajeja eristettiin 84:stä ulostenäytteestä (kaikki kampylobakteeri jejuni). Viljelyyn verrattuna gramvärjäysmikroskopian herkkyys kampylobakteerilajien havaitsemisessa oli 89 %, spesifisyys 99,7 %, positiivinen ennustearvo 97 % ja negatiivinen ennustearvo 99 %.

**Tulos**

Tunnistetaanko kampylobakteerilajit ulostenäytteistä suoralla gramvärjäysmikroskopialla?

**Esimerkki 9.5764**

Arvioida ICE-yhdistelmän (ifosfamidi 1,5 g m(-2), karboplatiini 100 mg m(-2) ja etoposidi 150 mg m(-2), päivät 1-4, q 28 päivää, G-CSF 5 mikrog kg(-1) päivästä 6 alkaen) tehoa ja turvallisuutta yksinään ja yhdessä alueellisen hypertermian (RHT) kanssa pehmytkudossarkoomassa (STS), joka on refraktorinen aiemmalle tavanomaiselle doksorubisiini-ifosfamidiin pohjautuvalle solunsalpaajahoidolle.', 'ICE-hoidolla hoidettiin 20 potilasta, joilla oli pitkälle edennyttä STS-tautia eri histologisista alatyypeistä, ja 13 potilasta sai lisäksi RHT-hoitoa. ICE-hoitoa annettiin keskimäärin neljä hoitojaksoa, joihin liittyi RHT päivinä 1 ja 3 (60 minuuttia, T(max) 42 astetta C).", "Objektiivinen vaste oli 20 %, ja osittaisia vasteita oli neljä (kaikki hoidettiin hypertermialla). Lisäksi kahdella potilaalla oli sekamuotoinen vaste ja viidellä potilaalla vakaa tauti. Seuranta-aika oli keskimäärin 15 kuukautta, ja mediaaniaika taudin etenemiseen oli 6 kuukautta. Etenemisvapaan osuuden arviot olivat 60 % 3 kuukauden ja 45 % 6 kuukauden kohdalla. Kaikkien potilaiden kokonaiselossaoloajan mediaani oli 14,6 kuukautta.

**Tulos**

Onko ifosfamidi, karboplatiini ja etoposidi (ICE) toisen linjan hoitona yksinään ja yhdistettynä alueelliseen hypertermiaan aktiivinen aikuisten pitkälle edenneessä pehmytkudossarkoomassa, jota on esikäsitelty kemoterapialla?

**Esimerkki 9.5765**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, edistävätkö embolian riskitekijät trombin muodostumista potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä (NVAF).', 'Verihiutaleiden aktiivisuutta (eli verihiutaletekijä-4 ja beetatromboglobuliini [TG]), tromboottista tilaa (eli protombiinifragmentit 1 ja 2) ja fibrinolyyttistä tilaa (eli d-dimeeri) kuvaavat hemostaattiset merkkiaineet määritettiin 246:lta NVAF-potilaalta (keski-ikä 66,1 vuotta) ja 111:ltä kontrollihenkilöltä, joilla ei ollut NVAF:ää (68,3 vuotta).', 'Beeta-TG-taso oli korkeampi NVAF-potilailla kuin kontrollihenkilöillä. D-dimeeritasot olivat korkeammat NVAF-potilailla, joilla oli riskitekijöitä (keskimääräinen [+/- SE] d-dimeeritaso, 158,6 +/- 9,2 ng/ml) kuin niillä, joilla ei ollut riskitekijöitä (keskimääräinen d-dimeeritaso, 92,1 +/- 6.7 ng/ml; p < 0,01) ja kontrollihenkilöillä (keskimääräinen d-dimeeritaso: kontrollihenkilöt, joilla oli riskitekijöitä, 79,1 +/- 10,3 ng/ml; kontrollihenkilöt, joilla ei ollut riskitekijöitä, 31,0 +/- 7,4 ng/ml; p < 0,01). NVAF (odds ratio [OR], 3,94; 95 %:n luottamusväli [CI], 1,87-8,30; p = 0,0003) ja ikä >/= 75 vuotta (OR, 5,68; 95 %:n luottamusväli [CI], 2,87-11,23; p < 0.0001) osoittautuivat kohonneiden d-dimeeriarvojen ennustetekijöiksi, ja vain NVAF (OR, 10,30; 95 % CI, 5,67-18,72; p < 0,0001) osoittautui kohonneiden beta-TG-arvojen ennustetekijäksi.

**Tulos**

Onko protromboottinen aktiivisuus lisääntynyt potilailla, joilla on ei-valvulaarinen eteisvärinä ja embolian riskitekijät?

**Esimerkki 9.5766**

Kirjoittajat tunnistivat hiljattain molekyylisignaaleja ja -reittejä, jotka liittyvät ei-pienisoluisen keuhkosyövän histologiaan ja keuhkojen kehitykseen. He olettivat, että histologian geneettiset luokittelijat antaisivat tietoa keuhkokasvainten synnystä ja olisivat yhteydessä kliiniseen lopputulokseen, kun niitä arvioitaisiin laajemmassa näytteiden joukossa.', 'Potilaiden eloonjäämisen ja 11 edustavan histologisen luokittelijan (epidermisen kasvutekijän reseptori [EGFR], CDK4, syndekaani-1, singed-like, TTF-1, keratiini 5, HDAC2, telakoitumisproteiini 1, integriini alfa3, P63 ja sykliini D1) immunovärjäytymisen välisiä yhteyksiä tutkittiin käyttämällä kudosmikrosirua, joka oli rakennettu ei-pienisoluisesta keuhkosyövästä otetuista näytteistä.', 'Tutkittiin 63 kasvainta, joista 43 oli adenokarsinoomia, 11 suurisoluista karsinoomaa ja 9 okasolusyöpää. Kuusikymmentäkolme prosenttia kasvaimista oli kliinisen vaiheen I vaurioita ja 37 prosenttia vaiheen II-III vaurioita. Monimuuttuja-analyysissä, jossa kontrolloitiin ikä, sukupuoli ja rotu, todettiin syndekaani-1:n ilmentymisen olevan yhteydessä merkittävään kuolemanriskin pienenemiseen (riskisuhde 0,31 [95 %:n luottamusväli 0,18-0,87]; P < 0,05). Monimuuttuja-analyysi osoitti myös, että EGFR-ekspressio oli yhteydessä merkittävästi pienentyneeseen kuolemanriskiin.

**Tulos**

Ovatko syndekaani-1:n ilmentyminen ja epidermisen kasvutekijän reseptorin ilmentyminen yhteydessä eloonjäämiseen potilailla, joilla on ei-pienisoluinen keuhkosyöpä?

**Esimerkki 9.5767**

Regeneraatio- ja toleranssitekijän (RTF) on äskettäin ehdotettu osallistuvan sikiön ja sikiön rajapinnassa sikiön ablatoivan immuniteetin hallintaan indusoimalla T helper 2 (Th2) -dominoidun vasteen. Proteiini koostuu kalvoassosioituneesta domeenista ja solunulkoisesta osasta, joka pilkkoutuu proteoliittisesti liukoiseksi peptidiksi. Ihmisillä sen on osoitettu ilmentyvän tunkeutuvissa sytotrofoblasteissa ja dekiduaalisissa imusoluissa, lisääntyvän perifeerisen veren B-lymfosyyteissä normaalin raskauden aikana ja kiertävissä luonnollisissa tappajasoluissa epäonnistuneen raskauden aikana. RTF:n ilmentymistä muissa solutyypeissä ja erityisesti ihmisen kohdun ei-hematopoieettisissa äidin soluissa ei ole kuitenkaan luonnehdittu yksityiskohtaisesti. Näin ollen olemme tutkineet erityisesti sytokiinin ilmentymistä ja modulaatiota ihmisen kohdun limakalvolla, joka on saatu syklin eri vaiheissa ja raskauden alkuvaiheessa.", "RTF:n 20 kDa:n ekstrasellulaarinen domeeni on paikallistettu immunohistokemiallisella menetelmällä ja Western blot -analyysillä. RTF:n lähetti- RNA:n (mRNA) tasot perusolosuhteissa ja stimuloidussa tilassa on arvioitu semikvantitatiivisella käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla.", "RTF:n ekstrasellulaarinen domeeni voitiin havaita sekä rauhasen epiteelissä että stroomassa, ja se oli diffuusisti jakautuneena sekä syklin aikana olevassa kohdun limakalvossa että ensimmäisen raskauskolmanneksen dekiduaalissa. Sekä kiertävä että raskaana oleva kohdun limakalvo ekspressoi RTF-geeniä, mutta mRNA-tasot olivat huomattavasti korkeammat sekretorisen vaiheen endometriumin stroomasoluissa verrattuna proliferatiivisen vaiheen näytteisiin. Tulehdussytokiinit, interleukiini-1beta ja tuumorinekroositekijä alfa pystyivät suoraan lisäämään endometriumin RTF:n mRNA-ekspressiota.

**Tulos**

Ilmentyykö istukan immunomodulatorinen sytokiini regenerointi- ja toleranssitekijä myös ihmisen syklisessä ja varhaisraskauden endometriumissa?

**Esimerkki 9.5768**

Suuren natriumin saannin on katsottu edistävän kroonisen munuaisten vajaatoiminnan etenemistä. Tutkimme suuren natriumin kulutuksen vaikutusta rottien kokeellisen munuaisten vajaatoiminnan etenemiseen, kun natriumin aiheuttamaa hypertensiota kontrolloitiin farmakologisesti.", "64 Sprague-Dawley-rotalle tehtiin 5/6 nefrektomia. Tämän jälkeen ne jaettiin kolmeen ryhmään, joille annettiin joko matala, normaali tai korkea natriumruokavalio. Ainoastaan runsaasti natriumia käyttävässä ryhmässä kehittyi verenpainetauti. Tämä ryhmä jaettiin edelleen kahteen alaryhmään, joissa hypertensiota ei hoidettu tai se titrattiin normotensioon pelkällä hydralatsiinilla tai propranololilla.", "Jaksolliset GFR-arvot eivät eronneet normotensiivisten ryhmien välillä. Kaikkien kolmen normotensiivisen ryhmän (mukaan lukien farmakologisesti hoidettu, runsaasti natriumia kuluttava alaryhmä) eloonjäämislukemat olivat myös samankaltaisia, ja ne ulottuivat yli 10 viikkoon. Sen sijaan farmakologisesti hoitamattomissa eläimissä esiintyi vakava hypertensio ja 100 prosentin kuolleisuus 3 viikon kuluessa. Kaikissa koeryhmissä natriumin erittyminen virtsaan 24 tunnin aikana oli samansuuntaista natriumin saannin kanssa. Proteinuria lisääntyi samalla tavalla ja merkittävästi kaikilla eläimillä, jotka saivat runsaasti natriumia. Merkittävä korrelaatio 24 tunnin natriumin ja proteinurian välillä oli ilmeinen koko koejakson ajan.

**Tulos**

Määrittääkö verenpainetauti mutta ei natriumin saanti munuaisten vajaatoiminnan etenemisen kokeellisesti ureemisilla rotilla?

**Esimerkki 9.5769**

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarkisti lokakuussa 1998 ja heinäkuussa 1999 keisarinleikkauksen jälkeistä emättimen kautta tapahtuvaa synnytystä (VBAC) koskevaa käytäntötiedotettaan siten, että aiemmat keisarinleikkaukset läpikäyneiltä potilailta edellytetään kirurgin, anestesiologin ja leikkaushenkilökunnan läsnäoloa synnytyksen koko keston ajan. Tässä tutkimuksessa mitataan VBAC-määrien muutosta vuodesta 1998 vuoteen 2001 ja tarkastellaan mahdollisia syitä tähän muutokseen.", "Tutkimme Mainen osavaltion syntymätodistus- ja sairaalatietoja vuosilta 1998-2001. Sairaalakohtaiset luvut primaarisista keisarileikkauksista, kaikista keisarileikkauksista, uusintakeisarileikkauksista ja edellisen keisarileikkauksen jälkeisistä emätintoimituksista saatiin. Lisäksi teimme kyselytutkimuksen Mainen nykyisille synnytyssairaanhoitajille syistä, jotka johtivat VBAC-lukujen muutokseen heidän sairaaloissaan.", "VBAC-luvut laskivat yli 50 prosenttia 30,1 prosentista 13,1 prosenttiin. Keisarinleikkausten kokonaismäärä nousi 19,4 prosentista 24,0 prosenttiin. Yleisimmin raportoitu syy VBAC:n vähenemiseen vaihteli sen mukaan, täyttikö lääkärin sairaala ACOG:n ohjeet.

**Tulos**

Laskevatko keisarinleikkauksen jälkeiset emättimen kautta tapahtuvat synnytykset nopeasti Mainen osavaltiossa?

**Esimerkki 9.5770**

Työstressi on yhteydessä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautien riskiin. Riskin lisääntymisen taustalla on ehdotettu olevan liioiteltu kardiovaskulaarinen reaktiivisuus työhön liittyviin stressitekijöihin tai epätäydellinen palautuminen työn jälkeen. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin työstressin vaikutuksia sydämen sympaattisen aktiivisuuden mittarina toimivan esiejektiojakson (PEP) 24 tunnin profiileihin, jotka saatiin impedanssikardiogrammin ambulatorisesta mittauksesta.", "Yhteensä 67 miespuoliselle toimihenkilölle (ikä 47,1 +/- 5,2) tehtiin ambulatorinen seuranta kahtena arkipäivänä ja yhtenä muuna kuin arkipäivänä. Työstressi määriteltiin Siegristin mallin mukaisesti 1) suuren ponnistelun ja vähäisen palkitsemisen yhdistelmäksi työssä (suuri epätasapaino) tai 2) uuvuttavaksi työhön liittyväksi selviytymistyyliksi (suuri ylisitoutuneisuus).", "Korkea ylisitoutuneisuus liittyi lyhyempiin absoluuttisiin PEP-tasoihin kaikkina jaksoina kaikkina kolmena mittauspäivänä, pienempiin heräämisen ja unen välisiin PEP-eroihin ja pienempään PEP:n vaihtelevuuteen SD:llä indeksoituna.

**Tulos**

Liittyykö liiallinen sitoutuminen työhön sydämen sympaattisen säätelyn muutoksiin?

**Esimerkki 9.5771**

Ambulatorisen verenpainemittauksen yleistymisen myötä on tiedostettu, että verenpaine laskee yleensä yöllä noin 10 prosenttia. Useat patologiset tilat on yhdistetty siihen, että verenpaine ei laske yöllä. Yleensä tutkijat ovat tarkastelleet laskua neurologisissa ja sydän- ja verisuonisairauksissa. Tutkimme, missä määrin suhteellisen karkeat sosiaalisen ympäristön mittarit voivat vaikuttaa yölliseen verenpaineen laskuun.", "Tässä tutkimuksessa tutkittiin 78 tervettä aikuista ja lievää verenpainetautia sairastavaa aikuista, jotka eivät tällä hetkellä saaneet lääkitystä ja jotka olivat 25-52-vuotiaita (keski-ikä = 38,2 vuotta). Neljäkymmentäkaksi osallistujaa identifioi itsensä mustiksi ja 36 identifioi itsensä valkoisiksi.", "Ikä, painoindeksi, apnea-hypopneaindeksi, seulonta-paine, etnisyys ja sosioekonominen asema (SES) liittyivät merkitsevästi yölliseen verenpaineen dippaukseen, ja niiden osuus dippauksen varianssista oli 41 prosenttia (F[6,51] = 5.473, p <.001). Kun SES kirjattiin hierarkkisen regressioanalyysin viimeiseen vaiheeseen, se selitti itsenäisesti 8 % diippauksen varianssista, vaikka etnisyys oli otettu huomioon, niin että mitä alhaisempi SES, sitä enemmän ei-diippausta.

**Tulos**

Onko sosioekonominen asema yhteydessä yölliseen verenpaineen laskuun?

**Esimerkki 9.5772**

Optimistiset ihmiset raportoivat paremmasta elämänlaadusta, selviytyvät aktiivisemmin ja omaksuvat enemmän terveyttä edistäviä käyttäytymismalleja kuin ihmiset, joiden optimismi on vähäistä, eli pessimistiset. Arvioimme, onko pessimisteillä todennäköisempää kaulavaltimotaudin eteneminen kuin optimisteilla.", "Yhteensä 209 keski-ikäistä tervettä premenopausaalista naista osallistui epidemiologiseen tutkimukseen sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä, ja heille tehtiin kaulavaltimoiden tähystys 10,4 vuotta ja 13,5 vuotta myöhemmin, kun he olivat olleet vähintään viisi vuotta postmenopausaalisia. Naiset täyttivät Life Orientation Test (LOT) -testin, joka mittaa pessimistisiä ja optimistisia asenteita, tutkimukseen tullessaan ja ensimmäisen kaulavaltimotutkimuksen aikaan. Analyyseissä arvioitiin LOT-pisteiden ja kaulavaltimon intima mediaalisen paksuuden (IMT) muutoksen yhteyttä kolmen vuoden aikana.", "Moninkertaiset lineaariset regressioanalyysit osoittivat, että mitä korkeammat pessimismipisteet olivat tutkimukseen tullessa, sitä suurempi oli keskimääräisen IMT:n kasvu (beta = 0,17, p <,007). LOT-pisteiden alimpaan kvartiiliin (optimistisimmat) kuuluvien henkilöiden vertailu muihin kolmeen kvartiiliin kuuluviin henkilöihin osoitti, että optimistisimmassa ryhmässä eteneminen oli vähäisempää kuin jäljellä olevilla pessimistisemmillä naisilla (keskimääräinen prosentuaalinen lisäys = 1,3 ja 6,0 keskimääräisen IMT:n osalta, F = 15,4, p <.001). Naisilla, jotka olivat kroonisesti optimistisia tutkimuksen alkaessa ja ensimmäisessä kaulavaltimotutkimuksessa (alimmat kvartiilit molempina ajankohtina), keskimääräinen IMT eteni vähemmän kuin niillä, jotka olivat kroonisesti pessimistisiä (ylimmät kvartiilit molempina ajankohtina).

**Tulos**

Suojaavatko optimistiset asenteet kaulavaltimoiden ateroskleroosin etenemiseltä terveillä keski-ikäisillä naisilla?

**Esimerkki 9.5773**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli visualisoida varhaisvaiheen eturauhassyöpä kliinisessä ympäristössä. Aiemmissa tutkimuksissa magneettikuvauksen (MRI) tuloksia Capin seulonnassa on harvoin vahvistettu hyvin suunnitellulla eturauhasen monipaikkaisella biopsialla.", "90 miehen, joilla oli kohonnut eturauhaspesifinen antigeeni (PSA), eturauhaset kuvattiin dynaamisella kontrastia vahvistavalla magneettikuvauksella (DCE-MRI) ennen transrektaalista ultraääniohjattua 14-ytimistä eturauhasen biopsiaa. Kukin ydin jaettiin kolmeen aliydinfraktioon (yhteensä 42 fraktiota) histologisen lokalisointikaavion luomiseksi, jota verrattiin lokalisointivisualisoituun DCE-MRI:hen.", "Capin havaitsemisprosentti 57 potilaalla, joiden PSA < 10,0 ng/ml, oli 36,8 % alkuperäisen biopsian perusteella määritettynä. DCE-MRI paljasti 92,9 % kliinisesti merkittävistä Capsista, ja sen spesifisyys oli 96,2 % ensimmäisellä biopsiajaksolla. Yksi tapaus, jossa DCE-MRI oli positiivinen ja ensisijainen biopsia negatiivinen, oli positiivinen lisäbiopsioissa. Kaikissa 26:ssa DCE-MRI-positiivisessa tapauksessa oli merkittävä Cap, ja kahdella kahdeksasta potilaasta, joilla oli histologinen Cap ja negatiivinen tai epäselvä kuvantaminen, oli merkittävä syöpä. Kaikkiaan 9 tapausta 20:stä, joiden DCE-MRI-vaihe oli T2, tehtiin radikaali eturauhasen poistoleikkaus. Kaikilla heistä oli elimellisesti rajoittunut tauti, vaikka 33-77 prosentilla (keskimäärin 63 prosentilla) heistä odotettiin Partinin taulukon mukaan luokkaa T3 tai korkeampaa.

**Tulos**

Onko dynaaminen kontrastilla tehostettu magneettikuvaus (DCE-MRI) hyödyllinen menetelmä varhaisen eturauhassyövän tarkassa havaitsemisessa ja vaiheistamisessa?

**Esimerkki 9.5774**

Kehon paino korreloi rintasyöpäkuoleman riskin kanssa.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa käytettiin potilastietoja, sähköisiä syöpärekisteritietoja ja arkistoituja kudosnäytteitä.", "395-paikkainen kattava kunnallinen sairaala.", "A 395-bed, comprehensive community hospital.', 'Tuhat kolmesataaseitsemänkymmentäkuusi 24-81-vuotiasta naista, joilla oli diagnosoitu rintasyöpä 1. tammikuuta 1988 ja 31. joulukuuta 1995 välisenä aikana ja joista oli täydelliset sairauskertomukset ja riittävät kudosnäytteet.', 'Ruumiinpaino diagnoosin toteamishetkellä ja potilaan tila (eli elossa ja vapaa rintasyövästä, elossa rintasyövän kanssa, kuollut rintasyöpään tai kuollut muuhun syyhyn) pisimmän seurannan aikaan. Kerättyjä lisätietoja, mukaan lukien ikä diagnoosihetkellä, vaihdevuosien tila, kasvaimen koko, kasvaimen aste, imusolmukkeiden tila, vaihe diagnoosihetkellä, rotu, estrogeenireseptorin (ER) tila ja hoitotiedot, käytettiin monimuuttujamallien luomiseen Coxin suhteellisten vaarojen malleilla, jotta voitiin arvioida rintasyöpäkuolemien vaaratekijöiden (HR) suhdelukuja ja 95 prosentin luottamusvälejä (CI). Keräsimme ER-statuksen potilaiden sairauskertomuksista, jos ne olivat saatavilla, ja täydensimme tietoja käyttämällä immunohistokemiallisia tekniikoita ER-statuksen määrittämiseksi arkistoiduista parafiiniin sulautetuista kasvainlohkoista.", "Potilaita seurattiin keskimäärin 6,8 vuotta diagnoosin jälkeen.", "Potilaita seurattiin keskimäärin 6,8 vuotta diagnoosin jälkeen. Kaksisataa neljäkymmentäkuusi potilasta kuoli rintasyöpään. Varhaisvaiheen tautia (I ja IIA) sairastavilla potilailla havaittiin annos-vastesuhde, jossa painon nousu lisäsi rintasyöpäkuoleman todennäköisyyttä. Alhaisimpaan painoluokkaan (< 60 kg diagnoosin yhteydessä) kuuluviin naisiin verrattuna korkeimpaan painoluokkaan (> tai = 79 kg) kuuluvilla naisilla oli 2,5-kertainen riski kuolla rintasyöpään (HR-suhde 2,54 [95 % CI 1,08-6,00]; trendi P = 0,02). Naisilla, joilla oli ER-negatiivinen syöpä, oli noin 2-kertainen riski kuolla rintasyöpään verrattuna naisiin, joilla oli ER-positiivinen syöpä, riippumatta siitä, missä vaiheessa diagnoosi oli. Ylempään 50. painopersentiiliin kuuluvilla naisilla, joilla oli varhaisvaiheen tauti ja ER-negatiivinen kasvain, oli lähes viisinkertainen riski kuolla (HR-suhde 4,99 [95 % CI, 2,17-11,48]; P for interaction = .10) verrattuna alempaan 50. painopersentiiliin kuuluviin naisiin ja ER-positiivisiin kasvaimiin. Tulokset olivat samanlaiset painoindeksin osalta, joka on lihavuuden mitta, jossa paino on korjattu pituuden mukaan.

**Tulos**

Korreloiko kehon paino kuolleisuuden kanssa varhaisvaiheen rintasyövässä?

**Esimerkki 9.5775**

Liikalihavuus liittyy lisääntyneeseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen kriittisesti loukkaantuneilla tylpän vamman saaneilla potilailla.", "Tapaus-verrokkitutkimus kaikista kriittisesti loukkaantuneista tylpän vamman saaneista potilaista tammikuun 2002 ja joulukuun 2002 välisenä aikana.", "Akateeminen I-tason traumakeskus piirikunnan lähetteen saaneessa sairaalassa.", "Kaksisataa neljäkymmentä kaksi peräkkäistä potilasta, jotka otettiin tehohoitoyksikköön tylpän vamman jälkeen.". Potilaat jaettiin kahteen ryhmään painoindeksin mukaan. Lihavaksi ryhmäksi määriteltiin ryhmä, jonka painoindeksi oli 30 kg/m2 tai korkeampi, ja ei-lihavaksi ryhmäksi määriteltiin ryhmä, jonka painoindeksi oli alle 30 kg/m2.", "Kuolleisuuden riskitekijöiden tunnistamiseksi tehtiin univariaatti- ja monimuuttuja-analyysit. Lisäksi arvioitiin komplikaatioita ja hoitojakson pituutta.", "242 potilaasta 63 (26 %) oli lihavia ja 179 (74 %) ei-lihavia. Lihavat ja ei-lihavat ryhmät olivat samanlaisia iän (keskiarvo +/- SD, 49 +/- 18 vuotta vs. 45 +/- 22 vuotta), miehen sukupuolen (63 % vs. 72 %), Glasgow'n kooma-asteikon pistemäärän (keskiarvo +/- SD, 11 +/- 5 vs. 11 +/- 5) ja vamman vakavuuden pistemäärän (keskiarvo +/- SD, 21 +/- 13 vs. 20 +/- 14) osalta. Lihavien ryhmässä oli korkeampi painoindeksi (keskiarvo +/- SD, 35 +/- 7 vs. 24 +/- 3; P<.001). Vammamekanismit ja vammamallit olivat samankaltaisia ryhmien välillä. Lihavassa ryhmässä oli useamman elimen vajaatoiminnan (13 % vs. 3 %; P =.02) ja kuolleisuuden (32 % vs. 16 %; P =.008) suurempi esiintyvyys. Lihavuus oli riippumaton kuolleisuuden ennustaja, jonka korjattu kertoimen suhde oli 5,7 (95 %:n luottamusväli 1,9-19,6; P=.003).

**Tulos**

Onko liikalihavuus itsenäinen kuolleisuuden riskitekijä vakavasti loukkaantuneilla tylpän vamman saaneilla potilailla?

**Esimerkki 9.5776**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin iän ja sytogenetiikan vaikutusta akuutin myelooisen leukemian (AML) kliiniseen lopputulokseen. 1225 potilasta, joilla oli de novo AML, jaettiin iän mukaan seuraavasti: A1: 16-49-vuotiaat (n=442), A2: 50-59-vuotiaat (n=246), A3: 60-69-vuotiaat (n=333), A4: 70-vuotiaat ja sitä vanhemmat (n=204).", "Potilaat luokiteltiin sytogenetiikan suhteen viiteen ryhmään: C1: t(15;17) (n=107), C2: CBF-AML/inv(16)/t(8;21) (n=171), C3: 11q23/MLL (n=42), C4: monimutkainen poikkeava karyotyyppi (n=130), C5: muut: normaali, muut poikkeavuudet, 5q-/-5, 7q-/-7, inv(3)/t(3;3), muut 3q-poikkeavuudet (n=746). Kullekin ikäluokalle tehtiin yksimuuttujainen cox-regressioanalyysi käyttäen ikää jatkuvana muuttujana ja C1-C5:tä dikotomisina muuttujina.", "Kohortissa A1 kaikki parametrit olivat merkitsevästi yhteydessä kokonaiselossaoloon (OS). Monimuuttuja-analyysissä kaikki sytogeneettiset parametrit korreloivat kuitenkin itsenäisesti OS:n kanssa, kun taas ikä ei korreloinut. Kohortissa A2 vain CBF ja monimutkainen poikkeava karyotyyppi korreloivat merkitsevästi OS:n kanssa. Kohortissa A3 t(15;17), kompleksinen karyotyyppi ja ikä ja kohortissa A4 vain kompleksinen karyotyyppi ja ikä olivat merkitsevästi yhteydessä OS:ään univariaatti- ja monimuuttuja-analyyseissä. Kaikissa sytogeneettisissä alaryhmissä paitsi AML 11q23/MLL:ssä iän ja OS:n välillä oli merkitsevä yhteys.

**Tulos**

Eroaako iän vaikutus de novo -akuutin myelooisen leukemian ennusteeseen sytogeneettisten alaryhmien mukaan?

**Esimerkki 9.5777**

Tulehdusprosessit ovat olennainen osa ateroskleroottisten leesioiden käynnistymistä, etenemistä ja epävakautta. Tuumorinekroositekijä-alfaa (TNF-alfa) pidetään ensisijaisena tulehdusprosessien välittäjänä.", "TNF-alfan roolia plakin etenemisessä ja plakin destabilisaatiossa tutkittiin iäkkäiden TNF-alfa-reseptorin p55-puutteisten hiirten, jotka oli tuotettu hyperlipidemiaa aiheuttavalla apolipoproteiini E:n puutteellisella taustalla (p55-/- apoE-/-), sisäsuolivaltimoissa. Verenkierrossa olevien sytokiinien pitoisuuksissa, plakin etenemisessä, plakin koostumuksessa tai plakin destabiloitumisen piirteissä ei ollut merkittäviä eroja p55-/- apoE-/- -hiirissä verrattuna villityypin (p55+/+ apoE-/-) hiiriin.

**Tulos**

Muuttuvatko vaurioiden eteneminen ja plakin koostumus vanhemmilla apoE-/-hiirillä, joilta puuttuu tuumorinekroositekijä-alfa-reseptori p55?

**Esimerkki 9.5778**

Tutkia ruokavalion laadun, painotilanteen ja ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion välisiä yhteyksiä yhdysvaltalaisilla nuorilla ja nuorilla aikuisilla.", "Tämä poikkileikkaustutkimus oli osa Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health -kohorttitutkimusta, joka koski HIV-tartunnan saaneita ja HIV-tartunnan saaneita riskiryhmään kuuluvia nuoria. Biokemialliset, kliiniset ja sosiodemografiset tiedot olivat saatavilla. Ruokavalion saanti kerättiin Block Food Frequency Questionnaire -kyselylomakkeella, ja ruokavalion laadun mittaamiseksi laskettiin modifioitu Healthy Eating Index.", "Osallistujiin kuului 264 hiv-tartunnan saanutta ja 127 hiv-tartuntaa vailla olevaa 13-23-vuotiasta nuorta (75,2 % naisia, 67.3 % afroamerikkalaisia/ei-hispanialaisia, 20,5 % latinalaisamerikkalaisia, 12,3 % muita) 14 klinikkakohteessa.", "Lihavuuden ja modifioidun terveellisen syömisen indeksin määrääviä tekijöitä testattiin logistisella ja yleistetyllä lineaarisella regressiolla.", "Noin puolet (51,7 %) osallistujista oli ylipainoisia tai lihavia. Lihavuus oli positiivisesti yhteydessä siihen, että osallistujat olivat naisia, asuivat itsenäisesti, katsoivat televisiota > tai = 3 tuntia päivässä, olivat aiemmin laihduttaneet ja olivat kotoisin Yhdysvaltojen koillis- tai eteläosista. Nuorilla, jotka eivät olleet HIV-tartunnan saaneita tai HIV-tartunnan saaneita ja joiden CD4+T-solut olivat >tai=500 solua/mikrolitraa, oli samanlainen lihavuusaste; ylipainoa (25 %) ja lihavuutta (20 %) esiintyi naisilla, vaikka CD4+T-solut olivat <200 solua/mikrolitraa. Modifioidun terveellisen ruokavalion indeksin pistemäärä oli 56,2+/-0,6, mikä osoittaa, että ruokavalio vaatii parantamista. HIV-infektio, television katselu > tai = 3 tuntia päivässä ja Chicagon, IL:n alueelta kotoisin oleminen liittyivät huonompilaatuiseen ruokavalioon.

**Tulos**

Onko hiv-tartunnan saaneilla yhdysvaltalaisilla nuorilla suuri riski lihavuuteen ja ruokavalion huonoon laatuun : haaste lyhyen ja pitkän aikavälin terveystilanteen parantamiseksi?

**Esimerkki 9.5779**

Prostasomit ovat eturauhasen rauhasepiteelisolujen tuottamia, varastoimia ja vapauttamia erittäviä rakeita. Ne ilmentävät glykosyylifosfatidyylinositoliin (GPI) ankkuroitunutta komplementin säätelyproteiinia CD59, jonka on osoitettu siirtyvän siittiöihin ja erytrosyytteihin.", "Siemennesteestä ja pahanlaatuisista eturauhassoluista (PC-3, DU145 ja LNCaP) eristettyjen prostasomien CD59-pitoisuutta ja prostasomaalisen CD59:n siirtymistä kanin erytrosyytteihin (RE) sekä PIPLC-käsiteltyihin ja manipuloimattomiin syöpäsoluihin selvitettiin FACS:llä. Kaikkia prostasomeja inkuboitiin myös RE:n kanssa ja testattiin hemolyyttisessä määrityksessä.", "Syöpäsolujen prostasomeilla oli korkeampi CD59:n ilmentyminen kuin normaalien solujen soluilla. Eri alkuperää olevia prostatasomia CD59:ää voitiin siirtää RE:hen, pahanlaatuisiin solulinjoihin, joista CD59 oli poistettu PIPLC:llä, tai manipuloimattomiin LNCaP-soluihin. Pahanlaatuisten solujen prostasomeilla oli suurempi kyky estää komplementtivälitteistä lyysiä kuin ei-pahanlaatuisten solujen prostasomeilla.

**Tulos**

Suojaako eturauhassyöpäsolujen metastaattisen eturauhassyövän alkuperää olevan funktionaalisen prostasomaalisen CD59:n siirto soluja komplementtihyökkäykseltä?

**Esimerkki 9.5780**

Arvioida SYT-SSX-fuusiotyypin ennustearvoa verrattuna muihin tekijöihin 165 synoviaalisarkoomapotilaan (SS) populaatiossa.", "165 SS-potilaan (141:llä oli diagnoosin aikaan paikallinen tauti) tietoja tutkittiin retrospektiivisesti. Seuraavia parametreja tutkittiin niiden mahdollisen ennustearvon kannalta: ikä diagnoosin yhteydessä, sukupuoli, kasvaimen sijainti (raajat vs. proksimaalinen/trunkaalinen), koko, histologia, mitoosien määrä, nekroosi, histologinen aste (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer -järjestelmä), vaihe (vuoden 1997 kasvain-solmuke-metastaasi-luokitus), leikkausmarginaalin tila (histologisesti arvioituna) ja fuusiotyyppi (SYT-SSX1 v SYT-SSX2). Seurannan mediaani oli 37 kuukautta (vaihteluväli 2-302 kuukautta).", "Niillä potilailla, joilla tauti oli paikallistettu diagnoosin yhteydessä, tautispesifisen eloonjäämisajan mediaani (DSS) SYT-SSX1- ja SYT-SSX2-alaryhmissä oli 126 kuukautta ja 67,4 %, kun taas 82 kuukautta ja 63,2 % (P = .12). Metastaasivapaa elossaoloajan mediaani ja 5 vuoden elossaoloajat (MFS) olivat 84 kuukautta ja 54,2 % SYT-SSX1:ssä ja 50 kuukautta ja 47,6 % SYT-SSX2:ssa (P = .76). Univariaattianalyysit osoittivat, että korkea histologinen aste (aste 3), korkea mitoosiluku (>/= 10 mitoosia/10 suuritehokenttää), taudin vaihe III, yli 7 cm:n koko, kasvaimen nekroosi ja huonosti erilaistuneen morfologian alueiden esiintyminen olivat merkittäviä epäedullisia ennustetekijöitä DSS:n ja MFS:n kannalta, kun taas SYT-SSX-fuusiotyyppi, kasvaimen histologiaa (kaksifaasinen vs. yksifaasinen) ja potilaan sukupuoli eivät olleet. Yli 35 vuoden ikä vaikutti haitallisesti DSS:ään mutta ei MFS:ään. Monimuuttuja-analyyseissä histologinen aste oli merkittävin ennustetekijä sekä DSS:n että MFS:n suhteen.

**Tulos**

Onko histologinen luokka , mutta ei SYT-SSX-fuusiotyyppi , tärkeä ennustetekijä synoviaalisarkoomapotilailla : monikeskuksinen , retrospektiivinen analyysi?

**Esimerkki 9.5781**

Vaikka merkittyjä repolarisaatiohäiriöitä (MRA) pidetään harmittomina treenatuilla urheilijoilla, niiden toiminnallinen merkitys on vielä selvittämättä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tarkemmin tällaisten MRA:iden patofysiologisia vaikutuksia.", "Vertailimme 39 miesurheilijan, joilla oli (n=22) tai joilla ei ollut (n=17) MRA:ita ja joilla ei ollut rakenteellisia sydänpoikkeavuuksia, vasemman kammion toiminnallista vastetta rasittavaan harjoitukseen kannettavan radionuklidiseurantajärjestelmän (Vest, Capintec, Inc., Ramsey, NJ) avulla. MRA:t määriteltiin negatiivisilla T-aalloilla, jotka olivat > tai =2 mm kolmessa tai useammassa EKG:n leposykkeessä. Vestin tiedot keskiarvoistettiin 30 sekunnin ajalta ja analysoitiin lähtötilanteessa ja eri sykkeen (HR) arvoilla (50 %, 75 %, 85 %, 95 % ja 100 % huipputahdista) sekä 2, 5 ja 10 minuutin palautumisen jälkeen.", "Rasittavan harjoituksen vaikutuksessa ei ollut merkittäviä eroja urheilijoiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut MRA:ta. Kuitenkin loppudiastolisen tilavuuden (EDV) kehityksessä harjoituksen aikana oli merkitsevä ero riippuen siitä, mitä urheilijaryhmää tarkasteltiin (p=0,05). EDV erosi merkitsevästi kahden urheilijaryhmän välillä huipputahdin aikana (p=0,031). EDV oli pienempi urheilijoilla, joilla oli MRA, kuin urheilijoilla, joilla ei ollut MRA:ta (102 %+/-7 % vs. 107 %+/-8 %, p=0,034).

**Tulos**

Väheneekö vasemman kammion loppudiastolinen tilavuus maksimaalisessa rasituksessa urheilijoilla, joilla on merkittäviä repolarisaatiohäiriöitä : jatkuva radionuklidiseurantatutkimus?

**Esimerkki 9.5782**

Useissa pahanlaatuisissa kudoksissa angiopoietiinit ovat pääasiallisia verisuonten kasvun ja taantumisen säätelijöitä, mutta normaalissa eturauhasessa ja eturauhaskasvaimissa angiopoietiinien rooli on tuntematon.', 'Angiopoietiini (ang) 1 ja 2 immunolokalisoitiin TUR-diagnosoiduissa eturauhaskasvaimissa, joita seurattiin pitkään, ja ilmentyminen oli yhteydessä verisuonitiheyteen ja kliinispatologisiin muuttujiin.', 'Ang 1 ilmentyi voimakkaasti epiteelin tyvisolukerroksessa ei-pahanlaatuisessa kudoksessa, kun taas kasvaimissa sen pitoisuudet olivat pienempiä ja paikallistuivat epiteelisoluihin. Heikkoa ang 2 -immunoreaktiota havaittiin ei-pahanlaatuisessa kudoksessa ja matalan tai keskitason Gleason-pistemäärän (GS) kasvaimissa, joissa ilmenemismalli oli samanlainen. Useimmissa korkean GS-asteen kasvaimissa ang 2 -värjäytyminen oli kuitenkin voimakasta. Ang 2 korreloi merkitsevästi GS:n, endogliini-värjättyjen verisuonten tiheyden, etäpesäkkeiden ja syöpäspesifisen eloonjäämisen kanssa.

**Tulos**

Liittyykö angiopoietiini 2:n ilmentyminen histologiseen asteeseen , verisuonten tiheyteen , etäpesäkkeisiin ja lopputulokseen eturauhassyövässä?

**Esimerkki 9.5783**

Määrittää P:n ja sen ydinreseptorin PR:n rooli kohdunulkoisen kudoksen kasvussa hiirissä, joissa on tai ei ole PR-geenin häiriö.", "Eläinkoe.", "Akateeminen lääketieteellinen keskus.", "Naaraspuoliset villityyppiset (WT) ja transgeeniset P-reseptorin knockout-hiiret (PRKO).', 'Endometrioosi indusoitiin seuraavissa ryhmissä munasarjojen poistettuja aikuisia hiiriä: [1] käsittelemätön WT, [2] estradioli (E(2))-käsitelty WT, [3] P-käsitelty WT, [4] E(2) + P-käsitelty WT, [5] käsittelemätön PRKO, [6] E(2)-käsitelty PRKO ja [7] E(2) + P-käsitelty PRKO (n = 5 kussakin ryhmässä).', 'WT- ja PRKO-hiirten kohdunulkoisen kudoksen kokoa verrattiin P- tai E(2)-käsittelyä saaneiden ryhmien välillä. Kudoksen proliferoivan solun ydinantigeenin (PCNA) tasoja verrattiin näiden ryhmien välillä.', 'Vain P:llä annettu hoito pienensi merkitsevästi WT:n ektooppisen kohdun kudoksen kokoa. Käsittelemätön PRKO:n ektooppinen kohdun kudos oli merkittävästi suurempi kuin WT-kudos. Estradioli lisäsi ektooppisten kohdun kudosten kokoa, ja tätä E(2)-riippuvaista kasvua voitiin estää P:llä WT-kudoksissa mutta ei PRKO-kudoksissa. Hormoniriippuvaisiin muutoksiin ektooppisen kohdun kudoksen koossa liittyi myös vertailukelpoisia muutoksia PCNA-tasoissa.

**Tulos**

Ovatko ehjät progesteronireseptorit välttämättömiä estämään estradiolin proliferatiivista vaikutusta geneettisesti muunnetussa hiiren endometrioosimallissa?

**Esimerkki 9.5784**

FLT3:n aktivoivia mutaatioita on tunnistettu useissa myelooisissa maligniteeteissa. On kuvattu kahdenlaisia aktivoivia mutaatioita: (1) sisäinen tandemduplikaatio (FLT3-ITD) ja (2) pistemutaatiot aktivoivan silmukan sisällä (FLT3-ALM). Juveniili myelomonosyyttinen leukemia (JMML) on harvinainen varhaislapsuuden myelodysplastinen/myeloproliferatiivinen sairaus. RAS:n, NF1:n ja PTPN11:n mutaatioita ja muita geneettisiä poikkeavuuksia on pidetty JMML:n aiheuttajina, mutta noin 25 prosentilla JMML-potilaista ei ole mitään näistä poikkeavuuksista. Tutkimme, voisivatko FLT3-mutaatiot vaikuttaa myös JMML:n patogeneesiin, ja jos niitä esiintyy, korreloiko FLT3-status taudin luonnollisen historian ja ennusteen kanssa.", "Genomista DNA:ta eristettiin 60:n kansainväliset JMML-diagnoosikriteerit täyttävän potilaan perifeerisestä verestä ja luuydinnäytteistä. Näytteistä analysoitiin FLT3-ITD ja FLT3-ALM polymeraasiketjureaktiota ja restriktioendonukleaasien pilkkomista käyttäen.", "FLT3-ALM löytyi 1/60:ltä (1,7 %) analysoidulta potilaalta. Suora sekvensointi vahvisti C836G-mutaation. FLT3-ALM:n omaavan JMML-potilaan kliiniset ja laboratorio-ominaisuudet eivät eronneet muusta kohortista. FLT3-ITD-mutaatioita ei havaittu.

**Tulos**

Ovatko aktivoivat FLT3-mutaatiot harvinaisia lapsilla, joilla on juveniili myelomonosyyttinen leukemia?

**Esimerkki 9.5785**

Arvioimme, kuinka hyvin endobronkiaalinen ultraäänitutkimus (EBUS) pystyy diagnosoimaan perifeerisiä keuhkovaurioita, kun käytetään ohjaavaa tuppea (EBUS-GS).", "Kehitimme tekniikan EBUS-GS:ää varten, joka kattaa miniatyyrisondin, ja 150 leesiota arvioitiin prospektiivisessa avoimessa tutkimuksessa. Tässä menettelyssä ohjaustupen peittämä koetin viedään vaurioon bronkoskoopin työkanavan kautta. Sondi vedetään pois, mutta ohjaustuppi jätetään paikalleen. Harja tai biopsiapihdit viedään ohjaustupen läpi leesioon.", "150 EBUS-GS-toimenpiteestä sata kuusitoista (77 %) oli diagnostisia. Tapauksissa, joissa koetin sijaitsi leesion sisällä, diagnoositulos oli merkittävästi suurempi (105 tapausta 121:stä, 87 %) kuin silloin, kun koetin sijaitsi leesion vieressä (8 tapausta 19:stä, 42 %) [p < 0,0001, chi(2)]. EBUS-GS:n diagnostinen saanto leesioissa </= 10 mm (16 leesiota 21:stä, 76 %), >10 - </= 15 mm (19 leesiota 25:stä, 76 %; p = 0,99, chi(2)), >15 - </= 20 mm (23 leesiota 35:stä, 66 %; p = 0.41, chi(2)) ja > 20 - </= 30 mm (33 leesiota 43:sta, 77 %; p = 0,96, chi(2)) olivat samankaltaisia, mikä osoittaa EBUS-GS:n tehokkuuden myös läpimitaltaan </= 10 mm:n leesioissa. 54:ssä 81:stä leesiosta </= 20 mm:n leesiosta läpivalaisulla ei voitu vahvistaa, oliko pihti päässyt leesioon. Saanto oli kuitenkin sama, kun läpivalaisu onnistui (67 %, 18 leesiota 27:stä) ja kun läpivalaisu ei onnistunut (74 %, 40 leesiota 54:stä) (p = 0,96, chi(2)). Kohtalaista verenvuotoa esiintyi kahdella potilaalla (1 %); muita komplikaatioita ei ollut.

**Tulos**

Parantaako endobronkiaalinen ultraäänitutkimus, jossa käytetään ohjaavaa tuppea, kykyä diagnosoida perifeerisiä keuhkovaurioita endoskooppisesti?

**Esimerkki 9.5786**

Histonideasetylaasin (HDAC) estäjät ovat osoittaneet merkittäviä antiproliferatiivisia ja apoptoottisia ominaisuuksia erilaisissa syöpäsoluissa, mukaan lukien eturauhassyöpä, ja siksi niitä arvioidaan parhaillaan hoitomuotona. HDAC-inhibiittoreiden erityisvaikutusta androgeenille herkkiin ja androgeeniriippumattomiin solulinjoihin ei ole kuitenkaan tutkittu perusteellisesti, ja oletimme, että ne voisivat olla erilaisia. Siksi arvioimme, vaikuttavatko kolme rakenteellisesti toisistaan riippumatonta HDAC:n estäjää, trikostatiini A (TSA), depsipeptidi (FR901228) ja natriumbutyraatti, solukuolemaan eturauhassyöpäsolulinjoissa LNCaP, DU-145 ja PC-3.', 'Solukuoleman laajuuden ja luonteen selvittämiseksi käytimme Trypan-sinisen poissulkemismääritystä, vaihekontrastivalomikroskopiaa, fluoresenssimikroskopiaa ja Western blot -analyysejä.', 'Pitoisuuksilla, joilla ne voimistavat transkriptionaalista aktivaatiota, kaikki kolme HDAC:n estäjää indusoivat solukuolemaa LNCaP- ja DU-145-soluissa, mutta eivät PC-3-soluissa, kokeiden aikajänteellä. HDAC-inhibiittorin aiheuttama solukuolema LNCaP- ja DU-145-soluissa osoitti useita tyypillisiä apoptoottisia piirteitä, kuten solujen kutistumista, ydinkondensaatiota ja poly(ADP)riboosipolymeraasin pilkkoutumista. LNCaP- ja DU-145-solujen reaktioissa eri HDAC-inhibiittoreiden käsittelyyn oli kuitenkin eroja. Esimerkiksi TSA ja FR901228 aiheuttivat tehokkaammin apoptoosia LNCaP-soluissa kuin DU-145-soluissa, kun taas natriumbutyraatin kohdalla oli päinvastoin. Lisäksi saman solulinjan sisällä TSA:lla, FR901228:lla ja natriumbutyraatilla oli erilainen teho apoptoosin indusoimiseksi.

**Tulos**

Välittävätkö histonideasetylaasin estäjät eri tavoin apoptoosia eturauhassyöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.5787**

Eturauhaskasvainten neuroendokriininen (NE) erilaistuminen on korreloitu androgeenista riippumattomaan tautiin ja lisääntyneeseen kuolemanriskiin. In vitro IL-6 käynnistää NE:n erilaistumisen hyödyntäen signaalinsiirtoa, joka käynnistyy vuorovaikutuksesta IL-6R-alfan ja gp130:n kanssa. Tässä tutkimuksessa analysoimme NE:n erilaistumisprosessia in vitro ja in vivo käyttäen LNCaP-androgeeniriippuvaista solulinjaa NE:n erilaistumisen ligandista riippumattoman induktion kautta.", "LNCaP-solut transfektoitiin konstitutiivisesti aktiivisella gp130-alayksiköllä, gp130act. Solujen lisääntymisnopeus määritettiin ja kloonit tutkittiin neuroendokriinisen erilaistumisen osalta morfologisen muutoksen, CgA:n ja serotoniinin ylössäätelyn ja tiheiden ydinvesikkelien muodostumisen avulla, kun kontrollina käytettiin LNCaP-vanhempisoluja. Gp130act-ekspressio edisti merkittävää neuroendokriinistä erilaistumista in vitro, mikä määritettiin NE:n kaltaisen morfologisen muutoksen (lisääntynyt neuriinien kaltaisten laajentumien muodostuminen), kohonneen CgA:n ilmentymisen ja tiheiden ydinvesikkelien (DCV) muodostumisen perusteella. Nämä toimenpiteet vastasivat LNCaP-soluissa 100 ng/ml IL-6-hoidon jälkeen tutkittuja toimenpiteitä. LNCaP:n gp130act-solujen in vivo -tutkimus immuunipuutteisissa androgeenipuutteisissa hiirissä vahvisti, että NE:n kaltainen morfologia säilyi histologisen ja korkean resoluution transmissioelektronimikroskopian avulla määritettynä.

**Tulos**

Johtaako gp130:n konstitutiivinen aktivaatio neuroendokriiniseen erilaistumiseen in vitro ja in vivo?

**Esimerkki 9.5788**

Androgeeniriippumaton eturauhassyöpä on nykyään parantumaton sairaus, mutta androgeeniriippumattomaan tilaan siirtymisen mekanismien parempi ymmärtäminen voi lisätä mahdollisuuksia tehokkaampiin strategioihin tulevaisuudessa.", "Androgeeniriippumattomasta eturauhassyöpästä riippuvaisen eturauhassolulinjan LNCaP:n androgeeniriippumaton alalinja LNCaP-19 kehitettiin in vitro standardiviljelyolosuhteissa. LNCaP-19:n ominaisuuksia androgeenireagoinnin, PSA:n ja VEGF:n erityksen osalta tutkittiin in vitro. Kasvu in vivo ja kasvainten mikroverisuonitiheys (MVD) tutkittiin inokulaation jälkeen alastomiin hiiriin.", "LNCaP-19 kasvaa yhtä hyvin dekstraanihiilellä strippatussa FBS:ssä (DCC-FBS) kuin normaalissa FBS:ssä, ja se synnyttää nopeasti kasvaimia sekä ehjissä että kastroiduissa hiirissä, mikä osoittaa todellista androgeeniriippumatonta kasvua. PSA:n eritys LNCaP-19-soluista oli vähäisempää kuin LNCaP-soluista, kun taas VEGF-taso oli verrattavissa LNCaP-solujen eritykseen ilman androgeenistimulaatiota. MVD oli lisääntynyt LNCaP-19-kasvaimissa, ja verisuonet osoittivat myös muuttunutta morfologiaa, jossa oli yksinomaan pieniä mikroverisuonia ilman luumenia.

**Tulos**

Liittyykö androgeeniriippuvaisen ihmisen eturauhassyöpäsolulinjan muuttuminen androgeeniriippumattomaksi alalinjaksi lisääntyneeseen angiogeneesiin?

**Esimerkki 9.5789**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin ahdistuksen ja masennuksen esiintymistä ja astetta ryhmässä brittiläisiä potilaita, joilla on primaarinen Sjögrenin oireyhtymä (1 asteen SS).", 'Cross-sectional.', 'Department of Oral Medicine, Liverpool University Dental Hospital.', '80 aikuispotilasta; 40:llä diagnosoitiin 1 asteen SS tarkistettujen eurooppalaisten kriteerien mukaisesti ja 40:llä iän ja sukupuolen suhteen vastaavalla kontrolliryhmällä, jolla ei ollut kroonista sairautta.', 'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), itse tehty kyselylomake, joka on suunniteltu arvioimaan ahdistuksen ja masennuksen esiintymistä ja astetta kliinisessä ympäristössä.', 'Ikä, sukupuoli, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).', '40 potilasta, joilla oli 1 asteen SS, ja 40 iältään/sukupuoleltaan vastaavaa kontrollihenkilöä täyttivät HADS:n.', '40 potilasta, joilla oli 1 asteen SS, ja 40 iältään/sukupuoleltaan vastaavaa kontrollihenkilöä täyttivät HADS:n.'. Sekä 1 asteen SS- että kontrolliryhmien ahdistuneisuuspisteissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Potilailla, joilla oli 1 asteen SS, oli tilastollisesti merkitsevästi korkeammat keskimääräiset HADS-pisteet masennuksen osalta kuin kontrolliryhmillä. "Selvän" kliinisen masennuksen esiintyvyys oli suurempi 1 asteen SS-ryhmässä.

**Tulos**

Onko Yhdistyneen kuningaskunnan potilailla, joilla on primaarinen Sjögrenin oireyhtymä, kohonnut kliinisen masennuksen riski?

**Esimerkki 9.5790**

Tutkia ainutlaatuisen näyttöön perustuvan kliinisen hoitopolun vaikutusta kuuteen hoitotulokseen potilailla, jotka joutuivat sairaalaan yhteisperäisen keuhkokuumeen (CAP) vuoksi.", "Takautuva kohorttitutkimus CAP-potilaista, jotka kotiutettiin tammikuun 1999 ja joulukuun 2001 välisenä aikana 31:stä Adventist Health System -laitoksesta valtakunnallisesti. Monimuuttuja-analyysejä varten oli käytettävissä yhteensä 22 196 tietuetta. Tulosten odds-suhteet (OR) laskettiin ja kerrostettiin yksilöllisen vakavuuspisteytyksen mukaan. Vakavuuspisteet vaihtelivat 1:stä 5:een, jossa 5 merkitsi vakavinta tilaa.", "Polkupotilaat kuolivat sairaalassa huomattavasti harvemmin kuin muut kuin polkupotilaat neljässä viidestä vakavuusluokasta (OR vakavuusluokassa 1 = 0,37; 95 prosentin luottamusväli [CI], 0,20-0,70). Kaikissa vakavuusasteissa hoitopolun potilaat saivat veriviljelyt ja asianmukaisen antibioottihoidon noin kaksi kertaa todennäköisemmin kuin hoitopolun ulkopuoliset potilaat. Vaikeusasteeseen 1 luokiteltujen potilaiden keskuudessa hoitopolun potilaiden kohdalla mekaanista hengityskonehoitoa vaativan hengitysvajauksen todennäköisyys väheni 80 prosenttia (OR=0,20; 95 prosentin CI, 0,12-0,33).

**Tulos**

Parantaako kliininen hoitopolku hoitotuloksia potilailla, jotka joutuvat sairaalahoitoon yhteisöperäisen keuhkokuumeen vuoksi?

**Esimerkki 9.5791**

Verisuonten endoteelin kasvutekijäperheellä (VEGF) ja VEGF-reseptoreilla (VEGFR) on keskeinen rooli angiogeneesissä sekä patologisissa että ei-patologisissa tiloissa. VEGF:n ja VEGFR:n ilmentymisen prognostinen merkitys munasarjakarsinoomassa on kuitenkin epäselvä.", "VEGF-A:n, VEGF-C:n, VEGFR-2:n ja VEGFR-3:n kudosekspressiotasot 80:ssä munasarjakarsinoomasta otetussa näytteessä tutkittiin immnohistokemiallisesti. Saadut tulokset analysoitiin kliinispatologisesti.", "VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-2 ja VEGFR-3 ilmentyivät sekä kasvainsoluissa että viereisissä veri- ja imusuonten endoteelisoluissa. VEGF-C:n ja VEGFR-2:n kudosekspressiot korreloivat merkitsevästi kasvaimen laajenemisen kanssa, mukaan lukien vatsakalvometastaasit lantionontelon ulkopuolella (P = 0,0010 ja P = 0,0008), imusolmukemetastaasit (P = 0,0030 ja P = 0,0018) ja positiivinen askitussytologia (P = 0,025 ja P = 0,0016). Sitä vastoin VEGF-A- ja VEGFR-3-ekspression ja munasarjakarsinooman kliinispatologisten piirteiden välillä ei ollut merkittävää korrelaatiota. Logistinen regressioanalyysi osoitti, että VEGF-C:n ja VEGFR-2:n ilmentymät olivat myös riippumattomia riskitekijöitä vatsakalvon ja imusolmukemetastaasien suhteen. Kaplan-Meier-menetelmällä määritetyt eloonjäämiskäyrät ja yksimuuttuja-analyysi osoittivat, että VEGF-C:n ja VEGFR-2:n korkeat ilmentymistasot olivat yhteydessä viiden vuoden eloonjäämisasteeseen. Monimuuttuja-analyysissä VEGF-C:n ja VEGFR-2:n korkeat ilmentymistasot osoittautuivat riippumattomiksi tautispesifisen eloonjäämisen indikaattoreiksi.

**Tulos**

Ovatko verisuonten endoteelin kasvutekijä C ja verisuonten endoteelin kasvutekijän reseptori 2 läheisessä yhteydessä munasarjakarsinoomapotilaiden ennusteeseen?

**Esimerkki 9.5792**

Pahanlaatuisten kasvainsolujen suorittamalla solunulkoisen matriisin hajoamisella on olennainen merkitys kasvaimen invaasiossa ja metastaasissa. Kahden gelatinolyyttisen matriksin metalloproteinaasin (MMP) MMP-2:n ja MMP-9:n uskotaan olevan avainentsyymit tässä prosessissa. Tutkimme MMP:iden in situ -gelatinolyyttisen aktiivisuuden ja kliinispatologisten tekijöiden mahdollista yhteyttä virtsarakon syöpää sairastavilla potilailla selvittääksemme, olisivatko nämä proteiinit kriittisiä kasvaimen etenemisen kannalta tässä taudissa.", "Arvioimme 25 virtsarakon syöpäkudoksen gelatinolyyttisen aktiivisuuden voimakkuutta film in situ -zymografialla (FIZ). Selvittääksemme, mitkä MMP:t ovat vastuussa gelatinolyyttisestä aktiivisuudesta virtsarakon syöpäkudoksissa, tutkimme MMP-2:n ja MMP-9:n ilmentymistä virtsarakon kudoksissa gelatiinisymografialla. MMP-ekspressio varmistettiin myös käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla ja Western blottingilla. Tämän jälkeen tutkittiin gelatiinisymografialla havaitun MMP-ekspression ja FIZ:llä määritetyn gelatinolyyttisen aktiivisuuden voimakkuuden välistä yhteyttä.", "FIZ osoitti, että kaikilla kasvainkudoksilla oli in situ gelatinolyyttistä aktiivisuutta. Gelatinolyyttisen aktiivisuuden voimakkuuden ja kasvaimen asteen, vaiheen, verisuonten tunkeutumisen ja syykohtaisen eloonjäämisajan välillä oli tilastollisesti merkitsevä korrelaatio (p <0,05). Voimakkaampia in situ -gelatinolyyttisiä kuvioita todettiin tapauksissa, joissa MMP-2:n pro- ja aktiivinen ilmentyminen oli suurempaa.

**Tulos**

Korreloiko in situ -gelatinolyyttinen aktiivisuus kasvaimen etenemisen ja ennusteen kanssa virtsarakon syöpää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.5793**

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) sitoutuu kasvainsoluun fibronektiinin (FN) mykobakteerireseptorien avulla. Solupintaan sitoutunut FN toimii siltana, jonka kautta BCG kiinnittyy kasvainsoluun. FN:n merkityksestä huolimatta tutkimukset ovat osoittaneet BCG:n tarttuvuuden vähenevän eksogeenisen FN:n vaikutuksesta. Arvioimme eksogeenisen ja autokriinisen FN:n vaikutusta BCG:n kykyyn kiinnittyä kasvainsolun pintaan ja käynnistää solusignaalien välitys.", "BCG:n kiinnittyminen 253J:n ja 253JTGFbeta1-8:aa yliekspressoiviin 253JTGFbeta1-8-soluihin sekä FN:ää ekspressoivaan solulinjaan 647V kvantifioitiin käyttämällä vihreää fluoresoivaa proteiinia-BCG:tä. Kokeissa arvioitiin FN:n vaikutusta BCG:n käynnistämään signaalinsiirtoon ydintekijä kappaB:n ja AP1:n kautta. Lopuksi arvioitiin BCG:n aktivoiman signaalireitin eheyttä transformoivan kasvutekijä-beeta1/FN:n yliekspressoreissa käyttämällä FN-reseptorin vasta-ainevälitteistä ristisidontaa.", "BCG:n tarttuvuus väheni solulinjoissa, joissa FN:n autokriininen ilmentyminen oli voimakasta. Eksogeeninen FN esti BCG:n indusoiman transaktivaation ydintekijä kappaB:n ja AP1-reporttikonstruktioissa. BCG:n stimuloimaa signalointia näihin reporttereihin ei voitu havaita FN:ää yliekspressoivissa 253J-soluissa. Muusta kuin FN:stä riippuvainen alfa5beta1-ristikytkentä käynnisti signaalinsiirron FN:ää yli-ilmentävissä soluissa.

**Tulos**

Haittaako ihmisen siirtymäkarsinoomasolujen fibronektiinin autokriininen yliekspressio bacillus Calmette-Guerinin tarttumista ja signalointia?

**Esimerkki 9.5794**

Arvioimme uudenlaisen virtsatestin toteutettavuutta eturauhassyövän varalta, joka perustuu alfa-metyyliasyylientsyylikoentsyymi A -rasemaasi (AMACR) -proteiinin esiintymiseen eturauhasen biopsian jälkeen otetuissa virtsanäytteissä.", "Puhtaat virtsanäytteet kerättiin prospektiivisesti 26 peräkkäiseltä mieheltä välittömästi sen jälkeen, kun eturauhasen biopsia oli suoritettu pahanlaatuista syöpää epäiltäessä transrektaalisen ultraäänen avulla. AMACR:n esiintyminen arvioitiin sokkoutetusti Western blot -analyysillä ja korreloitiin biopsiatulosten ja potilaan kliinisten tietojen kanssa.", "AMACR havaittiin virtsassa 18:lla 26 potilaasta (69 %). AMACR havaittiin kaikilla 12 potilaalla, joilla oli biopsiassa vahvistettu eturauhasen adenokarsinooma (100 % herkkyys, 95 % CI 75-100), 5 potilaalla 12:sta, joilla ei ollut merkkejä syövästä biopsiassa (58 % spesifisyys, 95 % CI 29-78), ja 1 potilaalla 2:sta (50 %, 95 % CI 3-80), joilla oli atypiaa biopsiassa. Kaiken kaikkiaan AMACR-tunnistus oli yhteydessä syöpästatukseen eturauhasen biopsiassa 21 potilaalla 26:sta (86 %).

**Tulos**

Onko eturauhassyövän havaitseminen virtsanäytteestä alfa-metyyliasyylientsyylikoentsyymi a-rasemaasiproteiinin osalta?

**Esimerkki 9.5795**

Vaikka jopa 30 prosentilla miehistä, joille tehdään radikaali eturauhasen poistoleikkaus kliinisesti elimellisesti rajoittuneen eturauhassyövän vuoksi, tauti uusiutuu levinneenä, tällä hetkellä ei ole mahdollista ennustaa näitä potilaita.", "Androgeenireseptorin (AR) immunoreaktiivisuutta kasvainpesäkkeiden stroomassa ja epiteelissä arvioitiin videokuva-analyysin avulla 53:sta radikaalin eturauhasen poistoleikkauksen näytteestä. Kaplan-Meierin ja Coxin regressioanalyysejä käytettiin sen määrittämiseksi, oliko AR-immunovärjäytyminen yhteydessä uusiutumisnopeuteen ja uusiutumisriskiin.", "98 prosenttia (52/53) kasvaimista sisälsi AR-positiivisia pahanlaatuisia epiteelisoluja. Kaplan-Meierin analyysi osoitti, että potilailla, joilla oli korkea AR-pitoisuus (>64 % AR-positiivista ydinaluetta) pahanlaatuisissa epiteelisoluissa tai matala AR-pitoisuus (<tai = 45 % AR-positiivista ydinaluetta) peritumoraalisissa stroomasoluissa, oli suurempi todennäköisyys uusiutua aikaisemmin radikaalin eturauhasen poiston jälkeen. Lyhin aika uusiutumiseen ja korkein uusiutumisaste oli potilailla, joilla oli sekä korkea AR-pitoisuus pahanlaatuisissa epiteelisoluissa että matala AR-pitoisuus peritumoraalisissa stroomasoluissa.

**Tulos**

Tunnistavatko eturauhassyövän epiteeli- ja peritumoraalisten stroomasolujen androgeenireseptoritasot elimeen rajoittumattoman taudin?

**Esimerkki 9.5796**

Melatoniini, käpyrauhasen tärkein erittyvä tuote, estää useiden syöpäsolutyyppien kasvua. Melatoniini rajoittaa ihmisen eturauhassyöpäsolujen kasvua mekanismilla, johon liittyy androgeenireseptorin toiminnan säätely, mutta ei ole selvää, voiko siihen liittyä myös muita mekanismeja.", "Aika- ja annosriippuvaisia tutkimuksia tehtiin androgeeniriippuvaisilla (LNCaP) ja androgeenista riippumattomilla (PC3) eturauhassyöpäsoluilla. Solujen lukumäärää, solujen elinkelpoisuutta ja solusyklin etenemistä tutkittiin. Näiden solujen neuroendokriinistä erilaistumista arvioitiin tutkimalla morfologisia ja biokemiallisia merkkiaineita. Lopuksi analysoitiin myös molekyylimekanismeja, mukaan lukien melatoniinikalvoreseptorien, solunsisäisten cAMP-tasojen ja PKA-signaalinsiirtoreitin osallistuminen.", "Melatoniinihoito vähensi dramaattisesti eturauhassyöpäsolujen määrää ja pysäytti solusyklin etenemisen sekä LNCaP- että PC3-soluissa. Lisäksi se indusoi solujen erilaistumista, mikä ilmenee selvinä morfologisina muutoksina ja neuroendokriinisin biokemiallisina parametreina. Melatoniinin rooli eturauhassyöpäsolujen solujen proliferaatiossa ja erilaistumisessa ei ole sen kalvoreseptorien välittämä eikä liity PKA-aktivoitumiseen.

**Tulos**

Vähentääkö melatoniini eturauhassyöpäsolujen kasvua, joka johtaa neuroendokriiniseen erilaistumiseen reseptorista ja PKA:sta riippumattoman mekanismin kautta?

**Esimerkki 9.5797**

Staphylococcus aureus (S. aureus) on yleinen, normaali patogeeninen kasvisto, joka kolonisoi limakalvokudoksia. Olemme aiemmin raportoineet, että glomerulonefriittiä esiintyy metisilliinille resistentin S. aureus -infektion aikana, ja osoittaneet seerumin immunoglobuliini A- (IgA) ja IgG-pitoisuuksien polyklonaalista kohoamista sekä erilaisia histologisia löydöksiä, kuten mesangiaalista ekstrakapillaarista ja endokapillaarista proliferaatiota. Tutkiaksemme S. aureus -antigeenien patogeenistä roolia aiheutimme hiirille IgA-tyyppisen glomerulonefriitin immunisoimalla S. aureuksesta peräisin olevilla antigeeneillä, jotka ovat ihmisen IgA-nefropatian (IgAN) malli.', "Balb/c-hiiriä (Th2-dominoiva tyyppi) ja C57BL/6-hiiriä (Th1-dominoiva tyyppi) immunisoitiin kahden viikon välein neljän kuukauden ajan S. aureuksesta peräisin olevilla antigeeneillä, jotka sekoitettiin Freundin epätäydelliseen adjuvanttiin.", "Kaikilla Balb/c-hiirillä havaittiin mesangiaalista proliferatiivista glomerulonefriittiä, johon liittyi IgA-, IgG- ja komplementti 3:n (C3) laskeumia. Vaikka C3-laskeumia ja solujen proliferaatiota mesangiaalialueella havaittiin myös C57BL/6-hiirillä, ne eivät korreloineet virtsanäytteiden kanssa. Balb/c-hiirillä S. aureus -antigeenejä havaittiin glomeruluksissa käyttämällä affiniteettipuhdistettuja ihmisen anti-S. aureus -vasta-aineita, mutta C57BL/6-hiirillä ei havaittu värjäytymistä. Western blot -analyysin perusteella vasta-aineet reagoivat useiden S. aureus -antigeenien kanssa, ja 30-35 kDa:n pääkaistan intensiteetti erosi Balb/c- ja C57BL/6-hiirillä. Lisäksi Balb/c-hiirillä havaittiin lisääntynyttä transformoivan kasvutekijä beetan (TGF-beta) sanansaattajan RNA:n (mRNA) ilmentymistä verrattuna C57BL/6-hiiriin.

**Tulos**

Aiheuttavatko Staphylococcus aureus -antigeenit IgA-tyypin glomerulonefriittiä Balb/c-hiirissä?

**Esimerkki 9.5798**

Tyrfostiini AGL-2043 on voimakas trisyklinen kvinoksaliini PDGF-beetareseptorin tyrosiinikinaasin (PTK), Kitin ja Flt3:n estäjä. Olemme aiemmin osoittaneet, että PDGF-beetareseptorin PTK:n selektiivinen estäminen tyrfostiinilla vähentää merkittävästi SMC:n proliferaatiota ja migraatiota in vitro, vähentää neointiman muodostumista pallovammojen aiheuttamissa sian reisivaltimoissa ja vähentää neointimaalista ahtaumaa stentatuissa sian sepelvaltimoissa, kun sitä annetaan intramuraalisesti biologisesti hajoavissa nanopartikkeleissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää stenttiin perustuvasta, biohajoavasta polymeeripinnoitteesta annostellun AGL-2043:n vaikutus neointiman muodostumiseen sian sepelvaltimomallissa.', 'Biohajoavalla, polymaito-/glykolihappopolymeerillä (PLGA) päällystetyt stentit, joissa oli (n=13) tai joissa ei ollut (n=11) 180 mcg AGL-2043:a, istutettiin 24 Sinclair-minisian (34+/-4 kg) proksimaaliseen LAD-valtimoon, jotta saavutettiin stentin ja valtimon halkaisijan suhde 1,1:1. Lääkkeen kulkeutuminen stentistä kudokseen varmistettiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla. Histomorfometrinen analyysi osoitti 28 päivän kuluttua, että AGL-2043:lla hoidetuissa eläimissä stentin sisäinen stenoosi väheni 50 % (51+/-21 % verrattuna 26+/-10 %:iin, p=0.001), absoluuttinen neointimaalipinta-ala pieneni 44 % (2,38+/-1,04 vs. 1,31+/-0,43 mm(2), p=0,004) ja absoluuttinen luminaalipinta-ala kasvoi 57 % (2,19+/-1,09 vs. 3,39+/-0,59 mm(2), p=0,003). Vammapisteissä (1,24+/-0,11 vs. 1,15+/-0,12, p=0,07) tai tulehduspisteissä (1,19+/-0,35 vs. 1,07+/-0,33, p=0,41) ei ollut merkittäviä eroja kontrollin ja AGL-2043:n välillä. Lisäksi ero stentti-stenoosin prosentuaalisessa osuudessa kontrollin ja hoidettujen eläinten välillä pysyi erittäin merkittävänä myös sen jälkeen, kun stenoosin prosentuaalinen osuus normalisoitiin vamman asteen (p=0,0008) tai tulehduspisteytyksen (p=0,001) mukaan. Kuolleisuus tässä tutkimuksessa oli nolla. Kudospitoisuudet 1 cm:n päässä proksimaalisesti ja distaalisesti stenteistä olleissa segmenteissä olivat merkityksettömiä tai nolla 1 h, 24 h ja 4 viikkoa stentin istuttamisen jälkeen.

**Tulos**

Vähentääkö tyrphostin AGL-2043 -eluting-stentti neointiman muodostumista sian sepelvaltimoissa?

**Esimerkki 9.5799**

Ahdistus ja masennus ovat yleisiä keliakian oireita. Masennus on kroonisen sairauden hoidon noudattamatta jättämisen syy.", "Arvioida psykologisen tukineuvonnan hyödyllisyyttä affektiivisten häiriöiden ja gluteenittoman ruokavalion noudattamisen parantamisessa keliaakikoilla, joilla on ahdistuneisuutta ja masennusta.", "Mukaan otettiin yhteensä 66 keliaakikkoa sairastavaa potilasta, joilla oli tilassaan ahdistuneisuutta ja nykyinen masennus. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään: ryhmässä A psykologinen tuki aloitettiin gluteenittoman ruokavalion alkaessa, kun taas ryhmässä B psykologista tukea ei annettu. Molempia ryhmiä seurattiin 2 viikon välein 6 kuukauden ajan. State and Trait Anxiety Inventory -testi Y-1 ja modifioitu Zungin itsearvioiva masennusasteikko tehtiin ennen (T0) ja 6 kuukauden gluteenittoman ruokavalion jälkeen (T1).", "T1:ssä ryhmien välillä ei havaittu eroa tilassa olevan ahdistuneisuuden prosenttiosuudessa, kun taas masentuneiden prosenttiosuus oli ryhmässä A merkittävästi pienempi kuin ryhmässä B (15,1 % vs. 78,8 %; P=0,001). Seurantajakson aikana ryhmässä B havaittiin merkitsevästi vähemmän gluteenittoman ruokavalion noudattamista kuin ryhmässä A (39,4 % vs. 9,1 %; P=0,02).

**Tulos**

Parantaako psykologinen tukineuvonta gluteenittoman ruokavalion noudattamista keliaakikoilla, joilla on mielialahäiriöitä?

**Esimerkki 9.5800**

Helicobacter pylori -bakteerin rooli gastro-oesofageaalisessa refluksitaudissa (GERD) on kiistanalainen.", "Vertailla GERD:n vaikeusastetta infektoituneilla ja ei-infektoituneilla potilailla osana meneillään olevaa satunnaistettua, kontrolloitua tutkimusta, jossa tutkitaan H. pylori -bakteerin poiston vaikutusta GERD:hen liittyviin lopputuloksiin.", "Peräkkäiset GERD-potilaat tekivät urean hengitystestin ja täyttivät validoidut GERD:n oireiden vaikeusastetta ja elämänlaatua koskevat kyselylomakkeet sekä 24 tunnin pH-mittauksen.". Nämä parametrit sekä demografiset ja endoskooppiset löydökset arvioitiin kaksoissokkoutetusti ja niitä verrattiin H. pylori -tartunnan saaneiden ja ei-tartunnan saaneiden välillä.", "Helicobacter pylori -tartunnan saaneet GERD-potilaat (n=50) olivat huomattavasti vanhempia ja vähemmän koulutettuja kuin ei-tartunnan saaneet potilaat (n=51). He käyttivät myös harvemmin protonipumpun estäjiä, mutta heillä ei ollut eroa oireissa (mitattuna sekä Spechlerin aktiivisuusindeksillä että Gastrointestinal Symptom Rating Scale -asteikolla), elämänlaadussa, endoskooppisissa löydöksissä tai 24 tunnin pH-mittarilöydöksissä.

**Tulos**

Onko Helicobacter pylori -tartunnan saaneiden ja ei-tartunnan saaneiden potilaiden välillä eroa gastro-oesofageaalisen refluksitaudin vaikeusasteessa?

**Esimerkki 9.5801**

Hemin, hemiinin hapettunut muoto, kertyy kallonsisäisiin hematoomiin ja on voimakas hapetin. Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että se edistää ympäröivän kudoksen viivästynyttä vaurioitumista ja että hemioksygenaasientsyymit vaikuttavat tähän prosessiin. Aikaisemmassa tutkimuksessa hemioksygenaasi-2 -geenin poisto lisäsi viljeltyjen kortikaalisten astrosyyttien haavoittuvuutta heminille. Tässä tutkimuksessa testattiin HO-2 -geenin deletion vaikutusta proteiinien hapettumiseen, reaktiivisten happilajien muodostumiseen ja solujen elinkelpoisuuteen sen jälkeen, kun aivokuoren neuronien ja astrosyyttien sekaviljelmiä inkuboitiin neurotoksisilla hemiinipitoisuuksilla.", "Villien viljelmien jatkuva altistaminen 1-10 mikrometrin hemiinille 14 tunnin ajan aiheutti pitoisuudesta riippuvaisen hermosolujen kuoleman, joka havaittiin sekä LDH:n vapautumisella että fluoresenssin intensiteetillä propidiumjodidivärjäyksen jälkeen, ja jonka EC50-arvo oli 1-2 mikrometrin luokkaa; astrosyytit eivät vahingoittuneet näillä alhaisilla hemiinipitoisuuksilla. Solukuolema väheni johdonmukaisesti vähintään 60 % knockout-viljelmissä. Heminille altistaminen 4 tunnin ajan, joka edeltää solujen lyysiä, lisäsi proteiinien hapettumista villityyppisissä viljelmissä, mikä havaittiin värjäämällä immunoblotsit proteiinikarbonyyliryhmiä varten. Karbonylaatio lisääntyi 10 mikroM:n heminillä 2,3-kertaiseksi verrattuna kontrollin sisarviljelmiin, joille oli vaihdettu vain väliaine; tämä vaikutus väheni noin kahdella kolmasosalla knockout-viljelmissä. Solujen reaktiiviset happilajit, jotka havaittiin fluoresenssin voimakkuuden perusteella dihydrorhodamiini 123 (DHR) -värjäyksen jälkeen, lisääntyivät selvästi heminin vaikutuksesta villityypin viljelmissä ja lokalisoituivat neuronaalisiin soluelimiin ja prosesseihin. Sitä vastoin DHR:n fluoresenssin voimakkuus knockout-viljelmissä ei eronnut sham-pestyjen kontrollien voimakkuudesta. Neuronien kuolema villityypin viljelmissä estettiin lähes kokonaan lipidiliukoisella raudan kelaattorilla fenantroliinilla; deferoksamiinilla oli heikompi mutta merkittävä vaikutus.

**Tulos**

Vaimentaako hemioksygenaasi-2 -geenin poisto hapetusstressiä solunulkoiselle hemiinille altistuneissa neuroneissa?

**Esimerkki 9.5802**

Esineen tavoittaminen ja tarttuminen avaruudessa sen verkkokalvolla olevan kuvan perusteella edellyttää erilaisia koordinaattimuunnoksia, joissa otetaan huomioon katse ja raajojen sijainti. Silmän sijainti kiertoradalla vaikuttaa kuvan muuntamiseen retinotopisista (silmäkeskeisistä) koordinaateista egosentriseen kehykseen, joka on välttämätön toiminnan ohjaamiseksi. Neurokuvantamistutkimukset ovat paljastaneet silmän asennosta riippuvaista aktiivisuutta visuo-motorisen radan varrella olevilla ekstrastriatiaalisilla visuaalisilla, parietaalisilla ja frontaalisilla alueilla. Varhaisimmassa näkövaiheessa primaarisen näköalueen (V1) rooli tässä prosessissa on edelleen epäselvä. Käytimme koejärjestelyä, joka perustui kuvion alkamiseen perustuviin visuaalisiin herätepotentiaalitallenteisiin (VEP), tutkiaksemme silmän asennon vaikutusta V1:n aktiivisuuteen ihmisillä.", "Osoitimme, että V1:stä peräisin olevaksi tunnustetun VEP:n alkuvaiheen C1-komponentin amplitudia moduloitiin silmän asennolla. Todistimme myös, että oletetut spontaanit pienet sakkadit, jotka liittyvät eksentriseen fiksaatioon, sekä verkkokalvon epäsuhtaisuus eivät voi selittää VEP: n C1-amplitudin muuttumisen vaikutuksia tässä tutkimuksessa.

**Tulos**

Muodostuvatko varhaiset visuaalisesti herätetyt potentiaalit silmän asennon mukaan ihmisillä, kun koko kehon rotaatiot aiheuttavat niitä?

**Esimerkki 9.5803**

Sääriluut ovat lyhyempiä ja kestävät vähemmän leikkausvoimia doksorubisiini-, metotreksaatti- tai sisplatiinihoidon jälkeen. Tutkimme, miten sääriluun proksimaalisen kasvulevyn leikkauskuormituksen jälkeinen vikaantuminen tapahtuu näillä kemoterapeuttisilla aineilla hoidetuilla rotilla.", "Urospuolisille Wistar-urosrotille annettiin 4 viikon iästä alkaen suonensisäisesti doksorubisiinia 15 mg/m2 ruumiinpinta-alaa, metotreksaattia 60 mg/m2 ruumiinpinta-alaa tai sisplatiinia 7,5 mg/m2 ruumiinpinta-alaa. Kullekin lääkkeellä käsitellylle ryhmälle oli yksi käsittelemätön kontrolliryhmä, jota ruokittiin ad libitum, ja yksi ruokavalion kontrolliryhmä. Sääriluut leikattiin 13 viikon iässä. Proksimaalista kasvulevyä rasitettiin leikkauskuormituksella vikaantumiseen asti posteroanterior-suunnassa. Kasvulevyn läpi tapahtuvan vikaantumisen malli tutkittiin.", "Ad libitum -ruokintaa saaneilla rotilla vikaantuminen tapahtui pääasiassa proliferoituvien ja hypertrofisten kondrosyyttien välisen siirtymävyöhykkeen kautta, mutta vikaantumisen malli vaihteli huomattavasti. Metotreksaatti- tai sisplatiinihoitoa saaneiden rottien ja niiden ruokavaliokontrollien malli oli vertailukelpoinen. Doksorubisiinilla hoidetuilla rotilla murtuma kulki pääasiassa trabekulaarisen vyöhykkeen läpi.

**Tulos**

Vaikuttaako kemoterapia sääriluun proksimaalisen kasvulevyn leikkauskuormituksen jälkeiseen vikaantumismalliin?

**Esimerkki 9.5804**

ICF Core Sets -hankkeen tavoitteena on kehittää kansainvälisesti sovitut ICF:n lyhyet ydinsarjat (Brief ICF Core Sets) ja kattavat ICF:n ydinsarjat (Comprehensive ICF Core Sets).", "Molempien ICF:n ydinsarjojen, kattavan ICF:n ydinsarjan ja ICF:n lyhyiden ydinsarjojen, kehittämismenetelmiin sisältyi muodollinen päätöksenteko- ja konsensusprosessi, jossa yhdistettiin alustavista tutkimuksista ja asiantuntijalausunnoista kerätty näyttö.', 'Tässä täydennysosassa esitetään tulokset, jotka koskevat ICF-ydinsarjojen kehittämistä 12 terveydentilaa varten (krooninen laajalle levinnyt kipu, alaselkäkipu, nivelrikko, osteoporoosi, nivelreuma, krooninen iskeeminen sydänsairaus, diabetes mellitus, liikalihavuus, obstruktiiviset keuhkosairaudet, rintasyöpä, masennus ja aivohalvaus).

**Tulos**

Kehitetäänkö ICF-ydinsarjaa kroonisista sairauksista kärsiviä potilaita varten?

**Esimerkki 9.5805**

Ihmisen protektiini (CD59) on komplementin aktivaation säätelijä, joka estää komplementin välittämää solujen lyysiä ja saattaa siten antaa immuuniresistenssin kasvainsoluille. CD59:n ilmentymistä on kuvattu useissa ihmisen pahanlaatuisissa kasvaimissa, kuten rintasyövässä. Koska CD59:n ilmentymistä eturauhassyövässä ei ole vielä tutkittu kattavasti, pyrimme selvittämään CD59:n ilmentymisen merkitystä eturauhassyövässä.", "Kahdeksankymmentäkuusi primaarista eturauhasen adenokarsinoomaa immunovärjättiin käyttämällä monoklonaalista CD59-vasta-ainetta (klooni MEM-43) ja standardia osoitusjärjestelmää. Kasvaimen immunoreaktiivisuus arvioitiin tilastollista analyysia varten alhaiseksi verrattuna korkeaan. Lisäksi CD59:n mRNA-tasot määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä 26 tapauksen mikrodissekoitetuista kudoksista.", "Sytoplasmista CD59-immunoreaktiivisuutta löydettiin eturauhassyövän, eturauhasen sisäisen epiteelin kasvaimen, hyvänlaatuisen liikakasvun, atrofisen ja normaalin rauhasen epiteeleistä. Suuri CD59-ekspressio havaittiin 36 prosentissa eturauhassyöpätapauksista, ja se liittyi Kaplan-Meierin analyysissä merkitsevästi kasvaimen pT-vaiheeseen (P = 0,043), Gleason-asteeseen (P = 0,013) ja aikaisempaan biokemialliseen (PSA) uusiutumiseen (P = 0,0013). RNA-tasolla havaitsimme ylössäätelyä 19,2 %:ssa (viisi tapausta), vaikka CD59-transkriptin yleinen osuus oli merkittävästi pienempi kasvainkudoksessa (P = 0,03).

**Tulos**

Ennustaako lisääntynyt CD59-proteiinin ilmentyminen PSA:n uusiutumista radikaalin eturauhasen poiston jälkeisillä potilailla?

**Esimerkki 9.5806**

Genistiinin ja genisteiinin kaltaisten isoflavonien syöpää suojaavat vaikutukset tunnetaan hyvin. Isoflavonien suuri saanti ja riittävä imeytymisnopeus ovat välttämättömiä tehokkaan sytostaattien ehkäisyn kannalta, vaikka muut ravintoaineet saattavat lisätä imeytymisen tehokkuutta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia natriumista riippuvaisen glukoosinsiirtimen (SGLT1) estäjän, floridsiinin, vaikutusta genistiinin imeytymiseen ja metaboliaan.", "Floridsiinia ja genistiiniä annettiin luminaalisesti rotan ohutsuolesta eristettyyn valmisteeseen, joka oli luminaalisesti ja verisuonellisesti perfusoitu. Verenkiertoalustana käytettiin synteettistä perfuusia, jossa ei ollut verenkomponentteja, ja hapenkuljettajana oli perfluorihiili. Luminaalinen väliaine koostui bikarbonaattipuskuroidusta natriumkloridiliuoksesta, johon oli lisätty genistiiniä (24,5 mikromol/l) ja floridsiinia (1 mmol/l).", "Aiemmissa kokeissa genistiinin imeytymisnopeudeksi on havaittu 17,2 %. Tässä tutkimuksessa samanaikaisesti genistiinin kanssa annosteltu floridsiini lisäsi genistiinin imeytymistä 2,5-kertaiseksi (44,5 %).

**Tulos**

Parantaako floridsiini genistiinin imeytymistä eristetyssä rotan ohutsuolessa?

**Esimerkki 9.5807**

Leikkauksen metaboliseen vasteeseen kuuluu proteiinien nettotappio, joka vaikuttaa negatiivisesti potilaiden kliiniseen kehitykseen. Tutkimme perioperatiivisen ravitsemuksen vaikutusta proteiiniaineenvaihdunnan muutoksiin välittömästi leikkauksen jälkeen.", "21 leikkauspotilaan kontrolliryhmälle annettiin tavanomainen perioperatiivinen ravitsemusprotokolla (18 tunnin paasto ja pieni annos glukoosia leikkauksen jälkeen). Kahdeksan samankaltaisen potilaan koeryhmälle annettiin täydellistä parenteraalista ravitsemusta 24 tunnin ajan ennen leikkausta ja 24 tuntia sen jälkeen. Typpitasapaino, koko kehon proteiinisynteesi, -hajoaminen ja 3-metyylihistidiini määritettiin ennen leikkausta ja 24 tuntia leikkauksen jälkeen.", "Välitön reaktio leikkaukseen tavanomaisella ravitsemushoidolla oli proteiinien nettohäviö (-1,023 g prot. kg(-1) vrk(-1)), joka johtui proteiinien hajoamisen lisääntymisestä (137,9 % preoperatiivisista arvoista), kun taas proteiinisynteesi pysyi ennallaan (98,4 %). 3-metyylihistidiinin erittyminen ei lisääntynyt leikkausta edeltäviin arvoihin verrattuna, mikä viittaa siihen, että hajonnut proteiini ei ollut peräisin lihaksista. Perioperatiivista ravitsemusta saaneessa koeryhmässä ei havaittu proteiinikatoa (+0,075 g prot. kg(-1) vrk(-1)) eikä muutoksia proteiinisynteesissä tai -hajoamisessa verrattuna preoperatiivisiin arvoihin (96,3 % ja 88,0 %).

**Tulos**

Ehkäiseekö perioperatiivinen ravitsemus varhaisia proteiinikatoja ruoansulatuskanavan leikkaukseen joutuneilla potilailla?

**Esimerkki 9.5808**

Dementia on krooninen sairaus, johon liittyy kognitiivisten ja älyllisten kykyjen, kuten muistin, arvostelukyvyn ja abstraktin ajattelun, asteittainen heikkeneminen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida dementiapotilaiden terveyshyötyjä Euroopassa ja tunnistaa keskeiset tekijät, jotka vaikuttavat heidän terveyteen liittyvään elämänlaatuunsa (HRQol).", "Tässä tutkimuksessa käytettiin poikkileikkaustietoja Odense-tutkimuksesta; tanskalainen kohortti, johon kuului Tanskan Odensessa asuvia 65-84-vuotiaita potilaita. Yhteensä 244 lievästä vaikeaan dementiaan sairastunutta potilasta haastateltiin yhdessä hoitajan kanssa heidän terveydentilastaan ja päivittäisistä toiminnoistaan (ADL). Alzheimerin tauti diagnosoitiin todennäköisen dementian NINCDS-ADRDA-kriteerien mukaisesti. Verisuoniperäinen dementia ja muut dementiatyypit diagnosoitiin DSM-IIIR-kriteerien mukaisesti. Dementian vaikeusaste määriteltiin Mini Mental State Examination -pistemäärän pistevälillä: lievä (MMSE 20-30), keskivaikea (MMSE 10-19) ja vaikea (MMSE 0-9). ADL-tietojen perusteella potilaiden riippuvuustaso määriteltiin joko riippuvaiseksi tai itsenäiseksi. Odense-tutkimuksen kysymykset yhdistettiin kuhunkin EQ-5D:n viiteen ulottuvuuteen, jotta voitiin arvioida potilaiden HRQol-arvoa. Tanskalaisia EQ-5D:n sosiaalisia tariffeja käytettiin potilaiden HRQol:n arvioimiseksi. EQ-5D-arvojen regressioanalyysi suoritettiin sukupuolen, iän, vaikeusasteen, ADL-tason ja toimintaympäristön takaperinvalinnalla, jotta saatiin selville tärkein HRQoL:iin vaikuttava tekijä.", "EQ-5D:n painoarvo ADL:ssä muista riippumattomilla potilailla oli 0,641 (95 % CI: [0,612-0,669]) ja muista riippuvaisilla potilailla 0,343 (95 % CI: [0,251-0,436]).

**Tulos**

Onko kyky suoriutua päivittäisistä toiminnoista tärkein dementiapotilaiden elämänlaatuun vaikuttava tekijä?

**Esimerkki 9.5809**

Sykliiniriippuvaiset kinaasit (CDK) ovat suuri proteiiniperhe, joka toimii monissa eukaryoottisolujen keskeisissä säätelyreiteissä, kuten solusyklin ja geenien transkription valvonnassa. Tärkeimpiä ja laajimmin tutkittuja näistä tehtävistä on RNA-polymeraasi II:n C-terminaalisen domeenin (CTD) reversiibeli fosforylaatio, joka on osa monimutkaista CTD:n ja proteiinin vuorovaikutusta, joka koordinoi RNAP II:n transkription sykliä. RNAP:n CTD on joissakin eukaryoottien ryhmissä vahvasti konservoitunut, mutta toisissa se on erittäin degeneroitunut tai puuttuu kokonaan; syyt näihin eroihin CTD:n rakennetta vakauttavassa valinnassa eivät ole selvillä. Koska palautuva fosforylaatio on tärkeää CTD:hen perustuvalle transkriptionille, CDK:iden levinneisyys ja evoluutiohistoria voivat olla avain CTD:n rakenteeseen kohdistuvien rajoitusten erojen ymmärtämiseen; CTD-kinaasien alkuperää ja evolutiivisia suhteita ei kuitenkaan ole tutkittu perusteellisesti. Lisäksi vaikka useimpien CDK:iden toimintaa on tutkittu kohtuullisen hyvin nisäkkäissä ja hiivoissa, useimmista muista eukaryooteista tiedetään hyvin vähän.", "Tässä tunnistamme 123 CDK-perheen jäsentä eläimistä, kasveista, hiivoista ja neljästä protistista, joiden genomisekvenssit on saatu valmiiksi, sekä 10 muuta CDK:ta sellaisten organismien epätäydellisistä genomisekvensseistä, joiden CTD-sekvenssit tunnetaan. Vertailevat genomi- ja fylogeneettiset analyysit viittaavat siihen, että solusyklin CDK:ta esiintyy kaikissa tässä tutkimuksessa mukana olleissa organismeissa. Sitä vastoin transkriptioon liittyvien CDK:iden selkeitä ortologeja ei ole tunnistettu oletettavasti vanhimmissa eukaryooteissa, Trypanosomassa tai Giardiassa. CTD:n fosforylaatioon osallistuvat kinaasit, CDK7, CDK8 ja CDK9, löytyvät kaikki hyvin tuettuina ja erillisinä ortologisina perheinä, mutta niiden suhteet toisiinsa ja muihin CDK:ihin eivät ole hyvin selvitettyjä. Merkittävää on, että CDK7:n ja CDK8:n selvät ortologit rajoittuvat vain niihin organismeihin, jotka kuuluvat ryhmiin, joissa RNAP II:n CTD on vahvasti konservoitunut.

**Tulos**

Viittaako sykliiniriippuvaisten kinaasien vertaileva genomiikka RNAP II:n C-terminaalisen domeenin ja CTD-ohjattujen CDK:iden yhteisevoluutioon?

**Esimerkki 9.5810**

Mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien (MAPK:t) on osoitettu osallistuvan monenlaisiin solutoimintoihin. Joidenkin MAPK:iden (esim. solunulkoisen signaalin säätelemä kinaasi, Erk1/2) rooli on dokumentoitu vasteena tiettyihin fysiologisiin ärsykkeisiin, kuten iskemiaan, viskeraaliseen kipuun ja sähköiskuun. Osoitimme äskettäin, että rajoitusstressi aktivoi Erk MAPK -reitin, mutta ei c-Jun-N-terminaalista kinaasia/stressiaktivoitua proteiinikinaasia (JNK/SAPK) tai p38MAPK:ta, useilla rotan aivoalueilla. Tässä tutkimuksessa selvitimme erilaisen stressitekijän, akuutin pakotetun uintistressin, vaikutuksia näiden MAPK:ien fosforylaatiotilaan (P) hippokampuksessa, neokorteksissa, prefrontaalisessa aivokuoressa, amygdalassa ja striatumissa. Lisäksi määritettiin vaikutukset MAPK:ien ylävirran aktivaattoreiden, niiden vastaavien MAPK-kinaasien (MAPKK:t; P-MEK1/2, P-MKK4 ja P-MKK3/6) fosforylaatiotilaan. Lopuksi, koska Erk-reitti voi aktivoida c-AMP-vaste-elementtiä (CRE) sitovaa (CREB) proteiinia, ja uintistressin on äskettäin raportoitu lisäävän CREB:n fosforylaatiota, tutkittiin myös muutoksia P-CREB:ssä.", "Yksittäinen 15 minuutin pakkouinti-istunto lisäsi P-Erk2-tasoja 2-3-kertaisesti neokorteksissa, prefrontaalisessa aivokuoressa ja striatumissa, mutta ei hippokampuksessa tai amygdalassa. P-JNK-tasot (P-JNK1 ja/tai P-JNK2/3) nousivat kaikilla aivoalueilla noin 2-5-kertaisiksi, kun taas P-p38MAPK-tasot pysyivät olennaisesti ennallaan. Yllättäen fosforyloitujen MAPKK:iden, P-MEK1/2:n ja P-MKK4:n (Erk- ja JNK-reittien aktivaattorit) tasot kasvoivat kaikilla viidellä aivoalueella, ja vielä paljon dramaattisemmin (P-MEK1/2, 4,5 - > 100-kertainen; P-MKK4, 12 - noin 300-kertainen). Samoin kuin p38MAPK:n fosforylaatiota ei ollut pakotettu uimaan, sen aktivaattorin, P-MKK3/6:n, tasot eivät näyttäneet muuttuvan. P-CREB lisääntyi kaikilla muilla paitsi kortikaalisilla alueilla (prefrontaalinen, neokorteksi).

**Tulos**

Erk- ja JNK-MAPK-reittien aktivoituminen akuutin uintistressin vaikutuksesta rotan aivoalueilla?

**Esimerkki 9.5811**

Fibroblastikasvutekijät (FGF) ja niiden reseptorit (FGFR) nopeuttavat strooman ja epiteelin välistä viestintää ihmisen eturauhasen kehityksessä ja homeostaasissa. Sekä mallieläinten että ihmisen eturauhaskasvainten pahanlaatuiseen etenemiseen liittyy epiteelisolujen FGFR2IIIb:n menetys, joka reagoi stroomaalisiin FGF7- ja FGF10-faktoreihin.", "Tutkimme, palautetaanko FGFR2IIIb:n palauttaminen transfektiolla ihmisen pahanlaatuisessa eturauhaskasvaimessa PC-3-solulinjassa vähemmän pahanlaatuisiin kasvaimiin liittyvät solujen ominaisuudet. Solujen proliferaatiota, apoptoosia ja kasvainsolujen implantteja käytettiin pahanlaatuisten ominaisuuksien seuraamiseen. FGFR2IIIb:n aktiivisuutta arvioitiin FRS2:n ja p44/42 MAP-kinaasin immunoblotilla. Pansytokeratiinin ja laktoferriinin ilmentymisen immunokemiallista analyysia käytettiin solujen erilaistumisen muutosten arvioimiseksi.", "FGFR2IIIb:n ilmentäminen PC-3-soluissa transfektion avulla johti kasvun estoon in vitro ja vähensi kasvainten muodostumista in vivo samanaikaisesti solujen lisääntyneen erilaistumisen ja apoptoosin kanssa.

**Tulos**

Tukahduttaako fibroblastikasvutekijän reseptori2:n palauttaminen ihmisen pahanlaatuisen eturauhaskarsinooman PC-3-solujen kasvua ja kasvainherkkyyttä?

**Esimerkki 9.5812**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin thorakotomian jälkeisen olkapääkivun esiintyvyyttä ja kliinisiä ennustetekijöitä sekä määritettiin rintakehän epiduraalipuudutuksen tehokkuus tämän kivun lievittämisessä.", "A prospektiivinen kliininen tutkimus.", "Yliopistollinen opetussairaala.", "32 aikuispotilasta, joille oli tehty elektiivinen rintakehäleikkaus, suostui osallistumaan tutkimukseen. Kaikki leikkaukset olivat avoimia rintakehäleikkauksia, jotka teki sama kirurgien ja anestesiologien tiimi. Rintakehän (T6) epiduraalikatetri asetettiin ennen yleisanestesian induktiota. Kukin potilas sai epiduraalisesti 7 ml 2-prosenttista lidokaiinia ja toistuvia 5 ml 2-prosenttista lidokaiinia puolen tunnin välein leikkauksen aikana. Postoperatiivisesti viiltokivun tai ipsilateraalisen olkapääkivun esiintymistä tarkkailtiin ja hoidettiin maksimiannoksella 5 ml 2 % lidokaiinia. Jos se ei tehonnut, annettiin indometasiinipannaa (ei-steroidinen tulehduskipulääke [NSAID]). Muuttujat, kuten potilaan ikä, sukupuoli, American Society of Anesthesiologists -järjestön fyysinen status, leikkauksen tyyppi, paikka ja kesto, anestesian kesto, pääkeuhkoputken resektio ja thorakostomiaputkien käyttö, kirjattiin ylös.", "Postoperatiivisesti 10 potilaalla (31 %) oli olkapääkipua, 4 potilasta (12,5 %) valitti viiltokipua ja 2 (6,3 %) valitti sekä viilto- että olkapääkipua. Epiduraalikatetriin annettu 5 ml:n 2-prosenttista lidokaiinia lievitti viiltokipua kaikilla potilailla, mutta ei tehonnut olkapääkipuun. Indometasiinisuppositori oli tehokas näillä potilailla. Minkään muuttujan ja olkapääkivun esiintymisen välillä ei havaittu korrelaatiota.

**Tulos**

Ovatko rintakehän epiduraaliset paikallispuudutteet tehottomia lievittämään rintakehän poiston jälkeistä ipsilateraalista olkapääkipua?

**Esimerkki 9.5813**

Tutkitaan polyprenolin puhdistusmenetelmiä Ginkgo biloba L.:n lehdistä.", "Polyprenolin puhtaus määritettiin HPLC:llä optimaalisten puhdistusolosuhteiden valitsemiseksi.", "Optimaaliset olosuhteet rasvanpoistettiin ensin 160 kertaa petrolieetteri-etyyliasetaattia (9:1), sitten silikageelipylvään (100-140 mesh) läpi ja eluoitiin petrolieetteri-etyyliasetaatilla (9:1).".

**Tulos**

Onko [ Tutkimukset polyprenolin puhdistamisesta Ginkgo biloba L. -lehdestä ]?

**Esimerkki 9.5814**

Sepelvaltimovirtauksen palauttaminen ohimenevän iskemian jälkeen aiheuttaa välittömästi hengenvaarallisia kammiotakyarytmioita. Vaikka useimmat näistä rytmihäiriöistä häviävät spontaanisti, jotkut niistä aiheuttavat vakavia hemodynaamisia muutoksia. Tässä retrospektiivisessä tutkimuksessa selvitetään, kuinka tehokas on intrakoronaarinen verapamiilihoito, jolla lopetetaan reperfuusion aiheuttamat kammiotakyarytmiat akuuttia sydäninfarktia sairastavilla potilailla.", "Tutkimukseen otettiin helmikuun 1992 ja helmikuun 2003 välisenä aikana 390 potilasta, joilla oli diagnosoitu AMI. Kaikki potilaat saivat mekaanista revaskularisaatiohoitoa 6 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta, ja 109 potilaalla ilmeni reperfuusion aiheuttamia takyarytmioita. Osajoukkoa näistä potilaista hoidettiin intrakoronaarisella verapamiililla (0,25-1,0 mg) reperfuusion aiheuttaman takyarytmian lopettamiseksi. Heidän kohdallaan arvioitiin takyarytmian välitön loppuminen, hemodynaamiset muutokset, elvytysnopeus ja merkittävät komplikaatiot. Kolmekymmentäyksi potilasta (28 %) hoidettiin intrakoronaarisella verapamiililla reperfuusion aiheuttamien kammiotakyarytmioiden välittömään lopettamiseen. Näihin takyarytmioihin kuului 6 ennenaikaista kammiosupistusta, 19 kiihtynyttä idioventrikulaarista rytmiä, 3 kammiotakykardiaa, 2 kammiovärinää (VF) ja 1 torsades de pointes. Koronansisäinen verapamiili lopetti tehokkaasti ja nopeasti kaikki reperfuusion aiheuttamat rytmihäiriöt VF:tä lukuun ottamatta. Hoidon sivuvaikutuksiin kuuluivat tilapäinen hypotensio (kaksi potilasta) ja bradykardia (yksi potilas), mutta kaikki potilaat toipuivat spontaanisti. Verapamiilin intrakoronaarinen käyttö ei aiheuttanut merkittäviä komplikaatioita, eikä rytmihäiriöiden uudelleen alkamista dokumentoitu.

**Tulos**

Lopettaako intrakoronaarinen verapamiili nopeasti reperfuusiotakyarytmiat akuutissa sydäninfarktissa?

**Esimerkki 9.5815**

Tietoja sepelvaltimon ohitusleikkauksen (CABG) ja restriktiivisen annuloplastian yhdistelmästä iskeemistä kardiomyopatiaa sairastavilla potilailla on niukasti, eikä niiden vaikutusta vasemman kammion käänteiseen uudelleenmuodostukseen tunneta.', '51 potilaalle, joilla oli iskeeminen LV-häiriö (LV:n ejektiofraktio 31+/-8 %) ja vaikea mitraaliregurgitaatio (aste 3-4+), tehtiin CABG ja restriktiivinen annuloplastia, johon liittyi mitraalirenkaan tiukka pienentäminen (kahdella koolla, Physio-rengas, keskikoko 28+/-2). Transthorakaaliset kaikukardiografiatutkimukset tehtiin (ennen leikkausta sekä 3 kuukauden ja 1,5 vuoden kuluessa leikkauksesta) mitraaliregurgitaation, transmissiogradientin, läpän koaptaation sekä vasemman eteisen ja LV:n käänteisen remodelingin arvioimiseksi. Kliininen seuranta (New York Heart Association [NYHA] -luokka, eloonjääminen, tapahtumat) arvioitiin 2 vuoden seurannassa. Varhainen operatiivinen kuolleisuus oli 5,6 %; 2 vuoden seurannassa kaikilla potilailla ei ollut endokardiittia eikä tromboemboliaa, ja yksi potilas tarvitsi uusintaleikkauksen uusiutuneen mitraaliregurgitaation vuoksi; 2 vuoden elossaolo-osuus oli 84 %. NYHA-luokka parani 3,4+/-0,8:sta 1,3+/-0,4:ään (P<0,01), ja kaikki potilaat kuuluivat luokkaan I/II. Intraoperatiivinen transesofageaalinen kaikukuvaus osoitti minimaalista (aste 1+) mitraaliregurgitaatiota 8 potilaalla ja ei mitään 43 potilaalla ilman stenoosia. Lehtisten koaptaatio oli 0,8+/-0,2 cm. Nämä arvot pysyivät ennallaan; kaikilla potilailla ei ollut mitraaliregurgitaatiota tai se oli minimaalista (aste 1+) kahden vuoden seurannassa. LV:n loppusystolinen ja -diastolinen ulottuvuus pieneni 51+/-10 mm:stä 43+/-12 mm:iin (P<0,001) ja 64+/-8 mm:stä 58+/-11 mm:iin (P<0,001). Vasemman eteisen ulottuvuus pieneni 53+/-8:sta 47+/-7 mm:iin (P<0,001).

**Tulos**

Johtavatko restriktiivinen annuloplastia ja sepelvaltimoiden revaskularisaatio iskeemisen mitraaliregurgitaation yhteydessä käänteiseen vasemman kammion remodelingiin?

**Esimerkki 9.5816**

Vasemman kammion toimintahäiriö vaikuttaa osaltaan huonoon eloonjäämiseen iskeemisen mitraaliregurgitaation (IMR) korjaamiseksi tehdyn leikkauksen jälkeen. Monet kirurgit eivät ymmärrä, että Bollingin alimitoitetun mitraalirenkaan annuloplastiakonseptin keskeinen osa on LV:n seinämäjännityksen vähentäminen muuttamalla LV:n muotoa, mutta tarkkaa kolmiulotteista (3-D) geometrista dataa, joka perustelisi tämän vaikutuksen, ei ole olemassa. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan rengasrenkaan pienentäminen pienentää LV:n alueellista kehän kaarevuussädettä (ROC) akuutin IMR:n mallissa.", "Kahdeksalle aikuiselle lampaalle asennettiin säädettävä Paneth-tyyppinen annuloplastiaompele ja röntgenläpikuultavia merkkejä LV:hen ja mitraalirenkaaseen. Eläimiä tutkittiin kaksitasoisella videofluoroskopialla lähtötilanteessa, sitten ennen annuloplastiaompeleen kiristämistä ja sen jälkeen proksimaalisen vasemman kiertäjäkalvosimen okkluusion aikana. Laskettiin endosystolinen alueellinen LV:n kehän alueellinen ROC ja mitraalirenkaan pinta-ala.", "Akuutti IMR poistui (MR-aste 2,1+/-0,4-0,4+/-0,4, keskiarvo+/-SD, P<0,05) Panethin annuloplastiaompeleen kiristämisellä. Panethin ompeleen kiristäminen kiertäjäkalvosimen okkluusion aikana pienensi myös loppusystolisia alueellisia kiertäjäkalvosimen kaarevuussäteitä tyvitumakkeessa (anteriorinen, 3,40+/-0,16 - 3,34+/-0.14 cm; posterior, 3,31+/-0,23-3,24+/-0,26 cm; P<0,05) ja ekvatoriaalisella tasolla (anterior, 2,99+/-0,21-2,89+/-0,29 cm; posterior, 2,86+/-0,38-2,81+/-0,41 cm; P<0,05).

**Tulos**

Muuttaako alimitoitettu mitraaliannuloplastia vasemman kammion muotoa akuutin iskeemisen mitraaliregurgitaation aikana?

**Esimerkki 9.5817**

P-selektiinin (CD62) ja glykoproteiini (GP) Ibalfa:n rooli verihiutalekonsentraattien (PC) puhdistumisessa verensiirron jälkeen on epäselvä.", "Verihiutaleiden (PLT) aktivoituminen in vitro määritettiin virtaussytometrialla käyttämällä anti-CD62:ta ja anti-GPIbalfa:ta. PC:n puhdistuma in vivo arvioitiin eläinmallissa, jossa käytettiin kaneja, joilla oli estynyt retikuloendoteelijärjestelmä, mitattuna 0,5 tunnin (R(0,5)), 24 tunnin (R(24)) ja kokonais- (R( summausoperaattori )) mittausarvoilla. PLT:n palautuminen ja eloonjäämisaika (ST). Korrelaatioita analysoitiin PLT:n aktivoitumisen in vitro -määritysten ja perinteisten (päivät 2-5), vanhentuneiden (päivät 7-8) ja jäähdytettyjen PC:iden in vivo -puhdistuman välillä.", "Anti-CD62:n sitoutuminen PLT:n pintaan lisääntyi merkittävästi ja anti-GPIbalfa:n sitoutuminen väheni vanhentuneissa ja jäähdytetyissä PC:issä perinteisiin PC:iin verrattuna. Negatiivinen korrelaatio havaittiin in vitro anti-CD62-sitoutumisen ja nopean (R(0,5)) PLT-puhdistuman välillä, mutta ei viivästyneen (R(24) ja ST) puhdistuman välillä. Sitä vastoin anti-GPIbalfa-sitoutuminen korreloi positiivisesti viivästyneen mutta ei nopean PLT-puhdistuman kanssa. Kokonaispuhdistuma (R( summausoperaattori )) korreloi paremmin anti-GPIbalfa- kuin anti-CD62-sitoutumisen kanssa. CD62-tiheys PLT:n pinnalla väheni PC-siirron jälkeen, kun taas GPIbalfa-tiheys pysyi ennallaan.

**Tulos**

Onko verihiutaleiden pintaglykoproteiini Ibalfa ja P-selektiinin rooli verensiirron yhteydessä käytetyn verihiutaletiivisteen puhdistumisessa?

**Esimerkki 9.5818**

Sappiteiden karsinooma on tappava sairaus, ja se aiheuttaa Yhdysvalloissa vuosittain lähes 4500 pahanlaatuiseen syöpään liittyvää kuolemantapausta. Varhainen toteaminen voi parantaa sappiteiden pahanlaatuisia kasvaimia sairastavien potilaiden eloonjäämismahdollisuuksia ja mahdollistaa kuratiivisen kirurgisen resektion. Varhaisen havaitsemisen lähestymistavat hyötyisivät tarkasta, vähän invasiivisesta diagnostisesta testistä. Uusien diagnostisten merkkiaineiden tunnistamiseksi kirjoittajat saivat hiljattain päätökseen kattavan proteomitutkimuksen sappitietä sairastavien potilaiden sappinäytteistä. Yksi tandem-massaspektrometrialla tunnistetuista proteiineista oli Mac-2-sitova proteiini (Mac-2BP). Kirjoittajat arvioivat Mac-2BP:n ja sen ligandin, galektiini-3:n, toimivuutta diagnostisina merkkiaineina potilaille, joilla on sappiteiden karsinooma.", "Mac-2BP:n, galektiini-3:n ja CA19-9:n pitoisuudet mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) sappinäytteistä, jotka saatiin potilaista, joilla oli sappiteiden karsinooma (n = 26), hyvänlaatuisia sappitauteja (n = 32) ja primaarinen sklerosoiva kolangiitti (n = 20). Seerumin Mac-2BP- ja galektiini-3-pitoisuudet määritettiin myös ELISA-menetelmällä. Mac-2BP:n kudosekspressiota tutkittiin immunohistokemiallisin menetelmin käyttäen sappikarsinooman kudosmikrosarjaa.", "Sappitiehyen Mac-2BP-tasot olivat noin kolminkertaisesti koholla sappikarsinoomaryhmässä verrattuna potilasryhmään, jolla oli PSC tai muunlainen ei-neoplastinen sappitauti. Sitä vastoin Mac-2BP-tasot eivät olleet koholla seeruminäytteissä potilailla, joilla oli sappisuolen karsinooma. Immunohistokemiallisen analyysin mukaan Mac-2BP:tä ilmentyi 34 potilaalla 36:sta (94,4 %), joilla oli sappiteiden karsinooma. Sappisuolen karsinooman diagnostisena merkkiaineena Mac-2BP-pitoisuudet olivat yhtä tarkkoja kuin sappitie-CA19-9-pitoisuudet, ja vastaanottimen operaattorin ominaisanalyysin mukaan käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli 0,70. Molempien sapen merkkiaineiden käyttö yhdessä johti kuitenkin huomattavasti parempaan diagnostiseen tarkkuuteen verrattuna tarkkuuteen, joka saavutettiin käyttämällä CA19-9:ää yksinään (AUC, 0,75; P < 0,001). Seerumin ja sapen galektiini-3-pitoisuudet eivät eronneet sappikarsinoomaryhmässä suhteessa kontrolliryhmiin.

**Tulos**

Onko mac-2-sitova proteiini sappiteiden karsinooman diagnostinen merkkiaine?

**Esimerkki 9.5819**

Sekä satunnaisessa periareolaarisessa ohutneulanäytteenotossa (RPFNA) että nänninäytteenotossa (NAF) todettu atyyppinen hyperplasia liittyy lisääntyneeseen rintasyövän riskiin.", "Tässä tutkimuksessa raportoimme NAF-tuotannon korrelaatiosta RPFNA:lla saatujen duktaalisten solujen sytologisen arvioinnin kanssa.', '113 naiselle, joilla oli suuri riski sairastua rintasyöpään ja jotka kävivät Kansasin yliopiston lääketieteellisen keskuksen rintasyövän ehkäisyklinikalla, tehtiin yksi NAF-näytteen keräysyritys ja RPFNA.', 'NAF-näytteen keräys onnistui 51 prosentilla naisista. NAF:ia tuottaneiden ja ei-tuotannossa olleiden naisten välillä ei ollut merkittävää eroa iän, 5-vuotisen Gail-riskin arvioinnin, vaihdevuosien tilan, hormonien käytön, rintasyövän perhehistorian, aikaisemman epätyypillisen hyperplasian/LCIS:n tai kontralateraalisen DCIS:n/invaasiivisen rintasyövän suhteen. Ainoa merkitsevä ero näiden kahden ryhmän välillä oli aiempi imetys (p = 0,018). Kahdellakymmenelläseitsemällä 113:sta tutkittavasta todettiin RPFNA:lla hyperplasiaa, jossa oli atypiaa, 31 %:lla naisista, jotka tuottivat NAF:ää, ja 16 %:lla naisista, jotka eivät tuottaneet NAF:ää (p = 0,07).

**Tulos**

Estääkö korkean riskin naisten epäonnistuminen nännin aspiraattinesteen tuottamisessa sytologisen atypian havaitsemisen satunnaisista periareolaarisista ohutneulanäytteistä?

**Esimerkki 9.5820**

Siirrännäisen sepelvaltimotaudin kehittyminen liittyy neovaskularisaatioon paksuuntuneessa neointimassa. Olemme aiemmin raportoineet, että kaptopriili estää neointimaaliproliferaatiota rotan allograft-mallissa. Postuloimme, että angiogeeniset indusoijat ovat nousseet regulaatioon elinsiirron jälkeen ja kaptopriili parantaa elinsiirron aiheuttamaa sepelvaltimotautia tukahduttamalla sepelvaltimoiden angiogeenista aktiivisuutta.", "Eläimet saivat ei hoitoa tai kaptopriilia (50 mg/kg/vrk). Allograft-sydämet analysoitiin siirron jälkeisinä päivinä 0, 14 ja 21, ja angiogeeninen induktori, plasman verihiutaleita aktivoiva tekijä, määritettiin. Sepelvaltimoista ja sydänlihaksesta saadusta väliaineesta testattiin verisuonten endoteelin kasvutekijä, trombospondiini-1 ja angiogeeninen aktiivisuus endoteelin migraatiomäärityksellä ja rotan sarveiskalvon neovaskularisaatiomäärityksellä.", "Kaptopriililla käsitellyssä ryhmässä plasman verihiutaleita aktivoiva tekijä väheni, ja sepelvaltimoiden väliaineessa havaittiin aiemmin trombospondiini-1:n erityksen nousua, verisuonten endoteelin kasvutekijän vähenemistä eikä angiogeenista aktiivisuutta. Päivänä 0 sepelvaltimoiden ja sydänlihaksen ehdollistetussa väliaineessa oli trombospondiini-1:n aiheuttamaa inhiboivaa aktiivisuutta, ja verihiutaleita aktivoivan tekijän verenkierrossa olevat tasot olivat merkityksettömiä. Siirron jälkeiseen 21 päivään mennessä plasman verihiutaleita aktivoiva tekijä oli kohonnut, ja käsittelemättömistä sepelvaltimoista saadun konditionoidun väliaineen angiogeeninen aktiivisuus oli huomattavasti suurempi lisääntyneen verisuonten endoteelin kasvutekijän vuoksi, kun taas sydänlihaksessa ei ollut angiogeenista aktiivisuutta.

**Tulos**

Estääkö kaptopriili siirron jälkeistä angiogeenista aktiivisuutta rotan allograftin sepelvaltimoissa?

**Esimerkki 9.5821**

Vähävaraisten, imettävien eteläafrikkalaisten naisten ja heidän alle 6 kuukauden ikäisten lastensa mikroravintoaineiden tilasta on vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää anemian ja A-vitamiinin puutteen (VAD) tasoa kaupunkien lähiöissä asuvilla imettävillä naisilla ja heidän pienillä lapsillaan.", "Poikkileikkaustutkimus, johon sisältyi antropometrisiä, biokemiallisia ja lapsen ruokintaa koskevia tietoja.", "Peri-urban settlement in Cape Town, South Africa.', 'Imettävät naiset (n=113) ja heidän lapsensa (1-6 kk), jotka kävivät kaupunkien lähiklinikalla.', 'Imettävien äitien hemoglobiinin (Hb) keskiarvo (keskihajonta (SD)) oli 12,4 (1,3) g dl(-1), ja 32 %:lla todettiin anemia (Hb<12 g dl(-1)). Äidin seerumin retinolipitoisuus oli 49,8 (SD 13,3) mikrog dl(-1), ja VAD oli 4,5 %. Äidinmaidon avulla todettiin, että keskimääräinen (SD) retinolipitoisuus oli 70,6 (24,6) mikrog dl(-1) ja 15,7 (8,3) mikrog/g maitorasvaa, ja 13 % oli alle raja-arvon <8 mikrog/g rasvaa. Rintamaidon retinolin ja imeväisen seerumin retinolin välillä ei havaittu korrelaatiota. Pituus suhteessa ikään, paino suhteessa ikään ja paino suhteessa pituuteen Z-pisteet (SD) olivat vastaavasti -0,69 (0,81), 0,89 (1,01) ja 1,78 (0,83). Keskimääräinen (SD) lapsen Hb oli 10,9 (1,1) g dl(-1), ja anemian esiintyvyys oli 50 %, 33 % ja 12 %, kun Hb:n raja-arvot olivat alle 11 g dl(-1), 10,5 g dl(-1) ja 9,5 g dl(-1). Imeväisten seerumin retinolipitoisuuden keskiarvo (SD) oli 26,9 (7,2) mikrog dl(-1), ja 10 prosentilla oli VAD. Yksikään lapsista ei saanut yksinomaan rintaruokintaa, 22 prosenttia sai pääasiallisesti rintaruokintaa ja 78 prosenttia täydentävää (sekarintaruokintaa). Imeväisistä 32 prosenttia sai vieroitusruokaa poikkeuksellisen nuorena (< tai = 1 kuukauden ikäisenä).

**Tulos**

Onko alle 6 kuukauden ikäisillä täysiaikaisilla, kaupunkien lähialueilla asuvilla eteläafrikkalaisilla imeväisillä riski sairastua varhain alkavaan anemiaan?

**Esimerkki 9.5822**

Tavoitteenamme oli tutkia tulehduksen aiheuttaman endoteelin toimintahäiriön mekanismeja ihmisillä.", "Endoteelin toimintaa mitattiin kahdellakymmenelläkympillä terveellä vapaaehtoisella ihmisellä kyynärvarren laskimopletysmografialla ennen ja 8 tuntia lavantautirokotuksen antamista tulehdusreaktion aikaansaamiseksi. Endoteelin typpioksidin (NO) biosaatavuutta arvioitiin mittaamalla vasteet valtimonsisäiselle N(G)-monometyyli-l-arginiinille (l-NMMA) ja bradykiniinille. L-arginiini- tai askorbiinihappolisän vaikutuksia arvioitiin substraatin puutteen ja hapettumisstressin vaikutusten selvittämiseksi. Systeemiset vaikutukset määritettiin mittaamalla sytokiinivaste, kokonaisantioksidanttistatus (TAOS) ja proteiinien erittyminen virtsaan.", "Rokottaminen aiheutti sytokiinivasteen, kokonaisantioksidanttistatuksen laskun ja lisääntyneen albumiinin erittymisen virtsaan (UAE). Vaste bradykiniinille (BK, P<0,005) ja l-NMMA:lle (P<0,0001) väheni, mutta glyseryylitrinitraatille (GTN) ja noradrenaliinille (NE) ei ollut vaikutusta. Rokotuksen jälkeen verenvirtausvaste BK:lle (mutta ei GTN:lle) palautui osittain rokotusta edeltävälle tasolle askorbiinihapon infuusion avulla (P=0,01). L-arginiinilisäyksellä ei ollut vaikutusta.

**Tulos**

Liittyykö tulehduksen aiheuttamaan endoteelin toimintahäiriöön vähentynyt typpioksidin biologinen hyötyosuus ja lisääntynyt hapetusstressi?

**Esimerkki 9.5823**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia kasvainnaekroositekijän reseptoriin liittyvää tekijää 6 (TRAF6) sisältävän tulehdussignaalin osuutta neointimaalin muodostumiseen kanin kaulavaltimon pallovammamallissa.", "Käytettiin urospuolisia japanilaisia valkoisia kaneja, joita ruokittiin normaalilla ruokavaliolla. Siirsimme TRAF6:n dominoivan negatiivisen (DN) muodon kanin kaulavaltimoon, jolle tehtiin pallovamma in vivo -elektroporaatiomenetelmällä, ja sen jälkeen arvioimme sen vaikutusta intimaalivaurion muodostumiseen pallovamman jälkeen.", "TRAF6:n DN-sekvenssin sisältävä ekspressioplasmidivektori siirrettiin onnistuneesti valtimon seinämän soluihin, ja sen tulehdussignaalien muodostumista estävä vaikutus vahvistettiin ydintekijä-kappaB:n (NFkappaB) aktiivisuuden huomattavalla vaimentumisella vamman jälkeen. Morfometriset analyysit osoittivat, että intimaalivaurion muodostuminen estyi merkittävästi 7 päivän kuluttua vammasta. Solujen lisääntyminen ja makrofagien kertyminen väliaineeseen vähenivät merkittävästi, ja apoptoosi lisääntyi päivänä 2. Solujen migraatio intimaan estyi päivänä 4. Myös ERK1/2:n (ekstrasellulaarisen signaalin säätelemä kinaasi1/2) aktiivisuus 2 tunnin kuluttua vammasta oli alentunut. Mielenkiintoista oli, että intimaalisolujen lisääntyminen estyi merkittävästi, kun TRAF6 DN transfektoitiin 7 päivää vamman jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttaako TRAF6:ta sisältävä tulehdussignaalireitti uusintakudoksen muodostumiseen erilaisten mekanismien kautta?

**Esimerkki 9.5824**

7-ketokolesteroli, joka on merkittävä oksysteroli hapettuneissa matalan tiheyden lipoproteiineissa pitkälle edenneissä ateroskleroottisissa plakeissa, aiheuttaa verisuonten sileiden lihassolujen (SMC) kuoleman. Tutkimme, osallistuuko sytokromi c:n vapautuminen 7-ketokolesterolin aiheuttamaan SMC-kuolemaan ja ovatko prosessit palautuvia.", "Kanin aortasta peräisin olevat SMC-viljelmät altistettiin 25 mikroM 7-ketokolesterolille. Sytokromi c:tä ja Baxia tutkittiin immunofluoresenssin ja immunoblottauksen avulla, apoptoosia TUNEL-tekniikalla ja mitokondrioiden rakennetta läpäisyelektronimikroskopialla.", "7-ketokolesteroli indusoi proapoptoottisen proteiinin Baxin nopean nousun ja sen translokaation sytosolista mitokondrioihin (4 h). Tätä seurasi mitokondrioiden sytokromi c:n vapautuminen (65 % 8 h:ssa) sytosoliin, joka oli lähes täydellistä 16 h:ssa. Mitokondriot muuttuivat pallomaisiksi ja ultrakondensoituneiksi ilman merkkejä lyysistä. Ne ryhmittyivät ytimen ympärille ja niitä ympäröivät karkean endoplasmisen retikulumin leveät sisäkkeet. Sytokromi c:n vapautumista ei estänyt pan-kaspaasi-inhibiittori zVAD-fmk, toisin kuin DNA:n pirstoutumista ja SMC:n häviämistä. Mielenkiintoista oli, että kun 7-ketokolesteroli poistettiin 16 tunnin kuluttua ja altistettiin uudelleen seerumille 24 tunnin ajaksi, mitokondrioiden sytokromi-c-pitoisuus, niiden transmembraanipotentiaali ja TUNEL-merkintä normalisoituivat ja SMC-kato väheni. Mikään näistä solukuoleman merkkiaineista ei kuitenkaan korjaantunut, kun SMC:t oli altistettu oksysterolille 24 tunnin ajan.

**Tulos**

Aiheuttaako 7-ketokolesteroli palautuvan sytokromi c:n vapautumisen sileissä lihassoluissa ilman mitokondrioiden turvotusta?

**Esimerkki 9.5825**

Kollageenilla on merkittävä rooli valtimon seinämän uudelleenmuodostuksessa, aneurysman muodostumisessa ja ateroskleroottisen korkin vakaudessa. Tupakoitsijoilla on usein heikentyneitä valtimon seinämiä, jotka liittyvät aneurysmaan ja ohentuneisiin ateroskleroottisten plakkien suojuksiin, jotka johtavat repeämiseen ja akuutteihin sepelvaltimo-oireyhtymiin. Oletamme, että nämä tupakan valtimoseinään kohdistuvat haitalliset vaikutukset johtuvat osittain kollageenin aineenvaihdunnan häiriöistä.", "Tutkimme ensin tupakansavuuutteiden (CSE) vaikutusta prolyyli-4-hydroksylaasin (P4H) ilmentymiseen ja kollageenin tuotantoon ihmisen aortan endoteelisoluissa (HAECs) ja ihmisen sepelvaltimon sileissä lihassoluissa (HCSMCs). Kun 0,01-U CSE:lle oli altistuttu 24 tunnin ajan, P4Halpha - P4H-entsyymin nopeutta rajoittavan alayksikön, joka on vastuussa 4-hydroksiproliinin muodostumisesta kypsässä toiminnallisessa kollageenissa - ekspressio oli Western blottingin ja kvantitatiivisen RT-PCR:n mukaan merkittävästi alasreguloitunut (HAEC:n p < 0,01 ja HCSMC:n p < 0,001), kun niitä oli käsitelty CSE:llä. Vähentynyt P4Halfa-ekspressio vastasi vähentyneitä solukollageenitasoja (HAEC p < 0,001 ja HCSMC p < 0,001). Havaitsimme myös, että yksi savukkeen komponenteista bentso(a)pyreeni vaikutti samalla tavalla kuin CSE, mutta ei nikotiini tai akroleiini. Tutkimme lisäksi P4H-ekspressiota muutamassa ihmisen ateroskleroottisessa vatsa-aortassa. Nämä in vivo -tiedot osoittivat, että tupakoitsijoilla oli ohuempi ateroskleroottisen korkin paksuus ja alhaisemmat P4Halfa- ja kollageenipitoisuudet.

**Tulos**

Tukahduttaako savuke P4Halpha:n ilmentymistä ja verisuonten kollageenin tuotantoa?

**Esimerkki 9.5826**

Määrittää, vaikuttaako antoajankohta dolasetronin annokseen, joka on tarpeen postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisemiseksi.', 'Pooled data from 8 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled studies with common endpoints.', 'University hospital.', 'A total of 4 587 ASA physical status I, II, and III patients, including 4 124 femals underged primarily gynecologic procedures and 463 menings underged various procedures (i.e., kilpirauhasen poisto tai ortopedinen, silmälääketieteellinen, urologinen, ENT- tai laparoskooppinen leikkaus).", "Kaikissa toimenpiteissä käytettiin tasapainotettua yleisanestesiaa. Potilaat saivat dolasetroniannoksen joko PONV:n ehkäisyyn (25 tai 50 mg IV induktion yhteydessä; 25, 50, 100 tai 200 mg suun kautta 1-2 tuntia ennen induktiota; tai 12,5, 25, 50 tai 100 mg IV anestesian lopussa) tai PONV:n hoitoon (12,5, 25, 50 tai 100 mg IV). Yhdessä PONV:n ehkäisytutkimuksessa oli ondansetroniryhmä (vertailuryhmä).", "Tulosmittareihin 24 tunnin tutkimusjakson aikana kuuluivat täydellinen vaste (määritelty siten, että ei oksentelua/venyttelyä eikä pelastuslääkityksen tarvetta), niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla ei esiintynyt pahoinvointia [määritelty pahoinvoinnin visuaalisen analogia-asteikon (VAS) pistemääräksi < 5 mm], ja pahoinvoinnin maksimipisteytys VAS-asteikon pistemäärän mukaan.', '12,5 mg:n laskimonsisäisellä dolasetroniannoksella saavutettiin täydellinen vaste, joka oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin lumelääkkeellä ja verrattavissa suurempiin dolasetroniannoksiin (25 mg-100 mg laskimonsisäisesti), kun se annettiin joko lähellä anestesian loppua PONV:n ehkäisemiseksi tai oireiden alkaessa PONV:n hoitamiseksi. Sitä vastoin anestesian aloitusvaiheessa annettuna tilastollisesti merkitsevä hoitovaste havaittiin dolasetronilla 50 mg IV, mutta ei pienemmällä annoksella.

**Tulos**

Vaikuttaako dolasetronin antoajankohta annokseen, joka on tarpeen postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi?

**Esimerkki 9.5827**

Testata hypoteesia, jonka mukaan tehokas keuhkokapillaariverenkierto voi olla hyödyllinen indikaattori asianmukaisen hapetuksen ja ventilaation arvioimiseksi yhden keuhkon ventilaation aikana keuhkokirurgiassa.", "Prospektiivinen data-analyysi.", "770-paikkainen yleinen opetussairaala.", "15 ASA:n fyysisen statuksen II ja III mukaista potilasta, joille suoritettiin elektiivinen keuhkokirurginen leikkaus.", "Potilaat saivat yleis- ja rintakehän epiduraalipuudutuksen, ja heille tehtiin keuhkoleikkaus, jossa käytettiin yhden keuhkon ventilaatiota.".', 'Mittasimme keuhkojen tehokasta kapillaariverenkiertoa osittaisella CO2-uudelleenhengitysmenetelmällä ja hapetusparametreja kahden keuhkon ventilaation aikana ennen leikkausta, yhden keuhkon ventilaation aikana ja kahden keuhkon ventilaation aikana keuhkoleikkauksen jälkeen.', 'Keuhkojen tehollisen kapillaariverenkierron indeksi laski merkitsevästi 31,6 %, mihin liittyi merkitsevä lasku valtimoveren happijännityksessä (PaO2). Keuhkojen shunttifraktio kasvoi 46,3 prosenttiin yhden keuhkon ventilaation aikana. Kahden keuhkon ventilaation aikana, rintakehän sulkemisen jälkeen, keuhkojen kapillaariverenkierron tehollinen indeksi jaettuna sykkeellä (eli keuhkojen tehollinen keuhkoverenkierron virtausindeksi) oli edelleen merkittävästi pienempi kuin kahden keuhkon ventilaation aikana ennen thorakotomiaa. Tehokkaan keuhkokapillaarivirtauksen, keuhkoveren aivohalvausvirtausindeksin ja PaO2:n välillä oli merkittäviä korrelaatioita.

**Tulos**

Onko noninvasiivinen osittainen hiilidioksidin takaisinhengitystekniikka keuhkokapillaarisen verenvirtauksen mittaamiseksi myös hyödyllinen hapetusmonitori yhden keuhkon ventilaation aikana?

**Esimerkki 9.5828**

Kortikosteroidihoito vaikuttaa lihasten proteiini- ja glutamiiniaineenvaihduntaan. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, missä määrin anoreksia, laihtuminen ja kortikosteroidit määrittävät proteiini- ja glutamiiniaineenvaihduntaa lihaksessa.", "Tutkimus suoritettiin Wistar-rotilla (300-350 g, n = 40), joille annettiin triamsinolonihoitoa (0,25 mg/kg/vrk i.m.) (CS-ryhmä) 14 vuorokauden ajan, näennäishoitoa vapaaravintona (FF-ryhmä), näennäishoitoa parisyöttönä (PF-ryhmä) ja näennäishoitoa parisyöttönä (PW-ryhmä). In vivo proteiinin ja glutamiinin liikevaihtoa mitattiin käyttämällä merkkiaineina L-[2,6,6-3H]fenyylialaniinia ja L-[3,4-3H]glurtamiinia kolmen lokeron mallissa takaneljänneksessä.", "Kortikosteroidihoito vähensi kokonaispainoa enemmän kuin pelkkä vähentynyt ravinnon saanti selittää, mikä oikeuttaa paripainokontrollin tarpeen. Lihaspainon lasku oli suhteellisesti suurempi kortikosteroidihoitoa saaneilla rotilla kuin paripainokontrolleissa, mikä viittaa erityisiin kortikosteroidien aiheuttamiin muutoksiin lihasten proteiiniaineenvaihdunnassa. Paripainoiset rotat lisäsivät lihaksen nettoproteiinien hajoamisnopeutta -5 +/- 3 nmol x 100 g ruumiinpainoa(-1) x min(-1) x min(-1) -15 +/- 3 nmol x 100 g ruumiinpainoa(-1) x min(-1) x min(-1) (P < 0,05 vs. FF). Kortikosteroidilla hoidetuilla rotilla proteiinien nettohajoamisnopeudet kasvoivat -22 +/- 4 nmol x 100 g ruumiinpainoa(-1) x min(-1) (P < 0,01 CS vs FF/PF) Kortikosteroidilla hoidettujen rottien proteiinien nettohajoamiseen liittyi lisääntynyt glutamiinin poistuminen takaneljänneksestä (P < 0,05, CS vs FF/PF/PW). Jälkimmäinen voitiin selittää pääasiassa de novo -synteesillä. Lisäksi kortikosteroidihoito aiheutti plasman ja vapaan lihaksen välisen glutamiinigradientin häviämisen, mikä osoittaa glutamiinin kalvokuljetusnopeuden alenevaa säätelyä lihakseen. Tämä vaikutus oli kuitenkin samanlainen paripainon kontrolliryhmässä, joten se voidaan selittää täysin lihaksen painon laskulla.

**Tulos**

Onko de novo -glutamiinisynteesi kortikosteroidien indusoima in vivo rotilla toissijainen laihtumiseen nähden?

**Esimerkki 9.5829**

Lichen sclerosus (LS) on krooninen tulehduksellinen ihosairaus, jonka etiologiaa ei tunneta ja joka voi liittyä sekundaarisiin pahanlaatuisiin kasvaimiin. Viimeaikaiset todisteet tukevat tämän sairauden autoimmuuniperustaisuutta, kuten solunulkoisen matriksin proteiini 1:n (ECM-1) autovasta-aineet osoittavat. Autoimmuniteettiin ja karsinogeneesiin johtavat patofysiologiset mekanismit tunnetaan huonosti.", "Oletimme, että oksidatiivinen stressi, jonka on osoitettu olevan osallisena useiden autoimmuunisairauksien ja pahanlaatuisten sairauksien patogeneesissä, vaikuttaa näihin prosesseihin LS:ssä.', "16 potilaan, joilla oli hoitamaton, histologisesti vahvistettu vulvaalinen LS, ihobiopsiat tutkittiin immunohistokemiallisesti käyttäen vasta-aineita lipidiperoksidaatiotuotteita malondialdehydiä ja 4-hydroksinonenaalia vastaan sekä oksidatiivista DNA-vaurion merkkiainetta 8-hydroksi-2'-deoksiguanosiinia vastaan. Proteiinikarbonyylit proteiinien hapettumisen merkkiaineina visualisoitiin käyttämällä dinitrofenyylihydratsonimenetelmää. Antioksidanttisten entsyymien ilmentymistä tutkittiin. Kontrollina käytettiin 16 koehenkilön normaalia vulvaalista kudosta.", "Vulvaalisessa LS-kudoksessa havaittiin lipidiperoksidaatiotuotteiden merkittävää lisääntymistä erityisesti epidermiksen tyvisolukerroksissa, jolloin ne kolokalisoituivat ECM-1:n kanssa. Oksidatiivisia DNA-vaurioita havaittiin kaikkialla LS-biopsioissa. Mielenkiintoista oli, että proteiinien hapettuminen lisääntyi merkittävästi LS-vaurioiden dermiksessä, mikä viittaa hapettuviin proteiinivaurioihin skleroosin ja tulehduksen alueilla. Entsymaattisen antioksidanttisen puolustuksen todettiin LS:ssä olevan merkittävästi häiriintynyt.

**Tulos**

Onko oksidatiivinen stressi osallisena lichen sclerosuksen patogeneesissä?

**Esimerkki 9.5830**

Kromosomissa 16q on hiljattain tunnistettu psoriaasin alttiuslokus. Tämä alue osuu yhteen Crohnin taudille altistavan lokuksen kanssa. Crohnin tautia sairastavilla potilailla on viisinkertainen suhteellinen riski sairastua psoriaasiin. Crohnin taudille altistaa kromosomissa 16q12.1 sijaitsevan kaspaasin rekrytointidomeeniperheen jäsenen 15 (CARD15) geenin mutaatio. Kun otetaan huomioon linkitystietojen päällekkäisyys ja havainto Crohnin taudin ja psoriaasin samanaikaisuudesta, on todennäköistä, että molemmilla taudeilla on yhteinen geneettinen tekijä.", "Arvioida CARD15-geenin yksittäisten nukleotidipolymorfismien (SNP) geneettistä osuutta tyypin I psoriaasin patogeneesissä.", "Kahdeksan SNP:tä CARD15:ssä genotyypiteltiin 148:lta tyypin I psoriaasia sairastavalta potilaalta ja 192:lta sukuun liittymättömältä kontrollihenkilöltä, ja tämän jälkeen suoritettiin testi väestökohtaista ositusta varten. Genotyyppien ja alleelien frekvenssejä verrattiin yhdessä arvioitujen SNP:n haplotyyppien frekvenssien kanssa.", "Genotyyppien alleeli- tai haplotyyppien frekvensseissä ei havaittu eroja tapaus- ja kontrollikohorttien välillä.

**Tulos**

Aiheuttavatko cARD15/NOD2 yhden nukleotidin polymorfismit alttiuden tyypin I psoriaasille?

**Esimerkki 9.5831**

Mesiaalista ohimolohkoepilepsiaa (MTLE) sairastavien potilaiden magneettikuvauksessa voidaan havaita diffuuseja ohimolohkon poikkeavuuksia. Tavoitteenamme oli tehdä kvalitatiivisia ja kvantitatiivisia analyysejä ohimolohkorakenteista potilailla, joilla on familiaalinen MTLE (FMTLE) ja ei-familiaalinen MTLE.", "Potilaita määritettiin kaksi ryhmää: 67 FMTLE-potilasta (14:llä oli tulenkestäviä kohtauksia) ja 30 potilasta, joilla oli ei-perinnöllinen tulenkestävä MTLE. Teimme laadullisia analyysejä magneettikuvauksista (monitasorekonstruktiolla) ja hippokampusten ja ohimolohkojen etulohkojen tilavuuksista kaikilla potilailla ja 23 henkilön normaalissa kontrolliryhmässä. Käytimme tilastollisiin analyyseihin Khiin neliö -testiä ja ANOVA-analyysiä.", "Havaitsimme visuaalisen analyysin avulla ohimolohkon etulohkon poikkeavuuksia vain 4 prosentilla FMTLE-potilaista ja tilavuusanalyysin avulla ohimolohkon etulohkon atrofiaa 19 prosentilla. Muiden kuin perheellisten MTLE-potilaiden ryhmässä havaitsimme visuaalisen analyysin perusteella ohimolohkon etupuolen poikkeavuuksia 17 prosentilla potilaista ja ohimolohkon etupuolen atrofiaa 13 prosentilla. Hippokampuksen atrofiaa esiintyi 90 prosentilla FMTLE-tapauksista ja 83 prosentilla ei-perheellisistä MTLE-tapauksista. Kortikaalisen dysplasian merkkejä ei havaittu.

**Tulos**

Ovatko rakenteelliset poikkeavuudet samankaltaisia perinnöllisessä ja ei-perinnöllisessä mesiaalisessa ohimolohkoepilepsiassa?

**Esimerkki 9.5832**

Frontotemporaalinen dementia on neurodegeneratiivinen sairaus, joka vaikuttaa pääasiassa otsa- ja/tai ohimolohkoihin ja johon liittyy hermosolujen katoamista ja hermosolujen ja/tai solujen sisäisiä sulkeumia, jotka koostuvat hyperfosforyloituneesta mikrotubulukseen assosioituneesta proteiinista tau ja ubikitiinistä. TAU-geenin mutaatioita ja liitospaikkamutaatioita on havaittu noin 15 prosentissa kaikista frontotemporaalisen dementian tapauksista. Tässä tutkimuksessa arvioimme TAU-geenin mutaatioiden osallisuutta frontotemporaalisen dementian fenotyypin kehittymiseen kanadalaista tai englantilaista alkuperää olevilla ranskalais- tai englantilaispotilailla.", "Tutkimukseen rekrytoitiin 14 potilasta, joilla oli frontotemporaalisen dementian fenotyyppi, ja 98 normaalia kontrollia. TAU-geeni seulottiin sekvensoimalla ja denaturoivalla korkean suorituskyvyn nestekromatografialla.", "Näiden potilaiden TAU-geenissä ei havaittu mutaatioita, lukuun ottamatta joitakin uusia polymorfismeja. Yhdellä polymorfismilla saattaa kuitenkin olla merkitystä patogeneesissä.

**Tulos**

Ovatko tAU-mutaatiot vallitseva syy frontotemporaaliseen dementiaan kanadalaisilla potilailla?

**Esimerkki 9.5833**

Yksisolugeelielektroforeesia tai komeettatestiä, DNA-vaurioiden analysoinnissa laajalti käytettyä tekniikkaa, on viime aikoina käytetty DNA:n pirstoutumisen havaitsemiseen apoptoosissa olevissa soluissa. Tähän mennessä käytetyillä määrityksen eri muunnoksilla on kuitenkin havaittu lähinnä DNA:n pirstoutumisen myöhäisvaiheita. Tämän vuoksi DNA:n pirstoutumisen etenemisen seuraaminen, joka voisi huomattavasti parantaa solukuoleman indusoitumisen ja etenemisen analysointia yksittäisen solun tasolla, ei ole ollut mahdollista tällä määrityksellä.", "Tässä tutkimuksessa käytettiin Ostlingin ja Johansonin (Biochem Biophys Res Commun 123:291-298, 1984) kehittämän alkuperäisen neutraalin komeetan määrityksen (neutral comet assay) muunnosta DNA:n pirstoutumisen eri vaiheiden havaitsemiseksi. Tämä määritys edellyttää solujen lyysiä anionisilla detergenteillä lähes neutraalissa pH:ssa (9,5), eikä se sisällä korkeita suolapitoisuuksia, toisin kuin useimmat muut julkaistut menetelmät. BMG-1-ihmisen glioomasolut saatiin ohjelmoituun solukuolemaan käsittelemällä niitä suurella etoposidiannoksella (100 mikroM), ja komeetat valmistettiin eri pituisen (1-24 h) käsittelyn jälkeen.", "Toisin kuin aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa, havaittiin erimuotoisia komeettoja, jotka kuvastivat DNA:n pirstoutumisen asteittaisia vaiheita. Näistä tunnistettiin kuusi erilaista muotoa, jotka jaettiin kolmeen eri luokkaan pirstoutumisen laajuuden perusteella. Tyypin A komeetoilla oli suuri pää, jonka kapea "kaula"-alue erotti soikeasta pullistuneesta pyrstöstä, mikä osoitti pirstoutumisen alkamista. B- ja C-tyypin komeettojen pää pienenee jatkuvasti ja pyrstö laajenee vastaavasti, mikä kuvastaa pirstoutumisen keski- ja loppuvaihetta. A- ja B-tyypin komeettoja esiintyi runsaasti varhaisissa aikapisteissä (1-6 tuntia), kun taas C-tyypin komeettoja, jotka osoittivat pirstoutumisen myöhäisvaiheita, havaittiin vasta pidemmän käsittelyn jälkeen (24 tuntia). Tämän seurauksena saatiin yksityiskohtainen kinetiikka DNA:n pirstoutumisen etenemisestä.

**Tulos**

Voidaanko yhden solun geelielektroforeesimäärityksellä seurata ohjelmoidun solukuoleman aikana tapahtuvan DNA-fragmentaation tarkkaa kinetiikkaa?

**Esimerkki 9.5834**

Aldosteronin salpaaminen on seurannut ACE:n estoa sydämen vajaatoimintapotilaiden kuolleisuuden vähentämisessä. Tämä liittyy sen suotuisiin vaikutuksiin endoteelin toimintaan ja sykevaihteluun. Diabetes on toinen alue, jolla angiotensiini II:n vieroitus on osoittautunut erityisen hyödylliseksi. Oletimme, että aldosteronin salpauksella spironolaktonilla voisi olla suotuisia vaikutuksia myös endoteelin toiminnan ja sykevaihtelun ennustemerkkeihin diabeetikoilla.", "Arvioimme endoteelin toimintaa kyynärvarren laskimotukospletysmografialla 42:lla tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavalla potilaalla sen jälkeen, kun he olivat saaneet yhden kuukauden ajan satunnaistettuun kaksoissokkotutkimukseen jaettua hoitoa spironolaktonilla tai lumelääkkeellä. Näistä 42 potilaasta 20 sai ACE:n estäjähoitoa. Arvioimme myös sykevaihtelua, HbA1c:tä ja plasman angiotensiini II -pitoisuuksia kunkin hoitojakson lopussa.", "Verrattuna lumelääkkeeseen spironolaktoni vähensi kyynärvarren verenvirtausvastetta asetyylikoliinille 44,56+/-14,56 % (p=0,003) koko ryhmässä ja 57,61+/-15,56 % (p<0,001) 20:llä ACE:n estäjähoitoa saaneella potilaalla (p<0,001). Spironolaktoni huononsi myös sykevaihteluparametreja, sillä neliöllinen keskihajonnan juurikeskiarvo pieneni 1,99+/-0,93 ms (p=0,03), matalan taajuuden normalisoitu teho kasvoi 2,00+/-0,91 normalisoitua yksikköä (nu) (p=0,03), korkean taajuuden normalisoitu teho pieneni 1,98+/-0,94 nu (p=0,04) ja matalan taajuuden suhde korkeaan taajuuteen suureni 0,40+/-0,19:llä (p=0,04). HbA1c ja angiotensiini II nousivat spironolaktonihoidon aikana 0,26+/-0,07 % (p=0,001) ja 8,12+/-1,94 pg/ml (p=0,001).

**Tulos**

Heikentääkö spironolaktoni endoteelin toimintaa ja sykevaihtelua tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.5835**

Teflonin haittavaikutusten, kollageenin käytöstä aiheutuvan infektioriskin, autologisen rasvan resorption ja vaihtoehtoisten aineiden puutteen vuoksi injektiolaryngoplastia on yleensä korvattu kurkunpään kehysleikkauksella, joka on ensisijainen menetelmä yksipuolisen äänihuulten toistuvan halvauksen (LP) hoidossa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, millaisia tuloksia saadaan sairastuvuuden ja äänenlaadun kannalta, kun tätä halvausta hoidetaan injektoimalla silikonisuspension elastomeeri-implantilla (SSEI).", "Tutkimus oli retrospektiivinen, ja siihen otettiin mukaan 19 potilasta. Keskimääräinen seuranta-aika oli 25 kuukautta (vaihteluväli: 8,3-43).", "Jokaiselle potilaalle tehtiin kliininen ja videostroboskooppinen arviointi ja elektroglottografinen tallennus. Subjektiivinen arviointi tehtiin itsearvioinnilla. Tulokset luokiteltiin hyviksi, tyydyttäviksi tai huonoiksi, ja ne perustuivat kahteen objektiiviseen ja kolmeen subjektiiviseen kriteeriin. Autoimmuunisairauksien biologisia merkkejä etsittiin.", "Hyviä, tyydyttäviä ja huonoja tuloksia oli 79 %, 16 % ja 5 %. Jokaisessa subjektiivisten tietojen sarjassa oli havaittavissa äänen paraneminen (P < 0,05). Perustaajuusalue, epäsäännöllisyyden prosenttiosuus ja aspiraatio vähenivät merkittävästi (P < 0,05). Vain yhdessä tapauksessa esiintyi leikkauksen jälkeistä hengenahdistusta, joka korjaantui steroidipistoksen jälkeen. Autoimmuunihäiriöiden biologisia merkkejä ei havaittu.

**Tulos**

Onko äänihuulihalvauksen endoskooppinen kuntoutus silikonielastomeeriripustuksen implantilla?

**Esimerkki 9.5836**

Droperidoli on käyttökelpoinen postoperatiivisessa sedaatiossa imeväisillä ja lapsilla sydänleikkauksen jälkeen, koska se saa aikaan sedaatiota ja akinesiaa minimaalisella hengityslamauksella. Droperidoliin on kuitenkin liittynyt QT-ajan pidentymistä ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä. Tutkimme, johtavatko neuroleptanalgeettiset droperidoliannokset QT-ajan pidentymiseen ja sydämen rytmihäiriöihin lapsilla, joille tehdään sydänleikkaus.", "Analysoimme takautuvasti EKG-rytmikaistoja, jotka saatiin ennen 100 mikrog x kg(-1):n laskimonsisäisen droperidoliboluksen antamista 20:ltä sydänleikkaukseen osallistuvalta lapselta, ja aikavälein sen jälkeen. Kustakin EKG:stä määritettiin pisin QT-väli, joka korjattiin sykkeen mukaan (QTc). Kaikki rytmihäiriöt kirjattiin.", "Droperidoli johti QTc-ajan merkittävään pidentymiseen, joka oli vielä 15 minuutin kuluttua, mutta oli hävinnyt 30 minuutissa boluksen jälkeen. Tähän liittyviä rytmihäiriöitä ei havaittu.

**Tulos**

Aiheuttaako perioperatiivisessa sedaatiossa käytettävä droperidoli QTc-ajan ohimenevää pidentymistä lapsilla, jotka ovat volatilissa anestesiassa?

**Esimerkki 9.5837**

Onko perioperatiivinen etäpesäkkeiden seulontaohjelma aiheellinen potilaille, joilla on primaarinen leikattavissa oleva rintasyöpä ja joilla ei ole merkkejä etäpesäkkeistä?', "Staging-tulosten (rintakehän röntgenkuvaus, luun tähystys, maksan ultraäänitutkimus) vaikutusta ennusteeseen, hoitoon, elämänlaatuun ja kustannuksiin analysoitiin retrospektiivisesti 1 076 potilaalla, joilla oli leikattava rintasyöpä ja joilla ei ollut kliinisiä merkkejä etäpesäkkeistä.", "Staging-tutkimuksissa todettiin 30 (2,8 %) etäpesäkettä, 130 (12,1 %) epäilyttävää löydöstä ja 916 (85,1 %) potilaalla ei todettu etäpesäkkeitä. Lisädiagnostiikka vahvisti etämetastaasit 7:llä (5,4 %) ja sulki ne pois 123:lla (94,6 %) niistä 130 potilaasta, joilla oli epäilyttäviä löydöksiä. Etämetastaaseja havaittiin useammin kasvaimen koon kasvaessa (pT < tai = 2,0 cm: 1,6 %, pT 2,1-5,0 cm: 3,0 %, vastaavasti pT > 5,0 cm: 15,1 %; p < 0,001) ja mukana olevien kainalon imusolmukkeiden määrän lisääntyessä (pN0: 1,4 %, pN1-3 +: 1,8 %, pN4-9 +: 4,0 %, pN > 10 +: 12,5 %; p < 0,001). Väärien positiivisten löydösten vuoksi 123 (11,4 %) potilasta joutui elämään huomattavan pitkän ajan epäillyn etäpesäkesairauden aiheuttaman psykologisen ahdingon kanssa. Leikkauksen aikaisesta seulonnasta luopuminen 1 076 potilaalla säästää kustannuksia vähintään 259 366,68 euroa.

**Tulos**

Onko [ Metastaattisen taudin perioperatiivinen seulonta aiheellista potilaille, joilla on primaarinen rintasyöpä ja joilla ei ole kliinisiä merkkejä kasvaimen leviämisestä ]?

**Esimerkki 9.5838**

Hormonikorvaushoitoa koskeva tietämys muuttuu nopeasti.", "Pyrimme ymmärtämään tekijöitä, jotka vaikuttavat siihen, miten asukkaat omaksuvat tämän tiedon.", "Teimme anonyymin kyselyn sisätautien erikoislääkäriresidenssissä oleville asukkaille. Kysymyksiin sisältyi henkilökohtaisia demografisia tietoja sekä HRT:tä koskevia koulutuksen (didaktisia ja kokemuksellisia) näkökohtia ja tietämystä. Tiedot analysoitiin käyttämällä yksimuuttujaista ja monimuuttujaista lineaarista regressiota.", "Kyselyyn vastasi 69 asukasta 92:sta (75 %). Vastaajien sukupuoli ja rotu eivät eronneet merkittävästi koko ryhmästä. Tietämyspisteet olivat korkeammat ei-perinteisten (naisten terveys, perusterveydenhuolto ja sisätautien ja lastenlääketieteen) koulutuslinjojen asukkaiden keskuudessa (p = .04) ja niiden asukkaiden keskuudessa, joiden potilaspopulaatiosta < tai = 30 % oli postmenopausaalisia naisia (p = .049). Demografiset ominaisuudet ja HRT:tä koskeva didaktinen koulutus eivät vaikuttaneet tietämykseen.

**Tulos**

Vaikuttaako kokemuksellinen oppiminen asukkaiden tietämykseen hormonikorvaushoidosta?

**Esimerkki 9.5839**

Oikean kammion (RV) toiminnan arviointi potilailla, joilla on keuhkojen pulmonaalinen regurgitaatio (PR) tetralogiakorjauksen jälkeen, on edelleen haastavaa RV:n epänormaalien kuormitusolosuhteiden vuoksi.", "Tutkimme 124 potilasta, jotka olivat 21+/-11,4-vuotiaita ja joille oli tehty tetralogiakorjaus 3,7+/-3,5 vuoden kuluttua. Doppler-kaikukardiografiassa 33 potilaalla oli lievä, 22:lla keskivaikea ja 69:llä vaikea PR; 55:llä oli merkittävä trikuspidaaliregurgitaatio (TR). Sydänlihaksen nopeudet, sydänlihaksen kiihtyvyys isovolumiaalisen supistumisen aikana (IVA), venymä ja venymänopeus mitattiin RV:n ja LV:n tyvestä. Trikuspidaaliläpän rengas mitattiin 4-kammiokuvasta. QRS-, QT- ja JT-välit ja niiden hajonnat mitattiin 12-kytkentäisestä elektrokardiogrammista. RV:n IVA oli pienempi kaikilla potilailla kuin kontrolleilla (0,8+/-0,4 vs. 1,8+/-0,5, P<0,0001), ja se korreloi PR:n vaikeusasteen kanssa (r=-0,43, P<0,0001), kun taas sydänlihaksen nopeudet ja venymä/venymäaste eivät korreloineet. LV IVA korreloi PR:n (r=-0,32, P<0,001) ja RV IVA:n (r=0,28, P<0,003) kanssa. Potilailla, joilla oli vaikea PR, oli suurempi TR:n esiintyvyys (r=0,69, P<0,0001) ja pienempi RV IVA (1,0+/-0,4 vs. 0,6+/-0,3, P<0,0001), suurempi trikuspidaaliläpän renkaan halkaisija (P<0,0001) ja pitkittynyt sähköinen depolarisaatio (P<0,001). Ikä leikkaus- tai tutkimishetkellä ei korreloinut PR:n eikä IVA:lla arvioidun RV-toiminnan kanssa. RV:ssä IVA korreloi käänteisesti QRS:n keston kanssa (P<0,01).

**Tulos**

Onko keuhkojen pulmonaalinen regurgitaatio tärkeä oikean kammion supistumishäiriön aiheuttaja potilailla, joilla on kirurgisesti korjattu Fallot'n tetralogia?

**Esimerkki 9.5840**

Vasemman kammion aneurysman korjaus (LVR) vähentää LV:n seinämäjännitystä ja parantaa LV:n toimintaa. Kuten olemme aiemmin raportoineet, LVR:n alkuvaiheen paraneminen oli kuitenkin lyhytaikaista LV:n uudelleenmuodostuksen vuoksi, mutta se voitiin säilyttää pidempään leikkauksen jälkeisellä angiotensiinikonvertaasin estäjän (ACE) käytöllä. Eteisnatriureettista peptidiä (ANP) on käytetty sydämen vajaatoimintapotilaiden hoitoon natriureettisten ja vasodilatoivien vaikutusten ansiosta. Viimeaikaisissa raporteissa on esitetty, että ANP estää renniini-angiotensiinijärjestelmää. Tässä tutkimuksessa arvioitiin ANP:n vaikutuksia LVR:n jälkeen.", "Rotille, joilla oli LV-aneurysma 4 viikkoa vasemman etummaisen laskevan valtimon ligatoinnin jälkeen, tehtiin LVR:n jälkeen LV-aneurysma lävistämällä ja ne satunnaistettiin kahteen ryhmään: LVR+A-ryhmälle annettiin suonensisäisesti 10 mikrog/h karperitidia, rekombinantti alfa-hANP:tä, osmoottisen pumpun avulla 4 viikon ajan, ja LVR-ryhmälle annettiin normaalia suolaliuosta. Kaikukardiografia osoitti, että LVR+A-ryhmässä LV:n uudelleenmuodostus ja toiminta olivat parempia kuin LVR-ryhmässä. Neljä viikkoa LVR:n jälkeen vasemman kammion diastolinen loppupaine (LVEDP) ja Tau olivat merkitsevästi alhaisemmat LVR+A-ryhmässä (LVEDP: 10+/-4 LVR+A-ryhmässä vs. 18+/-6 mmHg LVR-ryhmässä, Tau: 13+/-2 vs. 17+/-2ms). Endosystolinen elastanssi (Ees) oli suurempi LVR+A-ryhmässä (Ees: 0,34+/-0,2 vs. 0,19+/-0,11 mm Hg/mikrolitra). Sydänlihaksen ACE-aktiivisuus oli LVR+A-ryhmässä merkittävästi pienempi kuin LVR-ryhmässä. Aivojen natriureettisen peptidin ja fibroosia indusoivan transformoivan kasvutekijä beeta1:n mRNA-ekspressiot vähenivät merkittävästi LVR+A-ryhmän LV-myokardiumissa. Histologisesti sydänlihaksen fibroosi väheni merkittävästi LVR+A-ryhmässä.

**Tulos**

Auttaako eteisnatriureettinen peptidi estämään myöhäistä remodelingia vasemman kammion aneurysman korjauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.5841**

Arvioida uuden lipopolysakkaridi (LPS) -antagonistin, E5531:n, tehoa LPS:n aiheuttamien sydänreaktioiden estämisessä, mukaan lukien sydänlihaksen depressio (arvioituna suhteellisen kuormituksesta riippumattomilla echokardiografisilla supistuvuusindekseillä) kokeellisen endotoksemian ihmismallissa.', 'Satunnaistettu, prospektiivinen, plasebokontrolloitu, kaksoissokkotutkimus', 'Teho-osaston toimenpidehuone', 'Kolmekymmentäkaksi tervettä, miespuolista vapaaehtoista'.', 'LPS:n (4 ng/kg) ja joko lumelääkkeen tai yhden neljästä peräkkäisestä E5531-annoksesta (100 mikrog, 250 mikrog, 500 mikrog tai 1 000 mikrog) antaminen, jonka jälkeen suoritettiin volumetrinen kaikukardiografia ennen 4 L suolaliuosinfuusiota ja sen aikana (3 L 3 tunnin aikana ja 1 L 2 tunnin aikana).', 'Sen lisäksi, että LPS:n antaminen synnytti hyperdynaamisen verenkierron koko tutkimusjakson ajan, se johti kaksivaiheiseen supistumisvasteeseen. Ejektiofraktio (EF), nopeuskorjattu keskinopeus kuitujen kehän lyhenemisessä (Vcfc), systolinen huippupaine (SBP)/end-systolinen tilavuusindeksi (ESVI) -suhde ja end-systolinen paine (Pes)/ESVI-suhde kasvoivat LPS:n jälkeisessä 3 tunnin arvioinnissa verrattuna kontrolliryhmään, joka koostui koehenkilöistä, jotka saivat vain samansuuruisia määriä keittosuolaliuosta (minimi p < 0,001). Endosystolinen sydänlihaksen seinämäjännitys (sigmaes)/ESVI-suhde, joka on yksi supistumiskykyindekseistä riippumattomista kuormituksista, pysyi muuttumattomana. Viisi tuntia endotoksiinin jälkeen EF, Vcfc, SBP/ESVI, Pes/ESVI ja sigmaes/ESVI olivat kaikki pienentyneet (minimi p < 0,01), mikä viittaa sydänlihaksen masennukseen. Kun niitä esiintyi, sydänlihaksen supistumiskyvyn varhainen (3 h LPS:n jälkeen) ilmeinen parantuminen ja myöhempi (5 h LPS:n jälkeen) sydänlihaksen masennus vaimenivat huomattavasti E5531:n antamisella (minimi p < 0,025), tyypillisesti pitoisuusriippuvaisella tavalla.

**Tulos**

Liittyykö ihmisen kokeelliseen endotoksemiaan kuormituksesta riippumattomien supistuvuusindeksien lamaantuminen: estetäänkö se lipidianalogi E5531:llä?

**Esimerkki 9.5842**

Aikaisempien laadullisten tutkimusten tulokset apoptoosin estäjän survivinin yhteydestä rintasyöpäpotilaiden ennusteeseen ovat olleet ristiriitaisia.', 'Survivinin mRNA:ta mitattiin kvantitatiivisella TaqMan-käänteistranskriptio-PCR:llä 275:stä rintasyöpäkudoksesta, jotka olivat peräisin potilailta, joilla oli leikkauskelpoinen kasvain, ja se korreloi vakiintuneisiin kliinispatologisiin tekijöihin, relapsi-vapaaseen eloonjäämiseen [(RFS); 102 tapausta] ja yleiseen eloonjäämiseen [(OS); 81 tapausta].', 'Korkeat survivinin mRNA-pitoisuudet havaittiin pääasiassa nuoremmilta potilailta peräisin olevissa kudoksissa ja korkea-asteisessa syöpäkudoksessa. Korkeat survivin-pitoisuudet liittyivät voimakkaimmin estrogeenireseptori- tai progesteronireseptorinegatiivisiin kasvaimiin. RFS:n yksimuuttujaisessa Cox-regressioanalyysissä survivin-pitoisuudet liittyivät merkitsevästi huonoon ennusteeseen, ja riskisuhde (HR) oli 1,99 (95 prosentin luottamusväli 1,31-3,02; P = 0,001) jokaista ekspression 10-kertaista lisäystä kohti. OS:n osalta havaittiin survivinin merkittävä vaikutus huonoon ennusteeseen, kun HR oli 2,76 (1,67-4,55; P < 0,001). Monimuuttuja-analyysit tehtiin vakiintuneet kliinispatologiset tekijät mukaan lukien. RFS:n osalta ikä (P = 0,027), solmukohdeluokka (P <0,001) ja survivin [HR = 1,78 (1,18-2,68); P = 0,006] vaikuttivat merkittävästi malliin. OS:n osalta vain nodaaliluokka (P <0,001) ja survivin [HR = 3,05 (1,83-5,10); P <0,001] olivat merkitseviä.

**Tulos**

Onko survivin riippumaton ennusteellinen merkkiaine rintasyöpäpotilaiden riskinmäärityksessä?

**Esimerkki 9.5843**

Hajuaistin G-proteiinikytkentäisten reseptoreiden (GPCR) tutkimusta on vaikeuttanut suuresti niiden heikko toiminnallinen ilmentyminen heterologisissa järjestelmissä. Aiemmin osoitimme, että hajureseptorin (OR) tehoton ilmentyminen plasmakalvolla johtuu osittain endoplasmisen retikulumin (ER) säilyttämien OR:ien hajoamisesta ubikitiini-proteasomijärjestelmän toimesta ja OR:ien sitoutumisesta ER-aggregaatteihin, jotka hajoavat autofagian avulla. Näin ollen tehtiin kokeita testataksemme hypoteesia, jonka mukaan ER:n hajoamisen heikentäminen parantaa OR:n toiminnallista ilmentymistä heterologisissa soluissa.", "Kehittääksemme keinoja OR:ien toiminnallisen ilmentymisen lisäämiseksi kehitimme lähestymistavan, jolla mitataan mOREG-OR:n (Unigene # Mm.196680; Olfr73) aktivoitumista kytkemällä se hajun sykliseen nukleotidi-portoituun kationikanavaan (CNG). Tätä järjestelmää, jossa hyödynnetään signaalinsiirtokoneistoa, joka on kytketty OR:n aktivoitumiseen natiiveissa hajuaistineuroneissa, käytettiin osoittamaan, että hajoaminen sekä ubikitiini-proteasomijärjestelmän että autofagian avulla rajoittaa mOREG:n toiminnallista ilmentymistä. Proteasomin ja autofagian estäjien stimuloivat vaikutukset mOREG:n toimintaan edellyttivät vientiä ER:stä ja kulkeutumista biosynteesireitin kautta.

**Tulos**

Estääkö endoplasmisen retikulumin hajoaminen hajuaistin G-proteiinikytkentäisen reseptorin toiminnallisen ilmentymisen?

**Esimerkki 9.5844**

Indusoituva typpioksidisyntaasi (iNOS) liittyy tulehdusprosesseihin ja syövän muodostumiseen tuottamalla typpioksidia (NO). iNOS:n ilmentymisen kliininen merkitys suusyövässä on kuitenkin edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa tarkastelimme, voiko iNOS-geenin ylössäätely vaikuttaa suusyöpäsolulinjan (B88t-solu) kasvuun ja metastaasiin in vitro ja in vivo.", "Rakensimme ekspressiovektorin, joka sisälsi sensorisesti suuntautunutta hiiren iNOS-cDNA:ta pcDNA3.1:llä. Transfektoimme B88t-soluja sense-ekspressiovektorilla iNOS-geenin ilmentymisen ylössäätämiseksi sense-transfektanteissa.", "iNOS-proteiinin ilmentyminen oli ylössäännelty sense-transfektanteissa ja että iNOS-geenin ylössäätelyllä oli kasvua estävä vaikutus B88t-soluihin in vitro ja in vivo. Lisäksi iNOS-geenin ylössäätely esti selvästi syöpäsolujen migraatiota Boydenin kammiossa. Lisäksi iNOS-geenin ylössäätely esti dramaattisesti etäpesäkkeitä kaulan imusolmukkeeseen in vivo.

**Tulos**

Tukahduttaako iNOS-geenin yliekspressio suusyöpäsolujen tuumorigenisuutta ja etäpesäkkeitä?

**Esimerkki 9.5845**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin 2-fluoro-2-deoksi-d-glukoosin positroniemissiotomografian (FDG-PET) arvoa patologisen vasteen ja eloonjäämisen ennustamisessa ruokatorven karsinoomaa sairastavilla potilailla, joita hoidettiin preoperatiivisella kemosädehoidolla (CRT) ja kasvaimen resektiolla. Alustavat raportit viittaavat siihen, että FDG-PET voi ennustaa ruokatorven karsinoomapotilaiden vastetta preoperatiiviseen CRT:hen.", "Kahdeksankymmentäkolmenkymmenenkolmen potilaan, joilla oli resektiokelpoinen ruokatorven karsinooma ja joille tehtiin preoperatiivinen CRT ja FDG-PET ja kasvaimen resektio, arvioitiin patologinen vaste CRT:hen, prosentuaalinen jäännöskasvaimen osuus ja eloonjäämisosuus.", "Suurin osa tämän tutkimuksen potilaista oli miehiä (74 potilasta 83:sta; 89 %). Useimmat kasvaimet olivat adenokarsinoomia (73 kasvainta 83:sta; 88 %) ja kliinisesti (EUS)T3/4 (69 kasvainta; 83 %) tai N1 (46 kasvainta; 55 %). FDG-PET preoperatiivisen CRT:n jälkeen tunnistettiin patologisesti vaste, mutta mikroskooppista jäännöskasvainta ei voitu sulkea pois 13 tapauksessa 73:sta (18 %). Patologisen vasteen havaittiin korreloivan CRT:n jälkeisen FDG-PET:n standardoidun hyväksikäyttöarvon (SUV) kanssa (P = 0,03), ja CRT:n jälkeisen FDG-PET:n SUV-arvon tai 4 havaittiin olevan ainoa preoperatiivinen tekijä, joka korreloi heikentyneen eloonjäämisajan kanssa (2 vuoden eloonjäämisaste 33 % vs. 60 %; P = 0,01). Yksimuuttujaisessa Coxin regressioanalyysissä vain CRT:n jälkeinen FDG-PET korreloi CRT:n jälkeisen eloonjäämisen kanssa (P = 0,04).

**Tulos**

Ennustaako 2-Fluoro-2-deoksi-D-glukoosin positroniemissiotomografiakuvaus patologista vastetta ja eloonjäämistä preoperatiivisen kemosädehoidon jälkeen ruokatorven syöpää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.5846**

Arvioida osteoporoosin vaikutusta murtuman paranemiseen.", "Kahdeksankymmentäneljä 4 kuukauden ikäistä Sprague-Dawley-rotanarttua jaettiin satunnaisesti osteoporoosiryhmään (OP) ja näennäisoperaatioryhmään (SO), 42 kumpaankin. OP-ryhmään kuuluville rotille tehtiin munasarjojen poistoleikkaus ja SO-ryhmään kuuluville rottille näennäisleikkaus. Kun osteoporoosi oli muodostunut 10 viikkoa munasarjojen poiston jälkeen, luotiin sääriluun keskiakselin murtumamalli. Sääriluut otettiin 2 viikkoa (2 rottaa ryhmää kohti), 4 viikkoa (9 rottaa ryhmää kohti), 6 viikkoa (9 rottaa ryhmää kohti), 12 viikkoa (9 rottaa ryhmää kohti) ja 18 viikkoa (7 rottaa ryhmää kohti) murtuman jälkeen luun mineraalitiheyden (BMD), histomorfologisen ja biomekaanisen arvioinnin suorittamiseksi.', 'Verrattuna SO-ryhmään: (1) Kalluksen BMD oli merkitsevästi alhaisempi noin 12,8 %, 18,0 % ja 17,0 % OP-ryhmässä 6, 12 ja 18 viikkoa murtuman jälkeen (P < 0,05). (2) Kalluksen rikkoutumiskuorma oli merkitsevästi alhaisempi noin 24,3 %, 31,5 %, 26,6 %, 28,8 % OP-ryhmässä, ja kalluksen rikkoutumisjännitys oli myös merkitsevästi alhaisempi noin 23,9 %, 33,6 %, 19,1 %, 24,9 % OP-ryhmässä 4, 6, 12, 18 viikkoa murtuman jälkeen (P < 0,05). (3) OP-ryhmässä endokondraalinen luunmuodostus viivästyi, trabekkelin ympärillä oli nähtävissä enemmän osteoklastisoluja, ja uusi luun trabekkeli järjestyi löyhästi ja epäsäännöllisesti.

**Tulos**

Haittaako [ Osteoporoosi sääriluun murtuman paranemista rotan osteoporoottisessa mallissa ]?

**Esimerkki 9.5847**

N-3-monityydyttymättömien rasvahappojen on osoitettu estävän voimakkaasti paksusuolen syöpäsolujen kasvua. Olemme aiemmin kuvailleet niiden kykyä estää paksusuolen epiteelisolujen lisääntymistä potilailla, joilla on suuri paksusuolen syövän riski. Tässä raportoidussa työssä tutkimme dokosaheksaeenihapon (DHA) kykyä tehostaa 5-fluorourasiilin (5-FU) antineoplastista vaikutusta p53-viljatyypin (LS-174 ja Colo 320) ja p53-mutanttien (HT-29 ja Colo 205) ihmisen paksusuolensyöpäsoluissa.", "Yhdessä DHA:n kanssa 5-FU:ta käytettiin pitoisuuksina, jotka vaihtelivat 0,1-1,0 mikrometrin välillä, mikä on paljon alhaisempi pitoisuus kuin mitä tällä hetkellä esiintyy plasmapotilailla tämän lääkkeen infuusion jälkeen. Samoin DHA-pitoisuudet (< tai = 10 mikroM), joita käytettiin yhdessä 5-FU:n kanssa, olivat alhaisempia kuin ne, joita käytetään laajalti in vitro ja joiden tiedetään aiheuttavan peroksidatiivisia vaikutuksia in vivo.", "Vaikka solut osoittivat erilaista herkkyyttä 5-FU:n kasvua estävälle vaikutukselle, DHA vähensi solujen kasvua p53-solun tilasta riippumatta. DHA vaikutti synergisesti 5-FU:n kanssa vähentäen paksusuolensyöpäsolujen kasvua. DHA:n voimistava vaikutus johtui 5-FU:n proapoptoottisen vaikutuksen tehostumisesta. DHA lisäsi huomattavasti 5-FU:n estävää vaikutusta antiapoptoottisten proteiinien BCL-2 ja BCL-XL ilmentymiseen ja indusoi c-MYC:n yliekspressiota, jonka on äskettäin osoitettu ohjaavan apoptoosia ja yliekspressoituna herkistävän syöpäsoluja proapoptoottisten aineiden, kuten 5-FU:n, vaikutukselle.

**Tulos**

Parantaako dokosaheksaeenihappo ihmisen paksusuolen syöpäsolujen herkkyyttä 5-fluorourasiilille?

**Esimerkki 9.5848**

Epidemiologisissa tutkimuksissa on raportoitu yhteyksiä sydän- ja verisuonitautien vähenemisen ja runsaasti tomaattia ja/tai lykopeenia sisältävän ruokavalion välillä. Interventiotutkimukset ovat osoittaneet, että lykopeenia sisältävät elintarvikkeet voivat vähentää kolesterolitasoja ja lipidiperoksidaatiota, jotka ovat sydän- ja verisuonitautien syntyyn vaikuttavia tekijöitä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, suojaako runsaasti lykopeenia sisältävien elintarvikkeiden nauttiminen keski-ikäisiä aikuisia sydän- ja verisuonitauteja plasman lipidipitoisuuksien ja ex vivo -antioksidanttien mittausten perusteella.", "Kymmenen tervettä miestä ja naista nautti vähälykopeenista ruokavaliota, johon ei ollut lisätty lykopeenia (kontrollikäsittely) tai johon oli lisätty vesimelonia tai tomaattimehua, joista kumpikin sisälsi 20 mg lykopeenia. Koehenkilöt käyttivät kumpaakin hoitoa kolmen viikon ajan ristikkäisjärjestelyssä. Viikoittain kerätystä plasmasta analysoitiin kokonaiskolesteroli-, korkean tiheyden lipoproteiinikolesteroli- (HDL-C) ja triglyseridipitoisuudet sekä antioksidanttiset biomarkkerit malondialdehydin muodostumistuotteet (MDA), plasman glutationiperoksidaasi (GPX) ja plasman rauta-aineen pelkistyskyky (FRAP). Tiedot analysoitiin käyttäen Proc Mixed Procedure -menetelmää, ja antioksidanttimittareiden ja lipidimittareiden väliset yhteydet tunnistettiin Pearsonin tuotehetkikorrelaatioanalyysillä.", "Verrattuna kontrolliruokavalioon lykopeenia sisältävät elintarvikkeet eivät vaikuttaneet plasman lipidipitoisuuksiin tai antioksidanttisiin biomarkkereihin. Naisilla oli korkeammat kokonaiskolesteroli-, HDL-C- ja triglyseridipitoisuudet kuin miehillä. Kokonaiskolesteroli korreloi positiivisesti MDA:n ja FRAP:n kanssa, kun taas HDL-C korreloi positiivisesti MDA:n ja GPX:n kanssa. GPX korreloi negatiivisesti triglyseridipitoisuuden kanssa.

**Tulos**

Vaikuttaako kahdesta elintarvikelähteestä saatu lykopeeni keski-ikäisten aikuisten antioksidantti- tai kolesterolitilanteeseen?

**Esimerkki 9.5849**

Psoriaasi on yleinen hyvänlaatuinen ihosairaus, jolle on ominaista keratinosyyttien hyperproliferaatio ja epänormaali erilaistuminen. Transkriptiotekijä aktivaattoriproteiini 1:llä (AP-1) tiedetään olevan tärkeä rooli solujen proliferaatiossa ja erilaistumisessa.", "Tutkitaan AP-1:n DNA:n sitoutumisaktiivisuutta psoriaasi-ihossa.", "Keratome-biopsiat otettiin potilailta, joilla oli plakkityyppinen psoriaasi. AP-1:n DNA-sitoutumisaktiivisuuden määrittämiseksi käytettiin elektroforeettisia liikkuvuussiirtymämäärityksiä, kun taas Jun- ja Fos-proteiinien ja mRNA:n ilmentymisen määrittämiseksi käytettiin Western- ja Northern-blottausta.", "Havaitsimme, että AP-1:n DNA-sitoutumisaktiivisuus oli lähes täysin hävinnyt psoriaasi-ihossa verrattuna ei-lesioivaan psoriaasi-ihoon. Lisäksi kokeet osoittivat, että AP-1:n alayksiköiden c-Fos, Fra-1 ja c-Jun proteiini- ja mRNA-ekspressio oli vähentynyt psoriaasi-ihossa verrattuna ei-lesioivaan psoriaasi-ihoon, kun taas alayksikön JunB proteiini- ja mRNA-ekspressio oli lisääntynyt. D-vitamiinianalogin kalsipotriolin paikallinen käyttö okkluusiossa psoriaasi-iholle 4 päivän ajan johti AP-1:n DNA-sitoutumisaktiivisuuden lisääntymiseen ja c-Fosin, Fra-1:n ja c-Junin proteiini- ja mRNA-ekspression lisääntymiseen sekä JunB:n proteiini- ja mRNA-ekspression vähenemiseen.

**Tulos**

Onko aktivaattoriproteiini 1:n DNA:n sitoutumisaktiivisuus alentunut psoriaasi-ihossa verrattuna psoriaasi-ihoon, joka ei ole psoriaasi-iho?

**Esimerkki 9.5850**

Jodopropinyylibutyylikarbamaatti (IPBC) on uusi säilöntäaine lääketieteellisissä ja kosmeettisissa tuotteissa. Vaikka IPBC:n aiheuttamaa allergista kosketusihottumaa on raportoitu, ei tiedetä, onko tavanomainen 0,1 prosentin testipitoisuus sopiva IPBC:llä tehtävissä seulontatesteissä.", "Määrittää IPBC:n pitoisuus, jota olisi käytettävä seulontatesteissä.", "Analysoitiin 26 ihotautien klinikan toimittamia tietoja, jotka koskivat IPBC:n yhdellä tai kahdella pitoisuudella (0,1 %:n, 0,2 %:n, 0,3 %:n tai 0,5 %:n pitoisuuksilla tehtyjä laastaritestejä, jotka oli tehty 8106:lla valitsematta jääneellä potilaalla. Parhaan IPBC-pitoisuuden määrittämisessä käytettiin kriteereinä reaktioindeksiä, positiivisuussuhdetta, crescendo-reaktioiden määrää sekä IPBC-reaktioiden ja MOAHLFA-indeksin välisiä suhteita, jotka koskevat ärsytysreaktioita natriumlauryylisulfaatille (SLS) ja allergisia reaktioita muille kosketusallergeeneille, mukaan lukien säilöntäaineille.', 'IPBC 0,1 %, 0,2 %, 0,3 % ja 0,5 % tuotti 0,5 %, 0,8 %, 1,3 % ja 1,7 % positiivisia reaktioita, mutta tähän lisäykseen liittyi vielä suurempi epäilyttävien ja ärsyttävien reaktioiden lisääntyminen. Näiden lukujen ja muiden tutkittujen kriteerien perusteella IPBC:n sopivien testipitoisuuksien vaihteluväli on 0,2 ja 0,3 prosentin välillä. MOAHLFA-indeksien yksityiskohtainen analyysi sekä IPBC-reaktioiden ja muille allergeeneille ja SLS:lle annettujen reaktioiden välisten yhteyksien yksityiskohtainen analyysi osoitti, että suurimman osan 0,2 prosentin IPBC:lle annetuista positiivisista reaktioista voidaan olettaa olevan allergisia reaktioita ja että 0,2 prosentin IPBC:llä on odotettavissa vähemmän vääriä positiivisia reaktioita kuin 0,3 prosentin IPBC:llä.

**Tulos**

Suositellaanko 0,2-prosenttista jodopropinyylinyylibutyylikarbamaattia sellaisten potilaiden laastaritestaukseen, joilla on mahdollisesti säilöntäaineisiin liittyvä ekseema?

**Esimerkki 9.5851**

Graft-versus-host-disease (GvHD) esiintyy kolmanneksella tai jopa puolella luuydinsiirtopotilaista, ja se koskee kolmea tärkeintä kohde-elintä: suolistoa, maksaa ja ihoa.", "Onkohaematoisten potilaiden normaalin näköisen ihon histopatologisia ja immunohistokemiallisia piirteitä 100. päivänä BMT:n jälkeen tutkittiin, jotta löydettäisiin mahdollinen yhteys histopatologisten löydösten ja kliinisten muuttujien (GvHD:n historia tai kliiniset merkit, aiemmat hoitomuodot tai infektiot) välillä.', 'Viidelläkymmenelläkympillä kaukasialaisella onkohaematologisella potilaalla, joille oli tehty allogeeninen BMT, otettiin biopsia normaalin näköisestä ihosta ei-auringolle altistuneilta alueilta (pakaroista tai lannerangan alueelta) noin 100. päivänä BMT:n jälkeen. Histologia tutkittiin, ja kliinisten muuttujien vaikutusta kunkin erilaisen histopatologisen kuvion kehittymiseen arvioitiin tilastollisella analyysillä.", "Morfologisiin kriteereihin perustuva histopatologinen analyysi paljasti kolme erilaista kuviota: postinflammatorinen kuvio (45 %), GvHD:n I ja II asteen kaltaiset muutokset (31 %) ja ei merkittäviä muutoksia (24 %). Tilastollinen analyysi osoitti, että ainoastaan sytomegaloviruksen (CMV) antigeenin huippujen esiintyminen veressä 100 päivän kuluessa BMT:stä oli merkittävästi yhteydessä GvHD:n kaltaisten muutosten kuvioon.

**Tulos**

Onko verenvuotopotilaiden iho allogeenisen luuydinsiirron jälkeen normaalin näköinen?

**Esimerkki 9.5852**

Tutkia laboratoriorutiinien kliinistä logistiikkaa perusterveydenhuoltokeskuksissa.", "Kussakin perusterveydenhuoltokeskuksessa tehtiin prospektiivinen rekisteröinti kyselylomakkeilla kahden viikon välein marraskuun 2001 lopun ja tammikuun 2002 puolivälin välisenä aikana. Tutkimukseen osallistui 9 terveyskeskusta Ostergötlandin läänissä ja 4 Jönköpingin läänissä, Ruotsissa, joissa analysoitiin eri määrä verikokeita hoitopaikkatestauksen (POCT) avulla. Tiedot B-glukoosista, HbA1c:stä, C-reaktiivisesta proteiinista (CRP), erytrosyyttien laskeutumisnopeudesta (ESR), kilpirauhasta stimuloivasta hormonista (TSH), T4:stä, kolesterolista, HDL-kolesterolista, LDL-kolesterolista ja triglyserideistä kerättiin. Tärkeimmät tulosmittarit olivat mediaaniaika näytteenotosta saatavilla olevaan testitulokseen (TATa) ja mediaaniaika näytteenotosta kliiniseen päätökseen (TATd) sekä niiden potilaiden osuus, joille ilmoitettiin kyseisen verikokeen tuloksesta näytteenottokerran aikana.", "Näytteitä kerättiin yhteensä 3542 kappaletta. Mediaani TATa osoitti, että B-glukoosi, ESR ja CRP analysoitiin välittömästi kaikissa 13 terveyskeskuksessa. Muiden testien TATa vaihteli välittömästä noin kahteen päivään. TATd:n mediaani vaihteli välittömästä noin viikkoon. POCT:tä käytettäessä 30 prosentille potilaista ilmoitettiin testin tuloksesta näytteenottokerran aikana.

**Tulos**

Vaikuttaako hoitopaikkatestaus rajoitetusti kliinisen päätöksen tekemiseen kuluvaan aikaan perusterveydenhuollossa?

**Esimerkki 9.5853**

Glukagonin kaltainen peptidi-1 (GLP-1) ja peptidi YY (PYY) erittyvät enteroendokriinisistä L-soluista vastauksena ravintoaineen nauttimiseen. Koska glutamiini on tärkeä aineenvaihdunnan polttoaine suolistossa, tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia glutamiinin vaikutusta GLP-1:tä erittävään GLUTag-solulinjaan.", "GLP-1:n vapautumista mitattiin GLUTag-solujen inkuboinnin jälkeen erilaisissa olosuhteissa. Yksittäisiä soluja tutkittiin elektrofysiologisesti, kalsiumkuvantamisella ja sytosolista ATP:tä mittaamalla käyttäen rekombinantti-luciferaasia.", "Glutamiini oli voimakkaampi GLP-1:n erittäjä kuin glukoosi tai muut aminohapot, sillä se lisäsi GLP-1:n vapautumista 7,1+/-0,7-kertaiseksi ( n=19) 10 mmol/l:n pitoisuudessa, kun arvioitu tehollisen pitoisuuden mediaani oli 0,1-1 mmol/l. Glutamiini (10 mmol/l) indusoi natriumista riippuvaisen sisäänpäin suuntautuvan virran, joka oli 3,2+/-1,2 pA solua kohti ( n=9), mikä aiheutti kalvon depolarisaation ja solunsisäisen kalsiumin lisääntymisen. Asparagiini ja alaniini aiheuttivat vähintään yhtä suuria elektrofysiologisia ja kalsiummuutoksia kuin glutamiini, mutta ne olivat vähemmän tehokkaita GLP-1:n eritystä lisääviä aineita, mikä viittaa siihen, että glutamiini tehostaa myös kalsiumsignaalin jälkeistä eritystä. Tämä vahvistettiin mittaamalla eritystä 30 mmol/l KCl + diatsoksidin läsnäollessa tai alfa-hemolysiinillä permeabilisoiduissa soluissa. Glutamiini lisäsi sytosolista ATP:tä, mutta oli vähemmän tehokas kuin glukoosi.

**Tulos**

Stimuloiko glutamiini tehokkaasti glukagonin kaltaisen peptidi-1:n eritystä GLUTag-soluista?

**Esimerkki 9.5854**

Tyypin 2 diabeteksen seulontaohjelmien tuotto nykyisessä terveydenhuollossa saattaa olla pienempi kuin epidemiologisista tutkimuksista saatujen seulonta-algoritmien testien perusteella odotetaan. Tavoitteenamme oli arvioida algoritmien luotettavuutta ja ehdotetun vaiheittaisen tyypin 2 diabeteksen seulontaohjelman tehokkuutta yleislääkärin vastaanotolla.", "Seulontaohjelmassa oli neljä vaihetta: (i) postitse jaettu itse jaettu riskikartta; (ii) seulontatestit: satunnainen verensokeri (RBG) ja HbA(1)c; (iii) paastoverensokerin (FBG) diagnostinen toimenpide 1 (jos RBG >/=5.).5 mmol/l tai HbA(1)c >/=6,1 %); ja iv) OGTT diagnostisena toimenpiteenä 2 (jos 5,6</=FBG<6,1 mmol/l tai HbA(1)c >/=6,1 %). Glukoosiaineenvaihdunnan poikkeavuudet luokiteltiin WHO:n vuoden 1999 kriteerien mukaisesti kapillaarisen kokoveren perusteella. Tutkittavina olivat kaikki 40-69-vuotiaat potilaat ( n=60 926), jotka oli rekisteröity 88 yleislääkärin vastaanotolle ja joilla ei ollut aiemmin diagnosoitu diabetesta.", "Yhteensä 11 263 henkilöä, joilla oli korkea riskipisteytys ja jotka osallistuivat seulontakonsultaatioon (vaiheen 1 testi positiivinen). Heistä 30,1 prosenttia tarvitsi diagnostisia testejä (vaihe 2 - testi positiivinen) ja 27,2 prosenttia näistä tarvitsi OGTT:n (vaihe 3 - testi positiivinen). Testipositiivisten osuudet vastasivat väestöpohjaisesta tutkimuksesta saaduista tiedoista saatuja osuuksia vaiheesta 2 alkaen, joten algoritmit olivat luotettavia. Tunnistamisprosentti oli äskettäin julkaistun esiintyvyysarvion mukaan vain 19 prosenttia kaikista vallitsevista diagnosoimattomista diabeetikoista. Tämä johtui siitä, että suuri osa riskihenkilöistä keskeytti tutkimuksen ennen ohjelmaan osallistumista.

**Tulos**

Onko väestöpohjainen vaiheittainen seulonta tunnistamattoman tyypin 2 diabeteksen varalta tehotonta yleislääkärin vastaanotolla luotettavista algoritmeista huolimatta?

**Esimerkki 9.5855**

Ihmisen immuunikatoviruksen Vif-proteiini voittaa APOBEC3G-sytidiinideaminaasin estävän vaikutuksen estämällä sen pakkautumisen virioneihin. APOBEC3G:n kapsidoitumisen estämisen rinnalla sen solunsisäinen taso laskee, mikä johtuu oletettavasti Vif:n aiheuttamasta APOBEC3G:n proteasomi-riippuvaisesta hajoamisesta.", "Tässä raportissa käytimme konfokaalimikroskopiaa tutkiaksemme Vif:n vaikutuksia APOBEC3G:n ilmentymiseen yksittäisen solun tasolla. Vif- ja APOBEC3G-ekspressiovektoreilla kaksoistransfektoidut HeLa-solut paljastivat näiden kahden proteiinin tehokkaan yhteisekspression. Optimaalisissa värjäysolosuhteissa noin 80 prosenttia transfektoiduista soluista oli kaksoispositiivisia Vifin ja APOBEC3G:n suhteen. Identtisissä viljelmissä havaittujen kaksoispositiivisten solujen osuus vaihteli kuitenkin fiksaatioprotokollasta ja käytettyjen vasta-aineiden valinnasta riippuen ja vaihteli 40 prosentista jopa 80 prosenttiin transfektoiduista soluista. Tärkeää on, että yksittäisiä positiivisia soluja, jotka ilmentävät joko Vifiä tai APOBEC3G:tä, havaittiin sekä villityyppisellä Vifillä että biologisesti inaktiivisella Vif-variantilla. Näin ollen APOBEC3G:n puuttuminen joistakin Vifiä ilmentävistä soluista ei voi johtua Vifin aiheuttamasta APOBEC3G:n hajoamisesta. Nämä havainnot ovat yhdenmukaisia immunoblot-analyyseistä saatujen tulosten kanssa, jotka osoittivat, että Vif:llä on vain kohtalainen vaikutus APOBEC3G:n vakaan tilan tasoihin. Huomattakoon, että näissä olosuhteissa tuotetut virukset olivat täysin infektiivisiä, mikä osoittaa, että analyyseissämme käytetty Vif-proteiini oli sekä toimiva että ilmentyi kyllästävillä tasoilla.

**Tulos**

Edellyttääkö tarttuvan ihmisen immuunikatoviruksen tyypin 1 tuotanto APOBEC3G:n poistamista virusta tuottavista soluista?

**Esimerkki 9.5856**

RNA-editointi on prosessi, jossa RNA-sekvenssiä muutetaan vastaavan DNA-mallin sekvenssistä. Maakasvien mitokondrioissa osa sytidiinistä muunnetaan uridiiniksi ennen translaatiota. Vaikka molekyylibiologinen mekanismi, jonka avulla C:stä U:hun tapahtuva RNA:n muokkaus etenee, on huomattavasta tutkimuksesta huolimatta edelleen suhteellisen hämärän peitossa, vaikka useissa kokeellisissa tutkimuksissa on todettu, että cis-tunnistuksella on merkitystä. Muokkauskohtien välittömässä läheisyydessä (20 nukleotidin sisällä 5' ja 3') on havaittavissa hyvin epäsattumanvarainen nukleotidijakauma, mutta tarkkaa konsensusmotiivia ei ole tunnistettu.", "Analyysitiedot saatiin Arabidopsis thalianan, Brassica napusin ja Oryza sativan täydellisistä mitokondrioiden genomeista; lisäksi luotiin yhdistetty tietokokonaisuus, joka sisälsi havaintoja kaikista kolmesta genomista. Valitsimme tietokokonaisuudet, jotka perustuivat 20 nukleotidin 5' ja 20 nukleotidin 3' muokatuista kohdista ja vastaavankokoisesta ja asianmukaisesti rakennetusta nollakokonaisuudesta muokkaamattomista kohdista. Käytimme puupohjaisia tilastollisia menetelmiä ja satunnaismetsiä luodaksemme malleja C-to-U RNA:n muokkauksesta muokattuja/ei-muokattuja kohtia ympäröivien nukleotidien ja näiden alueiden arvioitujen taittoenergioiden perusteella. Puupohjaiset tilastolliset menetelmät, jotka perustuvat muokattuja/ei-muokattuja kohtia ympäröiviin primaarisekvenssitietoihin ja taittumisen vapaan energian arvioihin, tuottavat malleja, joiden optimistiset re-substituutioon perustuvat arviot ovat noin 0,71 tarkkuus, noin 0,64 herkkyys ja noin 0,88 spesifisyys. Satunnaismetsäanalyysi tuotti parempia malleja ja tarkempia suoritusarvioita, joiden tarkkuus oli noin 0,74, herkkyys noin 0,72 ja spesifisyys noin 0,81 yhdistettyjen havaintojen osalta.

**Tulos**

Ennustavatko yksinkertaiset tilastolliset mallit C:stä U:hun muokatut kohdat kasvien mitokondriaalisessa RNA:ssa?

**Esimerkki 9.5857**

Glutationi-S-transferaasit (GST) osallistuvat syöpää aiheuttavien aineiden ja syöpälääkkeiden metaboliaan. Toiminnallisia polymorfismeja esiintyy ainakin kolmessa GST:tä koodaavassa geenissä, kuten GSTM1- ja GSTT1-geenien deleetioissa tai GSTP1-geenin A-G-siirtymässä, joka edustaa erillisiä GSTP1a- ja GSTP1b-alleeleja. Tässä tapaus-verrokkitutkimuksessa pyrimme arvioimaan GSTM1-, GSTT1- ja GSTP1-genotyyppien ja alttiuden erityyppisille lapsuuden pahanlaatuisille kasvaimille ja sairauksien varhaisille relapseille välistä yhteyttä.', 'Käyttämällä polymeraasiketjureaktiota perifeerisen veren leukosyyteistä uutetulla DNA:lla tunnistimme GSTM1-, GSTT1- ja GSTP1-genotyypit 234:llä lapsuuden pahanlaatuisen sairauden alkuvaiheessa olevalla lapsella sekä 460:lla iältään ja sukupuoleltaan vastaavalla terveellä koehenkilöllä, jotka toimivat kontrollina. Seuranta-aika syöpälääkehoidon vaikutusten selvittämiseksi vaihteli 11 kuukaudesta 43 kuukauteen.", "Kontrolliryhmiin verrattuna GSTP1b/GSTP1b-genotyypin esiintyvyys lisääntyi merkittävästi (odds ratio (OR) 5,7; 95 prosentin luottamusraja (CL) 2,4-13,8; Pearsonsin khiin neliö P = 0,0001) lapsilla, joilla oli kasvain. GSTM1- ja GSTT1-genotyypit eivät korreloineet de novo -diagnoosin saaneiden kasvainten riskin kanssa. Tarkkailun aikana 62 lapsella (26 %) todettiin tautien uusiutuvan paikallisesti tai levinneenä. Analyysi osoitti, että GSTP1a-alleelin kantajien uusiutumisriski oli kasvussa (OR = 3,29; 95 % CL 0,73-14,67 P = 0,03).

**Tulos**

Liittyykö glutationi-S-transferaasi P1 -geenin polymorfismi lisääntyneeseen alttiuteen sairastua pahanlaatuisiin lastentauteihin?

**Esimerkki 9.5858**

Apeliinin on ex vivo osoitettu olevan voimakas sydämen inotrooppinen aine. Tässä tutkimuksessa arvioitiin apeliinin in vivo -vaikutuksia sydämen toimintaan natiivissa ja iskeemisessä kardiomyopatiaa sairastavassa rotan sydämessä käyttämällä uutta perivaskulaarisen virtausanturin ja konduktanssikatetrin yhdistelmää.', 'Natiivisille rotille (n = 32) ja rotille, joilla oli sydämen vajaatoiminta 6 viikkoa vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon ligaation jälkeen (n = 22), tehtiin mediaani sternotomia ja asetettiin perivaskulaarinen virtausanturi nousevan aortan ympärille ja painetilavuusjohtokykykatetri vasempaan kammioon. Verrattuna sham-operoituihin rottiin ligatoiduilla rotilla oli merkittävästi alentunut lähtötason Pmax ja max dP/dt. Apeliinin jatkuva infuusio nopeudella 0,01 mikrog/min 20 minuutin ajan lisäsi merkittävästi Pmax- ja max dP/dt-arvoa verrattuna pelkän lääkeaineen infuusioon sekä natiivissa että vajaatoimintaisessa sydämessä. Apeliini-infuusio lisäsi sydämen supistumiskykyä, mikä ilmeni merkittävänä iskutilavuuden (SV) kasvuna ilman, että vasemman kammion diastolinen lopputilavuus olisi muuttunut (102 +/-16 % muutos alkuperäisestä SV:stä verrattuna 26 +/-20 % natiivien eläinten kohdalla ja 110 +/-30 % verrattuna 26 +/-11 % sidottujen eläinten kohdalla), sekä esikuormitukseen rekrytoituvan iskutyön lisääntymisenä (180 +/-24 mm Hg verrattuna 107 +/-9 mm Hg natiivien eläinten kohdalla).

**Tulos**

Onko apeliinilla in vivo inotrooppisia vaikutuksia normaaliin ja vajaatoimintaiseen sydämeen?

**Esimerkki 9.5859**

Matriksin metalloproteinaasien (MMP) lisääntynyt aktiivisuus on yhdistetty solunulkoisen matriksin hajoamiseen ja iskeemiseen sydämen vajaatoimintaan eläinmalleissa ja ihmispotilailla. Tässä tutkimuksessa arvioitiin TIMP-1:n geenisiirrolla tapahtuvan MMP:n eston vaikutuksia iskeemisen kardiomyopatian rotta-mallissa.", "Rotille tehtiin vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon ligatoinnin jälkeen suora intramyokardiaalinen injektio replikaatiopuutteista adenovirusta, joka koodasi TIMP-1:tä (n=8), tai nollavirusta kontrollivektorina (n=8), ja eläimille tehtiin analyysi kuuden viikon kuluttua. Sekä systolinen että diastolinen sydämen toiminta säilyi merkitsevästi TIMP-1-ryhmässä verrattuna kontrollieläimiin (vasemman kammion [LV] maksimipaine: TIMP-1 70+/-10 vs. kontrolli 56+/-12 mmHg, P<0,05; maksimi dP/dt 2697+/-842 vs. 1622+/-527 mmHg/sek, P<0,01; minimi dP/dt -2900+/-917 vs. -1195+/-593, P<0,001). Kammion geometria säilyi merkitsevästi TIMP-1-ryhmässä (LV:n halkaisija 13,0+/-0,7 vs. kontrolli 14,4+/-0,4 mm, P<0,001; rajavyöhykkeen seinämän paksuus 1,59+/-0,11 vs. kontrolli 1.28+/-0,19 mm, P<0,05), ja tähän liittyi sydänlihaksen fibroosin väheneminen (2,36+/-0,87 vs. kontrolli 3,89+/-1,79 mikrog hydroksiproliinia/mg kudosta, P<0,05). MMP-aktiivisuus väheni TIMP-1-eläimillä (1,5+/-0,9 verrattuna kontrolliin 43,1+/-14,9 ng MMP-1-aktiivisuutta, P<0,05).

**Tulos**

Hoidetaanko matriksin metalloproteinaasiaktiivisuuden estämistä TIMP-1-geeninsiirrolla tehokkaasti iskeemistä kardiomyopatiaa?

**Esimerkki 9.5860**

Myosiini II:n säätelevän kevyen ketjun (MLC) deporfosforylaatio edistää solumonokerrosten esteettömyyttä aktiinisytoskeletin rentoutumisen kautta. Tässä tutkimuksessa on tutkittu adenosiinin (ADO) vaikutusta MLC:n fosforylaatioon viljellyissä naudan sarveiskalvon endoteelisoluissa (BCEC).", "MLC:n fosforylaatiota arvioitiin urea-glyseroligeelielektroforeesilla ja immunoblottauksella. CAMP:n nousu vasteena A2b-reseptorien (P1-purinergisten reseptorien alatyyppi) agonisteille vahvistettiin cAMP-vaste-elementtiä sitovan proteiinin (CREB) fosforylaatiolla, joka määritettiin Western blotting -menetelmällä. MAP-kinaasien (eli aktivoitujen ERK1:n ja ERK2:n) aktivoitumista arvioitiin Western blotting -menetelmällä niiden vaikutuksen tutkimiseksi MLC-fosforylaatioon. Huokoisilla suodattimilla kasvatettujen solujen transsepiteliaalinen sähköinen resistanssi (TER) mitattiin muuttuneen esteen eheyden arvioimiseksi.", "Altistaminen ADO:lle (200 mikrometriä; 30 min) ja N-etyyli(karboksamido)adenosiinille (NECA; 50 mikrometriä; 30 min), jotka ovat tunnettuja A2b-reseptoreiden agonisteja, indusoi CREB:n fosforylaatiota samalla tavalla kuin forskoliini (FSK, 20 mikrometriä; 30 min), joka on adenylaattisyklaasin suora aktivaattori. Altistuminen ADO:lle, NECA:lle ja FSK:lle johti MLC:n defosforylaatioon vastaavasti 51, 40 ja 47 prosentilla. ADO:n aiheuttama defosforylaatio oli annosriippuvainen, sillä 1 mikrometrin ADO:lla defosforylaatio oli jopa 31 %. CGS-21680, selektiivinen A2a-agonisti, ei aiheuttanut MLC:n defosforylaatiota eikä CREB:n fosforylaatiota. ADO fosforyloi MAP-kinaaseja, mikä voitiin estää altistamalla MAP-kinaasispesifiselle inhibiittorille U0126 (10 mikroM). NECA ja FSK indusoivat myös ERK1- ja ERK2-aktivaatiota samalla tavalla kuin ADO. U0126:lle altistaminen esti MLC:n fosforylaatiota perusolosuhteissa 17 %. ADO:n indusoima MLC:n defosforylaatio tehostui samanaikaisella U0126-altistuksella (25 %:n lisäys defosforylaatiossa). ADO:lle altistuminen aiheutti TER:n nousun 17:stä 22 ohmiin cm2.

**Tulos**

Indusoiko adenosiini myosiini II:n säätelyvaloketjun defosforylaatiota viljellyissä naudan sarveiskalvon endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.5861**

Utrikkelin embryologisen alkuperän uskotaan olevan jäännös, joka on peräisin Müllerin kanavien kaudaalisista päistä, jotka ovat sulautuneet yhteen. Toiset taas esittävät, että urogenitaalinen sinus (UGS) osallistuu joko osittain tai kokonaan tämän rakenteen kehittymiseen. Käyttämällä immunohistokemiallisia koettimia tarjoamme vahvaa näyttöä siitä, että utrikkeli on peräisin ainoastaan UGS:stä.", "Ihmisen sikiön eturauhasista, joiden raskausikä oli 9-24 viikkoa, tehtiin sarjapoikkileikkaus. Edustavat leikkeet värjättiin vasta-aineilla p63:lle (tyvisolujen merkkiaine), vimentiinille (mesodermimerkkiaine), uroplakiineille (uroteelin merkkiaine), Pax-2:lle (ilmentyy urogenitaalijärjestelmän duktaaleissa ja mesenkiimissä, mukaan lukien MD:t ja wolffian ductukset) ja Ki67:lle (proliferaatio). Apoptoosi havaittiin TUNEL-määrityksellä.", "9 viikkoon mennessä p63:n ilmentyminen oli heikkoa UGS:n basaalikerroksessa. 11 viikon kohdalla p63:n värjäytyminen lisääntyi UGS:ssä ja jonkin verran p63-värjäytymistä fuusioituneissa MD:ssä, jotka ilmaisivat Pax-2:ta tällä hetkellä. Kun MD:t olivat 14-15 viikolla apoptoosissa, uroplakinia ekspressoiva UGS-epiteeli kasvoi periuretraaliseen stroomaan, joka muodosti p63-positiivisten solujen levyn juuri UGS:n alapuolelle, joka oli Ki67-positiivinen. Jäljellä oleva kaudaalinen MD-epiteeli oli p63-negatiivinen ja ilmaisi vimentiiniä ja Pax-2:ta. 17 viikkoon mennessä p63-positiivisten solujen levy pidentyi muodostaen utrikkelin, joka pysyi p63-positiivisena mutta Pax-2- ja vimentiini-negatiivisena.

**Tulos**

Onko eturauhasen utrikkeli Müllerin kanavan jäännös : immunohistokemialliset todisteet erillisestä urogenitaalisesta sinuksen alkuperästä?

**Esimerkki 9.5862**

Tehokkaasta hoidosta huolimatta alkoholin käyttöhäiriöt lisäävät merkittävästi työkyvyttömyyttä. Vaikka näyttöön perustuvan terveydenhuollon laajempi levittäminen voi vaikuttaa väestön taakkaan, tämän strategian kohtuuhintaisuutta ei tiedetä. Tässä artikkelissa verrataan alkoholin käyttöhäiriöiden nykyisen hoidon kustannusvaikuttavuutta optimaalisen hoidon kustannusvaikuttavuuteen, hypoteettiseen hoitoskenaarioon, joka perustuu näyttöön perustuvaan käytäntöön, jotta voidaan määrittää tällaisen lähestymistavan kohtuuhintaisuus.", "Tässä tutkimuksessa laskettiin näyttöön perustuvan terveydenhuollon kustannusvaikuttavuus Australian väestössä alkoholin haitallisen käytön ja alkoholiriippuvuuden osalta, sellaisina kuin ne on määritelty kansainvälisessä tautien, vammojen ja kuolinsyiden kymmenennessä revisiossa. Tulokseksi laskettiin vältetyt elinvuodet työkyvyttömyyden kanssa (YLD). Australian kansallisen mielenterveys- ja hyvinvointitutkimuksen tietoja käytettiin yhdessä julkaistujen meta-analyysien ja asiantuntijakatsausten kanssa arvioitaessa nykyisillä terveydenhuoltopalveluilla vältettyjä yhden vuoden kustannuksia (Australian dollareina vuosina 1997-98) ja vältettyjä elinvuosia sekä näyttöön perustuvan terveydenhuollon optimaalisen strategian kustannuksia ja tuloksia.", "Nykyisin hoitoon hakeutuvista noin 45 prosenttia alkoholin haitallisesta käytöstä kärsivistä ja 58 prosenttia alkoholiriippuvuudesta kärsivistä saa näyttöön perustuvaa hoitoa. Tämän hoidon kustannuksiksi arvioitiin 73 miljoonaa dollaria, jolloin kustannukset vältettyä YLD:tä kohti olivat 96 813 dollaria alkoholin haitallisen käytön osalta ja 98 095 dollaria alkoholiriippuvuuden osalta. Haitallisen käytön optimaalisessa hoidossa kustannukset pienenivät ja terveyshyödyt kaksinkertaistuivat, mikä alensi huomattavasti kustannuksia vältettyä YLD:tä kohti 8861 dollariin. Riippuvuuden osalta kustannukset kaksinkertaistuivat, mutta optimaalinen hoito lisäsi terveyshyötyjä, jolloin kustannukset YLD:tä kohti laskivat 57 542 dollariin.

**Tulos**

Onko näyttöön perustuva alkoholin käyttöhäiriöiden hoito kohtuuhintaista?

**Esimerkki 9.5863**

Vaikka matriksin metalloproteinaasin (MMP) aktiivisuus lisääntyy, endoteelin toiminta heikkenee sydäninfarktin (MI) jälkeen. Antibiootti doksisykliini estää MMP-aktiivisuutta in vitro. Doksisykliinin välittämän MMP:n eston merkitys endoteelin toiminnalle on epäselvä.", "Doksisykliini parantaa endoteelin toimintahäiriötä osittain estämällä MMP:n aktiivisuutta.", "Sprague-Dawley-urosrotille tehtiin sydäninfarkti ligaamalla vasemmat etummaiset laskevat valtimot. Toiselle rottien ryhmälle tehtiin näennäisleikkaus. Annoimme doksisykliiniä juomavedessä (0,67 mg/ml) molemmille ryhmille 2 päivää ennen leikkausta: näennäisryhmälle tehtiin näennäisleikkaus ja se sai doksisykliinihoitoa, ja MI-ryhmälle tehtiin MI ja se sai doksisykliinihoitoa (n = 6 kussakin ryhmässä). Neljän viikon kuluttua nukutimme rotat ja valmistimme vasemman kammion renkaat infarktin saaneista iskeemisistä (I), ei-infarktin saaneista lähes-infarktin saaneista (NI) ja näennäisleikkauksen sydämistä doksisykliinihoidon kanssa ja ilman sitä.", "MMP-2-aktiivisuus lisääntyi merkittävästi I- ja NI-sydämissä, ja havaitsimme selektiivisen MMP-9-aktiivisuuden lisääntymisen vain I-sydämissä verrattuna muihin ryhmiin (p < 0,05), mitattuna zymografialla. Sydämen metalloproteinaasi-inhibiittorin aktiivisuus väheni vain I:n sydämissä (p < 0,05 vs. muut ryhmät), mitattuna Western-analyysillä, ja doksisykliinihoito kumosi tämän vähenemisen. Renkaiden supistumisvaste asetyylikoliinille oli heikentynyt I-ryhmässä, mikä viittaa typpioksidin välittämään toimintahäiriöön, ja se kumoutui doksisykliinillä. Vaste nitroprussidille heikkeni I-sydämissä ja parani doksisykliinillä, mikä viittaa kardiomyosyyttien toimintahäiriöön. Bradykiniini aiheutti relaksaatiota näennäisleikkaussydämen ja NI-sydämen renkaissa, mutta aiheutti paradoksaalisen supistumisen I-sydämen renkaissa. Doksisykliinihoito kumosi paradoksaalisen supistumisen.

**Tulos**

Parantaako doksisykliini iskeemistä ja rajavyöhykkeen remodelingia ja endoteelin toimintahäiriötä sydäninfarktin jälkeen rotilla?

**Esimerkki 9.5864**

Selvittää, vaikuttaako verkkokalvon iskeeminen verkkokalvon glutamaattikuljettajien lokalisaatioon ja väheneekö niiden kyky kuljettaa glutamaattia verkkokalvon ja näköhermon iskeemisen rappeutumisen edetessä.", "Verkkokalvon iskeeminen indusoitiin rotilla lisäämällä akuutisti silmänsisäistä painetta (IOP, 110 mmHg/60 min). Reperfuusio sallittiin jopa 60 päivän ajan iskemian jälkeen. Toiminnallinen arviointi suoritettiin seuraamalla pupillin valorefleksiä (PLR) ja sähköretinogrammeja (välähdys-, välkyntä-ERG ja oskilloivat potentiaalit). Glutamaattikuljettajien lokalisaatio ja D-aspartaatin (glutamaattianalogi) otto arvioitiin immunohistokemiallisesti.", "Verkkokalvon glutamaattikuljettajien (GLAST, GLT1, EAAC1 ja EAAT5) voimakasta immunoreaktiivisuutta havaittiin kaikissa insultin jälkeisissä aikapisteissä huolimatta verkkokalvon vakavasta rappeutumisesta. Myös D-aspartaattia kertyi normaalisti iskeemisissä verkkokalvoissa. Kymmenen päivää leikkauksen jälkeen PLR-suhde (suhde = epäsuora/epäsuora PLR = 34+/-7,5 %) oli merkittävästi pienempi kuin leikkausta edeltävä arvo (leikkausta edeltävä = 76,7+/-2,6 %, p<0,05). PLR-suhteet 25 ja 35 päivää leikkauksen jälkeen eivät kuitenkaan eronneet merkittävästi leikkausta edeltävistä arvoista (44,4+/-6,9 ja 53,8+/-9,6 %, p>0,05). Neljäkymmentäviisi ja 60 päivää postoperatiivisesti PLR-suhde laski jälleen ja oli merkitsevästi pienempi kuin preoperatiivinen arvo (33,8+8,7 ja 26,2+8,9 %, p<0,05). Tilastollinen analyysi osoitti, että kaikkien testattujen ERG-komponenttien arvot olivat merkitsevästi korkeammat 32, mutta eivät 42 ja 58 päivää postoperatiivisesti verrattuna ensimmäiseen postoperatiivisesti kirjattuun ajankohtaan (10 päivää).

**Tulos**

Vastaako glutamaattikuljettajan lokalisaatio väliaikaista toiminnallista elpymistä ja myöhäistä rappeutumista akuutin silmäiskemian jälkeen rotilla?

**Esimerkki 9.5865**

Ateroskleroosi on monimutkainen, krooninen sairaus, joka yleensä syntyy useiden patogeenisten prosessien, kuten verenpainetaudin, hyperlipidemian, liikalihavuuden ja hapettuneen LDL:n kertymisen, yhteisvaikutuksesta. Verihiutaleita aktivoiva tekijä asetyylihydrolaasi (PAF-AH) on LDL:ään ja HDL:ään sitoutunut entsyymi, joka hydrolysoi ja inaktivoi PAF:n ja estää LDL-kolesterolin hapettumista, mikä viivästyttää ateroskleroottisen taudin puhkeamista.', 'Arvioimme PAF-AH-geenin polymorfismien Arg92His, Ile198Thr ja Ala379Val varianttien ja kaulavaltimoiden ateroskleroosin esiintymisen välistä yhteyttä 190:llä hyperkolesterolemisella sisilialaisella henkilöllä. Kaulavaltimon intima-media seinämän paksuus (IMT) mitattiin varhaisen ateroskleroottisen taudin indikaattorina. Osallistujat luokiteltiin sen mukaan, oliko heidän IMT:nsä normaali (< tai =1 mm) vai epänormaali (> tai =1 mm), ja heiltä tutkittiin myös fyysisiä ominaisuuksia ja biokemiallisia indeksejä, mukaan lukien PAF-AH-aktiivisuus.", "PAF-AH-aktiivisuus ja LDL-pitoisuudet korreloivat merkitsevästi toisiinsa hyperkolesterolemiapotilailla, mutta plasman PAF-AH-aktiivisuus ja HDL-pitoisuudet eivät olleet merkitsevästi yhteydessä toisiinsa kummassakaan IMT-ryhmässä. PAF-AH-geenin polymorfismien välillä ei havaittu merkittäviä eroja kummassakaan ryhmässä iän, sukupuolen, painoindeksin, plasman glukoosi- ja lipidipitoisuuksien, PAF-AH-aktiivisuuden, verenpaineen ja tupakointitottumusten korjauksen jälkeen. PAF-AH-genotyyppijakauman analyysi ei osoittanut merkittäviä eroja 92-, 198- ja 379-genotyyppien prosenttiosuuksissa molemmissa IMT-ryhmissä.

**Tulos**

Liittyykö verihiutaleita aktivoivan tekijän asetyylihydrolaasi karotiksen intima-median paksuuteen hyperkolesterolemisilla sisilialaisilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.5866**

Toistuvat, ei-sattumanvaraiset genomimuutokset ovat syövän tunnusmerkkejä, ja näiden epätasapainotilojen karakterisointi on kriittisen tärkeää kasvainten synnyn ja syövän etenemisen ymmärtämisen kannalta.", "Teimme array-vertailevan genomihybridisaation (A-CGH) cDNA-mikrosarjoilla, jotka sisältävät 42 000 elementtiä neuroblastoomassa (NB). Havaitsimme, että vain kahdella kromosomilla (2p ja 12q) oli geenimonistumia, ja kaikki olivat MYCN-monistuneissa näytteissä. Kromosomissa 2 oli kuusi itsenäistä, ei-yhtenäistä amplikonia (10,4-69,4 Mb), ja suurin yhtenäinen alue oli 1,7 Mb, joka rajoittui NAG:hen ja EST:hen (klooni: 757451); pienin alue oli 27 Kb, joka sisälsi EST:n (klooni: 241343), NCYM:n ja MYCN:n. Käyttämällä todennäköisyysperusteista lähestymistapaa yksittäisten kopioiden lukumäärän muutosten tunnistamiseksi tutkimme systemaattisesti genomimuutoksia, jotka esiintyvät vaiheen 1 ja vaiheen 4 NB:ssä MYCN-monistumisen kanssa ja ilman sitä (vaihe 1-, 4- ja 4+). Emme löytäneet genomimuutoksia, joita esiintyisi yleisesti kaikissa (100 %) NB:n kolmessa alaryhmässä. Havaitsimme kuitenkin sekä yhteisiä että ainutlaatuisia genomisen epätasapainon malleja NB:ssä, mukaan lukien 7q32:n, 17q21:n ja 17q23-24:n vahvistuminen ja 3p21:n häviäminen, jotka olivat yhteisiä kaikille kolmelle ryhmälle. Lopuksi vahvistamme, että yleisimmät spesifiset muutokset vaiheen 4+ kasvaimissa olivat 1p36:n menetys ja 2p24-25:n voitto, ja niissä oli vähemmän genomimuutoksia verrattuna joko vaiheeseen 1 tai 4, mikä osoittaa, että tässä huonon riskin NB:n alaryhmässä tarvitaan pienempi määrä genomimuutoksia pahanlaatuisen fenotyypin kehittymiseen.

**Tulos**

Tunnistetaanko cDNA array-CGH-profiloinnilla neuroblastooman vaiheeseen ja MYCN-amplifikaatioon liittyviä genomimuutoksia?

**Esimerkki 9.5867**

Paraoksonaasi1 (PON1) -aktiivisuuden ja malondialdehydin (MDA) pitoisuuksien, yhden reaktiivisten happilajien aiheuttaman lipidiperoksidaation lopputuotteen, arviointi Behçetin tautia (BD) sairastavilla potilailla aktiivisessa vaiheessa.", "Seerumin MDA-pitoisuudet ja PON1-pitoisuudet mitattiin spektrofotometrisesti 16:lta BD-potilaalta, jotka olivat taudin aktiivisessa vaiheessa, ja 15:ltä terveeltä koehenkilöltä, jotka muodostivat kontrolliryhmän.", "BD-ryhmässä seerumin PON1-pitoisuuden mediaani (vaihteluväli) oli 149,64 U/l (88,02-281,68) ja MDA-pitoisuuden mediaani (vaihteluväli) oli 1,21 nmol/ml (0,90-3,42), vastaavasti. Kontrolliryhmässä seerumin PON1- ja MDA-pitoisuuksien mediaani (vaihteluväli) oli 206,86 U/l (114,43-422,52) ja 0,72 nmol/ml (0,50-1,12). Seerumin PON1-tasot laskivat tilastollisesti merkitsevästi (p = 0,02) ja seerumin MDA-tasot nousivat (p < 0,001) BD-potilailla aktiivisessa vaiheessa verrattuna kontrolliryhmään.

**Tulos**

Onko seerumin paraoksonaasiaktiivisuus vähentynyt Behçetin taudin aktiivisessa vaiheessa?

**Esimerkki 9.5868**

Tavanomaiset volumetriset tutkimukset ovat osoittaneet, että hippokampukseen toiminnallisesti ja anatomisesti liittyvät aivorakenteet ovat pienempiä potilailla, joilla on lääkkeille refraktorinen keskimmäisen ohimolohkon epilepsia (MTLE).", "Määrittää harmaan aineen atrofian laajuus MTLE-potilaiden aivoissa ja tutkia atrofian mallia.', 'Teimme voxel-pohjaisen morfometrisen tutkimuksen 43 peräkkäiselle potilaalle, joilla oli yksipuolinen lääkkeille refraktorinen MTLE (21 potilaalla oli oikeanpuoleinen MTLE ja 22 potilaalla vasemmanpuoleinen MTLE) ja joiden magneettikuvissa näkyi merkkejä yksipuolisesta hippokampuksen surkastumisesta. MTLE-potilaiden tietoja verrattiin 49 terveen kontrollihenkilön tietoihin ryhmien välisten erojen havaitsemiseksi harmaan aineen pitoisuuksissa (GMC).", "Akateemisen sairaalan epilepsiaklinikka.", "Havaitsimme, että vasemman- ja oikeanpuoleista MTLE:tä sairastavilla potilailla havaittiin GMC:n vähenemistä hippokampuksen ipsilateraalipuolella kohtauksen alkulähdettä. Lisäksi havaitsimme GMC:n vähenemistä ipsilateraalisilla parahippokampus- ja isokortikaalisilla temporaalialueilla. MTLE-potilailla havaittiin GMC:n vähenemistä myös subkortikaalisissa ytimissä, kuten talamuksessa ja caudatessa, pikkuaivoissa, keskiaivoissa ja parieto-okcipitaalialueilla.

**Tulos**

Paljastuuko voxel-pohjaisella morfometrialla harmaan aineen verkoston surkastuminen refraktorisessa mediaalisen ohimolohkon epilepsiassa?

**Esimerkki 9.5869**

Tutkia natriumin saannin ja virtsan albumiinin erittymisen välistä suhdetta, sillä se on vakiintunut myöhemmän sydän- ja verisuonitautien sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskimittari.", "Poikkileikkauskohorttitutkimus, jossa käytettiin lineaarista regressioanalyysiä.". Asetelma. Yliopistosairaalan poliklinikka.", "Kohortti, joka on poimittu yleisestä väestöstä ja joka koostuu 7850:stä 28-75-vuotiaasta koehenkilöstä, jotka kaikki asuvat Groningenin kaupungissa Alankomaissa. Kohorttia on rikastettu sellaisten henkilöiden osalta, joilla on kohonnut virtsan albumiinipitoisuus.", "Tulokset osoittavat positiivista yhteyttä ruokavalion natriumin saannin ja virtsan albumiinin erittymisen välillä. Yhteys oli riippumaton muista sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä (kuten sukupuolesta, iästä, verenpaineesta, painoindeksistä (BMI), vyötärön ja lantion välisestä suhteesta, seerumin kolesterolista, plasman glukoosista ja tupakoinnista) ja muista ruoan ainesosista (kalsium, kalium ja proteiini). Natriumin saannin ja virtsan albumiinin erittymisen välinen suhde oli jyrkempi henkilöillä, joilla oli korkeampi BMI kuin henkilöillä, joilla oli matalampi BMI.

**Tulos**

Vaikuttaako natriumin saanti erityisesti ylipainoisilla henkilöillä albumiinin erittymiseen virtsaan?

**Esimerkki 9.5870**

Arvioidaan raskaan juomisen, alkoholin väärinkäytön ja alkoholiriippuvuuden osuudet 18-29-vuotiaiden yhdysvaltalaisten aikuisten keskuudessa ja määritetään näiden osuuksien suhde opiskelijastatukseen ja asuinpaikkaan.", "Analyysi perustuu tietoihin, jotka on saatu 18-29-vuotiaiden yhdysvaltalaisten aikuisten (N = 8666; 4849 naista) osaotoksesta, joka haastateltiin osana vuosien 2001-2002 kansallista epidemiologista alkoholi- ja siihen liittyviä olosuhteita koskevaa tutkimusta (N = 43 093). Tiedot kerättiin henkilökohtaisilla haastatteluilla edustavasta otoksesta 18-vuotiaita ja sitä vanhempia aikuisia, jotka asuivat kotitalouksissa ja valituissa ryhmähuoneistoissa Yhdysvalloissa, mukaan lukien Alaska, Havaiji ja District of Columbia.", "Kaikista 18-29-vuotiaista aikuisista 73,1 prosenttia ilmoitti juoneensa alkoholia viimeisen vuoden aikana, 39,6 prosenttia ilmoitti juoneensa runsaasti alkoholia jaksoittain, 21,1 prosenttia ilmoitti juoneensa runsaasti alkoholia useammin kuin kerran kuukaudessa ja 11,0 prosenttia ilmoitti juoneensa runsaasti alkoholia useammin kuin kerran viikossa. Menneen vuoden aikana juoneista 54,3 prosenttia käytti runsaasti alkoholia, 28,9 prosenttia useammin kuin kerran kuukaudessa ja 15,0 prosenttia useammin kuin kerran viikossa. Vaikka raskas jaksottainen juominen oli hieman yleisempää korkeakouluopiskelijoilla kuin muilla kuin korkeakouluopiskelijoilla (p < .01), erot asuinpaikan mukaan olivat suuremmat kuin erot opiskelijan aseman mukaan. Kaiken kaikkiaan 7,0 prosenttia 18-29-vuotiaista aikuisista täytti DSM-IV:n kriteerit alkoholin väärinkäytölle viimeisen vuoden aikana, ja 9,2 prosenttia täytti alkoholiriippuvuuden kriteerit. Alkoholin väärinkäytön esiintyvyys oli korkein kampuksen ulkopuolella asuvien opiskelijoiden keskuudessa (p < .01) ja riippuvuus oli korkein kampuksella asuvien opiskelijoiden keskuudessa (p < .01).

**Tulos**

Tarkastellaanko toista kertaa raskasta jaksottaista juomista ja alkoholin käyttöhäiriöitä korkeakouluikäisten ja muiden kuin korkeakouluikäisten nuorten keskuudessa?

**Esimerkki 9.5871**

Solusyklin kinaasi-inhibiittorien p16, p21 ja p27 poikkeava ilmentyminen on yhdistetty huonoon ennusteeseen useissa ihmisen pahanlaatuisissa kasvaimissa. Niiden kliinisestä vaikutuksesta vulvaskarsinoomapotilailla tiedetään kuitenkin vain vähän. Niinpä analysoimme laajemman sarjan vulvojen levyepiteelisolusyöpiä ja vertasimme tuloksia kliiniseen lopputulokseen.", "Yhteensä 224 vulvojen levyepiteelisolusyöpää tutkittiin immunohistokemiallisesti p16:n, p21:n ja p27:n ilmentymisen varalta biotiini-streptavidiini-peroksidaasimenetelmällä ja OptiMax Plus -automaattisella soluvärjäysjärjestelmällä.', 'Korkea p16-positiivinen (> tai =5 %) ydinten immunovärjäytyminen todettiin 69 (31 %) tapauksessa, korkea p21-proteiinipitoisuus (mikä tahansa värjäytyminen) havaittiin 95 (42 %) tapauksessa ja matala p27- värjäytyminen (< tai =50 % positiivisia ytimiä) 170 (76 %) tapauksessa. Korkea p16:n ilmentyminen oli yhteydessä potilaan alhaisempaan ikään ja matalaan p53:n ilmentymiseen. Korkea p16:n ilmentyminen osoitti monimuuttuja-analyysissä parempaa ennustetta (RR = 0,5, 95 %:n CI = 0,2-1,0) ja pienempää riskiä imusolmukemetastaasin kehittymiselle (OR = 0,3, 95 %:n CI = 0,2-0,7). Korkea p21-taso oli merkittävästi yhteydessä lyhyempään eloonjäämisikään FIGO I- ja II-asteikolla luokitelluilla potilailla (RR = 3,4, 95 % CI = 1,3-9,3). Emme havainneet merkittävää korrelaatiota p27:n ilmentymisen ja minkään kliinispatologisen muuttujan välillä.

**Tulos**

Korreloiko p16INK4a- ja p21Waf1/Cip1-ekspressio kliinisen lopputuloksen kanssa vulvarokarsinoomissa?

**Esimerkki 9.5872**

Osteosarkooma on kolmanneksi yleisin kasvain nuorilla. Vaikka solunsalpaajahoito, jota käytetään usein leikkausta edeltävässä ja leikkauksen jälkeisessä hoidossa, on parantanut merkittävästi taudista vapaata elossaoloaikaa, jotkut potilaat eivät ole kovin herkkiä solunsalpaajahoidolle, ja tarvitaan vaihtoehtoisia hoitostrategioita. Koska Fas-ligandin/Fas-reseptorin (CD95, APO-1) apoptoosireitti on potentiaalinen terapeuttinen kohde osteosarkoomassa, tutkimme IFN-gamma-valmisteen vaikutusta Fas-indusoituun apoptoosiin neljässä osteosarkoomasolulinjassa.", "Virtaussytometrialla mitattuna kaikki solulinjat ekspressoivat solunpinnan IFN-gammareseptoreita, ja kun niitä viljeltiin 2 päivää IFN-gamma-valmisteen läsnä ollessa, Fas-reseptorien ekspressio lisääntyi merkittävästi kaikissa solulinjoissa. Apoptoosin merkkiaineena käytettävän solunsisäisen pirstoutuneen DNA:n virtaus-sytometrisellä havaitsemisella todettiin, että kaikissa solulinjoissa, joita viljeltiin joko IFN-gammalla tai anti-Fas-vasta-aineella (klooni CH-11) yksinään, ilmeni vain kohtalaista apoptoosia, kun taas soluissa, joita viljeltiin sekä IFN-gammalla että CH-11:llä, ilmeni huomattavan paljon apoptoosia. Western blotting -analyysi osoitti myös, että IFN-gamma aiheutti kaspaasi-8:n nousevan regulaation kaikissa solulinjoissa, mutta ei muutosta Fas-assosioituneessa kuoleman domeeniproteiinissa (FADD/MORT1) tai kaspaasi-3:ssa. Sekä kaspaasi-8 että kaspaasi-3 aktivoituivat, kun apoptoosia indusoitiin sekä IFN-gammalla että CH-11:llä. Kaspaasi-8:n estäjän z-IETD-fmk:n lisääminen viljelmiin esti merkittävästi tämän apoptoosin.

**Tulos**

Herkistääkö interferoni-gamma osteosarkoomasoluja Fas-indusoidulle apoptoosille säätelemällä Fas-reseptoreita ja kaspaasi-8:a?

**Esimerkki 9.5873**

Suoliston epiteelisolujen erilaistuminen on monimutkainen prosessi, johon osallistuu todennäköisesti monia erilaisia signaalireittejä. Syklisen AMP:n (cAMP) solunsisäisten tasojen nousun on osoitettu estävän enterosyyttien erilaistumista; mekanismeja, joilla cAMP/PKA-signalointi moduloi ihmisen suolen epiteelisolujen erilaistumista, ei kuitenkaan vielä tunneta hyvin. Tässä raportoimme, että: (1) Caco-2/15-solujen käsittely 8Br-cAMP:lla tukahdutti sakkaraasi-isomaltaasin ja villin-proteiinin ilmentymistä ja heikensi voimakkaasti enterosyyttien kaltaisten piirteiden morfologista erilaistumista Caco-2/15:ssä, kuten epiteelisolujen polariteettia ja harjasrajan muodostumista; (2) konfluenttien Caco-2/15-solujen käsittely 8Br-cAMP:lla johti solu-solukontaktipisteisiin paikallistuneen F-aktiinin voimakkaaseen vähenemiseen sekä E-kadheriinin ja kateniinien, mutta ei ZO-1:n, vähentyneeseen määrään solu-solurajapinnoilla samanaikaisesti näiden proteiinien vähäisemmän assosioitumisen kanssa aktiinin sytoskelettiin kanssa; (3) PKA:n estäminen H89:llä esti adherens-liitosten häiriintymisen solunulkoisen kalsiumin vähentämisen seurauksena; (4) Caco-2/15-solujen käsittely 8Br-cAMP:lla esti p85/PI-3K:n rekrytoitumisen ja aktivoitumisen E-kadheriinivälitteisiin solu-solukontakteihin, mikä on tärkeä tapahtuma adherens-liitosten muodostumisessa ja näiden solujen erilaistumisessa; (5) E-kadheriini näyttäisi fosforyloidun seriiniin in vivo PKA:n vaikutuksesta.

**Tulos**

Muokkaako syklisestä AMP:stä riippuvainen proteiinikinaasi A negatiivisesti suoliston epiteelisolujen adherens-liitoksen eheyttä ja erilaistumista?

**Esimerkki 9.5874**

Vakuutuksettomilla ja alivakuutetuilla potilailla on raportoitu olevan suurempi riski saada terveydenhuoltopalveluja huonommin, viivästyttää hoitoa ja saada ala-arvoista hoitoa. Nämä erot hoidossa voivat johtaa siihen, että eri vakuutustyyppejä käyttävien potilaiden kirurgiset tulokset eroavat toisistaan. Tässä tutkimuksessa kirjoittajat tutkivat vakuutuksenantajan ja lyhyen aikavälin leikkaustulosten välisiä yhteyksiä paksusuolen karsinooman leikkauksen jälkeen ja arvioivat, missä määrin kaksi riskitekijää (liitännäissairaus ja sairaalahoitoon ottamisen tyyppi) voivat selittää havaittua yhteyttä.", "Kirjoittajat tekivät kansallisesti edustavan retrospektiivisen kohorttitutkimuksen 13 415:stä aikuisesta, jotka olivat 40-64-vuotiaita ja jotka otettiin leikkaukseen paksusuolen karsinooman vuoksi sairaaloihin, jotka osallistuivat Agency for Healthcare Research and Quality Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample -hankkeeseen, julkaisut 6 ja 7, vuosina 1997 ja 1998. Monimuuttujaiset logistiset regressiomallit kehitettiin kuvaamaan vakuutusaseman ja leikkauksen jälkeisen komplikaation tai leikkauksen jälkeisen kuoleman riskin välisiä korrelaatioita sen jälkeen, kun sosioekonomiset tekijät, liitännäissairaudet ja sairaalahoidon tyyppi oli korjattu.", "Vakuutuksettomilla ja Medicaid-potilailla todettiin olevan enemmän kiireellisiä sairaalahoitojaksoja ja enemmän liitännäissairauksia verrattuna yksityisen sairausvakuutuksen saaneisiin potilaisiin. Potilailla, joilla ei ollut yksityistä sairausvakuutusta, oli enemmän leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita ja sairaalakuolemia kuin potilailla, joilla oli yksityinen sairausvakuutus. Kun potilaan ja sairaalan ominaisuudet oli korjattu, Medicaid-potilailla oli 22 prosenttia suurempi todennäköisyys saada komplikaatio sairaalahoidon aikana (odds ratio [OR] 1,22; 95 prosentin luottamusväli [95 prosentin CI] 1,06-1,40) ja 57 prosenttia suurempi todennäköisyys kuolla leikkauksen jälkeen (OR 1,57; 95 prosentin CI 1,01-2,42) verrattuna potilaisiin, joilla oli yksityinen vakuutus.

**Tulos**

Eroaako paksusuolen karsinoomaleikkausten sairastuvuus ja kuolleisuus vakuutustilanteen mukaan?

**Esimerkki 9.5875**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan itse ilmoitettujen kuukautisia edeltävien oireiden esiintyvyyttä ja korrelaatioita laajassa, väestöpohjaisessa otoksessa hedelmällisessä iässä olevia, aktiivisessa palveluksessa olevia naisia.", "Tiedot saatiin yhdistetystä tietokokonaisuudesta, joka koostui kahdesta laajamittaisesta postikyselystä, jotka oli suunniteltu edustamaan koko joukkoa. Tähän tutkimukseen osallistui 6026 aktiivipalveluksessa olevaa naista, jotka kuuluivat kaikkiin aselajeihin ja jotka oli kerrostettu palveluksen, palkkaluokan, rodun/etnisen alkuperän ja asuinpaikan mukaan. Monimuuttujamenetelmää käytetään arvioitaessa kuukautisia edeltävien oireiden tai kivun psykososiaalisten ja elämäntapojen korrelaatioiden välisiä yhteyksiä sen jälkeen, kun demografiset erot on kontrolloitu naisilla, jotka ilmoittivat kuukautisia edeltävistä oireista tai kivusta viimeisten kolmen kuukauden aikana (tapaukset) ja naisilla, jotka eivät ilmoittaneet (kontrolliryhmät).", "Lähes kaksi kolmesta hedelmällisessä iässä olevasta naisesta ilmoitti kuukautisia edeltävistä oireista. Naiset, jotka ilmoittivat kuukautisia edeltävistä oireista, ilmoittivat todennäköisemmin muista kuukautishäiriöoireista, kahdesta tai useammasta nykyisestä sairaudesta, migreenistä ja terveydenhuollon palveluntarjoajan käynneistä viimeisen vuoden aikana. Sen jälkeen, kun Depo-Proveran (Upjohn, Kalamazoo, MI) käytön ja raskauden suojaavat vaikutukset oli otettu huomioon, nuorempi ikä, laihduttamispyrkimykset, runsaampi alkoholinkäyttö, huonompi itse koettu terveys ja yleinen työstressi olivat merkittävimmät kuukautisia edeltäviä oireita ennustavat tekijät. Suurin riskitekijä oli suuri työstressi, jonka riski kasvoi lähes kolminkertaiseksi verrattuna oireettomiin.

**Tulos**

Korreloivatko psykososiaaliset ja elämäntavat kuukautisia edeltävät oireet sotilasnaisten keskuudessa?

**Esimerkki 9.5876**

Prostasomit ovat pieniä (40-500 nm), rakeiden kaltaisia kappaleita, joita esiintyy eturauhasen normaaleissa epiteelisoluissa ja jotka erittyvät eturauhasen kanavajärjestelmään. Myös huonosti erilaistuneet eturauhassyöpäsolut tuottavat prostasomeja, sillä pystyimme eristämään ja puhdistamaan prostasomeja nikamametastaaseista biokemiallisin menetelmin. Selvittääksemme, erittyvätkö nämä prostasomit metastaasien solunulkoisiin kohtiin, käytimme elektronimikroskopiaa.", "Eturauhassyövän nikamametastaaseista otetut pienet koepalat, jotka otettiin leikkauksen yhteydessä suoraan leikkausalueelta, fiksoitiin välittömästi, upotettiin muoviin ja käsiteltiin elektronimikroskopiaa varten.", "Havaitsimme, että prostasomeja voitiin tunnistaa solunulkoisesti interstitiaalisissa kudoksissa sekä metastaattisolujen sytoplasmassa.

**Tulos**

Erottuvatko prostasomit eturauhassyövän etäpesäkkeiden huonosti erilaistuneista soluista?

**Esimerkki 9.5877**

Arvioida, parantaako rutiininomainen postoperatiivinen enoksimoni-infuusio dobutamiiniin verrattuna kliinisiä ja biokemiallisia tuloksia sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen kardiopulmonaalisella ohitusleikkauksella.", "Prospektiivinen, ei-satunnaistettu tutkimus". Tiedonkeruu oli sokkoutettu inotrooppivalinnalle.", "Kliininen tutkimus kahdessa laitoksessa.", "Kaksisataa kuusitoista peräkkäistä potilasta, joille tehtiin sydänlihaksen revaskularisaatio toukokuun 2000 ja joulukuun 2002 välisenä aikana.", "Seitsemänkymmentäkaksi potilasta sai sydänlihaksen revaskularisaation ja heille annettiin enoksimonia, 5 mikrog/kg/min (ryhmä A). Heitä verrattiin suhteessa 1:2 144 potilaaseen, joille annettiin dobutamiinia samalla annoksella (ryhmä B) aortan ristisuljinpoiston jälkeen. Ryhmät osoittautuivat homogeenisiksi preoperatiivisten ja intraoperatiivisten ominaisuuksien suhteen.", "Verrattiin sairaalan lopputulosta, elektrokardiografiaa, kaikukardiografiaa, inotrooppista lisätukea ja iskemian biokemiallisia merkkiaineita. Analysoitiin niiden potilaiden osajoukkoja, joilla oli liitännäissairauksia ja valtimoiden täydellinen revaskularisaatio. Perioperatiivinen sydäninfarkti, postoperatiivinen matala-ulostulo-oireyhtymä, aortan sisäinen ilmapallopumppu, eteisvärinä, ST-segmenttimuutokset, postoperatiiviset kaikukardiografiset löydökset sekä tehohoidon ja sairaalahoidon kesto olivat samanlaisia ryhmien välillä. Leikkauksen jälkeisessä vaiheessa useammat ryhmään A kuuluvat potilaat säilyttivät matala-annoksisen inotrooppisen tuen, kun taas useammat ryhmään B kuuluvat potilaat tarvitsivat suurempia annoksia. Troponiini I- ja kreatiinikinaasi-MB-arvot olivat korkeammat ryhmän B potilailla, erityisesti kun mukaan otettiin alaryhmät, joissa oli diabetes, vasemman kammion hypertrofia tai valtimoiden täydellinen revaskularisaatio.

**Tulos**

Parantaako perioperatiivinen enoksimoni-infuusio sydämen entsyymien vapautumista CABG:n jälkeen?

**Esimerkki 9.5878**

Sophorae radixia (SR) on käytetty useisiin sairauksiin, kuten ateroskleroosiin ja rytmihäiriöihin. Hyperglykemian aiheuttama ateroskleroosi on tärkeä tekijä diabeettisten komplikaatioiden edistämisessä. Ateroskleroosin varhainen tapahtuma on monosyyttien kiinnittyminen endoteeliin adheesiomolekyylien välityksellä. Niistä verisuonisolujen adheesiomolekyyli-1:n (VCAM-1) ilmentyminen välittää monosyyttien ja lymfosyyttien sitoutumista verisuonten endoteelisoluihin.", "Tutkimus suoritettiin verisuonten endoteelisoluilla (ECV304-solut), joita esikäsiteltiin eri pitoisuuksilla SR-uutetta 3 tuntia ennen altistamista korkealle glukoosipitoisuudelle (55,5 mmol/l) 48 tunnin ajan. VCAM-1:n proteiiniekspressio mitattiin entsyymi-immunosorbenttimäärityksellä (ELISA) ja sen mRNA-ekspressio käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR).", "SR-uute esti merkittävästi korkean glukoosin aiheuttamaa VCAM-1:n ekspressiota annosriippuvaisella tavalla ja vähensi VCAM-1-mRNA:n määrää häiritsemällä ydintekijä-kappaB:n translokaatiota. SR-uutteen aiheuttama VCAM-1-ekspression väheneminen liittyi korkean glukoosipitoisuuden stimuloimien ECV304-solujen ja ihmisen monosyyttien kaltaisten HL-60-solujen välisen adheesion vähenemiseen.

**Tulos**

Estääkö sophorae radix -uute korkean glukoosipitoisuuden aiheuttamaa verisuonisolujen adheesiomolekyyli-1:n ylössäätelyä endoteelisolulinjassa?

**Esimerkki 9.5879**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vähentäisikö liukoinen ihmisen komplementtireseptori tyyppi 1 (TP10), joka on voimakas komplementin aktivaation estäjä, sairastuvuutta ja kuolleisuutta riskipotilailla, joille tehdään sydänleikkaus sydän- ja keuhkoverinäytteen ohitusleikkauksella (CPB).", "Kyseessä oli satunnaistettu, monikeskuksinen, prospektiivinen, plasebokontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa 564 riskipotilasta, joille tehdään sydänleikkaus CPB:llä, sai laskimonsisäisesti TP10:n bolusannoksen (1, 3, 5, 10 mg/kg) tai lumelääkettä välittömästi ennen CPB:tä. Ensisijainen päätetapahtuma oli kuoleman, sydäninfarktin (MI), pitkittyneen (> tai =24 tuntia) aortan sisäisen ilmapallopumpun (IABP) tuen ja pitkittyneen intubaation yhdistelmätapahtumat.", "TP10 esti merkittävästi komplementin aktiivisuutta 10-15 minuutin CPB:n jälkeen, ja tämä esto säilyi 3 vuorokautta leikkauksen jälkeen. Ensisijaisessa päätetapahtumassa ei kuitenkaan ollut eroa kahden ryhmän välillä (33,7 % lumelääkettä vs. 31,4 % TP10:tä; P=0,31). Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma pieneni kuitenkin kaikilla miespuolisilla TP10-potilailla 30 % (P=0,025). TP10 vähensi kuoleman tai sydäninfarktin ilmaantuvuutta miehillä 36 % (P=0,026), kuoleman tai sydäninfarktin ilmaantuvuutta CABG-potilailla 43 % (P=0,043) ja pitkittyneen IABP-tuen tarvetta miehillä CABG- ja läppäpotilailla 100 % (P=0,019). Naispuolisilla TP10-potilailla ei kuitenkaan havaittu parannusta. Haittatapahtumissa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä.

**Tulos**

Rajoittaako ihmisen liukoinen komplementtireseptori 1 iskeemisiä vaurioita sydänleikkauspotilailla, joilla on suuri riski saada sydän- ja keuhkoverisuonitoimenpide?

**Esimerkki 9.5880**

Ruokatorven histologian kliininen arvo komplisoitumattomassa gastro-oesofageaalisessa refluksitaudissa (GORD) on kiistanalainen. Tavoitteenamme oli tutkia histologian merkitystä GORD:n preoperatiivisessa diagnostiikassa ja postoperatiivisessa seurannassa.", "Kaksi histopatologia luokitteli ja pisteytti sokkoutetusti 40 potilaan 191 ruokatorven biopsiat arvioidakseen havaitsijoiden välistä ja sisäistä vaihtelua ennen ja jälkeen leikkauksen. Lisäksi laskettiin korrelaatio preoperatiivisen histologian ja objektiivisten kliinisten löydösten (endoskopia, ruokatorven ympärivuorokautinen pH:n seuranta ja manometria) välillä.", "Patologi I tulkitsi 16 (50 %) preoperatiivista koepalaa normaaliksi, 5 (16 %) lieviksi, 4 (12,5 %) keskivaikeiksi ja 7 (21,9 %) vaikeiksi refluksimuutoksiksi. Patologi II tulkitsi 11 (35,5 %) preoperatiivista koepalaa normaaliksi, 11 (35,5 %) lieväksi, 6 (19,4 %) kohtalaiseksi ja 3 (9,7 %) vakavaksi refluksimuutokseksi. Preoperatiivisissa biopsioissa havaitsijoiden välinen vaihtelu oli 33,8 % ja havaitsijan sisäinen vaihtelu 9,7 %. Preoperatiivisten endoskooppisten ja morfologisten löydösten välillä oli havaittavissa positiivinen korrelaatio; happorefluksin tai LES-paineen ja ruokatorven morfologian välillä ei ollut korrelaatiota. Kaikissa tapauksissa todettiin postoperatiivisesti normaali pH:n seuranta ja pohjan kääriminen. Postoperatiivisessa histologiassa ei ollut merkittäviä eroja patologi I:n mukaan verrattuna preoperatiivisiin muutoksiin: 22 normaalia (69 %), 7 lievää (22 %), 1 keskivaikea (3,1 %) ja 2 vaikeaa (6,3 %). Verrattuna preoperatiiviseen analyysiin patologi II tulkitsi 24 (77 %, p = 0,001) postoperatiivista löydöstä normaaliksi, 1 (3 %, p = 0,003) lieväksi, 4 (12,9 %, n.s.) keskivaikeaksi ja 2 (6,5 % n.s.) vakavaksi refluksimuutokseksi. Postoperatiivisissa biopsioissa havaitsijoiden välinen vaihtelu oli 21,1 % ja havaitsijan sisäinen vaihtelu 5,6 %.

**Tulos**

Onko ruokatorven histologialla vähäistä diagnostista arvoa pre- ja postoperatiivisessa gastro-oesofageaalisessa refluksitaudissa?

**Esimerkki 9.5881**

Ohjelmoitu kuolema-1 (PD-1), joka kuuluu CD28-perheeseen, on tunnistettu. PD-1 osallistuu joidenkin immuunivasteiden negatiiviseen säätelyyn. Arvioimme PD-ligandi 1:n (PD-L1) roolia sydänsiirtojen valtimotaudissa (GAD) ja sileissä lihassoluissa (SMC).", "C57BL/6-hiirten sydämet siirrettiin B6.C-H2<bm12>KhEg-hiiriin GAD:n tutkimista varten. PD-L1:tä ilmentyi SMC:ssä paksuuntuneen intiman sepelvaltimoissa, ja anti-PD-L1-monoklonaalisen vasta-aineen (mAb) antaminen lisäsi GAD:n etenemistä (lumenin tukkeutuminen: 55+/-5,0 % vs. 9,8+/-4,3 %, P<0,05). Sydämen allotransplantaattien interferonigamma- (IFN-gamma) ja tuumorinekroositekijä alfa -ilmaisut säätyivät vasteena anti-PD-L1 mAb -hoitoon. In vitro PD-L1:n ilmentyminen indusoitui SMC:ssä vasteena IFN-gamma-stimulaatiolle. Herkistetyt pernasolut lisäsivät SMC:n proliferaatiota, ja anti-PD-L1 mAb yhdessä IFN-gamma-stimulaation kanssa lisäsi tätä proliferaatiota.

**Tulos**

Kiihdyttääkö PD-1:n ja PD-L1:n välisen vuorovaikutuksen esto siirteen valtimotautia sydänallografeissa?

**Esimerkki 9.5882**

Turnerin oireyhtymää (TS) sairastavilla naisilla on useammin kuulonalenemia, joihin liittyy sekä konduktiivisia (CHL) että sensorineuraalisia (SNHL) osatekijöitä. Kuulon heikkenemisen ja kliinisten parametrien, erityisesti estrogeenin ja aikaisemman kasvuhormonihoidon (GH) välistä yhteyttä tutkittiin.", "A cross-sectional study of pure tone audiometry tests in an adult TS population. Aiempi ENT-historia, karyotyyppi, antropomorfiset mittaukset sekä estrogeenin ja lapsuuden GH-hoidon vaikutus arvioitiin. Tutkimukseen osallistui 108 naista (mediaani-ikä 29 vuotta, vaihteluväli 16-67 vuotta).", "Normaali kuulo todettiin 20,3 prosentilla naisista, CHL 18,8 prosentilla, SNHL 57,2 prosentilla ja sekoittavat tekijät 3,6 prosentilla. CHL tai SNHL eivät liittyneet estrogeenin puutteeseen tai GH-hoitoon iästä riippumatta. CHL mutta ei SNHL oli yleisempi niillä, joilla oli aiemmin ollut toistuva välikorvatulehdus (p < 0,01) ja monosomia 45,X (p < 0,01).

**Tulos**

Ovatko estrogeenin puute ja kasvuhormonihoito lapsuudessa yhteydessä kuuloon aikuisilla, joilla on Turnerin oireyhtymä?

**Esimerkki 9.5883**

Tutkitaan ihmisen ihon fibroblastien in vitro -erilaistumisen toteutettavuutta kondrogeeniseksi fenotyypiksi ruston morfogeneettisen proteiinin (CDMP) kasvutekijän indusoimalla.", "Ihmisen ihon fibroblastit eristettiin esinahasta ja kasvatettiin yksikerroksisina ex vivo.". Dermaaliset fibroblastit passage2:sta kerrostettiin tiheydellä 1 x 10(4) solua/cm(2) ja indusoitiin CDMP1:llä (100 ng/ml) F12 + 10 % FBS:ää sisältävässä väliaineessa. Seitsemän päivän induktion jälkeen solujen morfologiaa havainnoitiin faasikontrastimikroskopialla ja solujen pituus-leveys-suhde laskettiin Image Plus -ohjelmiston analyysillä. Tyypin I, II ja III kollageenin ilmentyminen havaittiin immunofluoresenssilla ja sitä tarkkailtiin konfokaalimikroskopialla. Western-Blot-menetelmää käytettiin kollageeni tyyppi II:n erityksen havaitsemiseksi. Kondrogeeniin liittyvien Sox9:n, aggrekaanin sekä kollageeni tyyppi II:n ja IX:n mRNA-ekspressio havaittiin RT-PCR:llä. Myös osteogeeniseen kollageenityyppiin X ja emäksiseen fosfataasiin (AKP) liittyvä ekspressio havaittiin RT-PCR:llä. Pelletissä viljeltyjen dermaalisten fibroblastien tiheydellä 2 x 10(7) solua/ml havaittiin proteoglykaanin ja kollageenin tyyppi II:n ilmentyminen Alcian-sinivärjäyksellä ja immunohistokemiallisella värjäyksellä.", "CDMP1:n indusoimisen myötä solujen morfologia muuttui karamaisesta fibroblastisesta ulkonäöstä tyypilliseksi kondrosyytin kaltaiseksi monikulmion muodoksi. Image Plus -ohjelmiston analyysin avulla havaittiin, että pituus/leveys-suhde muuttui merkittävästi induktiota edeltävästä 7,40 +/- 1,30:stä induktion jälkeiseen 1,40 +/- 0,15:een (P < 0,05). Induktion jälkeisen ja normaalin kondrosyytin välillä ei havaittu merkittävää eroa (1,29 +/- 0,24). Konfokaalimikroskooppisella havainnoinnilla havaittiin kollageeni tyyppi II:n ilmentymistä solunsisäisesti CDMP1:llä käsitellyissä fibroblasteissa. Western-Blot-havainto vahvisti kollageeni tyyppi II:n ilmentymisen 7 päivän induktiossa. RT-PCR-geeniekspressioanalyysi tyypillisistä kondrogeenisiin geeneihin liittyvistä geeneistä, kuten Sox9:stä, aggrekaanista sekä kollageenityypeistä II ja IX, osoitti kondrosyyttisen fenotyypin indusoitumisen yksikerroksisessa viljelyssä CDMP1:llä stimuloitaessa 7 päivän ajan. RT-PCR:llä ei havaittu osteogeeniseen geeniin liittyvää kollageenin tyyppi X:n ja AKP:n ilmentymistä, mikä osoittaa, että CDMP1 ei käynnistänyt osteogeenistä erilaistumista 7 päivän viljelyssä. Proteoglykaanin histologinen värjäys Alcian-sinisellä ja immunohistokemiallinen värjäys rustolle tyypillisellä tyypin II kollageenilla paljastivat tyypillisen rustolle tyypillisen solunulkoisen matriksin kerrostuman pelletillä viljellyissä fibroblasteissa.

**Tulos**

Käynnistääkö [ Ruston morfogeneettinen proteiini 1 ihmisen ihon fibroblastien kondrogeenisen erilaistumisen in vitro ]?

**Esimerkki 9.5884**

Protonipumpun estäjät, jotka metaboloituvat polymorfisen sytokromi P450 (CYP) 2C19 -entsyymin avulla, ovat välttämättömiä lääkkeitä Helicobacter pylori -bakteerin hävittämisessä. Aasiassa on raportoitu, että CYP2C19-villiä tyyppiä edustavien potilaiden häviämisaste oli alhaisempi. Tässä tutkimuksessa testataan hypoteesia, jonka mukaan CYP2C19:n villityyppi ( wt/wt ) valkoihoisilla potilailla liittyy myös suurempaan todennäköisyyteen epäonnistua hoidossa.", "Kyseessä oli kohorttitutkimus, johon osallistui 131 valkoihoista (saksalaista) H pylori -positiivista potilasta, joita hoidettiin nelihoidolla, johon sisältyi myös lansopratsolia (30 mg kahdesti päivässä 5 päivän ajan). Hoidon onnistuminen sekä lansopratsolin vakaan tilan seerumipitoisuudet määritettiin eri CYP2C19-genotyyppien mukaan.", "Löysimme 3 homotsygoottista varianttipotilasta (2,3 %) ( mt/mt, CYP2C19\*2/\*2 ), 42 heterotsygoottista potilasta (32,1 %) ( wt/mt, CYP2C19\*1/\*2 ) ja 86 villiintynyttä potilasta (65,6 %). Eradikaation onnistumisessa havaittiin merkittäviä eroja wt/wt-potilaiden (80,2 %) välillä verrattuna yhdistettyihin mt/mt- (100 %) ja wt/mt-potilaisiin (97,8 %) ( P <,01; odds ratio, 10,8 [luottamusväli, 1.4-84]), mikä liittyi vastaaviin muutoksiin seerumin lansopratsolipitoisuuksissa (mediaani 753 ng/ml mt/mt:llä, 59 ng/ml wt/mt:llä ja 21 ng/ml wt/wt:llä; P <.001). Antibioottiresistenssin lisäksi CYP2C19-polymorfismi oli tärkein eradikaation onnistumiseen vaikuttava tekijä monimuuttuja-analyysissä ( P <.0001).

**Tulos**

Onko cYP2C19-polymorfismi merkittävä ennustaja hoidon epäonnistumiselle valkoihoisilla potilailla, jotka käyttävät lansopratsoliin perustuvaa nelihoitoa Helicobacter pylori -bakteerin hävittämiseksi?

**Esimerkki 9.5885**

Eturauhaskarsinooman vuoden 1997 TNM-vaiheistusjärjestelmässä ja sen vuoden 2002 tarkistuksessa eturauhaskarsinooma, jossa virtsarakon kaula on mukana, luokitellaan pT4-tautiin. Tämä luokitus perustuu siihen, että kasvaimet, jotka tunkeutuvat ympäröiviin rakenteisiin, ovat aggressiivisempia ja vaativat korkeamman luokituksen kuin kasvaimet, jotka eivät tunkeudu ympäröiviin rakenteisiin. Viimeaikaisissa kirjallisuusraporteissa on esitetty, että virtsarakon kaulan mikroskooppisella osallistumisella ei ole itsenäistä ennusteellista merkitystä. Sen vuoksi resektiokappaleita, joissa virtsarakon kaula on mukana, ei pitäisi luokitella pT4-luokkaan. Tässä tutkimuksessa tutkittiin prospektiivisesti eturauhaskarsinooman aiheuttaman rakon kaulan osallistumisen prognostista merkitystä.", "Kirjoittajat analysoivat 364 peräkkäiseltä potilaalta otetut kokonaan upotetut ja kokonaisina kiinnitetyt radikaalit eturauhasen poistonäytteet. Potilaiden keski-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 41-77 vuotta). Näytteestä kartioitu virtsarakon kaula leikattiin kohtisuoraan. Virtsarakon kaulan osallistuminen määriteltiin siten, että rakon kaulan sileän lihaksen kimppujen sisällä oli kasvainsoluja. Tiedot kerättiin prospektiivisesti. Virtsarakon kaulan osallistumista analysoitiin suhteessa ikään, leikkausta edeltävään eturauhaspesifisen antigeenin (PSA) tasoon, eturauhasen painoon, Gleasonin pistemäärään, lopulliseen patologiseen luokitteluun, kasvaimen tilavuuteen, leikkausmarginaalin tilaan, eturauhasen korkea-asteisen intraepiteelin sisäisen kasvaimen esiintymiseen, multifokaalisuuteen, siemenvesikkelin invaasioon, ekstraprostaattiseen laajenemiseen, perineuraaliseen invaasioon ja PSA:n uusiutumiseen.", "Virtsarakon kaulan osallistuminen todettiin 22:lla (6 prosentilla) 364:stä potilaasta. Univariaattiset tulokset osoittivat, että virtsarakon kaulan osallistuminen verrattuna siihen, että virtsarakon kaulan osallistumista ei ollut, liittyi merkitsevästi preoperatiiviseen PSA-arvoon (P < 0,001), korkeampaan patologiseen luokitukseen (P < 0,001), suurempaan kasvaimen tilavuuteen (P < 0,001), ekstraprostaattiseen laajenemiseen (P < 0,001), positiivisiin leikkausmarginaaleihin (P < 0,001) ja PSA:n uusimiseen (P = 0,003). Monimuuttujaisessa logistisessa regressiomallissa, jossa kontrolloitiin patologinen luokitus, Gleasonin pistemäärä ja kirurgisen marginaalin status, virtsarakon kaulan osallistuminen oli riippumaton PSA:n uusiutumisen ennustaja (P = 0,04). Virtsarakon kaulan osallistumisen mukautettu kertoimen suhde oli 3,3 (95 prosentin luottamusväli 1,04-10,03).

**Tulos**

Onko virtsarakon kaulan invaasio eturauhaspesifisen antigeenin uusiutumisen riippumaton ennustaja?

**Esimerkki 9.5886**

Pyrimme selvittämään, moduloiko interleukiini (IL)-6 sydäninfarktia tai prekonditionoinnin (PC) myöhäisvaihetta.", "Villityyppisille ja IL-6(-/-) -hiirille tehtiin 30 minuutin sepelvaltimotukos, jota seurasi 24 tunnin reperfuusio 24 tuntia aiemmin tai ilman kuutta sepelvaltimotukos/reperfuusiosykliä. Sydänlihaksen IL-6-proteiinin ilmentymistä, Janus-kinaasi (JAK) 1:n ja JAK2:n aktivoitumista sekä transkription signaalinmuuntimia ja -aktivaattoreita (STAT) 1 ja STAT3 iskeemisen PC-protokollan jälkeen tutkittiin. Indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS) ja syklo-oksygenaasin (COX)-2 ilmentyminen määritettiin 24 tuntia PC-iskemian jälkeen.", "Esikonditioiduilla villityyppisillä hiirillä infarktin koko pieneni 60,5+/-2,6 prosentista riskialueesta 33,5+/-3,6 prosenttiin, mikä osoittaa myöhäistä PC-vaikutusta. IL-6(-/-) -hiirillä, joita ei ollut esikäsitelty, infarktin koko oli samanlainen kuin villityypin hiirillä (59,9+/-3,8 %), mikä osoittaa, että IL-6:n poistolla ei ole vaikutusta infarktin kokoon. Esikonditioiduissa IL-6(-/-)-hiirissä infarktin koko ei kuitenkaan pienentynyt (65,1+/-3,1 %), mikä osoittaa, että infarktia säästävä vaikutus oli täysin kumoutunut. Iskeeminen PC lisäsi IL-6:n ilmentymistä kardiomyosyyttien sytoplasmassa iskeemisellä/reperfuusioalueella. IL-6(-/-)-hiirillä iskeemisen PC:n aiheuttama JAK1:n ja JAK2:n sekä STAT1:n ja STAT3:n aktivoituminen väheni merkittävästi, ja iNOS- ja COX-2-proteiinien ilmentymisen lisääntyminen 24 tuntia PC-iskemian jälkeen väheni selvästi.

**Tulos**

Onko iL-6:lla pakollinen rooli myöhäisessä esivalmistelussa JAK-STAT-signaloinnin ja iNOS:n ja COX-2:n säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.5887**

Sydänlihassolujen in vivo -erilaistumiseen liittyy glukoosinsiirtimen isomuodon GLUT1 alaspäin säätely ja isomuodon GLUT4 ylöspäin säätely. Aikuisten rottien primaariviljelyssä olevissa rotan sydänlihassoluissa tapahtuu spontaania dedifferentioitumista, jota seuraa leviäminen ja osittainen redifferentioituminen, johon voidaan vaikuttaa kasvutekijöillä. Käytimme tätä mallia tutkiaksemme GLUT4:n ilmentymistä sydänlihassoluissa muuttavia signalointimekanismeja.", "Aikuisten rottien primaariviljelyssä olevissa kardiomyosyyteissä esiintyi GLUT1:n spontaania ylössäätelyä ja GLUT4:n alasäätelyä, mikä viittaa GLUT-geenien ilmentymisen sikiöaikaisen ohjelman uudelleen käynnistymiseen. Hoito IGF-1:llä ja vähäisessä määrin FGF-2:lla johti GLUT4-proteiinin ja mRNA:n ilmentymisen palautumiseen. P38 MAPK:n aktivoituminen välitti GLUT4:n lisääntynyttä ilmentymistä IGF-1:n vaikutuksesta. Transienttiset transfektiokokeet vastasyntyneiden sydänlihassoluissa vahvistivat, että p38 MAPK voi aktivoida glut4-promoottorin. Aikuisten rottien sydänlihassoluilla tehty elektroforeettinen liikkuvuussiirtymämittaus ja vastasyntyneiden sydänlihassoluilla tehdyt transienttitransfektiokokeet osoittivat, että MEF2 oli tärkein transkriptiotekijä, joka välitti p38 MAPK:n aktivaation vaikutuksen glut4-promoottoriin.

**Tulos**

Onko glukoosin kuljettajan ilmentymisen säätely sydänlihassoluissa : p38 MAPK vahva GLUT4:n indusoija?

**Esimerkki 9.5888**

On osoitettu, että sarkolemalin repeäminen voi tapahtua uudelleenherätyksen aikana kardiomyosyyteissä, joissa aiempi iskemia on aiheuttanut sarkolemalin haurautta kalpainista riippuvaisen rakenneproteiinien hydrolyysin avulla. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan heikentynyt kalpainin aktivaatio vaikuttaa osaltaan iskeemisen esivalmistelun (IPC) antamaan suojaan reperfuusion aiheuttamaa solukuolemaa vastaan, ja tutkimme proteiinikinaasi A:n (PKA) osallisuutta tähän vaikutukseen.', 'Kalpainin aktiivisuutta ja eri rakenneproteiinien hajoamista tutkittiin yhdessä nekroosin laajuuden kanssa eristetyissä rotan sydämissä, jotka altistettiin 60 minuutin iskemialle ja 30 minuutin reperfuusiolle joko edeltävän IPC:n kanssa tai ilman sitä (kaksi sykliä, 5 min iskemia-5 min reperfuusio), ja analysoitiin erilaisten hoitojen kykyä jäljitellä IPC:n vaikutuksia tai heikentää niitä.', 'IPC kiihdytti ATP:n ehtymistä ja jäykkyyden alkamista iskemian aikana, mutta vähensi LDH:n vapautumista reperfuusion aikana 69 % (P<0,001). Reperfuusion päättyessä kalpaiiniaktiivisuus väheni 66 % (P<0,001) IPC:ssä, ja sarkolemmaalisten proteiinien kalpaiini-riippuvainen hajoaminen oli heikentynyt. Kalpaiini-inhibiittorin MDL-28170 lisääminen jäljitteli IPC:n vaikutuksia proteiinien hajoamiseen ja vähensi LDH:n vapautumista 48 % (P<0,001). IPC:n vaikutukset kalpaiiniin, alfa-fodriiniin ja LDH:n vapautumiseen vaimenivat PKA:n estäjän H89 tai alprenololin antamisella IPC:n aikana, kun taas PKA:n ohimenevä stimulaatio CPT-cAMP:lla tai isoproterenolilla ennen iskemiaa vaimensi kalpaiiniaktivaatiota, alfa-fodriinin hajoamista ja vähensi LDH:n vapautumista huomattavasti (P<0,001). Na(+)-vapaalle perfuusiolle altistetuissa sydämissä IPC vaimensi kalpainin aktivaatiota 67 % (P<0.001) ja vähensi 56 % (P<0.001) LDH:n vapautumista, joka liittyi Na(+)-palautuksen aikana esiintyvään massiiviseen turvotukseen muuttamatta sen suuruutta.

**Tulos**

Vaimentaako iskeeminen esivalmistelu rakenteellisten proteiinien kalpainivälitteistä hajoamista proteiinikinaasi A:sta riippuvaisella mekanismilla?

**Esimerkki 9.5889**

Osoitetaan menetelmä, jolla (111)In-radiolamerkityistä kapromabipendetidi (ProstaScint) SPECT-kuvauksista voidaan poimia merkityksellistä biologista tietoa sädehoidon suunnittelua varten poistamalla (111)In SPECT-kuvista se osa, joka liittyy normaaleihin rakenteisiin.', 'Tutkimme 20 potilasta yli 80 potilaasta, joille tehtiin samanaikaiset (99m)Tc/(111)In SPECT-kuvat, jotka rekisteröitiin myöhemmin vastaaviin CT/MRI-kuviin.Kynnysalgoritmia käytettiin tunnistamaan verisuoniin liittyvä (99m)Tc:n hyväksikäyttö ja luuytimeen liittyvä CT-elektronitiheys. Vastaavat vokselit poistettiin (111)In-kuva-aineistosta.", "Mitään yksittäistä kynnysarvoa ei havaittu liittyvän verisuonia vastaavaan (99m)Tc-ottoon. Intensiteettiarvot normalisoitiin globaaliin maksimiin, ja ne olivat siten riippuvaisia virtsarakkoon kerätyn (99m)Tc:n määrästä. Pelkistetyt ProstaScint-tilavuusjoukot segmentoitiin suunnittelujärjestelmän kynnysarvo-ominaisuuden avulla ja asetettiin päällekkäin CT/MRI-kuvausten kanssa.

**Tulos**

Onko menettely ProstaScint-kuvauksen paikannustietojen paljastamiseksi eturauhasen sädehoidon suunnittelua varten?

**Esimerkki 9.5890**

Epäsymmetrisen dimetyyliarginiinin (ADMA) kertymistä plasmaan pidetään endoteelin toimintahäiriön riskitekijänä ja sepelvaltimotautien voimakkaana ennustajana. Eikosapentaeenihapon (EPA) ja dokosaheksaeenihapon (DHA) plasman pitoisuuksien nousu on yhdistetty positiivisesti sydän- ja verisuonikuolleisuuden vähenemiseen, ja mekanismi( t) on vielä epäselvä. Oletimme, että ADMA:n väheneminen voisi olla osa EPA:n ja DHA:n suotuisia vaikutuksia sydän- ja verisuonijärjestelmään.", "Tämän hypoteesin todentamiseksi mittasimme ADMA:n plasmatasoja iäkkäillä spontaanisti hypertensiivisillä rotilla (SHR), joille annettiin 8 viikon ajan EPA:ta ja DHA:ta.", "16 kuukauden ikäisille SHR:lle annettiin EPA:ta ja DHA:ta (EPA-DHA) tai oliiviöljyä (1 g/kg/vrk; OLIVE). Hoitojen lopussa kunkin eläimen plasmasta analysoitiin 1) rasvahappojen kokonaiskoostumus kaasukromatografialla, 2) ADMA-pitoisuudet korkeapainenestekromatografialla, 3) nitriitti- ja homokysteiinipitoisuudet kemiluminesenssillä ja polarisaatioimmunomäärityksellä. Lisäksi kunkin rotan munuaisista mitattiin spektrofotometrisesti ADMA:n metaboliaan osallistuvan tärkeimmän entsyymin, dimetyyliarginiinidimetyyliaminohydrolaasin, aktiivisuus.", "EPA:lla ja DHA:lla täydennetyillä eläimillä todettiin: 1) alhaisemmat ADMA- ja arakidonaattipitoisuudet plasmassa (587,4 +/- 113,7 nM ja 0,49 +/- 0,11 mM) kuin OLIVE-rotilla (1365 +/- 399 nM ja 1,07 +/- 0,07 mM) 2) korkeampi nitriittipitoisuus (0,73 +/- 0,05 mikroM) kuin OLIVE-rotilla (0,23 +/- 0,08 mikroM).

**Tulos**

Vähentääkö n-3-monityydyttymättömien rasvahappojen lisäys epäsymmetrisen dimetyyliarginiinin ja arakidonaatin kertymistä ikääntyvillä spontaanisti hypertensiivisillä rotilla?

**Esimerkki 9.5891**

Aiemmassa työssä korreloimme epidermiksen hyperplasian lisääntyneen epidermiksen absorption kanssa 250-400 nm:n alueella. Tuota työtä hiljattain tarkasteltaessa havaittiin, että säteilytettyjen eläinten epidermiksessä oli ilmeisesti muodostunut kromofori, jonka absorptio on hieman yli 400 nm. Tässä tutkimuksessa olemme laajentaneet transmissiomittausta koskemaan 250-800 nm:n aluetta.", "Ikätasoitetut Skh-1-karvattomat hiiret jaettiin kolmeen ryhmään. Yhtä ryhmää säteilytettiin 6,3 J/cm(2) (0,9 minimaalinen eryteema-annos; MED) auringon ultraviolettisäteilyä simuloivalla ultraviolettisäteilyllä (SSUVR) viisi kertaa viikossa kahden viikon ajan, minkä jälkeen säteilyannos nostettiin 1,1 MED:iin (7,1 J/cm(2)) kahden lisäviikon ajaksi (20 päivän ryhmä). Toinen 10 päivän ryhmä, joka lisättiin protokollan puolivälissä, säteilytettiin 0,9 MED:llä viisi kertaa viikossa kahden viikon ajan. Kontrolliryhmä ei saanut UV-säteilytystä. Jokaisesta eläimestä otetuista koepalanäytteistä tehtiin rutiininomainen H&E-värjäys ja epidermiksen absorptiospektrianalyysi.", "Tämä työ vahvistaa näkyvän kromofoorin kehittymisen tai vahvistumisen, jonka absorptiomaksimi on noin 412 nm:ssä. Tämä huippu näyttää olevan säteilyannoksesta riippuvainen. Se on havaittavissa molemmissa ryhmissä, joskin selvemmin 20 päivän ikäisissä eläimissä. Absorptio on riittävän voimakas antamaan iholle keltaisesta punertavaan vaihtelevan ulkonäön, kun ihoa tarkastellaan näkyvän valon koko spektrin valossa.

**Tulos**

Aiheuttaako vaatimaton in vivo -altistuminen auringon aallonpituuksille näkyvää säteilyä absorboivan kromoforin Skh-1-hiiren epidermiksessä?

**Esimerkki 9.5892**

Proteiinihydrolysaatti nopeuttaa ruoansulatuskanavan läpikulkua (GIT) ja ruokinnan etenemistä ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla verrattuna natiiviproteiiniin. Rotan poikasilla kaseiinista ruoansulatuksen aikana vapautuvat opioidireseptoriagonistit, kuten beetakasomorfiinit, hidastavat GIT:tä. Oletimme, että kaseiinin hydrolyysi vähentää ruoansulatuksen aikana vapautuvaa opioidiaktiivisuutta ja nopeuttaa siten GIT:tä natiiviin kaseiiniin verrattuna.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, nopeuttaako kaseiinihydrolysaatti GIT:tä natiiviin kaseiiniin verrattuna ja kumoako esikäsittely naloksonilla, opioidireseptorin salpaajalla, tämän eron rotanpoikasilla.', 'Satunnaistetussa kontrolloidussa kokeessa, jossa noudatettiin 2 x 2 faktoriaalista mallia, 216 naaraspuolista Wistar-rotan pentua ruokittiin hydrolysoituun tai natiiviin kaseiiniin perustuvilla pelleteillä. Naloksonilla tai normaalilla suolaliuoksella tehdyn esikäsittelyn jälkeen karminpunaista annosteltiin oro-gastrisen ruokailun kautta merkkiaineena GIT-nopeuden mittausta varten. Neljä tuntia myöhemmin eläimet uhrattiin, niiden suolisto poistettiin ja paksusuolen pituus mitattiin paksusuolen liittymäkohdasta peräaukkoon. GIT kirjattiin prosenttiosuutena paksusuolen kokonaispituudesta (paksusuolen läpikulun prosenttiosuus), jonka karmiininpunainen läpäisi. Tiedot ilmoitettiin keskiarvoina +/- SD.", "GIT oli merkittävästi suurempi hydrolysoidulla kaseiinilla verrattuna natiiviin kaseiinikaavaan (77,4 +/- 17 ja 51,2 +/- 20 %), mutta eroa ei ollut naloksonin esikäsittelyn jälkeen (77,1 +/- 16 ja 76,5 +/- 17 %).

**Tulos**

Nopeuttaako kaseiinin hydrolyysi ruoansulatuskanavan läpikulkua kaseiinista vapautuvien opioidireseptoriagonistien vähentämisen kautta rotilla?

**Esimerkki 9.5893**

Potilailla, joille tehdään kallonpohjan resektio aikaisemman leikkauksen tai sädehoidon jälkeen, voi olla suuri komplikaatioriski, kun rekonstruktiossa käytetään pelkästään paikallisia läppiä. Sen selvittämiseksi, voitaisiinko komplikaatioiden määrää vähentää, käytettiin faskiokutaanista vapaata kudossiirtoa duraalisen sulkemisen vahvistamiseksi potilailla, joilla oli ollut aiempi kallonpohjakirurgia tai sädehoito.", "Tämä tutkimus on tapaussarja, joka käsittää 20 potilasta (14 miestä, 6 naista, iältään 8-79-vuotiaita, keskiarvo 47,7 vuotta) vuosina 1997-2001, joilla oli ollut aiempi kallonpohjakirurgia tai sädehoito ja joille tehtiin pelastusluonteinen kallonpohjan resektio, jossa ei ollut suuria tilavuusvikoja. Kaikilla potilailla tehtiin vapaan kudoksen siirto kyynärvarren säteittäiseen kyynärvarteen duraalisen sulkemisen vahvistamiseksi. Kuudella potilaalla kyynärvarren läppään lisättiin luukomponentti, jotta silmäkuopan reunaan saatiin verisuonitettua luuta.", "Paikallisten komplikaatioiden kokonaismäärä oli 35 %. Kolmella potilaalla (15 %) oli vakavia komplikaatioita, mukaan lukien yksi aivokalvontulehdus, yksi aivo-selkäydinnestevuoto ja yksi tapaus, jossa läppä vaati laskimopalautusta. Läpän epäonnistumisia ei ollut, yksi idiopaattinen keskihermon halvaus eikä patologisia sädeluun murtumia.

**Tulos**

Vähentääkö kyynärvarren radiaalinen vapaa kudossiirto komplikaatioita pelastavassa kallonpohjakirurgiassa?

**Esimerkki 9.5894**

Korkea normaali verenpaine (HNBP), eli verenpaine (BP) > tai = 130/85 mmHg ja <140/90 mmHg, on tärkeä ennustaja vakiintuneen verenpainetaudin kehittymiselle.", "Tämän retrospektiivisen tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida ambulatorisen verenpaineseurannan (ABPM) ennustearvoa lääkehoitoisen verenpainetaudin kehittymiselle potilailla, joilla oli korkea verenpaine ja muita riskitekijöitä.", "Tutkimuksessa oli mukana 127 potilasta (69 M, 58 F, ikä 50 +/- 14 vuotta): 59 koehenkilöllä oli normaali verenpaine (NBP: < 130/85 mmHg), 68 koehenkilöllä oli systolinen ja/tai diastolinen HNBP. Kaikille tutkittaville tehtiin ABPM. HNBP-ryhmässä oli 21/68 (30,9 %) ja NBP-ryhmässä 1/59 (1,7 %) henkilöä, joilla oli kohonnut (>135/85 mmHg) päivällä ambulatorisesti mitattu verenpaine (ABP) (p < 0,01).", "Keskimääräisen 103 +/- 28 kuukauden seurannan jälkeen 27:lle (39,7 %) HNBP-ryhmään kuuluvalle henkilölle (39,7 %) ja 4:lle (6,8 %) NBP-ryhmään kuuluvalle henkilölle kehittyi lääkkeillä hoidettu verenpainetauti (p < 0,01). Kohonnut ABP päivällä ennusti oikein lääkehoitoisen verenpainetaudin kehittymisen 17/21:llä (81 %) HNBP-ryhmän koehenkilöllä ja ainoalla NBP-ryhmän koehenkilöllä. Lääkehoitoisen verenpainetaudin kehittyminen liittyi korkeampaan verenpaineeseen (p < 0,01) ja pulssipaineeseen (p < 0,05), pidempään seuranta-aikaan (p < 0,05) sekä hyperkolesterolemian ja tupakoinnin suurempaan esiintyvyyteen (p < 0,01).

**Tulos**

Ennustaako ambulatorinen seuranta lääkehoidetun verenpainetaudin kehittymistä henkilöillä, joilla on korkea normaali verenpaine?

**Esimerkki 9.5895**

Kirjallisuudessa on vain vähän tietoa ammatillista kosketusihottumaa sairastavien työntekijöiden terveyspalvelujen käytöstä.", "Tutkimuksen tavoitteena oli kuvata ammatillista kosketusihottumaa sairastavien työntekijöiden terveyspalvelujen käyttöä.", "Sata työntekijää, joilla oli käsi-ihottuma, otettiin mukaan ja heitä tarkkailtiin 6 kuukauden ajan St. Michael's Hospitalin (Toronto, ON, Kanada) arvioinnin jälkeen. Tietoja kerättiin diagnoosihetkellä ja 6 kuukautta arvioinnin jälkeen. Kyselylomakkeilla kerättiin tietoja kliinisestä oireilusta ja terveyspalvelujen käytöstä.", "Työperäisen kosketusihottuman diagnoosi tehtiin 78 työntekijälle.", "Työperäinen kosketusihottuma diagnosoitiin 78 työntekijälle. St. Michael's Hospitalin työterveysklinikan arviointiin mennessä lähes kaikki työntekijät olivat käyneet iho-ongelmansa vuoksi kotilääkärin vastaanotolla, ja 71 prosenttia oli käynyt ihotautilääkärin vastaanotolla. Vaikka perhelääkärit ja ihotautilääkärit pyysivät työntekijöitä ilmoittamaan ammattinsa, he kysyivät harvoin työpaikan altistumisesta, ja lääkärit antoivat vain vähän neuvoja työn vaihtamisesta tai muuttamisesta työhön paluun yhteydessä. Diagnoosin toteamista seuraavien kuuden kuukauden aikana 62 prosenttia työntekijöistä kävi seurantakäynneillä perhelääkärin luona, mutta näillä seurantakäynneillä annettiin harvoin neuvoja työn vaihtamisesta tai muuttamisesta.

**Tulos**

Käyttävätkö työhön liittyvästä kosketusihottumasta kärsivät työntekijät terveydenhuoltopalveluja?

**Esimerkki 9.5896**

Varhaisissa mahalaukun karsinoomissa on kaksi tyypillistä kasvutyyppiä, pinnallisesti leviävä (SUP) ja läpäisevä (PEN). Ensin mainituissa on osoitettu korkeampi limakalvon apoptoottinen aktiivisuus ja alhaisempi p21(WAF1/CIP1)-ekspressio sekä submukosaalinen matala proliferatiivinen aktiivisuus verrattuna jälkimmäisiin. Sen selvittämiseksi, vaikuttaako angiogeneesi näihin kasvutapoihin, tässä immunohistokemiallisessa tutkimuksessa käytettiin syöpäkudoksia.", "Yhteensä 807:stä varhaisesta mahasyöpätapauksesta 30 PEN- ja 33 SUP-tyyppistä submukosaalista invasiivista karsinoomaa verrattiin immunohistokemiallisesti. CD34-positiivisuus, mikrovaskulaarinen tiheys (MVD) sekä verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) ja indusoituvan typpioksidisyntaasin (iNOS), mutta ei syklo-oksygenaasi 2:n (COX-2), ilmentyminen olivat suurempia syöpäsoluissa sekä limakalvo- että submukosaalikerroksissa PEN:ssä kuin SUP:ssa (P < 0,05). Submukoottinen MVD oli PEN-tyypissä suurempi (P < 0,01) tapauksissa, joissa oli korkea kuin joissa oli matala Ki67-merkintä. MVD:n ja VEGF:n, iNOS:n ja COX-2:n sekä VEGF:n ja iNOS:n ilmentymisen välillä havaittiin merkitseviä korrelaatioita PEN-tyypissä, mutta vain heikko korrelaatio iNOS:n ja COX-2:n ilmentymisen välillä oli ilmeinen SUP-tyypissä.

**Tulos**

Korreloiko korkea mikrovaskulaarinen tiheys korkean VEGF-, iNOS- ja COX-2-ekspression kanssa läpäisevän kasvun tyyppisissä varhaisissa mahalaukun karsinoomissa?

**Esimerkki 9.5897**

HLA-DR2 (15) ja 14 (6) on äskettäin ehdotettu sarkoidoosin kehittymisen alttiusalleeleiksi ja HLA-DR15 huonon lopputuloksen merkkiaineeksi, mutta validointi muissa väestöissä on tarpeen.', 'Serologisia tekniikoita käyttäen teimme 103 irlantilaiselle sarkoidoosipotilaalle ja 105 etnisesti vastaavalle terveelle kontrollihenkilölle HLA-tyyppitutkimuksen I A- ja B-luokan sekä II DR- ja DQ-alleelien osalta.', 'HLA-B5 (10 % vs. 2 %, p = 0,018) ja DR2 (45 % vs. 27 %, p = 0,007) olivat positiivisesti ja B15 (0 % vs. 7 %, p = 0,01) negatiivisesti yhteydessä sarkoidoosin kanssa kontrollihenkilöihin nähden. Seitsemänkymmentäviittä potilasta seurattiin > 2 vuotta, ja 47:llä (63 %) oli krooninen ja 28:lla (37 %) ei-krooninen tauti. HLA-DR2 (55 % vs. 27 %, p = 0,001) ja DR11 (26 % vs. 5 %, p < 0,0001) olivat merkitsevästi yleisempiä kroonisessa taudissa kuin kontrolleissa, toisin kuin HLA-DR3 (13 % vs. 38 %, p = 0,002), jolla oli merkitsevä negatiivinen yhteys. HLA-B5 (11 % vs. 2 %, p = 0,029) ja DR3 (64 % vs. 38 %, p = 0,005) olivat merkitsevästi yleisempiä ei-kroonisessa sairaudessa. Spontaanin remissioon päässeistä 29 potilaasta 24 (83 %) oli HLA-DR3-positiivisia, ja DR3-positiivisuuteen liittyi merkittävästi suurempi hiilimonoksididiffuusio seurannassa verrattuna DR3-negatiivisiin potilaisiin (90 % vs. 82 % ennustetusta, p = 0,027).

**Tulos**

Ennustaako hLA-DR2 alttiutta ja taudin kroonistumista irlantilaisilla sarkoidoosipotilailla?

**Esimerkki 9.5898**

Lääkäreiden ja lääketeollisuuden väliset suhteet ovat kiistanalaisia eturistiriitojen mahdollisuuden vuoksi. On kuitenkin olemassa vain vähän empiiristä näyttöä siitä, missä määrin lääkärit osallistuvat lääkeyritysten sponsoroimiin toimiin.", "Tavoitteena oli selvittää, kuinka usein sisätautien erikoislääkärit osallistuvat lääkeyritysten sponsoroimiin kliinisiin tutkimuksiin ja luentoihin, ja kuvata tekijöitä, jotka liittyvät tällaiseen osallistumiseen.", "Teimme poikkileikkausluonteisen alueellisen tutkimuksen, johon osallistui 1 000 Marylandin sisätautien erikoislääkäriä helmikuun 2000 ja tammikuun 2001 välisenä aikana, mitataksemme lääkärien osallistumista lääkeyritysten sponsoroimiin kliinisiin tutkimuksiin ja luentoihin. Keräsimme myös taloudellisia ja demografisia tietoja tutkiaksemme lääkärin ominaisuuksien ja tällaiseen toimintaan osallistumisen mahdollisia yhteyksiä.", "835:stä kyselyyn oikeutetusta lääkäristä 444 (53 %) vastasi, joista 37 % ilmoitti osallistuvansa lääkkeiden sponsoroimiin kliinisiin tutkimuksiin ja/tai luentoihin täydentääkseen tulojaan. Monimuuttuja-analyysissämme erikoislääkärit ja yleislääkärit (odds ratio [OR], 1,85; 95 %:n luottamusväli [CI], 1,14-2,99), yksityisryhmässä ja yksittäisellä erikoisalalla työskentelevät lääkärit ja akateemiset lääkärit ja yksin työskentelevät lääkärit (OR, 2.30; 95 prosentin CI, 1,19-4,44 ja OR, 2,56; 95 prosentin CI, 1,17-5,61), ja lääkäreillä, joilla oli korkeammat ja lääkäreillä, joilla oli matalammat vuositulot (OR, 1,22; 95 prosentin CI, 1,04-1,44), oli suuremmat mahdollisuudet osallistua näihin toimiin. Lisäksi tuloihinsa tyytymättömien lääkäreiden todennäköisyys osallistua toimintaan oli 140 prosenttia suurempi (OR 2,36; 95 % CI 1,45-3,83) kuin tuloihinsa tyytyväisten.

**Tulos**

Lääkärin osallistumisen yleisyys ja siihen vaikuttavat tekijät lääkkeiden rahoittamien kliinisten tutkimusten ja luentojen suorittamisessa?

**Esimerkki 9.5899**

Lisääntynyt apoptoosi voi aiheuttaa autoimmuunitiloja. Apoptoosi indusoituu, kun kuolemareseptoriligandit, jotka kuuluvat tuumorinekroositekijän (TNF) superperheeseen, sitoutuvat niihin liittyviin reseptoreihin. Fas-Fas-ligandireittiä on tutkittu laajasti systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) yhteydessä. Kuitenkin myös muita kuoleman reittejä pidetään tärkeinä. TNF:ään liittyvä apoptoosia indusoiva ligandi (TRAIL), toinen TNF:n superperheeseen kuuluva ligandi, indusoi apoptoosia herkissä soluissa.", "Arvioida liukoisen (s) TRAIL:n pitoisuuksia SLE-potilaiden seerumissa.", "Tutkittiin 40 SLE-potilasta (20:llä aktiivinen ja 20:llä inaktiivinen tauti). Seerumin sTRAIL-pitoisuudet mitattiin kiinteän faasin sandwich-entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä. SLE-potilaiden pitoisuuksia verrattiin nivelreumapotilaiden (n = 20), Wegenerin granulomatoosia sairastavien potilaiden (n = 20) ja terveiden kontrollien (n = 20) pitoisuuksiin.", "Keskimääräinen (SEM) seerumin sTRAIL-pitoisuus SLE-potilailla (936,0 (108.2) pg/ml) oli korkeampi kuin terveillä kontrolleilla (509,4 (33,8) pg/ml; p<0,01) tai tautikontrollipotilailla, joilla oli nivelreuma (443,8 (36,1) pg/ml, p<0,001) tai Wegenerin granulomatoosi (357,1 (32,2) pg/ml; p<0,001). Keskimääräinen seerumin sTRAIL-pitoisuus oli 1010,2 (168,0) pg/ml potilailla, joilla oli inaktiivinen tauti, ja 861,8 (138,7) pg/ml potilailla, joilla oli aktiivinen tauti. sTRAIL-arvot eivät korreloineet taudin spesifisten ilmenemismuotojen, kuten leukopenian tai lymfopenian, tai SLE:n tautiaktiivisuusindeksin kanssa.

**Tulos**

Ovatko liukoisen TRAIL:n pitoisuudet koholla potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus?

**Esimerkki 9.5900**

UV-säteily vaurioittaa ihmisen ihoa. Ihon suojaamisesta suun kautta otettavalla valonsuoja-aineella olisi huomattavaa hyötyä. Tavoite Tutkimme luonnollisen antioksidantin Polypodium leucotomos (PL) uutteen suun kautta annon valolta suojaavaa vaikutusta.", "Yhteensä 9 terveelle osallistujalle, joilla oli ihotyypit II-III, altistettiin vaihtelevia annoksia keinotekoista UV-säteilyä ilman PL:n (7,5 mg/kg) annostelua suun kautta ja sen jälkeen. Eryteemareaktio arvioitiin 24 tunnin kuluttua altistuksesta, ja PL:llä käsitellystä ja käsittelemättömästä ihosta otettiin parittaiset biopsianäytteet.", "Eryteema väheni merkittävästi PL:llä käsitellyllä iholla (P < .01). Histologisesti PL:llä käsitellyissä koepalanäytteissä oli vähemmän auringonpolttamia soluja (P < .05), syklobutaanipyrimidiinidimeerejä (P < .001), proliferoivia epidermissoluja (P < .001) ja ihon mastosolujen infiltraatiota (P < .05). Langerhansin solujen säilymisen suuntaus oli havaittavissa.

**Tulos**

Vähentääkö suun kautta otettava Polypodium leucotomos -uute ultraviolettisäteilyn aiheuttamia vaurioita ihmisen iholla?

**Esimerkki 9.5901**

Insuliini on merkittävä aterian jälkeinen lihasten anabolinen hormoni. Insuliinin puutteen aiheuttamassa diabeteksessa luustolihasmassa vähenee merkittävästi, ja insuliinihoito kumoaa sen. Myostatiini on lihasmassan negatiivinen säätelijä, jota säännellään useissa kroonisissa katabolisissa tiloissa. Ei tiedetä, muuttuuko myostatiinin ilmentyminen insuliinivajeisessa diabeteksessa. Lihasmassaan kohdistuvista päinvastaisista vaikutuksista huolimatta myös perusverenkierrossa olevan insuliinin mahdollinen rooli myostatiinin ilmentymisen säätelyssä on määrittelemätön.', 'Mittasimme (Northern Blot) myostatiinin transkriptiotasot lihasryhmissä, joilla oli erilainen kuitukoostumus streptotsotosiinidiabeetikoilla urosrotilla, jotka saivat yhtä seuraavista hoidoista kahdeksan viikon ajan: (1) kontrolli (C); (2) diabetes ilman hoitoa (DM); (3) diabetes, jossa annettiin kerran päivässä hitaasti vaikuttavaa insuliinihoitoa (INS).', 'INS normalisoi plasman insuliinipitoisuuden ja esti painonpudotuksen, joka havaittiin DM:ssä. Nopeasti nykivässä gastrocnemius-lihaksessa myostatiinin transkriptiotasot olivat muuttumattomat (P>0,4) sekä DM:ssä että INS:ssä verrattuna C:hen. Myostatiinin transkriptiotasot eivät olleet mitattavissa missään ryhmässä hitaasti nykivässä soleus-lihaksessa.

**Tulos**

Muuttuuko myostatiinin ilmentyminen insuliinin puutteen ja korvaamisen seurauksena streptotsotosiinidiabeettisten rottien luurankolihaksissa?

**Esimerkki 9.5902**

Prokollageeni I:n kaltaiset fibroproliferaation merkkiaineet ennustavat kuolleisuutta potilailla, joilla on akuutti keuhkovaurio (ALI) ja akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS). Tarkoituksenamme oli selvittää, sisälsikö keuhkovauriopotilaiden bronkoalveolaarinen huuhteluneste (BALF) välittäjäaineita, jotka aktivoivat prokollageeni I:n promoottoria, ja ennustaako tämä aktivaatio tärkeitä kliinisiä tuloksia.", "Prospektiivinen kontrolloitu tutkimus ALI:sta/ARDS:stä.', 'Yliopistollisen sairaalan tehohoitoyksiköt ja laboratorio.', 'Akuutti keuhkovaurio/ARDS, kardiogeeninen turvotus (negatiiviset kontrollit) ja keuhkofibroosi (positiiviset kontrollit) -potilaat.', 'Bronkoalveolaarinen huuhteluneste kerättiin 48 tunnin kuluessa intubaatiosta ALI/ARDS-potilaista. BALF:ää kerättiin myös potilailta, joilla oli keuhkofibroosi ja kardiogeeninen keuhkoödeema. Ihmisen keuhkofibroblastit transfektoitiin prokollageeni I:n promoottori-luciferaasikonstruktiolla ja inkuboitiin BALF:n kanssa; sen jälkeen mitattiin prokollageeni I:n promoottoriaktiivisuus. BALF:n aktiivisen TGF-beeta1:n pitoisuudet mitattiin ELISA:lla.", "Mukaan otettiin 29 ARDS-potilasta, yhdeksän negatiivista ja kuusi positiivista kontrollia. ARDS-potilaiden BALF:n aiheuttama prokollageeni I:n promoottorin aktivoituminen oli 41 prosenttia suurempaa kuin negatiivisten kontrollien (p<0,05), ja TGF-beeta1:tä estävä vasta-aine vähensi merkittävästi tätä aktivoitumista ARDS-potilailla. ARDS-potilaiden ryhmässä TGF-beta1-tasot olivat negatiivisiin kontrolleihin verrattuna korkeammat (-1,056 log(10)+/-0,1415 vs. -1,505 log(10)+/-0,1425) (p<0,09). Prokollageeni I:n promoottorin aktivaatio ei liittynyt kuolleisuuteen; alhaisemmat TGF-beta1-tasot liittyivät kuitenkin useampaan hengityskoneettomaan ja teho-osastovapaaseen päivään.

**Tulos**

Aktivoiko aktiivinen transformoiva kasvutekijä-beeta1 prokollageeni I:n promoottoria potilailla, joilla on akuutti keuhkovaurio?

**Esimerkki 9.5903**

Hypoglykemiaa aiheuttavien sulfonyyliureoiden ajatellaan stimuloivan insuliinin vapautumista sitoutumalla sulfonyyliureareseptoriin, sulkemalla K(ATP)-kanavat ja indusoimalla sähköistä aktiivisuutta. Se, että nämä lääkkeet stimuloivat insuliinin vapautumista korkeissa glukoosipitoisuuksissa, joissa K(ATP)-kanavat ovat kiinni, viittaa kuitenkin siihen, että niillä on muitakin ionisia vaikutuksia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan sulfonyyliureat vaikuttavat glukoosin ja tilavuuden säätelemän anionikanavan virtaan.", "Sähköistä ja ionikanava-aktiivisuutta rekisteröitiin eristetyissä rotan beetasoluissa patch-clamp-tekniikalla. (86)Rb(+)-evluxia mitattiin käyttäen ehjiä saarekkeita. Beetasolujen tilavuus mitattiin videokuvantamistekniikalla.", "Ilman glukoosia tolbutamidi (100 mikromol/l) depolarisoi soluja ohimenevästi. Glukoosin (5 mmol/l) läsnä ollessa tolbutamidi aiheutti jatkuvan sähköisen aktiivisuuden jakson, kun taas 10 mmol/l glukoosin läsnä ollessa lääke aiheutti voimakkaan "hiljaisen" depolarisaation. Ilman glukoosia tolbutamidi esti (86)Rb(+)-evluksin. Kuitenkin 10 mmol/l glukoosia käytettäessä tolbutamidi aiheutti ohimenevän effluksin stimulaation. Tolbutamidi voimisti glukoosista riippuvaisella tavalla koko solun tilavuuden säätelemää anioninjohtavuutta, jonka EC(50) oli 85 mikromol/l. Yksittäisten kanavien nauhoituksissa tolbutamidi lisäsi kanavan avautumistodennäköisyyttä. Tolbutamidi aiheutti beetasolujen turvotusta glukoosin läsnä ollessa, mutta ei sen puuttuessa.

**Tulos**

Tehostaako tolbutamidi tilavuuden säätelemää anionikanavavirtaa rotan haiman beetasoluissa?

**Esimerkki 9.5904**

Rintasyöpä on hormoniriippuvainen syöpä, ja estrogeenireseptori alfan (ER-alfa) esiintymistä kasvaimissa käytetään kliinisesti ennustamaan hormonihoitojen vasteen todennäköisyyttä. Toisen hiljattain tunnistetun ER-isoformin, ER-beta:n, kliininen arvo ei ole yhtä selvä, ja tällä hetkellä on ristiriitaisia tietoja sen mahdollisesta roolista ennuste- tai ennustetekijänä.", "Sen arvioimiseksi, liittyykö ER-beta:n ilmentyminen kliiniseen lopputulokseen, proteiinipitoisuudet mitattiin immunoblot-analyysillä 305:stä kainalosolmukepositiivisesta potilaasta peräisin olevien kasvainsolujen lyseaattien retrospektiivisestä pankista. Yhteensä 119 ei saanut mitään liitännäishoitoa, ja 186:lle annettiin pelkkää tamoksifeenihoitoa. Seuranta-ajan mediaani oli 65 kuukautta. ER-beta-ekspression ennustetta ja ennustetta ennakoivaa merkitystä arvioitiin univariaatti- ja monimuuttujaisella Cox-regressiomallinnuksella.", "ER-beta-proteiinin ilmentyminen ei korreloinut merkittävästi muiden kliinisten muuttujien kanssa, mukaan lukien ER- ja progesteronipitoisuudet (mitattuna ligandisidontamäärityksellä), kasvaimen koko, ikä tai kainalosolmukkeiden status. Hoitamattomassa populaatiossa niillä potilailla, joiden kasvaimet ilmentivät molempia reseptorin isoformeja, oli suotuisin lopputulos verrattuna niihin potilaisiin, joiden ER-alfa-ekspressio oli hävinnyt. Pelkästään ER-beta-tasojen ja taudittoman tai kokonaiselossaolon välillä ei kuitenkaan ollut yhteyttä hoitamattomassa potilaspopulaatiossa. Sitä vastoin sekä yksi- että monimuuttuja-analyyseissä korkeat ER-beta-tasot ennustivat parempaa taudista vapaata ja kokonaiselossaoloaikaa adjuvantti-tamoksifeenihoidolla hoidetuilla potilailla.

**Tulos**

Ennustavatko alhaiset estrogeenireseptorin beetaproteiinipitoisuudet rintasyövän tamoksifeenihoidon vastustuskykyä?

**Esimerkki 9.5905**

Tehdä terveydenhuolto-organisaatioon perustuva tapaus-verrokkitutkimus, jossa arvioidaan kokonaiskolesterolin ja suuren tiheyden lipoproteiinien (HDL) kolesterolin yhteyttä aivohalvauksen alatyyppien riskiin ja potilaiden alaryhmissä.", "Tapauksilla oli vahvistettu iskeeminen aivohalvaus (n = 1242) tai hemorraginen aivohalvaus (n = 313)". Kontrolliryhmät (n = 6 455) tunnistettiin sydäninfarktitutkimuksessa. Aivohalvauksen riski mallinnettiin logistisella regressiolla.", "Kokonaiskolesterolin korkeimpaan kvintiiliin liittyi kohonnut iskeemisen aivohalvauksen riski verrattuna alimpaan kvintiiliin (OR = 1,6, 95 % CI 1,3-2,0), ja voimakkaimmat alatyyppien väliset yhteydet olivat ateroskleroottisen aivohalvauksen (OR = 3,2) ja lakunaarisen aivohalvauksen (OR = 2,4) osalta. Korkein HDL-kolesterolikvintiili oli yhteydessä pienempään iskeemisen aivohalvauksen riskiin verrattuna alimpaan kvintiiliin (OR = 0,8, CI 0,6-1,0). Alaryhmäanalyysit osoittivat, että kokonaiskolesterolin yhteys oli tärkeämpi < 66-vuotiailla potilailla ja potilailla, joiden HDL oli < 50 mg/dl; HDL-yhteys oli tärkeämpi potilailla, joilla ei ollut diabetesta tai eteisvärinää. Toisesta neljänteen kokonaiskolesterolikvintiiliin liittyi pienempi hemorragisen aivohalvauksen riski verrattuna alimpaan kvintiiliin (OR = 0,7, CI 0,5-1,0).

**Tulos**

Vaihteleeko kolesterolin yhteys aivohalvausriskiin aivohalvauksen alatyypeissä ja potilasryhmissä?

**Esimerkki 9.5906**

Vaikka in vitro -tutkimuksissa on todettu, että mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien (MAP-kinaasien) aktivoituminen on ratkaisevan tärkeää transkriptiotekijöiden aktivoitumiselle ja proinflammatoristen välittäjäaineiden tuotannon säätelylle, c-Jun NH2-terminaalisen kinaasin (JNK) ja solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasin (ERK) roolia akuutissa keuhkovauriossa ei ole selvitetty.', 'Suolaliuosta tai lipopolysakkaridia (LPS, 6 mg painokiloa kohti) annettiin intratrakeaalisesti ja esikäsittelynä annettiin 1 tunti SP600125:tä (JNK:n estäjä; 30 mg/kg, IO) tai PD98059:tä (MEK/ERK:n estäjä; 30 mg/kg, IO). Rotat uhrattiin 4 tuntia LPS-hoidon jälkeen.", "SP600125 tai PD98059 estivät LPS:n aiheuttamaa JNK:n ja ERK:n fosforylaatiota, kokonaisproteiini- ja LDH-aktiivisuutta BAL-nesteessä sekä neutrofiilien virtausta keuhkoihin. Lisäksi nämä MAP-kinaasi-inhibiittorit vähensivät merkittävästi LPS:n aiheuttamaa tulehduksen välittäjäaineiden, kuten CINC:n, MMP-9:n ja typpioksidin tuotantoa. JNK:n esto korreloi NF-kappaB-aktivaation tukahduttamisen kanssa IkappaB-alfa:n fosforylaation ja hajoamisen alenemisen kautta, kun taas ERK:n esto vaikutti vain vähän NF-kappaB-reittiin.

**Tulos**

Parantaako c-Jun NH2-terminaalisen kinaasin tai solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasin estäminen keuhkovaurioita?

**Esimerkki 9.5907**

Analysoida verkkokalvon hermokuitukerroksen (RNFL) paksuutta silmissä, joissa on kaistalehtiatrofia, optisen koherenssitomografian (OCT) avulla ja arvioida OCT:n kykyä havaita tämä RNFL:n häviämisen tyypillinen malli.', 'Poikkileikkaustutkimus, retrospektiivinen tutkimus.', 'Tutkittiin 18 potilaan 34 silmää, joilla oli näköhermon kasvainten aiheuttama näköhermon kiasman kompressio aiheuttama bitemporaalinen hemianopia. Kaikki silmät jaettiin kolmeen ryhmään Goldmannin perimetrian jälkeisen näkökenttäpuutoksen luokituksen mukaan.", "Verkkokalvon hermokuitukerroksen paksuuden mittaaminen OCT:llä.", "Verkkokalvon hermokuitukerroksen paksuus näköhermon ympärillä mitattiin OCT:llä (halkaisijaltaan 3,4 mm:n ympyrä). OCT-parametrien muutosten laskeminen, mukaan lukien horisontaaliset (nenän ja ohimon kvadrantin RNFL-paksuus) ja vertikaaliset arvot (ylemmän ja alemman kvadrantin RNFL-paksuus), perustui 160 normaalin silmän tietoihin. Vertailu kolmen näkökentän luokitusryhmän välillä tehtiin varianssianalyysitestillä. Vaaka- ja pystyarvoille laskettiin vastaanottimen toimintaominaiskäyrä (ROC) ja verrattiin käyrän alle jääviä pinta-aloja (AUC).", "Verkkokalvon hermokuitukerroksen paksuus silmissä, joilla oli kaistan atrofia, väheni kaikissa OCT-parametreissa. Keskimääräisen ja ajallisen RNFL-paksuuden ja vaaka-arvon vähenemisnopeus korreloi näkökentän luokituksen kanssa. Vaaka-arvon AUC oli 0,970+/-0,011, mikä erosi merkittävästi pystyarvon AUC:sta (0,903+/-0,022).

**Tulos**

Havaitaanko optisella koherenssitomografialla verkkokalvon hermokuitukerroksen tyypillinen paksuus, joka vastaa näkölevyjen kaistalevyatrofiaa?

**Esimerkki 9.5908**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen (CPB) vaikutus isofluraanin alveolaariseen vähimmäispitoisuuteen (MAC) CPB:n rottamallissa.', 'Prospective.', 'University research laboratory.', 'Sprague-Dawley rotat.', 'Häntäpuristusmenetelmää käyttäen tutkittiin isofluraanin MAC-arvoa ennen ja jälkeen CPB:n.', 'Rotat nukutettiin isofluraanilla, intuboitiin, ventiloitiin ja valmisteltiin kirurgisesti CPB:tä varten, minkä jälkeen ne satunnaistettiin joko Sham-operaatio- tai CPB-ryhmiin. CPB-ryhmälle (n = 10) tehtiin 90 minuuttia normotermistä ei-pulssimaista CPB:tä. Sham-ryhmä (n = 13) kanyloitiin, mutta sille ei tehty CPB:tä. Ennen ja jälkeen CPB:n MAC-määrityksiä verrattiin ryhmissä parittaisella Studentin t-testillä. CPB-ryhmässä isofluraanin MAC-arvo ennen CPB:tä oli 1,09 % +/- 0,11 % verrattuna 1,09 % +/- 0,08 %:iin Sham-ryhmässä (p = 0,90). Kaksikymmentä minuuttia CPB:n jälkeen CPB-ryhmässä MAC laski 0,98 %:iin +/- 0,14 %:iin (p = 0,0026, verrattuna lähtötilanteeseen). Sham-ryhmässä MAC ei muuttunut (p = 0,5852, verrattuna lähtötilanteeseen). Kaksi tuntia CPB:n jälkeen CPB-ryhmässä MAC oli edelleen alhaisempi kuin lähtötilanteessa, 0,99 % +/- 0,14 % (p = 0,0032).

**Tulos**

Pienentääkö kardiopulmonaalinen ohitusleikkaus isofluraanin alveolaarista minimipitoisuutta?

**Esimerkki 9.5909**

Endoteelin toimintahäiriön on osoitettu olevan kriittinen varhaisvaiheen osa sydänlihasiskemian ja -reperfuusion jälkeistä elinvauriota. Verenkierrossa olevien adheesiomolekyylien pitoisuuksia on pidetty endoteelin aktivaation validina indeksinä. Viimeaikaiset raportit viittaavat siihen, että hyperkolesterolemian hallinnassa laajalti käytetyillä statiineilla on endoteelia suojaava vaikutus, joka näkyy verenkierrossa olevien adheesiomolekyylien määrän vähenemisenä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin preoperatiivisen simvastatiinihoidon vaikutuksia plasman VCAM-1-, ICAM-1- ja ELAM-1-pitoisuuksiin, kun annokset vastaavat kolesterolin hallintaan suun kautta käytettäviä annoksia.", "A case-control study.", "University hospital.', 'Viisitoista simvastatiinia käyttävää potilasta, joiden kolesterolipitoisuus oli hyvin hallinnassa, 15 potilasta, jotka eivät vastanneet simvastatiinihoitoon, ja 15 normokolesterolemista potilasta (kontrolli), joille tehtiin elektiivinen sepelvaltimoiden ohitusleikkaus.', 'VCAM-1:n, ICAM-1:n ja ELAM-1:n pitoisuudet plasmassa arvioitiin lähtötilanteessa, kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana sekä 6 tuntia, 24 tuntia ja 48 tuntia leikkauksen jälkeen. Myöhäisissä postoperatiivisissa näytteissä ICAM-1:n ja ELAM-1:n pitoisuudet plasmassa olivat alhaisemmat molemmilla simvastatiinilla hoidetuilla potilailla verrattuna kontrollipotilaisiin. Merkittävää eroa ei havaittu statiiniin reagoivien ja ei-reagoivien potilaiden välillä. VCAM-1:n plasmatasoissa ei myöskään havaittu merkittävää eroa kontrolliryhmän ja kahden hoitoryhmän välillä.

**Tulos**

Vaimentaako simvastatiini verenkierrossa olevien adheesiomolekyylien lisääntymistä sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen jälkeen kardiopulmonaalisella ohitusleikkauksella?

**Esimerkki 9.5910**

Peritoneaalidialyysi (PD) liittyy peritoneaalikalvon toiminnallisiin ja rakenteellisiin muutoksiin. Näiden vatsakalvon patologisten muutosten (ir)palautuvuutta ei kuitenkaan täysin ymmärretä.", "Kokeellisessa PD-mallissa rotat (n = 15) saivat päivittäin 10 ml glukoosia sisältävää tavanomaista PD-nestettä vatsakalvokatetrien kautta, jotka oli liitetty istutettuihin ihonalaisiin minivaskulaarisiin verisuoniyhteyksiin. Viiden viikon hoidon jälkeen ensimmäinen ryhmä eläimiä (PDF; n = 10) lopetettiin, kun taas lopun ryhmän rottien (PD-rest; n = 5) vatsakalvokatetrit poistettiin viikkoa myöhemmin. Jälkimmäinen ryhmä (PD-rest) teurastettiin 12 viikkoa katetrien poistamisen jälkeen. Molemmissa ajankohdissa kontrolleina olivat käsittelemättömät rotat. Solu- ja morfologiset parametrit analysoitiin valo- ja elektronimikroskoopilla.", "Rotilla, jotka altistuivat PD-nesteelle 5 viikon ajan, ilmeni vakavaa angiogeneesiä eri vatsakalvokudoksissa. Peritoneaalinen lepo johti verisuonitiheyden merkittävään vähenemiseen viskeraalisessa (suoliliepeessä, P<0,05), mutta ei parietaalisessa peritoneumissa. Viiden viikon altistuminen PD-nesteelle johti syvään fibroosiin parietaalisessa vatsakalvossa, kun taas PD-lepo -ryhmässä fibroosin aste väheni merkittävästi (P<0,02). Päivittäinen altistuminen PD-nesteelle aiheutti suuremman mastosolujen määrän omentumissa verrattuna käsittelemättömiin rottiin, kun taas vatsakalvolepo normalisoi lisääntyneen mastosolutiheyden täysin (P<0,03). Samoin jatkuva PD-nesteen tiputtaminen aiheutti voimakkaan omentaalisen maitopistevasteen, joka palautui kontrollitasolle peritoneaalisen levon jälkeen (P<0,009). Lisäksi mesoteelisolujen määrä maksassa lisääntyi merkitsevästi PD-nestettä saaneilla rotilla, kun taas PD-lepo -ryhmän eläimillä mesoteelisolujen määrä oli pienempi, vaikkakaan tämä ei ollut tilastollisesti merkitsevää (P = 0,08). Lopuksi, kuten elektronimikroskooppi osoitti, päivittäinen altistuminen PD-nesteelle johti vatsakalvoa peittävän mesoteelisolukerroksen vakavaan vaurioitumiseen, kun taas tämä solukerros palautui täysin vatsakalvolevon jälkeen.

**Tulos**

Ovatko peritoneaalidialyysinesteen aiheuttamat peritoneaalikalvon muutokset palautuvia peritoneaalilevon jälkeen rotilla?

**Esimerkki 9.5911**

Ihmisillä ACE-genotyyppiin (I/D) liittyvät erot angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) pitoisuuksissa ovat yhteydessä munuaisten ennusteeseen. Tämä herättää hypoteesin, että yksilölliset erot munuaisten ACE-aktiivisuudessa vaikuttavat munuaisten alttiuteen saada vaurioita. Tämän vuoksi tutkimme munuaisten ACE-aktiivisuuden ennustava vaikutus adriamysiinin kerta-injektion aiheuttaman munuaisvaurion vakavuuteen rotilla.", "Munuaisten ACE-aktiivisuus (Hip-His-Leu:n pilkkoutuminen kortikaalisten homogenaattien avulla) määritettiin munuaisbiopsian avulla 27 aikuiselta uros Wistar-rotalta. Yhden viikon toipumisajan jälkeen adriamysiini aiheutti proteinurian [1,5 mg/kg laskimonsisäisesti (i.v.) n = 18; kontrollit, suolaliuos i.v. n = 9]. Proteinuria mitattiin 2 viikon välein. 12 viikon kuluttua rotat teurastettiin ja niiden munuaiset kerättiin.", "Odotetusti adriamysiini aiheutti nefroottisen alueen proteinuriaa, munuaisten interstitiaalisia vaurioita ja lievää fokaalista glomeruloskleroosia. Lähtötilanteen munuaisten ACE korreloi positiivisesti proteinurian suhteellisen nousun kanssa adriamysiinin jälkeen (r = 0,62, P<0,01), munuaisten interstitiaalisen alfa-sileän lihaksen aktiinin (r = 0,49, P<0.05), interstitiaalisen makrofagien sisäänvirtauksen (r = 0,56, P<0,05), interstitiaalisen kollageeni III:n (r = 0,53, P<0,05), glomerulaarisen alfa-samean lihaksen aktiinin (r = 0,74, P<0,01) ja glomerulaarisen desmiinin (r = 0,48, P<0,05). Lähtötilanteen munuaisten ACE ei korreloinut fokaalisen glomeruloskleroosin kanssa (r = 0,22, NS). Kontrolleissa ei havaittu munuaisparametrien ennustearvoja.

**Tulos**

Ennustavatko yksilölliset erot munuaisten ACE-aktiivisuudessa terveillä rotilla alttiutta adriamysiinin aiheuttamille munuaisvaurioille?

**Esimerkki 9.5912**

Immunoglobuliini-A-nefropatia (IgAN) on maailmanlaajuisesti yleisin krooninen glomerulonefriitti. Aiemmin on löydetty monia kliinisiä ja histopatologisia riskitekijöitä taudin etenemiselle. Viime aikoina myös metaboliset riskitekijät, kuten hyperurikemia ja hypertriglyseridemia, on yhdistetty IgAN:n etenemiseen.", "Tässä tutkimuksessa korreloimme kliinisiä ja metabolisia riskitekijöitä histopatologisiin parametreihin 202 IgAN-potilaalla. Glomerulaarisen, tubulointerstitiaalisen ja vaskulaarisen kudoksen morfologiset muutokset luokiteltiin semikvantitatiivisesti kolmeen luokkaan. Mesangiaalista proliferaatioaktiivisuutta ja tulehdussolujen määrää arvioitiin myös immunohistokemiallisin Ki-67- (MIB-1), CD45- (LCA) ja CD68-värjäyksin. Seerumin virtsahappo, triglyseridit ja kolesteroli, virtsan proteiinieritys (UPE), verenpaine ja painoindeksi (BMI) mitattiin. Myös tupakointitottumukset ja diabetes mellituksen esiintyminen arvioitiin. Seerumin virtsahapon itsenäistä roolia munuaisten morfologisten muutosten kehittymisessä arvioitiin monimuuttuja-analyysillä.", "Seerumin virtsahappo- ja UPE-taso korreloivat useiden histologisten parametrien kanssa. Virtsahappotaso korreloi voimakkaimmin tubulointerstitiaalisten muutosten kanssa ja UPE glomeruloskleroosin kanssa. Seerumin triglyseriditaso korreloi interstitiaalisen fibroosin ja hyaliinisen arterioloskleroosin kanssa. Verenpaine korreloi hyaliinisen arterioloskleroosin, glomeruloskleroosin ja tubulointerstitiaalisten muutosten kanssa. BMI ja diabetes mellitus korreloivat sekä tubulointerstitiaalisten että vaskulaaristen muutosten kanssa. Histopatologisten parametrien ja tupakointitapojen tai seerumin kolesterolitason välillä ei havaittu merkittäviä korrelaatioita. Seerumin virtsahapolla oli itsenäinen yhteys tubulaarisen atrofian sekä interstitiaalisen fibroosin ja tulehduksen esiintymiseen.

**Tulos**

Korreloiko virtsahappo IgA-nefropatian histopatologisten parametrien vakavuuden kanssa?

**Esimerkki 9.5913**

CMV-seropositiivisilta luovuttajilta (D+/R-) saatujen munuaissiirtojen sytomegalovirus (CMV)-seronegatiivisilla vastaanottajilla on muita munuaisensiirron vastaanottajia suurempi akuutin hyljinnän osuus. Eläinkokeiden perusteella on ehdotettu yhteyttä CMV-infektion/sairauden ja kroonisen allograftnefropatian (CAN) välille, mutta ihmisillä tehdyt tutkimukset eivät ole olleet yksiselitteisiä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako CMV-seromatiikka munuaisallograftin toimintaan ja allograftin eloonjäämiseen.", "Retrospektiivinen yhden keskuksen tutkimus tehtiin 333:lla ensimmäisellä kuolleen ruumiinsiirteen vastaanottajalla 1. tammikuuta 1991 ja 31. joulukuuta 1997 välisenä aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli kreatiniinipuhdistuma kolmen vuoden kuluttua siirrosta CMV-seromittaukseen perustuvissa ryhmissä. Toissijainen päätetapahtuma oli munuaisallograftin eloonjääminen.", "Keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma 3 vuotta siirron jälkeen oli 53,4 ml/min/1,73 m2 kehon pinta-alaa. Keskimääräisessä kreatiniinipuhdistumassa ei ollut merkittävää eroa CMV-seromitoituksen perusteella muodostettujen ryhmien välillä. Siirteen viivästynyt toiminta ja akuutti hyljintä liittyivät alhaisempaan kreatiniinipuhdistumaan kolmen vuoden kuluttua ja heikentyneeseen yleiseen eloonjäämisikään [riskisuhteet 2,35 (1,56-3,54) (P<0,001) ja 1,57 (1,0-2,46) (P = 0,046)]. Kun tarkasteltiin akuutin hyljinnän aiheuttamaa siirteen menetystä (sensuroitiin kuoleman osalta, kun siirre oli toiminnassa), D+/R- ryhmässä todettiin, että akuutin hyljinnän aiheuttaman siirteen menetyksen vaara oli suurempi [riskisuhde 3,12 (1,16-8,57) (P = 0,024)].

**Tulos**

Liittyykö CMV-seropositiivisten luovuttajien munuaisten siirto CMV-seronegatiivisille vastaanottajille huonompaan munuaisallograftin toimintaan tai eloonjäämiseen?

**Esimerkki 9.5914**

Korkearesoluutioista ultraäänitutkimusta ja sestamibi-tutkimusta pidetään ensisijaisina menetelminä lisäkilpirauhasen adenoomien preoperatiivisessa paikannuksessa. Ultraäänen hyödyllisyys reoperatiivisissa tapauksissa on kyseenalaistettu, koska on pelätty, että arpeutuminen peittää normaalit kudostasot ja verisuoniston, jotka ovat kriittisiä adenooman tunnistamisen kannalta tällä kuvantamismenetelmällä. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida korkearesoluutioisen ultraäänen kykyä paikallistaa tarkasti lisäkilpirauhasen adenoomat reoperatiivisessa tutkimuksessa ja tunnistaa tekijät, jotka vaikuttavat sen tarkkuuteen.", "Retrospektiivinen karttatarkastelu yliopistollisessa yliopistollisessa keskuksessa.", "Kaikille lisäkilpirauhasleikkaukseen toukokuun 1994 ja syyskuun 2002 välisenä aikana lähetteellä olleille potilaille tehtiin korkearesoluutioinen ultraäänitutkimus ensimmäisenä diagnostisena testinä. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joille tehtiin myöhemmin tutkimus. Intraoperatiivisia ja ultraäänilöydöksiä verrattiin keskenään.", "Mukaan otettiin sata neljäkymmentäkaksi potilasta, joista 116:lla ei ollut ja 26:lla oli tehty tutkimus. Ultraäänen herkkyys oli 86,9 % ja positiivinen ennustearvo 89,1 %. Nämä tiedot eivät eronneet merkittävästi toisistaan potilailla, joilla ei ollut aiempaa kilpirauhas- tai lisäkilpirauhasleikkausta (88,2 % ja 90 %) ja potilailla, joilla oli aiempi kilpirauhas- tai lisäkilpirauhasleikkaus (80 % ja 84,2 %). Kokonaistarkkuus oli 79 % ja väärien negatiivisten tulosten osuus 11,3 %. Kilpirauhasen kyhmyt olivat huomattavasti yleisempiä (81,8 %) potilailla, joiden ultraäänitutkimus antoi väärän positiivisen tai väärän negatiivisen löydöksen, kuin koko väestössä (61,3 %).

**Tulos**

Kannattaako preoperatiivinen ultraäänitutkimus reoperatiivisessa lisäkilpirauhaskirurgiassa?

**Esimerkki 9.5915**

Sterolikantajaproteiini-2 -geeni koodaa kahta toiminnallisesti erilaista proteiinia: sterolikantajaproteiini-2:ta (SCP2, peroksisomaalinen lipidinkuljettaja) ja sterolikantajaproteiinix:ää (SCPx, peroksisomaalinen tiolaasi, joka tunnetaan nimellä peroksisomaalinen tiolaasi-2), joka osallistuu sappihappojen ja haaraketjuisten rasvahappojen peroksisomaaliseen aineenvaihduntaan. Tässä tutkimuksessa osoitamme, että SCP2:n ja SCPx:n puutteelliset hiiret (SCP2null) kehittävät sydämen fenotyypin, joka johtaa korkeaan sydämen äkkikuoleman määrään, jos hiiriä pidetään ruokavaliolla, jossa on runsaasti fytolia (haaraketjuisten rasvahappojen metabolista esiastetta).", "210:ssä pintakäyrässä ja 305:ssä telemaattisessa EKG:ssä, jotka rekisteröitiin villiintyneillä hiirillä (C57BL/6; wt; n = 40) ja SCP2null-hiirillä (n = 40), ei havaittu mitään eroa lähtötilanteessa. Ruokavaliolla syklin pituudet pidentyivät kuitenkin SCP2-nolla-hiirillä (262,9 +/- 190 vs. 146,3 +/- 43 sekuntia), AV-johtuminen pidentyi (58,3 +/- 17 vs. 42,6 +/- 4 ms) ja QRS-kompleksit olivat laajempia (19,1 +/- 5 vs. 14,0 +/- 4 ms). SCP2-nolla-hiiristä ruokavaliohaasteen jälkeen eristetyissä 11:ssä geenikohdistetussa Langendorff-perfuusioidussa sydämessä voitiin vahvistaa täydelliset AV-blokit (n = 5/11) tai heikentynyt AV-johtuminen (Wenckebach-piste 132 +/- 27 vs. 92 +/- 10 msec; P < 0,05). Monofaasiset toimintapotentiaalit eivät eronneet kahden genotyypin välillä. Kaikututkimuksella tutkittu vasemman kammion toiminta oli samanlainen molemmissa kannoissa. Fytaanihappo mutta ei pristaniinihappo kertyi SCP2-nolla-hiiristä eristettyjen sydänlihakalvojen fosfolipidifraktioon.

**Tulos**

Liittyykö fytaanihapon kertyminen johtumisviiveeseen ja äkilliseen sydänkuolemaan sterolikantajaproteiini-2/sterolikantajaproteiini-X-puutteisilla hiirillä?

**Esimerkki 9.5916**

Uuden diagnostisen testin arvo määritetään yleensä analysoimalla sen tarkkuus suhteessa vertailustandardiin. Tässä kuvaamme mahdollisesti paremman diagnostisen tutkimuksen mallin, nimittäin diagnostisen satunnaistetun kliinisen tutkimuksen (D-RCT), ja keskustelemme sen eduista ja haitoista käyttäen esimerkkinä kriittisen raajaiskemian hoitoa.", "Potilaat, joilla epäillään kliinisesti kriittistä raajaiskemiaa, satunnaistetaan joko tavanomaiseen hoitostrategiaan (hoitava lääkäri määrittää diagnostisen ja hoitostrategian kliinisen arvion ja nilkkapainon perusteella) tai uuteen strategiaan (transkutaaninen happi ja varpaiden paine määrittelevät diagnostisen ja hoitostrategian). Arvioidaan diagnostisen työmenetelmän vaikutusta diagnostiseen ja terapeuttiseen prosessiin ja kliiniseen lopputulokseen.", "D-RCT soveltuu silloin, kun todellinen vertailustandardi puuttuu. Se on paras käytettävissä oleva tutkimusmenetelmä sekoittavien tekijöiden ja vääristymien hallitsemiseksi, ja siinä otetaan huomioon myös kokonaisvaikutus (tulkinta ja sivuvaikutukset) kliiniseen lopputulokseen. D-RCT:llä on kuitenkin joitakin haittoja, jotka liittyvät tutkimuksen tehoon ja kokoon sekä hoidon vaikutukseen tulosparametriin.

**Tulos**

Onko diagnostinen satunnaistettu kliininen tutkimus paras ratkaisu kriittisen raajaiskemian hoitokysymyksiin?

**Esimerkki 9.5917**

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) torjuvat stressihormonin ja pro-inflammatoristen sytokiinien aktivoitumista, ja niitä harkitaan Alzheimerin ja Parkinsonin taudin sekä multippeliskleroosin hoidoksi. Aiemmat laboratoriomme tiedot osoittivat, että toistuva hoito NSAID-diklofenaakilla vaimensi lipopolysakkaridin (LPS) aiheuttamia muutoksia palkitsemisominaisuuksissa, mikä viittaa NSAID-lääkkeiden rooliin masennuksen kaltaisen käyttäytymisen lieventämisessä.", "Laajentaaksemme näitä havaintoja pyrimme määrittämään, vaimentaisiko akuutti hoito diklofenaakilla LPS:n aiheuttamia muutoksia palkitsemisominaisuuksissa sekä neuroendokriinisessä ja neuroimmuunitoiminnassa.', 'Urospuoliset, Wistar-rotat (n = 8-9/grp) painoivat vipua sakkaroosipelletin palkitsemiseksi ja tasaisen perustason saavuttamisen jälkeen altistettiin suolaliuoksen (1 ml/kg, SC) tai diklofenaakin (2.5 mg/kg, SC) 30 minuuttia ennen toista suolaliuos- tai LPS-injektiota (20 mikrog/kg, IP).", "Suolaliuoksella esikäsitellyillä rotilla LPS vähensi merkittävästi sakkaroosipelletin itsehallinnan nopeutta ja saatujen vahvistimien kokonaismäärää, mikä viittaa anhedoniavasteeseen. Lisäksi LPS lisäsi kortikosteronin vapautumista, lisäsi plasman intereleukiinien (IL)-1beta-päästöä, lisäsi IL-1beta- ja IL-6-mRNA:ta hippokampuksessa, lisäsi kortikotropiinia vapauttavan hormonin (CRH) mRNA:ta aivolisäkkeessä ja vähensi CRH-1-mRNA:ta aivolisäkkeessä. Tärkeää on, että LPS:n aiheuttamat käyttäytymis- ja neuroendokriiniset vaikutukset, mutta ei neuroimmuunivaikutuksia, lievittyivät merkittävästi rotilla, joita oli esikäsitelty diklofenaakilla.

**Tulos**

Vaimentaako akuutti diklofenaakkihoito lipopolysakkaridin aiheuttamia muutoksia peruspalkkiokäyttäytymisessä ja HPA-akselin aktivoitumisessa rotilla?

**Esimerkki 9.5918**

Diabetes on ateroskleroosin riskitekijä, ja matala-asteisella tulehduksella voi olla keskeinen rooli molemmissa sairauksissa. Glykosyloitunut hemoglobiini A(1c) (HbA(1c)) on vakiintunut pitkän aikavälin glykeemisen kontrollin mittari, mutta tietoja sen ja tulehduksen merkkiaineiden välisestä korrelaatiosta on vain vähän, erityisesti potilailla, joilla on ateroskleroottisia oireita. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli näin ollen tutkia HbA(1c):n ja tulehdukselle herkkien parametrien välistä yhteyttä diabeetikoilla ja diabetesta sairastavilla potilailla.", "Tähän yhden keskuksen poikkileikkaustutkimukseen osallistui 314 peräkkäistä henkilöä, joille tehtiin sepelvaltimoiden pallolaajennus vakaan sepelvaltimotaudin vuoksi. Kuusikymmentäkuusi potilasta sairasti diabetes mellitusta. Hemoglobiini A(1c) ja tulehduksen merkkiaineet eli CRP:n, fibrinogeenin ja albumiinin pitoisuudet plasmassa, erytrosyyttien laskeutumisnopeus ja valkosolujen määrä mitattiin. Kaikki tulehduksen merkkiaineet muuttuivat diabeetikoilla tulehduksellisempaan suuntaan. Lisäksi kun ei-diabeettisia potilaita, joiden HbA(1c)-arvot olivat normaalialueella, tutkittiin erikseen, kaikki tulehdukselle herkät parametrit albumiinia lukuun ottamatta korreloivat merkitsevästi HbA(1c)-arvon kanssa.

**Tulos**

Ovatko sepelvaltimotautipotilaiden tulehduksen merkkiaineet yhteydessä myös normaalialueella olevaan glykosyloituun hemoglobiini A1c:hen?

**Esimerkki 9.5919**

Smac/Diablo on äskettäin tunnistettu proteiini, joka vapautuu mitokondrioista apoptoottisten ärsykkeiden jälkeen. Se sitoutuu IAP:iin, mikä mahdollistaa kaspaasiaktivaation ja solukuoleman. Aktiivisuutensa perusteella se saattaa osallistua karsinogeneesiin. Tässä tutkimuksessa analysoimme Smac-ekspressiota kohdunkaulan syöpäpotilaiden paneelissa.", "Teimme semi-kvantitatiivisen RT-PCR:n 41 kohdunkaulan kasvaimesta ja 6 normaalista kudosnäytteestä. Tutkimukseen sisältyi 8 I-vaiheen tapausta, 16 II-vaiheen tapausta, 17 III-vaiheen tapausta ja 6 normaalista kohdunkaulan levyepiteelikudoksesta otetun näytteen kontrolliryhmä.", "Smac-mRNA:n ilmentyminen oli alle havaitsemisrajan normaaleissa kohdunkaulan kudosnäytteissä. Sitä vastoin 13:ssa (31,7 %) 41:stä kohdunkaulan syövän koepalasta oli havaittavissa tätä transkriptiota. Smacia ilmentävät näytteet jakautuivat tasaisesti eri vaiheiden kesken (5 vaiheessa I, 4 vaiheessa II ja 4 vaiheessa III), ja niiden ilmentymistasot olivat samankaltaiset. Emme havainneet korrelaatiota Smac-mRNA:n esiintymisen ja histologian, vaihdevuosien, WHO-vaiheen tai taudin tilan välillä.

**Tulos**

Ilmeneekö sMAC de novo osajoukossa kohdunkaulan syövän kasvaimia?

**Esimerkki 9.5920**

Suurin osa syövän kemoterapiasta voi johtaa luuytimen lamaantumiseen, mikä vaikuttaa usein kliiniseen vasteeseen, koska kemoterapiaa ei voida toteuttaa riittävän suurella annoksella ajoissa. Verihiutaleiden väheneminen on yksi luuydinlaman aiheuttamista ongelmista. Vaikka hyodermisen "IL-11:n" kliininen vaste on tällä hetkellä vahvistettu verihiutaleiden lisäämiseksi, sitä rajoittaa kallis hinta. Muita aineita, jotka voidaan ottaa suun kautta sopivaan hintaan ja yhtä aitoina, on raportoitu vähemmän. Kirjoittaja havaitsi kliinisen vasteen verihiutaleiden vähenemisestä ottamalla käyttöön perinteisen kiinalaisen lääkkeen "Sheng Ban Recipe" (SBR).", "Yhteensä 103 potilasta, joilla verihiutaleet vähenivät kemoterapian jälkeen heinäkuusta 1994 tammikuuhun 2002. Heidät jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään: SBR ja tavanomainen hoito -ryhmään ja pelkkä tavanomainen hoito -ryhmään. Edellinen ryhmä otti 1 paketin SBR:ää kahdesti päivässä. Yhteisen hoidon ryhmä antoi vain yhteistä hoitoa. Seuranta-aika on 2 viikkoa.", "SBR-ryhmän 55 tapauksen joukossa havaittavissa oleva tehokkuus 20 %, tehokkuus 50,9 %, kokonaistehokkuus 70,9 %, mikä on selvästi parempi kuin yhteisessä ryhmässä.

**Tulos**

Onko [ Kliinisen vasteen havainnointi `` sheng ban reseptin '' verihiutaleiden vähenemisestä kemoterapian jälkeen ]?

**Esimerkki 9.5921**

Määritettiin dominoivan negatiivisen TGF-beta-reseptorin ilmentymisen vaikutukset maksan regeneraation aikana rotilla, joilla oli dimetyylinitrosamiinin (DMN) aiheuttama maksavaurio.", "Rotille annettiin ensin DMN:ää 3 viikon ajan, minkä jälkeen niille ruiskutettiin laskimonsisäisesti kerran AdTbeta-TR:ää, AdLacZ:tä tai suolaliuosta. Hepatosyyttien proliferaation ja apoptoosin sarjamuutoksia arvioitiin immunohistokemiallisesti anti-Ki67-vasta-aineella ja TUNEL-värjäyksellä. Regeneroitumistekijöiden (HGF, TGF-alfa, EGF ja IGF-I) ja IL-6:n mRNA-ekspressiota arvioitiin reaaliaikaisella PCR:llä ja northern blotting -menetelmällä.", "Anti-TGF-beeta-molekyyliinterventio lisäsi hepatosyyttien proliferaatiota ja esti apoptoosia.". AdTbeta-TR-käsitellyillä rotilla EGF:n ja IGF-I:n mRNA-ekspressiotasot kasvoivat merkittävästi ensimmäisenä päivänä ja pysyivät korkeina kolmen päivän ajan geeninsiirron jälkeen; TGF-alfa-mRNA-ekspressiotasot kasvoivat merkittävästi 2-5 päivän kuluttua geeninsiirrosta; HGF:n mRNA-ekspressiotasot nousivat merkittävästi vain toisena päivänä geeninsiirron jälkeen; IL-6:n mRNA-ekspressiotasot pyrkivät nousemaan ensimmäisenä päivänä, mutta laskivat sen jälkeen.

**Tulos**

Johtaako transformoivan kasvutekijä-beetan tukahduttaminen regeneroitumistekijöiden transkription säätelyyn kroonisen maksavaurion jälkeen?

**Esimerkki 9.5922**

Tahdistinjohdon implantointi voi aiheuttaa tromboosin, johon voi liittyä vakava paikallinen sairastuvuus ja johon voi liittyä keuhkoembolia. Tromboosin esiintyvyydestä on raportoitu vain vähän luotettavia arvioita. Vakiintuneiden riskitekijöiden osuutta laskimotromboosiin potilailla, joille on istutettu sydämentahdistinjohtimet, ei tunneta.", "Sata neljäkymmentäviisi peräkkäistä potilasta (n = 145) arvioitiin rutiininomaisesti kliinisesti ja doppler-ultraäänellä tromboosin varalta ennen johtimen istutusta ja 3, 6 ja 12 kuukautta sen jälkeen. Laskimotromboosin vakiintuneet riskitekijät arvioitiin yksityiskohtaisesti kaikkien potilaiden osalta. Kliiniset tulokset, mukaan lukien kliinisesti ilmeinen tromboosi, keuhkoembolia, siihen liittyvä sydämentahdistinjohtimen infektio, monimutkaiset uusintatoimenpiteet ja kuolema, arvioitiin. Tromboosi havaittiin 34 potilaalla (23 %) 145 potilaasta. Tromboosi ei aiheuttanut merkkejä tai oireita 31 potilaalla, mutta johti selviin kliinisiin oireisiin 3 potilaalla. Antikoagulanttihoidon puuttuminen, hormonihoidon käyttö ja laskimotromboosihistoria liittyivät suurentuneeseen tromboosiriskiin. Tromboosin riski kasvoi, jos tahdistimessa oli useita johtimia verrattuna yhteen johtimeen.

**Tulos**

Liittyykö pysyvään sydämentahdistinjohtimeen varhaisen laskimotromboosin esiintyvyys ja riskitekijät?

**Esimerkki 9.5923**

Yksilöllinen vaste verenpainelääkkeisiin vaihtelee huomattavasti. Syytä tähän ei tiedetä, mutta se saattaa liittyä yksilölliseen geneettiseen vaihteluun. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin, muuttuuko benatsepriilin terapeuttinen teho essentiaaliseen verenpainetautiin beeta2-adrenergisen reseptorigeenin (ADRB2) Arg16Gly (R16G) polymorfismin vaikutuksesta.", "Suoritimme perhepohjaisen tutkimuksen, johon osallistui 321 verenpainetautia sairastavaa henkilöä Anhuin (Kiina) Yuexin piirikunnasta ja 610 verenpainetautia sairastavaa henkilöä Huoqiusta. Sekä systolinen että diastolinen verenpaine (SBP ja DBP) mitattiin ennen 15 päivän benatsepriilihoitoa ja sen jälkeen. ADRB2 R16G -genotyyppi määritettiin kaikille koehenkilöille. ADRB2 G16 -alleelien esiintyvyyden todettiin olevan 41,0 % ja. 47,4 % Huoqiussa ja Yuexissa. Yuexissa perhepohjainen assosiaatiotesti (FBAT) osoitti, että G16-alleeli liittyi suurempaan DBP:n laskuun vasteena 15 päivän benatsepriilihoitoon (Z = 2,12, P = 0,03), ja tiedot olivat sopusoinnussa dominoivan periytymismallin kanssa. Huoqiu-kiinalaisilla havaittiin samanlainen suuntaus, mutta vaikutusten suuruudet olivat pienempiä eivätkä saavuttaneet tilastollista merkitsevyyttä. FBAT-tulokset vahvistettiin edelleen käyttämällä yleistettyä estimointiyhtälömallia.

**Tulos**

Liittyykö beeta2-adrenergisen reseptorigeenin Arg16Gly-polymorfismi benatsepriilin terapeuttiseen tehoon essentiaalisessa hypertensiossa kiinalaisilla?

**Esimerkki 9.5924**

Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että erytropoietiinillä (EPO) on suojaava rooli aivojen iskemiassa. Tässä tilassa EPO:n antaminen suojaa neuroneja iskeemisiltä vaurioilta. Hiljattain on osoitettu, että kroonista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla EPO-hoito paransi sydämen toimintaa. Tässä tutkimuksessa arvioimme EPO:n ja EPO-reseptorin (EPO-R) roolia sydämessä.", "Tutkimme EPO-R:n esiintymistä ja toimivuutta eristetyissä rotan sydämissä Langendorff-asetelmassa. Sydämiä perfusoitiin 20 minuutin ajan 10 U/ml EPO:lla tai lääkkeellä. Immunohistokemia paljasti EPO-R:n esiintymisen endoteelisoluissa, fibroblasteissa ja vähäisemmässä määrin kardiomyosyyteissä. Lisäksi EPO:n perfuusio johti fosforyloitujen MAP-kinaasien p42/p44 50 prosentin lisäykseen. Arvioidaksemme EPO:n suojaavaa roolia sydämen iskemiassa suoritimme matalan virtauksen (0,6 ml/min) iskemia/reperfuusiokokeita eristetyissä rotan sydämissä. EPO:n (10 U/ml) antaminen vähensi soluvaurioita 56 % (P<0,05) reperfuusion aikana, vähensi apoptoosia 15 % (P<0,05) ja johti vasemman kammion paineen (P=0,02) ja sepelvaltimovirtauksen (P=0,01) paranemiseen merkittävästi.

**Tulos**

Parantaako erytropoietiini vasemman kammion toimintaa ja sepelvaltimovirtausta iskemian ja reperfuusiovaurion kokeellisessa mallissa?

**Esimerkki 9.5925**

Viimeaikaiset tiedot viittaavat siihen, että vasopressiinin käyttö yhdessä adrenaliinin kanssa voi parantaa sairaalan ulkopuolisen sydänpysähdyksen hoitoa. Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin paikallisia kokemuksia adrenaliinin ja vasopressiinin yhdistelmästä.", "Tiedot saatiin kaupunkimaisesta kunnallisesta ensiapupalvelusta, joka ei sisällä vasopressiinia reseptivalikoimassaan. Lääkäri lähetetään paikalle kaikkien tässä järjestelmässä hoidettavien sydänpysähdyspotilaiden kohdalla. Paikalla oleva lääkäri voi antaa vasopressiinia epinefriinin lisäksi sairaalan ulkopuolella sydänpysähdyksen saaneille henkilöille. Demografiset tiedot, lääkkeen antaminen ja pulssin palautuminen kerättiin potilasasiakirjoista yhden vuoden ajalta. Monimuuttujaista logistista regressiota käytettiin vasopressiinin käytön ja tulosten välisen suhteen arvioimiseksi.", "Tutkimusjakson aikana oli saatavilla tietoja 298 henkilöstä, jotka saivat pelkkää adrenaliinia (n=231, 78 %), 40 IU:n vasopressiinin ja adrenaliinin yhdistelmää (n=37, 12 %) tai ei lainkaan vasopressorilääkkeitä (n=30, 10 %). Vasopressorilääkkeitä saaneista potilaista 74:llä (28 %) pulssi palautui, ja 56:lla (21 %) oli pulssi sairaalaan saapuessa. Pulssin palautuminen liittyi todistettuun romahdukseen, sivullisen suorittamaan elvytykseen ja kammiovärinän tai takykardian alkurytmiin EKG:ssä. Vasopressiinia ja adrenaliinia saaneilla henkilöillä oli suurempi todennäköisyys saada pulssi takaisin elvytyksen aikana (LR: 2,73; 95 % CI: 1,24, 6,03) ja sairaalaan saapuessa (3,85; 1,71, 8,65) kuin pelkkää adrenaliinia saaneilla henkilöillä.

**Tulos**

Liittyykö epinefriinin kanssa annettu vasopressiini pulssin palautumiseen sairaalan ulkopuolisessa sydänpysähdyksessä?

**Esimerkki 9.5926**

Sydän- ja verisuonisairaudet ovat tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden tärkein kuolleisuuden syy. Tarkoituksenamme oli selvittää statiinihoidon ja lumelääkkeen vaikutusta kaulavaltimon intima-mediapaksuuden (IMT) etenemiseen tyypin 2 diabeetikoilla, joilla ei ole ilmeistä CVD:tä.", "Satunnaistettu, lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus tehtiin 250 tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla. Potilaat saivat joko 0,4 mg cerivastatiinia tai lumelääkettä päivittäin. Elokuussa 2001, kun serivastatiini vedettiin pois markkinoilta, 0,4 mg cerivastatiini korvattiin 20 mg:lla simvastatiinia ilman, että tutkimuksesta poistettiin sokeutta. Ensisijainen päätetapahtuma oli B-mode-ultraäänellä mitatun yhteisen kaulavaltimon IMT:n keskiarvon muutos kahden vuoden aikana.", "Yhteisen kaulavaltimon IMT oli lähtötilanteessa 0,780 mm plaseboryhmässä ja 0,763 mm statiiniryhmässä, eikä se muuttunut merkitsevästi kahden vuoden kuluttua. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa IMT:n muutoksessa missään kaulavaltimosegmentissä. LDL-kolesteroli laski 25 % statiiniryhmässä ja nousi 8 % lumelääkeryhmässä (P <0,001). Sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 12 potilaalla plaseboryhmässä ja kahdella potilaalla statiiniryhmässä (P=0,006).

**Tulos**

Muuttaako kahden vuoden statiinihoito intima-media-paksuuden etenemistä potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes ilman ilmeistä sydän- ja verisuonitautia?

**Esimerkki 9.5927**

Lämpösokkiproteiini-27 (HSP-27) kuuluu pienten lämpösokkiproteiinien ryhmään, jotka indusoituvat vastauksena erilaisiin patologisiin olosuhteisiin. HSP-27:n on osoitettu suojaavan soluja ja solunalaisia rakenteita, erityisesti mitokondrioita, ja se toimii estradiolin kuljettajana. Se on luotettava merkkiaine kudoksissa, joihin hapetusstressi vaikuttaa. Oksidatiivisella stressillä ja siihen liittyvillä solujen puolustusmekanismeilla uskotaan tällä hetkellä olevan merkittävä rooli kokeellisesti aikaansaadun epileptisen neuropatologian aikana. Selvitimme, indusoituuko HSP-27 lääkkeenkestävää epilepsiaa sairastavilta potilailta leikatussa neokorteksissa.", "Ihmisen epileptinen temporaalinen neokorteksi saatiin neurokirurgian yhteydessä, ja kontrollikudos saatiin ruumiinavauksen yhteydessä henkilöiltä, joilla ei ollut tunnettuja neurologisia sairauksia. Kudokset joko pakastettiin Western blot -analyysiä varten tai kiinnitettiin Zambonin fiksatiivissa HSP-27:n topografista havaitsemista varten solutasolla immunohistokemiallisesti.", "HSP-27:n ilmentyminen oli voimakasta kaikissa epilepsianäytteissä ja multippeliskleroosin loppuvaiheessa kuolleen potilaan aivokuoressa (positiivinen kontrolli), kun taas kontrolliaivoissa HSP-27:ää oli havaittavissa vain vähän. Epilepsiapotilailla HSP-27:ää esiintyi astrosyyteissä ja verisuonten seinämissä. Kortikonsisäiset jakautumismallit vaihtelivat voimakkaasti epilepsianäytteiden välillä.

**Tulos**

Onko lämpösokkiproteiini-27 säännelty epilepsiapotilaiden ohimokuoressa?

**Esimerkki 9.5928**

Glutamiinihappodekarboksylaasin autovasta-aineet (GADA) ovat yleisimpiä beetasolukohtaisia autovasta-aineita tyypin 1 diabeteksessa ja aikuisten piilevässä autoimmuunidiabeteksessa (LADA). Haiman saarekesolujen autoimmuunihyökkäykseen liittyy T- auttaja 1 -soluvaste (T(h)1), jota ihmisillä edustaa pääasiassa IgG(1)- alaluokka. On ehdotettu, että IgG(4)-luokan esiintyminen voi liittyä T(h)2-vasteeseen. Tutkimuksemme tavoitteena oli verrata GADA IgG-alaluokan jakaumaa aikuispotilaiden, joilla on tyypin 1 diabetes ja LADA.", "Mukaan otettiin tyypin 1 diabetesta sairastavia potilaita (n=45) ja LADA-potilaita (n=60). Vasta-aine/antigeenikompleksin saostamiseen käytettiin radioimmunoprecipitaatiomääritystä IgG-alaluokkaspesifisellä Sepharoosilla (IgG(1), IgG(2), IgG(3) ja IgG(4)).", "Havaitsimme GADA:n IgG(4)-alaluokkaa vain LADA:ta sairastavilla henkilöillä (26,7 %; p<0,001). IgG(1) oli yleisin GADA-alaluokka molemmissa ryhmissä, mutta IgG(1) ainoana ilmentyneenä alaluokkana oli yleisempi tyypin 1 diabeetikoilla (77,8 %; p<0,05). IgG-alaluokkien frekvenssien järjestys tyypin 1 diabeetikoilla oli IgG(1)>IgG(3)>IgG(2)>IgG(4) ja LADA-potilailla IgG(1)>IgG(4)>IgG(2)>IgG(3).

**Tulos**

Onko glutamiinihappodekarboksylaasin igG4-alaluokan vasta-aine yleisempi aikuisten piilevässä autoimmuunidiabeteksessa kuin tyypin 1 diabeteksessa?

**Esimerkki 9.5929**

Maksan muiden kuin parenkymaalisten tulehdussolujen vapauttamien tulehdusvälittäjäaineiden on arveltu olevan osallisena parasetamolienin (APAP) maksatoksisuuden etenemisessä. Maksan ei-parenkymaalisista tulehdussoluista tutkimme runsaiden luonnollisten tappajasolujen (NK-solujen) ja T-solureseptoreilla varustettujen NK-solujen (NKT-solujen) roolia APAP:n aiheuttamassa maksavauriossa.", "C57BL/6-hiirille annettiin toksinen annos APAP:a vatsansisäisesti maksavaurion aikaansaamiseksi NK- ja NKT-solujen vähentämisen kanssa tai ilman sitä anti-NK1.1 monoklonaalisella vasta-aineella (MAb). Seerumin alaniinitransaminaasitasot (ALT), maksan histologia, maksan leukosyyttien kertyminen ja sytokiinien/kemokiinien ilmentyminen arvioitiin.", "Verrattuna APAP:lla käsiteltyihin kontrollihiiriin sekä NK- että NKT-solujen tyhjentäminen anti-NK1.1-solujen vähentäminen suojasi hiiriä merkittävästi APAP:n aiheuttamalta maksavauriolta, mikä näkyi seerumin ALT-tason alenemisena, hiirten eloonjäämisen paranemisena, maksan nekroosin vähenemisenä, interferoni-gamma (IFN-gamma), Fas-ligandin (FasL) ja kemokiinien, kuten KC:n (keratinosyyttiperäinen kemokiini), lähetti- RNA:n (mRNA) ilmentymisen estymisenä; MIP-1 alfa (makrofagien tulehdusproteiini-1 alfa); MCP-1 (monosyyttien kemoattraktiivinen proteiini-1); IP-10 (interferoni-indusoituva proteiini); Mig (IFN-gamman indusoima monokiini) ja vähentynyt neutrofiilien kertyminen maksaan. Maksan NK- ja NKT-solut tunnistettiin tärkeimmäksi IFN-gamma-lähteeksi solunsisäisellä sytokiinivärjäyksellä. APAP aiheutti paljon vähemmän maksavaurioita Fas-puutteellisissa (lpr) ja FasL-puutteellisissa (gld) hiirissä verrattuna villityypin hiiriin.

**Tulos**

Onko synnynnäisellä immuunijärjestelmällä kriittinen rooli parasetamoli-hepatotoksisuuden etenemisen ja vakavuuden määrittämisessä?

**Esimerkki 9.5930**

Tutkia verisuonitiheyden muutoksia iän myötä kolmella aivoalueella ja korreloida nämä muutokset leukoaraioosin (LA) kanssa magneettiresonanssikuvien (MR) ja syvän valkean aineen (WM) sijainnin perusteella.", "Sisäisen arviointilautakunnan hyväksyntää tai lähiomaisen tietoista suostumusta ei vaadittu.", "Sisäisen arviointilautakunnan hyväksyntää tai lähiomaisen tietoista suostumusta ei vaadittu. 21 tutkittavan (keski-ikä 72,5 vuotta, 12 miestä, yhdeksän naista) aivot arvioitiin ruumiinavauksen yhteydessä magneettikuvauksella. LA:n esiintyminen osoitettiin syvällä WM:ssä esiintyvinä yhtenäisinä tai hajanaisina hyperintensiteettialueina. Mikroverisuonten tiheys (verisuonten pinta-alan prosenttiosuus jaettuna kokonaispinta-alalla) mitattiin LA:ta sairastavilla henkilöillä tietokoneistetun morfometrisen analyysin avulla LA-leesioista, MR-kuvantamisessa terveeltä näyttävästä WM:stä ja aivokuoresta. Näitä mittauksia verrattiin toisiinsa ja terveiden henkilöiden vastaavilta alueilta tehtyihin mittauksiin. Afferentti verisuonisto värjättiin alkalisella fosfataasilla selloidiinileikkeissä. Hypoteeseja testattiin laskemalla sarja toistettujen mittausten lineaarisia sekamalleja.", "Tutkittiin 12:n LA:ta sairastavan (keski-ikä 72 vuotta; kuusi miestä, kuusi naista) ja yhdeksän LA:ta sairastamattoman (keski-ikä 73 vuotta; kuusi miestä, kolme naista) henkilön ruumiinavausaivoja. Afferentti mikroverisuonitiheys +/- keskihajonta LA-vaurioissa syvällä WM:ssä (2,56 % +/- 1,56) oli merkittävästi pienempi kuin vastaavassa syvällä WM:ssä terveillä koehenkilöillä (3,20 % +/- 1,82) (P = 0,018). LA:ta sairastavilla koehenkilöillä todettiin afferentin verisuonitiheyden vähenemistä varhaisessa iässä kaikilla kolmella aivoalueella verrattuna samanikäisiin terveisiin koehenkilöihin.

**Tulos**

Osoittaako afferenttien verisuonten kvantifiointi aivojen verisuonitiheyden vähenemistä henkilöillä, joilla on leukoaraioosi?

**Esimerkki 9.5931**

Kausiluonteisen allergisen nuhan (SAR) sairastavat henkilöt reagoivat fysiologisesti enemmän ilmassa oleviin ärsyttäviin aineisiin kuin ei-allergisen nuhan sairastavat henkilöt; tämän eron taustalla oleva mekanismi on kuitenkin epäselvä.', 'Pyrimme selvittämään, liittyykö ärsyttävän aineen aiheuttamaan nenän ilmavirran rajoittumiseen neuropeptidien vapautuminen nenän limakalvonesteeseen, ja jos näin on, tapahtuuko tällainen vapautuminen eri tavoin nuhastatuksen mukaan.', 'Kahdeksan SAR- ja kahdeksan NR-koehenkilöä altistettiin 1,0 ppm:n kloorille ja suodatetulle ilmalle sattumanvaraisessa järjestyksessä erillisten käyntien aikana; altistukset tapahtuivat nenämaskin välityksellä, ja ne kestivät 15 min. Rhinomanometria suoritettiin ennen altistusta, välittömästi sen jälkeen ja 15 minuuttia altistuksen jälkeen. Altistukset ja oireiden raportointi toistettiin vähintään kahden viikon kuluttua, ja nenähuuhtelu suoritettiin ennen ja jälkeen altistuksen. Neuropeptidit (aine P, kakitoniinigeeniin liittyvä proteiini, vasoaktiivinen suolistopeptidi ja neuropeptidi Y) sekä plasman vuodon (albumiini ja urea) ja rauhasten erityksen (lysotsyymi ja 7F10-musiini) merkkiaineet mitattiin vakiomenetelmillä.", "Cl(2)-provokaatio lisäsi merkitsevästi nenän hengitysteiden vastusta SAR-, mutta ei NR-koehenkilöillä (p<0,05). Neuropeptidipitoisuudet nenähuuhtelunesteessä eivät sen sijaan vaikuttaneet, lukuun ottamatta vasoaktiivisen suolistopeptidin paradoksaalista nousua Cl(2)-provokaation jälkeen ei-nuhaa sairastavilla kontrolleilla.

**Tulos**

Aiheuttaako kloorin inhalaatio nenän ilmavirran rajoittumisen allergisilla nuhakuumeisilla henkilöillä ilman näyttöä neuropeptidien vapautumisesta?

**Esimerkki 9.5932**

Kroonisen tendinopatian hoidossa on hiljattain otettu käyttöön lämpömikrohieronta. Lämpömikrodebridementin vaikutusta ihmisen jänteiden biomekaanisiin ominaisuuksiin ei kuitenkaan tunneta.", "Thermal microdebridement does not affect the biomechanical properties of human patellar tendons in a cadaveric model at the time of initial treatment.", "Controlled laboratory study.", "The central 15 mm of 12 matched, human (mean age, 71 years; 8 male, 4 female), fresh-frozen patellar tendons was divided into 3 equal 5-mm specimens. Hoitoryhmälle (n = 12) tehtiin lämpömikropuhdistus radiotaajuussondilla. Näennäishoitoryhmässä (n = 12) käytettiin deaktivoitua anturia. Kontrolliryhmälle (n = 12) ei tehty hoitoa. Käsittelyn jälkeen kukin näyte testattiin murtumiseen asti servohydraulisessa materiaalitestauskoneessa 3 mm/s venymisnopeudella. Ryhmien välisten erojen määrittämiseksi käytettiin yksisuuntaista toistettujen mittausten varianssianalyysia.", "Ryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja murtojännityksessä, kimmomoduulissa, venymäenergian tiheydessä tai venymässä maksimikuormituksessa. Murtumismurtojännitys murtumishetkellä oli hoito-, näennäis- ja kontrolliryhmissä vastaavasti 61,0, 66,7 ja 63,0 MPa (P = .653) ja venymä maksimikuormituksessa vastaavasti 0,12, 0,11 ja 0,09 (P = .279).

**Tulos**

Vaikuttaako terminen mikropuhdistus ihmisen patellajänteiden biomekaanisiin ominaisuuksiin ajan nollapisteessä?

**Esimerkki 9.5933**

Valtimoiden jäykkyys on riippumaton sydän- ja verisuonitautiriskin tekijä, ja valtimoiden jäykistyminen on hallitseva poikkeavuus systolisessa verenpaineessa. Elastiini on valtimon seinämän tärkein elastinen komponentti, ja sitä voivat hajottaa useat entsyymit, kuten matriksimetalloproteinaasi-9 (MMP-9) ja MMP-2. Oletimme, että elastaasiaktiivisuus olisi yhteydessä valtimoiden jäykkyyteen, ja testasimme tätä käyttämällä eristettyä systolista hypertensiota (ISH) jäykistymismallina ja erikseen suuressa terveiden henkilöiden kohortissa.", "Tutkittiin yhteensä 116 ISH:ta sairastavaa henkilöä ja 114 vastaavaa kontrollihenkilöä sekä 447 sydän- ja verisuonisairauksista vapaata henkilöä. Aortan ja rannekanavan pulssiaaltonopeus (PWV) ja augmentaatioindeksi määritettiin. Verenpaine, lipidit, C-reaktiivinen proteiini, MMP-9, MMP-2, seerumin elastaasiaktiivisuus (SEA) ja metalloproteinaasien kudosspesifinen inhibiittori 2 mitattiin. Aortan ja rannekkeen PWV-, MMP-9-, MMP-2- ja SEA-tasot olivat suurentuneet ISH-henkilöillä verrattuna kontrolleihin (P=0,001). MMP-9-tasot korreloivat lineaarisesti ja merkitsevästi aortan (r=0,45; P=0,001) ja rannekkeen PWV:n (r=0,22; P=0,002) kanssa, vaikka sekoittavat muuttujat oli korjattu. Nuoremmilla, terveillä koehenkilöillä MMP-9 ja SEA liittyivät itsenäisesti myös aortan PWV:hen.

**Tulos**

Ovatko matriksin metalloproteinaasi-9 ( MMP-9 ) , MMP-2 ja seerumin elastaasiaktiivisuus yhteydessä systoliseen verenpainetautiin ja valtimoiden jäykkyyteen?

**Esimerkki 9.5934**

Keuhkokasvaimen ydinbiopsianäytteiden määrää on rajoitettu, koska on ollut huolta komplikaatioista, kuten verenvuodosta ja ilmavuodosta. Tässä eläinkokeessa tutkittiin mahdollisuutta ottaa suurempia koepaloja keuhkojen perifeerisen parenkyymin läpi.", "Keuhkobiopsia tehtiin urospuolisille kotieläinsioille (n= 4) thorakotomian yhteydessä. Yksittäinen biopsia, jossa käytettiin 12-gauge leikkaavaa biopsianeulaa, tehtiin tupen kanssa (tuppi-ryhmä, kahdeksan biopsiota) tai ilman tuppea (ei-tuppi-ryhmä, kahdeksan biopsiota). Biopsian ottamisen jälkeen verrattiin ryhmien välistä verenvuotoaikaa, verenvuodon määrää ja positiivista hengitystiepainetta, joka aiheutti ilmavuotoa pistokohdasta (Mann-Whitneyn U-testi). Pitkäaikaisvaikutusten havainnoimiseksi suljetun rintakehän eläimillä tehtiin perkutaaninen keuhkobiopsia tuppea käyttäen urospuolisille beagleille (n = 9) perkutaanisesti. Eläimiä tarkkailtiin 3 viikon ajan.", "Sioilla (tuppi-ryhmä) biopsian jälkeen verenvuoto virtasi tupen läpi ja muodosti tupesta valetun fibriinitulpan, joka kiinnitti pistokohdan. Verenvuotoaika ja verenvuodon määrä vähenivät merkittävästi tuppiryhmässä verrattuna tuppiryhmään, jossa ei ollut tuppia (115 +/- 108 sekuntia verrattuna 295 +/- 150 sekuntiin, P = .018, ja 37 +/- 41 grammaa verrattuna 98 +/- 72 grammaan, P = .027). Ilman vuotopaine oli merkittävästi korkeampi vaipparyhmässä kuin vaipattomassa ryhmässä (37 +/- 6 vs. 18 +/- 5 cmH2O, P = .001). Beagleilla ei ilmennyt komplikaatioita, kuten pneumothoraxia, hemothoraxia tai hengitystieverenvuotoa.

**Tulos**

Onko keuhkojen biopsia 12-ulotteisella leikkaavalla neulalla mahdollista eläinmalleissa, kun käytetään pistosholkkia?

**Esimerkki 9.5935**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia rotan aivolisäkkeen etupuolen kasvuhormonin (GH) vastetta ajoittaiseen hypoksiaan (IH) ja sen modulointia hypotalamuksen somatostatiinilla (SS).', 'Hypoksisen vasteen havainnoimiseksi rotat altistettiin simuloidulle korkeushypoksialle (2 km tai 5 km) hypobaarisessa kammiossa eri päivinä (4 h/d); SS:n osallistumisen selvittämiseksi rotat esikäsiteltiin SS-antagonistilla (kysteamiini, CSH, 200 mg/kg/d, s.c.) ja altistettiin sen jälkeen IH:lle (5 km) 2 d:n ajan. GH:n mRNA:ta ja GH:n immunovärjäytymistä aivolisäkkeessä sekä SS:n immunovärjäytymistä hypotalamuksen mediaanieminenssissä (ME) tutkittiin RT-PCR:llä ja immunohistokemiallisesti.", "5 km:n korkeudessa oleva IH (IH5) tukahdutti rottien painonnousua (BWG) huomattavasti 1d-10d, ja se palautui tästä lähtien kontrollitasolle, kun taas 2 km:n korkeudessa oleva IH (IH2) ei vaikuttanut merkittävästi. IH5 2 ja 5d:n ajan vähensi merkittävästi GH:n mRNA-ekspressiota aivolisäkkeessä. Aivolisäkkeen GH:n immunovärjäytyminen lisääntyi huomattavasti ryhmissä IH2 5, 10 ja 15 d:n ajan ja ryhmissä IH5 2, 5 ja 10 d:n ajan. SS:n immunovärjäytyminen ME:ssä väheni merkittävästi IH2-ryhmässä 5 d:n ajan ja IH5-ryhmissä 2 d:n ja 5 d:n ajan. SS-antagonistin (CSH) esikäsittelyt (s.c.) kumosivat merkittävästi IH5:n aiheuttaman immunovärjäytymisen lisääntymisen GH:ssa ja mRNA-tasojen vähenemisen aivolisäkkeessä.

**Tulos**

Aiheuttaako ajoittainen hypoksia aivolisäkkeen kasvuhormonin suppressiota somatostatiinin kautta?

**Esimerkki 9.5936**

Arvioida aivojen happisaturaation ja neuropsykologisen toimintahäiriön välistä yhteyttä sydänleikkauksen jälkeen.", "Prospektiivinen ja havainnointitutkimus.", "Yliopistollisen sairaalan leikkaussali ja sydänosasto.", "Satayksi potilasta, joille tehtiin elektiivinen sydänleikkaus kardiopulmonaalisella ohitusleikkauksella.", "Kahdenvälisiä ei-invasiivisia aivohapen kyllästysarvoja seurattiin otsan yli. Anestesia- ja leikkaustekniikat suoritettiin tavalliseen tapaan, eikä monitorin perusteella yritetty tehdä mitään toimenpiteitä. Neuropsykologista tulosta arvioitiin MMSE-testillä (Mini-Mental State Examination) ja ASEM-testillä (Antisaccadic eye movement test).", "Aivojen happisaturaation (rSO(2)) preoperatiiviset lähtöarvot olivat 58,6 % +/- 10,2 %. Potilailla, joilla rSO(2) oli nollapisteessä < 35 %, oli huomattavasti useammin leikkauksen jälkeisiä ASEM- ja MMSE-häiriöitä kuin potilailla, joilla rSO(2) oli aina yli 35 % (44 % ja 33 % vs. 12 % ja 9 %, vastaavasti). Potilailla, joilla rSO(2) <40 % oli yli 10 minuutin ajan . %:lla esiintyi merkittävästi enemmän leikkauksen jälkeisiä ASEM- ja MMSE-haittoja kuin niillä, joiden rSO(2) <40 %:n alueet olivat alle 10 minuuttia . % (42 % ja 32 % vs. 13 % ja 10 %). Potilailla, joilla oli postoperatiivinen ASEM- tai MMSE-häiriö, oli merkittävästi alhaisempi nadir-rSO(2) ja merkittävästi suuremmat rSO(2)-alueet <40 %, <45 % ja <50 % kuin potilailla, joiden postoperatiivinen neuropsykologinen tulos oli normaali. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti kuitenkin, että rSO(2) <40 %:n alueet olivat ainoa ennustava tekijä sekä postoperatiivisen ASEM- että MMSE-haitan osalta.

**Tulos**

Liittyykö aivojen hapen kyllästymättömyys varhaisiin postoperatiivisiin neuropsykologisiin toimintahäiriöihin sydänleikkauksessa olevilla potilailla?

**Esimerkki 9.5937**

Osoitimme aiemmin, että jopa pieni annos luuydinsoluja (BMC) aiheuttaa luovuttajalle spesifisen toleranssin, jos ne sekoitetaan pernasolujen (SPLC) kanssa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin luovuttajan SPLC-solujen CD4- (CD4SP) ja CD8-solujen (CD8SP) T-solujen alaryhmien osuutta BMC:iden siirtymisen tehostamisessa, mikä johtaa luovuttajaspesifiseen toleranssiin subletaalisesti säteilytetyissä hiirissä.", "Subletaalisesti säteilytetyille C57BL/6-vastaanottajahiirille injektoitiin laskimonsisäisesti BMC:itä, jotka sekoitettiin CD4SP:n tai CD8SP:n kanssa ja jotka oli kerätty luovuttajahiiristä (BALB/c). Perifeerisen veren lymfosyyttien (PBL:t) ja SPLC:iden kimerismin astetta analysoitiin FACS:n, sekalymfosyyttireaktion ja ihonsiirteensiirron avulla 3 kuukautta injektion jälkeen.", "Vastaanottajat, joille injektoitiin 3 x 10(6) luovuttajan BMC:tä sekoitettuna 10 x 10(6) luovuttajan CD8SP:n kanssa, muodostivat kimerismin. Vastaanottajat, joille oli injektoitu sama annos BMC:tä, johon oli sekoitettu 5 x 10(6) CD4SP, 10 x 10(6) CD4SP ja 5 x 10(6) CD8SP, eivät kuitenkaan saaneet kimerismiä. CD8SP sisälsi FACS-analyysin perusteella 44 prosenttia Ly6A/E-positiivisia soluja (kantasoluantigeeni-1 (Sca-1)), kun taas vain 6 prosenttia CD4SP:stä oli Ly6A/E-positiivisia. Luovuttajan SPLC-hiirten kimeeristen hiirten MLR-supernaatit, joissa käytetään CD8SP:n sekoitusta, olivat Th2-sytokiinien hallitsemia. Sitä vastoin sekoittamalla epäonnistuneista kimeeroista peräisin olevia MLR-lisäysaineita havaittiin hallitsevia Th1-sytokiineja.

**Tulos**

Onko luovuttajan pernasolujen cD8 T-solu sekoitettuna luuytimen soluihin tehokkaampi kuin CD4 T-solu luovuttajaspesifisen toleranssin indusoimiseksi subletaalisesti säteilytetyillä hiirillä?

**Esimerkki 9.5938**

Ihmisen histamiini H1-reseptori on konstitutiivisesti aktiivinen, ja se aktivoi ydintekijä-kappaB:n (NF-kappaB), joka on tärkeä allergisen tulehduksen modulaattori. Tiettyjen H1-antihistamiinien on hiljattain osoitettu estävän NF-kappaB:n perusaktiivisuutta stabiloimalla H1-reseptorin inaktiiviseen tilaan, mitä ilmiötä kutsutaan "käänteiseksi agonismiksi".", "Arvioimme uuden H1-antihistamiinin, desloratadiinin, vaikutusta NF-kappaB:n perusaktiivisuuteen ja histamiinin stimuloimaan NF-kappaB-aktiivisuuteen ja vertasimme sitä muiden H1-antihistamiinien aktiivisuuteen.", "Transienttisesti transfektoiduissa COS-7-soluissa, jotka ekspressoivat yhdessä NF-kappaB-luciferaasia ja H1-reseptoria, esiintyi konstitutiivista NF-kappaB-aktiivisuutta. H1-antihistamiinit vähensivät basaalista NF-kappaB-aktiivisuutta (tehojärjestys: desloratadiini > pyrilamiini > setiritsiini > loratadiini > fexofenadiini). Histamiini stimuloi basaalista NF-kappaB-aktiivisuutta 8-kertaisesti, minkä H1-antihistamiinit estivät (tehon järjestys: desloratadiini > setiritsiini > pyrilamiini > loratadiini > fexofenadiini). Histamiini tai antihistamiinit eivät vaikuttaneet NF-kappaB-aktiivisuuteen H1-reseptorin puuttuessa.

**Tulos**

Estääkö desloratadiini konstitutiivista ja histamiinin stimuloimaa ydintekijä-kappaB-aktiivisuutta, joka on yhdenmukainen käänteisen agonismin kanssa histamiini H1-reseptorissa?

**Esimerkki 9.5939**

1-2/1 000 vastasyntynyttä kärsii synnynnäisestä pysyvästä kuulovammasta. Kliininen diagnoosi viivästyy usein. Tämä edellyttää vastasyntyneiden kuulonseulontaa (NHS). Joitakin optimaalista menetelmää koskevia kysymyksiä on edelleen ratkaisematta.", "Synnytysosastolla vastasyntyneille (matalan riskin ryhmä) tehdään automaattinen kuulonvarmistus TEOAE-testillä (Transitorinen evokoitunut otoakustinen emissio). TEOAE:n epäonnistumisen jälkeen tehdään automaattinen aivorunkovaste (AABR) -tutkimus. Kaikki lastenosastolle otetut sairaat vastasyntyneet (korkean riskin ryhmä) testataan ensisijaisesti AABR-testillä. Patologinen AABR-testi johtaa pedadiologiseen diagnostiikkaan.", "Matalan riskin ryhmässä 82 vastasyntynyttä 1 584:stä epäonnistui TEOAE-testissä (muistutus 5,18 %). Vain 5 näistä potilaista epäonnistui peräkkäisessä AABR-tutkimuksessa (muistutus 0,32 %). Pysyvä kuulon heikkeneminen varmistui lopulta 3 lapsella (0,13 %). Riskiryhmän 755 vastasyntyneestä 10 epäonnistui AABR-testissä (1,32 %). Näistä lapsista 6:lla kuulon heikkeneminen varmistui (0,79 %).

**Tulos**

Vähentääkö [ Kaksitasoinen seulontaprosessi ( TEOAE/AABR ) vastasyntyneiden kuulonseulonnassa tapahtuvien muistutusten määrää ]?

**Esimerkki 9.5940**

Tarkoituksena oli tutkia antiretroviraaliseen hoitoon liittyvien käsitysten merkitystä suhteessa muihin kliinisiin ja psykososiaalisiin tekijöihin, jotka liittyvät seksuaaliseen riskinottoon HIV-positiivisilla miehillä, jotka harrastavat seksiä miesten kanssa.", "Osallistujat rekrytoitiin Montrealin ambulatorisista HIV-klinikoista. Tietoja sosiodemografisista tekijöistä, terveydentilasta, antiretroviraaliseen hoitoon liittyvistä käsityksistä ja seksuaalisesta käyttäytymisestä kerättiin itse laaditulla kyselylomakkeella. Seksuaalikäyttäytymisen riskiksi määriteltiin vähintään yksi suojaamaton anaaliyhdyntä tai anaaliyhdyntä viimeisten 6 kuukauden aikana. Monimuuttujainen logistinen regressio suoritettiin riskiseksuaalisen käyttäytymisen ja muuttujien välisten yhteyksien arvioimiseksi.", "Tutkimukseen osallistui 346 henkilöä. Kaiken kaikkiaan 34 prosenttia tutkittavista katsottiin riskiryhmään kuuluviksi; 43 prosenttia seksuaalisesti aktiivisista tutkittavista (n=274). Seksuaalikäyttäytymisen riskiryhmään liittyi kaksi antiretroviraaliseen hoitoon liittyvää käsitystä: (1) antiretroviraalisen hoidon käyttö vähentää HIV:n tartuntariskiä (korjattu kertoimen suhde (OR) 2,10; 95 prosentin luottamusväli (CI) 1,16-3,80) ja (2) MSM:n harrastama turvallisempi seksi vähenee HIV:n hoidon edistymisen vuoksi (OR, 1,82; CI, 1,14-2,90). Muut tekijät olivat kuitenkin vahvemmin yhteydessä riskiin. Nämä olivat: (1) turvaseksin väsymys (OR, 3,23; CI, 1,81-5,78); (2) "poppereiden" käyttö yhdynnän aikana (OR, 6,28; CI, 2,43-16.).21); ja (3) HIV-positiivisten anaaliyhdyntäkumppaneiden suuremman osuuden ilmoittaminen verrattuna siihen, ettei HIV-positiivisia anaaliyhdyntäkumppaneita ollut: (a) <50 % HIV-positiivisia (OR, 16.79; CI, 4.70-59.98); (b) > tai =50 % HIV-positiivisia (OR, 67.67; CI, 15.43-296.90).

**Tulos**

Onko seksikumppaneiden HIV-status tärkeämpi kuin antiretroviraaliseen hoitoon liittyvät käsitykset HIV-positiivisten MSM:ien riskinoton kannalta Montrealissa, Kanadassa?

**Esimerkki 9.5941**

Uracil-DNA-glykosylaasilla (UDG) on tärkeä rooli sytosiinin deaminaation seurauksena syntyneen urasiilin korjaamisessa. UDG:tä esiintyy ihmissoluissa sekä ytimessä että mitokondrioissa. Vaikka UDG:n rooli ytimessä on vakiintunut, sen rooli mitokondrioissa ei ole yhtä selvä.", "UDG:n roolin selvittämiseksi mitokondrioissa ekspressoimme UGI:tä (urasiiliglykosylaasin estäjä), joka on luonnollinen UDG:n estäjä mitokondrioissa. Tutkimuksemme viittaavat siihen, että UDG:n estäminen UGI:llä mitokondrioissa ei johda spontaaneihin eikä indusoituihin mutaatioihin mtDNA:ssa. Tutkimuksemme viittaavat myös siihen, että UGI:n ilmentymisellä ei ole vaikutusta solujen kasvuun tai sytokromi c-oksidaasiaktiivisuuteen.

**Tulos**

Onko urasiili-DNA-glykosylaasin mitokondriaalinen esto mutageeninen?

**Esimerkki 9.5942**

Kaatumiset ja niiden seuraukset ovat vakavia terveysongelmia ikääntyneelle väestölle. Tavoitteena oli tutkia kaatumisille altistavia tekijöitä vanhustenhuollon piirissä olevilla ikääntyneillä ihmisillä keskittyen lääkkeisiin.', 'Tässä väestöpohjaisessa poikkileikkaustutkimuksessa analysoitiin kaikkia Västerbottenin läänin vanhustenhoitolaitoksia, joihin kuului 68 laitoshoitopaikkaa, 31 hoitokotia, 66 dementiapotilaiden ryhmäasuntoa, seitsemän kuntoutusyksikköä, kaksi somaattis-geriatrista ja kaksi psykogeriatrista klinikkaa; mukaan otettiin 3604 asukasta, joiden keski-ikä oli 83,3+/-7,0 (65-103) vuotta (68 % naisia). Asukkaat arvioitiin moniulotteisella dementian arviointiasteikolla (MDDAS, Multi-Dimensional Dementia Assessment Scale), joka mittaa muun muassa liikkuvuutta, pareesia, näköä, kuuloa, päivittäisiä toimintoja (ADL) sekä käyttäytymis- ja psykiatrisia oireita. Huumeiden käyttö ja edellisen viikon aikana tapahtuneet kaatumiset kirjattiin.", "Kolmesataa ja yksi asukas (8,4 %) oli kaatunut vähintään kerran edellisen viikon aikana. Monimuuttuja-analyysit osoittivat, että aiemmat kaatumiset, kyky nousta tuolilta, avustajan tarve kävelyssä, kipu, kognitiivinen heikkeneminen ja neuroleptien tai masennuslääkkeiden käyttö olivat kaikki yhteydessä kaatumiseen. Masennuslääkkeistä selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet) mutta eivät serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI-lääkkeet) olivat yhteydessä kaatumisiin. Kolinesteraasin estäjillä ei ollut yhteyttä kaatumisiin.

**Tulos**

Huumeet ja kaatuminen vanhustenhuollon vanhustenhuoltoympäristössä?

**Esimerkki 9.5943**

Vesikanava aquaporin (AQP)-4 ilmentyy verkkokalvon Muller-soluissa, jotka ovat samanlaisia kuin keskushermoston astrogliasolut, joissa AQP4:n poisto suojaa aivojen sytotoksiselta turvotukselta aivojen iskemiaa seuranneessa aivojen turvotuksessa. Ohimenevää iskeemis-reperfuusiomallia käytettiin sen selvittämiseksi, suojaako AQP4:n poisto hiirillä verkkokalvoa.", "Verkkokalvon toimintaa ja morfologiaa arvioitiin villityyppisillä ja AQP4-puutteisilla hiirillä iskeemisen vaurion jälkeen, joka aiheutui silmänsisäisen silmänpaineen nostamisesta 45-60 minuutiksi 120 mmHg:iin. Verkkokalvon toimintaa arvioitiin sähköretinografialla ja verkkokalvon rakennetta valomikroskopialla. Solunulkoisen tilan (ECS) kokoa fluoresenssivärjätyissä verkkokalvoviipaleissa arvioitiin fluoresenssin palautumisella valohäviämisen jälkeen.", "Verkkokalvon toiminta ja solujen eloonjääminen paranivat merkittävästi AQP4-puutteellisilla hiirillä sekä sisäsiittoisissa (C57/bl6) että sisäsiittoisissa (CD1) geneettisissä taustoissa. Sähköretinografiassa b-aallon amplitudi väheni 75-83 % 1-4 päivän kuluttua iskemian jälkeen villityyppisillä hiirillä verrattuna 48-51 %:iin AQP4-null CD1-hiirillä. Vähennykset olivat 53-72 % verrattuna <34 %:iin C57/bl6-hiirillä. Verkkokalvon rakenne ja solujen määrä säilyivät AQP4-null-hiirillä, erityisesti verkkokalvon sisemmissä ydin- ja plexiformisissa kerroksissa, joihin Müllerin solut ovat keskittyneet. Verkkokalvon sisäisen verkkokalvon paksuus oli 4 päivän kuluttua iskemiasta ohentunut 43 % villityypin hiirillä ja 11 % AQP4-null-hiirillä. Verkkokalvon suojauksen useita mekanismeja tutkittiin, mukaan lukien ECS:n laajeneminen, vähentynyt varhainen turvotus ja muuttunut Kir4.1 K(+)-kanavan ilmentyminen.

**Tulos**

Suojaako akvaporin-4-geenin häirintä hiirissä verkkokalvon heikentyneeltä toiminnalta ja solukuolemalta iskemian jälkeen?

**Esimerkki 9.5944**

Fokaali adheesiokinaasi (FAK) osallistuu angiogeneesiin olennaisesti liittyviin prosesseihin, kuten solujen kasvuun, selviytymiseen ja migraatioon. FAK:ta aktivoivat angiogeeniset kasvutekijät, kuten insuliinin kaltainen kasvutekijä (IGF)-I, verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF) ja perusfibroblastikasvutekijä (bFGF). Tutkimuksessa selvitettiin, voisiko FAK:n tai FAK:n estäjän, FAK:hon liittyvän ei-kinaasin (FRNK), yliekspressio vaikuttaa ihmisen verkkokalvon endoteelisolujen (HREC) migraatioon ja in vivo -angiogeneesiin.", "Migraatiota vasteena kasvutekijöiden yhdistelmälle tutkittiin transfektoiduissa HREC:ssä, jotka yliekspressoivat FAK:ta tai FRNK:ta. FAK:n tai FRNK:n yli-ilmentymisen vaikutusta silmän verkkokalvon esiastetta koskevaan neovaskularisaatioon tutkittiin hapen aiheuttaman retinopatian hiirimallissa.", "FAK:n yli-ilmentyminen HREC-soluissa johti solujen migraation 102 % +/- 13 %:n lisääntymiseen (P = 1,4 x 10(-4)), kun taas FRNK:n yli-ilmentyminen johti solujen migraation 20 %:n +/- 8 %:n vähenemiseen (P = 0,01). FAK:n yliekspressio hiiren silmissä johti lukuisten suurten, glomeruleita muistuttavien verisuonituppien muodostumiseen ja 57 % +/- 7 %:n lisäykseen preretinaalisen neovaskularisaation määrässä (P = 3 x 10(-9)), kun taas FRNK:n yliekspressio johti 55 % +/- 15 %:n vähenemiseen (P = 5 x 10(-5)).

**Tulos**

Aiheuttaako fokaalisen adheesiokinaasin yliekspressio lisääntynyttä patologista verkkokalvon angiogeneesiä?

**Esimerkki 9.5945**

Kolmoishermon hermosärky on yleisin neurologinen syy kasvojen kipuun. Nykyinen toimenpidehoito perustuu kirurgiseen mikroverisuonten dekompressioon tai vaihtoehtoisesti perkutaanisiin toimenpiteisiin, jotka kohdistuvat semilunariseen ganglioon foramen ovalen kautta. Jälkimmäisen lähestymistavan osalta on raportoitu vain vapaakätisiä punktioita, joissa käytetään läpivalaisulaitteita. Tämän vuoksi tässä tutkimuksessa pyrittiin arvioimaan uutta läpivalaisuun perustuvaa ohjauslaitetta transforaminaalista punktiota varten.", "Kaksi kokenutta tutkijaa pisti foramen ovale -haarakkeen bilateraalisesti vapaalla kädellä ja ohjauslaitetta käyttäen ihmisruumiissa (n = 9). Punktioyritysten määrä kirjattiin ylös. Uusi yritys laskettiin joka kerta, kun neulaa jouduttiin vetämään taaksepäin uudelleenohjausta varten.", "Verrattuna foramen ovale -haara-aukon punktion tekemiseen vapaalla kädellä (4,44 +/- 2,79), uusi ohjauslaite vähensi merkittävästi tarvittavien kokeilujen määrää (1,37 +/- 0,69).

**Tulos**

Helpottaako uusi ohjauslaite foramen ovalen perkutaanista punktiota ihmisruumiissa?

**Esimerkki 9.5946**

Verisuonten vaste anestesia-aineille muuttuu hypertensiivisillä potilailla, koska verisuonten sileän lihaksen ja endoteelin toiminnallinen ja rakenteellinen kokonaisuus on häiriintynyt. Anestesia-aineiden vaikutuksia angiotensiini II:n (Ang II) aiheuttamiin muutoksiin verisuonten tonuksessa ei tunneta hyvin. Tutkimme sevofluraanin ja isofluraanin vaikutuksia Ang II:n aiheuttamaan verisuonten supistumiseen spontaanisti hypertensiivisillä rotilla (SHR).", "Sevofluraanin ja isofluraanin annosriippuvaisia vaikutuksia Ang II:n aiheuttamaan aorttarenkaiden supistumiseen ehjän endoteelin läsnä ollessa ja ilman sitä tutkittiin normotensiivisillä Wistar-Kyoto-rotilla (WKY) ja SHR:llä, ja niitä verrattiin keskenään isometristen voimanmuuntimien avulla.', 'Ang II (10(-9)-10(-6) M) aiheutti samanlaisen ohimenevän faasisen supistumisen endoteelin kanssa koskemattomien renkaiden endoteelissä molemmista rottakannoista annosriippuvaisella tavalla. Endoteelin poistaminen lisäsi Ang II:n aiheuttamaa faasista supistumista suuremmassa määrin SHR-ryhmässä kuin WKY-ryhmässä. Sevofluraani ja isofluraani (1-3 alveolaarinen minimikonsentraatio) estivät konsentraatiosta riippuvaisesti Ang II:n aiheuttamaa supistumista WKY:n endoteelin kanssa kosketuksissa olevissa renkaissa; tämä vaikutus voimistui huomattavasti endoteelin poistamisen jälkeen. SHR-ryhmässä havaittiin, että molemmat anestesia-aineet heikensivät voimakkaammin sekä endoteelittomien että endoteelin poistamien renkaiden Ang II:n aiheuttamaa supistumista. Isofluraanin estovaikutus molempien kantojen aorttarenkaiden Ang II:n aiheuttamaan supistumiseen näytti olevan voimakkaampi kuin sevofluraanin estovaikutus samansuuruisilla pitoisuuksilla.

**Tulos**

Ovatko sevofluraanin ja isofluraanin verisuonia rentouttavat vaikutukset tärkeämpiä hypertensiivisillä kuin normotensiivisillä rotilla?

**Esimerkki 9.5947**

Sc-morfiinin antamista on suositeltu kahden tunnin kuluttua iv-morfiinin titrauksen päättymisestä anestesian jälkeisessä hoitoyksikössä (PACU), mutta joissakin tapauksissa potilaat valittavat kipua jo tätä aikaisemmin. Arvioimme kipua iv-morfiinin titrauksen päättymisen jälkeen ja tutkimme niiden potilaiden ominaisuuksia, jotka tarvitsivat pelastavaa sc-morfiinia.", "Postoperatiivista kipua arvioitiin visuaalisella analogisella asteikolla (VAS; 0-100), ja kynnysarvo morfiinin antamiseksi PACU:ssa oli 30 pistettä. VAS mitattiin 15 minuutin välein kahden tunnin ajan iv-morfiinin titrauksen päättymisestä. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään: niihin, jotka tarvitsivat sc-morfiinia ennen kahta tuntia, ja niihin, jotka eivät tarvinneet. Tiedot ilmaistaan keskiarvona +/- SD tai odds ratio (OR; 95 %:n luottamusväli).", "Analysoitiin 42 potilasta. Keski-ikä oli 51 +/- 19 vuotta, alkuperäinen VAS 69 +/- 19 ja iv-morfiiniannos 11,7 +/- 6,6 mg. Sc-morfiinia kahden tunnin kuluessa tarvitsevien potilaiden määrä oli 84 (21 %). Näillä potilailla leikkauksen jälkeinen alkukipu oli vaikeampaa (73 +/- 20 vs. 68 +/- 19, P < 0,05), ja he kokivat useammin sedaatiota morfiinin titrauksen aikana (45 vs. 25 %, P < 0,001). Monimuuttuja-analyysin avulla sedaation esiintyminen titrauksen aikana [OR 2,3 (1,4-3,8), P < 0,001] ja alkukivun pistemäärä > tai = 60 [OR 1,9 (1,0-3,4), P < 0,05] olivat merkitsevästi yhteydessä pelastavan morfiinin tarpeeseen.

**Tulos**

Liittyvätkö korkea alkuperäinen VAS-pistemäärä ja sedaatio iv-morfiinin titrauksen jälkeen pelastusanalgesian tarpeeseen?

**Esimerkki 9.5948**

Sepelvaltimoiden virtausnopeuden (CFV) analysointi Doppler-ohjauslangan avulla rekanalisoidussa infarktiin liittyvässä sepelvaltimossa (IRA) on hyödyllistä ennustettaessa vasemman kammion alueellisen toiminnan palautumista, sairaalassa esiintyviä komplikaatioita ja eloonjäämistä. Oletimme, että akuutin sydäninfarktin (AMI) IRA:n reperfuusion jälkeinen CFV-kuvio ennustaa pitkäaikaisia haitallisia sydäntapahtumia.", "Kuusikymmentäkahdeksan peräkkäistä potilasta, joilla oli ensimmäinen AMI, mitattiin CFV Doppler-ohjauslangalla sen jälkeen, kun IRA oli onnistuttu avaamaan uudelleen sepelvaltimoiden pallolaajennuksella. Seurannan päättyessä 3,8+/-1,7 vuotta AMI:n jälkeen 44:llä 65:stä eloonjääneestä potilaasta (67,7 %) ei ollut pitkäaikaisia sydäntapahtumia. Univariaattianalyysi osoitti, että seuraavat tekijät ennustivat sydänkuoleman, toistuvan sydäninfarktin ja sydämen vajaatoiminnan yhdistävää päätetapahtumaa: hypertensio, ikä > tai =65 vuotta, aika rintakivun alkamisesta PTCA:han > tai =6 tuntia, kreatiinikinaasin huippuarvo >4000 IU/L, ejektiofraktio < tai =50 %, vasemman etummaisen laskevan valtimon proksimaalinen tukos, keskimääräinen lepohuippunopeus < tai =10 cm/s, keskimääräinen systolinen huippunopeus < tai =5 cm/s, nopea diastolinen hidastumisaika (< tai =600 ms) ja varhainen takautuva systolinen virtaus. Lopullisessa monimuuttujamallissa vain ikä > tai =65 vuotta (OR, 3,6; 95 % CI, 1,1-11,8; P=0,03), aika PTCA:han > tai =6 tuntia (OR, 2,9; 95 % CI, 1,0-8,3; P=0,04) ja nopea diastolinen hidastumisaika (OR, 5,4; 95 % CI, 1,5-19,3; P=0,01) olivat riippumattomia ennusteita.

**Tulos**

Ennustaako sepelvaltimoiden verenkierron arviointi akuutin sydäninfarktin onnistuneen pallolaajennuksen jälkeen pitkän aikavälin sydäntapahtumien riskiä?

**Esimerkki 9.5949**

Aiemmat tutkimukset biomekaanisesta tehokkuudesta (ulkoinen työ/energiapanos--Watt/O(2) kulutettu) sydämen vajaatoiminnassa (HF) käyttäen kardiopulmonaalista rasitustestausta (CPET) ja magneettiresonanssispektroskopiaa (MRS) ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia, sillä CPET:n mukaan tehokkuus on lisääntynyt ja MRS:n mukaan heikentynyt.", "Vertaile HF-tautia sairastavien henkilöiden ja normaalien kontrollihenkilöiden biomekaanista tehokkuutta tasaista tilaa (SS=35 W 6 minuutin ajan) ja ramppia sisältävän pyöräergometriharjoittelun aikana. Hypoteesina oli, että HF-henkilöiden biomekaaninen tehokkuus olisi heikentynyt, mikä korreloi HF-oireiden kanssa.", "Biomekaanisessa tehokkuudessa käytettiin todellista Vo(2) -arvoa harjoituksen ja palautumisen aikana. Laskettiin brutto- (Vo(2) yli nollan), netto- (Vo(2) yli lepovoiman Vo(2)) ja työtehokkuus (Vo(2) yli kuormittamattoman polkemisen Vo(2)).", "HF-henkilöillä oli 18 % korkeampi Vo(2) SS-harjoittelun aikana (P=0,029). Biomekaaninen tehokkuus väheni SS-harjoituksen aikana (brutto -15 %, P=0,019, netto -15 %, P=0,062, ja työ -35 %, P=0,002). Bruttotehokkuus SS-harjoituksen aikana korreloi voimakkaimmin HF-oireiden kanssa (r=0,55). Ramppiharjoittelun aikana brutto- (-26 %), netto- (-10 %) ja työ (-8 %) biomekaaninen tehokkuus pieneni (kaikki P<0,05). Vo(2)/Watti-suhteen kaltevuus ramppiharjoittelun aikana korreloi parhaiten HF-oireiden kanssa (r=0,46).

**Tulos**

Väheneekö biomekaaninen tehokkuus sydämen vajaatoiminnassa matalan tasaisen tilan ja maksimaalisen ramppiharjoittelun aikana?

**Esimerkki 9.5950**

Olemme aiemmin osoittaneet, että selektiivinen COX-2:n estäjä celecoxib saavuttaa verkkokalvon toistuvan oraalisen annostelun jälkeen ja estää diabeteksen aiheuttamaa verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) mRNA-ekspressiota ja verisuonten vuotoa rotan mallissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kvantifioida celecoxibin suhteellinen verkkokalvon biologinen hyötyosuus subconjunctival-reitiltä verrattuna systeemiseen reittiin.", "Celecoxibin jakautuminen plasmaan ja silmäkudokseen määritettiin urospuolisilla Sprague-Dawley-rotilla, kun lääkesuspensiota annettiin subconjunctival- ja intraperitoneaalisesti annoksena 3 mg/rotta. Eläimet uhrattiin 0,5, 1, 2, 3, 4, 8 ja 12 tunnin kuluttua annostelusta, veri kerättiin ja silmät poistettiin ja pakastettiin. Plasma, kovakalvo, verkkokalvo, lasiainen, linssi ja sarveiskalvo eristettiin ja celecoxibipitoisuudet määritettiin HPLC-menetelmällä. Lääkeaineen kudosaltistus mitattiin pitoisuus-aikaprofiilin käyrän alaisena pinta-alana (AUC(0-infinity)). Suhteellinen biologinen hyötyosuus arvioitiin AUC(0-infinity) -suhteena subkonjunktivaalisten ja intraperitoneaalisten ryhmien välillä.", "Subkonjunktivaalisesti annostellun (ipsilateraalisen) silmän osalta AUC(0-infinity) -suhteet subkonjunktivaalisten ja intraperitoneaalisten ryhmien välillä olivat 0 .8 +/- 0,1, 53 +/- 4, 54 +/- 8, 145 +/- 21, 61 +/- 16 ja 52 +/- 6 vastaavasti plasman, skleran, verkkokalvon, lasiaisen, linssin ja sarveiskalvon osalta. Kontralateraalisten silmäkudosten osalta AUC0-infiniittisuhteet olivat 1,2 +/- 03, 11 +/- 0,3, 1,1 +/- 0,4, 1,0 +/- 0,3 ja 1,2 +/- 0,3 sklerassa, verkkokalvolla, lasiaisessa, linssissä ja sarveiskalvolla vastaavasti subkonjunktivaalisen ja intraperitoneaalisen ryhmän välillä. Jos oletetaan, että lääkeaineen AUC-arvot kontralateraalisessa silmässä olivat yhtä suuret kuin systeemisen reitin osuus AUC-arvoista ipsilateraalisessa silmässä, arvioitiin, että paikallisen reitin prosentuaalinen osuus celecoxibin kulkeutumisesta ipsilateraaliseen silmäkudokseen oli 98 prosenttia tai enemmän kuin systeemisen verenkierron osuus.

**Tulos**

Onko celecoxibin verkkokalvon kautta tapahtuva annostelu moninkertainen verrattuna systeemiseen annosteluun?

**Esimerkki 9.5951**

Tässä tutkimuksessa arvioimme elektroenkefalogrammia (EEG) ja kuulon N100-potentiaalia (N100) ennen propofolin aiheuttamaa sedaatiota ja sen aikana. Tarkoituksena oli testata, voidaanko EEG:n ja N100:n avulla arvioida sedaation tasoa.", "Tutkittiin 29 sydänleikkauspotilasta. EEG-signaali ja N100-potentiaali rekisteröitiin hereillä ollessaan päivää ennen sydänleikkausta ja kaksi kertaa leikkauksen jälkeen, jolloin leikkauksen jälkeisen propofolista aiheutuneen sedaation kliininen taso katsottiin syväksi (Ramsay Score 6) ja kohtalaiseksi (Ramsay Score 4). Diskriminaatioanalyysin avulla valittiin ne spektriset EEG- ja/tai N100-muuttujat, jotka ennustivat parhaiten oikeaa sedaatiotasoa. Lopullinen luokittelu perustui kanonisiin diskriminanttifunktioihin ja Mahalanobiksen etäisyyteen.", "Spektraaliset EEG-muuttujat (hidas/nopea-suhde, delta- ja beeta2-tehot) ennustivat oikean sedaatiotason 81 prosentin (kanoniset diskriminanttifunktiot) ja 80 prosentin (Mahalanobiksen etäisyys) tarkkuudella. Vastaavasti N100 (amplitudi, latenssi ja ensimmäinen pääkomponentti) ennusti oikean sedaatiotason 91 %:n ja 92 %:n tarkkuudella ja EEG:n ja N100:n yhdistelmä 96 %:n ja 93 %:n tarkkuudella.

**Tulos**

Erottelevatko n100-audiopotentiaali ja elektroenkefalogrammi propofolin aiheuttaman sedaation tasoja?

**Esimerkki 9.5952**

Opioidien antamisen aikana hengitystaajuuden vähenemistä käytetään yleensä hengityslaman ennusteena. Ennen opioidien aiheuttamaa uniapneaa on havaittu asteittain epäsäännöllisiä hengityskuvioita. Hypoteesimme on, että opioidien antaminen lapsille lisää hengitystilavuuden vaihtelua (TV(var)) ja että tämä on parempi hengityslaman ennustaja kuin hengitystaajuuden väheneminen.", "Rekrytoimme 32 2-8-vuotiasta lasta, joille oli tarkoitus tehdä leikkaus. Spontaanin ventilaation aikana virtausnopeuksia ja hengitystaajuutta rekisteröitiin jatkuvasti, kun remifentaniilia annettiin infuusiona asteittain kasvavina annoksina, joista kukin kesti 10 minuuttia. Infuusiota jatkettiin, kunnes potilaalla ilmeni merkkejä hengityslamasta. Kunkin annoksen virtaustietoja käytettiin laskettaessa hengitystilavuuksia, joista laskettiin TV(var). Hengitystaajuutta ja TV(var):a viimeisen (D(last)), toiseksi viimeisen (D-2) ja kolmanneksi viimeisen (D-3) annoksen aikana verrattiin lähtötilanteen (neljänneksi viimeisen annoksen) aikana mitattuihin arvoihin. Valitsimme TV(var):n nousun kynnysarvon ja vertasimme sitä hengitystaajuuden vähenemiseen alle 10 hengityskertaa minuutissa hengityslaman ennustetekijöiksi.", "Lähtötilanteeseen verrattuna TV(var) nousi 336 % ja 668 % D(-2):n ja D(viimeisen) annoksen aikana, kun taas hengitystaajuus laski 14,3 %, 31,7 % ja 55,5 % D(-3):n, D(-2):n ja D(viimeisen) annoksen aikana.". TV(var):n kynnysarvon nousu 150 % lähtötasosta ennusti oikein hengityslaman 41 %:lla potilaista, kun taas hengitystaajuuden lasku ennusti oikein 22 %:lla potilaista.

**Tulos**

Onko lisääntynyt hengitystilavuuden vaihtelu lapsilla parempi opioidien aiheuttaman hengityslaman merkkiaine kuin vähentynyt hengitystaajuus?

**Esimerkki 9.5953**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida sympaattisen ja parasympaattisen neuropatian esiintyvyyttä tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoilla.", "Tutkimukseen osallistui 43 potilasta, joilla oli tyypin 1 diabetes, ja 17 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes.". Sympaattisten hermojen toimintaa arvioitiin mittaamalla vasokonstriktioindeksi (VAC) laser-Doppler-perfuusiokuvauksella paikallisesti lämmitetystä sormesta, jota seurasi epäsuora jäähdytys. Parasympaattisten hermojen toimintaa arvioitiin R-R-välin vaihtelulla syvähengityksen aikana mitattuna ekspiraatio/hengitys-suhteella (E/I). Tulokset ilmaistiin ikäkorjattuina z-pisteinä SD:nä; VAC-indeksi >1,64 SD ja E/I-suhde <-1,64 SD katsottiin epänormaaliksi.", "VAC-indeksi oli epänormaali 40 %:lla tyypin 1 diabetesta sairastavista ja 41 %:lla tyypin 2 diabetesta sairastavista, kun taas E/I-suhde oli epänormaali 42 %:lla tyypin 1 diabetesta sairastavista ja 65 %:lla tyypin 2 diabetesta sairastavista.". VAC-indeksin ja E/I-suhteen välillä oli selvä yhteys tyypin 1 diabeetikoilla (rs=0,525; P=0,0002) mutta ei tyypin 2 diabeetikoilla (rs=0,10). Tyypin 2 diabeetikoilla toimintahäiriö oli vakavin parasympaattisen toiminnan osalta (P=0,0167).

**Tulos**

Onko sympaattinen ja parasympaattinen neuropatia yleistä sekä tyypin 1 että tyypin 2 diabeetikoilla?

**Esimerkki 9.5954**

Siirtogeeninen hiirimalli on paljastanut angiogeenisen kytkennän parametrit haiman saarekkeiden monivaiheisen kasvainten synnyn aikana ja osoittanut antiangiogeenisten hoitojen tehokkuuden. Perisyyttien on osoitettu olevan toiminnallisesti tärkeitä kasvaimen neovaskulaatiolle, kun on käytetty niiden verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän reseptoreihin (PDGFR) kohdistuvia kinaasi-inhibiittoreita. Lisäksi verisuonten endoteelin kasvutekijäreseptorin (VEGFR) estäjillä ja metronomisella kemoterapialla on ollut kohtalainen hyöty taudin varhaisvaiheessa mutta ei myöhäisvaiheessa.', 'Pyrittäessä parantamaan tehoa muuten vaikeasti hoidettavissa oleviin loppuvaiheen haiman saarekekasvaimiin käytettiin kahta reseptorityrosiinikinaasin estäjää, imatinibia ja SU11248:a, häiritsemään PDGFR:n välittämää kasvaimen endoteelisolujen pericyytti-tukea yhdessä suurimman sallitun annoksen (MTD) tai metronomisesti annettavan solunsalpaajahoidon ja/tai VEGFR:n eston kanssa.', 'Imatinibi, vaikka sen teho monoterapiana oli epäselvä, vähensi kasvainsuonten pericyyttipeittoa ja paransi tehoa yhdessä metronisen kemoterapian tai VEGFR:n eston kanssa. Kaikkia kolmea yhdistävä hoito oli vielä parempi. MTD-syklofosfamidia käyttäen aiheutti ohimenevää taantumista, mutta sen jälkeen nopeaa uusiutumista, toisin kuin metronomisella syklofosfamidilla ja imatinibilla, joka tuotti vakaan taudin. MTD-hoito sai aikaan kasvainsolujen mutta ei endoteelisolujen apoptoosin, kun taas muut hoidot lisäsivät endoteelisolujen apoptoosia tehon kanssa samansuuntaisesti. Kemoterapian vaihtoprotokolla, johon kuului peräkkäinen MTD- ja sitten metronomisesti annosteltu kemoterapia, johon liittyi PDGFR:n ja VEGFR:n monikohdistettu esto, antoi täydellisen vasteen ja ennennäkemättömän eloonjäämisedun tässä mallissa.

**Tulos**

Onko monikohdistettu, metroninen ja maksimaalisesti siedetty annos "kemokytkentä" antiangiogeeninen hoito, joka tuottaa objektiivisia vasteita ja eloonjäämishyötyjä hiiren syöpämallissa?

**Esimerkki 9.5955**

Sytomegaloviruksen (CMV) osuus etenevässä HIV-infektiossa on edelleen kiistanalainen.", "CMV-DNA:n esiintymistä pitkälle edennyttä HIV-infektiota sairastavien potilaiden plasmassa tutkittiin suhteessa kliinisen taudin kehittymiseen.", "Plasmanäytteet kerättiin kahden viikon välein kuuden kuukauden ajan. Sen jälkeen potilaita on seurattu kliinisesti vähintään 3 kuukauden välein. CMV-DNA uutettiin ja analysoitiin pesäkkeellisellä PCR:llä.", "CMV-DNA:ta havaittiin toistuvasti viiden potilaan plasmassa yli 45 päivän ajan (ryhmä 1). Näillä potilailla oli myös hyvin alhainen CD4+-solujen määrä 51+/-41 x 10(6) /l). Kolme ryhmään 1 kuuluvaa potilasta sai CMV-komplikaatioita, ja CMV oli kuolemansyy kahdessa tapauksessa. Kahdelle potilaalle, joilla oli CMV-vastainen IgM-vaste, ei kehittynyt CMV-komplikaatioita. Kaikki viisi potilasta kuolivat keskimäärin 17 kuukauden kuluttua siitä, kun CMV-DNA:ta voitiin jatkuvasti havaita PCR:llä. Kuudella muulla potilaalla CMV-DNA:ta ei havaittu tai havaittiin vain satunnaisesti (ryhmä 2). Näistä kuudesta potilaasta neljä on edelleen elossa yli 3,5 vuoden kuluttua, ja vain yhdelle potilaalle kehittyi CMV-verkkokalvotulehdus kolme vuotta myöhemmin.

**Tulos**

Merkitseekö CMV-DNA:n jatkuva havaitseminen plasmasta potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio, huonointa ennustetta?

**Esimerkki 9.5956**

Kliinisen elektrofysiologisen tutkimuksen aikana infarktin rajavyöhykkeellä voidaan usein saada aikaan useita kliinisiä takykardian morfologioita, ja kaikki morfologiat on otettava huomioon, jotta ablaatiohoito onnistuisi. Ehdotetaan sinusrytmin elektrogrammin muodon analyysia kahdeksanlukuisten reentranttipiirien lokalisoimiseksi tapauksissa, joissa on useita morfologioita.", "Sinusrytmin aktivaatiokarttoja rakennettiin bipolaarisista elektrogrammeista, jotka oli saatu 196-312 kohdasta epikardiaalisella rajavyöhykkeellä 10 infarktin jälkeisessä koiran sydämessä. Jokaisessa sydämessä oli vähintään kaksi erillistä kahdeksanlukuista reentrantti-kammiotakykardian morfologiaa, jotka olivat indusoitavissa ennenaikaisella sähköstimulaatiolla, kuten kestävien takykardioiden aktivaatiokartoista määritettiin. Sinusrytmikarttoja käytettiin ennustamaan isthmusin (central common pathway [CCP]) sijainti, joka on piirin suojattu alue, jota rajoittavat estokaaret (keskimääräinen tarkkuus 76,7 +/- 4 %). Vaikka reentranttipiirit erosivat toisistaan, kunkin CCP:n sisääntulopisteen sijainti oli yhteinen. Arvioitiin myös sen viivan sijainti, joka kattaisi CCP:n sen kapeimmalla leveydellä (keskimääräinen tarkkuus 91,3 +/- 5 %). Ablaation tällä linjalla odotetaan estävän uudelleentulon uusiutumisen. Eräässä testikokeessa ablaatio esti molempien jatkuvan reentranttitakykardian morfologioiden uusiutumisen.

**Tulos**

Ennustavatko sinusrytmin elektrogrammin muodon mittaukset usean reentrantti-kammiotakykardian morfologian alkuperää ja ominaisuuksia?

**Esimerkki 9.5957**

Antifibroottista ainetta pirfenidonia ja angiotensiini II:n tyypin I reseptorin antagonistia kandesartaanisileksetiiliä, joita annettiin yksinään ja yhdessä, testattiin rotilla, joilla oli krooninen anti-glomerulaarinen tyvikalvon glomerulonefriitti (anti-GBM GN).", "Urospuolisia Wistar-rotteja, joilla oli anti-GBM GN, hoidettiin 8 viikon ajan kandesartaanilla (4 mg/kg kehon painoa/vrk), pirfenidonilla (500 mg/ kg kehon painoa/vrk) tai näiden kahden lääkkeen yhdistelmällä. Yksi GN-ryhmä ei saanut hoitoa, ja kontrolleina käytettiin käsittelemättömiä ei-GN-rotteja. Verenpaine ja proteiinin erittyminen virtsaan mitattiin 3 ja 7 viikon kuluttua. Munuaisten histologiaa täydennettiin ultrastruktuuritutkimuksella ja kollageeni Ialfa mRNA:n kvantifioinnilla.", "Niiden glomerulien prosenttiosuus, joissa oli adsorptiopisaroita podosyyteissä, korreloi hyvin proteinurian määrän kanssa (r = 0.873, P<0,01) ja se pieneni merkittävästi rotilla, joita hoidettiin kandesartaanilla (8,3 vs. GN 24,6 %), pirfenidonilla (9,8 %) ja yhdistelmähoidolla (2,6 %, P<0,05 vs. pelkkä kandesartaani). Segmentaalisen skleroosin osalta havaittiin vastaava aleneminen (GN 11 %, kandesartaani 0,7 %, P<0,05 vs. GN, pirfenidoni 1,8 %, P = 0,09 vs. GN, kandesartaani/pirfenidoni 0,1 %, P>0,5 vs. pelkkä kandesartaani). Kortikaalinen kollageeni Ialfa mRNA-ekspressio väheni merkittävästi kaikissa hoitoryhmissä. Ultrastruktuuritutkimus osoitti, että tyvikalvomuutokset ja podosyyttien vauriot paranivat hoitoryhmissä. Kandesartaani aiheutti merkittävää verenpaineen alenemista, ja vaikutus tehostui merkittävästi yhdistelmähoidolla 3 viikon kuluttua. Pirfenidonilla hoidetuilla rotilla verenpainearvot olivat samanlaiset kuin kontrollirotilla.

**Tulos**

Parantavatko pirfenidoni ja kandesartaani morfologisia vaurioita rottien lievässä kroonisessa anti-GBM-nefriitissä?

**Esimerkki 9.5958**

Kymopapaiinin vastaisten scFv-geenien fage display -kirjaston rakentamiseksi.", "V(H)- ja V(L)-geenirepertuaarit monistettiin pernasolujen mRNA:sta RT-PCR:llä ja yhdistettiin (Gly(4)ser)3-linkkerillä scFv-geenien saamiseksi. Tämän jälkeen scFv-geenit kloonattiin faagemidiin pFAB5C faaginäyttelykirjaston rakentamiseksi. Affiniteettivalintaa ja ELISA:ta käytettiin spesifisten faagivasta-aineiden tunnistamiseksi kymopapaiinille.", "Neljän panoroinnin jälkeen saatiin korkean affiniteetin scFv.

**Tulos**

Onko [ Kymopapaiinin vastaisen scFv-fage display -kirjaston rakentaminen ja tunnistaminen ]?

**Esimerkki 9.5959**

Monissa tutkimuksissa on raportoitu, että hypoksia saattaa liittyä angiogeneesiin ja fibrogeneesiin, ja transformoivan kasvutekijä-beeta1:n (TGF-beeta1) taso on kohonnut fibroottisessa maksassa ja maksimissaan maksakirroosissa. Siksi tutkimme TGF-beta1:n, TGF-beta:n välittömän alaspäin suuntautuvan signaalijärjestelmän fosforyloituneen-Smad2/3:n (p-Smad2/3) ilmentymistä ja hypoksista tilaa maksan fibrogeneesin aikana.", "Rottien fibroosi indusoitiin hiilitetrakloridilla. Kollageenit havaittiin Azan-värjäyksellä. Immunohistokemiaa ja immunoblottausta käytettiin.", "TGF-beeta1:tä tuottivat pääasiassa hypoksiset hepatosyytit kirroosissa, vaikka TGF-beeta1:tä tuottavat myofibroblastit (MFB) ja makrofagit olivat vähentyneet. Lisäksi p-Smad2/3:n jakautuminen hepatosyyteissä oli yhdenmukainen hypoksisten hepatosyyttien kanssa riippumatta MFB:stä. Lisäksi toipumisen aikana useimmat MFB:t hävisivät, kun taas p-Smad2/3:n positiivisia reaktioita esiintyi edelleen hypoksisten alueiden hepatosyyteissä. Näin ollen TGF-beta1:n ilmentyminen hepatosyyteissä saattoi liittyä hypoksiaan.

**Tulos**

Tehostaako hypoksia transformationaalisen kasvutekijä-beetan ilmentymistä hepatosyytissä rotan maksan kirroottisen tilan aikana?

**Esimerkki 9.5960**

On epävarmaa, ovatko erittäin pienipainoiset (ELBW) lapset vaarassa saada aivojen hypoperfuusiota, koska heidän aivoverenkiertoaan (CBF) ja keskimääräistä valtimoverenpainetta (MAP) koskevat keskeiset kysymykset ovat ratkaisematta: (1) onko CBF painepassiivinen vai autoreguloitu, (2) MAP:n normaali taso ja (3) voivatko MAP:n nostamiseen käytettävät inotrooppiset lääkkeet vahingossa heikentää CBF:ää. Käsittelimme näitä kysymyksiä tehohoidossa olevilla ELBW-vauvoilla.", "CBF (mitattuna lähi-infrapunaspektroskopialla) ja MAP mitattiin 17:ltä 1,5-40,5 tunnin ikäiseltä vauvalta.", "Viisi vauvaa pysyi normotensiivisenä (MAP 37 +/- 2 mmHg, [keskiarvo +/- SEM]); kahdelletoista vauvasta tuli hypotensiivisiä (MAP 25 +/- 1 mmHg), ja heille annettiin dopamiinia (10-30 mukillista x kg(-1) minuutissa). Hypotensiivisten lasten CBF (14 +/- 1 ml x 100 g(-1) minuutissa) oli pienempi kuin normotensiivisten lasten CBF (19 +/- ml x 100 g(-1) minuutissa). Kun dopamiinin antaminen hypotensiivisille imeväisille aloitettiin, MAP nousi (29 +/- 1 mmHg) ja CBF myös nousi (18 +/- 1 ml x 100g(-1) minuutissa). CBF korreloi MAP:n kanssa hypotensiivisillä imeväisillä ennen dopamiinia (R = 0,62) ja sen aikana (R = 0,67), mutta ei normotensiivisillä imeväisillä. CBF:n ja MAP:n välisessä autoregulaatiokäyrässä tunnistettiin katkeamiskohta käsittelemättömien imeväisten MAP:n = 29 mmHg:n kohdalla; dopamiinilla hoidetuilla imeväisillä ei ollut katkeamiskohtaa.

**Tulos**

Onko hypotensiivisten, erittäin pienipainoisten lasten aivoverenkierto heikentynyt?

**Esimerkki 9.5961**

Suositeltujen lasten ennaltaehkäisevien palvelujen luettelo on kasvanut huomattavasti viime vuosikymmenen aikana, eikä näiden perusluonteisten ennaltaehkäisevien palvelujen tarjonnan vaihtelevuutta, jakautumista ja muita korrelaatioita tunneta.", "Tavoitteena on kuvata vanhempien raportoimien laadukkaiden lasten ennaltaehkäisevien peruspalvelujen, lukuun ottamatta rokotuksia, osuutta ja tunnistaa sosiodemografiset ja terveydenhuoltojärjestelmän ennustavat tekijät sekä terveyspalvelujen tarjoamisen korrelaatiot.", "Tavoitteena on kuvata vanhempien raportoimien laadukkaiden lasten ennaltaehkäisevien peruspalvelujen, lukuun ottamatta rokotuksia, osuutta sekä tunnistaa sosiodemografiset ja terveydenhuoltojärjestelmän ennustavat tekijät ja näiden palvelujen tarjoamisen korrelaatiot.', 'Tutkimuksessa käytettiin poikkileikkaustietoja 2041:stä 4-35 kuukauden ikäisestä lapsesta, jotka olivat mukana vuoden 2000 kansallisessa varhaislapsuuden terveystutkimuksessa.', 'BPS-mittarilla arvioidaan (1) kehityksen arviointia, (2) vammojen ehkäisyyn liittyvää neuvontaa, (3) vanhempien tupakoinnin seulontaa, (4) lapselle lukemiseen liittyvää ohjausta ja (5) 14:ää muuta aihetta koskevaa ohjausta (arvioituna yhdistettynä pistemääränä). BPS-asteikolla palvelujen saaminen luokitellaan erinomaiseksi, hyväksi, tyydyttäväksi tai huonoksi.", "Useimmat lapset saivat erinomaista (34,9 %) tai hyvää (31,5 %) hoitoa, mutta monet saivat tyydyttävää (24,9 %) tai huonoa (8,7 %) hoitoa. Sosiodemografiset ja terveydenhuoltoon liittyvät tekijät, kuten rotu/etnisyys, vakuutus ja vastaanottoalue, eivät olleet yhteydessä BPS-tasoihin. Korkeammat BPS-pisteet olivat yhteydessä vanhempien kertomuksiin, joiden mukaan lastenlääkärikäynnit olivat pidempiä, perheeseen ja yhteisöön liittyviä riskitekijöitä koskevaa neuvontaa annettiin enemmän, hoidon viivästyminen tai laiminlyönti oli vähäisempää ja tyytyväisyys oli suurempaa.

**Tulos**

Laadukkaan lasten perusterveydenhuollon ennaltaehkäisevän hoidon yleisyys ja korrelaatio?

**Esimerkki 9.5962**

Tavoitteena oli tutkia immuunijärjestelmän palautumista lapsuusiän ALL:n nykyisen kemoterapian jälkeen ja keskittyä erityisesti sellaisten immunologisten muuttujien löytämiseen, jotka ennustavat huonoa immuunivastetta rokotuksille.", "Poikkileikkaustutkimuksessa mitattiin 31:n lapsen perifeerisen veren lymfosyyttien alaryhmiä, T- ja B-solujen toimintaa in vitro ja seerumin immunoglobuliineja (Ig) NOPHO ALL-1992-protokollan mukaisen hoidon jälkeen. Kaikki potilaat tutkittiin kerran, yhden tai kuuden kuukauden kuluttua kemoterapian lopettamisesta, välittömästi ennen DT- ja Hib-rokotusta.", "Lymfosyytit, T-solut ja CD4+ T-solut olivat alhaisia kuuden kuukauden kuluttua hoidosta. Naivien T-solujen osajoukot olivat vähentyneet enemmän kuin muistisolujen osajoukot. Korkean riskin (HR) ALL-ryhmässä CD8+ T-solut olivat vähentyneet 6 kuukauden kohdalla. NK-soluja oli vähän 1 kuukauden kohdalla, mutta normaalisti 6 kuukauden kohdalla; CD3+CD56+ (NKT) -alaryhmä oli kuitenkin vähentynyt molempina ajankohtina. B-solujen kokonaismäärä oli alhainen 1 kuukauden kohdalla, mutta normaali 6 kuukauden kohdalla. CD5+ B-solujen (B-1-solut) suhteellinen lisääntyminen oli ilmeistä erityisesti HR-ryhmässä. Antigeeniriippumattomien T- ja B-solujen in vitro -toiminta heikkeni 1 kuukauden kohdalla, mutta lähes normalisoitui 6 kuukauden kohdalla. Seerumin IgM-taso laski 1 kuukauden kohdalla ja IgG3-taso nousi 1 ja 6 kuukauden kohdalla.

**Tulos**

Onko immuunirekonstituutio lapsuusiän akuutin lymfoblastileukemian jälkeen vakavimmin heikentynyt korkean riskin ryhmässä?

**Esimerkki 9.5963**

Noin kolmasosalla vakaista potilaista, joilla on merkittävä vatsan sisäinen vamma, ei ole merkittävää vatsakalvon sisäistä verta näkyvissä sisäänottohetkellä. Oletimme, että viivästetty, toistuva ultraäänitutkimus (Secondary Ultrasound--SUS) paljastaa lisää vatsaontelon sisäisiä vammoja ja hemoperitoneumia.", "Suoritimme prospektiivisen havainnointitutkimuksen traumapotilaista tason I traumakeskuksessamme huhtikuusta 2003 joulukuuhun 2003. Potilaille tehtiin ensimmäinen ultraäänitutkimus (US), jota seurasi SUS-tutkimus 24 tunnin kuluessa sisäänpääsystä. Potilaat, jotka eivät olleet oikeutettuja SUS-tutkimukseen varhaisen kotiutumisen, operatiivisen toimenpiteen tai kuoleman vuoksi, jätettiin pois. Kaikki US- ja SUS-tutkimukset suoritti ja arvioi kirurgian/päivystyslääketieteen talon henkilökunta tai kirurgian ylilääkärit.", "Viisisataa neljäkymmentäseitsemän potilasta sai sekä ensimmäisen US- että SUS-tutkimuksen. Alkuperäisen US-tutkimuksen herkkyys tässä potilasjoukossa oli 31,1 % ja nousi 72,1 %:iin SUS-tutkimuksessa (p < 0,001) vatsaontelon sisäisen vamman tai vatsaontelon sisäisen nesteen osalta. Alkuperäisen US-tutkimuksen spesifisyys oli 99,8 % ja SUS-tutkimuksen 99,8 %. Negatiivinen ennustearvo oli 92,0 % alkuperäisen US:n osalta ja nousi 96,6 %:iin SUS:n osalta (p = 0,002). Alkuperäisen ultraäänitutkimuksen tarkkuus oli 92,1 % ja nousi 96,7 %:iin SUS:ssa (p < 0,002). Yhdellekään potilaalle, jonka SUS oli negatiivinen 4 tunnin kuluttua, ei kehittynyt kliinisesti merkittävää hemoperitoneumia.

**Tulos**

Lisääkö sekundaarinen ultraäänitutkimus FAST-tutkimuksen herkkyyttä tylpissä traumoissa?

**Esimerkki 9.5964**

Hemorragisen sokin jälkeinen suoliliepeen lymfa (PHSML) on yhdistetty neutrofiilien (PMN) käynnistymiseen, endoteelisolujen (EC) aktivoitumiseen ja akuuttiin keuhkovaurioon (ALI) jyrsijämalleissa. Olemme aiemmin tunnistaneet, että PHSML:n lipidifraktio sisältää aiheuttajan (aiheuttajat). Jyrsijöiden suoliston bakteerien siirtymisestä saadun kokemuksen vuoksi pyrimme vahvistamaan tämän ilmiön käyttämällä suurta eläinmallia; oletimme, että sian suolistosta iskemian/reperfuusion (I/R) jälkeen kerätty lymfa aiheuttaisi PMN-alkuuntumista.", "Lantion lymfa kerättiin aikuisilta sioilta ennen ei-tappavaa verenvuotosokkia (keskimääräinen valtimopaine = 30 mm Hg x 45 minuuttia), sen aikana ja 2 tunnin ajan sen jälkeen. Koko imusolmuke ja imusolmukkeesta uutetut lipidifraktiot lisättiin eristettyihin ihmisen ja sian PMN:iin, ja superoksidituotanto mitattiin sytokromi C:n pelkistymisellä.", "Hemorraginen sokki vaikutti syvällisesti mesenteriaalisen imusolmukkeen virtaukseen lähtötilanteesta (ennen sokkia), joka oli 75,63 +/- 8,86 ml/h, 49,38 +/- 5,76 ml/h sokin aikana, ja se nousi 2 tunnin elvytyksen jälkeen 253,38 +/- 27,62 ml/h.", "Hemorraginen sokki vaikutti voimakkaasti mesenteriaalisen imusolmukkeen virtaukseen. Ihmisen PMN:t, jotka altistettiin sekä koko imusolmukkeelle (PHSML) että siitä uutetuille lipideille (PHSML Lipid), jotka kerättiin 2 tuntia sokin jälkeen, osoittivat yli kaksinkertaista lisäystä superoksidin vapautumisessa aktivoinnin yhteydessä verrattuna sokkia edeltäviin näytteisiin: (p = 0,007), PHSML Lipid - 4,93 +/- 0,34 vs. 2,49 +/- 0,11 nmolO2(-)/ 3,75 solua/ml/min (p < 0,001). Vastaavasti sian PMN:t osoittivat lähes kaksinkertaista aktivoitumista, kun ne altistettiin lymfa- ja lipidifraktiolle: PHSML- 4,51 +/- 0,42 vs. 1,06 +/- 0,28 nmolO2(-)/ 3,75 solua/ml/min (p = 0,008), PHSML Lipid-4,80 +/- 0,81 vs. 1,55 +/- 0,23 nmolO2(-)/ 3,75 solua/ml/min (p = 0,002).

**Tulos**

Onko systeemistä neutrofiilien käynnistymistä lipidivälitteisillä välittäjäaineilla shokin jälkeisessä suoliliepeessä olemassa eri lajeissa?

**Esimerkki 9.5965**

Tappavat vammat voidaan korjata kirurgisesti asanguineus-hypotermiassa (lepotilassa), ja tulokset ovat erinomaiset. Ei kuitenkaan tiedetä, mikä on optimaalinen nopeus hypotermisen aineenvaihduntapysähdyksen indusoimiseksi kontrolloimattoman tappavan verenvuodon (ULH) jälkeen.", "ULH indusoitiin 32 naaraspuoliselle sialle (80-120 lbs) luomalla suoliliekkavaltimon ja -laskimon vamma, jota seurasi 30 minuuttia myöhemmin laskevan rinta-aortan repeämä. Vasemman thorakotomian kautta aiheutettiin täydellinen kehon hypoterminen hyperkaleminen metabolinen pysähdys infusoimalla elinten säilytysnesteitä aorttaan. Koeryhmät olivat: normoterminen kontrolliryhmä (ei jäähdytystä, NC) tai hypotermia, joka indusoitiin nopeudella 0,5 C/min (hidas, SC), 1 C/min (keskitaso, MC) tai 2 C/min (nopea, FC). Verisuonivammat korjattiin 60 minuutin syvän (10 °C) hypotermisen pysäytyksen aikana. Hyperkalemia kumottiin hypokalemianesteen vaihdolla, ja verta infusoitiin elvytystä varten uudelleenlämmityksen (0,5 astetta C/minuutti) aikana. Eloonjääneitä seurattiin 6 viikon ajan.", "Kuuden viikon eloonjäämisprosentit olivat 0 % (NC), 37,5 % (SC), 62,5 % (MC) ja 87,5 % (FC) (p < 0,05 MC&FC verrattuna NC:hen). Kaikki eloonjääneet hypotermisen pysäytyksen läpikäyneet eläimet olivat neurologisesti ehjiä, eikä niillä ollut pitkäaikaisia elimellisiä toimintahäiriöitä.

**Tulos**

Määrittääkö hypotermisen pysäytyksen käynnistämisnopeus lopputuloksen tappavan verenvuodon sian mallissa?

**Esimerkki 9.5966**

Interleukiini-6:n (IL-6) seerumin kohoaminen korreloi monielinvaurio-oireyhtymän ja kuolleisuuden kanssa kriittisesti loukkaantuneilla traumapotilailla. Kontrolloidun verenvuodon jyrsijämalleista saadut tiedot viittaavat siihen, että rekombinantti-IL-6 (rIL-6) -infuusio suojaa kudosta, joka on vaarassa saada iskeemis-reperfuusiovaurion. Sokin aikana annettu eksogeeninen rIL-6 näyttää kumoavan tulehduksen, mikä vaikuttaa pikemminkin suojaavasti kuin haitallisesti. Tätä paradoksia tutkittaessa tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vähentääkö rIL-6 tulehdusta kliinisesti merkityksellisessä kontrolloimattoman hemorragisen sokin (UHS) suureläinmallissa ja tutkia suojan mekanismia.", "Siat satunnaistettiin neljään ryhmään (8 eläintä kussakin): (1) uhri, (2) sham (pernanpoisto, jota seurasi hemodiluutio ja jäähdytys 33 asteeseen C), (3) rIL-6-infuusio (sham plus UHS, jossa käytettiin asteen 5 maksavauriota, jossa käytettiin pakkausta ja elvytystä sekä sokkoutettua rIL-6-infuusiota [10 mcg/kg]) ja (4) lumelääke (UHS plus sokkoutettu lääkemateriaali). Neljän tunnin kuluttua verinäyte otettiin, arvioitu verenhukka määritettiin, eläimet uhrattiin ja keuhkot kerättiin RNA:n eristämistä varten. Kvantitatiivista käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota käytettiin granulosyyttikolonioita stimuloivan tekijän (G-CSF), IL-6:n ja tuumorinekroositekijä-alfan (TNFalfa) lähetti-ribonukleiinihappotasojen (mRNA) arviointiin. Seerumin IL-6- ja TNFalfa-pitoisuudet mitattiin entsyymi-immunomäärityksellä (ELISA).", "Verrattuna lumelääkkeeseen IL-6-infuusio ei lisännyt arvioitua verenhukkaa tai valkosolujen määrää eikä vähentänyt hematokriittiä tai verihiutaleiden määrää. Verrattuna näennäistilanteeseen keuhkojen G-CSF:n mRNA-tuotanto kasvoi kahdeksankertaiseksi UHS:n ja lumelääkkeen yhteydessä (\*p < 0,05). Sitä vastoin rIL-6-infuusio plus UHS tylsytti G-CSF:n mRNA-tasot, jotka eivät olleet merkittävästi korkeammat kuin sham-tasot (p = 0,1). RIL-6-infuusio ei vaikuttanut merkittävästi keuhkojen IL-6:n tai mRNA:n endogeeniseen tuotantoon. ELISA-menetelmällä määritettynä rIL-6-infuusio ei lisännyt seerumin lopullisia IL-6- tai TNFalfa-pitoisuuksia verrattuna näennäis- ja plasebo-olosuhteiden pitoisuuksiin.

**Tulos**

Vaimentaako interleukiini-6-infuusio proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa aiheuttamatta systemaattista toksisuutta sian kontrolloimattoman hemorragisen sokin mallissa?

**Esimerkki 9.5967**

CXCL8 (aiemmin tunnettu nimellä interleukiini-8), joka kuuluu kemotaktisten sytokiinien alfa-kemokiiniperheeseen, stimuloi suoliston neutrofiilien aktivoitumista ja kemotaksista. Koska suolen epiteelisolujen on äskettäin osoitettu tuottavan CXCL8:a, tämän tutkimuksen tavoitteena oli tunnistaa CXCL8:n toiminnalliset vaikutukset suolen epiteelisoluissa.", "CXCL8-reseptorien CXCR1 ja CXCR2 ilmentymistä arvioitiin RT-PCR- ja FACS-analyysillä ihmisen Caco-2- ja HT-29-soluissa. CXCL8:n vaikutuksia suoliston epiteelin proliferaatioon arvioitiin kolorimetrisillä MTT-määrityksillä ja vaikutuksia epiteelin palautumiseen in vitro -migraatiomallilla, jossa käytettiin Caco-2- ja HT-29-soluja.", "Sekä CXCR1:n mRNA:n että proteiinin ilmentyminen voitiin osoittaa RT-PCR- ja FACS-analyyseillä ihmisen Caco-2- ja HT-29-soluissa, mutta CXCR2:n ilmentymistä ei havaittu näissä solulinjoissa. Kolorimetriset MTT-määritykset osoittivat, että CXCL8 ei vaikuta solujen proliferaatioon HT-29- ja Caco-2-soluissa. Sitä vastoin CXCL8 lisäsi merkittävästi suoliston epiteelin migraatiota HT-29- ja Caco-2-solujen in vitro -migraatiomallissa. CXCL8:n aiheuttama suolen epiteelisolujen migraation tehostuminen oli osittain CXCR1-riippuvaista ja TGFbeta-riippumatonta.

**Tulos**

Muokkaako cXCL8 ihmisen suoliston epiteelisoluja CXCR1-riippuvaisen reitin kautta?

**Esimerkki 9.5968**

Tutkitaan yksipuolisesti nefrektomoidussa sian mallissa, ovatko gadolinium-kontrastiaineet (Gd-CM) vähemmän nefrotoksisia kuin jodikontrastiaineet (I-CM) munuaisten röntgenarteriografiassa, kun munuainen on tilapäisesti iskeeminen valtimopallo-okkluusiolla.', 'Noncrossover-menetelmällä 3 ml kutakin testiliuosta ruiskutettiin kahdeksalle sialle (keskipaino 19 kg) nopeudella 20 ml/min oikeaan munuaisvaltimoon 10 minuutin iskemian alussa. Ryhmässä 1 (40 sikaa) ruiskutettiin 0,5 M gadopentetaattia, 0,5 M gadodiamidia, 0,5 M ioheksolia (190 mg I/ml), 0,18 M ioheksolia (70 mg I/ml; röntgenvaimennus on sama kuin 0,5 M Gd-CM:llä 80 kV:n jännitteellä) ja suolaliuosta. Ryhmässä 2 (24 sikaa) testattiin 0,18 M ioheksolia iskemian kanssa ja suolaliuosta iskemian kanssa ja ilman iskemiaa. Gd- ja jodikontrastiaineet toimivat glomerulussuodatusnopeuden (GFR) merkkiaineina. Kun testattiin suolaliuosta, pieni annos ioheksolia (3 ml sikaa kohti; 300 mg I/mL) ruiskutettiin GFR-markkerina laskimoon ryhmässä 1 ja munuaisvaltimoon ryhmässä 2. CM:n plasman puoliintumisaikaa 1-3 tuntia ruiskutuksen jälkeen käytettiin vertailtaessa eri testiliuosten vaikutuksia GFR:ään. Pidempi puoliintumisaika tarkoittaa alhaisempaa GFR:ää.", "Ryhmä 1: GFR-markkerin plasman puoliintumisajan mediaani oli 3 340 minuuttia 0,5 M gadopentetaatin injektion jälkeen, 256 0,5 M gadodiamidin jälkeen, 179 0,5 M ioheksolin jälkeen, 143 0,18 M ioheksolin jälkeen ja 133 minuuttia suolaliuoksen jälkeen. Kaikki erot lukuun ottamatta 0,18 M ioheksolin ja suolaliuoksen välistä eroa olivat tilastollisesti merkitseviä (P < .01). Ryhmä 2: plasman puoliintumisajan mediaani oli 174 minuuttia 0,18 M ioheksolin ja iskemian jälkeen, 196 minuuttia suolaliuoksen ja iskemian jälkeen ja 195 minuuttia suolaliuoksen jälkeen ilman iskemiaa. Testiliuosten välillä ei ollut merkittäviä eroja ryhmässä 2 (P > .05).

**Tulos**

Ovatko gadolinium-kontrastiaineet nefrotoksisempia kuin matalaosmolaarinen jodiaine, kun käytetään annoksia, joilla on sama röntgensäteilyn vaimeneminen munuaisten arteriografiassa : kokeellinen tutkimus sioilla?

**Esimerkki 9.5969**

Anatomiset suhteet osoittavat, että levator aponeuroosin mediaalinen sarvi (MH) ja capsulopalpebral fascia (CPF) ovat mahdollisia ehdokkaita orbicularis oculi -lihaksen (OOM) antagonisteiksi. Tässä tutkimuksessa pyrittiin paljastamaan MH:n, CPF:n ja OOM:n väliset suhteet ja keskustelemaan niiden tehtävistä kyynelkanavan kuivatusjärjestelmässä.", "Tutkittiin 12 mediaalista kantalihasta 6 ruumiista. Kun silmäluomen iho oli kuorittu OOM:sta, tarkkailimme huolellisesti MH:ta, CPF:ää ja OOM:ää mediaalisessa canthuksessa.", "MH kiinnittyi mediaalisen kantalihaksen jänteen ylempään osaan. CPF, joka oli kiinnittynyt alempaan tarsalin reunaan, kulki juuri Hornerin lihaksen alapuolella mediaalisessa canthusissa ja levisi kyynelpussin lateraaliselta puolelta posterioriseen kyynelharjuun.

**Tulos**

Ovatko mediaalinen sarvi ja capsulopalpebral fascia medial canthusissa merkittäviä orbicularis oculi -lihaksen antagonisteja kyynelkanavan tyhjennyksen kannalta?

**Esimerkki 9.5970**

Viinirypäleen siemenistä valmistetun sulamattoman fraktion (GSIF) vaikutusta suolen entsyymiaktiivisuuteen tutkittiin.", "Beetaglukuronidaasi, beetaglukosidaasi, atsoreduktaasi, nitroreduktaasi ja nitraattireduktaasi mitattiin aikuisten Wistar-rottien suolen sisällöstä, joita ruokittiin kuitua sisältämättömällä ruokavaliolla, jota täydennettiin 5 %:lla selluloosaa tai 5 %:lla GSIF:ää ravintokuidun lähteenä 4 viikon ajan.", "GSIF:n saanti ei vaikuttanut painonnousuun eikä ruoan saamiseen. GSIF aiheutti kuitenkin merkittävää kasvua ulosteen paksusuolen sisällössä, paksusuolen seinämässä sekä tuoreen ja kuivan ulosteen painossa. Bakteerien entsyymiaktiivisuudet olivat pienemmät GSIF:llä ruokitussa ryhmässä kuin selluloosalla ruokitussa ryhmässä, joskin ero oli merkitsevä myös nitroreduktaasin ja beta-glukuronidaasin osalta.

**Tulos**

Muuttuvatko viinirypäleiden siementen sulamattomat komponentit rottien suolen entsyymiaktiivisuutta?

**Esimerkki 9.5971**

Transformoiva kasvutekijä beeta (TGFbeta) on monitoiminen sytokiini, jolla on ratkaiseva rooli solunulkoisen matriisin komponenttien kertymisessä keuhkofibroosissa, jossa keuhkojen fibroblasteilla katsotaan olevan merkittävä rooli. Vaikka TGFbeta:n vaikutuksia useiden proteiinien geeniekspressioon on tutkittu useissa keuhkofibroblastisolulinjoissa, aikuisten keuhkofibroblastien kokonaisvaltaista vastetta tälle sytokiinille ei vielä tunneta.', 'Käytimme Affymetrixin oligonukleotidimikrosiruja U95v2, jotka sisältävät noin 12 000 ihmisen geeniä, tutkiaksemme transkriptioprofiilia vasteena neljän tunnin TGFbeta-hoitoon kontrollikeuhkofibroblasteissa ja fibroblasteissa, jotka olivat peräisin idiopaattista ja sklerodermaan liittyvää keuhkofibroosia sairastavista potilaista. TGFbeta-säädeltyjen geenien tunnistamiseen käytettiin Affymetrixin muutosalgoritmin (Microarray Suite 5) ja varianssianalyysimallien yhdistelmää. Lisäkriteereinä olivat vähintään kahdenkertainen keskimääräinen ylös- tai alas-säätely.", "Fibroblastien altistaminen TGFbeta-geenille vaikutti voimakkaasti geeniekspressioon, mikä johti 129 transkriptin säätelyyn. Keskityimme geeneihin, joiden ei aiemmin ole havaittu olevan TGFbeta-säätelyn kohteena keuhkofibroblasteissa tai muissa solutyypeissä, mukaan luettuina ydinkeskustan ko-repressori 2, SMAD-spesifinen E3-ubikitiiniproteiiniligaasi 2 (SMURF2), luun morfogeneettinen proteiini 4 ja angiotensiini II:n tyypin 1 reseptori (AGTR1), ja vahvistimme mikrosirujen tulokset reaaliaikaisella PCR:llä. Western Blotting -menetelmällä vahvistettiin AGTR1:n induktio proteiinitasolla; AGTR1 oli eniten indusoitunut geeni sekä kontrolloiduissa että fibroottisissa keuhkofibroblasteissa signaalinsiirtomolekyylejä koodaavista geeneistä. AGTR1:n lisäys tapahtui MKK1/MKK2-signalointireitin kautta. Immunohistokemiallinen värjäys osoitti AGTR1:n ilmentymistä keuhkofibroblastien fibroblastisissa pesäkkeissä idiopaattisen keuhkofibroosin koepaloissa.

**Tulos**

Paljastuuko geeniekspressioprofilointi uusia TGFbeta-kohteita aikuisten keuhkojen fibroblasteissa?

**Esimerkki 9.5972**

Kuvasimme hiljattain potilaita, joilla oli soija-allergia, joka johtui pääasiassa ristireaktiivisuudesta koivun siitepölyallergeeneille. Suurimmalla osalla näistä potilaista raportoitiin olevan maapähkinäallergia.", "Pyrimme tutkimaan maapähkinäallergian esiintymistä koivun siitepölylle allergisilla potilailla ja karakterisoimme Bet v 1 -homologisen maapähkinäallergeenin Ara h 8.", "Rekombinantti Ara h 8 kloonattiin degeneroiduilla alukkeilla ja ekspressoitiin Escherichia coli:ssa. Yhdeksältä sveitsiläiseltä ja 11 hollantilaiselta potilaalta, joilla oli maapähkinä- ja koivun siitepölyallergia ja joilla oli positiivinen kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu ruokahaaste maapähkinälle, tutkittiin IgE-reaktiivisuutta koivun siitepölylle ja puhdistetuille maapähkinäallergeeneille sekä koivun ja maapähkinän välistä ristireaktiivisuutta. Ara h 8 -stabiliteetti ruoansulatusta ja paahtamista vastaan arvioitiin RAST-inhibitiolla. Ara h 8:n IgE-ristikytkentätehoa testattiin basofiilien histamiinin vapautumisen perusteella.", "Kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun ruokahaasteen aikana kaikilla potilailla esiintyi oireita suuontelossa, jotka 40 prosentilla potilaista etenivät vakavammiksi oireiksi. CAP-FEIA osoitti rekombinantti (r) Ara h 8-spesifistä IgE:tä 85 prosentilla. Bet v 1 esti IgE:n sitoutumisen Ara h 8:aan maapähkinäuutteen immunoblottauksessa ja RAST-inhibitiossa. EAST-inhibitiossa rekombinantti rAra h 8 esti IgE:n sitoutumisen maapähkinään 4:ssä 7:stä testatusta potilasseerumista. Ara h 8 hallitsi maapähkinän vastaista vastetta 12:lla 17:stä testatusta potilaasta. Lisäksi tuloksemme osoittavat, että Ara h 8:n stabiilisuus paahtoa vastaan on heikko eikä se ole stabiili mahalaukun ruoansulatukselle. Basofiilien histamiinin vapautuminen rAra h 8:n kanssa oli yli 20 % viidessä seerumissa seitsemästä testatusta seerumista.

**Tulos**

Onko ara h 8 , maapähkinän Bet v 1 -homologinen allergeeni, merkittävä allergeeni potilailla, joilla on yhdistetty koivun siitepöly- ja maapähkinäallergia?

**Esimerkki 9.5973**

Kemokiini CCL27 houkuttelee iholle suuntautuvia T-soluja. Keratinosyyttien CCL27-tuotanto on lisääntynyt atooppista dermatiittia tai psoriaasi vulgarista sairastavien potilaiden ihovaurioissa. On ehdotettu, että prostaglandiini E(2) (PGE(2)) säätelee ihotulehdusta.", "Tutkimme PGE(2):n in vitro -vaikutuksia CCL27-tuotantoon ihmisen keratinosyyteissä.", "Keratinosyyttejä inkuboitiin TNF-alfalla PGE(2):n läsnä ollessa tai ilman sitä. CCL27:n eritystä ja mRNA-tasoa analysoitiin ELISA:n ja RT-PCR:n avulla. Ydintekijä kappaB:stä (NF-kappaB) riippuvainen transkriptioaktiivisuus analysoitiin luciferaasimäärityksillä.", "TNF-alfa lisäsi CCL27:n eritystä ja mRNA-tasoa samanaikaisesti NF-kappaB:n aktiivisuuden kanssa keratinosyyteissä. NF-kappaB p50- tai p65-antisense-oligonukleotidit tukahduttivat TNF-alfa-indusoidun CCL27-tuotannon, mikä osoittaa, että CCL27-tuotanto edellyttää NF-kappaB:tä. PGE(2) , EP2- tai EP3-agonistit vähensivät TNF-alfa-indusoitua CCL27-eritystä ja mRNA-tasoja samanaikaisesti NF-kappaB-aktiivisuuden ja CCL2-, CCL5-, CXCL8- ja CXCL10-mRNA-tasojen kanssa. Jompikumpi EP3-spesifinen tai kaksois-EP1-EP2-antagonisti esti osittain PGE(2):n CCL27-tuotantoa ja NF-kappaB-aktiivisuutta estävät vaikutukset, ja molempien lisääminen kumosi eston kokonaan, kun taas EP1- tai EP4-antagonistit olivat tehottomia. Solunsisäinen Ca(2+)-kelaattori BAPTA/AM tai syklisestä adenosiinimonofosfaatista (cAMP) riippuvainen proteiinikinaasin estäjä H-89 estivät osittain PGE(2):n CCL27-tuotantoa ja NF-kappaB-aktiivisuutta estävät vaikutukset, ja molempien lisääminen kumosi eston kokonaan. PGE(2) tai EP3-agonisti lisäsivät solunsisäisiä Ca(2+)-pitoisuuksia. PGE(2) tai EP2-agonisti lisäsi solunsisäisiä cAMP-pitoisuuksia.

**Tulos**

Estääkö prostaglandiini E ( 2 ) CCL27-tuotantoa EP2- ja EP3-reseptorien kautta ihmisen keratinosyyteissä?

**Esimerkki 9.5974**

T-säätelysoluille (T reg ) on ominaista suppressiivisten sytokiinien ja transkriptiotekijä FOXP3:n ilmentyminen. Niillä on keskeinen rooli immuunivasteiden tasapainottamisessa ja perifeerisen toleranssin ylläpitämisessä antigeenejä ja allergeeneja vastaan. Perifeerisen toleranssin menetys allergeeneja vastaan aiheuttaa sairauksia, joita voidaan terapeuttisesti hallita glukokortikoidien avulla.", "Tässä tutkimuksessa tutkitaan, vaikuttavatko glukokortikoidit T reg-solujen toimintaan FOXP3:n ja sytokiinien ilmentymisen perusteella.", "Terveiden luovuttajien ja glukokortikoidilla hoidettujen astmapotilaiden CD4 + T-solut eristettiin ja FOXP3:n ilmentyminen määritettiin yhdessä IL-10:n ja TGF-beta1:n kanssa. Glukokortikoidien vaikutus T reg-soluihin mitattiin in vivo ennen GC-hoitoa ja sen jälkeen sekä in vitro -viljelmissä.", "FOXP3:n mRNA-ekspressio lisääntyi merkittävästi astmapotilailla, jotka saivat inhaloitavaa glukokortikoidihoitoa, systeemistä glukokortikoidihoitoa tai molempia. FOXP3 korreloi tiukasti IL10:n mRNA-ekspression kanssa. FOXP3:n mRNA-ekspression ei havaittu korreloivan kromosomissa Xp11.23 sijaitsevan (GT)n mikrosatelliittipromoottoripolymorfismin tai IgE:n kokonaistason kanssa. CD25+ muistin CD4+ T-solujen frekvenssi ja CD4+ T-solujen ohimenevä FOXP3-mRNA:n ilmentyminen lisääntyivät merkittävästi systeemisen glukokortikoidihoidon jälkeen, kun taas TGFB1:n ilmentyminen ei muuttunut. Lisäksi glukokortikoidit indusoivat IL10:n ja FOXP3:n ilmentymistä lyhytaikaisissa ja pitkäaikaisissa viljelmissä in vitro.

**Tulos**

Säätelevätkö glukokortikoidit FOXP3-ekspressiota ja säätelytason T-soluja astmassa?

**Esimerkki 9.5975**

Munuaisten dopamiinireseptorit, erityisesti D1:n kaltaiseen reseptoriperheeseen kuuluvat reseptorit, ovat tärkeitä munuaisten toiminnan ja verenpaineen säätelyssä. Koska on yhä enemmän näyttöä siitä, että G-proteiinikytkentäiset reseptorit (GPCR) liittyvät kaveoleihin ja lipidilauttoihin, testasimme hypoteesia, jonka mukaan D1-dopamiinireseptori (D1R) ja signaalimolekyylit ovat kaveoliinin säätelemiä kaveoleissa tai lipidilautoissa.", "Käytettiin kuutta kokeellista lähestymistapaa: (2) soluviljely [ihmisen alkiomunuaisen (HEK)-293 ja immortalisoidut rotan munuaisten proksimaaliset tubulussolut] ja biotinylointi; (3) solujen fraktiointi sakkaroosigradienttisentrifugoinnilla; (4) immunoprecipitaatio ja immunoblottaus; (5) immunofluoresenssi ja konfokaalimikroskopia; ja (6) adenylyylisyklaasimääritykset.', 'HEK-293-soluissa heterologisesti ekspressoidut hD1R:t muodostivat proteiinilajeja, joiden molekyylimassa vaihteli 50 ja 250 kD:n välillä, ja ne lokalisoituivat lipidilauttoihin ja ei-siirrettäviin plasmakalvoihin. hD1R:t kofraktioituivat kaveoliini-2:n, G-proteiinien alayksiköiden ja useiden signaalimolekyylien kanssa. Sekä eksogeenisesti ilmentyneet hD1R:t että endogeenisesti ilmentyneet rotan D1R:t kolokalisoituivat ja koimmunoprecipitoituivat kaveoliini-2:n kanssa. D1R-agonisti (fenoldopaami) lisäsi hD1R:iin assosioituneen kaveoliini-2beta:n määrää ja aktivoi adenyylisyklaasia suuremmassa määrin lipidisulkeumissa kuin ei-sulkeumissa plasmakalvoissa. Kaveoliini-2:n ilmentymisen vähentäminen antisense-oligonukleotideilla vaimensi fenoldopaamin stimuloivaa vaikutusta syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) kertymiseen.

**Tulos**

Liittyykö d1-dopamiinireseptorin signalointiin kaveoliini-2 HEK-293-soluissa?

**Esimerkki 9.5976**

Kahden estrogeenireseptorin, ERalfa- ja ERbeta-reseptorin, suhteellista roolia aikuisen ihmisen endoteelin angiogeenisten vasteiden välittämisessä ei tunneta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, säätelevätkö uudet ERalfa-selektiiviset agonistit, propyylipyratsolitrioli (PPT) ja tetrahydrokryseeni (R,R-THC), verisuonten endoteelin kasvutekijän reseptori-2:n (VEGFR-2) ilmentymistä ja edistävätkö ne VEGF:n stimuloimaa endoteelisolujen proliferaatiota aikuisten naispuolisten mikrovaskulaaristen endoteelisolujen primaariviljelmissä, jotka ilmentävät endogeenisiä ERalfa- ja ERbeta-reseptoreita yhdessä.', 'Ihmisen myometriumista eristettyjen mikrovaskulaaristen endoteelisolujen konfluenttisia primaariviljelmiä inkuboitiin 17-beeta-estradiolien (1 ja 10 nM), PPT:n (10 nM-3 mikroM) tai R,R-THC:n (10 nM-3 mikroM) kanssa 18 tunnin ajan, ja VEGFR-2:n ilmentyminen mitattiin biotiini-VEGF165:n sitoutumisella ja virtaussytometrialla. Endoteelisolujen proliferaatiota arvioitiin mikrovaskulaarisissa endoteelisoluissa sen jälkeen, kun niitä oli inkuboitu 17-beeta-estradioli (10 nM), PPT (100 nM) ja R,R-THC (100 nM) kanssa 6 päivän ajan käyttämällä tetratsolium-pohjaista biotestiä.', 'Sekä PPT että R,R-THC lisäsivät VEGFR-2:n ilmentymistä myometriumin mikrovaskulaarisissa endoteelisoluissa annosriippuvaisella tavalla saavuttaen maksimin 1 mikroM:ssä. Noin 40 % myometriumin mikrovaskulaarisista endoteelisoluisolaateista ilmentää vain ERbeta:ta eikä ERalfa:ta, eikä näissä PPT, R,R-THC eikä 17beta-estradioli lisännyt VEGF:n sitoutumista. PPT:n tai R,R-THC:n stimuloima VEGF:n sitoutumisen lisääntyminen erosi merkittävästi ERalfa+- ja ERalfa-mikrovaskulaaristen endoteelisolunäytteiden välillä (P < .001 ja P < .05). PPT, R,R-THC ja 17-beeta-estradioli lisäsivät merkittävästi VEGF:n stimuloimaa mikrovaskulaaristen endoteelisolujen proliferaatiota ERalfa+-näytteissä (P < .05), mutta ei ERalfa-näytteissä.

**Tulos**

Edistävätkö estrogeenireseptori-alfa-agonistit angiogeneesiä ihmisen myometriumin mikrovaskulaarisissa endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.5977**

Määritetään, estääkö sympaattisen keskushermoston salpaaminen deksmedetomidiinilla, joka on selektiivinen alfa(2)adrenergisen reseptorin agonisti, kallonsisäiseen verenpaineeseen (ICH) liittyvää sydämen toimintahäiriötä rotan mallissa.', 'Kun deksmedetomidiinia (1 mikrog.mikroL(-1), 10 mikroL tilavuus) tai stereoisomeeri levomedetomidiinia (1 mikrog.mikroL(-l), 10 mikroL tilavuus) oli annettu intrasisternaalisesti halotaaninukutetuille rotille, subduraalinen ilmapallokatetri puhallettiin 60 sekunnin ajaksi ICH:n tuottamiseksi. Kallonsisäinen paine, hemodynaamiset, vasemman kammion (LV) paineet ja elektrokardiografiset (EKG) muutokset rekisteröitiin. Plasman ja sydänlihaksen katekoliamiinit ja malondialdehydin (MDA) pitoisuudet mitattiin.', 'Levomedetomidiinin antamisen jälkeen subduraalisen pallon puhallus aiheutti keskimääräisen valtimopaineen nousun (149 +/- 33 % lähtötilanteesta), sykkeen (122 +/- 19 % lähtötilanteesta), LV-systolisen paineen (LVP) nousun, LV:n loppudiastolinen paine (LVEDP), LV:n kehittynyt paine (LVDP), LV:n dP/dtmax ja nopeuspaineprodukti (RPP) (132 +/- 19 %, 260 +/- 142 %, 119 +/- 15 %, 126 +/- 24 % ja 146 +/- 33 % lähtöarvosta). ICH hidasti LVP:n laskua (tau), sillä tau kasvoi 7,75 +/- 1,1 sekunnista 14,37 +/- 4,5 sekuntiin. Lisäksi plasman noradrenaliinipitoisuudet olivat koholla (169 +/- 50 % lähtötasosta), ja sydämen rytmihäiriöitä ja muita EKG-poikkeavuuksia ilmeni. Tämä vaste oli ohimenevä, ja sydämen toiminta heikkeni ajallisesti. Rintakehän sisäinen deksmedetomidiini esti plasman noradrenaliinin nousun, esti EKG-poikkeavuudet ja säilytti sydämen toiminnan. Lisäksi deksmedetomidiini vaimensi MDA-tasojen nousua.

**Tulos**

Vaimentaako keskeinen deksmedetomidiini sydämen toimintahäiriöitä kallonsisäisen verenpaineen jyrsijämallissa?

**Esimerkki 9.5978**

Hoitotavoitteiden asettaminen teho-osastolla edellyttää usein elvytyspäätöksiä. Tavoitteenamme oli tutkia, kuinka usein DNR-ohjeet (do-not-resuscitate) laaditaan, mitkä ovat niiden määräävät tekijät ja millaisia tuloksia mekaanisesti ventiloitujen potilaiden osalta on saatu aikaan.", "Monikeskuksisessa havainnointitutkimuksessa oli mukana peräkkäisiä aikuisia, joilla ei ollut DNR-ohjeita 24 tunnin kuluessa teho-osastolle pääsystä ja jotka olivat mekaanisesti ventiloituja vähintään 48 tuntia. Selvitimme, kuinka usein DNR-direktiivit laadittiin ja mitkä tekijät liittyivät näihin direktiiveihin.", "765 potilaan joukosta 231 (30,2 %) potilaalle laadittiin DNR-direktiivi; näistä 143 (62,1 %) laadittiin ensimmäisen viikon aikana. DNR-direktiivin antamiseen itsenäisesti liittyvät tekijät olivat: potilaan ikä [> tai = 75 vuotta (riskisuhde [HR] 2,3, 95 %:n luottamusväli 1,5-3,4], 65-74 vuotta (HR 1,8, 1,2-2,7), 50-64 vuotta (HR 1,4, 1,0-2,2) suhteessa < 50 vuoteen); pikemminkin lääketieteellinen kuin kirurginen diagnoosi (HR 1,8, 1,3-2,5); monielinjärjestelmän toimintahäiriöiden pistemäärä (HR 1,7 jokaista viiden pykälän lisäystä kohti, 1.4-2,0); lääkärin ennuste teho-osastolla selviytymisestä [< 10 % (HR 15,0, 6,7-33,6)], 10-40 % [(HR 5,0, 2,3-11,2), 41-60 % (HR 4,0, 1,8-9,0) suhteessa > 90 %:iin]; ja lääkärin käsitys potilaan mieltymyksestä rajoittaa elintoimintojen tukemista (ei mitään pitkälle kehitettyä elintoimintoja [(HR 5,8, 3,6-9,4) tai osittaista pitkälle kehitettyä elintoimintoja tukevaa hoitoa [HR 3,2,2, 2,2-4,6) verrattuna täydellisiin toimenpiteisiin].

**Tulos**

Otetaanko dNR-ohjeet käyttöön varhaisessa vaiheessa koneellisesti hengitettävillä tehohoitoyksikköpotilailla?

**Esimerkki 9.5979**

Vertailla mansetin paineita typpioksiduulialtistuksen aikana uudessa Microcuff-pediatrisessa trakeaaliputkessa (MPT), jossa on ultraohut, suuritilavuuksinen ja matalapaineinen polyuretaanimansetti, ja putkessa, jossa on tavallinen polyvinyylikloridimansetti (PVC).", "Paikallisen eettisen toimikunnan suostumuksella mukaan otettiin 30 lapsipotilasta, jotka tarvitsivat trakeaalista intubaatiota (putken sisähalkaisija (ID) 4,0 mm tai ID 7,0 mm). Potilaat jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään: A) MPT, mansetin peruspaine 20 cm H(2)O; B) PVC, mansetin peruspaine 20 cm H(2)O; ja C) MPT, mansetin peruspaine asetettu tiivistyspaineeseen. Anestesiatekniikka ja ventilaattorin asetukset standardoitiin. Aika, joka kului mansettipaineen nousuun 25 cm H(2)O:iin, kirjattiin ylös ja paine laskettiin lähtötasolle. Ensimmäisen tunnin aikana tarvittavien kaasunpoistojen määrä kirjattiin ylös. Tiedot ovat mediaaneja (vaihteluväli). Ryhmiä verrattiin Kruskal-Wallisin testillä (P < 0,05).", "Ryhmien välillä ei ollut eroja potilaiden ominaisuuksissa. PVC- ja MPT-mansetit, jotka oli puhallettu 20 cm H(2)O:n peruspaineeseen, olivat samankaltaisia ensimmäiseen kaasun poistoon kuluneen ajan [A: yhdeksän minuuttia (4-24), B: kahdeksan minuuttia (4-46)] ja tarvittavien poistojen määrän [A: neljä (2-6), B: kolme (1-5)] suhteen. MPT:ssä, jossa peruspaine oli asetettu sulkupaineeksi [10 cm H(2)O (8-14)], aika ensimmäiseen kaasunpoistoon ja poistojen määrä olivat merkitsevästi lyhyemmät (P < 0,05).

**Tulos**

Mahdollistaako Microcuff-putki pidemmän aikaväliä, ennen kuin vaaralliset mansettipaineet saavutetaan lapsilla?

**Esimerkki 9.5980**

Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan anestesiatekniikka vaikuttaa alueellisen verenkierron (RBF) muutoksiin intraoperatiivisen sydäntamponaation aikana.", "24 koiraa jaettiin kolmeen yhtä suureen ryhmään: Ryhmässä I anestesia ylläpidettiin ketamiinilla (25 mg.kg(-1).hr(-1)); ryhmässä II fentanyylillä ja midatsolaamilla (F-M; 10 mug.kg(-1).hr(-1) ja 0,5 mg.kg(-1).hr(-1)); ryhmässä III isofluraanilla, jonka alveolaarinen minimikonsentraatio (MAC; 1,4 %) oli yksi. Radioaktiivisia mikropalloja käytettiin RBF:n mittaamiseen sydänlihaksesta, aivoista, selkäytimestä, vatsan sisäelimistä, luurankolihaksesta ja ihosta. Sydämen minuuttitilavuus (CO) mitattiin termodiluutiolla ja valtimopaine mitattiin rinta-aorttaan sijoitetulla katetrilla. Katetrit vietiin sydänpussin onteloon isotonisen suolaliuoksen infuusion ja sydänpussin sisäisen paineen (IPP) mittaamiseksi. Mittaukset suoritettiin kontrolliolosuhteissa ja tamponaation aikana, joka määriteltiin IPP:n nousulla, joka riitti alentamaan valtimoiden keskipaineen 40 prosentilla.", "Tamponaatio aiheutti CO:n ja RBF:n laskua, joka oli vertailukelpoista kaikissa kolmessa anestesia-aineessa, paitsi että aivojen subkortikaalisten alueiden ja selkäytimen RBF pysyi ennallaan isofluraanissa, mutta laski ketamiinissa tai F-M:ssä.

**Tulos**

Säilyttääkö isofluraani keskushermoston verenkierron intraoperatiivisen sydäntamponaation aikana koirilla?

**Esimerkki 9.5981**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia verenpaineen (BP), homeostaasimallilla määritetyn insuliiniresistenssin (HOMA-IR) ja kehon rasvajakauman välisiä suhteita.", "Antropometriset rasvoittuneisuusindeksit, metaboliset muuttujat (seerumin paastoinsuliini ja insuliiniherkkyyden homeostaasimallin arviointi-indeksi [HOMA]), verenpaine ja useat sydän- ja verisuonitautien riskitekijät mitattiin poikkileikkaustutkimuksessa, johon osallistui 53477 ilmeisen tervettä korealaista henkilöä, jotka pyysivät terveystarkastusta. Verenpainetauti määriteltiin systoliseksi verenpaineeksi > tai = 140 mmHg tai diastoliseksi verenpaineeksi > tai = 90 mmHg, ja verenpaineen alentavaa lääkitystä käyttäviä henkilöitä ei otettu huomioon.", "Systolinen ja diastolinen verenpaine (SBP, DBP) olivat positiivisesti ja merkitsevästi yhteydessä ikään, painoindeksiin, vyötärönympärykseen ja vyötärön ja lantion suhteeseen. Lisäksi SBP ja DBP olivat positiivisesti yhteydessä seerumin paastoinsuliinitasoihin ja HOMA-indeksiin. Moninkertaisessa regressioanalyysissä ikä, vyötärönympärys, painoindeksi, HOMA-indeksi ja naissukupuoli olivat riippumattomasti yhteydessä joko kohonneeseen SBP:hen tai DBP:hen. Kun väestö jaetaan kvintiileihin insuliiniresistenssin mukaan (mitattuna HOMA-analyysillä), verenpainetaudin esiintyvyys toisessa, kolmannessa, neljännessä ja viidennessä kvintiilissä verrattuna ensimmäiseen kvintiiliin kuuluviin tutkittaviin on 1 %.004(95 % CI 0,875-1,152, p = 0,957), 1,200(95 % CI 1,052-1,369, p = 0,007), 1,312(95 % CI 1,151-1,494 p < 0,001 ) ja 1,603(95 % CI 1,408-1,825 p < 0,001). Lisäksi iällä, sukupuolella, painoindeksillä ja vyötärönympäryksellä todettiin olevan merkittävä yhteys verenpainetautiin.

**Tulos**

Ovatko insuliiniresistenssi , painoindeksi , vyötärönympärys riippumaton korkean verenpaineen riskitekijä?

**Esimerkki 9.5982**

Aliravitsemus on yleistä painehaavoista kärsivillä vanhuksilla, ja se liittyy lisääntyneeseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Tässä tutkimuksessa verrattiin ravitsemustilaa, jota arvioitiin Mini Nutrition Assessment (MNA) -menetelmällä, ja immuunijärjestelmän toimintaa hoitokodin vanhuksilla, joilla oli painehaava.", "Ravitsemustilaa arvioitiin hoitokodin asukkailla (>65-vuotiailla), joilla oli II-vaiheen tai sitä vaikeampi painehaava. Tutkittavat luokiteltiin MNA-pisteytyksen mukaan hyvin ravittuihin, aliravitsemuksen riskissä oleviin tai aliravittuihin. Verta otettiin kokoveren mitogeenin aiheuttaman lymfosyyttien proliferaation ja neutrofiilien hengityspurkauksen arvioimiseksi. Viivästyneen tyypin yliherkkyys kolmelle antigeenille mitattiin. MNA-asemaa verrattiin immuuniparametreihin Kruskall-Wallisin testillä.", "Tutkimusprotokollan suorittaneista 24 koehenkilöstä (23 miestä, 1 nainen) vain 4 (17 %) luokiteltiin hyvin ravituiksi, kun taas 7 (29 %) oli riskiryhmään kuuluvia ja 13 (54 %) aliravittuja MNA-pisteytyksen mukaan. Kokoveren lymfosyyttien proliferaatio oli merkitsevästi alhaisempi aliravittujen kuin riskiryhmään kuuluvien koehenkilöiden kohdalla sekä pokeweedillä (mediaani [25., 75. persentiili], 0,6 [0.3, 0,9] vs. 1,8 [1,2, 2,1] hajoamista minuutissa [dpm]/solu, p < 0,05); ja konkanavaliini A:n (1,7 [0,9, 2,0] vs. 2,8 [2,6, 3,9] dpm/solu, p < 0,05) mitogeeneja. Neutrofiilien hengityspurkaus normalisoituna nuoreen kontrolliin oli merkitsevästi pienempi aliravitsemuksen saaneilla kuin hyvin ravitsemuksen saaneilla (0,8 [0,5, 0,9] vs. 1,4 [1,0, 1,7], p < .05). Kokonaisinduraatio kolmelle ihotestin antigeenille oli 13,4 +/- 4,6, 3,5 +/- 2,6 ja 3,8 +/- 1,8 (keskiarvo +/- SEM) vastaavasti hyvin ravittujen, riskiryhmään kuuluvien ja aliravittujen kohdalla (p = .059).

**Tulos**

Onko immuunijärjestelmän toiminta heikentynyt mini ravitsemusarvioinnin pistemäärällä, joka viittaa aliravitsemukseen hoitokodin vanhuksilla, joilla on painehaava?

**Esimerkki 9.5983**

On todettu, että lihavien potilaiden seerumissa on tyypillisesti kohonneita tulehdusmerkkiaineita, kuten tuumorinekroositekijä-alfa (TNF), liukoinen TNF-reseptori II (sTNF-RII), interleukiini 6 (IL-6) ja C-reaktiivinen proteiini (CRP). Tässä tutkimuksessa tarkastelimme näiden merkkiaineiden korrelaatiota BMI:n kanssa ei-lihavilla, lihavilla ja sairaalloisen lihavilla henkilöillä selvittääksemme tätä suhdetta lihavuuden laajalla kirjolla.", "Tähän tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 9 ei-lihavaa, mukaan lukien normaalipainoiset ja ylipainoiset (painoindeksi [BMI] <30 kg/m2) ja 41 lihavaa (BMI > tai =30 kg/m2) aikuista. Lihavista henkilöistä 11 oli I tai II luokan lihavia (BMI > tai =30 ja <40 kg/m2) ja 30 henkilöä oli sairaalloisen lihavia (III luokan lihavia, BMI > tai =40 kg/m2). Seerumin glukoosi-, insuliini-, TNF-, sTNF-RII-, IL-6- ja CRP-pitoisuudet mitattiin.", "Lihavilla henkilöillä (BMI > tai =30 kg/m2) oli merkitsevästi korkeammat seerumin TNF-, sTNF-RII-, IL-6- ja CRP-pitoisuudet kuin ei-lihavilla henkilöillä. Seerumin sTNF-RII-, IL-6- ja CRP-pitoisuudet, mutta eivät TNF-pitoisuudet, korreloivat positiivisesti BMI:n kanssa lihavilla henkilöillä. Kuitenkin sairaalloisen lihavilla henkilöillä vain IL-6:n ja CRP:n seerumipitoisuudet pysyivät korreloituneina BMI:n kanssa, mikä johtui pääasiassa siitä, että tämä yhteys oli miehillä.

**Tulos**

Korreloivatko seerumin interleukiini-6- ja C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet painoindeksin kanssa lihavuuden laajalla alueella?

**Esimerkki 9.5984**

Klorofylliinillä (CHL) on osoittautunut olevan voimakas antiinduktiivinen vaikutus moniin mutageeneihin ja epikarsinogeeneihin. Tässä tutkimuksessa tutkittiin CHL:n vaikutusta dimetyylihydratsiinin (DMH) aiheuttamien paksusuolen kasvainten ehkäisyyn hiirillä ja syklo-oksygenaasi 2:n (COX-2) selektiivistä estoa.', 'Paksusuolen kasvaimet indusoitiin hiirissä DMH:lla ja eri vaiheissa annettiin eri annoksia CHL:ää, minkä jälkeen tutkittiin paksusuolen kasvainten ehkäisemistä CHL:llä; HT29-solujen IC50-arvo ja kasvukäyrä mitattiin MTT-menetelmällä CHL:llä käsittelyn jälkeen; CHL:n vaikutus COX-1 mRNA:n ja COX-2 mRNA:n ilmentymiseen HT29-soluissa mitattiin RT-PCR-menetelmällä; CHL:n vaikutus COX-2-proteiinin ja NF-kappaB-proteiinin ilmentymiseen mitattiin western blot- ja immunohistokemiallisilla menetelmillä.', 'Paksusuolen syövän ilmaantuvuus, keskimääräinen kasvaimen määrä ja karsinooman prosenttiosuus CHL-ryhmässä olivat merkitsevästi pienempiä kuin DMH-ryhmässä (P< .05); CHL pystyi estämään HT29-solujen kasvua. Vaikutukset olivat annosriippuvaisia; CHL pystyi selektiivisesti estämään COX-2mRNA:n ilmentymistä HT29-soluissa, COX-2-proteiinin ilmentymistä paksusuolen kasvaimissa ja HT29-soluissa sekä NF-kappaB-proteiinin ilmentymistä paksusuolen kasvaimissa.

**Tulos**

Estävätkö [ CHL paksusuolen kasvaimet hiirillä ja sen selektiivinen COX-2:n esto ]?

**Esimerkki 9.5985**

Tunnistaa ja tutkia monikansallisten tupakkayhtiöiden käyttämiä strategioita, joilla heikennetään ja häpäistään keskeisiä tupakanvastaisia aktivisteja ja järjestöjä Aasian alueella.", "Sarja tapaustutkimuksia, jotka perustuvat tupakkateollisuuden sisäisten asiakirjojen systemaattisen tarkastelun avulla kerättyyn aineistoon.", "Tupakkateollisuuden asiakirjat, jotka julkistettiin osana Minnesota Tobacco Trial -oikeudenkäyntiä ja Master Settlement Agreement -yleissopimuksen sovittelua.", "Tupakkateollisuus pyrki tunnistamaan, valvomaan ja eristämään keskeisiä henkilöitä ja järjestöjä.". Keskustellaan tavasta, jolla teollisuus pyrki täyttämään tämän tehtävän Aasian alueella. Teollisuus otti kohteekseen yksittäisiä henkilöitä ja järjestöjä sekä alueen tärkeimmän tupakoinnin vastaisen koalition.

**Tulos**

Onko Aasia nyt maailmanlaajuisen tupakanvastaisen liikkeen ensisijainen kohde: tupakkateollisuuden yritykset heikentää Aasian tupakoinnin vastaista liikettä?

**Esimerkki 9.5986**

Ihmisen lihavuus liittyy leptiiniresistenssiin ja kolesterolisappikiven muodostumiseen. Aiemmin osoitimme, että leptiini-resistenteillä (Lep(db)) lihavilla hiirillä, joita ruokittiin vähäkolesterolisella ruokavaliolla, oli suurentuneet sappirakkulat, mutta kolesterolin kyllästymisindeksi oli alentunut, vaikka seerumin kolesterolipitoisuus oli koholla. Lihavat ihmiset syövät kuitenkin runsaasti kolesterolia sisältävää ruokavaliota. Siksi oletimme, että korkean kolesterolipitoisuuden ruokavaliolla leptiiniresistenteillä hiirillä olisi kolesterolilla kyllästettyä sappea ja että ne muodostaisivat sappikiteitä.", "Kahdeksan viikon ikäisille naaraspuolisille laihoille kontrollihiirille (n = 70) ja leptiiniresistenteille hiirille (n = 72) annettiin 1 %:n kolesterolipitoista ruokavaliota 4 viikon ajan. Tämän jälkeen kaikille eläimille tehtiin kolekystektomia. Sappi kerättiin, ryhmiteltiin pooliin kolesterolin kyllästysindeksin (CSI) määrittämiseksi ja tutkittiin kolesterolikiteiden varalta. Seerumin kolesteroli ja leptiini mitattiin myös.", "Lep(db)-hiirten sappirakon tilavuudet olivat suurentuneet verrattuna laihoihin hiiriin (35,8 mikrol vs. 19,1 mikrol, P < 0,001), mutta Lep(db)-hiirten CSI oli pienempi kuin laihojen eläinten (0,91 vs. 1,15, P < 0,03). Lihavat eläimet eivät muodostaneet kolesterolikiteitä, kun taas laihoilla eläimillä oli keskimäärin 2,2 kristallia suuritehoista kenttää (hpf) kohti (P < 0,001). Seerumin kolesteroli ja leptiini olivat myös koholla (P < 0,001) lihavilla eläimillä.

**Tulos**

Muodostavatko leptiiniresistentit lihavat hiiret sappikiteitä korkean kolesterolipitoisuuden ruokavaliolla?

**Esimerkki 9.5987**

Maksavaurio on tärkeä ennusteellinen indikaattori akuutissa haimatulehduksessa. Osoitimme aiemmin, että Kupfferin soluista peräisin olevat sytokiinit välittävät maksavauriota. Tässä työssä pyrimme luonnehtimaan Fas-ligandin (FasL) roolia maksavauriossa akuutin haimatulehduksen aikana.", "Akuutti haimatulehdus indusoitiin hiirille käyttämällä ceruleiinia; seerumin FasL, AST, ALT, maksan FasL, p38-MAPK ja kaspaasi-3 mitattiin. FasL-mRNA ja -proteiini sekä sen reseptori (Fas) määritettiin rotan Kupffer-soluista, joita käsiteltiin elastaasilla (1 U/ml) akuutin haimatulehduksen jäljittelemiseksi. Apoptoosi mitattiin virtaussytometrialla.", "Keruleiinin aiheuttama haimatulehdus lisäsi seerumin AST-, ALT- ja FasL-arvoja ja sääteli maksan FasL-arvoa (1315 +/- 111 vs. 310 +/- 164 pg/ml, P = 0.002 verrattuna näennäiseen) ja indusoi samalla p38-MAPK-fosforylaatiota (P < 0,01 verrattuna näennäiseen) ja kaspaasi-3:n pilkkoutumista (P < 0,04 verrattuna näennäiseen); kaikkia näitä vaimensi esikäsittely Kupfferin solujen estäjällä, gadoliniumilla (kaikki P < 0,003). In vitro elastaasi indusoi Kupffer-solujen FasL-proteiinin ajasta riippuvaisen lisääntymisen (FasL = 404 +/- 94 vs. 170 +/- 40, P = 0,02, verrattuna kontrolliin), FasL-mRNA:n 100-kertaisen lisääntymisen ja Fasin (FasL-reseptorin) ylössäätelyn. Gadolinium vaimensi merkittävästi elastaasin aiheuttamaa FasL:n ja FasL mRNA:n lisääntymistä (FasL = 230 +/- 20 vs. 404 +/- 94, P = 0,01, vs. elastaasi), mutta sillä oli vain vähäinen vaikutus Fasiin. Lisäksi elastaasilla stimuloitu Kupffer-solujen väliaine indusoi hepatosyyttien apoptoosia (29 +/- 1 vs. 16 % +/- 1 %; verrattuna kontrolliin, P < 0,001).

**Tulos**

Aiheuttaako akuutti haimatulehdus FasL-geenin ilmentymistä ja apoptoosia maksassa?

**Esimerkki 9.5988**

Erityisten täydentävien elintarvikkeiden vaikutusta terveyteen on tutkittu vain vähän. Tarkoituksenamme oli selvittää, vaikuttavatko lihan kulutus ja imetys kasvuun ja neurokognitiivisiin tuloksiin imeväisillä 24 kuukauden ikään asti.", "Pitkittäiskohorttitutkimuksessa 144 täysiaikaista imeväistä rekrytoitiin 4 kuukauden iässä. Heidän punaisen ja valkoisen lihan kulutuksensa kirjattiin peräkkäisiin 7 päivän punnittuihin ruokapäiväkirjoihin 4, 8, 12, 16, 20 ja 24 kuukauden iässä. Kasvutiedot kerättiin samoina ajankohtina kuin ruokavaliotiedot. Neurokognitiiviset tulokset (psykomotoriset kehitysindeksit ja psyykkiset kehitysindeksit), jotka oli johdettu Bayley Scales of Infant Development II -asteikosta, mitattiin 22 kuukauden iässä.", "Lihansyönti 4-12 kuukauden iässä oli positiivisesti ja merkitsevästi yhteydessä painonnousuun (P < 0,05); lisäanalyysi osoitti, että tämä yhteys saattoi välittyä proteiinien saannin kautta, mutta se oli riippumaton energian, sinkin tai raudan saannista. Lihan saannin ja imetyksen välillä ei ollut yhteisvaikutusta kasvuun. Lihan saanti 4-12 ja 4-16 kuukauden iässä oli positiivisesti ja merkitsevästi yhteydessä psykomotorisiin kehitysindekseihin (P < 0,02 ja 0,013), mutta imetyksen ja psykomotoristen kehitysindeksien välillä ei ollut yhteyttä eikä lihan saannin ja imetyksen välillä ollut yhteisvaikutusta. Sitä vastoin imetys oli positiivisesti ja merkitsevästi yhteydessä psyykkiseen kehitykseen liittyviin indekseihin (P < 0,01), mutta lihan saannin ja psyykkisen kehityksen indeksien välillä ei ollut yhteyttä eikä imetyksen ja lihan saannin välillä ollut vuorovaikutusta. Nämä tulokset säilyivät myös mahdollisten sekoittavien tekijöiden korjaamisen jälkeen.

**Tulos**

Onko lihansyönti positiivisesti yhteydessä psykomotorisiin tuloksiin 24 kuukauden ikäisillä lapsilla?

**Esimerkki 9.5989**

On ehdotettu, että intiaanien syntyperään liittyvät geenit selittävät sappikivitautien (GD) suuren esiintyvyyden meksikolaisamerikkalaisilla. HLA-B39 on alleeli, jota esiintyy useammin intiaaneilla, kun taas HLA-B15:tä esiintyy harvoin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan sappikiville altistavia geenejä esiintyy enemmän meksikolaisilla, joilla on äskettäinen amerikansukuinen syntyperä.", "Teimme prospektiivisen tapauskohtaisen kontrolloidun tutkimuksen. Tutkittavat jaettiin niihin, joilla oli sappirakon ultraäänitutkimuksessa näkyviä kiviä (tapaukset), ja niihin, joiden ultraäänitutkimus oli negatiivinen sappikivien suhteen (kontrollit). Kehon painoindeksi (BMI) laskettiin, ja seerumin lipidit ja lipoproteiinit sekä glukoosipitoisuudet mitattiin. I luokan HLA (HLA-B) tyypitys suoritettiin PCR-monistamalla genomista DNA:ta.", "1 101:stä tutkittavasta 146 luokiteltiin henkilöiksi, joilla oli GD (tapaukset), ja 955 henkilöiksi, joilla ei ollut GD:tä (kontrollit). Tapausten keski-ikä oli 53,5 +/- 12,5 vuotta ja kontrollien 44,78 +/- 12,0 vuotta, p= 0,001. Sukuhistoriassa todettiin GD:tä 48 prosentilla tapauksista ja 28,4 prosentilla kontrolleista, p= 0,001. HLA-B39 oli useammin lisääntynyt GD-tapauksissa (0,162) kuin kontrolleissa (0,063), p= 0,008. HLA-B39:n esiintymisen todennäköisyyssuhde oli 2,8 ja 95 % (CI 95 % = 1,3-6,3) GD:n osalta; HLA-B15 oli useammin lisääntynyt kontrolleissa kuin tapauksissa.

**Tulos**

Ovatko meksikolaisen väestön intiaanien geenit yhteydessä sappikivitautien kehittymiseen?

**Esimerkki 9.5990**

Rajallinen määrä kirjallisuutta viittaa siihen, että plasman leptiinipitoisuudet pienenevät miesten ja ei-raskaana olevien naisten tavanomaisen fyysisen aktiivisuuden myötä. Tutkimme äidin fyysisen aktiivisuuden ja plasman leptiinipitoisuuden välistä suhdetta raskauden alkuvaiheessa.", "Tutkimusjoukkoon kuului 879 normotensiivistä, ei-diabeetikkoa, raskaana olevaa naista, jotka ilmoittivat fyysisen aktiivisuuden tyypin, tiheyden ja keston raskauden alkuvaiheessa. Plasman leptiini, joka mitattiin <16 raskausviikolla otetuista verinäytteistä, määritettiin entsyymi-immunomäärityksellä. Viikoittainen kesto (h/viikko) ja vapaa-ajan liikuntaan käytetty energia [metabolinen ekvivalenttipistemäärä (MET)-h/viikko] luokiteltiin aktiivisten naisten keskuudessa tiileittäin. Fyysisen aktiivisuuden intensiteetti luokiteltiin seuraavasti: ei lainkaan, kohtalainen (<6 MET) ja voimakas (> tai =6 MET). Leptiinipitoisuuksien erot luokkien välillä arvioitiin lineaarisen regression avulla.", "Keskimääräinen leptiinipitoisuus oli 5,8 ng/ml pienempi aktiivisilla kuin inaktiivisilla naisilla (P=0,001). Keskimääräinen leptiinipitoisuus oli alhaisempi naisilla, joilla liikuntaan käytetty aika (>12,8 h/viikko) ja energiankulutus (>70,4 MET-h/viikko) oli korkeimmillaan (-8,1 ng/ml, P<0,001), verrattuna inaktiivisiin naisiin. Leptiini oli käänteisesti yhteydessä liikunnan intensiteettiin.

**Tulos**

Onko äidin vapaa-ajan liikunta-aktiivisuus yhteydessä plasman leptiinipitoisuuksiin raskauden alkuvaiheessa?

**Esimerkki 9.5991**

Selvitetään, onko alkion kantasolujen (ES-solujen) siirrolla rhodopsinia heikentävien hiirten subretinaaliseen tilaan kasvaimia aiheuttava vaikutus.", "Hiiren ES-soluista peräisin olevia hermosolujen esiasteiden soluja, jotka kantavat vihreän fluoresoivan proteiinin (GFP) geenin sekvenssiä, siirrettiin subretinaalisesti rhodopsin(-/-) hiirten silmiin, kun taas vertailueläimille tehtiin näennäisleikkaus. Silmät otettiin talteen 2, 4 ja 8 viikon kuluttua soluinjektion tai näennäisleikkauksen jälkeen histologista analyysia varten.", "Silmien karkeamorfologisessa, histologisessa ja immunohistokemiallisessa analyysissä 2 ja 4 viikon kuluttua siirrosta ei havaittu morfologisia muutoksia, kun taas 50 prosentissa silmistä, jotka arvioitiin 8 viikon kuluttua siirrosta, havaittiin neoplasian muodostumista. Koska neoplasiat ilmaisivat eri sukukerrosten erilaistumisominaisuuksia, niitä pidettiin teratooman kaltaisina. Kasvainten muodostuminen vaikutti lähes kaikkiin silmän kerroksiin, mukaan lukien verkkokalvo, lasiainen ja suonikalvo.

**Tulos**

Aiheuttavatko neuraalisesti valikoidut alkion kantasolut kasvainten muodostumista pitkäaikaisen eloonjäämisen jälkeen, kun ne on siirretty subretinaaliseen tilaan?

**Esimerkki 9.5992**

Viime aikoina on havaittu Arg389Gly- beeta1-adrenoseptorigeenin (beeta1AR) polymorfismi. Arg-variantti osoitti lisääntynyttä reagointikykyä agonisti-indusoituun stimulaatioon in vitro. Toiminnalliset tutkimukset eristetyillä ihmisen eteislihasliuskoilla ja in vivo -tutkimukset paljastivat ristiriitaisia tuloksia tämän polymorfismin toiminnallisesta merkityksestä. Pyrimme luonnehtimaan Arg389Gly-beta1-AR-polymorfismin toiminnallisia seurauksia in vivo 30 peräkkäisellä terveellä miesvapaaehtoisella.", "Beta1-AR:n genotyyppi määritettiin PCR- ja restriktioanalyysillä, joka vahvistettiin DNA-sekvensoinnilla. Vertailimme eri genotyyppien kantajien syketaajuutta, verenpainetta ja supistumisreaktiota modifioidulla dobutamiinin rasituskaikukardiografiaprotokollalla.", "Arg389-beta1AR:n suhteen homotsygootit koehenkilöt osoittivat merkittävästi suurempaa fraktionaalisen lyhenemisen kasvua kumulatiivisten dobutamiiniannosten yhteydessä verrattuna koehenkilöihin, jotka kantavat yhtä tai kahta kopiota Gly389-alleelia. Tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin dobutamiiniannoksella 10 mikrog/kg/min (46,5 +/- 1,3 vs. 41,8 +/- 1,0 %; P = 0,023), ja se oli suurimmillaan annoksella 40 mikrog/kg/min (61,9 +/- 1,4 vs. 52,8 +/- 1,6; P = 0,001). Tämän seurauksena systolisen verenpaineen vaste dobutamiinille oli merkittävästi kohonnut Arg389-alleelin suhteen homotsygoottisilla henkilöillä, kun taas vaikutus sykkeeseen ei eronnut näiden kahden ryhmän välillä. Normalisointi muuttuvien jälkikuormitusolosuhteiden osalta laskemalla paine-ulottuvuussuhde paljasti samanlaisia vaikutuksia, mikä osoittaa, että beeta1AR-välitteiset vaikutukset ovat pääasiassa seurausta lisääntyneestä sydänlihaksen inotropiasta.

**Tulos**

Määrittääkö Arg389Gly beeta1-adrenoseptorigeenin polymorfismi supistumisvasteen katekoliamiineille?

**Esimerkki 9.5993**

Ametop-geeli (4 % ametokaiini) on suhteellisen uusi paikallispuudute, joka tuottaa puudutuksen 30-45 minuutissa ja voi siksi soveltua käytettäväksi kiireisissä avohoitoympäristöissä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida 4-prosenttisen ametokaiinin tehoa ja turvallisuutta ihonalaisen tuhkarokko-sikotauti-punaruttorokotuksen aiheuttaman kivun vähentämisessä 1-vuotiailla imeväisillä.", "Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus suoritettiin lastentautien poliklinikoilla.", "Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 120 imeväistä; 60:tä seurattiin vasta-ainetitterien arvioimiseksi kuukauden kuluttua.", "Yhteensä 120 imeväistä osallistui tutkimukseen. Joko 1 g ametokaiinia tai lumelääkettä annettiin 30 minuutin ajan ennen rokotusta. Kipua arvioitiin Modified Behavioral Pain Scale -asteikolla; ametokaiiniryhmän (n = 61) kipupisteiden keskiarvo (keskihajonta) oli 1,5 (1,6), kun taas lumelääkeryhmän (n = 59) kipupisteiden keskiarvo oli 2,3 (2,2). Rokotuksen onnistumisaste (88 % ja 87 %) ei eronnut hoitoryhmien välillä.

**Tulos**

Vähentääkö paikallisesti käytettävä 4-prosenttinen ametokaiinigeeli ihonalaisen tuhkarokko-sikotauti-punaruttorokotuksen aiheuttamaa kipua?

**Esimerkki 9.5994**

On näyttöä siitä, että läpän rekonstruktion epäonnistuminen liittyy iskemian/reperfuusion (I/R) välittämiin endoteelivaurioihin. Käyttämällä rotan alemman epigastrisen valtimon läppää I/R-vauriomallina tutkittiin, voiko nitrosoglutationin (GSNO), joka on eksogeeninen typpioksidin (NO) luovuttaja, antaminen poistaa superoksidia ja edistää läpän eloonjäämistä.", "Kolmekymmentä minuuttia ennen läpän reperfuusiota 10 rotalle ruiskutettiin satunnaisesti normaalia suolaliuosta, N-asetyylikysteiiniä (75 ja 150 mg / kg) tai GSNO:ta (0,2 ja 0,6 mg / kg). Arvioitiin superoksidia, ydintekijä-kappa B:n (NF-kappa B) aktivaatiota, NO-syntaasin (NOS) isomuotoja ja 3-nitrotyrosiinin ilmentymistä pedikkelisuonissa sekä läppien eloonjäämisalueilla.", "I/R-vamma indusoi superoksidituotantoa, NF-kappa B:n aktivaatiota ja indusoituvan NOS:n (iNOS) ilmentymistä pedikkelisuonissa. GSNO esti merkittävästi superoksidin tuotantoa ja tukahdutti NF-kappa B:n aktivaatiota, iNOS-induktiota ja 3-nitrotyrosiinin ilmentymistä, mutta sääteli endoteelin NOS-ilmentymistä läppävaltimoissa. Sekä GSNO:n (0,6 mg/kg) että N-asetyylikysteiinin (150 mg/kg) optimaaliset annokset edistivät tehokkaasti läpän eloonjäämisaluetta (p < 0,001), vaikkakaan ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa.

**Tulos**

Edistääkö nitrosoglutationi läppien selviytymistä tukahduttamalla reperfuusiovamman aiheuttamaa superoksidia ja indusoituvan typpioksidisyntaasin induktiota?

**Esimerkki 9.5995**

Elvytys hemorragisesta sokista käynnistää tulehdusreaktion, jolle on ominaista sytokiinien ja adheesiomolekyylien ilmentymisen säätely, leukosyyttien lisääntynyt aktiivisuus ja polymorfonukleaaristen neutrofiilien kertyminen eri kudoksiin. Tässä tutkimuksessa tutkittiin, voivatko eksogeeninen typpioksidin (NO) luovuttaja, natriumnitroprussidi (NP), NO:n substraatti, L-arginiini, ja indusoituvan NO-syntaasin estäjä, L-N6-(1-iminoetyyli)lysiini (L-NIL), vähentää keuhkovaurioita kontrolloidun ja kontrolloimattoman hemorragisen sokin eläinmallissa.', 'Tässä tutkimuksessa 72 Sprague-Dawley-rottaa, jotka painoivat 250-300 g, altistettiin kontrolloimattoman hemorragisen sokin mallille 150 minuutin ajan. Tutkimuksessa oli mukana kuusi eläinryhmää (12 eläintä per ryhmä): sham-suola, sham-NP, shokki-suola, shokki-NP, shokki-L-arginiini ja shokki-L-N6-(1-iminoetyyli)lysiini. Verenvuotosokin jälkeen ryhmät elvytettiin käyttämällä normaalia suolaliuosta (ryhmät 1 ja 3), NP:tä (0,5 mg/kg) (ryhmät 2 ja 4), L-arginiinia (300 mg/kg) (ryhmä 5) tai L-NIL:ää (50 mg/kg) (ryhmä 6). Seuraavat indeksit arvioitiin: nesteen tarve elvytystä varten, keskimääräinen valtimopaine (MAP), valtimoveren po2, pco2 ja pH, keuhkojen märkä- ja kuivapainon suhde, keuhkojen histologia ja sytokiinit (interleukiini [IL]-1 alfa, IL-beta 1, tuumorinekroositekijä-beeta [TNF-beeta], IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF-alfa, IL-2, interferoni-gamma [IFN-gamma]) ja mRNA-ekspressio keuhkoissa ribonukleaasisuojausmäärityksellä (RPA).', 'Natriumnitroprussidi nosti merkittävästi MAP:tä ja vähensi nestetarvetta verenvuodon jälkeisen elvytyksen aikana. Myös keuhkojen toiminta parani merkittävästi, mikä ilmeni po2:n, pco2:n ja pH:n paranemisena sekä märkä- ja kuivapainosuhteen pienenemisenä. Lisäksi histologisissa tutkimuksissa havaittiin akuutin keuhkovaurion merkittävää vähenemistä. Lisäksi NP-hoito vähensi sytokiinien ilmentymistä. L-arginiinin ja L-NIL:n käyttö tarjosi samanlaisia suojaavia tuloksia vahingoittuneelle keuhkolle.

**Tulos**

Suojaavatko eksogeeninen typpioksidin luovuttaja ja siihen liittyvät yhdisteet keuhkojen tulehdusreaktiolta hemorragisen sokin ja elvytyksen jälkeen?

**Esimerkki 9.5996**

Tässä tutkimuksessa tarkastellaan preoperatiivisen toiminnallisen kuvantamisen mahdollista hyötyä magnetoenkefalografialla (MEG) sellaisten gliooma-potilaiden valinnassa, jotka todennäköisesti hyötyvät resektiivisestä kirurgisesta hoidosta postoperatiivisen sairastuvuuden osalta.", "Sata yhdeksäntoista potilasta, joilla oli sensorimotoristen, visuaalisten ja puheeseen liittyvien aivoalueiden läheisyydessä sijaitseva gliooma, tutkittiin preoperatiivisesti MAGNES II -biomagnetometrillä. Jokaisen potilaan leikkausta edeltävä arviointi keskittyi visuaaliseen, sensomotoriseen aivokuoreen ja/tai puheeseen liittyviin aivoalueisiin. Jatkohoidon määrittämiseksi käytettiin luokittelujärjestelmää, joka perustui MEG-aktivaatiolähteiden etäisyyteen lähimmästä kasvaimen rajasta. Hoitovaihtoehtoina olivat konservatiivinen hoito, stereotaktinen biopsia ja/tai sädehoito ja solunsalpaajahoito, huomattava sytoreduktio ja leesion täydellinen poisto.", "119 tutkitusta potilaasta 55:lle potilaalle (46,2 %) ei harkittu leikkausta, koska kasvain oli tunkeutunut toiminnalliselle aivokuorelle. Resektiiviseen leikkaukseen valittiin 64 potilasta (53,8 %). Leikkausryhmässä vain neljä potilasta (6,2 %) kärsi neurologisesta heikkenemisestä.

**Tulos**

Tukeeko magneettikuvaus kliinistä päätöksentekoa gliooma-potilailla?

**Esimerkki 9.5997**

Statiinit ja kolesterolin imeytymisen estäjät alentavat C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuutta. Apolipoproteiini (apo) E:n geneettinen polymorfismi on vahva endogeeninen sterolihomeostaasin määrittäjä. Siksi tutkimme CRP:n ja apoE-polymorfismin suhdetta.", "Tutkimme 739 ja 570 henkilöä, joilla oli vakaa angiografinen sepelvaltimotauti (CAD) tai joilla ei ollut sitä. ApoE2:n kantajilla apoB oli pienempi (P<0,001) kuin apoE3/3-homotsygooteilla; henkilöillä, joilla oli apoE3/4 ja apoE4/4, se oli suurempi (P<0,001). Sekä CAD:n läsnä ollessa että ilman sitä CRP oli korkeampi apoE2:n kantajilla (P=0,002) ja apoE3/3-homotsygooteilla (P=0,032) kuin henkilöillä, joilla oli apoE3/4 tai apoE4/4. Fibrinogeeni ja valkosolujen määrä eivät olleet yhteydessä apoE-genotyyppiin. CRP oli yhteydessä CAD:hen. Verrattuna alimpaan tertiiliin karkeat kertoimen suhdeluvut olivat 1,87 (95 %:n luottamusväli (CI), 1,43-2,45, P<0,001) ja 2,24 (95 %:n CI, 1,71-2,94, P<0,001) toisessa ja kolmannessa tertiilissä. ApoE2:n kantajilla apoE2:n omaavissa kontrolleissa määriteltyjen tertiilien käyttö pienensi vain CAD:n kertoimia. ApoE3/4-heterotsygooteilla tai apoE4/4-homotsygooteilla tälle ryhmälle spesifisten tiilien käyttö lisäsi kertoimia vain hieman.

**Tulos**

Onko apolipoproteiini E:n polymorfismi yhteydessä verenkierron C-reaktiiviseen proteiiniin ( Ludwigshafenin riski- ja sydän- ja verisuoniterveystutkimus )?

**Esimerkki 9.5998**

Leikkausjännityksen muutos on tunnustettu endoteelin toiminnan heikkenemisen altistavaksi tekijäksi. Sydänlihaksen siltaaminen on synnynnäinen tila, johon liittyy leikkausjännityksen muutos, mutta sen vaikutus vasoreaktiivisuuteen on edelleen määrittelemättä.", "Tämä oli tapaus-verrokkitutkimus, johon osallistui 29 potilasta, joilla oli sydänlihaksen siltaaminen, ja 58 potilasta, joilla ei ollut sydänlihaksen siltaamista. Endoteelista riippuvaiset ja endoteelista riippumattomat muutokset sepelvaltimoiden halkaisijoissa, verenkierrossa ja seinämän leikkausjännityksessä määritettiin asetyylikoliinin (ACH, 10(-6)-10(-4) mol/l) ja nitroglyseriinin (NTG, 200 mikrog) intrakoronaarisen infuusion jälkeen. Sepelvaltimoiden virtausnopeusreservi (CFVR) määritettiin adenosiinin (18-36 mikrog) intrakoronaarisen injektion jälkeen. ACH:n vaikutuksesta epikardiaalinen vasokonstriktio oli suurempi sydänlihaksen siltauskohdassa verrattuna proksimaaliseen ja distaaliseen segmenttiin (-29,6+/-21,7 vs. -9,6+/-22,5 ja -17,4+/-21,5 %, p<0,05) ja verrattuna kontrolliryhmään (-29,6+/-21,7 vs. -5,9+/-36,5 %, p<0,001). Vaste NTG:lle ja CFVR:lle oli sama tapaus- ja kontrolliryhmässä. Seinämän leikkausnopeus (WSR) oli suurempi MB-kohdassa lähtötilanteessa ja vasteena ACH:lle.

**Tulos**

Liittyykö sydänlihaksen siltaaminen sepelvaltimoiden vasoreaktiivisuuden muutokseen?

**Esimerkki 9.5999**

Laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIG) on raportoitu vähentävän tehokkaasti sepelvaltimovaurioiden esiintyvyyttä Kawasakin taudissa (KD), joka on akuutti kuumeinen vaskuliitti tuntemattomasta etiologiasta. IVIG:n vaikutusmekanismista immuunitrombosytopeenisessa purppurassa (ITP) on raportoitu, että IVIG lisää estävän Fc-reseptorin, FcgammaRIIB:n (CD32B), ilmentymistä pernan makrofageissa hiiren ITP-mallissa. Mitä tulee IVIG:n mekanismiin akuutin KD:n aikana, tutkimme, lisääkö IVIG FcgammaRIIB:n ilmentymistä perifeerisen veren CD14+-monosyyteissä/makrofageissa.", "FcgammaRIIB:n ilmentyminen perifeerisen veren CD14+-monosyyteissä/makrofageissa määritettiin virtaussytometrialla ennen IVIG-hoitoa ja sen jälkeen 13:lla akuuttia KD:tä sairastavalla potilaalla.', 'CD14+ CD32B+ -monosyyttien/makrofagien prosenttiosuus perifeerisen veren mononukleaarisoluista, CD14+ CD32B+ -monosyyttien/makrofagien absoluuttinen määrä ja CD14+ CD32B+ -monosyyttien/makrofagien prosenttiosuus CD14+ -monosyyttien/makrofagien joukossa akuuttia KD:tä sairastavilla potilailla ennen IVIG-hoitoa olivat merkittävästi lisääntyneet verrattuna IVIG-hoidon jälkeisiin potilaisiin ja kontrolleihin. CD14+ CD32B+ -monosyytit/makrofagit vähenivät normaalialueelle pian IVIG-hoidon jälkeen.

**Tulos**

Lisääkö suonensisäinen immunoglobuliini FcgammaRIIB:n ilmentymistä monosyyteissä/makrofageissa akuutin Kawasakin taudin aikana?

**Esimerkki 9.6000**

Sappitiestriktuurat ovat vakava syy sairastuvuuteen maksansiirron jälkeen. Olemme tutkineet muuttuneen sapen koostumuksen roolia sappitievaurion mekanismina ihmisen maksansiirron jälkeen.", "28:lta maksansiirron saaneelta potilaalta kerättiin sappinäytteet päivittäin siirron jälkeen sapen koostumuksen määrittämiseksi. Sappikuljettajien ekspressiota maksassa tutkittiin ennen ja jälkeen elinsiirron. Histopatologisia kriteerejä sekä sappiteiden alkalisen fosfataasin (ALP) ja gammaglutamyylitransferaasin (gamma-GT) sappitiepitoisuuksia käytettiin sappitievaurion kvantifioimiseksi.", "Varhaisessa vaiheessa elinsiirron jälkeen sappisuolan eritys lisääntyi nopeammin kuin fosfolipidien eritys, mikä johti korkeaan sappisuolen ja fosfolipidien väliseen sappisuolan ja fosfolipidien väliseen suhteeseen (BA/PL). Samanaikaisesti tämän kanssa sappisuolan kuljettajien NTCP:n ja BSEP:n mRNA-tasot kasvoivat merkittävästi transplantaation jälkeen, kun taas fosfolipiditranslokaattorin MDR3:n mRNA-tasot pysyivät ennallaan. Sappitievaurio korreloi merkittävästi sappisuolan erityksen kanssa, ja siihen liittyi korkea sappitie-BA/PL-suhde.

**Tulos**

Liittyykö sappisuolan erityksen nopea lisääntyminen sappiteiden vaurioon ihmisen maksansiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.6001**

Tässä tutkimuksessa testattiin oletusta, jonka mukaan p75-neurotrofiinireseptoria (p75(NTR)) edustavaa immunoreaktiivisuutta esiintyy diabeettisten rottien plasmassa yhdessä hermoston toimintahäiriön tai vaurion varhaisvaiheiden kanssa. Tutkimme myös, voisiko neuropatiaa edistävä hoito vähentää p75(NTR)-immunoreaktiivisuutta.", "Plasman proteiinit fraktioitiin SDS-PAGE:lla ja immunoblotit altistettiin p75(NTR)-vasta-aineelle käyttäen ulkoisena standardina viljellyistä PC12-soluista peräisin olevaa reseptoriproteiinia. Rotat tehtiin diabeetikoiksi streptotsotosiinilla eri ajanjaksoiksi ja ne verestettiin. Plasman glukoosi, HbA(1)c ja plasman proteiinit määritettiin. Tutkimme myös plasmanäytteitä diabeettisista hiiristä, joilta puuttui p75(NTR):ää koodaava geeni, sekä iskiashermon murskauksen vaikutusta terveisiin urospuolisiin Wistar-rottiin.", "Plasman p75(NTR)-immunoreaktiivisuus alkoi ylittää normaalitason 8 viikon kuluttua diabeteksen indusoinnista, ja se nousi merkitsevästi 10 (p<0,05) ja 12 viikon kohdalla (p<0,001). Hoito 8 ja 12 viikon välillä insuliinilla, fidarestatilla (aldoosireduktaasin estäjä), hermokasvutekijällä ja neurotropiini 3:lla normalisoivat kaikki plasman p75(NTR)-immunoreaktiivisuuden. P75(NTR) (-/-) -hiirten plasmassa ei ollut tällaista immunoreaktiivisuutta, vaikka sitä esiintyi villityypin hiirten plasmassa. Hermomurskauksen jälkeen p75(NTR)-immunoreaktiivisuutta esiintyi ei-diabeettisten hiirten plasmassa, mikä osoittaa, että tämä voi olla seurausta hermovammasta.

**Tulos**

Esiintyykö p75-neurotrofiinireseptori plasmassa diabeettisilla rotilla - neuropatian mahdollisen varhaisen testin karakterisointi?

**Esimerkki 9.6002**

Vertailimme yhtäältä tupakoinnin ja tyypin 2 diabeteksen myöhemmän esiintymisen välistä yhteyttä ja toisaalta tupakoinnin ja autoimmuunidiabeteksen välistä yhteyttä.", "Käytimme Nord-Trøndelagin terveystutkimuksen 11 vuoden kumulatiivista diabeteksen esiintyvyyttä koskevan prospektiivisen tutkimuksen tietoja.", "Aiempien raporttien mukaan runsas tupakointi (>/= 20 savuketta päivässä) lisäsi tyypin 2 diabeteksen suhteellista riskiä (RR) (n=738, RR=1,64, 95 % CI: 1,12-2,39). Sen sijaan tupakointi vähensi aikuisten piilevän autoimmuunidiabeteksen (LADA) ja perinteisen tyypin 1 diabeteksen riskiä (LADA n= 81, RR=0,25, 95 % CI: 0,11-0,60; tyypin 1 diabetes, n=18, RR=0,17, 95 % CI: 0,04-0,73).

**Tulos**

Liittyykö tupakointi lisääntyneeseen tyypin 2 diabeteksen riskiin, mutta vähentyneeseen autoimmuunidiabeteksen riskiin aikuisilla : 11 vuoden seuranta diabeteksen esiintyvyydestä Nord-Trøndelag-tutkimuksessa?

**Esimerkki 9.6003**

Restenoosia esiintyy 40-50 prosentilla potilaista, joille on tehty perkutaaninen transluminaalinen sepelvaltimoiden pallolaajennus (PTCA). Jotkut tiedot viittaavat siihen, että verihiutaleista peräisin olevalla kasvutekijällä (PDGF) on patogeneettinen rooli. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli mitata PDGF:n pitoisuuksia plasmassa sepelvaltimoverenkierrossa PTCA:n aikana ja suhteuttaa ne restenoosin kehittymiseen.", "Verinäytteet otettiin aortan juuresta ja sepelvaltimon sivuontelosta samanaikaisesti ennen ja jälkeen suoritetun PTCA:n 26 potilaalta. PDGF:n ja beeta-tromboglobuliinin (BTG) pitoisuudet plasmassa sekä verihiutaleiden määrä mitattiin. Restenoosi arvioitiin kvantitatiivisella sepelvaltimoiden angiografialla 6 kuukauden kuluttua. Sekä PDGF:n että BTG:n pitoisuudet kasvoivat merkittävästi aortan juuressa PTCA:n jälkeen potilailla, joille kehittyi restenoosi, verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut restenoosia. Potilailla, joille kehittyi restenoosi, oli myös huomattavasti suurempi verihiutaleiden määrä kuin potilailla, joille ei kehittynyt restenoosia.

**Tulos**

Ovatko verihiutaleiden määrä ja reaktiivisuus yhteydessä restenoosiin 6 kuukautta sepelvaltimoiden pallolaajennuksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6004**

Testata, esiintyykö naudan nivelruston osteoartriitissa kondroitiinisulfaatin alisulfatoitumista tukeaksemme hypoteesia, jonka mukaan sulfaatin puute liittyy nivelrikon kehittymiseen.", "Naudan polvilumpion rustonäytteet (n = 32) jaettiin kolmeen ryhmään niiden nivelrikon etenemisen perusteella modifioidulla Mankinin pisteytyksellä arvioituna. Näytteiden elektronihappopitoisuudet määritettiin. Proteoglykaanien pirstoutuminen proteolyyttisen prosessoinnin seurauksena arvioitiin agaroosigeelielektroforeesilla. Kondroitiinisulfaatin isoformien moolisuhteet uutetuissa proteoglykaaneissa määritettiin fluoroforiavusteisella hiilihydraattielektroforeesilla.", "Proteoglykaanien häviäminen ja kudosveden kertyminen oli ilmeistä ryhmissä II ja III, ja etenevä OA lisäsi aggrekaanipopulaation heterogeenisuutta ryhmissä II ja III. Tärkeää on, että ei-sulfatoituneen disakkaridin moolisuhde oli pienentynyt nivelrustossa, joka oli osteoartriittinen.

**Tulos**

Lisääntyykö alisulfatoitunut kondroitiinisulfaatti nivelrustoisten rustojen kohdalla?

**Esimerkki 9.6005**

Liukoinen tyypin I interleukiini-1-reseptori on interleukiini-1:n kilpaileva estäjä ja saattaa vähentää sen tulehdusta edistäviä vaikutuksia. Tämän kokeen tavoitteena oli osoittaa, että liukoisen tyypin I interleukiini-1-reseptorin IgG:n endobronkiaalinen geeninsiirto luovuttajan keuhkosiirrännäisiin vähentää siirron jälkeistä iskemia-reperfuusiovauriota.", "Kaikissa kokeissa käytettiin ortopista vasemmanpuoleista keuhkon isosiirtomallia. Luovuttajat jaettiin kolmeen ryhmään (n = 6 kutakin) endobronkiaalista transfektiota varten: ryhmä I sai 2 x 10(7) plakkimuotoista yksikköä liukoista tyypin I interleukiini-1-reseptorin IgG:tä koodaavaa adenovirusta; ryhmä II sai 2 x 10(7) plakkimuotoista yksikköä beetagalaktosidaasia koodaavaa, ei-toimivaa kontrolli-adenovirusta; ja ryhmä III sai 0,1 ml suolaliuosta. Vasemmat keuhkot kerättiin 24 tuntia transfektion jälkeen ja säilytettiin 18 tuntia ennen siirtoa. Siirteen toimintaa arvioitiin 24 tuntia reperfuusion jälkeen kolmella mittauksella: eristetyn siirteen hapetus, keuhkojen märkä-kuiva-painosuhde ja kudoksen myeloperoksidaasiaktiivisuus. Liukoisen tyypin I interleukiini-1-reseptorin IgG:n siirtogeeni-ekspressiota arvioitiin myös entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä ja immunohistokemiallisella määrityksellä.", "Eristetty siirteen valtimohapenotto parani merkitsevästi ryhmässä I verrattuna ryhmiin II ja III (281,8 +/- 134,8 vs. 115,7 +/- 121,5 ja 88,0 +/- 58,9 mm Hg, p = 0,0197 ja p = 0,0081). Myös myeloperoksidaasiaktiivisuus väheni merkittävästi ryhmässä I verrattuna ryhmiin II ja III (0,083 +/- 0,044 verrattuna 0,155 +/- 0,043 ja 0,212 +/- 0,079 optisen tiheyden yksikköä minuutissa milligrammaa proteiinia kohti, p = 0,0485 ja p = 0,0016). Liukoisen tyypin I interleukiini-1-reseptorin IgG:n ilmentymistä havaittiin vain ryhmän I keuhkoissa.

**Tulos**

Parantaako liukoisen tyypin I interleukiini-1-reseptorin endobronkiaalinen geeninsiirto keuhkosiirteen iskemia-reperfuusiovauriota?

**Esimerkki 9.6006**

Arvioida astman, allergisen nuhan ja atooppisen ihottuman esiintyvyyttä kouluikäisten lasten keskuudessa Primorsko-Goranskan läänin alueella Kroatiassa ja verrata tuloksia muista maista saatuihin tietoihin.", "Tutkimus toteutettiin lukuvuoden 2001-2002 aikana noudattaen täysin kansainvälisen lapsuusiän astma- ja allergiatutkimuksen (ISAAC) ensimmäisen vaiheen pöytäkirjaa. Kohdejoukko käsitti kaksi ikäryhmää (6-7 ja 13-14-vuotiaat) Primorsko-Goranskan läänin alueella Kroatiassa. Tiedot kerättiin käyttämällä standardoitua ISAACin kirjallista kyselylomaketta ja astmavideokyselylomaketta.", "Tutkimukseen osallistui 1 634 lasta 6-7-vuotiaiden ikäryhmässä (vastausprosentti 80,3 %) ja 2 194 lasta 13-14-vuotiaiden ikäryhmässä (vastausprosentti 89,8 %). Oireiden arvioidut 12 kuukauden esiintyvyysprosentit olivat: hengityksen vinkuminen 9,7 % ja 8,4 %, allergisen nuhan oireet 16,9 % ja 17,5 %, allergisen nuhan ja sidekalvotulehduksen oireet 5,6 % ja 6,7 % sekä atooppisen ihottuman oireet 5,4 % ja 3,4 % nuoremmassa ja vanhemmassa ikäryhmässä.

**Tulos**

Onko astman ja allergisten sairauksien esiintyvyys lisääntymässä kroatialaislapsilla: kyselytutkimus?

**Esimerkki 9.6007**

Diabeettinen makulaturvotus (DME) on yleisin syy diabeettista retinopatiaa sairastavien potilaiden vakavaan näön menetykseen. Näin on siitä huolimatta, että makulan argonlaser-valokoagulaatiosta (M-ALC) on osoitettu olevan hyötyä. Viime aikoina on esitetty, että pars plana vitrektomia (PPV) voi johtaa DME:n korjaantumiseen ja pysäyttää keskeisen näöntarkkuuden heikkenemisen.", "Tutkia PPV:n mahdollista hyötyä DME:n hoidossa.", "PPV tehtiin 21 peräkkäisen potilaan 30 silmälle (keski-ikä 71 vuotta, vaihteluväli 61-88 vuotta), joilla oli tyypin II diabetes mellitus ja DME. DME:n lisäksi 23 silmällä oli ei-proliferatiivinen diabeettinen retinopatia (NPDR) ja 7 silmällä proliferatiivinen diabeettinen retinopatia (PDR). Kaikissa tapauksissa jouduttiin tekemään lasiaisen takaosan irrotus. Jos epiretinaalikalvoja oli (23 silmää), ne poistettiin. 13 silmästä (alun perin 11 silmästä) poistettiin myös sisäinen rajaava kalvo (ILM). Ennen PPV:tä 8 silmää oli saanut M-ALC:tä. Kolme silmää sai M-ALC:tä PPV:n jälkeen. Yhdelle silmälle kehittyi verkkokalvon irtauma 6 viikkoa PPV:n jälkeen, ja se jätettiin analyysin ulkopuolelle. Ensimmäisen epäonnistuneen hoidon jälkeen kahdelle silmälle tehtiin toistuva PPV, johon liittyi ILM:n kuorinta. Toisen potilaan molemmille silmille tehtiin kaksi uutta PPV:tä toistuvan lasiaisverenvuodon vuoksi. Seurannan mediaani oli 16 kuukautta (vaihteluväli 1-62 kuukautta).", "PPV:n jälkeen makula litistyi tai kiinnittyi 20/27 (74 %) silmässä. 15/18 (83 %) silmässä vuoto väheni tai hävisi fluoresceiini-angiografian aikana. Keskeinen näöntarkkuus parani kahdesta kuuteen viivaa 15/27:llä (56 %) koko ryhmässä 6 kuukautta PPV:n jälkeen. Sen alaryhmän (18 silmää) osalta, jonka näöntarkkuuden kehitys ennen PPV:tä voitiin dokumentoida, keskimääräinen ja mediaaninäöntarkkuus olivat laskeneet selvästi 0,26 +/- 0,19:stä 0,2:een (vaihteluväli 0,03-0,6) 0,12 +/- 0,09:een 0,1:een (vaihteluväli 0,02-0,4) PPV:tä edeltäneiden 12 kuukauden aikana ja nousseet 0,28 +/- 0,23:een 0,23:een 0,2:een (vaihteluväli 0,03-0,8) PPV:n jälkeisten 12 kuukauden aikana.

**Tulos**

Pars plana vitrektomian hoidon jälkeinen näöntarkkuuden paraneminen silmissä, joilla on diabeettinen makulaturvotus?

**Esimerkki 9.6008**

Useissa aikaisemmissa epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu juomaveden laadun ja sydän- ja verisuonitautikuolemien välinen yhteys, kun taas toisissa tutkimuksissa tällaista yhteyttä ei ole havaittu. Interventiotutkimuksessa arvioitiin lisätyn magnesiumia sisältävän veden ja luonnollisen kivennäisveden vaikutusta verenpaineeseen.", "70:stä rajahypertensiota sairastavasta henkilöstä koostuva ryhmä rekrytoitiin, ja he nauttivat satunnaisesti ja kaksoissokkona neljän viikon ajan 1) vettä, jossa oli vain vähän kivennäisaineita, 2) magnesiumia sisältävää väkevöityä vettä tai 3) luonnollista kivennäisvettä.", "Henkilöiden, joilla oli alun perin alhainen magnesiumin tai kalsiumin erittyminen virtsaan, virtsan erittämä magnesiumin määrä lisääntyi ryhmissä, jotka nauttivat kahta magnesiumia sisältävää vettä, neljän viikon jälkeen. Kivennäisvettä nauttivassa ryhmässä todettiin merkittävä verenpaineen lasku 2 ja 4 viikon kuluttua.

**Tulos**

Alentaako kivennäisveden nauttiminen verenpainetta henkilöillä, joiden virtsan magnesium- ja kalsiumpitoisuus on alhainen?

**Esimerkki 9.6009**

Itsekkäitä geneettisiä elementtejä, jotka vääristävät sukupuolisuhdetta, esiintyy laajalti. Huolimatta siitä, että sukupuolisuhdetta vääristäviä tekijöitä on havaittu paljon, niiden esiintyvyys tunnetaan huonosti. Kaksi tekijää voi estää sukupuolisuhdetta vääristävän lajin tunkeutumisen: sukupuolisuhdetta vääristävän lajin kyvyttömyys toimia (mekanismin tai siirtymisen epäonnistuminen) ja jos ne toimivat, niiden käyttövoiman puute (invaasioon sopimaton ekologia). Tähän mennessä ei ole testattu tekijöitä, jotka aiheuttavat vaihtelua sukupuolisuhdetta vääristävien sytoplasmabakteerien esiintyvyydessä. Tämän vuoksi tutkittiin, liittyykö uroksia tappavan Wolbachia-infektion puuttuminen D. bifasciatasta Japanin Hokkaidon saarella, toisin kuin infektion esiintyminen läheisellä Honshun saarella, siihen, että infektio ei toimi kunnolla Hokkaidon geneettisellä taustalla.", "Uroksia tappava Wolbachia-infektio sekä siirtyi että toimi hyvin sen jälkeen, kun se oli introgressoitunut kuhunkin 24:stä itsenäisestä isofeminaalisesta sisäsiitoslinjasta, joilla on Hokkaidon geneettinen tausta. Tämä säilyi jopa tiukoissa lämpötilaolosuhteissa. Hylkäämme siis hypoteesin, jonka mukaan tartunnan puuttuminen johtuu sen kyvyttömyydestä tappaa uroksia ja siirtyä Hokkaidon geenitaustalla. Lisäksi pyydystystiedot osoittavat, että D. bifasciata saattaa esiintyä eri tiheyksillä Hokkaidon ja Honshun populaatioissa, mikä antaa jonkin verran uskottavuutta ajatukselle, että ekologisella erilaistumisella voisi olla merkitystä.

**Tulos**

Selittääkö isännän resistenssi vaihtelun uroksia tappavien bakteerien esiintyvyydessä Drosophila bifasciatassa?

**Esimerkki 9.6010**

Varhainen tulehduksellinen niveltulehdus on kliinisesti heterogeeninen, ja tarvitaan biologisesti perustuvia indikaattoreita, joilla voidaan erottaa vaikea tauti itsestään rajoittuvasta taudista. Antisykliset sitrulliinipeptidit (CCP) on tunnistettu potentiaalisiksi ennustemarkkereiksi varhaisen niveltulehduksen kohorteissa. Koska sytokiiniverkostojen tiedetään olevan ratkaisevassa asemassa nivelreuman ja muiden tulehduksellisten niveltulehdusten patogeneesissä, mitattiin pro- ja antiinflammatoristen sytokiinien paneeli, jotta voitaisiin tunnistaa biologisesti perustuvia varhaisen niveltulehduksen alaryhmiä, ja suhteutettiin sytokiiniprofiilit kliinisiin toimenpiteisiin ja niveltulehdukseen liittyvien autovasta-aineiden esiintymiseen.', 'Sytokiinien [interleukiini 1beta (IL-1beta), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, CXCL8 (IL-8), IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-17, granulosyytti-koloniaa stimuloiva tekijä (G-CSF), granulosyytti-makrofagikoloniaa stimuloiva tekijä (GM-CSF), interferoni-g (IFN-g), CCL2 (monosyyttien kemoattraktiivinen proteiini-1, MCP-1), CCL4 (MIP-1beta) ja tuumorinekroositekijä-a (TNF-a)] mitattiin potilailta, joilla oli varhainen, hoitamaton tulehduksellinen niveltulehdus [oireiden kesto < tai = 12 kuukautta; > tai = 1 turvonnut nivel; RA, n = 41; erilaistumaton niveltulehdus (UA), n = 23]. Sytokiinien ilmentymismallit määritettiin klusterianalyysin avulla.", "Sekä pro- että antiinflammatoriset sytokiinit olivat potilailla koholla kontrolleihin verrattuna (n = 21). RA klusteroitui alaryhmiin pelkästään sytokiiniprofiilien perusteella. "Lievän" RA:n alaryhmässä (n = 23) oli korkeammat CCL4- (MIP-1beta), CXCL8- (IL-8), IL-2-, IL-12-, IL-17-, IL-5- ja IL-10-pitoisuudet, matalammat IL-6-, IFN-g-, GM-CSF- ja IL-4-pitoisuudet, vähemmän CCP-positiivisuutta (52 % vs. 82 %; p < 0.05) ja alhaisemmat CCP-tiitterit [71 (78) vs. 153 (94); p < 0,01], mutta samanlainen erytrosyyttien laskeutumisnopeus, C-reaktiivinen proteiini ja nivelten lukumäärä verrattuna "vaikean" RA:n ryhmiin. CCL4 (MIP-1beta), IL-13, IL-12, TNF-a ja IL-4 erottivat ryhmät parhaiten toisistaan. UA:n yhdistäminen RA-näytteisiin säilytti sytokiinien alaryhmät ja vahvisti autovasta-aineyhdistelmiä. Vähemmän UA-potilaita "lievässä" ryhmässä (n = 16) oli RF-positiivisia (24 % vs. 100 %; p < 0,002) tai CCP-positiivisia (24 % vs. 66 %; p < 0,08) verrattuna "vaikeaan" ryhmään.

**Tulos**

Liittyykö antisykliseen sitrullinoituneeseen peptidivasta-aineeseen erilainen multisytokiiniprofiili potilailla, joilla on varhainen hoitamaton tulehduksellinen niveltulehdus?

**Esimerkki 9.6011**

Arvioida sosioekonomisen aseman yhteyttä astman ja kroonisen keuhkoputkentulehduksen yhteydessä esiintyviin hengitystieoireisiin ja vertailla näiden oireiden riskitekijöitä kolmen naapurimaan välillä.", "Postikysely tehtiin vuonna 1996 osana Suomessa, Ruotsissa ja Virossa tehtyjä vertailututkimuksia (FinEsS-tutkimukset). Tutkimukseen kutsuttiin 58 661 20-64-vuotiasta henkilöä, joista 44 483 osallistui satunnaisotokseen.", "Hengitystieoireet olivat yleisimpiä ruumiillisen työn tekijöillä, joilla oli merkittävästi kohonnut kroonisten hengitystieoireiden riski. Sama lisääntynyt riski ilmeni, kun analyysit tehtiin vain tupakoimattomien keskuudessa: toistuvan hengityksen vinkumisen OR oli teollisuudessa työskentelevillä käsityöntekijöillä 1,91 (95 %:n keskiarvo 1,62-2,24) ja palvelualalla työskentelevillä 1,50 (95 %:n keskiarvo 1,27-1,78). Vastaavat luvut kroonisen tuottavan yskän osalta olivat 1,45 (95%CI 1,22-1,71) ja 1,20 (95%CI 1,02-1,42). Hengitystieoireiden riskitekijäprofiilit olivat samanlaiset Suomessa, Ruotsissa ja Virossa, lukuun ottamatta sukupuolten välisiä eroja Virossa.

**Tulos**

Onko matala sosioekonominen asema hengitystieoireiden riskitekijä : Suomen , Ruotsin ja Viron vertailu?

**Esimerkki 9.6012**

Vaihtoehtoinen liittäminen on tärkeää ihmisen proteomin monimutkaisuuden lisäämiseksi rajallisesta genomista. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että joidenkin autoantigeenien osalta vaihtoehtoisesti splikoitujen isoformien immunogeenisuus vaihtelee.", "Tässä testasimme hypoteesia, jonka mukaan vaihtoehtoinen splikointi on yleinen piirre autoantigeenejä olevien autologisten proteiinien transkripteille. Lisäksi testattiin hypoteesia, jonka mukaan muiden kuin autoantigeenien transkripteillä on pienempi vaihtoehtoisen pilkkomisen esiintymistiheys.", "Vaihtoehtoisen pilkkomisen laajuutta 45:ssä satunnaisesti valitussa autoimmuunisairauksiin liittyvässä itseisproteiinissa verrattiin 9554:ään satunnaisesti valittuun proteiiniin ihmisen genomissa bioinformatiikan analyysien avulla. Vaihtoehtoisen splikoinnin tuloksena syntyneitä isomuoto-spesifisiä alueita tutkittiin niiden potentiaalin kannalta olla vasta-aineiden tai T-solureseptorien epitooppeja.", "Vaihtoehtoista splikointia esiintyi 100 prosentissa autoantigeenin transkripteistä.", "Vaihtoehtoista splikointia esiintyi 100 prosentissa autoantigeenin transkripteistä. Tämä oli huomattavasti enemmän kuin noin 42 prosentin vaihtoehtoinen splikointi, joka havaittiin 9554 satunnaisesti valitun ihmisen geenin transkripteissa ( P < .001). Autoantigeenien isoformispesifisten alueiden sisällä 92 % koodasi MHC-luokan I ja 88 % luokan II rajoitettuja T-soluantigeenien epitooppeja ja 70 % vasta-aineita sitovia domeeneja. Lisäksi 80 prosentissa autoantigeenin transkripteistä tapahtui ei-kanonista vaihtoehtoista splikointia, mikä on myös huomattavasti enemmän kuin satunnaisesti valittujen geenien transkriptien alle 1 prosentin osuus ( P < .001).

**Tulos**

Onko autoantigeenin transkriptien lisääntynyt ei-kanoninen splikointi rakenteellinen perusta sietämättömien epitooppien ilmentymiselle?

**Esimerkki 9.6013**

Krooninen hypoksia aiheuttaa sikiön sydämen tehon uudelleen jakautumista huonosti tunnettujen mekanismien avulla. Testasimme hypoteesin, jonka mukaan krooninen hypoksia muuttaa lähes sikiöaikana syntyneiden sikiöisten marsujen valtimoiden verisuonten reaktiivisuutta.", "Raskaana olevat marsut (50 päivää, termi = 65 päivää) altistettiin joko normoksialle (huoneilma) tai hypoksialle (12 % O2) 14 päivän ajan. Nukutetuista sikiöistä saadut kaulavaltimon rengassegmentit kiinnitettiin myografiin voiman mittaamista varten. Supistumisvasteet prostaglandiini F2alfa:n (PGF2alfa, 10(-9) M-10(-5) M), tromboksaanimimeettisen U46619:n (10(-12) M-12(-6) M) ja KCl:n (10-120 mM) kumulatiiviselle lisäämiselle mitattiin INDO:n läsnä ollessa ja ilman sitä (INDO, 10(-5) M) yksinään ja INDO:n ja nitro-L-arginiinin (LNA, 10(-4) M) tai INDO:n ja N6-iminoetyyli-L-lysiinin (LNIL, 5 x 10(-5) M, selektiivinen iNOS:n estäjä) kanssa, ja mitattiin endoteelin kanssa koskemattomissa ja denudoituneissa valtimoissa. Typpioksidisyntaasin (NOS) aktiivisuus mitattiin eristetyistä valtimoista 14C-L-arginiinin muuntamisella 14C-L-sitrulliiniksi.", "Hypoksia vähensi supistumisvasteet sekä PGF2alfa- että U46619:lle kontrolliolosuhteissa. Maksimaalinen supistuminen molemmille agonisteille lisääntyi hypoksemian valtimoissa pelkän INDO:n ja INDO + LNA:n jälkeen verrattuna normoksisiin kontrolleihin. Endoteelin denudointi poisti ryhmien väliset erot. Hypoksia ei vaikuttanut KCl-supistukseen. LNIL tehosti maksimaalista PGF(2alfa)-supistusta, mutta oli samanlainen ryhmien välillä. Hypoksia lisäsi (P < .05) kokonais- ja Ca(2+)-riippuvaista NOS-aktiivisuutta 1,7- ja 2,1-kertaisesti, mutta ei vaikuttanut Ca(2+)-riippumattomaan aktiivisuuteen.

**Tulos**

Estääkö krooninen hypoksia sikiön valtimoiden supistumista lisäämällä endoteelin tuottamaa typpioksidia ja prostaglandiinisynteesiä?

**Esimerkki 9.6014**

Halusimme selvittää, vaikuttaako mikrosomaalista epoksidihydrolaasia (EPHX) koodaavan geenin geneettinen vaihtelu yksilöllisiin eroihin alttiudessa istukan irtoamiselle.', 'Tutkimukseen osallistui 117 naista, joilla oli istukan irtoaminen, ja 115 tervettä kontrolliraskaana olevaa naista, joille genotyypit määritettiin EPHX-geenin kahden yksittäisen nukleotidipolymorfismin (SNP), T-->C (Tyr113His) eksonissa 3 ja A-->G (His139Arg) eksonissa 4, osalta. Khi-neliöanalyysillä arvioitiin genotyyppi- ja alleelifrekvenssieroja istukan irtoamista sairastavien naisten ja kontrolliryhmän välillä. Lisäksi yhden pisteen analyysi laajennettiin parilokusten haplotyyppianalyysiin, jotta voitiin tutkia kahden tuntemattoman vaiheen SNP:n arvioituja haplotyyppifrekvenssejä istukan irtoamista sairastavien naisten ja kontrolliryhmän välillä. Arvioidut haplotyyppifrekvenssit arvioitiin käyttämällä maksimimahdollisuusmenetelmää, jossa käytettiin odotusarvon maksimointialgoritmia.", "EPHX-geenin eksonien 3 ja 4 yhden pisteen alleeli- ja genotyyppijakaumat eivät eronneet tilastollisesti ryhmien välillä. Haplotyyppien estimointianalyysissä havaitsimme kuitenkin, että haplotyypin C-A (His113-His139) esiintyvyys oli merkittävästi vähentynyt istukan irtoamisryhmässä kontrolliryhmään verrattuna (P = .007). Alhaisen aktiivisuuden haplotyyppiin C-A (His113-His139) liittyvä istukan irtoamisen kertoimen suhde oli 0,552 (95 prosentin luottamusväli 0,358-0,851).

**Tulos**

Suojaako mikrosomaalisen epoksidihydrolaasigeenin matala-aktiivinen haplotyyppi istukan irtoamiselta?

**Esimerkki 9.6015**

Autosomaalinen polykystinen munuaistauti (ADPKD) on ominaista perheen sisäiselle vaihtelulle munuaissairauden etenemisessä, mikä voi johtua ympäristö- ja geneettisten tekijöiden yhdistelmästä. Vaikka hiirimalleissa on osoitettu, että muuntajageeneillä on merkitystä, suoraa näyttöä ADPKD-potilailla ei ole. Sairastuneiden sisarusten ja monotsygoottisten (MZ) kaksosten vaihtelun analysointi auttaisi arvioimaan ympäristön ja geneettisten tekijöiden suhteellista osuutta munuaissairauden etenemisessä ADPKD:ssä.', 'Loppuvaiheen munuaistaudin (ESRD) iän ero ja luokan sisäinen korrelaatiokerroin (ICC) määriteltiin suuressa Länsi-Euroopasta peräisin olevien ADPKD-sisarusten sarjassa ja niitä verrattiin arvoihin, jotka saatiin samalta maantieteelliseltä alueelta peräisin olevien ADPKD:hen sairastuneiden MZ-kaksosten sarjassa.', 'Mukaan otettiin 56 sisarussuhdetta (joihin kuului 129 potilasta) ja yhdeksän MZ-kaksosparia. Ero ikässä sairastuessa oli merkitsevästi suurempi sisaruksilla (6,9 +/- 6,0 vuotta, vaihteluväli 2 kuukaudesta 23 vuoteen) kuin MZ-kaksosilla (2,1 +/- 1,9 vuotta, vaihteluväli 1 kuukaudesta 6 vuoteen; P = 0,02). Lisäksi luokan sisäinen korrelaatiokerroin oli merkittävästi pienempi sisaruksilla kuin MZ-kaksosilla (0,49 vs. 0,92; P = 0,003). Sukupuoli ei vaikuttanut perheen sisäiseen eroon ESRD-iässä.

**Tulos**

Tukeeko sisarusten ja kaksosten välinen vertailu modifioivien geenien merkitystä ADPKD:ssä?

**Esimerkki 9.6016**

Kasvainsuppressorigeeni p16INK4A inaktivoituu pääasiassa epigeneettisellä muutoksella, johon liittyy promoottorin hypermetyloituminen hepatokarsinogeneesissä. P16INK4A:n metylaation mahdollista kliinistä vaikutusta ja tämän epigeneettisen muutoksen mahdollisia riskitekijöitä ei ole tutkittu perusteellisesti.", "Tutkimme p16INK4A:n metylaatiotilannetta sekä mRNA- ja proteiiniekspressiota 50:ssä hepatosellulaarisessa karsinoomassa ja vastaavissa ei-neoplastisissa maksavaurioissa metylaatiospesifisellä PCR:llä, käänteisellä transkriptiolla-PCR:llä ja immunohistokemiallisilla menetelmillä.', 'p16INK4A:n hypermetylaatiota havaittiin 58 prosentissa (29:ssä 50:stä) hepatosellulaarisista karsinoomista ja 16 prosentissa (6:ssa 38:sta) vastaavista kroonisen hepatiitin ja kirroosin kudosnäytteistä. p16INK4A:n metylaatio liittyi merkitsevästi mRNA:n ja proteiinin ilmentymiseen (P <0,001 ja P=0,003). Kaikki p16INK4A-metyloituneet kasvaimet olivat positiivisia hepatiitti B- tai hepatiitti C -viruksen merkkiaineille, mutta yhdessäkään virusnegatiivisessa kasvaimessa ei ollut p16INK4A-metylaatiota (P=0,006). P16INK4A:n hypermetylaation esiintymistiheys oli yleensä suurempi C-hepatiittivirukseen liittyvissä kasvaimissa (23 kasvainta 32:sta, 72 %) kuin B-hepatiittivirukseen liittyvissä kasvaimissa (6 kasvainta 13:sta, 46 %; P=0,1). P16INK4A:n poikkeava metylaatio liittyi myös merkitsevästi iän nousuun, naissukupuoleen ja seerumin normaaliin PIVKA-II-pitoisuuteen (P=0,02, 0,04 ja 0,04). Eloonjäämisessä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa niiden potilaiden välillä, joilla oli p16INK4A:n hypermetylaatio, ja niiden välillä, joilla sitä ei ollut.

**Tulos**

Liittyykö p16INK4A-hypermetylaatio hepatiittivirusinfektioon, ikään ja sukupuoleen hepatosellulaarisessa karsinoomassa?

**Esimerkki 9.6017**

ID4-geeni kuuluu DNA:n sitoutumisen estäjä (ID) -perheen proteiineihin, jotka estävät emäksisten helix-loop-helix-transkriptiotekijöiden DNA:n sitoutumista. Arvioitiin ID4-geenin epigeneettistä inaktivoitumista paksusuolen syövän (CRC) kehityksessä ja sen kliinistä merkitystä.", "CRC-solulinjoissa ID4:n promoottorialueen metylaatiotilaa arvioitiin metylaatiospesifisellä PCR:llä ja bisulfiittisekvensoinnilla. MRNA-ekspressiotaso arvioitiin kvantitatiivisella reaaliaikaisella käänteisellä transkriptio-PCR:llä. Yhdeksän normaalin epiteelin, 13 adenooman, 92 primaarisen CRC:n ja 26 maksametastaasin metylaatiotilanne arvioitiin metylaatiospesifisellä PCR:llä. ID4-proteiinin ilmentymistä arvioitiin kudosnäytteiden immunohistokemiallisella analyysillä.", "CRC-solulinjojen osoitettiin olevan hypermetyloituneita, ja mRNA:n ilmentyminen tukahdutettiin ja se voitiin palauttaa 5-atsasytidiinihoidolla. Normaaleista epiteeleistä, adenoomista, primaarisista CRC-taudeista ja maksametastaaseista saaduissa kliinisissä näytteissä ID4:n hypermetyloitumisen esiintyvyys oli 0 9:stä (0 %), 0 13:sta (0 %), 49 92:sta (53 %) ja 19 26:sta (73 %), ja esiintyvyys lisääntyi merkittävästi CRC:n patologisen etenemisen mukaan. Primaarisen CRC:n metylaatiotilanne korreloi merkittävästi histopatologisen kasvainasteen kanssa (P = 0,028). Immunohistokemiallinen analyysi osoitti ID4:n ilmentymistä normaaleissa paksusuolen epiteeleissä, adenoomissa ja metyloitumattomissa primaarisissa CRC-näytteissä mutta ei hypermetyloituneissa CRC-näytteissä. 76:sta American Joint Committee on Cancer -järjestön I-IV-vaiheen potilaasta, joille oli tehty kuratiivinen kirurginen resektio, kokonaiselossaoloaika oli merkittävästi huonompi potilailla, joilla oli hypermetyloituja ID4:ää kantavia kasvaimia (P = 0,0066).

**Tulos**

Korreloiko ID4:n epigeneettinen inaktivointi paksusuolen karsinoomissa huonon erilaistumisen ja epäsuotuisan ennusteen kanssa?

**Esimerkki 9.6018**

Edenneessä mahasyövässä (kasvainasteet T2-T4) on havaittu yhteyksiä interleukiini-1 (IL-1) -geeniklusterin polymorfismiin. Varhaisvaiheen mahasyövässä, jonka määrittelimme limakalvoon tai submukoosaan rajoittuvaksi adenokarsinoomaksi (vaihe T1), isännän geneettisen alttiuden merkitys on vielä selvittämättä.", "Kahdeksankymmentäkahdeksan potilasta, joilla oli varhaisvaiheen mahasyöpä (vaihe T1, 77 positiivista Helicobacter pylori -bakteerin suhteen), ja 145 kontrollihenkilöä genotyypiteltiin IL-1-geeniklusterin ja kasvaininekroositekijä alfa-geenin (TNF-A-geenin) polymorfismien suhteen. Tilastollinen analyysi tehtiin chi2-testillä ja Fisherin tarkalla testillä.", "IL-RN-geenin homotsygoottinen genotyyppi IL-1RN\*2/2 oli vahvasti yhteydessä varhaisvaiheen mahasyöpään (P < .0001), kun taas muita yhteyksiä IL-1-geeniryhmään ei havaittu. TNF-A-308A -alleelin heikko yhteys varhaisvaiheen mahasyövän diffuusiin tyyppiin ja yhteys kahden tai kolmen proinflammatorisen polymorfismin yhdistelmään, jotka altistavat proinflammatoristen sytokiinien IL-1beta ja TNF-alfa lisääntyneelle tuotannolle, voitiin myös osoittaa.

**Tulos**

Liittyykö interleukiini-1-reseptorin antagonistigeenin alleeli 2 varhaiseen mahasyöpään?

**Esimerkki 9.6019**

Arvioidaan amyotrofista lateraaliskleroosia (ALS) sairastavien potilaiden kaloritarpeen laskemiseen käytettävien vakioyhtälöiden käyttökelpoisuutta.", "Aliravitsemus lisää merkittävästi kuoleman riskiä ALS:n yhteydessä.", "Aliravitsemus lisää merkittävästi kuoleman riskiä ALS:n yhteydessä. Painonpudotus voidaan vakauttaa ja elossaoloaikaa pidentää varhaisella gastrostomiasyötöllä. Vakiomuotoisten ravitsemusyhtälöiden käyttöä ei kuitenkaan ole validoitu tässä väestössä. Sen vuoksi vertasimme mitattua kalorikulutusta kahteen ennustavaan yhtälöön potilailla, joilla oli ALS:n eri vaiheita.", "Tutkimuksessa oli 34 potilasta. Kalorinkulutus ja hengityskerroin (R) mitattiin epäsuoralla kalorimetrialla. Tuloksia verrattiin Harris-Benedictin yhtälöön.", "Harris-Benedictin yhtälön ennustevirhe oli 18,6 + 14,9 %. Sopimusrajat osoittivat, että tämä yhtälö voi yliarvioida kalorikulutusta 591 kcal/d ja aliarvioida tarvetta 677 kcal/d. R oli >0,86 11 potilaalla, mikä viittaa yliravitsemukseen, ja <0,8 15 potilaalla, mikä viittaa aliravitsemukseen. Ennustetun ja mitatun kalorikulutuksen välinen ero ei korreloinut taudin vaikeusasteen, taudin keston tai painoindeksin kanssa. Koneellisesti ventiloitujen potilaiden energiankulutus oli ennustettua suurempi.

**Tulos**

Ovatko vakioyhtälöt tarkkoja arvioitaessa amyotrofista lateraaliskleroosia sairastavien potilaiden lepoenergiankulutusta?

**Esimerkki 9.6020**

C-vitamiini voi metaboloitua oksalaatiksi. Tapausselostuksissa on todettu yhteys C-vitamiinin antamisen ja virtsaan erittyvän oksalaatin välillä. Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA vaati hiljattain C-vitamiinin annoksen nostamista laskimoon annosteltavissa monivitamiinivalmisteissa 100 mg:sta 200 mg:aan päivässä. Vertailimme virtsan oksalaattieritystasoa vakaissa olosuhteissa kotona olevilla totaaliparenteraalista ravitsemusta (TPN) saavilla potilailla, jotka saivat molempia C-vitamiiniannoksia.", "Kukin osallistuja toimitti 24 tunnin virtsanäytteen oksalaatin määrittämistä varten C-vitamiiniannoksella (100 mg/d) ja uudelleen vähintään kuukauden kuluttua korotetulla C-vitamiiniannoksella (200 mg/d). Osallistujille täytettiin kahden päivän ruokapäiväkirja, joka kattoi virtsanottoa edeltävän ja virtsanottopäivän, ja siitä analysoitiin oksalaatti- ja C-vitamiinipitoisuus. Vertailut tehtiin Studentin parittaisella t-testillä ja Wilcoxonin allekirjoitetulla rank-testillä.", "Mukaan otettiin 13 potilasta (7 miestä/6 naista), jotka olivat iältään 63,1 +/- 12,2-vuotiaita, joilla ei ollut aiemmin ollut munuaiskivettumatautia ja jotka olivat saaneet TPN:ää 55,9 +/- 78,8 kuukautta. Yleisin TPN:n käyttöaihe oli lyhyt suolioireyhtymä (38,5 %). Kahdeksalla potilaalla oli ehjä paksusuoli. Virtsan oksalaattieritys lisääntyi 200 mg:n C-vitamiiniannoksella 0,34 +/- 0,13:sta 0,44 +/- 0,17 mmol/d (keskimääräinen lisäys = 0,10 mmol/d; p = 0,04; 95 %:n luottamusväli 0,004-0,19 mmol/d). C-vitamiinin ja oksalaatin oraalinen saanti ei eronnut kahden keräysjakson välillä.

**Tulos**

Lisääntyykö oksalaatin erittyminen virtsaan kotona parenteraalisesti ruokittavilla potilailla, jotka saavat suurempaa laskimonsisäistä askorbiinihappoannosta?

**Esimerkki 9.6021**

Arvioida, ennustaako solujen HIV-1-DNA ennen erittäin aktiivisen antiretroviraalisen hoidon (HAART) aloittamista sen lopputulosta.", "Potilaat sisälsivät kaikki 51 hemofiiliaa sairastavaa henkilöä, jotka kuuluivat kreikkalaiseen osaan monikeskuksisesta hemofilian kohorttitutkimuksesta ja jotka olivat aloittaneet HAART-hoidon ja joilta oli saatavilla kryosäilöttyjä lymfosyyttinäytteitä ennen HAART-hoidon aloittamista.". Solujen HIV-1-DNA:n kvantifiointi suoritettiin molekyylimajakka-pohjaisella reaaliaikaisella PCR-määrityksellä useista näytteistä potilasta kohti, ja seurannan mediaani (interkvartiiliväli) oli 76 (45-102) viikkoa.", "Lähtötilanteen HIV-1-DNA-kuorman mediaani (vaihteluväli) oli 297 (< 10-3468) kopiota 1 x 10(6) perifeerisen veren mononukleaarista solua kohti. Lähtötilanteen HIV-1-DNA-kuorma ei ennustanut alkuvaiheen virologista vastetta (VR). Yksikään potilas, jonka alkuvaiheessa HIV-1-DNA-kuormitus oli mediaanissa tai sen alapuolella, ei kokenut myöhempää virologista uusiutumista, kun taas kumulatiivinen todennäköisyys virologiseen uusiutumiseen viikkoon 104 mennessä oli 55 % niillä potilailla, joiden HIV-1-DNA-kuormitus oli suurempi kuin mediaani (P < 0,008). Solujen HIV-1-DNA-kuorma oli ainoa parametri, joka liittyi pysyvään virologiseen vasteeseen, kuten univariaatti- tai monimuuttuja-analyysit osoittivat [mukautettu kertoimen suhde (95 %:n luottamusväli) 0,197 (0,048-0,801) DNA-kopioiden 1 log10:n lisäystä kohti, P = 0,023].

**Tulos**

Ennustaako solujen HIV-1-DNA-kuormitus HIV-RNA:n uusiutumista ja erittäin aktiivisen antiretroviraalisen hoidon tuloksia?

**Esimerkki 9.6022**

Korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini (hsCRP) on herkempi kuin tavallinen C-reaktiivinen proteiini (CRP) sepelvaltimotaudin ja muiden ateroskleroottisten tapahtumien riskin arvioinnissa. Tähän mennessä on useita raportteja siitä, että tyypin 2 diabeetikoilla on korkeampi seerumin hsCRP-pitoisuus kuin ei-diabeetikoilla. On kuitenkin vain vähän raportteja tekijöistä, jotka vaikuttavat seerumin hsCRP-tasoon tyypin 2 diabeetikoilla. Olimme arvioineet seerumin hsCRP-tason yhteyttä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin ja kaulavaltimon intima-media-paksuuteen (IMT) tyypin 2 diabeetikoilla.", "Tutkimukseen otettiin sataviisi potilasta (59 miestä ja 46 naista), joilla oli tyypin 2 diabetes. Tutkimushenkilöt, joilla oli vakavia sydän- ja verisuonitauteja, jätettiin pois. Kaikille tutkittaville tehtiin kaulavaltimon ultraäänitutkimus kaulavaltimon IMT:n arvioimiseksi. Seerumin hsCRP-pitoisuudet mitattiin.", "Seerumin hsCRP-taso korreloi vasemman IMT:n keskiarvon (r = 0,366, P = 0,003), vasemman IMT:n maksimipitoisuuden (r = 0,370, P = 0,002), oikean IMT:n keskiarvon (r = 0,281, P = 0,023) ja oikean IMT:n maksimipitoisuuden (r = 0,370, P = 0,002), painoindeksin (r = 0.377, P < 0,001), vyötärönympärys (r = 0,342, P < 0,001), vyötärö-lonkka-suhde (r = 0,229, P = 0,020), seerumin kokonaiskolesteroli (r = 0,202, P = 0,024), seerumin triglyseridit (r = 0,292, P = 0,022) ja seerumin matalan tiheyden lipoproteiini (r = 0,133, P = 0,044).

**Tulos**

Onko seerumin korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini yhteydessä kaulavaltimoiden intima-median paksuuteen tyypin 2 diabeteksessa?

**Esimerkki 9.6023**

Hypoalbuminemian vakavuuden on osoitettu olevan yhteydessä sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen kriittisissä sairauksissa, mikä osoittaa, että hypoalbuminemian molekyylimekanismia on ymmärrettävä paremmin. Lipopolysakkaridi (LPS) on keskeinen välittäjäaine, joka aiheuttaa hypoalbuminemiaa sepsiksessä ja septisessä sokissa. Näissä tutkimuksissa selvitettiin, välittyykö LPS:n aiheuttama albumiinin ilmentymisen väheneminen ydintekijä kappa B:n (NF-kappaB) aktivoitumisen kautta viljellyissä rotan hepatosyyteissä.", "Primaariset rotan hepatosyytit jaettiin viiteen ryhmään, joita käsiteltiin tavallisella suolaliuoksella tai 1 ng/ml, 0,01 mikrog/ml, 0,1 mikrog/ml tai 1 mikrog/ml LPS:llä 24 tunnin ajan. Hepatosyyttejä esikäsiteltiin 30 minuutin ajan SN50:llä (erittäin valikoitunut NF-kappaB:n estäjä) eri pitoisuuksina (10, 30 ja 50 mikrog/ml). Sen jälkeen, kun 24 tuntia oli käsitelty 1 mikrog/ml LPS:llä, mitattiin elatusaineesta albumiinipitoisuus. Samaan aikaan määritettiin NF-kappaB-aktiivisuus hepatosyyteissä.", "LPS vähensi dramaattisesti albumiinin ilmentymistä ja lisäsi NF-kappaB-aktiivisuutta rotan hepatosyyteissä, erityisesti 1 mikrog/ml LPS-ryhmässä. Tätä LPS:n aiheuttamaa albumiinin ilmentymisen vähenemistä voidaan täysin estää SN50:llä eri pitoisuuksina, ja albumiinin maksimaalinen lisääntyminen havaittiin SN50-annoksella 30 mikrog/ml.

**Tulos**

Tukahduttaako lipopolysakkaridi albumiinin ilmentymistä aktivoimalla NF-kappaB:tä rotan hepatosyyteissä?

**Esimerkki 9.6024**

Virusinfektioiden ja kuumeisten kohtausten (FS) välisen yhteyden tutkiminen.", "Huhtikuusta 1998 huhtikuuhun 2002 tehtiin yleislääkäreiden keskuudessa väestöpohjainen prospektiivinen tutkimus, jossa arvioitiin FS:n esiintyvyyttä heidän vastaanotoillaan. Näin saatuja tietoja verrattiin kansalliseen rekisteriin kirjattuihin yleisten virusinfektioiden esiintyvyyteen. Poissonin regressioanalyysillä tutkittiin, oliko vuodenaika tai infektiotyyppi yhteydessä FS:n esiintyvyydessä havaittuun vaihteluun.", "Neljän vuoden aikana 267 (88 %) Alankomaiden Frieslandin provinssin 303 yleislääkäristä osallistui tutkimukseen. Arvioitu seuranta-aika oli noin 160 000 potilasvuotta. Rekisteröimme 654 FS-tapausta 429 lapsella. FS:n arvioitu esiintyvyys oli 2,4 tapausta 1000 potilasvuodesta. Poissonin regressioanalyysi osoitti positiivisen korrelaation toistuvan FS:n ja influenssa A:n välillä ( P = .01).

**Tulos**

Liittyykö kuumeisten kohtausten uusiutuminen hengityskaudella influenssa A:han?

**Esimerkki 9.6025**

Tutkia ikätovereiden uhriksi joutumisen ja lasten ja vanhempien sosiaalis-psykologista sopeutumista koskevien raporttien välistä yhteyttä.", "Sosiaalisen kokemuksen kyselylomake, Children's Depression Inventory (lasten masennusmittari), Social Anxiety Scale for Children-Revised (lasten sosiaalinen ahdistuneisuusasteikko) ja Asher Loneliness Scale (Asherin yksinäisyysasteikko) annettiin 93:lle lapselle, joilla oli diagnosoitu erilaisia endokriinisiä häiriöitä. Lapsen vanhempi/huoltaja täytti Child Behavior Checklist -lomakkeen.", "Koko otoksessa vertaisväkivallan uhriutuminen oli positiivisessa yhteydessä lapsen ilmoittamaan masennukseen, sosiaaliseen ahdistuneisuuteen, yksinäisyyteen ja vanhempien ilmoittamiin ulkoistaviin oireisiin. Niillä lapsilla, joilla oli endokrinologisia häiriöitä ilman havaittavia piirteitä, oli vahvempi yhteys vertaisuhrien uhriksi joutumisen ja masennuksen sekä sisäistävien ja ulkoistavien käyttäytymisongelmien välillä kuin niillä lapsilla, joilla oli endokrinologisia häiriöitä, joilla oli havaittavia fyysisiä piirteitä.

**Tulos**

Ovatko vertaisuhrien uhriksi joutumisen sosiaalispsykologiset korrelaatit lapsilla, joilla on sisäerityshäiriöitä?

**Esimerkki 9.6026**

Vihamielisyys voi ennustaa sepelvaltimotautiin sairastumista ja kuolleisuutta sekä metabolista oireyhtymää. Testasimme, johtavatko vihamielisyyden asenteellisten ja emotionaalisten näkökohtien korkeat tasot kaulavaltimoiden ateroskleroosin etenemiseen naisilla ja onko metabolinen oireyhtymä tämän yhteyden välittäjä.", "Kaksisataa yhdeksää tervettä naista seurattiin perimenopausaalisen ja postmenopausaalisen jakson aikana. Kaulavaltimon ultraäänitutkimuksissa mitattiin intima-media-paksuus (IMT) keskimäärin 7,4 (SD = 0,9, vaihteluväli 4,2-10,8) ja 10,5 vuotta (SD = 1,1, vaihteluväli = 6,9-13,0) lähtötilanteen jälkeen. Vihamielisyys mitattiin lähtötilanteessa ja ensimmäisessä kaulavaltimotutkimuksessa Spielberger Trait Anger (vihainen usein) ja Anger In (vihaisten tunteiden tukahduttaminen) -asteikoilla sekä Cook-Medleyn vihamielisyysinventaariolla (vihamieliset, kyyniset asenteet muita kohtaan). Metabolinen oireyhtymä mitattiin tutkimuksen alkaessa ja toisella kaulavaltimotutkimuksella.", "Lähtötilanteen Trait Anger -pisteet ennustivat IMT:n kasvua kolmen vuoden aikana (p < .05) ja ennustivat riskiä sairastua metaboliseen oireyhtymään (p < .05). Metabolisen oireyhtymän kehittymisen riski puolestaan ennusti IMT:n kasvua kolmen vuoden aikana (p < .05). Vihan tukahduttaminen ja kyyninen asenne eivät liittyneet kaulavaltimoiden ateroskleroosin etenemiseen.

**Tulos**

Ennustavatko viha ja metabolinen oireyhtymä kaulavaltimoiden ateroskleroosin etenemistä terveillä keski-ikäisillä naisilla?

**Esimerkki 9.6027**

Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että rajoitetun unen ja sydän- ja verisuonitautien ja aineenvaihduntasairauksien riski-indikaattorien, kuten kortisolin, lipidien ja glukoosin, välillä on yhteys. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään häiriintyneen unen polysomnografisten mittausten (unesta heräämisen tiheys, kokonaisuniaika ja unen tehokkuus) ja useiden tällaisten indikaattorien välisiä yhteyksiä. Toisena tarkoituksena oli suhteuttaa herätysten määrä mielialaan, stressiin, työn ominaisuuksiin ja muihin mahdollisiin ennustetekijöihin jokapäiväisessä elämässä.", "Ruotsalaisesta IT-yrityksestä rekrytoitiin 24 henkilöä (10 miestä, 14 naista; keski-ikä 30 vuotta), joilla oli korkea ja matala burnout-aste. Polysomnografisesti tallennettu uni mitattiin kotona ennen työpäivää. Seuraavana työpäivänä mitattiin verenpaine, syke, aamuverenäyte ja sylkinäytteet kortisolista. Heille kirjattiin myös päiväkirjamerkinnät unesta ja stressistä, ja he täyttivät kyselylomakkeen, jossa oli arvioita unesta, stressistä, työolosuhteista ja mielialasta.', 'Vaiheittainen regressioanalyysi, jossa käytettiin uniparametreja ennustetekijöinä, tuotti esiin heräämiskertojen lukumäärän parhaana ennustetekijänä aamuisen kortisolin (seerumin ja syljen), sydämen sykkeen, systolisen ja diastolisen verenpaineen, kokonaiskolesterolin, suuren tiheyden lipoproteiinien (HDL), pienen tiheyden lipoproteiinien (LDL) kolesterolin ja LDL:n ja HDL:n välisen suhteen ennustetekijänä. Työstressi/epäselvät rajat työn ja vapaa-ajan välillä oli stressimuuttujista paras kiihtymystä ennustava tekijä.

**Tulos**

Liittyvätkö unen aikaiset mikroarousaalit kohonneisiin lipidi- , kortisoli- ja verenpainetasoihin?

**Esimerkki 9.6028**

Kliinisten ja geneettisten tutkimusten tekeminen eurooppalaisessa perheessä, jolla on autosomaalinen dominoiva Stargardtin kaltainen makuladystrofia (adSTGD-like MD), ja uuden ELOVL4-mutaation toiminnallisten seurausten tutkiminen.", "Kahdelle sairastuneelle henkilölle tehtiin silmätutkimus ja mutaatioseulonta suoralla sekvensoinnilla ELOVL4-geenistä. Villityyppiset ja mutantit ELOVL4-geenit ekspressoitiin tehostettuna vihreänä fluoresoivana proteiinina (EGFP) fuusio proteiineina transienttisessa transfektiossa NIH-3T3- ja HEK293-soluissa. ELOVL4:n subcellulaarisen lokalisoitumisen määrittämiseksi endoplasmiselle retikulumille (ER) tyypillinen pDsRed2-ER-merkkiaine kootransfektoitiin ELOVL4-konstruktioiden kanssa. Transfektoituja soluja tarkasteltiin konfokaalimikroskopialla. Proteiiniekspression arvioimiseksi tehtiin Western blot -analyysi anti-GFP-vasta-aineella.", "Sairastuneilla potilailla oli adSTGD:n kaltaiselle MD:lle ominaista makulan atrofiaa ja sitä ympäröiviä laikkuja. Sairastuneilla havaittiin uusi ELOVL4 p.Tyr270X-mutaatio. Solutransfektiotutkimuksissa villityyppinen ELOVL4 lokalisoitui ensisijaisesti ER:ään. Sitä vastoin mutanttiproteiini näytti olevan väärin lokalisoitunut transfektoitujen solujen sisällä.

**Tulos**

Aiheuttaako ELOVL4-geenin uusi mutaatio autosomaalisesti dominoivan Stargardtin kaltaisen makuladystrofian?

**Esimerkki 9.6029**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida lipopolysakkaridin (LPS) endotoksemian ja enteraalisen arginiinilisän (ARG) vaikutuksia suoliston rakenteellisiin muutoksiin, enterosyyttien proliferaatioon ja apoptoosiin rotilla.', 'Urospuoliset Sprague-Dawley-rotat, jotka painoivat 250-280 g, jaettiin kolmeen koeryhmään: kontrollirotat, LPS-rotat, joille annettiin lipopolysakkaridia ip-annoksena 10 mg/kg 24 tunnin välein (kaksi injektiota), ja LPS-ARG-rotat, joille annettiin enteraalista arginiinia juomaveteen (2 %) 72 tuntia ennen LPS-injektiota ja sen jälkeen. Suoliston rakenteelliset muutokset, enterosyyttien proliferaatio ja enterosyyttien apoptoosi määritettiin kolmantena päivänä ensimmäisen LPS-injektion jälkeen.", "LPS-rottien suoliston paino laski merkittävästi pohjukaissuolessa, limakalvon paino pohjukaissuolessa, pohjukaissuolessa, pohjukaissuolessa ja paksusuolen limakalvon DNA:ssa ja proteiinissa pohjukaissuolessa ja paksusuolen limakalvon proteiineissa sekä kylkiluiden korkeus pohjukaissuolessa ja paksusuolen limakalvossa kontrollieläimiin verrattuna. LPS-rotilla oli myös merkittävästi alhaisempi solujen proliferaatioindeksi jejunumissa ja ileumissa ja korkeampi apoptoottinen indeksi jejunumissa ja ileumissa verrattuna kontrollirottiin. LPS-ARG-eläimillä oli suurempi pohjukaissuolen paino, pohjukaissuolen ja paksusuolen limakalvon paino, paksusuolen limakalvon DNA ja proteiini, paksusuolen villuksen korkeus sekä pohjukaissuolen ja paksusuolen solujen proliferaatioindeksi kuin LPS-eläimillä.

**Tulos**

Vähentääkö suun kautta otettava arginiini lipopolysakkaridi-endotoksemian aiheuttamaa suolen limakalvovauriota rotalla?

**Esimerkki 9.6030**

arvioida ei-kliinisten tekijöiden ja keisarinleikkauksen (CS) esiintyvyyden välistä yhteyttä; arvioida synnytysohjaajan läsnäolon vaikutusta synnytyksen lopputulokseen (vaginaalinen tai CS).", "poikkileikkaustutkimus, joka perustuu rekisteriin naisista, jotka osallistuivat synnytyskurssille". Monimuuttujaista logistista regressiota käytettiin mittaamaan kunkin muuttujan vaikutusta siihen, oliko synnytys vaginaalinen vai CS.", "Mexico City, Meksiko.", "992 synnytystä 847 naiselle synnytyskoulutuskeskuksen (CEPAPAR) rekisteristä vuosina 1987-2000.", "CS:n esiintyvyys oli 33 %.", "CS:n esiintyvyys oli 33 %. Yleisin (naisten ilmoittama) syy keisarinleikkauksen tekemiseen oli dystokia (53 %). Useimmat naiset olivat keski- tai ylemmän keskiluokan ammattilaisia, ja 85 prosenttia naisista synnytti yksityisissä laitoksissa. Keisarinleikkauksen todennäköisyys oli suurempi naisilla, jotka synnyttivät suuressa sairaalassa, yli 25-vuotiailla naisilla, synnyttäjillä ja naisilla, joilla ei ollut synnytysohjaajaa synnytyksen aikana.

**Tulos**

Liittyykö synnytystä edeltävän ohjaajan tuki synnytyksen aikana keisarinleikkausten määrän vähenemiseen meksikolaisessa tutkimuksessa?

**Esimerkki 9.6031**

Synnynnäisesti kuurojen lasten varhainen esittely sisäkorvaistutetta varten johtaa siihen, että nuoremmat ehdokkaat leikataan. Sisäkorvaistutteen turvallisuutta 12 kuukauden ikäisillä ja sitä nuoremmilla lapsilla tarkastellaan röntgenologisen arvioinnin avulla mastoidiluun anatomiasta ja leikkaustuloksia koskevien tietojen avulla.", "Tapausrekisterien ja ohimoluun tietokonetomografian (CT) kuvien analyysi sekä kuvaus kirurgisesta tekniikasta pikkulapsilla.", "Kaavioanalyysi 12 kuukauden ikäisistä tai sitä nuoremmista lapsista sisäkorvaistutteen istutuksen yhteydessä. Rintalastan anatomiaa verrattiin vanhempiin lapsiin (keski-ikä 2 vuotta) tietokonetomografian avulla.", "25 imeväisikäiselle lapselle asennettiin implantti 7-12 kuukauden iässä aivokalvontulehduksen (n = 4) tai kuurouden varhaisen toteamisen vuoksi (n = 21). Mastoidin luuytimen sisältö CT-kuvauksessa oli merkitsevästi suurempi tässä ikäryhmässä (P < .001 Mann-Whitneyn rank-summatesti), mutta pneumatiikka oli aina riittävä kirurgisten maamerkkien turvalliseen tunnistamiseen. Mastoidiluun pienempi koko ei ollut rajoittava tekijä. Ensimmäisissä 11 tapauksessa käytettiin laajennettua postaurikulaarista lähestymistapaa ja lopuissa tapauksissa 2,5 cm:n hiusviiltoa. Laitteen sidonta saatiin valmiiksi kaikissa tapauksissa. Komplikaatioita ei esiintynyt. Kaikki ovat kokopäiväisiä implantin käyttäjiä, paitsi yksi, jolla oli muita neurologisia seurauksia leikkausta edeltävästä aivokalvontulehduksesta.

**Tulos**

Tehdäänkö sisäkorvaistuteleikkaus 12 kuukauden iässä tai sitä nuorempana?

**Esimerkki 9.6032**

Polykystisten munasarjojen oireyhtymään (PCOS) liittyy lihavuutta ja insuliiniresistenssiä, jotka altistavat tyypin 2 diabetekselle ja ateroskleroosille. Adiponektiini on äskettäin löydetty adiposytokiini, jolla on insuliinille herkistäviä ja oletettavasti ateroskleroosia ehkäiseviä ominaisuuksia. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää verenkierron adiponektiinipitoisuuksien määrääviä tekijöitä ja tutkia adiponektiinin mahdollista roolia PCOS-naisilla esiintyvässä insuliiniresistenssissä.", "Plasman adiponektiini ja lihavuuden, insuliiniresistenssin ja hyperandrogenismin parametrit mitattiin 62:lta PCOS-naiselta ja 35:ltä terveeltä naiselta.', 'Sekä PCOS- että kontrolliryhmissä adiponektiinipitoisuudet olivat alhaisemmat ylipainoisilla tai lihavilla naisilla kuin normaalipainoisilla naisilla, eikä PCOS:n ja kontrolliryhmien välillä ollut eroa painoindeksin (BMI) säätämisen jälkeen. Sekä PCOS- että kontrolliryhmillä adiponektiinin ja BMI:n (r = -0,516, P < 0,001), paastoinsuliinin (r = -0,404, P < 0,001), homeostaasimallin herkkyyden (HOMA %S) (r = -0.424, P < 0,001) ja testosteronin (r = -0,279, P < 0,01) kanssa, mutta ei korrelaatiota androsteenidionin (r = -0,112, P = 0,325), 17-OH-progesteronin (r = -0,031, P = 0,784) tai LH/FSH-suhteen (r = -0,033, P = 0,753) kanssa. Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että BMI ja HOMA-%S mutta ei testosteroni liittyivät itsenäisesti adiponektiinin plasmapitoisuuksiin selittäen 16 % (BMI) ja 13 % (HOMA-%S) adiponektiinin vaihtelusta. PCOS-potilailla insuliiniherkkyys, jota osoitti glukoosin jatkuva infuusio malliarvioinnilla (CIGMA %S), korreloi merkitsevästi adiponektiinin (r = 0,55; P < 0,001), painoindeksin (BMI) (r =-0,575; P < 0,001), vyötärön ja lantion välisen suhdeluvun (waist-to-hip ratio, WHR) (r =-0.48; P = 0.001), kehon rasvamassan, joka on arvioitu kaksois-energiaröntgenabsorptiometrialla (DEXA) [Dexa-fat (total) (r = -0.61; P < 0.001) ja Dexa-fat (trunk) (r = -0.59; P < 0.001)] ja testosteronin kanssa (r = -0.42; P = 0.001). Moninkertainen lineaarinen regressioanalyysi osoitti, että liikalihavuuden merkkiaineet, kuten BMI, kokonais- tai runkorasvan massa, ikä ja adiponektiini liittyivät itsenäisesti CIGMA %S:ään ja että kiertävä adiponektiini selitti noin 18 % insuliiniresistenssin asteesta PCOS:ssä. Sen sijaan testosteroni ei ollut merkittävä tekijä, mikä viittaa siihen, että PCOS ei sinänsä vaikuttanut insuliiniherkkyyteen riippumatta lihavuudesta, iästä ja adiponektiinista. Metformiinihoito 6 kuukauden ajan insuliiniresistenteillä PCOS-naisilla (n = 9) ei vaikuttanut plasman adiponektiiniin (P = 0,59) huolimatta merkittävästä painon ja rasvamassan vähenemisestä ja hyperandrogenemian paranemisesta.

**Tulos**

Liittyykö adiponektiini itsenäisesti insuliiniherkkyyteen naisilla, joilla on munasarjojen monirakkulatauti?

**Esimerkki 9.6033**

Arvioida, erosivatko ei-alkoholista maksan steatoosia (HS) sairastavien henkilöiden verenkierron adiponektiinitasot verrattuna henkilöihin, joilla ei ole HS:ää, ja jos näin on, tutkia, missä määrin nämä erot johtuvat metabolisen oireyhtymän muuttujien epäsuotuisasta rakenteesta, joka tyypillisesti havaitaan näillä henkilöillä.", "Analysoimme poikkileikkaustutkimuksessamme 68 tervettä, lievästi lihavaa henkilöä, joiden päivittäinen alkoholin käyttö oli negatiivista tai vähäistä.', 'Mitattiin HS (ultraäänitutkimuksella), glukoosin sietokyky (oraalisella glukoosikuormituksella), insuliiniresistenssi [homeostaasimallin arvioinnilla (HOMA)] ja plasman adiponektiinipitoisuus [entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä (ELISA)].', 'Koehenkilöillä, joilla oli ei-alkoholista HS:ää (n = 43), oli selvästi alhaisemmat plasman adiponektiinipitoisuudet kuin niillä, joilla ei ollut HS:ää (n = 25) (5,6 +/- 3 vs. 10,8 +/- 4 mikrog/ml; P < 0,001). Lisäksi ensin mainituilla oli huomattavasti korkeammat arvot painoindeksille (BMI), vyötärön ja lantion suhteelle (WHR), HOMA-insuliiniresistenssipisteytykselle, plasman insuliinille (paastotilanteessa ja glukoosikuormituksen jälkeen), plasman triglyseridipitoisuudelle ja maksaentsyymien pitoisuuksille [kuten alaniini-aminotransferaasi (ALT) ja gammaglutamyylitranspeptidaasi (GGT)], ja heillä oli yleensä alhaisemmat suuren tiheyden lipoproteiinien pitoisuudet (HDL). Ryhmien välillä havaittuihin merkittäviin eroihin plasman adiponektiinipitoisuuksissa ei juurikaan vaikuttanut mahdollisten sekoittavien muuttujien, kuten iän, sukupuolen, BMI:n, WHR:n, lipidien ja HOMA-insuliiniresistenssipisteytyksen korjaaminen. Vastaavasti monimuuttujaregressioanalyyseissä hypoadiponektiininemia ennusti merkitsevästi HS:n esiintymistä (P < 0,001) ja kohonneita GGT- ja ALT-tasoja (P < 0,05) riippumatta mahdollisista sekoittavista tekijöistä.

**Tulos**

Liittyvätkö plasman alentuneet adiponektiinipitoisuudet läheisesti ei-alkoholiperäiseen maksan steatoosiin lihavilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.6034**

Hevosten kuolemantapaukset kilpaurheilun aikana ovat edelleen merkittävä hyvinvointia koskeva huolenaihe, ja aidoissa tapahtuvat kaatumiset aiheuttavat osan kaikista kilparadoilla kirjatuista hevosten kuolemantapauksista.", "Tavoitteena oli tunnistaa ja kvantifioida hevosten kaatumisten riskitekijät National Hunt (NH) -kilpaurheilussa ja raportoida kaatumisten ja kaatumisiin liittyvien kuolemantapausten yleisyys.", "Prospektiivinen kohorttitutkimus tehtiin 2879 hevosen lähdöistä, jotka tapahtuivat 6:lla brittiläisellä kilpa-ajoradalla pidetyissä este- ja estejuoksukilpailuissa. Jokainen hevonen, joka kaatui este- tai esteaidassa kilpailun aikana, määriteltiin tapaukseksi. Tiedot saatiin haastattelemalla ja havainnoimalla paraatikehällä sekä kaupallisista tietokannoista. Monimuuttujaisia logistisia regressiomalleja, joissa otettiin huomioon klusterointi radan tasolla, käytettiin muuttujien ja kaatumisriskin välisen suhteen selvittämiseksi.", "Tapauksia, joissa hevonen kaatui, tunnistettiin 124 (32 estekilpailuissa ja 92 estejuoksuissa). Kaatuneiden loukkaantumisriski oli 8,9 % ja kuolemanriski 6,5 %. Matkan kesto raviradalle, käyttäytyminen paraatikehällä ja sää kilpailuhetkellä olivat yhteydessä kaatumiseen sekä este- että estejuoksukilpailuissa. Ikä, sateen määrä ja meno olivat myös yhteydessä kaatumiseen estejuoksukilpailuissa.

**Tulos**

Tutkitaanko prospektiivisella kohorttitutkimuksella hevosten kaatumisen riskitekijöitä Yhdistyneen kuningaskunnan este- ja estejuoksukilpailuissa?

**Esimerkki 9.6035**

Äidin trauman yhteydessä Kleihauer-Betken (KB) testiä on perinteisesti käytetty transplacentaalisen verenvuodon (TPH) havaitsemiseksi, jotta Rh-negatiiviset naiset voisivat saada asianmukaisen Rh-immunologisen profylaksian. Koska TPH:n suuruus heijastaisi kohdun vammaa, arvioimme Kleihauer-Betken testiä äidin trauman jälkeisen ennenaikaisen synnytyksen (PTL) riippumattomana ennusteena.", "Marylandin yliopiston shokkitraumakeskukseen tammikuun 1996 ja tammikuun 2002 välisenä aikana otetut potilaat käytiin läpi. Vastaanotetuista 30 362 traumapotilaasta 166 oli raskaana, ja 93:lle heistä tehtiin elektroninen sikiöseuranta. Heidän tiedoistaan poimittiin demografiset tiedot, vammatyyppi, kolme erillistä traumapistemäärää, dokumentoidut kohdun supistukset, PTL (supistukset, joihin liittyy etenevä kohdunkaulan muutos) ja vakavat perinataalikomplikaatiot. Transplacentaalinen verenvuoto arvioitiin 71 tapauksessa äidin KB-testillä.", "TPH, joka määriteltiin KB-positiiviseksi, kun sikiön verta oli yli 0,01 ml äidin verenkierrossa, esiintyi 46 naisella. Neljässäkymmenessäneljässä oli dokumentoituja supistuksia (25:llä oli selvä PTL) ja kahdessa ei ollut supistuksia. Niistä 25 naisesta, joiden KB-testi oli negatiivinen, yhdelläkään ei ollut kohdun supistuksia. Kaikilla potilailla, joilla oli supistuksia tai PTL, KB-testi oli positiivinen. Logistisessa regressiossa KB-testin tulos oli ainoa riskitekijä, joka liittyi PTL:ään (p < 0,001; todennäköisyyssuhde 20,8 positiiviselle KB-testille). Muihin paikkoihin verrattuna vatsan alueen trauma liittyi useammin kohdun supistuksiin (p < 0,001), PTL:ään (p = 0,001) ja positiiviseen KB-testiin (p < 0,001, chi). Mikään traumapisteytysjärjestelmistä ei ennustanut PTL:ää.

**Tulos**

Onko Kleihauer-Betke-testi tärkeä kaikissa äidin traumatapauksissa?

**Esimerkki 9.6036**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata perkutaanisen radiotaajuusablaation (RF), tavanomaisen perkutaanisen etanoli-injektion (PEI) ja suuremman annoksen PEI:n kliinisiä tuloksia enintään 4 cm:n hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) hoidossa.", "Yhteensä 157 potilasta, joilla oli 186 enintään 4 cm:n HCC-potilasta, jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään (52 potilasta tavanomaisen PEI:n ryhmään, 53 potilasta suuremman annoksen PEI:n ryhmään ja 52 potilasta RF-ryhmään). Kliinisiä tuloksia täydellisen kasvaimen kuolion, kokonaiselossaolon, paikallisen kasvaimen etenemisen, uusien kasvainten ilmaantumisen ja syöpättömän elossaolon suhteen verrattiin kolmessa ryhmässä.", "Täydellisen kasvaimen kuolion osuus oli 88 % tavanomaisessa PEI-ryhmässä, 92 % korkeamman annoksen PEI-ryhmässä ja 96 % RF-ryhmässä. Täydellisen kasvaimen kuolion saavuttamiseen tarvittiin RF-ryhmässä huomattavasti vähemmän hoitokertoja kuin kahdessa muussa ryhmässä (P < .01). Paikallisen kasvaimen etenemisaste oli alhaisin RF-ryhmässä (vs. perinteinen PEI-ryhmä, P = .012; vs. korkeampiannoksinen PEI-ryhmä, P = .037). Kokonaiselossaololuku oli korkein RF-ryhmässä (vs. tavanomainen PEI-ryhmä, P = .014; vs. korkeampiannoksinen PEI-ryhmä, P = .023). Syöpättömän elossaolon osuus oli korkein RF-ryhmässä (vs. perinteinen PEI-ryhmä, P = 0,019; vs. korkeampiannoksinen PEI-ryhmä, P = 0,024). Monimuuttuja-analyysissä todettiin, että kasvaimen koko, kasvaimen erilaistuminen ja hoitomenetelmä (RF vs. molemmat PEI-menetelmät) olivat merkittäviä tekijöitä suhteessa kasvaimen paikalliseen etenemiseen, kokonaiselossaoloon ja syöpättömään elossaoloon.

**Tulos**

Parantaako radiotaajuusablaatio ennustetta verrattuna etanolin injektioon < tai =4 cm:n hepatosellulaarisen karsinooman hoidossa?

**Esimerkki 9.6037**

Troponiini I:n vapautumisen yleisyyttä ja merkitystä sekä sen mekanismia ei tunneta vakavissa traumapotilailla. Tämän vapautumisen ominaisuuksia tutkittiin prospektiivisesti tällaisilla potilailla, ja ne korreloivat shokin esiintymisen, sydänlihaksen ruhjeiden olemassaolon ja lopputuloksen kanssa.", "24 kuukauden aikana kaikille kirurgiseen tehohoitoyksikköön otetuille traumapotilaille suoritettiin sähkökardiogrammin sarjatallenteet ja troponiini I -mittaukset. Merkittävän sydänlihaksen ruhjeen diagnoosi tehtiin elektrokardiografisten kriteerien perusteella. Troponiini I:n aikakäyrän perusteella määriteltiin etukäteen kolme potilasryhmää: hyvin ohimenevä (</= 12 h) ja rajoitettu vapautuminen (troponiini I < 2 mikrog/l), ohimenevä (</= 36 h) ja merkittävä vapautuminen (troponiini I >/= 2 mikrog/l) sekä jatkuva (> 36 h) ja merkittävä vapautuminen (troponiini I > 2 mikrog/l). Viimeisessä ryhmässä tehtiin sepelvaltimoiden angiografia.", "Troponiini I:n vapautumisen esiintyvyys oli 12 % (95 %:n luottamusväli [CI], 9,6-14,4 %) 728 potilaalla. Merkittävä sydänlihaksen ruhje todettiin 35 potilaalla (5 %; 95 % CI, 3,4-6,6 %), ja sitä voi esiintyä ilman rintakehän traumaa ja ilman troponiini I:n vapautumista. Troponiini I:n herkkyys, spesifisyys sekä positiivinen ja negatiivinen ennustearvo sydänlihaksen ruhjeen diagnoosin osalta olivat 63, 98, 40 ja 98 %. Troponiini I:n vapautumista havaittiin 54:llä varhain (> 48 h) eloonjääneellä (7 %; 95 % CI, 5,6-9,6 %), joilla ei ollut ennestään sepelvaltimotautia. Pitkäaikainen ja merkittävä troponiini I:n vapautuminen (17 potilasta) liittyi usein rintakehän traumaan (82 %) ja jatkuvasti elektrokardiografisiin poikkeavuuksiin. Sepelvaltimovamma todettiin 7 potilaalla (2 suurta ja 5 pientä verisuonivammaa) (1 % koko ryhmästä; 95 % CI, 0,4-2,0 %). Kuolleisuus oli samanlainen varhain eloonjääneillä, joilla oli (15 %; 95 % CI, 7-27 %) tai joilla ei ollut (12 %; 95 % CI, 9-14 %) troponiini I:n vapautumista. Myöhäiskuolleisuuden kertoimen suhde oli 1,32 (95 % CI, 0,61-2,85) potilailla, joilla oli troponiini I:n vapautuminen.

**Tulos**

Onko sydämen troponiini I:n vapautumisen esiintyvyys ja merkitys vakavilla traumapotilailla?

**Esimerkki 9.6038**

Jos suun kautta siedettävyyden muodostuminen ja ylläpitäminen epäonnistuu imeväisiässä, seurauksena voi olla ruoka-aineallergia. Arvioidaksemme tarkemmin suoliston immuunijärjestelmän roolia lehmänmaitoallergiassa (CMA) tutkimme pro-allergeenisen Th2-sytokiinin interleukiini (IL)-4:n ja antiallergeenisten sytokiinien IL-10:n, transformoivan kasvutekijän (TGF)-beta1:n ja TGF-beta2:n systeemistä tuotantoa atooppista ekseemaa sairastavilla ja CMA:ta sairastamattomilla imeväisillä antigeenin eliminointiruokavalion ja oraalisen antigeenialtistuksen aikana.", "Tutkittiin 18 imeväisikäistä (keski-ikä 9,6 kuukautta; 95 %:n luottamusväli 8,1-11,1 kuukautta), joilla oli atooppinen ekseema ja CMA, ja 17 imeväisikäistä (keski-ikä 9,7 kuukautta; 95 %:n luottamusväli 8,6-10,9 kuukautta), joilla oli atooppinen ekseema ja jotka sietivät maitoa kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun lehmänmaitokokeilun perusteella. Perifeerisen veren mononukleaarisia soluja saatiin antigeenin eliminointidieetin ja lehmänmaitohaasteen aikana, ja niitä stimuloitiin Concanavalin-A:lla tai lehmänmaidolla tai ne jätettiin stimuloimatta. Sytokiinipitoisuudet mitattiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä.", "Antigeenin eliminointiruokavalion aikana Concanavalin-A:n stimuloima TGF-beta2:n tuotanto oli merkitsevästi vähäisempää imeväisillä, joilla oli CMA, verrattuna imeväisiin, joilla ei ollut CMA:ta: 129 pg/ml (interkvartiilisuhde, 124-144 pg/ml) vs. 149 pg/ml (interkvartiilisuhde, 133-169 pg/ml); P = 0,016. Suun kautta tapahtuvan antigeenialtistuksen aikana CMA:ta sairastavien imeväisten immuunivasteille oli ominaista huomattavasti suurempi IL-4:n spontaani tuotanto verrattuna niihin, joilla ei ollut CMA:ta: 12,0 pg/ml (interkvartiilisuhde, 5,2-28,3 pg/ml) vs. 4,2 pg/ml (interkvartiilisuhde, 1,5-7,6 pg/ml); P = 0,018.

**Tulos**

Liittyykö lehmänmaitoallergia atooppista ekseemaa sairastavilla imeväisillä poikkeavaan interleukiini-4:n tuotantoon suullisen lehmänmaitohaasteen aikana?