**Esimerkki 9.6039**

Trakeaalinen immunogeenisuus on ollut kiistanalainen. Vaikka ortotopisessa trakeaalisiirrossa rotilla on raportoitu allotrakeaaliepiteelin korvaamisesta isännän epiteelillä, epiteelin korvaamisen immunologinen vaikutus on edelleen epävarma.', 'Suoritimme ortotooppisen trakeaalisiirteen yhdeksän rustorenkaan siirteen seuraavissa ryhmissä: 1, Lewis --> Lewis (n = 30); 2, ACI --> DA (n = 25); 3, Lewis --> F344 (n = 23); 4-A, DA --> Lewis (n = 41); 4-B, DA --> Lewis takrolimuusihoidon (1 mg/kg/d 10 päivän ajan) kanssa leikkauspäivästä alkaen (n = 31); 4-C, DA-allograftin uudelleensiirto toissijaisiin naiiveihin Lewisrottiin 10 tai 15 päivää ensisijaisen siirron jälkeen (n = 11); 4-D, DA --> Lewis takrolimuusihoidolla leikkauksen jälkeisestä 10. päivästä alkaen (n = 6). Eloonjäämisajat ja histopatologia arvioitiin. Epiteelin korvautumista arvioitiin immunohistokemiallisesti.", "Kaikki rotat jäivät eloon ryhmissä 1, 2 ja 3. Jopa täysin histoinfektiivisessä ryhmässä 4-A eloonjäämisaste 120. päivänä oli 15 %. Epiteelin korvautuminen oli käynnissä 10. päivänä tässä ryhmässä. Kaikki takrolimuusilla käsitellyt rotat kuitenkin kuolivat päivään 54 mennessä, eikä epiteelin korvautumista tapahtunut päivinä 30 ja 50 ryhmässä 4-B. Ryhmässä 4-C uudelleensiirto täydellisen epiteelin korvautumisen jälkeen lisäsi pitkään elossa olevien rottien määrää. Ryhmässä 4-D kaikki rotat, jotka saivat takrolimuusihoitoa täydellisen epiteelin vaihdon jälkeen, elivät yli 120 päivää.

**Tulos**

Edistääkö henkitorven epiteelin täydellinen korvaaminen isännän toimesta ortotooppisten henkitorven allotransplantaatioiden spontaania hyväksyntää rotilla?

**Esimerkki 9.6040**

Meniskusrepeämät ovat edelleen ratkaisematon ongelma urheilulääketieteessä. Geeninsiirto on potentiaalinen lähestymistapa meniskan korjauksen tehostamiseen. Rekombinantti adeno-assosioitunut virus on geeninsiirtomenetelmä, jolla on etuja verrattuna aiemmin käytettyihin lähestymistapoihin.", "Suora geeninsiirto meniskisoluihin voidaan toteuttaa käyttämällä rekombinantti adeno-assosioitunutta virusta in vitro ja in vivo.", "Kontrolloitu laboratoriotutkimus.", "Rekombinantti adeno-assosioituneita viruksia, jotka sisälsivät reportterigeeni lacZ:n, testattiin sen suhteen, pystyvätkö ne siirtämään geenin lappiinisiin ja ihmisen meniskisoluihin in vitro ja lappiinisiin meniskisvikoihin in vivo. Tuloksia arvioitiin havaitsemalla lacZ-geenin koodaamaa entsyymiä, beetagalaktosidaasia.", "Geeninsiirron maksimaalinen tehokkuus oli 81,6 % +/- 6,6 % lapinin ja 87,2 % +/- 14,8 % ihmisen meniskisoluissa in vitro. Siirretyn geenin ilmentyminen jatkui tutkimuksen 28 päivän ajan. Kun rekombinantti adeno-assosioituneen viruksen vektori injektoitiin meniskiksen repeämään lapin meniskiksen repeämismallissa, siirtogeenin ilmentyminen jatkui repeämän vieressä olevissa meniskiksen soluissa vähintään 20 päivän ajan in vivo.

**Tulos**

Ovatko rekombinanttiset adeno-assosioituneet virusvektorit tehokkaita in vitro ja in vivo?

**Esimerkki 9.6041**

Keuhkovaltimon eristäminen on parantava hoito eteisvärinäpotilaille. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida prospektiivisesti adenosiinin antamisen vaikutuksia PV:n aktiivisuuteen ja eteisvenoosijohtumiseen PV:n eristämisen jälkeen.", "Kahdeksankymmeneksällekymmenelleyhdeksälle potilaalle (21 m; ikä: 55+/-8 vuotta) tehtiin ostiaalinen PV:n eristäminen, jota ohjattiin korikatetrin mittauksilla. Onnistuneen eristyksen jälkeen testattiin 12 mg:n laskimonsisäisen adenosiiniboluksen vaikutuksia 62 PV:ssä. 22/62 PV:ssä (35 %) vasemman eteisen (LA) ja PV:n välinen johtuminen palautui ohimenevästi (16,6+/-7,1 s, vaihteluväli: 3,8-27,9 s) tai pysyvästi (3 PV:tä) adenosiinin antamisen seurauksena. Tämän ilmiön esiintyvyys oli 39 % vasemmassa ylemmässä PV:ssä, 43 % oikeassa ylemmässä PV:ssä ja 22 % vasemmassa alemmassa PV:ssä (p=0,365). Ilmiötä esiintyi useammin, kun PV:n aktiivisuus oli hajallaan (11/15 PV:tä, 73 % vs. 11/47 PV:tä, 23 %; p=0,002), mutta radiotaajuusvirran (RFC) antamisen mediaanikesto ei vaikuttanut siihen kunkin PV:n osalta [19 (IQR: 12-26) min vs. 16 (IQR: 11-24) min: p=0,636]. LA-PV:n johtumisaika piteni tai lyheni LA-PV:n johtumisen ilmaantuessa ja hävitessä 36 %:ssa ja 55 %:ssa tapauksista. RFC:n lisäsovellukset (mediaani: 5,5 min, IQR: 4-11 min) korikatetrin tallenteiden osoittaman jäännösjohtumisaikakatkoksen tai -katkaisujen kohdalla poistivat lopullisesti adenosiinin aiheuttaman LA-PV-johtumisen palautumisen kaikissa tapauksissa. Adenosiinin antaminen lamaannutti aina PV:n sisäistä purkautumista, jos sitä esiintyi.

**Tulos**

Palauttaako adenosiini atrio-venoosin johtumisen keuhkovaltimoiden ilmeisesti onnistuneen ostiaalisen eristyksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6042**

Hypoksia/reoksigenaatio (H/R) aiheuttaa solulle oksidatiivista stressiä ja aiheuttaa apoptoottisen solukuoleman. Transkriptio-3:n (Stat3) signaalinmuuntaja ja aktivaattori on yksi tärkeimmistä molekyyleistä, jotka osallistuvat maksan kehityksen ja uudistumisen käynnistämiseen, ja sen on viime aikoina osoitettu suojaavan soluja erilaisilta patogeeneiltä. Stat3:n hepatoprotektiivisten vaikutusten selvittämiseksi tutkittiin, suojaako se H/R-indusoimilta vaurioilta primaarisissa hepatosyyteissä.", "Primaariviljellyt hepatosyytit valmistettiin SD-rotista. Adenovirukset lisättiin 2 päivää ja sytokiinit 1 tuntia ennen H/R-insulttia. Hepatosyytit ja kasvatusmedia kerättiin määrityksiä varten ennen H/R-insulttia ja sen jälkeen.", "Interleukiini-6 ja kardiotropiini-1, jotka saattavat toimia pääasiassa Stat3-aktivaation kautta, suojasivat soluja H/R:n aiheuttamalta apoptoosilta. Stat3:n konstitutiivisesti aktivoituneen muodon (Stat3-C) adenoviraalinen yliekspressio vähensi H/R-indusoitua apoptoosia sekä reaktiivisten happilajien (ROS) muodostumista hepatosyyteissä. Mielenkiintoista on, että Stat3-C indusoi Mn-SOD:ia mutta ei Cu/Zn-SOD:ia sekä proteiini- että mRNA-tasolla. Mn-SOD:n yliekspressio vähensi merkittävästi H/R-indusoitua ROS:ää ja apoptoosia estämällä redox-sensitiivistä kaspaasi-3-aktiivisuuden aktivoitumista.

**Tulos**

Antaako stat3 vastustuskyvyn hypoksiaa/reoksigenaatiota vastaan hepatosyyttien hapettumisvaurioita vastaan Mn-SOD:n säätelyn kautta?

**Esimerkki 9.6043**

Tutkimus HIV-1:n resistenssin kehittymisestä diketoanalogille S-1360, ensimmäiselle HIV-1-integraasin säikeensiirron estäjälle, joka on päässyt kliiniseen kehitykseen.", "HIV-1(IIIB) kasvatettiin soluviljelmissä kasvavien S-1360-pitoisuuksien läsnä ollessa (IIIB/S-1360(res)).', 'IIIB/S-1360(res) -kannat, jotka valittiin 30, 50 ja 70 passagea varten S-1360:n läsnäollessa, arvioitiin genotyyppisesti sekvenssianalyysillä ja fenotyyppisesti MT-4/MTT-määrityksellä.', 'Useita mutaatioita, yhteensä yhdeksän, syntyi asteittain integraasin katalyyttiseen domeeniin valinnan tuloksena. Niihin kuuluivat T66I ja L74M, jotka molemmat on yhdistetty resistenssiin diketohappoa L-708,906 vastaan. Kun IIIB/S-1360(res) oli läpikäynyt 30, 50 ja 70 läpikäyntiä S-1360:n läsnäollessa, sen herkkyys S-1360:lle oli vastaavasti vähentynyt neljä-, kahdeksan- ja yli 62-kertaiseksi. Fenotyyppinen ristiresistenssi L-708,906:lle oli vaatimatonta 50 passageen valitulle IIIB/S-1360(res)-kannalle, mutta voimakasta 70 passageen valitulle kannalle. Mielenkiintoista on, että kaikki IIIB/S-1360(res)-kannat pysyivät täysin herkkinä pyranodipyrimidiinille V-165, joka on integraasin DNA:ta sitova inhibiittori. Mutaatioiden integraasigeenien rekombinaatio villityyppiseen taustaan integraasi-kimeerisen virustekniikan avulla toisti täysin IIIB/S-1360(res)-kantojen resistenssiprofiilin. Valittujen ja rekombinoitujen kantojen replikaatiokinetiikan osalta kaikkien kantojen replikaatiokelpoisuus oli alentunut verrattuna vastaaviin villityyppisiin kantoihin.

**Tulos**

Aiheuttavatko useat mutaatiot ihmisen immuunikatovirus-1-integraasissa resistenssin kliinisessä tutkimuksessa käytetylle lääkkeelle S-1360?

**Esimerkki 9.6044**

Määrittää interleukiini-2-hoidon (IL-2) vaikutus immunologisiin ja virologisiin vasteisiin henkilöillä, joilla oli akuutti tai äskettäinen HIV-infektio ja jotka jo saivat erittäin aktiivista antiretroviraalista hoitoa (HAART).", "IL-2-hoidon vaikutusta immunologisiin ja virologisiin vasteisiin tutkittiin 21:llä akuutisti infektoituneella henkilöllä, jotka olivat saaneet HAART-hoitoa 48 viikon ajan akuutin tai äskettäisen HIV-infektion jälkeen. Yhdeksän koehenkilöä, jotka eivät saaneet hoitoa, toimivat kontrolleina. Viruskuormitusta sekä CD4- ja CD8-solujen määrää seurattiin ja CD8-solujen ei-sytotoksinen anti-HIV-vaste (CNAR) mitattiin.", "IL-2-hoito johti merkittävään CD4-solujen määrän kasvuun (P = 0,005), joka säilyi 6 kuukauden ajan IL-2-hoidon lopettamisen jälkeen. IL-2:lla ei havaittu vaikutusta viruskuormiin tai CD8-solujen määrään verrattuna pelkkää HAART-hoitoa saaneisiin henkilöihin. CNAR-aktiivisuus palautui HAARTia ja IL-2:ta saaneilla henkilöillä, kun taas CNAR-aktiivisuus väheni pelkkää HAARTia saaneilla henkilöillä ja hoitamattomilla infektoituneilla henkilöillä. Niiden HAART-hoitoa saavien henkilöiden osuus, joiden CD8-soluissa HIV:n replikaation suppressio oli vähintään 50 %, kasvoi merkittävästi IL-2-hoidon jälkeen (P = 0,02) ja pysyi samana 6 kuukauden ajan.

**Tulos**

Palauttaako interleukiini-2-hoito CD8-solujen ei-sytotoksiset anti-HIV-vasteet HAART-hoitoa saavilla primaari-infektiohenkilöillä?

**Esimerkki 9.6045**

Kuivuus vahingoittaa viljeltyjä C3-, C4- ja CAM-kasveja Keski-Meksikon puolikuivilla mailla. Kuivuus vahingoittaa Opuntiaa usein, kun kuivana kevätkautena istutetut emokladodit kehittävät nuoria tytärkladodeja, jotka käyttäytyvät kuin C3-kasvit ja joiden stomatat avautuvat päivällä ja jotka menettävät vettä. Sen sijaan luonnonvaraiset Opuntia-lajit kärsivät vähemmän, koska tytärkladodit eivät kehity niihin äärimmäisissä kuivuusolosuhteissa. Tämän työn päätavoitteena on arvioida tytärkladodien lukumäärän vaikutuksia Opuntia ficus-indica -lajin emokladodien kaasunvaihtoparametreihin, jotka altistuvat vaihteleville maaperän vesipitoisuuksille.', 'Netto-hiilidioksidinottoa, stomaattista konduktanssia, solujen välistä hiilidioksidipitoisuutta, klorofyllipitoisuutta ja suhteellista vesipitoisuutta mitattiin keväällä kuivissa ja kosteissa olosuhteissa kasvavista kypsistä emokladodeista, joissa oli vaihteleva määrä tytärkladodeja.', 'Emokladodien päivittäinen hiilidioksidin saanti väheni tytärkladodien määrän kasvaessa kahdeksaan, erityisesti kuivuuden aikana. Tähän liittyi emokladodin suhteellisen vesipitoisuuden väheneminen, mikä viittaa veden siirtymiseen emokladodista tytärkladodiin. Tyttökladodien ja kuivuuden yhteisvaikutus vaikutti eniten hiilidioksidin assimilaatioon CAM:n vaiheessa IV (myöhään iltapäivällä tapahtuva hiilidioksidin netto-otanta). Sateet nostivat maaperän vesipitoisuutta, mikä vähensi tytärkladodien vaikutusta emokladodien hiilidioksidin nettokulutukseen.

**Tulos**

Vaikuttavatko nuoret tytärkladodit Opuntia ficus-indican emokladodien hiilidioksidin ottoon?

**Esimerkki 9.6046**

Typpioksidin (NO) vähentynyt paikallinen saatavuus voi välittää kroonista vasospasmia aneurysman subaraknoidaalivuodon (SAH) jälkeen. Aiemmat raportit ovat osoittaneet, että varhainen NO-hoito ehkäisee vasospasmia eläimillä. Arvioimme NO:n luovuttajaa dietyleenitriamiinia (DETA-NO) sisältävien kontrolloidusti vapautuvien polymeerien tehokkuutta vasospasmin viivästyneessä hoidossa SAH:n kani-mallissa.", "DETA-NO 20 % (wt/wt) sisällytettiin etyleenivinyyliasetaattipolymeereihin (EVAc). Eläimet (n = 52) satunnaistettiin kahteen koeryhmään. Ensimmäisessä ryhmässä (n = 32) eläimet saivat SAH:n ja implantoitiin joko 20 % DETA-NO/EVAc-polymeeriä annoksella 0,5 mg/kg DETA-NO:ta (n = 16) tai tyhjää EVAc-polymeeriä (n = 16). Polymeerit istutettiin 24 (n = 16) tai 48 tuntia (n = 16) SAH:n jälkeen. Toisessa ryhmässä (n = 20) eläimet saivat SAH:n ja istutettiin joko 20 % DETA-NO/EVAc-polymeeriä annoksella 1,3 mg/kg (n = 10) tai tyhjää EVAc:tä (n = 10). Polymeerit istutettiin 24 (n = 10) tai 48 tuntia (n = 10) SAH:n jälkeen. Lisäryhmälle (n = 16) tehtiin joko näennäisoperaatio (n = 6) tai pelkkä SAH (n = 10). Eläimet lopetettiin 3 päivää verenvuodon jälkeen, ja basilaarivaltimot käsiteltiin morfometrisiä mittauksia varten. Tulokset analysoitiin käyttäen Studentin t-testiä.", "Hoito 20-prosenttisilla DETA-NO/EVAc-polymeereillä annoksella 1,3 mg/kg lisäsi merkittävästi basilaarivaltimon luumenin läpäisevyyttä, kun sitä annettiin 24 (97 +/- 6 % vs. 73 +/- 10 %; P = 0,0396) tai 48 tuntia (94 +/- 6 % vs. 71 +/- 9 %; P = 0,03) SAH:n jälkeen. Hoito 20-prosenttisilla DETA-NO/EVAc-polymeereillä annoksella 0,5 mg/kg, joka annettiin 48 tuntia SAH:n jälkeen, lisäsi merkittävästi luumenin läpäisevyyttä (82 +/- 8 % vs. 68 +/- 12 %; P = 0,03); 0,5 mg/kg:n annos, joka annettiin 24 tuntia SAH:n jälkeen, ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (74 +/- 7 % vs. 65 +/- 9 %; P = 0,16). Pelkän SAH:n saaneiden ryhmässä lumenin läpäisevyys oli 67 +/- 12 %.

**Tulos**

Ehkäiseekö kontrolloidusti vapautuvasta polymeeristä peräisin olevan typpioksidin luovuttajan viivästynyt kallonsisäinen anto kokeellista aivovaskospasmia kaneilla?

**Esimerkki 9.6047**

Laskimonsisäinen paklitakseli, 100 mg/m(2), annettuna 3 tunnin aikana joka toinen viikko, johtaa 59 %:n vasteeseen potilailla, joilla on uusiutuva tai refraktorinen hankitun immuunipuutosoireyhtymän (AIDS) aiheuttama Kaposin sarkooma (KS). Tähän hoitoon liittyy kuitenkin merkittävä myelosuppressio ja 3 tunnin infuusion aiheuttama haitta. Lisäksi ei ole määritelty tehokkaita hoitomuotoja, joita voitaisiin käyttää tämän aineen epäonnistuneen hoidon jälkeen. Vaiheen II tutkimus tehtiin viikoittaisella doketakselilla pitkälle edennyttä KS:ää sairastavilla potilailla turvallisuuden ja kasvainvastaisten vaikutusten arvioimiseksi.", "Doketakselia annettiin annoksena 25 mg/m(2) laskimoon 15-30 minuutin aikana viikoittain 8 viikon ajan. Tämän jälkeen, jos potilaan tauti pysyi vakaana tai vaste parani, hoitoannoksia annettiin joka toinen viikko, kunnes tauti oli täysin hävinnyt, tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, jota ei voitu hyväksyä.", "Potilaita otettiin mukaan 12, joista 9:llä oli > 25 limakalvovauriota, 1:llä oli lymfaturvotusta ja 2:lla viskeraalista osallistumista. Kymmenellä potilaalla (83 %) oli aiempi systeeminen kemoterapia, joista neljä oli saanut aiemmin paklitakselia. Hoito oli hyvin siedetty, eikä siinä esiintynyt mitään asteen 4 toksisuutta. Luokan 3 neutropeniaa esiintyi 33 prosentilla potilaista, mutta yhdelläkään potilaalla ei ollut neutropeenista kuumetta. Viisi potilasta (42 %) sai osittaisen vasteen, joista yksi ei ollut aiemmin saanut vastetta paklitakselille. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 26 kuukautta (vaihteluväli 5-53 kuukautta). Seuranta-ajan mediaani oli 45 kuukautta, joten elossaolon mediaania ei ollut saavutettu.

**Tulos**

Onko viikoittainen doketakseli turvallinen ja tehokas pitkälle edenneen hankittuun immuunipuutosoireyhtymään liittyvän Kaposin sarkooman hoidossa?

**Esimerkki 9.6048**

Endoteelin mikropartikkelit (EMP) ovat pieniä endoteelisolukalvon fragmentteja, jotka irtoavat apoptoosin tai aktivaation aikana. Ryhmämme on aiemmin raportoinut EMP:n kohonneista pitoisuuksista potilailla, joilla on sepelvaltimotauti (CAD), tromboottinen trombosytopeeninen purppura (TTP), pre-eklampsia, multippeliskleroosi (MS) ja vaikea verenpainetauti (HTN). Tässä tutkimuksessa arvioimme EMP-tasojen ja sepelvaltimoiden obstruktiivisten leesioiden angiografisen vakavuuden ja ominaisuuksien mahdollista yhteyttä.", "Tutkimme yhteensä 43 potilasta, joille tehtiin sepelvaltimoiden angiografia. Viidelletoista oli todettu akuutti sydäninfarkti (MI), 20 epävakaa angina pectoris (UA), 5 vakaa angina pectoris (SA) ja 3 sydämen vajaatoiminta. Sepelvaltimoiden varjoainekuvaus käytiin läpi ja sepelvaltimovauriot luokiteltiin Ambrosen luokituksen mukaisesti. Sepelvaltimoiden ahtaumat luokiteltiin korkean ja matalan riskin ahtaumiin. Suuren riskin leesioihin kuuluivat leesiot, joilla oli eksentrinen ulkonäkö (tyyppi II), trombeja tai useita epäsäännöllisyyksiä. Matalan riskin leesiot määriteltiin keskittyneiksi tai tyypin I leesioiksi. Leesioita analysoitiin myös ahtauman asteen ja akuutin sepelvaltimo-oireyhtymän (ACS) mukaan. EMP plasmassa määritettiin virtaussytometrialla.", "EMP eksentrisissä tyypin II tai useissa epäsäännöllisissä leesioissa (korkea riski) oli 2,5-kertainen verrattuna tyypin I tai konsentrisiin (matalan riskin) leesioihin, p<0,05. Leesioilla, joissa oli trombeja, oli kolminkertainen EMP verrattuna niihin, joissa ei ollut trombeja (p=0,05). Lievän ahtauman (>20 % - <45 %) EMP oli kolminkertainen verrattuna vaikeampaan (>45 %) ja viisinkertainen verrattuna niihin, joissa ei ollut ahtaumaa (p<0,01). Potilailla, joilla oli tyypin II leesio, niillä, joilla oli ensimmäinen ACS-episodi, oli nelinkertaisesti korkeampi EMP kuin niillä, joilla oli toistuva ACS (p<0,01).

**Tulos**

Korreloivatko endoteelin mikropartikkelit akuuttien sepelvaltimo-oireyhtymien korkean riskin angiografisten leesioiden kanssa?

**Esimerkki 9.6049**

Mykofenolaattimofetiiliä (MMF), inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin (IMPDH) aktiivisuuden estäjää, annetaan tavallisesti vakioannoksena 1 g b.i.d. munuaisensiirron jälkeen. Koska MMF-annoksen pienentäminen liittyy huonompaan lopputulokseen, tutkimme siirtoa edeltävää IMPDH-aktiivisuutta, MMF-annoksen pienentämistä ja lopputulosta. IMPDH-aktiivisuus määritettiin eristetyistä perifeerisistä mononukleaarisista soluista välittömästi ennen munuaisensiirtoa. Havaitsimme huomattavaa yksilöiden välistä vaihtelua siirtoa edeltävässä IMPDH-aktiivisuudessa (9,35 +/- 4,22 nmol/mg/h). Kolmellakymmenellä potilaalla 48:sta (62,5 %), joilla oli vakioannos MMF:ää (1 g b.i.d.), annosta pienennettiin kolmen vuoden kuluessa siirron jälkeen; näillä potilailla myös IMPDH-aktiivisuus oli huomattavasti pienempi. Vastaanottajan toimintakäyrän alapuolinen alue (AUC-ROC) annoksen pienenemisen ennustamiseksi 6 kuukauden kuluessa siirron jälkeen oli 0,75 (95 % CI, 0,61-0,89; p < 0,004). IMPDH-aktiivisuus yli raja-arvon, MMF-annoksen pienentäminen ja vastaanottajan ikä vaikuttivat merkittävästi akuutin hyljinnän esiintymiseen monimuuttujaisessa logistisessa regressiossa. Potilailla, joilla oli korkea IMPDH-aktiivisuus ja MMF-annoksen pienentäminen, oli korkein hylkimisaste (81,8 % vs. 36,4 %; p < 0,01).

**Tulos**

Liittyykö siirtoa edeltävä inosiinimonofosfaattidehydrogenaasiaktiivisuus kliiniseen tulokseen munuaisensiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.6050**

Suun kautta nautitut probioottiset bakteerit voivat moduloida immuunivastetta ja lisätä vasta-ainetittereitä bakteerien tai virusten aiheuttamia suolistoinfektioita vastaan. Vaikka probioottien myönteisistä vaikutuksista hengitystieinfektioihin on raportoitu, kaiken kaikkiaan vain muutamissa tutkimuksissa on tutkittu vaikutuksia virusinfektioihin, jotka koskevat muita elimiä kuin ruoansulatuskanavaa.", "Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, vaikuttavatko probiootit ja miten ne vaikuttavat immuunivasteeseen standardoidulle enterovirushaasteelle (polio) ja infektioille, jotka eivät rajoitu ruoansulatuskanavaan terveillä aikuisilla.', 'Satunnaistetussa, kontrolloidussa ja kaksoissokkotutkimuksessa 64 vapaaehtoista nautti 5 viikon ajan kemiallisesti hapatettua hyytynyttä maitoa ilman bakteereja tai lisättynä 10(10)/annos (Lactobacillus rhamnosus ) GG:tä tai Lactobacillus acidophilus CRL431:tä. Toisella viikolla koehenkilöt rokotettiin suun kautta polio 1, 2 ja 3 -rokotetta vastaan. Polioviruksen neutraloiva seerumin aktiivisuus, ensisijainen parametri, määritettiin standardilla neutralointitestillä (WHO) ennen rokotusta ja kolme kertaa rokotuksen jälkeen. Poliovirusspesifinen IgA, IgG ja IgM määritettiin ELISA-testillä.", "Probiootit lisäsivät polioviruksen neutraloivien vasta-aineiden tittereitä (NT) ja vaikuttivat poliovirusspesifisen IgA:n ja IgG:n muodostumiseen seerumissa. Enimmäisnousu immunisoinnin jälkeen oli noin 2, 2,2 tai 4-kertainen vastaavasti NT:n, IgG:n tai IgA:n osalta vapaaehtoisilla, jotka käyttivät probiootteja lumelääkkeen sijaan. Bakteerikantojen välillä ei havaittu johdonmukaista eroa.

**Tulos**

Edistävätkö probioottibakteerit virusspesifisiä neutraloivia vasta-aineita poliorokotuksen tehosterokotuksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6051**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida ultraääniluukuretin edullista käyttöä ja arvioida pterygoideusprosessin mobilisointia Le Fort I -osteotomian jälkeen.", "14 japanilaiselle aikuiselle (iältään 17-30 vuotta, keskiarvo 22,4), joilla oli leuan epämuodostumia, jotka oli diagnosoitu mandibulaariseksi prognatismiksi tai bimaxillariseksi epäsymmetriaksi, tehtiin Le Fort I -osteotomia, johon liittyi molemminpuolinen sagittaalinen jaettu ramusosteotomia tai intraoraalinen pystysuora ramusosteotomia. Le Fort I -osteotomian aikana käytettiin Sonopet UST-2000 -ultraääniluukyrettiä murtamaan pterygoideus processus hieman yläleuan osteotomian tason yläpuolella vahingoittamatta laskevaa suulakivaltimoa tai muita verisuonia ja hermoja. Leikkauksen jälkeen pterygoideusproteesin osteotomia ja sen liikkuvuus arvioitiin kolmiulotteisista tietokonetomografiakuvista.", "Kaikissa tapauksissa pterygoideusproteesin liikkuvuus voitiin saavuttaa laitetta käyttämällä turvallisesti vähäisellä verenvuodolla ja ilman merkittäviä komplikaatioita. Leukaluun segmentti voitiin kiinnittää ihanteelliseen asentoon, ja kaikissa 14 tapauksessa saavutettiin ihanteellinen profiili.

**Tulos**

Onko le Fort I osteotomia ultraääniluu kyrettiä käyttäen murtanut pterygoidilevyt?

**Esimerkki 9.6052**

Munasarjan pienisoluinen karsinooma on harvinainen, erittäin pahanlaatuinen kasvain, joka aiheuttaa usein paraneoplastisen hyperkalsemian.", "27-vuotiaalla naisella oli haimatulehdus ja muuttunut mielentila sekä hyperkalsemia. Jatkotutkimuksissa paljastui vasemmanpuoleinen munasarjamassa ja munasarjan pienisoluinen karsinooma, hyperkalsemia. Kohdunpoisto ja molemminpuolinen salpingo-oophorektomia tehtiin, ja potilaalle annettiin kemoterapiaa karboplatiinilla ja paklitakselilla. Hyperkalsemia hävisi kasvaimen resektion jälkeen. Potilaalla on retroperitoneaalinen imusolmukkeiden uusiutuminen 16 kuukauden kuluttua.

**Tulos**

Aiheuttaako munasarjan pienisoluinen karsinooma, johon liittyy hyperkalsemia, vakavan haimatulehduksen ja muuttuneen mielentilan?

**Esimerkki 9.6053**

Hyperglykemian hoito sairaalahoidossa olevilla potilailla on osoittautunut hyödylliseksi, erityisesti niillä, joilla on obstruktiivinen verisuonisairaus. Kohortissa potilaita, joille tehtiin ruokatorven karsinooman resektio (potilasryhmä, jolla on vakava kirurginen rasitus mutta jossa verisuonitautien esiintyvyys on pieni), tutkittiin, liittyykö varhainen postoperatiivinen hyperglykemia infektiokomplikaatioiden lisääntyneeseen esiintyvyyteen ja pidempään sairaalassaoloon.", "Postoperatiiviset glukoosiarvot 48 tuntiin asti leikkauksen jälkeen haettiin 151 potilaalta, joilla oli American Society of Anesthesiologists -luokka I tai II ja jotka olivat aiemmin osallistuneet satunnaistettuun tutkimukseen, joka toteutettiin kolmannen asteen lähetteellä toimivassa sairaalassa. Monimuuttujaista regressioanalyysia käytettiin määrittämään mahdollisten yksimuuttuja-analyysissä valittujen riskitekijöiden itsenäinen osuus.", "Yksimuuttujaisessa regressioanalyysissä leikkauksen jälkeiset glukoosipitoisuudet olivat yhteydessä sairaalassaolon pitenemiseen (P < 0,001) mutta eivät infektiokomplikaatioihin (P = 0,21). Monimuuttuja-analyysissä postoperatiivisen glukoosipitoisuuden ei kuitenkaan havaittu olevan riippumaton riskitekijä sairaalassaolon pidentymiselle (P = 0,20).

**Tulos**

Onko varhainen postoperatiivinen hyperglykemia riskitekijä infektiokomplikaatioille ja sairaalassaolon pidentymiselle ruokatorven poistoleikkauksessa olevilla potilailla : prospektiivisen tutkimuksen retrospektiivinen analyysi?

**Esimerkki 9.6054**

Pilottitutkimuksessa selvitettiin reaaliaikaisen kontrastilla tehostetun tehodoppler-ultraäänitutkimuksen mahdollista tehoa hyvän- ja pahanlaatuisten lisäkiveksimassojen erottamisessa.", "Ennen kirurgista hoitoa lisäkiveksimassat arvioitiin prospektiivisesti tehodoppler-ultraäänitutkimuksella ennen ja jälkeen kontrastiaineen injektion. Injektion jälkeiset reaaliaikaiset sekvenssit tietokoneistettiin aika-intensiteettianalyysiohjelmistolla tehostumiskäyrän ja kontrastiparametrien määrittämiseksi. Näiden kriteerien havaitsijan sisäistä ja havaitsijoiden välistä toistettavuutta arvioitiin osajoukosta. Näitä kontrastiparametreja verrattiin hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten välillä logistisen regression avulla. Herkkyyttä ja spesifisyyttä käytettiin kontrastiparametrien ja sonografisten ja Doppler-muuttujien vertailuun.", "Mukaan otettiin 99 naista, yhteensä 101 adnexaalista massaa. Munasarjojen pahanlaatuisia kasvaimia oli 23 tapauksessa ja hyvänlaatuisia lisäkudosvaurioita 78. Menetelmämme oli erinomaisen hyvin toistettavissa havaitsijan sisällä ja havaitsijoiden välillä, ja keskimääräinen luokan sisäinen korrelaatiokerroin oli 0,92. Aika ennen tehostumista ja intensiteettisuhde eivät erottaneet luotettavasti hyvän- ja pahanlaatuisia massoja toisistaan. Huuhteluajat ja käyrän alle jäävät pinta-alat olivat merkitsevästi suurempia munasarjojen pahanlaatuisissa kasvaimissa kuin muissa hyvänlaatuisissa kasvaimissa (P < 0,001), mikä johti 96-100 prosentin herkkyysarvioihin ja 83-98 prosentin spesifisyysarvioihin. Kontrastiparametrien herkkyys oli hieman korkeampi ja spesifisyys hieman alhaisempi verrattuna transvaginaalisiin sonografisiin muuttujiin resistiivisyysindeksiin ja seerumin syöpäantigeeni 125 -pitoisuuksiin.

**Tulos**

Auttaako kontrastia sisältävä ultraäänitutkimus erottamaan hyvänlaatuiset ja pahanlaatuiset lisäkiveksimassat toisistaan?

**Esimerkki 9.6055**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ravitsemusintervention vaikutusta ravinnon saantiin, kehon koostumukseen, ravitsemustilaan, toimintakykyyn ja elämänlaatuun kemoterapiaa saavilla syöpäkacheksiapotilailla.", "Potilaat saivat viikoittain ravitsemusterapeutin neuvontaa ja heitä neuvottiin käyttämään suun kautta annettavaa proteiini- ja energiatiheää ravintolisää, joka sisälsi eikosapentaeenihappoa, 8 viikon ajan. Lääketieteellinen onkologi määritteli kemoterapiaprotokollan. Kahdeksan potilasta osallistui tutkimukseen, ja seitsemän potilasta saattoi tutkimuksen loppuun.", "Proteiinin kokonaissaanti (mediaanimuutos 0,3 g/kg päivässä, vaihteluväli -0,1-0,8 g/kg päivässä), kokonaisenergian saanti (mediaanimuutos 36 kJ/kg päivässä, vaihteluväli -2-82 kJ/kg päivässä), kuitujen kokonaissaanti (mediaanimuutos 6.3 g/vrk, vaihteluväli -3,4-20,1 g/vrk), ravitsemustila (potilaan laatima subjektiivinen kokonaisarviointipistemäärä, mediaanimuutos 9, vaihteluväli -5-17), Karnofskyn suorituskyky (mediaanimuutos 10, vaihteluväli 0-30) ja elämänlaatu (mediaanimuutos 16,7, vaihteluväli 0-33,3). Paino (mediaanimuutos 2,3 kg, vaihteluväli -2,7-4,5 kg) ja vähärasvainen paino (mediaanimuutos 4,4 kg, vaihteluväli -4,4-4,7 kg) paranivat kliinisesti merkitsevästi, vaikka ne eivät olleetkaan tilastollisesti merkitseviä. Ravitsemustilan muutos oli merkitsevästi yhteydessä elämänlaadun muutokseen, Karnofskyn suorituskyvyn muutokseen ja rasvattoman kehon massan muutokseen.

**Tulos**

Parantaako ravitsemusinterventio kemoterapiaa saavien syöpäkacheksiapotilaiden tuloksia - pilottitutkimus?

**Esimerkki 9.6056**

Vaikka endoteliinijärjestelmän (ET) paikallinen kudosaktivaatio vaikuttaa osaltaan keuhkoverenpainetaudin kehittymiseen, eristetyn kroonisen plasman hyperendotelinemian vaikutusta keuhkoverenkiertoon ei tunneta.", "Rottiin istutettiin miniosmoottisia pumppuja, jotka antoivat ET-1:tä 7 tai 28 päivän ajan. In vivo -hemodynamiikan jälkeen keuhkot eristettiin paine-virtaussuhteiden selvittämiseksi. Pienet keuhkovaltimot ( noin 250 mikrometriä) kiinnitettiin isometriseen myografiin niiden reaktiivisuuden tutkimiseksi.", "Plasman ET-1 noin kaksinkertaistui (p < 0,05) 7 ja 28 päivän jälkeen. Keuhkokudoksen ET-1-taso nousi nelinkertaiseksi 7 päivän jälkeen (p < 0,001), mutta ei ollut enää merkittävästi koholla 28 päivän jälkeen. Oikean kammion systolinen paine ei vaikuttanut. Keuhkojen paine-virtaussuhde siirtyi ylöspäin jyrkemmällä kaltevuudella (p < 0,05) 7 päivän kuluttua, mutta ei 28 päivän kuluttua. Sekä asetyylikoliinin (p < 0,01) että natriumnitroprussidin (p < 0,001) aiheuttamat maksimilaajentumat vähenivät huomattavasti, noin 50 %, 28 päivän jälkeen ja normalisoituivat lisäämällä typpioksidisyntaasin estäjää L-NNA:ta ja antioksidanttia N-asetyyli-L-kysteiiniä.

**Tulos**

Vähentävätkö kroonisesti kohonneet endoteliinitasot keuhkoverisuonten reaktiivisuutta typpioksidille?

**Esimerkki 9.6057**

Kudoksen ja orgaaninen laskimoiden tukkoisuus on yleinen patofysiologinen ilmiö. On kuitenkin epäselvää, aiheuttaako laskimotukos ohutsuolen limakalvon apoptoosia. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, aiheuttaako laskimotukos tai tukos, jota seuraa takaisinvirtaus, ohutsuolen limakalvon apoptoosia ja onko tuumorinekroositekijä alfa osallisena tässä apoptoosissa.", "Ohutsuolen laskimotukos aiheutettiin rotilla tukkimalla ylempi suoliläsuonilaskimo mikro-bulldog-puristimella. Kongestiivisen jakson päätyttyä puristin vapautettiin kongestiivisuuden helpottamiseksi, minkä jälkeen suonesta purkautui taas virtausta. Rotille ruiskutettiin neutraalia kasvainnaekroositekijä-alfa-vasta-ainetta (0,15 mg/kg) kaulalaskimon kautta 30 minuuttia ennen laskimotukosta tai tukosta, jota seurasi takaisinvirtaus. Suolen limakalvon apoptoosi arvioitiin ja tuumorinekroositekijä-alfa määritettiin. Kaspaasi-8:n, kaspaasi-3:n ja sytokromi c:n määrät määritettiin Western blot -analyysillä.", "Tuloksemme osoittivat, että laskimotukos ja tukos, jota seurasi takaisinvirtaus, lisäsivät merkittävästi limakalvon apoptoosia, limakalvon tumorinekroositekijä alfan määrää sekä kaspaasi-8:n pilkkoutumisen ja kaspaasi-3:n aktivoitumisen tasoja, mutta eivät aiheuttaneet sytokromi c:n vapautumista mitokondrioista sytosoliin. Esikäsittely kasvainnaekroositekijä-alfa-vasta-aineella vähensi merkittävästi limakalvon apoptoosia suoliston tukkeutumisen tai tukkeutumisen ja sitä seuranneen takaisinvirtauksen jälkeen.

**Tulos**

Aiheuttaako laskimotukos limakalvon apoptoosia tuumorinekroositekijä-alfa-välitteisen solukuoleman kautta rotan ohutsuolessa?

**Esimerkki 9.6058**

Tutkia seerumin osteoprotegriinin (sOPG), seerumin luun gammakarboksiglutamiinihappoa sisältävän proteiinin (sBGP) ja virtsan deoksypyridinoliinin (uDPD)/kreatiniinin (Cr) yhteyttä ikään ja luun mineraalitiheyteen (BMD) naisilla.", "ELISA-testillä tutkittiin sOPG:n, sBGP:n ja uDPD/Cr:n arvoja 672:lta vapaaehtoiselta naiselta, jotka olivat iältään 20-80 vuotta. Lannerangan anteroposteriorisen lannerangan ja reisiluun kaulan BMD-arvo (QDR4500A) mitattiin DXA:lla.", "(1) sOPG:n, sBGP:n ja uDPD/Cr:n pitoisuudet ikäryhmässä 30-39 vuotta olivat 2,8 pmol/L +/- 1.4 pmol/L, 5 mikrog/L +/- 3 mikrog/L ja 4,9 nmol/mmol +/- 2,5 nmol/mmol, jotka kaikki olivat merkitsevästi pienempiä kuin ikäryhmissä 40-49, 50-59 ja 60-69 (kaikki P < 0,05). (2) Ikäryhmässä 40-49, sOPG:n, sBGP:n ja uDPD:n arvot olivat vaihdevuosioireisilla henkilöillä merkittävästi korkeammat kuin ei-vaihdevuosioireisilla henkilöillä (5,7 pmol/L +/- 3.1 pmol/L vs. 3,4 pmol/L +/- 2,0 pmol/L, 11 mikrog/l +/- 5 mikrog/l vs. 6 mikrog/l +/- 3 mikrog/l ja 6,9 nmol/mmol +/- 3,3 nmol/mmol vs. 5,2 nmol/mmol +/- 3,9 nmol/mmol, kaikki P < 0,001). (3) Ikä korreloi positiivisesti sOPG:n, sBGP:n, uDPD/Cr:n ja lannerangan anteroposteriorisen ja reisiluun kaulan BMD:n kanssa (r = 0,130, 0,355, 0,106, -0,600, -0,545; P < 0,01). sOPG ja sBGP korreloivat negatiivisesti lannerangan anteroposteriorisen BMD:n kanssa (r = -0,183, -0,108, P < 0,01; ja r = -0,541, -0,441, P < 0,001). sOPG korreloi positiivisesti sBGP:n ja uDPD/Cr:n kanssa (r = 0,216 ja 0,083; kummatkin P < 0,05).

**Tulos**

Ovatko [ Seerumin osteoprotegriini ja seerumin luun gammakarboksiglutamiinihappoa sisältävä proteiini korreloivat luun mineraalitiheyden kanssa normaaleilla naisilla ]?

**Esimerkki 9.6059**

Tetrodotoksiinin, voimakkaan luonnossa esiintyvän natriumkanavan salpaajan, paikallispuudutusominaisuuksia on hiljattain tutkittu uudelleen. Havaittiin, että iskiashermon salpauksen kestoa voitiin pidentää huomattavasti ja systeemistä toksisuutta vähentää huomattavasti, jos epinefriiniä ruiskutettiin yhdessä tetrodotoksiinin kanssa. Mekanismia, joka on tetrodotoksiinihermosalpauksen pidentymisen taustalla, ei tunneta, mutta epäsuorat todisteet viittaavat siihen, että adrenaliini saattaa hidastaa tetrodotoksiinin poistumista injektiokohdasta. Kirjoittajat olettivat, että tetrodotoksiini aiheuttaa verisuonten laajenemista injektiokohdassaan, mikä nopeuttaa sen systeemistä imeytymistä, ja että tätä verisuonten laajenemista heikentää samanaikaisesti annosteltu adrenaliini.", "Radiomerkittyjä mikrokuulia käytettiin kudosverenkierron mittaamiseen nukutetuilla rotilla ennen ja jälkeen tetrodotoksiinin periskiaalisen injektion antamisen yksinään ja yhdessä adrenaliinin kanssa.', 'Tetrodotoksiini, annoksena 0,1 ml 60 mikroM:n liuosta, lisäsi merkittävästi verenkiertoa periskiaattisessa lihaksessa pistoksen antaneella puolella verrattuna samanaikaiseen kontralateraaliseen kontrolliin ja ipsilateraaliseen pistosta edeltävään lähtötasoon. Tetrodotoksiini ei lisännyt verenvirtausta iskiashermossa. Epinefriinin ja tetrodotoksiinin samanaikainen antaminen esti tetrodotoksiinin aiheuttaman perisciaticus-lihaksen verenvirtauksen lisääntymisen ajan myötä eikä muuttanut iskiashermon verenvirtausta. Valtimoverenpaine säilyi tällä tetrodotoksiiniannoksella, vaikka aivoverenkierto väheni. Adrenaliinin antaminen samanaikaisesti tetrodotoksiinin kanssa esti aivojen verenkierron vähenemisen. Suuremmat tetrodotoksiiniannokset aiheuttivat hypotensiota.

**Tulos**

Estääkö adrenaliini lihasten verenkierron lisääntymisen tetrodotoksiinin perineuraalisen injektion jälkeen?

**Esimerkki 9.6060**

Tutkitaan pinnallisen vyöhykkeen roolia nivelruston kitkavasteen säätelyssä. Tämä vyöhyke sisältää pinnallisen proteiinin (SZP), proteoglykaanin, jota syntetisoivat yksinomaan pinnallisen vyöhykkeen kondrosyytit ja jonka oletetaan pienentävän ruston kitkakerrointa.", "16 naudan olkanivelestä (iät 1-3 kk) saaduille tuoreille naudan lieriönmuotoisille tulpille (viistottu ympyrä Ø6 mm, n=35) tehtiin rajoittamattomia puristusvoiman virumiskokeita, joissa rusto liukui lasia vasten suolaliuoksessa. Kahdessa ensimmäisessä kokeessa kitkatestit suoritettiin ennen ja jälkeen pinnallisen vyöhykkeen (noin 100 mikrometrin) poistamisen kontrolli- ja hoitoryhmässä käyttäen kahta eri kuormitussuuruutta (4,4 N ja 22,2 N). Kolmannessa kokeessa kitkakokeet suoritettiin ehjillä pinnoilla ja saman näytteen vastaavalla mikrotomoidulla syvällä vyöhykkeellä.", "Kaikissa kokeissa kitkakerroin reagoi transienttisesti ja nousi minimiarvosta (mu(min)) lähes tasapainoiseen loppuarvoon (micro(eq)). Kokeissa 1 ja 2 ei havaittu tilastollista muutosta (P>0,5) mikro(min):ssä ennen ja jälkeen pinnallisen vyöhykkeen poistamisen. Mikro(eq):n havaittiin kuitenkin pienenevän merkittävästi (P<0,001) pintavyöhykkeen poistamisen jälkeen. Kolmannen kokeen tulokset vahvistavat, että micro(eq) on vielä alhaisempi syvällä vyöhykkeellä. Pintakarheuden mittaukset atomivoimamikroskopialla (AFM) osoittivat pintakarheuden kasvaneen mikrokuvioinnin jälkeen. Immunohistokemiallinen värjäys vahvisti SZP:n läsnäolon ehjissä näytteissä ja sen poistumisen mikrotomitetuissa näytteissä.

**Tulos**

Lisääkö naudan nivelruston pinnallisen vyöhykkeen poistaminen sen kitkakerrointa?

**Esimerkki 9.6061**

Tutkia kromosomien 7, X ja Y numeeristen poikkeavuuksien esiintyvyyttä nivelrikkopotilailla (OA) suorittamalla fluorisoivia in situ -hybridisaatiotutkimuksia (FISH) nivelrustossa ja korreloida kromosomimuutokset nivelruston vaurioitumisen asteen ja sijainnin kanssa.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 34 naista ja 10 miestä, joilla oli OA.". Kontrolliryhmänä analysoitiin 6 naista ja 5 miestä, jotka leikattiin muiden ortopedisten sairauksien kuin OA:n vuoksi.", "FISH-tutkimukset tehtiin lonkka- tai polvirustosta käyttäen kaksivärisiä sentromeerispesifisiä koettimia kromosomeille 7 ja X naisilla ja 7 ja Y miehillä.", "FISH-analyysi osoitti, että 46 prosentilla OA-potilaista oli numeerisia kromosomipoikkeavuuksia kromosomeissa 7, X tai Y. Ylimääräistä kromosomia 7 (kolmoissomia 7) oli 35 prosentilla kromosomipoikkeavuuksia omaavista potilaista. Kaikki OA:ta sairastavat miehet menettivät Y-kromosomin, kun taas 15 prosentilla naisista oli yhden X-kromosomin menetys (monosomia X). Trisomia 7 oli yhteydessä lonkan OA:han (p=0,019) ja pitkälle edenneeseen OA:han Kellgrenin ja Lawrencen luokituksen mukaan (p=0,05). Yhdelläkään 11:stä kontrollista ei ollut poikkeavuuksia analysoiduissa kromosomeissa.

**Tulos**

Ovatko kromosomipoikkeavuudet yhteydessä nivelrikon sijaintiin ja asteeseen?

**Esimerkki 9.6062**

Tutkia glyseryylitrinitraatin (GTN), typpioksidin (NO) luovuttajayhdisteen, vaikutusta ruston ja subkondraalisen luun muutosten samanaikaiseen etenemiseen lampaiden nivelrikon (OA) meniskektomian mallissa.", "Bilateraalinen lateraalinen meniskektomia (MX) tehtiin 12 uuhelle OA:n aiheuttamiseksi. Kuusi hoidettiin paikallisesti GTN:llä (0,7 mg/kg kahdesti viikossa) (MX+GTN). Kuusi muuta lammasta muodostivat leikkaamattomat kontrollit (NOC). Kuuden kuukauden kuluttua uhrauksen jälkeen arvioitiin DEXA:lla reisiluun lateraalisen ja mediaalisen kondyylin (LFC, MFC) ja sääriluun tasanteen (LTP, MTP) subkondraalinen luuntiheys (BMD). Dynaaminen biomekaaninen testaus tehtiin MTP:n ja LTP:n alueella. Kunkin alueen histologiset leikkeet pisteytettiin kvalitatiivisesti ja subkondraalisen luulevyn (SCB) paksuus määritettiin kuva-analyysillä.", "MX+GTN:n SCB:n paksuus oli huomattavasti suurempi kuin MX:n LFC:ssä (keskimääräinen lisäys +88 % ja +42 %) ja MFC:ssä. SCB:n BMD oli 10-12 % suurempi MX+GTN:llä suhteessa MX:ään LFC:ssä, LTP:ssä ja MTP:ssä. MX+GTN-lampailla havaittiin myös suurempia lisäyksiä joissakin histopatologisissa muuttujissa, suurempaa LTP:n keskeistä eroosiota ja muutoksia dynaamisessa jäykkyydessä (pienentynyt) ja vaiheviiveessä (kasvanut) LTP:n ulommalla vyöhykkeellä.

**Tulos**

Lisääkö typpioksidin luovuttaja glyseryylitrinitraatti subkondraalista luun skleroosia ja ruston rappeutumista lampaan meniskektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.6063**

Epidemiologiset ja laboratoriotutkimukset viittaavat siihen, että plasman homokysteiinipitoisuuksien (kokonaishomokysteiini [tHcy]) kasvu kiihdyttää sydän- ja verisuonitauteja edistämällä verisuonitulehdusta, endoteelin toimintahäiriöitä ja hyperkoaguloituvuutta.', 'Suoritimme satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen 285 potilaalla, joilla oli äskettäinen ohimenevä iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus, tutkiaksemme tHcy:n alentamisen vaikutusta foolihapolla 2 mg, B12-vitamiinilla 0,5 mg ja B6-vitamiinilla 25 mg lumelääkkeeseen verrattuna verisuonitulehduksen, endoteelin toimintahäiriön ja hyperkoaguloituvuuden laboratoriomarkkereihin.', 'Kuuden kuukauden kuluttua satunnaistamisesta ei ollut merkittävää eroa verisuonitulehduksen merkkiaineiden (korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini [P=0,32]; liukoinen CD40L [P=0,33]; IL-6 [P=0,77]), endoteelin toimintahäiriön (verisuonisolujen adheesiomolekyyli-1 [P=0,27]; solujen välinen adheesiomolekyyli-1 [P=0.08]; von Willebrandin tekijä [P=0,92]) ja hyperkoaguloituvuus (P-selektiini [P=0,33]; protrombiinifragmentti 1 ja 2 [P=0,81]; D-dimeeri [P=0,88]) oli vähäisempää vitamiinihoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla, vaikka homokysteiinin kokonaispitoisuus (tHcy, tHcy) oli vähentynyt 3,7 mikromol/l (95 % CI, 2,7-4,7).

**Tulos**

Vähentääkö homokysteiiniä alentava hoito foolihapolla , kobalamiinilla ja pyridoksiinilla veren tulehduksen , endoteelin toimintahäiriön tai hyperkoaguloituvuuden merkkiaineita potilailla, joilla on aiempi ohimenevä iskeeminen kohtaus tai aivohalvaus : VITATOPS-tutkimuksen satunnaistettu osatutkimus?

**Esimerkki 9.6064**

Anorektaalinen melanooma (AM) on harvinainen mutta erittäin pahanlaatuinen kasvain, jolla on histologisia ja immunohistokemiallisia piirteitä, jotka ovat hyvin samankaltaisia kuin ihomelanoomalla (CM). Koska BRAF-mutaatioita on äskettäin havaittu suurimmassa osassa CM:ää ja nevoja, tutkimme AM:n BRAF-mutaatioiden ja NRAS-mutaatioiden varalta, jotka ovat MAPK-signaalireitin lisäkomponentti.", "DNA formaliiniin kiinnitetyistä ja parafiiniin upotetuista AM:ista monistettiin PCR:llä ja sekvensoitiin.", "BRAF-mutaatioita havaittiin kahdessa tapauksessa 19:stä ja NRAS-mutaatioita yhdessäkään tapauksesta. Mutaatioita BRAF:n eksonissa 15 esiintyi vain yhdessä kasvaimessa (1 tapaus 19:stä). A1800T-emäsvaihto edusti uutta mutaatiota ja johti K600N-siirtymään AM:ssä, joka oli peräisin 96-vuotiaalta valkoihoiselta mieheltä, joka esitti muutaman viikon kestäneen peräsuolen verenvuodon ja kivuliaan istumisen. Toisessa positiivisessa AM-tapauksessa, 69-vuotiaalla valkoihoisella miehellä, jolla esiintyi kivutonta peräsuolen verenvuotoa ja suoliston ummetuksen kliinisiä oireita, todettiin BRAF:n eksonissa 11 uusi missense-mutaatio (C1327T, joka johtaa R443W-muunnokseen). Yhdessäkään AM-tapauksessa ei esiintynyt CM:ssä vallitsevaa onkogeenistä V599E-mutaatiota.

**Tulos**

Erottelevatko bRAF-mutaatiot molekyylitasolla anorektaalisen ja ihon melanooman toisistaan?

**Esimerkki 9.6065**

Viskeraaliset mekanoreseptorit ovat kriittisiä aistimusten ja ruoansulatuskanavan toiminnan autonomisen refleksin hallinnan kannalta. Viskeraalisen mekanosensoinnin taustalla olevat molekyylimekanismit ovat kuitenkin edelleen huonosti määriteltyjä. Degeneriinin/epiteelin Na + -kanavan (DEG/ENaC) perheen ionikanavat ovat ehdokkaita mekanosensorisia molekyylejä, ja oletimme, että ne vaikuttavat viskeraaliseen mekanosensointiin. Tutkimme DEG/ENaC-kanava ASIC1:n vaikutusta ruoansulatuskanavan mekanosensoriseen toimintaan, mahalaukun tyhjenemiseen ja ulosteen ulostuloon. Vertailimme myös sen roolia ruoansulatuskanavan ja somaattisen aistitoiminnan kannalta.", "ASIC1:n roolin arvioimiseksi tutkimme villityyppisiä ja ASIC1-/-hiiriä. Käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktio (RT-PCR) ja Western blot -analyysi määrittivät ASIC1:n lähetti- RNA:n ja proteiinin ilmentymisen vagus- ja selkäydinsisäisissä sensorisissa ganglioissa. Paksusuolen, ruokatorven ja ihon afferentit kuidut karakterisoitiin toiminnallisen alatyypin mukaan ja niiden mekaaniset ärsyke-vastesuhteet määritettiin. Mahalaukun tyhjeneminen määritettiin 13CO2-hengitystestillä. Käyttäytymistesteillä arvioitiin somaattista mekaanista ja lämpöherkkyyttä.", "ASIC1 ilmentyi sensorisissa ganglioissa ja hävisi ASIC1-geenin katkaisun jälkeen. ASIC1:n menetys lisäsi mekanosensitiivisyyttä kaikissa paksusuolen ja ruokatorven mekanoreseptorien alatyypeissä. Lisäksi ASIC1-/-hiirillä oli lähes kaksinkertainen mahalaukun tyhjenemisaika villityypin hiiriin verrattuna. Sitä vastoin ASIC1:n menetys ei vaikuttanut minkään 5 ihon mekanoreseptorityypin toimintaan, eikä se vaikuttanut käpälän vetäytymisreaktioihin tai ulosteen ulostuloon.

**Tulos**

Vaikuttaako ASIC1-ionikanava viskeraaliseen mutta ei ihon mekanoreseptoritoimintaan?

**Esimerkki 9.6066**

Skotlannin sukellusseuran (Scot-SAC) urheilusukeltajien rutiinitutkimusten tarve tarkistettiin maaliskuussa 2000, ja kehitettiin uusi järjestelmä, jossa käytettiin itse täytettävää seulontakyselylomaketta, jotta sukeltajat voivat tarvittaessa mennä sukelluslääketieteeseen perehtyneiden lääkäreiden arvioitavaksi.", "Arvioida uuden lääketieteellisen järjestelmän vaikutusta lääketieteelliseen tuomarin työmäärään, sukeltajien poissulkemisprosenttiin ja sukellustapahtumien esiintymistiheyteen.", "Kaikkien sukeltajien oli täytettävä kyselylomake, jonka avulla selvitettiin sukelluskelpoisuuteen mahdollisesti vaikuttavia tiloja. Sukeltajalääkäri arvioi sukeltajien lääketieteellisen taustan, jos he vastasivat "kyllä" johonkin kysymykseen, ja tarvittaessa heille tehtiin kliininen tutkimus tai tutkimus. Kyselylomakevastauksiin perustuvien sukeltajien poissulkemisten määrä kirjattiin tapahtumailmoitusten analysoinnin yhteydessä.", "Sukelluslääkärin tarkastusta vaativien lomakkeiden määrä kasvoi 1,2 prosentista 5,7 prosenttiin (p<0,0001, 95 prosentin luottamusväli -0,06-0,03) uuden lääketieteellisen järjestelmän käyttöönoton jälkeisenä vuonna ja kasvoi asteittain seuraavina vuosina 7,7 prosenttiin (p<0,0001, 95 prosentin luottamusväli -0,08-0,05). Niiden sukeltajien määrä, jotka eivät saaneet sukelluskelpoisuustodistusta, kasvoi hieman 0,7 prosentista 1,0 prosenttiin vuoden kuluttua (p = 0,26, 95 prosentin CI -0,01-0,00) ja myöhemmin 2,0 prosenttiin (p = 0,0003, 95 prosentin CI 0,02-0,01) kolmen vuoden kuluttua. Useimmat sukeltajat todettiin sukelluskelpoisiksi pelkän kyselylomakkeen perusteella, ja vain 0,9 prosenttia tarvitsi objektiivisia tutkimuksia (kuten rasituskokeita tai kaikukardiografiaa). Kolmen vuoden seurannan aikana sattuneiden tapausten analyysi vahvisti, että yksikään tapaus ei johtunut ennalta havaitsemattomasta sairaudesta. Kaksi tapausta koski sukeltajia, joilla oli verenpainetauti, mutta molemmille oli tehty lääkärintarkastus ja tutkimukset kyselylomakkeeseen annettujen vastausten perusteella.

**Tulos**

Seurataanko Skotlannissa sukelluskelpoisuuden arvioinnissa käytettävää itsesertifiointijärjestelmää kolmen vuoden ajan?

**Esimerkki 9.6067**

Syöpäsolut ovat usein vastustuskykyisiä tuumorinekroositekijään liittyvän apoptoosia indusoivan ligandin (TRAIL) sytotoksiselle vaikutukselle. TRAIL-resistenttien solujen esikäsittely sisplatiinilla herkistää ne tälle ligandille. Sisplatiinin on myös osoitettu tehostavan adenoviralisten siirtogeenien ilmentymistä.", "Tässä tutkimuksessa pyritään arvioimaan sisplatiinin kykyä tehostaa vihreää fluoresoivaa proteiinia ja TRAIL-fuusioproteiinia ilmentävän kasvainspesifisen adenovirusvektorin Ad/gTRAIL ilmentymistä ja sytotoksista vaikutusta.", "Viljellyt syöpäsolut ja normaalit ihmissolut infektoitiin Ad/gTRAIL:lla sisplatiinin esikäsittelyllä tai ilman sitä. Adenovirustransgeenin ilmentyminen määritettiin käyttämällä virtaussytometriaa vihreän fluoresoivan proteiinin fluoresenssin mittaamiseksi. Sytotoksisuutta mitattiin tiatsolyylin sinisen tetratsoliumbromidin määrityksillä ja apoptoosin entsyymiin sidotulla immunosorbenttimäärityssarjalla.", "Vihreän fluoresoivan proteiinin-TRAIL-fuusioproteiinin ilmentyminen lisääntyi merkittävästi syöpäsolujen sisplatiinin esikäsittelyllä. Sisplatiinikäsittely ennen Ad/gTRAIL-infektiota johti vihreän fluoresoivan proteiinin fluoresenssin intensiteetin 2-12-kertaiseen kasvuun kaikissa syöpälinjoissa. Vaikka Ad/gTRAIL aiheutti lievää sytotoksisuutta kaikissa syöpälinjoissa (50 prosentin estokonsentraatioarvot olivat >500 pfu/solu), sisplatiinin esikäsittely johti Ad/gTRAIL-välitteisen sytotoksisuuden annosriippuvaiseen voimistumiseen, kuten osoitti 50 prosentin estokonsentraatioarvojen jyrkkä aleneminen 4-42 pfu/solu kaikissa solulinjoissa. Sekä sisplatiinilla että Ad/gTRAILilla käsitellyissä normaaleissa soluissa ei havaittu sytotoksisuutta.

**Tulos**

Tehostaako sisplatiini tuumorinekroositekijään liittyvää apoptoosia indusoivaa ligandia ilmentävän kasvainselektiivisen adenoviruksen aiheuttamaa apoptoosia?

**Esimerkki 9.6068**

Ureemiassa T-lymfosyyttien kokonaismäärä vähenee ja Th1/Th2 T-auttajalymfosyyttien (Th-lymfosyyttien) suhde on epätasapainossa. Hemodialyysipotilailla on todettu T-lymfosyyttien suurempi apoptoosin määrä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Th1/Th2-mallia uraemiassa ja arvioida, voiko Th1-apoptoosin suhteellinen lisääntyminen selittää uraemispotilailla havaitun Th1/Th2-tasapainon epätasapainon.", "Arvioinnissa käytettiin seitsemäätoista ei-dialysoitua uraemispotilasta; kahdeksan tervettä vapaaehtoista toimi kontrollina. Solunsisäinen interferoni-gamma (IFN-gamma) ja interleukiini-4 (IL-4) mitattiin suoralla solunsisäisellä immunofluoresenssilla ja virtaussytometrialla. Apoptoosi määritettiin virtaussytometrialla käyttäen annexiini V:tä tai TUNELia. Apoptoosin mekanismeja arvioitiin määrittelemällä Fas- ja Bcl-2:n ilmentyminen.", "Sytokiinien solutuotanto on merkittävästi suurempaa urareemisilla potilailla kuin kontrolleilla. Lisäksi urareemisten potilaiden T-lymfosyyteistä vain 5,1+/-2,1 % sisälsi IFN-gammaa (Th1-solut), kun taas 61,9 +/- 14,8 % sisälsi IL-4:ää (Th2-solut) (P < 0,0001). Apoptoosin osuus oli 29,6 +/- 6,3 % ja 4,7 +/- 1,6 % Th1- ja Th2-lymfosyyteissä (P < 0,001). Fas-ekspressio oli korkeampi Th1- kuin Th2-soluissa ja Bcl-2:n ekspressio oli matalampi Th1- kuin Th2-soluissa. Anti-Fas-vasta-aineiden indusoima apoptoosi oli samanlainen molemmissa lymfosyyttityypeissä.

**Tulos**

Johtuuko Th1- ja Th2-avustaja-lymfosyyttien suhteen epätasapaino uremian yhteydessä Th1-alaryhmän lisääntyneestä apoptoosista?

**Esimerkki 9.6069**

Psykoosin esiintyvyyttä ja hoidon tarvetta asunnottomien keskuudessa tutkittiin Melbournen keskustassa.", "Tämä oli kaksivaiheinen sisäkkäistutkimus, joka sisältyi Australian kansalliseen tutkimukseen psykoottisen sairauden kanssa elävistä ihmisistä. Psykoosin seulonta suoritettiin edustavalle otokselle miehiä ja naisia, jotka asuivat marginaalisissa asunnoissa mielenterveyspalvelujen valuma-alueella. Valittua 82:sta seulapositiivisesta vastaajasta koostuvaa alaotosta haastateltiin käyttäen psykoosin diagnostiikkahaastattelua (Diagnostic Interview for Psychosis, DIP), joka on puolistrukturoitu, standardoitu haastattelu, jossa on kolme moduulia: i) demografia, toimintakyky ja elämänlaatu, ii) diagnoosi ja iii) palvelujen käyttö.", "Psykoottisten häiriöiden kanssa elävien ihmisten odottamattoman suuri esiintyvyys (arvioitu elinaikaisen esiintyvyyden osuus 42 %, 95 % CI=37-47 %) saattaa heijastaa haavoittuvassa asemassa olevien ihmisten keskittymistä kaupungin keskustan supistuvaan marginaaliseen asuntotarjontaan. Tämän alaryhmän vammautuminen jokapäiväisessä, ammatillisessa ja sosiaalisessa toiminnassa on suurempaa kuin muiden psykoosia sairastavien ihmisten Australiassa. Useimmat ihmiset olivat naimattomia ja työttömiä, ja monet raportoivat sosiaalisesta eristäytymisestä ja turvattomuuden tunteesta. Päihdehäiriöt olivat yleisiä. Useimmat ihmiset käyttivät terveyspalveluja, myös mielenterveyspalveluja, mutta vain harvat saivat kuntoutusta, ammatillista tukea tai tukea asumiseen.

**Tulos**

Vammaisuus ja palvelujen käyttö psykoottisia häiriöitä sairastavien asunnottomien keskuudessa?

**Esimerkki 9.6070**

Elektroretinogrammi (ERG) on nykyisin yhdessä keskeisen näkökenttätestin, värinäkötestin ja elektrokulogrammin (EOG) kanssa tutkimus, jolla pyritään ehkäisemään hydroksiklorokiini- (HCQ) tai klorokiinimyrkytyksestä (CQ) johtuvaa retinopatiaa.", "Tutkittiin 32 HCQ-hoitoa saavaa potilasta. Jokaiselle potilaalle oli tehty täydellinen kliininen silmätutkimus ja joukko parakliinisiä tutkimuksia, joihin kuului ainakin ERG. Kaikkia potilaita pyydettiin vähentämään tai lopettamaan HCQ-hoito. Tämän muutoksen jälkeen jokaiselle potilaalle kirjattiin toinen ERG. ERG:tä verrattiin ennen ja jälkeen HCQ-hoidon lopettamisen. HCQ-hoidon vähentämisen tai lopettamisen jälkeen havaittiin, että ERG:n b-aallon amplitudi kasvoi tilastollisesti merkitsevästi.

**Tulos**

Vaihteleeko [ Electroretinogram `` b '' -aalto malarialääkehoidon positiologian mukaan ]?

**Esimerkki 9.6071**

Suuren riskin neuroblastooma (Nb) on parantumaton nykyisillä hoitomuodoilla suurimmalla osalla potilaista. Onkolyyttinen viroterapia on uusi lähestymistapa, jota testataan useiden aikuisten syöpätyyppien hoidossa.", "Vertailla Nb-kasvainmallien herkkyyttä onkolyyttiselle adenovirukselle ja HSV-mutaatioille sekä määritellä resistenssin tai herkkyyden mekanismit.", "Ihmisen Nb-solulinjoja käytettiin määritettäessä herkkyyttä adenoviruksen tyypin 5 villityyppiselle infektiolle ja HSV1-mutaatiolle (NV1066), adenoviruksen reseptorien ilmentymistä, NV1066:n replikaation tukemista ja apoptoosin induktiota. Immunopuutteisten hiirten ihmisen ksenograft-kasvaimissa arvioitiin histologisia vaikutuksia ja kasvaimen vastetta onkolyyttisen HSV-mutaation intratumoraaliselle injektiolle.", "Kaikki kahdeksan viljelyssä testattua Nb-solulinjaa olivat suhteellisen resistenttejä villityyppisten ja heikennettyjen adenovirusten infektiolle. Solut ekspressoivat cocksackie-adenoviruksen kiinnittymisreseptoria (CAR), mutta internalisaatioreseptorien (alphavbeta3-, alphavbeta5-integriinit) ilmentyminen oli vähäistä tai puuttui kokonaan. Sitä vastoin kaikki solut olivat yhdenmukaisesti herkkiä heikennetyn HSV-mutantin NV1066:n tartunnalle. HSV-infektoituneissa soluissa havaittiin tuottavaa viruksen replikaatiota ja apoptoosin induktiota. CHLA-20- ja LAN-5-ksenograftikasvaimissa, joihin oli injisoitu kerta-annos NV1066:ta, ilmeni merkittävä kasvainvastaisuus, ja eläinten elossaoloaika infektion jälkeen pidentyi verrattuna PBS-käsiteltyyn kontrolliryhmään. HSV-injektoiduissa kasvaimissa oli laajoja nekroosia ja morfologisia merkkejä apoptoosista.

**Tulos**

Ovatko onkolyyttiset herpes simplex -viruksen mutantit tehokkaampia kuin villityyppinen adenovirus tyyppi 5 korkean riskin neuroblastoomien hoidossa prekliinisissä malleissa?

**Esimerkki 9.6072**

Käytimme positroniemissiotomografiatutkimuksia tutkiaksemme prospektiivisesti glukoosin ja oksidatiivisen aineenvaihdunnan välistä suhdetta subkortikaalisen valkean aineen (WM) alueella akuutisti traumaattisen aivovamman (TBI) jälkeen. Tavoitteena oli määrittää aineenvaihdunnan poikkeavuuksien luonne, laajuus ja aste aivojen aivojen subkortikaalisilla alueilla, jotka ovat kaukana hemorragisista vaurioista.", "Tutkimuksessa oli 16 normaalia vapaaehtoista ja 10 TBI-potilasta (Glasgow Coma Scale -pisteet 4-10; ikä 17-64 vuotta; 6:lla oli fokaalinen ja 4:llä diffuusi vamma). Jokaiselle tutkittavalle tehtiin dynaamiset positroniemissiotomografiatutkimukset, joissa käytettiin [(15)O]CO:ta, (15)O(2):a, [(15)O]H(2)O:ta ja fluorodeksiglukoosia, sekä magneettikuvaus akuutisti TBI:n jälkeen. Hapen ja glukoosin aineenvaihduntanopeudesta luotiin parametriset kuvat ja laskettiin molaarinen hapen ja glukoosin käytön suhde. Analysoitiin tietoja harmaasta aineesta ja WM:stä, jotka olivat etäällä verenvuotovaurioista, sekä koko aivoista.", "Subkortikaalisen WM:n hapen ja glukoosin käytön suhde pieneni merkittävästi TBI:n jälkeen verrattuna normaaliarvoihin (3,99 +/- 0,77 vs. 5,37 +/- 1,00; P < 0,01), kun taas kortikaalisen harmaan aineen ja koko aivojen keskiarvot pysyivät ennallaan. WM:n aineenvaihduntamuutoksille, jotka olivat hajanaisia kaikkialla aivopuoliskoissa, oli ominaista hapen aineenvaihduntanopeuden väheneminen ilman samanaikaista glukoosin aineenvaihduntanopeuden laskua.

**Tulos**

Viittaavatko fokaalisista hemorragisista vaurioista kaukana olevat subkortikaaliset valkean aineen aineenvaihduntamuutokset diffuusiin vammaan ihmisen traumaattisen aivovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.6073**

Ihmisen immuunikatovirustyypin 1 (HIV-1) infektioon sairastuneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyy luun demineralisaatiota. Näiden potilaiden luuston tilasta kvantitatiivisella korkeataajuusultraäänitekniikalla (QUS) tiedetään vain vähän.", "Arvioida luun laatua ja arvioida IGF-järjestelmän roolia HIV-1-perinataalisesti infektoituneiden lasten luun aineenvaihdunnassa ja luuston tilassa.", "Arvioida luun laatua ja arvioida IGF-järjestelmän roolia HIV-1-infektion saaneiden lasten luun aineenvaihdunnassa ja luuston tilassa.', 'Seerumin vapaata ja kokonais-IGF-I:tä, IGFBP-3:a, seerumin osteokalsiinitasoa, virtsan deoksypyridinoliinipitoisuutta, spontaania interleukiini-6:n (IL-6) vapautumista ja laajakaistaista ultraäänen vaimenemista (BUA) arvioitiin 44:llä esipuberteetti-ikäisellä lapsella, joilla oli perinataalinen HI-virus-1-infektio. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään kliinisen tilan vakavuuden mukaan: ryhmä 1 (23 lasta, joilla ei ollut lainkaan tai lieviä kliinisiä oireita, keski-ikä 8,0 +/- 2,9 vuotta) ja ryhmä 2 (21 lasta, joilla oli vakavia kliinisiä oireita, keski-ikä 8,58 +/- 2,47 vuotta). Vertailua varten analysoitiin 55 tervettä, iältään ja sukupuoleltaan vastaavaa kontrolliryhmää.", "Ryhmän 1 ja kontrolliryhmiin verrattuna ryhmän 2 potilailla oli merkitsevästi pienentynyt BUA Z-pistemäärä (P < 0,001) ja merkitsevästi pienemmät seerumin osteokalsiinipitoisuudet (P < 0,001) ja virtsan deoksypyridinoliinipitoisuudet (P < 0,001 ja P < 0,05). Ryhmän 2 potilaiden seerumin vapaan IGF-I:n (P < 0,001) ja kokonais-IGF-I:n (P < 0,05) pitoisuudet olivat myös merkitsevästi pienentyneet kontrolliryhmiin verrattuna, mutta eivät ryhmään 1. Kolmen ryhmän välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja IGFBP-3:n suhteen. Ryhmän 2 potilaiden spontaani IL-6:n vapautuminen oli huomattavasti suurempaa kuin ryhmän 1 potilailla ja kontrolleilla (P < 0,001). BUA Z-pisteet korreloivat merkittävästi vapaan IGF-I:n kanssa ryhmässä 2 (r = 0,96; P < 0,001), ryhmässä 1 (r = 0,56; P = 0,005) ja kontrolleissa (r = 0,50; P < 0,001).

**Tulos**

Liittyykö ihmisen immuunikatovirustyypin 1 ( HIV-1 ) perinataalisesti infektoituneiden lasten muuttunut luuston tila seerumin alhaiseen vapaaseen IGF-I:hen?

**Esimerkki 9.6074**

Vaikka aivokalvontulehduksen seurauksena kuuroutuneiden potilaiden sisäkorvaistutteen istuttamisen odotetaan onnistuvan hyvin, sähkövirtatarpeen pitkäaikaista vakautta ei ole arvioitu järjestelmällisesti. This study evaluated changes in programming for patients deafened by bacterial meningitis and stability of auditory performance over time.', 'In this retrospective descriptive study, cochlear implant (CI) stimulation mode and performance of 14 patients deafened by meningitis were compared with those of an age-matched control group of patients deafened by other causes.', 'There were no significant differences in mean performance between the meningitis group and control group (P > 0.05). Meningiitin jälkeinen ryhmä tarvitsi kuitenkin ajan myötä asteittain korkeampia stimulaatiotasoja ja korkeampia ohjelmointitapoja kuin kontrolliryhmä.

**Tulos**

Muuttuvatko ohjelmoinnin muutokset ajan myötä sisäkorvaistutteen käyttäjillä?

**Esimerkki 9.6075**

Toistuvaa positroniemissiotomografiaa (PET) 18F-fluoridodeksiglukoosilla (FDG) ja rintakehän tietokonetomografiaa (CT) käytetään kemosädehoidon tehokkuuden arvioimiseen potilailla, joilla on ei-pienisoluinen keuhkosyöpä (NSCLC); standardoitujen ottoarvojen (SUV) muutosta ei kuitenkaan ole korreloitu primaarikasvaimen patologisen muutoksen kanssa.', 'Tämä on retrospektiivinen kohorttitutkimus 56 potilaan prospektiivisesta tietokannasta, jossa oli NSCLC-, FDG-PET- ja rintakehän CT-kuvauksia sekä ennen neoadjuvanttihoitoa että sen jälkeen, kun syöpä oli leikattu kokonaan. Maksimi-SUV (maxSUV) ja kasvaimen koko mitattiin, ja muutosten prosenttiosuutta verrattiin elinkyvyttömien kasvainsolujen prosenttiosuuteen. Ensisijaisena tavoitteena oli mitata näiden arvojen välisen korrelaation astetta.", "MaxSUV:n muutoksella on lähes lineaarinen suhde elinkyvyttömien kasvainsolujen prosentuaaliseen osuuteen resektioiduissa kasvaimissa. FDG-PET:n maxSUV korreloi paremmin patologian kanssa kuin CT-kuvauksen koon muutos (r2 = 0,75, r2 = 0,03, p < 0,001). Kun maxSUV pieneni 80 % tai enemmän, täydellinen patologinen vaste voitiin ennustaa 90 %:n herkkyydellä, 100 %:n spesifisyydellä ja 96 %:n tarkkuudella.

**Tulos**

Onko uusittu FDG-PET neoadjuvanttihoidon jälkeen patologisen vasteen ennustaja ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.6076**

A prospektiivinen, kahden ryhmän vertaileva interventiotutkimus.", "Määrittää käsivarren kampiharjoittelun akuutit ja harjoittelun vaikutukset veren lipidiprofiileihin pyörätuoliin sidotuilla henkilöillä, joilla on selkäydinvamma, ja normaaleilla työkykyisillä henkilöillä.", "Luonnontieteellinen tiedekunta, liikuntatieteiden ja liikuntatieteiden tiedekunta, Liverpoolin John Moores -yliopisto, Englanti.', 'Kokonaiskolesterolia, triglyseridejä ja suuren tiheyden lipoproteiinikolesterolia (HDL-C) levossa ja vasteena käsivarren kampiharjoitteluun ennen 12 viikon harjoittelua ja sen jälkeen verrattiin SCI:tä sairastavien henkilöiden (N = 5) ja liikuntakykyisten henkilöiden (N = 7) välillä. Hapen huippukulutuksen (VO2peak) määrittämisen jälkeen kaikki koehenkilöt suorittivat 30 minuutin ajan submaksimaalisen käsivarren kampiharjoittelun voimakkuudella, joka vastasi 60-65 prosenttia VO2peakista. Laskimoverinäytteet otettiin ennen submaksimaalista liikuntaa ja sen jälkeen, ja niistä mitattiin kokonaiskolesteroli-, triglyseridi- ja HDL-C-pitoisuudet. Nämä lipidiparametrit mitattiin uudelleen kaikilta koehenkilöiltä levossa ja saman submaksimaalisen käsivarsiharjoittelun jälkeen 12 viikon yksilöllisesti ohjatun käsivarsiharjoitteluohjelman jälkeen.", "Ennen harjoittelua triglyseridien keskiarvo levossa oli SCI:tä sairastavilla henkilöillä merkitsevästi (P < 0,05) korkeampi kuin liikuntakykyisillä henkilöillä. Akuutti käsivarren kampiharjoittelu ei muuttanut kokonaiskolesteroli- tai triglyseridipitoisuuksia SCI- tai työkykyisten ryhmissä. HDL-C nousi kuitenkin merkittävästi liikunnan jälkeen liikuntakykyisillä henkilöillä. Harjoittelun jälkeen kokonaiskolesterolin lepokeskiarvo oli SCI-ryhmässä merkitsevästi (P < 0,05) korkeampi kuin työkykyisillä henkilöillä. Lisäksi kokonaiskolesterolin keskiarvot lepotilassa ja submaksimaalisen käsikahvakuulaharjoittelun jälkeen olivat liikuntakykyisten ryhmässä, mutta eivät SCI-ryhmässä, merkittävästi alhaisemmat kuin ennen harjoittelua havaitut keskiarvot. Vaikka HDL-C:n lepokeskiarvo ennen harjoittelua oli SCI-ryhmässä alhaisempi kuin liikuntakykyisillä, tämä ero ei saavuttanut määriteltyä merkitsevyystasoa (P > 0,05). Submaksimaalista käsivarren kampiharjoittelua seurasi merkittävä HDL-C:n nousu vain liikuntakykyisillä henkilöillä. Verrattuna harjoittelua edeltävään aikaan, HDL-C:n lepotaso ja HDL-C:n määrä käsikahvakuulaharjoittelun jälkeen nousi merkittävästi (P < 0,05) SCI-ryhmässä harjoittelun jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttavatko käsivarsiharjoittelu ja harjoittelu selkäydinvammaisten henkilöiden lipidiprofiileihin?

**Esimerkki 9.6077**

On osoitettu, että selektiivinen 5-HT4-reseptoriagonisti tegaserodi saa aikaan supistusten taajuuden ja amplitudin lisääntymisen hevosen ileumin ja lantion taivutuslihaksen eristetyissä lihaspreparaatteissa.", "Tutkia tegaserodin vaikutuksia suoliston motiliteettiin ja pallojen läpikulkuun normaaleilla hevosilla.", "Kuusi täysikasvuista Freiberger-hevosta pidettiin standardoiduissa olosuhteissa. Tegaserodin (0,02 mg painokiloa kohti i.v. b.i.d. 2 päivän ajan) tai lääkeaineen vaikutuksia bariumilla täytettyjen pallojen suoliston läpikulkuun, ulostamiseen ja suolistoääniin tutkittiin ristiinkytkentäjärjestelyllä. Pallot annettiin mahaletkun kautta ennen tegaserodin tai lääkkeen ensimmäistä annosta. Ulosteet kerättiin 3 tunnin välein, ja ulosteesta tunnistettiin radiologisesti poistuneet pallot.", "Tegaserodi nopeutti merkittävästi pallojen gastrointestinaalista (GI) läpimenoaikaa ja lisäsi ulostamisen tiheyttä ja suolistoäänten pistemääriä verrattuna lääkkeeseen. Yhdiste oli hyvin siedetty; vaikutuksia käyttäytymiseen, ruumiinlämpöön, sykkeeseen, hengitystaajuuteen ja kliinisiin laboratoriotietoihin ei havaittu.

**Tulos**

Edistääkö tegaserodi ( HTF 919 ) suolen liikkuvuutta normaaleilla hevosilla?

**Esimerkki 9.6078**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää HIV-testauksen ja tulosten saamisen määrää ja ennustavia tekijöitä asunnottomien aikuisten keskuudessa, joilla on vakava mielenterveysongelma, ensimmäisten kolmen kuukauden aikana sen jälkeen, kun he olivat ottaneet yhteyttä yhteisölliseen tapauskohtaiseen hoito-ohjelmaan.', 'Lähtötilanne- ja seurantahaastattelutiedot tulivat asiakkailta (N=5 890), jotka osallistuivat Access to Community Care and Effective Services and Supports -ohjelmaan, joka on 18 toimipaikkaa käsittävä viiden vuoden mittainen liittovaltion tukema demonstrointiohjelma, jonka tarkoituksena on arvioida palvelujärjestelmien integroinnin vaikutusta vakavasti mielenterveysongelmaisten asunnottomien henkilöiden tuloksiin.', 'Kaiken kaikkiaan 38,0 prosenttia asiakkaista testattiin HIV:n varalta kolmen kuukauden aikana ohjelmaan tulon jälkeen; heistä 88,8 prosenttia palasi vastaanottamaan testitulokset. Todennäköisyys tulla testatuksi oli itsenäisesti yhteydessä siihen, että heidät oli testattu aiemmin, vakavampiin psykiatrisiin oireisiin ja huumeongelmiin, huolenaiheeseen aidsin saamisesta, nuorempaan ikään, alhaisempaan koulutustasoon, vähemmistöasemaan, pidempään jatkuneeseen asunnottomuuteen, seksuaaliseen hyväksikäyttöön, pidätykseen ja terveyspalvelujen käyttöön. Testattujen keskuudessa testitulosten saamisen todennäköisyys oli suurempi niillä, joilla oli ollut aiempia testejä ja palautuksia tulosten saamiseksi, joilla oli useammin testejä ja joilla oli enemmän koulutusvuosia, ja pienempi niillä, joilla oli huumeiden väärinkäyttöongelmia, jotka käyttivät avohoitopalveluja, jotka olivat työkyvyttömiä ja joilla oli sukupuolitauti. Vuorovaikutusanalyysit osoittivat, että miehillä suurempi sosiaalinen tuki lisäsi sekä HIV-testien että tulosten saamisen todennäköisyyttä, kun taas seksuaalinen uhriutuminen seurannan aikana vähensi todennäköisyyttä, että miehet palaisivat hakemaan HIV-tuloksiaan.

**Tulos**

Onko hIV-testausta ja testituloksen vastaanottamista vakavasti mielenterveysongelmista kärsivien asunnottomien keskuudessa?

**Esimerkki 9.6079**

Vaikka sydänlihaksen kontrastiechokardiografiaa (MCE) voidaan käyttää sepelvaltimoiden ahtauman havaitsemiseen, sen tehoa muihin menetelmiin, kuten seinämän liikepoikkeavuuksien havaitsemiseen, ei tunneta. Näin ollen tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata MCE:n herkkyyttä ja seinämäliikkeen poikkeavuuksien havaitsemista sepelvaltimoiden ahtauman arvioinnissa.", "Yhdeksälle koiralle, joilla oli vaikea, mutta ei virtausta rajoittava ahtauma sepelvaltimon kiertäjäkalvosimessa, tehtiin arviointi reaaliaikaisella MCE:llä lyhyen akselin näkymässä Optison-infuusion aikana. Yhtälö y = a (1 - e -betat ) + c, joka sopii MCE:n täydennyskäyrään, laskettiin keskiseptumissa (normaali alue) ja lateraaliseinämässä (iskeeminen alue) ennen adenosiinitrifosfaatti-infuusiota ja sen aikana. Seinäliikkeen poikkeavuuksia arvioitiin myös silmämääräisesti ja mittaamalla seinämän paksuuntuminen.", "Vastaanottajan käyttöominaiskäyrän ala beta- ja A x beta-arvossa sekä seinämän paksuuntumisen prosenttiosuus oli vastaavasti 0,963, 0,963 ja 0,889, mikä osoittaa, että sepelvaltimoiden ahtauman havaitsemisen diagnostinen tarkkuus sepelvaltimoiden stenoosin toteamisessa reaaliaikaisella MCE:llä oli suurempi kuin seinämäliikkeen arvioinnilla.

**Tulos**

Havaitseeko adenosiinitrifosfaatti-stressimyokardiografia sepelvaltimoiden ahtauman herkemmin kuin seinämäliikkeen poikkeavuuden mittaukset?

**Esimerkki 9.6080**

Ensimmäisessä yrityksessämme tunnistaa silmänpinnan epiteelien erilaistumisen merkkiaineita havaitsimme ainutlaatuisen värjäytymismallin kaupallisella anti-Galphaq-vasta-aineella. Eristämme ja karakterisoimme tämän anti-Galphaq-vasta-aineen kanssa reagoivan proteiinin ihmisen silmänpinnan epiteeleissä.", "Ihmisen luovuttajan sarveiskalvonapit leikattiin ja värjättiin useilla kaupallisilla Galpha-proteiinien vasta-aineilla. Galphaq-cDNA:lla transfektoitujen sarveiskalvon epiteelisolujen ja HEK 293 -solujen solulysaattien Western blot -analyysiä käytettiin anti-Galphaq-vasta-aineen (E-17) kanssa reagoivan proteiinin identiteetin määrittämiseksi. Vertailuja tehtiin toisen anti-Galphaq-vasta-aineen (G4415) ja anti-sytokeratiini 12C (J7) -vasta-aineen kanssa. Eristetyt proteiinit, jotka reagoivat E17:n ja J7:n kanssa, analysoitiin sitten kaksiulotteisella isoelektrisellä fokusoinnilla. Polypeptidisekvenssit tunnistettiin käyttämällä matriisiavusteista laserdesorptio-/ionisaatio lentoaikamassaspektrometriaa (MALDI-TOF MS) proteiinien sulattamisen jälkeen geelissä.", "E17 anti-Galphaq -vasta-aine värjäsi ensisijaisesti koko sarveiskalvon epiteelin ja limbuksen suprabasaaliset kerrokset, ja tyvikalvon ja sidekalvon värjäytyminen puuttui kokonaan. Sarveiskalvon epiteelisolujen Western blot -analyysi osoitti, että E-17-vasta-aine tunnisti proteiinin, jonka molekyylipaino on 55 kDa. Vasta-aine ei kuitenkaan reagoinut oletetun antigeenin, Galphaq-proteiinin (42 kDa) kanssa, jota tuotetaan Galphaq-cDNA:lla. Toinen anti-Galphaq-vasta-aine (G4415) ei reagoinut 55 kDa:n proteiinin kanssa, mutta reagoi 42 kDa:n Galphaq-proteiinin kanssa. E-17-vasta-aineen ja J7-vasta-aineen vertailu osoitti, että molemmat tunnistivat 55 kDa:n kaistan yksi- ja kaksiulotteisessa analyysissä. MALDI-TOF MS -analyysi vahvisti, että kiinnostava 55 kDa:n proteiini oli itse asiassa sytokeratiini 12 (CK12) eikä Galphaq-proteiini.

**Tulos**

Onko sytokeratiini 12 ihmisen silmän pintaepiteelissä antigeeni, joka reagoi kaupallisen anti-Galfa q -vasta-aineen kanssa?

**Esimerkki 9.6081**

Suuren annoksen ihmisalbumiinihoito on vahvasti neuroprotektiivinen aivojen iskemia- ja traumamalleissa, ja sitä tutkitaan parhaillaan pilottivaiheen kliinisessä aivohalvaustutkimuksessa. Iskemian aikana albumiini muun muassa mobilisoi systeemisesti n-3-monityydyttymättömiä rasvahappoja ja saattaa auttaa täydentämään hermokalvoilta kadonneita monityydyttymättömiä rasvahappoja.", "Kompleksoimme 25-prosenttisen ihmisalbumiinin dokosaheksaeenihappoon (DHA; 22:6n-3) ja vertasimme sen neuroprotektiivista tehoa natiivialbumiinin tehoon rotilla, joilla oli 2 tunnin fokaalinen iskeeminen, joka aiheutui keskimmäisen aivovaltimon sisäisestä ompeleen ompelemisesta.', 'Eläimillä, joita hoidettiin DHA-albumiinilla, 0,63 g/kg, neurologisten käyttäytymisarvojen paraneminen 72 tunnin kohdalla ylitti merkittävästi muiden hoitoryhmien tulokset, ja histologisen suojan laajuus (aivokuoren infarktin väheneminen 86 %) oli erittäin merkittävä ja pyrki ylittämään natiivialbumiinin (1,25 g/kg) tuottaman aivokuoren suojan asteen (65 %). DHA-albumiini 0,63 g/kg, mutta ei natiivialbumiini, vähensi myös merkittävästi subkortikaalista infarktia ja vähensi selvästi aivojen turvotusta. DHA-albumiinilla käsiteltyjen postiskeemisten aivojen lipidomianalyysi paljasti neuroprotektiivisen DHA-metaboliitin, 10,17S-dokosatrieenin, suuren kertymän ipsilateraaliseen aivopuoliskoon.

**Tulos**

Aiheuttaako albumiiniin kompleksoitunut dokosaheksaeenihappo korkea-asteen iskeemisen neuroprotektiota?

**Esimerkki 9.6082**

Tupakoinnin lopettaminen vähentää nopeasti sydän- ja verisuoniriskiä. Tähän liittyvistä patofysiologisista mekanismeista keskustellaan edelleen. Mittasimme reisivaltimoiden ja kaulavaltimoiden rakenteellisia ja toiminnallisia valtimoseinämän ominaisuuksia tupakoinnin lopettamisen jälkeen selvittääksemme niiden mahdollista roolia sydän- ja verisuoniriskin vähentämisessä.", "127 tupakoitsijasta 33 onnistui lopettamaan tupakoinnin kahdeksi vuodeksi. Heitä verrattiin prospektiivisessa tutkimuksessa 50 tupakoimattomaan ja 55 jatkuvaan tupakoitsijaan. Molempien kaulavaltimoiden ja oikean yhteisen reisivaltimon poikkileikkauksen komplianssi- ja venyvyyskertoimet sekä intima-media-paksuus mitattiin ultraäänellä lähtötilanteessa ja 3, 6, 12 ja 24 kuukautta tupakoinnin lopettamisen jälkeen. Tupakoimattomien ja jatkuvien tupakoitsijoiden ryhmä mitattiin kahdesti 24 kuukauden välein.", "Jatkuva tupakointi ja kaksi vuotta kestänyt tupakoinnin lopettaminen eivät vaikuttaneet poikkileikkauskoordinaatioon ja venyvyyskertoimiin. Vaikka lähtötilanteessa intima-mediaalikerrokset olivat paksumpia tupakoitsijoilla, intima-mediaalikerroksen paksuuden muutos ajan myötä ei eronnut merkittävästi kaikkien kolmen ryhmän välillä.

**Tulos**

Vähentääkö kahden vuoden tupakoinnin lopettaminen valtimoiden seinämän paksuutta ja jäykkyyttä?

**Esimerkki 9.6083**

Koska nisäkkäiden ja selkärangattomien kudoksissa esiintyy morfiinia, sen aineenvaihduntatuotteita ja esiasteita, oli tärkeää selvittää, johtaisiko kudosten altistaminen opiaattialkaloidien esiasteelle, retikuliinille, endogeenisten morfiinipitoisuuksien kasvuun.", "Endogeeniset morfiinipitoisuudet määritettiin korkeapainenestekromatografialla, johon oli yhdistetty sähkökemiallinen detektointi ja radioimmunomääritys sen jälkeen, kun Mytilus edulis -polkijalka-ganglioita oli inkuboitu retikuliinilla. Typpioksidin (NO) vapautuminen määritettiin reaaliaikaisesti amperometrisen anturin avulla. Mu-opiaattireseptorin affiniteetti opiaattialkaloidien esiasteita kohtaan määritettiin reseptorin siirtymismäärityksellä.", "Mytilus edulis -lajin polviganglioissa on morfiinia (1,43 +/- 0,41 ng/mg +/- SEM ganglionien märkäpaino). Ganglioissa, joita inkuboitiin 50 ng retikuliinilla, joka on morfiinin esiaste kasveissa, 1 tunnin ajan, esiintyi tilastollista kasvua endogeenisen morfiinin pitoisuuksissa (6,7 +/- 0,7 ng/mg kudoksen märkäpainoa; P<0,01). Tämä ilmiö on pitoisuusriippuvainen. Gangliomorfiinipitoisuuksien nousu tapahtuu asteittain 60 minuutin inkubaatioajan kuluessa, alkaen 10 minuuttia retikuliinin lisäämisen jälkeen. Osoitamme, että retikuliini (10(-6) M) ei stimuloi ganglionista NO:n vapautumista morfiinin (10(-6) M) kaltaisella tavalla, joka vapauttaa NO:ta sekuntia sen jälkeen, kun se on altistunut ganglioille, ja kestää 5 minuuttia. Retikuliinilla on 3 minuutin viive, jota seuraa pidempi vapautumisjakso. Lisäksi sitoutumissiirtymäkokeissa sekä retikuliinilla että salutaridiinilla (toinen morfiinin esiaste) ei ole sitoutumisaffiniteettia pedaaliganglion mu-opiaattireseptorin alatyyppiin. Tätä havaintoa voidaan vielä vahvistaa käyttämällä positiivisena kontrollina ihmisen monosyyttejä, joista on kloonattu mu3-opiaattireseptorin alatyyppi.

**Tulos**

Lisääkö selkärangattomien ganglioiden retikuliinialtistus endogeenisen morfiinin määrää?

**Esimerkki 9.6084**

Selvittää C-hepatiittiviruksen (HCV) genotyypin merkitystä HIV-taudin etenemisessä.", "Tämä tutkimus tehtiin 126:lla HIV/HCV-yhteisinfektoituneella huumeidenkäyttäjällä, joilla oli tiedossa HIV-serokonversioväli ja joiden HCV-genotyyppi tunnettiin HIV-infektion alkuvaiheessa. Sekä kliinistä etenemistä (AIDSiin) että immunologista etenemistä (CD4+ T-solujen määrä 200 x 10(6) solua/l) HCV-genotyypin mukaan tutkittiin Coxin suhteellisten vaarojen analyysin avulla.", "Seurannan mediaanikesto oli 7,3 vuotta [interkvartiiliväli (IQR), 4,6-10,1 vuotta]. Suurin osa HCV-infektioista koski genotyyppiä 1 ja genotyyppiä 3; Jakauma oli: HCV-tyyppi 1: 48 %, HCV-tyyppi 3: 34 %, HCV-tyyppi 4: 13 %, useita HCV-tyyppejä: 5%. Samanaikaiset moni-infektiot koostuivat HCV:n genotyypeistä 1b+3a, 1b+4 ja 3a+4. HCV:n genotyypin 1 ja usean HCV-genotyypin infektiot liittyivät nopeampaan immunologiseen etenemiseen [riskisuhde (HR) 2,02; 95 prosentin luottamusväli (CI) 1,04-3,92 ja HR 2,74; 95 prosentin luottamusväli (CI) 0,95-7,90, vastaavasti]. HCV:n usean genotyypin infektio oli myös yhteydessä nopeampaan kliiniseen etenemiseen (HR, 3,36; 95 % CI, 0,82-13,79). Nämä riskisuhteet kasvoivat entisestään ja olivat kaikki merkittäviä, kun analyysit rajattiin koskemaan tietoja ennen HAART-valmistetta (HR 3,92; 95 % CI 1,51-10,20; HR 4,38; 95 % CI 1,04-18,40 ja HR 6,54; 95 % CI 1,39-30,76).

**Tulos**

Liittyykö infektio, jossa on samanaikaisesti useita hepatiitti C -viruksen genotyyppejä, nopeampaan HIV-taudin etenemiseen?

**Esimerkki 9.6085**

Monia sepelvaltimotautipotilaita (CHD) ei hoideta asianmukaisesti, eikä hoitotavoitteita useinkaan saavuteta.", "Tarkoituksena oli tutkia, olisiko kyselylomakkeella mitatulla CHD:n riskitekijöiden tuntemuksella yhteyttä neuvoihin, jotka koskevat elintapojen muuttamista hoitotavoitteiden saavuttamiseksi ja lääkehoitoon sitoutumista.", "Sairauskertomuksista seulottiin peräkkäin (509) <71-vuotiaat miehet ja naiset, joilla oli ollut sydäntapahtuma. Vastaajat (392) haastateltiin, tutkittiin ja heille lähetettiin kyselylomake. Kolmesataa neljäkymmentäseitsemän potilasta vastasi kyselylomakkeeseen, joka koski heidän yleistä tietämystään CHD:n riskitekijöistä, elämäntapamuutosten noudattamista hoitotavoitteiden saavuttamiseksi ja lääkehoidon noudattamista.", "CHD:n riskitekijöitä koskevan yleisen tietämyksen ja tiettyjen elämäntapamuutosten noudattamisen välillä oli tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita: painon, fyysisen aktiivisuuden, stressinhallinnan, ruokavalion, rasva-arvotavoitteiden saavuttamisen ja määrättyjen verenpainetta alentavien lääkkeiden käytön todennäköisyyden välillä. Yleinen tietämys riskitekijöistä ei korreloinut verensokeri- tai verenpainetasoihin eikä tupakointitottumuksiin tai määrättyjen lipidi- ja verensokerilääkkeiden hoitotottumuksiin.

**Tulos**

Parantaako parempi tietämys sepelvaltimotautipotilaiden sitoutumista elämäntapamuutoksiin ja lääkitykseen?

**Esimerkki 9.6086**

Halogenoidut anesteetit heikentävät vasemman kammion toimintaa, mutta niiden vaikutuksia oikeaan kammioon on tutkittu vähemmän. Tämän vuoksi kirjoittajat tutkivat isofluraanin ja desfluraanin vaikutuksia keuhkovaltimon (PA) ja oikean kammion (RV) ominaisuuksiin lähtötilanteessa ja hypoksiassa.", "Oikean kammion ja PA:n paineet mitattiin mikromanometrikatetreilla ja PA:n virtaus mitattiin ultraäänivirtausanturilla. PA:n mekaniikkaa arvioitiin virtauksen ja paineen suhteilla sekä virtaus- ja paineaalloista johdettujen impedanssispektrien avulla. RV:n supistuvuutta arvioitiin loppusystolisen elastanssin (Ees) avulla, RV:n jälkikuormitusta arvioitiin PA:n tehokkaan elastanssin (Ea) avulla ja RV-PA-kytkennän tehokkuutta arvioitiin Ees:Ea-suhteella. Nukutetuille koirille annettiin satunnaisesti isofluraanin (n = 7) tai desfluraanin (n = 7) lisääntyviä pitoisuuksia (0,5, 1 ja 1,5 kertaa alveolaarinen minimipitoisuus) hyperoksiassa (sisäänhengitetyn hapen osuus 0,4) ja hypoksiassa (sisäänhengitetyn hapen osuus 0,1).", "Isofluraanilla ja desfluraanilla oli samankaltaiset vaikutukset. Hyperoksian aikana molemmat anesteetit lisäsivät PA-resistanssia ja ominaisimpedanssia, lisäsivät Ea:ta (isofluraani 0,82:sta 1,44 mmHg/ml:ään; desfluraani 0,86:sta 1,47 mmHg/ml:ään), vähensivät Ees:tä (isofluraani 1.09 - 0,66 mmHg/ml; desfluraani, 1,10 - 0,72 mmHg/ml) ja pienensi Ees:Ea (isofluraani, 1,48 - 0,52; desfluraani, 1,52 - 0,54) annoksesta riippuvaisesti (kaikki P < 0,05). Hypoksia lisäsi PA-resistanssia, ei vaikuttanut ominaisimpedanssiin, lisäsi jälkikuormitusta ja lisäsi supistumiskykyä. Hypoksian aikana isofluraanilla ja desfluraanilla oli samanlaiset kammiovaikutukset kuin hyperoksian aikana.

**Tulos**

Haittaavatko isofluraani ja desfluraani oikean kammion ja keuhkovaltimon välistä valtimokytkentää koirilla?

**Esimerkki 9.6087**

Vaikka on näyttöä siitä, että ei-nukleosidisia käänteistranskriptaasin estäjiä (NNRTI:t) sisältävät antiretroviraaliset (ARV) hoidot ovat parempia kuin yhden proteaasin estäjään (PI) perustuvat hoidot viruskuorman vähentämisessä, on epäselvää, kuinka suuri osa parantuneesta viruskuorman vähentämisestä johtuu lääkkeen tehosta tai siitä, että yksinkertaisempiin hoito-ohjelmiin on kiinnitetty enemmän huomiota. Tämän vuoksi tarkastelimme NNRTI- ja yhden PI:n hoitojen sitoutumista ja viruksen suppressiota kohortissa, johon kuului pääasiassa ARV-hoitoa kokeneita osallistujia, käyttämällä objektiivisia sitoutumisen mittareita.", "Osallistujat rekrytoitiin Research on Access to Care in the Homeless (REACH) -kohortista, ja heidät otettiin mukaan tutkimukseen, jos he käyttivät yhden PI:n tai NNRTI:n kaltaista erittäin aktiivista antiretroviraalista hoitoa (HAART) vähintään 3 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Sairauteen sitoutumista mitattiin ilmoittamattomilla pillerien laskennoilla osallistujan tavanomaisessa asuinpaikassa. Ensisijainen päätetapahtuma oli HIV-virus-RNA:n suppressio <50 kopiota/ml.", "109:stä henkilöstä, joita seurattiin keskimäärin 8,7 kuukautta, virologisen suppression todennäköisyys oli noin 8 kertaa suurempi (p < 0,01) NNRTI-pohjaisia hoitoja käyttävillä osallistujilla (n = 53) kuin yhden PI:n hoitoon perustuvia hoitoja käyttävillä osallistujilla (n = 56), kun kontrolloitiin sitoutumista sekä muita mahdollisia sekoittavia tekijöitä monimuuttuja-analyysissä. Ainoat muut riippumattomat virussuppressiota ennustavat tekijät monimuuttujamallinnuksessa olivat ARV-valmisteisiin sitoutuminen (p < .01), CD4-nadir (p = .02) ja yhtäjaksoiset kuukaudet nykyisellä hoidolla ennen sitoutumisen seurannan aloittamista (p < .01). NNRTI- ja yhden PI:n sisältäviä hoitoja saavien osallistujien sitoutumisessa ei ollut merkittävää eroa ilmoittamattomien tablettien laskennan perusteella.

**Tulos**

Selittyykö parempi sitoutuminen siihen, että viruksen suppressio on korkeampi muilla kuin nukleosidisilla käänteistranskriptaasin estäjillä kuin yksittäisillä proteaasin estäjillä?

**Esimerkki 9.6088**

Pirfenidoni (5-metyyli-1-fenyyli-2(1H)-pyridoni) on uusi fibroosinestoaine, jonka on osoitettu vähentävän kollageenin kertymistä useissa eläinmalleissa in vivo ja viime aikoina myös maksan fibroosissa. Solutasolla olemme hiljattain osoittaneet, että pirfenidoni kykenee estämään verihiutaleista peräisin olevan kasvutekijän indusoimaa maksan stellatesolujen proliferaatiota sekä kollageenin tyyppi I:n kertymistä ja alfa1(I)-prokollageenin mRNA-ekspressiota.', 'Arvioidaan, säilyttääkö pirfenidoni fibroosin vastaiset ominaisuutensa myös silloin, kun sitä annetaan maksavaurion indusoimisen jälkeen, ja tutkitaan tarkemmin molekyylimekanismeja, jotka johtavat pirfenidonin fibroosin vastaiseen vaikutukseen.', 'Rotat, joita hoidettiin dimetyylinitrosamiinilla (10 mg/kg) 5 viikon ajan, saivat kolmannesta viikosta alkaen nestemäistä ruokavaliota, joka sisälsi 0,5 % pirfenidonia. Pirfenidonihoito vähensi maksavaurion astetta, joka määritettiin alaniiniaminotransferaasiarvoilla ja nekro-inflammatorisella pistemäärällä, mikä liittyi maksan stellatesolujen proliferaation ja kollageenin kerrostumisen vähenemiseen. Dimetyylinitrosamiinihoito lisäsi transformoivan kasvutekijäorbeta1:n, prokollageeni alfa1(I):n, metalloproteinaasi-1:n kudosinhibiittoreiden ja matriksin metalloproteinaasi-2:n transkriptiotasoja vastaavasti 7-, 7-, 4- ja 15-kertaisesti. Pirfenidonin antaminen alensi näiden transkriptien kohonneita tasoja 50-60 prosenttia, ja tämä liittyi kollageenin kerrostumisen 70 prosentin vähenemiseen.

**Tulos**

Välitetäänkö pirfenidonin fibroottista vaikutusta rotan maksan fibroosissa prokollageeni alfa1 ( I ) , TIMP-1:n ja MMP-2:n vähentämisellä?

**Esimerkki 9.6089**

Pyrimidiininukleosidianalogi, sytosiiniarabinosidi (Ara-C), on tehokas akuutin leukemian hoitoaine. Fosforyloitu trifosfaatti, sytosiini-arabinosiditrifosfaatti, kilpailee deoksisytosiinitrifosfaatin kanssa substraattina DNA:han sisällyttämisestä. Kun se on sisällytetty DNA:han, se estää DNA-polymeraasia ja topoisomeraasi I:tä ja muuttaa DNA:n tertiäärirakennetta.", "Määrittää, muuttaako sytosiinin korvaaminen Ara-C:llä kaksisäikeisissä oligonukleotideissa, jotka sisältävät neljä spesifistä transkriptiotekijöiden sitoutumiskohtaa (TATA, GATA, C/EBP ja AP-2alfa), transkriptiotekijöiden sitoutumista vastaaviin DNA:ta sitoviin elementteihin.", "Transkriptiotekijät saatiin ihmisen promyelosyyttisen leukemian HL-60-solujen ydinuutteista. Transkriptiotekijöiden sitoutumista arvioitiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä [32P]-end-merkityillä kaksijuosteisilla oligonukleotideilla, jotka sisälsivät 1 tai 2 spesifistä transkriptiotekijän sitoutumiskohtaa, joissa sytosiini oli korvattu Ara-C:llä tai ei.', 'Sytosiinin korvaaminen Ara-C:llä transkriptiotekijää sitovan elementin sisällä ja ulkopuolella (AP-2alfa, C/EBP), vain sitovan elementin ulkopuolella (GATA, TATA) tai vain sitovan elementin sisällä (AP-2alfa) johtaa transkriptiotekijän sitoutumisen vähenemiseen vastaavaan DNA:ta sitovaan elementtiin.

**Tulos**

Vähentääkö sytosiiniarabinosidin substituutio transkriptiotekijä-DNA:ta sitovan elementin kompleksin muodostumista?

**Esimerkki 9.6090**

Aivojen mikroverenkierron muutokset aneurysmaattisen subaraknoidaalivuodon (SAH) jälkeisen aivovaskospasmin aikana ovat edelleen kiistanalaisia ja epävarmoja. Tutkimuksemme tavoitteena on osoittaa, että selkäydinstimulaatio (SCS) lisää aivokuoren mikroverenkierron verenkiertoa kokeellisessa aivovaskospasmimallissa käyttämällä Laser Doppler -virtausmittausta (LDF).", "Kokeet tehtiin 24 uusiseelantilaisella kanilla. Kokeisiin valittiin kolme koeryhmää. Ryhmässä 1 arvioitiin aivokuoren verenkiertoa (CCoBF) LDF:llä 8 kaniinilla. Ryhmässä 2 8 eläimelle suoritettiin intrakristernaalinen suolaliuosinjektio ja kaulan epiduraalielektrodien asettaminen ilman SCS:ää ennen LDF:ää. Ryhmässä 3 LDF suoritettiin ennen ja jälkeen SCS:n 4. päivänä SAH:n jälkeen 8 kaniinille. LDF-tiedoista saatuja CCoBF-parametreja verrattiin.", "Vasospasmin esiintyminen SAH:n jälkeen osoitettiin LDF-arvojen merkittävillä muutoksilla. Kaikissa SAH-eläimissä SCS johti CCoBF:n merkittävään lisääntymiseen (noin 30 %). Tämän kasvun havaittiin jatkuvan myös stimulaation lopettamisen jälkeen.

**Tulos**

Lisääkö kaularangan selkäydinstimulaatio aivokuoren verenkiertoa kokeellisessa aivovaskospasmimallissa?

**Esimerkki 9.6091**

Tarkoituksena oli tutkia sosiaalisten suhteiden yhteyttä sosiaalisten verkostojen asteikolla mitattujen sosiaalisten suhteiden ja sepelvaltimotaudin (CAD) riskin ja kuolleisuuden välillä otoksessa naisia, joilla epäillään CAD:tä.", "Viisisataa kolme naista (keski-ikä 59 vuotta), joilla epäillään CAD:tä ja jotka vaativat kliinistä tutkimusta, suorittivat diagnoosiprotokollan, joka sisälsi psykososiaalisen testauksen, CAD:n riskitekijöiden arvioinnin ja kvantitatiivisen sepelvaltimoiden varjoainekuvauksen. Potilaita seurattiin sen jälkeen keskimäärin 2,3 vuoden ajan kaikkien syiden kuolleisuuden seuraamiseksi.", "Korkeammat sosiaalisten verkostojen pistemäärät ilmoittaneilla naisilla oli johdonmukaisesti pienempi sepelvaltimotaudin riski, mukaan lukien alhaisemmat verensokeriarvot (r = -0,11; p = .03), alhaisemmat tupakointimäärät (odds ratio [OR] = 0,81; 95 prosentin luottamusväli [CI] = 0,71-0,93; p = .002), alhaisemmat vyötärö-lonkka-suhteet (r = -0,18; p < .01) ja alhaisemmat verenpainetaudin (OR = 0,90; 95 prosentin CI = 0,81-0,99; p = .04) ja diabeteksen (OR = 0,83; 95 prosentin CI = 0,73-0,94; p = .004) määrät. Kvantitatiivisten angiografialöydösten perusteella korkean sosiaalisen verkoston pistemäärän saaneilla oli myös vähemmän vaikea KHK (keskimääräinen angiografian stenoosiarvo 40,8 vs. 27,2 matalan ja korkean pistemäärän saaneiden sosiaalisen verkoston ryhmissä; p < .001). Kuolleisuus seurannan aikana osoitti annos-vastekuviota suhteessa sosiaalisen verkostoindeksin kvartiileihin, ja matalat pisteet saaneiden kuolleisuus oli yli kaksi kertaa suurempi kuin korkeat pisteet saaneiden (suhteellinen riski = 2,4; p = .03).

**Tulos**

Ovatko sosiaaliset verkostot yhteydessä alhaisempaan kuolleisuuteen naisten keskuudessa, joilla epäillään sepelvaltimotautia : National Heart , Lung , and Blood Institute-Sponsored Women 's Ischemia Syndrome Evaluation study?

**Esimerkki 9.6092**

Nukleosidianalogien epäillään vaikuttavan potilaiden perifeeriseen rasvan menetykseen pitkäaikaisen antiretroviraalisen lääkehoidon aikana.', 'Vertailimme stavudiinin (10 mikroM), tsidovudiinin (1 muM), didanosiinin (10 mikroM), abakaviirin (4 mikroM), lamivudiinin (10 mikroM) ja tenofoviirin (1 mikroM) pitkäaikaisvaikutuksia lähellä niiden enimmäispitoisuusarvoja erilaistuviin 3T3-F442A- ja erilaistuneisiin 3T3-L1-adiposyytteihin, lipidien kerääntymiseen, eloonjäämiseen ja mitokondrioiden toimintaan.', 'Mikään nukleosidien käänteistranskriptaasin estäjistä (NRTI) ei muuttanut merkittävästi 3T3-F442A-solujen erilaistumista, kuten osoitti lipidipisaroita sisältävien solujen muuttumaton prosenttiosuus päivänä 7 ja varhaisten erilaistumisen merkkiaineiden CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) beta (päivänä 2) ja sterolia säätelevää elementtiä sitovan proteiinin ilmentyminen. Stavudiini ja tsidovudiini kuitenkin muuttivat lipidifenotyyppiä vähentämällä lipidipitoisuutta ja lipidimetaboliaan osallistuvien merkkiaineiden, nimittäin C/EBPalfa, peroksisomeja aktivoivan proliferaattorin aktivoiman reseptorin gamma, adiposyyttien lipidiä sitovan proteiinin 2, rasvahapposyntaasin ja asetyyli-koentsyymi A-karboksylaasin, ilmentymistä. Stavudiini ja tsidovudiini, toisin kuin muut NRTI:t, ajoivat 5-10 prosenttia 3T3-F442A-soluista apoptoosiin ja vähensivät erilaistuneiden 3T3-L1-adiposyyttien lipidipitoisuutta ja eloonjäämistä. Stavudiini ja tsidovudiini lisäsivät mitokondrioiden massaa kahdesta nelinkertaiseksi ja laskivat mitokondrioiden kalvopotentiaalia (JC-1-värjäys) samoin kuin zalsitabiini (0,2 mikroM). Samanaikainen käsittely tsidovudiinilla plus lamivudiinilla tai tsidovudiinilla plus lamivudiinilla ja abakaviirilla ei lisännyt tsidovudiinin vaikutusta solujen elinkelpoisuuteen tai apoptoosiin.

**Tulos**

Muuttuvatko HIV-1-nukleosidien käänteistranskriptaasin estäjät stavudiini ja tsidovudiini rasvasolujen toimintoja in vitro?

**Esimerkki 9.6093**

Arvioidaan syklotriatsadisulfonamidin CADA:n HIV-1:n vastaista aktiivisuutta primaarisia isolaatteja vastaan in vitro sekä CADA:n ja hyväksyttyjen HIV-lääkkeiden yhdistelmää mahdollisen synergian löytämiseksi.", "Perifeerisen veren mononukleaarisia soluja (PBMC) käsiteltiin CADA:lla ja infektoitiin 16:lla eri kliinisellä isolaatilla. Kahdeksan päivän infektion jälkeen inhiboivan pitoisuuden mediaani (IC50) laskettiin supernatantin p24-virusantigeenipitoisuuden perusteella. MT-4-solut infektoitiin HIV-1NL4.3:lla, minkä jälkeen niitä viljeltiin CADA:lla tai muilla antiretroviraalisilla lääkkeillä (eli useilla käänteistranskriptaasi-, proteaasi- ja sisäänpääsyn estäjillä) yksinään ja yhdessä. Neljän päivän kuluttua IC50 määritettiin eri lääkkeille replikaatiomäärityksissä. Yhdistelmävaikutusten analyysi suoritettiin mediaanivaikutusperiaatteella (CalcuSyn; Biosoft).", "Sisääntulon estäjä CADA:lla oli voimakas ja johdonmukainen HIV-1:n vastainen aktiivisuus PBMC:ssä monia R5-, R5/X4- ja X4-alkuisia isolaatteja vastaan. Kahden lääkkeen tutkimuksissa yhdistelmäindeksit osoittivat synergiaa CADA:n ja käänteistranskriptaasin estäjien (tsidovudiini, stavudiini, lamivudiini, tsalsitabiini, didanosiini, abakaviiri, tenofoviiri, nevirapiini, delavirdiini ja efavirentsi) sekä proteaasin estäjien (lopinaviiri, sakinaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, amprenaviiri ja ritonaviiri) välillä. Lisäksi CADA:n ja gp41-fuusion estäjän T-20:n (enfuvirtidi), CXCR4-antagonistin AMD3100:n ja Galanthus nivalis -kasvin (GNA) ja Hippeastrum hybridin (HHA) gp120-spesifisten vuorovaikutteisten kasvilektiinien yhdistelmällä saatiin aikaan synergistinen esto.

**Tulos**

Onko cADA , uusi CD4-kohdennettu HIV:n estäjä, synergistinen eri HIV-lääkkeiden kanssa in vitro?

**Esimerkki 9.6094**

Anabolisen vasteen määrittäminen liikunnalle ja ravinnolle on tärkeää henkilöille, jotka voivat hyötyä lihasmassan kasvattamisesta. Vapaiden aminohappojen saanti kestävyysharjoittelun jälkeen stimuloi lihasproteiinisynteesiä. Lihasproteiinitasapainon vastetta ehjän proteiinin nauttimiseen harjoituksen jälkeen ei ole tutkittu. Tässä tutkimuksessa tutkittiin lihaksen proteiinitasapainon akuuttia vastetta kahden erilaisen ehjän proteiinin nauttimiseen kestävyysharjoittelun jälkeen.", "Terveet vapaaehtoiset jaettiin satunnaisesti yhteen kolmesta ryhmästä. Kukin ryhmä nautti yhtä kolmesta juomasta: lumelääkettä (PL; N = 7), 20 g kaseiinia (CS; N = 7) tai heraproteiinia (WH; N = 9). Vapaaehtoiset nauttivat juoman 1 h jalkojen ojennusharjoituksen päättymisen jälkeen. Leusiini- ja fenyylialaniinipitoisuudet mitattiin reisivaltimoiden valtimovaltimonäytteistä tasapainon määrittämiseksi koko jalan pitoisuuksissa.", "Valtimoiden aminohappopitoisuudet kohosivat proteiinien nauttimisen seurauksena, mutta esiintymismalli oli erilainen CS:n ja WH:n osalta. Aminohappojen nettotasapaino muuttui negatiivisesta positiiviseksi molempien proteiinien nauttimisen jälkeen. Leusiinin nettotasapainon huippuarvot olivat ajan mittaan suuremmat WH:lla (347 +/- 50 nmol.min(-1).100 ml(-1) jalassa) kuin CS:llä (133 +/- 45 nmol.min(-1).100 ml(-1) jalassa), mutta fenyylialaniinin huipputasapaino oli samanlainen CS:llä ja WH:llä. Sekä CS:n että WH:n nauttiminen stimuloi merkittävästi suurempaa fenyylialaniinin nettokulutusta vastusharjoituksen jälkeen verrattuna PL:ään (PL -5 +/- 15 mg, CS 84 +/- 10 mg, WH 62 +/- 18 mg). Aminohappojen saanti suhteessa nautittuun määrään oli samanlaista sekä CS:llä että WH:llä (noin 10-15 %).

**Tulos**

Aiheuttaako kaseiini- ja heraproteiinien nauttiminen lihasten anaboliaa kestävyysharjoittelun jälkeen?

**Esimerkki 9.6095**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida kammion epikardiaalisen rasvan laajuutta ja sen suhdetta sen alla olevaan sydänlihakseen, joista kumpaakaan ei vielä täysin tunneta.", "Yhteensä 117 autoptista ihmissydäntä jaettiin neljään ryhmään: normaalit (N), iskeemiset (I), hypertrofiset (H) ja hypertrofis-iskeemiset (HI). Jokaisesta sydämestä mitattiin kammion sydänlihaksen ja epikardiaalisen rasvan painot. Näiden tietojen perusteella laskettiin kammioiden epikardiaalisen rasvan prosenttiosuus.", "Vasemman, oikean ja koko kammion rasvapainot olivat suuremmat H:lla ja HI:lla kuin N:llä ja I:llä (P<.05, P<.05, P<.01). Epikardiaalisissa rasvapainoissa ei havaittu eroja verrattaessa H:ta ja HI:ta sekä N:ää ja I:tä. Lisäksi rasvaprosentti kussakin kammiossa ei vaihdellut neljän ryhmän välillä. Jos kuitenkin verrattiin oikeaan kammioon, vasemman kammion epikardiaalinen rasvaprosentti oli johdonmukaisesti pienempi (P<.0001). Ei-hypertrofioituneissa sydämissä (N ja I) painoindeksi ja epikardiaalisen rasvan kokonaispaino korreloivat keskenään (P<.05), kun taas hypertrofioituneissa sydämissä (H ja HI) ne eivät korreloineet.

**Tulos**

Onko kammion epikardiaalinen rasva yhteydessä sydänlihaksen massaan normaaleissa, iskeemisissä ja hypertrofisissa sydämissä?

**Esimerkki 9.6096**

Suurimmalla osalla kroonisista hemodialyysipotilaista esiintyy hyperhomokysteinemiaa. Hoito foolihapolla, B12-vitamiinilla ja B6-vitamiinilla ei pysty täysin normalisoimaan plasman homokysteiinipitoisuuksia (tHcy). Olemme aiemmin osoittaneet kreatiinilisän tHcy-pitoisuutta alentavan vaikutuksen uremian eläinmallissa (Kidney Int 64:1331-1337, 2003). Tässä tutkimuksessa selvitetään kreatiinilisän vaikutuksia tHcy:hen vitamiinipuutteisessa kroonisessa hemodialyysipotilaassa.", "Mukaan otettiin 45 hemodialyysipotilasta, jotka saivat foolihappoa sekä B6- ja B12-vitamiinia. Potilaita hoidettiin kreatiinilla (2 g/vrk) tai lumelääkkeellä kahden 4 viikon hoitojakson aikana, joiden välissä oli 4 viikon pesuaika. Plasman tHcy, kreatiini, Kt/V(urea), foolihappo, B12-vitamiini ja tavanomaiset biokemialliset arvot määritettiin, samoin kuin tulehdusennuste ja ravitsemusindeksi.", "Kaikilla potilailla oli kohonnut tHcy-pitoisuus (21,2 +/- 5,6 mikromol/l). Kreatiinihoito johti plasman ja punasolujen kreatiinipitoisuuksien nousuun, mikä osoittaa kreatiinin ottoa. Kreatiini ei vaikuttanut tHcy-pitoisuuksiin. Plasman kreatiinipitoisuuksien ja tHcy-pitoisuuksien välillä ei ollut yhteyttä. Tutkimuksen aikana ei havaittu muutoksia ruumiinpainossa, tavanomaisessa biokemiassa, ravitsemustilassa, foolihapossa tai B12-vitamiinissa.

**Tulos**

Vähentääkö kreatiinilisäys plasman kokonaishomokysteiinin määrää kroonisilla hemodialyysipotilailla?

**Esimerkki 9.6097**

Monissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että paikallisen skleroderman taustalla on voimakas autoimmuunitausta, vaikka vauriot rajoittuvat yleensä ihoon ja ihonalaiskudokseen. Tässä teemme yhteenvedon aiemmista tiedoista, jotka koskevat paikallisen skleroderman autoimmuniteettia ja jotka on julkaistu enimmäkseen viimeisten kahden vuosikymmenen aikana, koska tähän sairauteen liittyvästä autoimmuniteetista ei ole tehty katsausartikkelia.", "Luokittelimme aiemmat raportit kolmeen luokkaan: antinukleaariset vasta-aineet, sytokiini- ja liukoiset reseptorit sekä solujen adheesiomolekyylit ja solunpintamolekyylit. Kussakin luokassa esitellään tärkeät tutkimukset.", "Monet ryhmät ovat vahvistaneet epäsuoralla immunofluoresenssimenetelmällä viljeltyjä soluja käyttäen havaittujen ydinvasta-aineiden suuren esiintymistiheyden. Tärkeimmät autoantigeenit ovat osoittautuneet histoneiksi. Hiljattain on havaittu, että topoisomeraasi II alfa -vasta-aineita on havaittu erittäin usein paikallisalkuisessa sklerodermaattisessa sklerodermaattisessa sairaudessa, kun taas topoisomeraasi I -vasta-aineita, jotka ovat hyvin spesifisiä systeemiselle skleroosille, ei ole havaittu missään paikallisalkuisessa sklerodermaattisessa sairaudessa. Muissa tutkimuksissa seerumin kohonneet sytokiinit ja solujen adheesiomolekyylit viittaavat paikallisen skleroderman immunoaktivoitumiseen.

**Tulos**

Onko paikallinen skleroderma autoimmuunisairaus?

**Esimerkki 9.6098**

Subaraknoidaaliseen verenvuotoon (SAH) liittyy sydänvaurio ja sydämen toimintahäiriö. Ei tiedetä, vaikuttaako aneurysman leikkaaminen ja kelaaminen eri tavoin troponiinin vapautumisen ja vasemman kammion toimintahäiriön riskiin SAH:n jälkeen. Hypoteesina on, että aneurysman hoito ei vaikuta riskiin sairastua sydänvaurioon ja toimintahäiriöön.", "Tutkimukseen osallistui 172 peräkkäistä SAH-potilasta, joille tehtiin aneurysman leikkaushoito (n = 109) tai coiling-hoito (n = 63). Hemodynaamiset tiedot kerättiin, sydämen troponiini I mitattiin ja kaikukardiografia suoritettiin 1., 3. ja 6. päivänä sisäänoton jälkeen. Yli 1,0 mikrog/l:n sydämen troponiini I -mittausta pidettiin epänormaalina. Jokaisessa kaikukardiografiatutkimuksessa sokea tarkkailija mittasi LV:n ejektiofraktiota (epänormaali, jos < 50 %) ja määritteli LV:n alueelliset seinämäliikkeen poikkeavuudet. Sydänsairauksien ilmaantuvuutta hoitoryhmissä verrattiin käyttämällä kertoimia (odds ratios, OR).", "Kierretyt potilaat olivat iäkkäämpiä kuin leikatut potilaat (keski-ikä 59 +/- 13 vuotta vs. 53 +/- 12 vuotta; t-testi, P < 0,001), ja heillä oli todennäköisemmin takimmaisia aneurysmoja (33 % vs. 18 %; chi(2)-testi, P = 0,019). Ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja sydämen troponiini I:n vapautumisen riskissä (kela 21 % vs. leike 19 %; OR = 0,89, P = 0,789), alueellisissa seinämän liikepoikkeavuuksissa (33 % vs. 28 %; OR = 0,76, P = 0,422) tai LV:n ejektiofraktiossa, joka oli alle 50 % (16 % vs. 17 %; OR = 1,06, P = 0,892). Yksikään potilas ei kuollut sydänperäisiin syihin (sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai rytmihäiriö).

**Tulos**

Onko subaraknoidaalivuodon jälkeinen sydänvaurio riippumaton aneurysman hoitotyypistä?

**Esimerkki 9.6099**

Määritettiin, liittyykö NOS2A-promoottorin -969G>C polymorfismi maksakirroosin portaalihypertensioon.", "Tapausten kontrollitutkimus, joka kattoi 106 potilasta, joilla oli hepatiitti B -viruksen (HBV) aiheuttama maksakirroosi, verrattuna 108 kontrollipotilaaseen, suoritettiin PCR-restriktiofragmentin pituuden polymorfismia käyttäen. NOS2A:n mRNA- ja proteiiniekspressio maksakirroosikudoksissa havaittiin käänteisellä transkriptio-PCR:llä ja Western blotilla. NOS2A-promoottorin luciferaasireportterigeenin rekombinanttiplasmidit rakennettiin ja transfektoitiin transientisti HepG2-soluihin promoottorin toiminnallisen aktiivisuuden analysoimiseksi.', 'C-alleelin ja GC-genotyypin taajuudet NOS2A-promoottorin -969G>C:ssä olivat merkittävästi korkeammat portaalihypertensioryhmässä (16,9 %, 33,8 %) kuin kontrolliryhmässä (8,8 %, 17,6 %) (P<0,05), ja havaittiin positiivinen korrelaatio (r=0,18) ja assosiaatio (OR=2,42). Yksittäisen maksakirroosiryhmän ja kontrolliryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa frekvenssijakaumassa(P>0,05). NOS2A:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymät maksakirroosikudoksissa olivat lisääntyneet enemmän C-alleelin kantajilla, joilla oli maksakirroosi, kuin G-alleelin kantajilla, joilla oli maksakirroosi, mikä johti promoottorin korkeampaan toiminnalliseen aktiivisuuteen. Monimuuttujainen logistinen regressioanalyysi osoitti, että NOS2A:n polymorfismi promoottorissa -969G>C on riippumaton uusi riskitekijä portaalihypertensiolle maksakirroosipotilailla.

**Tulos**

Liittyykö [ NOS2A-promoottorin -969 ( G > C ) polymorfismi maksakirroosin portaalihypertensioon ]?

**Esimerkki 9.6100**

Tässä raportissa tarkastellaan kahta toisiinsa liittymätöntä potilasta, joilla oli tyypilliset normokalemisen jaksottaisen halvauksen (normoKPP) piirteet, ja tuloksia, jotka saatiin seulomalla SCN4A-geenin mutaatio tautiin liittyvän mutaation varalta.", "Kahdesta sporadisesta tapauksesta, joilla oli normoKPP, seulottiin aiemmin tunnetut mutaatiot SCN4A-geenissä (T704M, A1156T, M1360V, I1495F, M1592V), jotka johtavat hyperKPP:hen; käytettiin denaturoivaa korkean erotuskyvyn nestekromatografiaa. Sitten SCN4A-geenin muut eksonit seulottiin DHPLC:llä, ja sekvenssianalyysi suoritettiin niille, joiden DHPLC-kromatogrammi vaihteli, kun sitä verrattiin sairastumattomaan kontrolliin.", "Kahdessa tapauksessa ja yhden potilaan isällä havaittiin V781I, joka osoittautui yksittäiseksi missense-mutaatioksi SCN4A-geenissä.

**Tulos**

Onko [ Mutaatio V781I SCN4A-geenissä olemassa kiinalaisilla potilailla, joilla on normokaleeminen jaksollinen halvaus ]?

**Esimerkki 9.6101**

Sian soluviljelmistä ja koe-eläimillä tehdyistä kokeista saadut todisteet viittaavat siihen, että transmembraanikuljettajilla voi olla merkitystä aktiivisen morfiinimetaboliitin morfiini-6-glukuronidin (M6G) jakautumisessa. Tätä arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä tehdyssä tutkimuksessa.", "Kymmenen koehenkilöä sai laskimonsisäisen M6G-infuusion 30 minuutin ajan annoksella 0,5 mg/kg ruumiinpainoa, mikä johti M6G:n pitoisuuksiin plasmassa, jotka olivat noin kaksi tai kolme kertaa korkeammat kuin ne, jotka havaittiin analgeettisilla morfiiniannoksilla henkilöillä, joilla oli normaali munuaistoiminta. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kolmitahoisessa ristiinkytkennässä koehenkilöt saivat 800 mg kinidiiniä P-glykoproteiinin estämiseksi, 500 mg probenesidiä muiden kuljettajien, mukaan lukien orgaanisen anionin kuljettajapeptidin, monilääkeresistenssiin liittyvän proteiinin ja orgaanisten anionien kuljettajaperheiden, estämiseksi tai lumelääkettä 1 h ennen M6G:n antamisen aloittamista. M6G:n pitoisuudet plasmassa ja pupillin koko mitattiin 7 tunnin ajan.", "Probenesidin esikäsittely johti M6G:n puhdistuman pienenemiseen 8,3 +/- 1 l/h:sta 6,7 +/- 1,3 l/h:iin (kerroin 0,8; P < 0,05 vs. lumelääkkeen rinnakkaishoito). Samaan aikaan miotiikkavaikutus-aikakäyrien alapuolinen pinta-ala kasvoi 1,2-kertaiseksi (P < 0,05 vs. lumelääke). Sen sijaan kinidiinin esikäsittelyllä ei ollut vaikutusta M6G:n farmakokinetiikkaan.

**Tulos**

Vaikuttaako probenesidi morfiini-6-glukuronidin farmakokinetiikkaan ihmisillä?

**Esimerkki 9.6102**

Kroonisessa kivussa ehjien tai vaurioituneiden ääreishermopäätteiden lisääntynyt aktiivisuus johtaa lisääntyneeseen vasteeseen keskushermoston kivunsiirtojärjestelmissä, mekanismi tunnetaan nimellä keskushermoston herkistyminen. Keskusherkistymistä voidaan käyttää myös ihmisen kokeellisissa malleissa. Siksi nämä mallit voivat olla hyödyllisiä uusien kipulääkkeiden luonnehtimisessa ihmisillä. Antikonvulsiivinen gabapentiini on osoittautunut tehokkaaksi neuropaattista kipua sairastavilla potilailla, mutta sen vaikutustapa on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa tutkittiin gabapentiinin vaikutuksia sentraalisen herkistymisen merkkeihin (harja- ja nuppineulan hyperalgesia) kapsaisiinin aiheuttaman kivun ihmismallissa käyttäen samankaltaista gabapentiinin annosteluohjelmaa kuin kliinisessä käytössä. Tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako kliinisesti käytetyn kaltaisesti annosteltu gabapentiini keskushermostoherkistymisen eri osatekijöihin, ja arvioida tämän mallin käyttökelpoisuutta uusien kipulääkkeiden luonnehtimisessa.", "41 vapaaehtoiselle miespuoliselle ihmiselle annettiin 41:lle miespuoliselle vapaaehtoiselle henkilölle volaariseen kyynärvarteen intradermaalisesti kapsaisiinia (100 mikrog/20 mikrol) kivun ja keskushermostoherkistymisen kliinisten oireiden aiheuttamiseksi. Gabapentiiniä (titraus 2 400 mg:aan päivässä) tai lumelääkettä annettiin suun kautta 15 päivän ajan satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmärakenteisessa tutkimuksessa. Kapsaisiinitesti tehtiin lähtötilanteessa ja gabapentiinin tai lumelääkkeen jälkeen. Päätepisteitä olivat harjan aiheuttaman allodynian (puuvillaharsolla) ja pinprick-hyperalgesian (von Frey -langalla) alueiden koko sekä jatkuvan harjan ja pinprickin aiheuttaman kivun voimakkuus.", "Gabapentiini vähensi merkittävästi harjan aiheuttaman allodynian aluetta lumelääkkeeseen verrattuna (P </= 0,05) ja vähensi merkityksettömästi pinprick-hyperalgesian alaa. Gabapentiinillä ei ollut merkittävää vaikutusta spontaanin ja herätetyn kivun voimakkuuteen.

**Tulos**

Vähentääkö krooninen oraalinen gabapentiini keskushermostumisen elementtejä ihmisen kokeellisessa hyperalgesiassa?

**Esimerkki 9.6103**

Pyöreän niitetyn anopexian tekniikka on herättänyt ristiriitaa sen jälkeen, kun yksittäisessä raportissa kerrottiin, että toimenpiteen jälkeen esiintyi paljon pysyvää ulostulon jälkeistä kipua. Tämän komplikaation ominaispiirteitä, kliinistä kulkua ja hoitoa ei ole kuvattu.", "Käynnissä olevassa monikeskuksisessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrataan pyöreää niitattua anopexiaa suljettuun hemorrhoidektomiaan, 77 potilaalle tehtiin pyöreä niitattu anopexia. Seuranta-aika oli 6, 12, 24 ja 48 viikkoa. Potilaille tehtiin transanaalinen ultraäänitutkimus, peräaukon sähköherkkyystutkimus ja manometria.", "77:stä potilaasta, joille oli tehty pyöreä niitattu anopexia, kolme miestä raportoi uudesta ulostulon jälkeisestä kivusta, joka haittasi elämäntapaa, mukaan lukien kykyä palata töihin. Kaikilla kolmella oli sulkijalihaksen hypertonisuus digitaalisessa ja manometrisessa tutkimuksessa, mutta he eivät olleet alttiita paikallisesti käytettävälle 0,2-prosenttiselle glyseryylitrinitraattivoiteelle. Suun kautta annettavan 20 mg:n nifedipiinin lisääminen kahdesti päivässä ei muuttanut peräaukon sulkijalihaksen painetta, mutta poisti nopeasti oireet ja palautti elämänlaadun.

**Tulos**

Poistetaanko postdefektaatiokivun oireyhtymä pyöreän niitattujen anopeeksioiden jälkeen suun kautta otettavalla nifedipiinillä?

**Esimerkki 9.6104**

Tutkitaan hypotonisen stressin vaikutusta ihmisen paksusuolen krypttisoluihin ionikanavien aktiivisuuden ja solunsisäisen Ca2+-pitoisuuden osalta.", "Yksittäiset kryptsit eristettiin paksusuolen tähystyksen yhteydessä otetuista koepaloista. Ionikanavien aktiivisuuden tarkkailuun hypotonisen stressin aikana käytettiin patch clamp -tekniikkaa (soluun kiinnitetyssä tilassa). Kalsiummittaukset tehtiin fluofoorien Fluo 3 tai 4 avulla.", "Aiemmin (Sandle ym. 1994) kuvattu (29 pS), Ca2+ -herkkä K+-kanava (tunnetaan myös nimellä KCNN4) näkyi 54:ssä 149:stä laastarista (36 %), kun kryptejä uitettiin normaalissa solunulkoisessa liuoksessa (290 mOsm kg(-1)). Neljäkymmentäyksi laastaria voitiin käyttää jatkoanalyysiin. Yhden tai useamman 29 pS-kanavan aktivoituminen havaittiin 15:ssä 41:stä laastarista (39 %), kun ne olivat olleet 30 s-4 min alttiina hypotoniselle liuokselle (160 mOsm kg(-1)). Avoinnaolon todennäköisyys kasvoi 0,0043:sta kontrolliliuoksessa 0,44:ään 5 minuutin hypotonisen stressin aikana. Kun kryptat altistettiin hypotoniselle liuokselle, solunsisäisen Ca2+:n nousu oli havaittavissa. Solunsisäisen Ca2+:n lisääntyminen on peräisin pääasiassa solunsisäisistä varastoista.

**Tulos**

Aktivoiko hypotoninen stressi ihmisen paksusuolen kryptasoluissa välijohtavan K+-kanavan?

**Esimerkki 9.6105**

Tehokas oireiden hallinta on useimpien närästyksestä kärsivien ensisijainen huolenaihe.", "Vertailla pantopratsolin, lumelääkkeen ja H2-antagonisti nitsatidiinin turvallisuutta ja tehoa erosiivista ruokatorven tulehdusta sairastavien potilaiden oireiden lievittämisessä.", "Kahden satunnaistetun, kaksoissokkotutkimuksen tiedot yhdistettiin. Potilaat saivat pantopratsolia 10, 20 tai 40 mg tai lumelääkettä päivittäin (tutkimus 1, n = 603) tai pantopratsolia 20 tai 40 mg päivittäin tai 150 mg nitsatidiinia b.d. (tutkimus 2, n = 243) joko 4 tai 8 viikon ajan. Endoskopia tehtiin lähtötilanteessa, viikolla 4 ja viikolla 8. Pysyväksi oireettomuudeksi määriteltiin ensimmäinen päivä, jolloin potilas ei raportoinut mitään oireita kyseisenä päivänä tai minä tahansa sitä seuraavana tutkimuspäivänä.", "Pantopratsolipotilaista huomattavasti suurempi osuus (P < 0,05) raportoi kaikkien oireiden hävinneen viikkoon 8 mennessä. Päiväaikainen närästys, yöllinen närästys ja röyhtäily olivat pantopratsolilla merkittävästi paremmin hallinnassa (annosvaste useimmissa ajankohdissa). Oireettomuus oli voimakas paranemista ennustava tekijä; oireiden esiintyminen korreloi huonosti.

**Tulos**

Tuottaako pantopratsoli nopeaa ja kestävää oireiden lievitystä erosiivisen ruokatorven tulehduksen vuoksi hoidetuille potilaille?

**Esimerkki 9.6106**

Mahdollisen AIDS-rokotteen turvallisuus on kysymys, josta tulee kriittinen tuotekehityksen myöhemmissä vaiheissa, ja se on ratkaistava ennen kuin on liian myöhäistä.", "Jotta rokote olisi turvallisempi, siinä käytettävien HIV-antigeenien olisi oltava vapaita alueista, jotka joko esiintyvät ihmisproteiineissa tai joilla on huomattava rakenteellinen samankaltaisuus tärkeistä fysiologisista toiminnoista vastaavien proteiinien kanssa.", "Lähestymistapa perustuu alkuperäisen matriisin käyttöön, jossa ennustetaan aminohappojen antigeenistä samankaltaisuutta. Tätä kehittämäämme matemaattista lähestymistapaa sovellettiin sellaisten fragmenttien tunnistamiseen, joilla on samankaltaisuutta ihmisproteiinien kanssa HIV-proteiinien mahdollisesti immunodominanttien alueiden sisällä. Tarkasteltiin yksityiskohtaisesti viruksen kvasilajien mahdollista itseherkistymistä, jossa on hypervariaabelin V3-alueen variantteja, jotka syntyvät kuoren immunodominanttiin alueeseen kohdistuvan immuunipaineen seurauksena.", "Viruksen fragmentteja, jotka esiintyvät normaaleissa ihmisproteiineissa, sekä alueita, joilla on suuri samankaltaisuus fysiologisesta homeostaasista vastaavien proteiinien kanssa, tunnistettiin jokaisessa HIV-proteiinissa odotettua useammin. Useimmat tällaiset alueet sisälsivät joko T-solujen (CD8(+) CTL tai CD4(+) Helper) tai B-solujen epitooppeja tai molempia samanaikaisesti. Saatua tietoa sovellettiin suunniteltaessa synteettistä immunogeeniä, joka sisältää useita CTL-epitooppeja. On onnistuttu syntetisoimaan sarja kimeerisiä peptidejä, jotka edustavat HIV:n kuoren V3-silmukan hypervariaabelia aluetta ja joita voidaan käyttää usean epitoopin tai mixotopin rokotekandidaattina. Tällaisella rokotteella voitaisiin teoriassa ehkäistä HIV:n kuoren V3-silmukan hypervariaabelin alueen antigeenien monimuotoisuudesta lainaavien pakenemismutaatioiden syntymistä.

**Tulos**

Onko ihmisproteiinien kanssa yhteisten HIV-epitooppien poissulkeminen edellytys turvallisempien AIDS-rokotteiden suunnittelulle?

**Esimerkki 9.6107**

Määrittää tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) ja Fas-ligandin (FasL, CD95L) rooli superantigeenin ja endotoksiinin aiheuttamassa maksavauriossa.", "Gram-positiiviset bakteerit ovat yhä yleisempiä sepsiksen ja monielinvaurion syitä, mutta superantigeenin aiheuttaman maksatoksisuuden patofysiologiset mekanismit ovat edelleen hämärän peitossa.', 'Intravitaalisella fluoresenssimikroskopialla tutkittiin maksan mikroverenkiertoa hiirissä, joita haastettiin superantigeenillä (stafylokokki-enterotoksiini A, SEA) tai endotoksiinilla (lipopolysakkaridi, LPS) yhdistettynä D-galaktosamiiniin.', '10 mikrogramman LPS:n ja 50 mikrogramman SEA:n antaminen aiheutti samanlaisen maksasoluvaurion, joka määritettiin maksan entsyymien ja apoptoosin perusteella. Erityisesti TNF-alfa-puutteiset hiiret olivat täysin suojattuja LPS:n aiheuttamalta maksavauriolta, kun taas SEA:n vaikutuksesta suojaa ei havaittu. Toisaalta FasL-puutteiset hiiret olivat suojattuja SEA:n aiheuttamalta maksavauriolta, mutta suojaa ei havaittu LPS:n vaikutuksesta. LPS lisäsi selvästi leukosyyttien rekrytoitumista, kun taas SEA:lla ei ollut merkittävää vaikutusta maksan mikroverenkierron leukosyyttivasteisiin. Leukosyyttivasteet LPS:lle vähenivät >56 % TNF-alfa-geeniin kohdistetuissa eläimissä. Lisäksi antiadheesiohoito, eli leukosyyttien rekrytoitumista tehokkaasti estävän P-selektiinin immunoneutralointi, suojasi LPS:n aiheuttamalta mutta ei SEA:n aiheuttamalta maksavauriolta.

**Tulos**

Välittääkö stafylokokki-enterotoksiini A:n aiheuttama hepatotoksisuus pääasiassa Fas-ligandia ( CD95L )?

**Esimerkki 9.6108**

Luoda hiirimalli Gly374Arg-mutaatiolle fibroblastikasvutekijäreseptori 3:ssa (Fgfr3) ja analysoida mutanttihiirten fenotyyppiä.", "Gly374Arg-pistemutaatio tuotiin hiiren Fgfr3:een kaksois-PCR:llä. Alkion kantasolujen (ES) elektroporaatio suoritettiin kohdevektorilla. Kohdistetut ES-solut seulottiin G418:n ja gansikloviirin positiivis-negatiivisella valinnalla ja Southern blotilla. Oikeat kohdennetut ES-solut mikroinjektoitiin blastulaan. Lopuksi saatiin mutanttihiiriä risteyttämällä EIIa-Cre-siirtogeeniset hiiret ja hiiret, jotka kantoivat rekombinoitua mutanttista Fgfr3-alleelia. Hiiret genotyypiteltiin PCR:llä, ja fenotyyppiä havainnoitiin muun muassa luuston värjäyksellä ja histologialla.", "Fgfr3-Gly374Arg-mutanttihiirillä oli pieni koko, lyhyt häntä, makroksefalia ja kupolimainen pää, mutanttihiirten epifyysiset kasvulevyt olivat kapeammat ja hypertrofinen kondrosyyttivyöhyke oli myös selvästi vähentynyt. Samaan aikaan suurin osa naarashiiristä oli hedelmättömiä, ja mutanttien naarashiirien kohdun, munasarjojen ja nisäkäsrauhasen koko oli myös pienempi ja alikehittynyt.

**Tulos**

Aiheuttaako [ Gly374Arg-mutaatio Fgfr3:ssa akondroplasiaa hiirillä ]?

**Esimerkki 9.6109**

Verihiutaleita aktivoivalla tekijällä (PAF) on merkittävä rooli hedelmällisyydessä. Preimplantaatiovaiheen alkiot tuottavat PAF:ää (ePAF), jota tarvitaan kehitykseen. PAF:n toimintamekanismi on reseptorivälitteinen, ja sen esiintyminen kehittyvissä hiiren ja ihmisen alkioissa on todettu. Hiiren istutusta edeltävän vaiheen alkioiden altistaminen johtaa korkeampaan implantaatioprosenttiin. Tällaisen hoidon vaikutusta elävänä syntyneiden eläinten määrään ja syntymäpainoon ei kuitenkaan ole raportoitu. Tämän vuoksi tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, miten hiirten preimplantaatiovaiheen alkioiden altistaminen PAF:lle vaikuttaa myöhempään syntymätiheyteen ja -painoon.", "Two-cell stage preimplantation stage mouse embryos exposed to PAF (10(-7) M) for 15 min before to intraoviductal transfer.", "Preimplantation stage embryos were recovered from eCG/hCG primed BDF1 female hiiristä.", "Preimplantaatiovaiheen alkiot otettiin talteen eCG/hCG primed BDF1-naaraista. Alkioita altistettiin synteettiselle PAF:lle (10(-7) M) 15 minuutin ajan. PAF:lla käsitellyt alkiot siirrettiin CD-1-naarashiirten pseudoraskaiden naaraiden munasarjoihin. Superovuloituja ja viljeltyjä BDF1-alkioita, joita ei ollut käsitelty PAF:lla, käytettiin in vitro -kontrollina ja luonnollisesti ovuloituja alkioita, joita ei ollut kerätty/viljelty, käytettiin in vivo -kontrollina. Alkioiden annettiin kehittyä täysiaikaisiksi (18-21 päivää). Syntyneiden pentujen lukumäärä pentuetta kohden ja pentujen paino kirjattiin myöhemmin.", "Yhteensä 160 BDF1-hiiren alkiota kerättiin, käsiteltiin ja siirrettiin (20 per CD-1-vastaanottaja) kuvatulla tavalla. PAF-hoitoryhmässä syntyneiden pentujen määrä lisääntyi merkittävästi (P < 0,05) (56/80; 70 %) verrattuna kontrolliryhmään (44/80; 55 %). Myös pentueiden syntymäpainoissa oli merkitsevä ero (P < 0,05) PAF- (1,31 g/pentue) ja kontrolliryhmien (1,25 g/pentue) välillä. PAF-hoitoryhmän ja in vivo -ryhmän välillä oli merkittävä ero (P < 0,05) syntymäpainoissa (1,51 g/pentue). In vitro-kontrolli- ja in vivo -ryhmien välillä oli merkitsevä ero syntymäpainoissa (1,51 g/pentue). Missään ryhmässä syntyneissä pennuissa ei ollut havaittuja epämuodostumia.

**Tulos**

Lisääkö preimplantaatioalkioiden altistaminen verihiutaleita aktivoivalle tekijälle syntyvyyttä?

**Esimerkki 9.6110**

Tutkia transkraniaalisen Doppler-ultrasonografian avulla havaittujen embolien välistä korrelaatiota sepelvaltimon ohitusleikkauksen ja kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana ja munuaisten toimintahäiriön välillä, joka määritetään kreatiniinin postoperatiivisen muutoksen perusteella.", "Retrospektiivinen katsaus anestesia- ja sydän- ja rintakehäkirurgian tietokannoista saatuihin tietoihin".', 'Yliopistollinen tertiäärisairaala.', 'Kaksisataakahdeksankymmentäkuusi potilasta, joille tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus.', 'Oikean keskimmäisen aivovaltimon transkraniaalinen Doppler-ultraäänitutkimus suoritettiin yleisanestesian induktion jälkeen leikkauksen loppuun asti. Doppler-signaalit rekisteröitiin ja embolien määrä määritettiin automaattisella laskentajärjestelmällä.", "Munuaisten toimintahäiriö arvioitiin kreatiniinin muutoksena leikkausta edeltävästä arvosta leikkauksen jälkeiseen enimmäisarvoon (Delta-Cr). Leikkauksen jälkeisen kreatiniinin muutoksen ja Doppler-havaittujen embolien kokonaismäärän välillä oli merkitsevä (p = 0,0003) yksimuuttujainen korrelaatio. Embolien kokonaismäärän vaikutus säilyi merkitsevänä (p = 0,0038) monimuuttuja-analyysissä sen jälkeen, kun muuttujat (ikä, sukupuoli, siirteiden lukumäärä, vasemman kammion ejektiofraktio, verenpainetauti, aiempi sydämen vajaatoiminta, diabetes, kardiopulmonaalinen ohitusleikkausaika, preoperatiivinen kreatiniini ja postoperatiivinen kreatiniinin maksimi) oli korjattu.

**Tulos**

Ennustaako transkraniaalinen Doppler-embolien määrä kreatiniinin nousua sepelvaltimon ohitusleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6111**

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjä imatinibimesylaatti indusoi apoptoosia kroonisissa myelooisissa leukemiasoluissa. Resistenssi imatinibille on tällä hetkellä tämän hoidon tärkein huolenaihe. Yksi tämän resistenssin tärkeimmistä mekanismeista on BCR-ABL:n yliekspressio.", "Tässä tutkimuksessa tutkijat tutkivat BCR-ABL:n yliekspression ja apoptoosin välistä yhteyttä BaF/BCR-ABL- ja LAMA84-solulinjoissa, jotka ovat resistenttejä imatinibille ja joilta on äkillisesti poistettu inhibiittori, ja vertasivat niitä herkkiin vastineisiinsa.", "Imatinibin poistaminen elatusaineesta vähensi Bcr-Abl-proteiinin ilmentymistä 5. päivään mennessä, ja tämä väheneminen pysyi yllä > tai = 3 viikkoa imatinibin poistamisen jälkeen. Resistenteissä linjoissa havaittiin 3 päivän imatinibin puutteen jälkeen apoptoosia, johon liittyi kaspaasiaktivaatio, kalvojen epäsymmetrian häviäminen (annexin V -värjäys) ja mitokondriopotentiaalin muuttuminen (diheksyylioksikarbosyaniinijodidi [DiOC6]). STAT5/Bcl-xL-reitin ja Akt-kinaasiaktiivisuuden ohimenevä aktivoituminen edelsi näitä vasteita.

**Tulos**

Aiheuttaako BCR-ABL:n ylituotanto apoptoosin imatinibmesylaattiresistenteissä solulinjoissa?

**Esimerkki 9.6112**

Tutkia interleukiini (IL)-2-hoidon vaikutuksia HIV-infektoituneiden potilaiden in vitro-lymfosyyttien reagointikykyyn ja korreloida nämä tiedot seerumin kortisolipitoisuuksien kanssa.", "Saksalainen prospektiivinen tutkimus.".', 'Aikuispotilailla (n = 32), joita hoidettiin 9 x 10(6) IU/vrk interleukiini-2:lla, arvioitiin lymfosyyttitransformaatiotestejä (LTT), seerumin kortisolipitoisuuksia ja CD4 T-solujen lukumäärää ennen IL-2-hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen.', 'Merkittävää vasteiden vähenemistä mitogeeneihin ja muistutusantigeeneihin (P < 0,05) havaittiin 7. päivänä 4- tai 5-päiväisen IL-2-hoidon aloittamisen jälkeen lähtötasoon verrattuna. Seerumin kortisolitasot nousivat (P < 0,0001) saavuttaen maksimin 4. päivänä ja olivat edelleen koholla 7. päivänä (P < 0,005). CD4-T-solujen määrä laski merkittävästi, ja se oli minimissään päivänä 2, ennen kuin se nousi 2,4-kertaiseksi lähtötasosta päivänä 7 (P < 0,005 kukin). Positiivinen korrelaatio (P < 0,05 kumpikin) havaittiin kortisolitasojen muutoksilla ja LTT-mitogeeni- ja antigeenireaktioilla (molemmat päivä 7 - 0), kortisolitasojen muutoksilla (päivä 3 - 0) ja CD4-solujen määrillä päivänä 2 sekä kortikotropiinia vapauttavan hormonin testituloksilla ja LTT-antigeenireaktioilla päivänä 7. LTT-reaktiot, kortisolitasot ja CD4-T-solujen määrä palautuivat lähtötasolle 30. päivänä.

**Tulos**

Korreloiko t-solujen toiminta interleukiini-2-hoidon jälkeen HIV-infektoituneilla potilailla seerumin kortisolipitoisuuksien kanssa?

**Esimerkki 9.6113**

On vain vähän näyttöä laajalti hyväksytyn väitteen tueksi, jonka mukaan paremmat lääkärin ja potilaan väliset suhteet johtavat suositeltujen hoitojen parempaan noudattamiseen.", "Määrittää, liittyykö parempi lääkärin ja potilaan välinen suhde HIV-infektiota sairastavien henkilöiden antiretroviraalisten hoitojen parempaan noudattamiseen ja mitkä näkökohdat siihen liittyvät.', 'Poikkileikkausanalyysi.', 'Kaksikymmentäkaksi HIV:n avohoitokäytäntöä pääkaupunkiseudulla.', 'Viisisataa viisikymmentäneljä HIV-infektiopotilasta, jotka käyttivät antiretroviraalisia lääkkeitä.', 'Mitattiin hoitoon sitoutumista käyttämällä 4-osaista itseraportointiasteikkoa (alfa= 0,75). Mittasimme lääkärin ja potilaan välisten suhteiden keskeisiä näkökohtia käyttäen kuutta aiemmin testattua asteikkoa (yleinen viestintä, HIV-kohtainen tiedotus, osallistuva päätöksenteko, yleinen tyytyväisyys, halukkuus suositella lääkäriä ja lääkärin luottamus; alfa > 0,70 kaikkien osalta) ja yhtä uutta asteikkoa, adherenssikeskustelua (alfa = 0,92). Adherenssikeskustelussa potilaat arvioivat lääkärin ymmärtävän ja ratkaisevan antiretroviraaliseen hoito-ohjelmaan liittyviä ongelmia.", "Potilaiden keski-ikä oli 42 vuotta, 15 prosenttia oli naisia, 73 prosenttia valkoihoisia, ja 57 prosenttia ilmoitti ensisijaiseksi HIV-riskitekijäkseen homo- tai biseksuaalisen seksikontaktin. Monimuuttujamalleissa, joissa otettiin huomioon potilaiden klusteroituminen lääkäreiden vastaanotoilla, kuusi seitsemästä lääkärin ja potilaan välisen suhteen laatua kuvaavasta muuttujasta oli merkitsevästi (P < .05) yhteydessä hoitoon sitoutumiseen. Kaikissa seitsemässä mallissa huonompi sitoutuminen liittyi itsenäisesti (P < .05) alhaisempaan ikään, siihen, ettei uskottu antiretroviraalisen hoidon tärkeyteen, ja huonompaan mielenterveyteen.

**Tulos**

Liittyvätkö paremmat lääkärin ja potilaan väliset suhteet siihen, että HIV-infektiopotilaat noudattavat paremmin antiretroviraalista hoitoa?

**Esimerkki 9.6114**

Arvioida potilaiden ja lääkäreiden välistä erimielisyyttä erittäin aktiivisen antiretroviraalisen hoidon (HAART) noudattamisesta ja tunnistaa tekijöitä, jotka liittyvät erimielisyyteen näissä kahdessa arvioinnissa.', 'Prospektiivinen, monikeskuksinen kohorttitutkimus (AdICONA), joka on sisällytetty italialaiseen kohorttitutkimukseen ICONA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals).', 'Kliiniset keskukset.', 'Potilaat täyttivät 16-kohtaisen itse täytettävän kyselylomakkeen, joka koski HI-viruslääkkeen noudattamista. Samaan aikaan lääkärit arvioivat potilaansa tämänhetkisen HAART-hoitoon sitoutumisen.", "Potilaan ja lääkärin väliset erimielisyydet antiretroviraalisen hoidon sitoutumisesta.", "Toukokuusta 1999 maaliskuuhun 2000 saatiin 320 parittaista potilas-lääkäri-arviota.", "Toukokuusta 1999 maaliskuuhun 2000 saatiin 320 parittaista potilas-lääkäri-arviota". Potilaiden keskimääräinen plasman HIV-RNA oli 315 kopiota/ml (64 %:lla HIV-RNA:ta ei voitu havaita) ja keskimääräinen CD4+-solujen määrä oli 577 solua x 10(6)/l. 30,9 % potilaista ilmoitti, ettei noudattanut lääkehoitoa, ja lääkärit arvioivat sen 45,0 %:ssa tapauksista. Potilaat ja lääkärit olivat 111 tapauksessa (34,7 %) eri mieltä HAART-hoidon noudattamisesta. Kappa-tilasto oli 0,27. Kun potilaan arvioimaa adherenssia käytettiin vertailukohtana, lääkärin arvioiman adherenssin herkkyys, spesifisyys, positiivinen ennustearvo ja negatiivinen ennustearvo olivat 64,7 %, 66,6 %, 81,2 % ja 45,8 %. Monimuuttuja-analyysissä matala koulutustaso, työttömyys, sosiaalityöntekijän puuttuminen kliinisestä keskuksesta ja iltapäiväkäyntien puuttuminen korreloivat merkitsevästi potilaan ja lääkärin väliseen erimielisyyteen antiretroviraalisten lääkkeiden noudattamisesta.

**Tulos**

Ovatko potilaan ilmoittama ja lääkärin arvioima HAART-hoitoon sitoutuminen : sosiaaliset ja klinikkakeskukseen liittyvät tekijät yhteydessä erimielisyyksiin?

**Esimerkki 9.6115**

Bacillus Calmette Guerin (BCG) -immunoterapialla on hyvin dokumentoitu ja menestyksekäs kliininen historia virtsarakon syövän hoidossa. Säännöllisesti havaitut haittavaikutukset, tietty määrä vastaamattomia potilaita ja rajoittuminen pinnallisiin syöpiin ovat kuitenkin edelleen suurena esteenä. Siksi vaihtoehtoisia hoitostrategioita tutkitaan parhaillaan intensiivisesti. Raportoimme uudesta lähestymistavasta, jossa käytetään Mycobacterium tuberculosis -bakteerin hyvin määriteltyä immunostimuloivaa komponenttia virtsarakon syövän hoidossa. Fosfaattikuljetusproteiini PstS1, joka edustaa mykobakteerien fosfaatinottojärjestelmän fosfaattia sitovaa komponenttia, tunnetaan M. tuberculosis -bakteerin voimakkaana immunostimuloivana antigeeninä. Tämän prekliinisen tutkimuksen tarkoituksena oli testata rekombinanttisen PstS1:n potentiaalia toimia elinkyvyttömänä ja määriteltynä immunoterapeuttisena aineena rakkosyövän intravesikaalisessa hoidossa.", "Mononukleaariset solut (PBMC) eristettiin ihmisen perifeerisestä verestä ja stimuloitiin PstS1:llä seitsemän päivän ajan. PBMC-solujen aktivoituminen määritettiin kromin vapautumismäärityksellä, IFN-gamma-ELISA-testillä ja lymfosyyttien proliferaation mittauksella. PstS1:n kyky aktivoida monosyyttiperäisiä ihmisen dendriittisoluja (DC) määritettiin virtaussytometrisellä analyysillä CD83- ja CD86-merkkimolekyyleistä sekä sytokiinien TNF-alfa ja IL-12 vapautumisesta. Esiherkistettyjen ja intravesikaalisesti käsiteltyjen, kasvainta kantavien hiirten elossaoloaikaa analysoitiin Kaplan-Meierin käyrällä ja log-rank-testillä. Paikallista ja systeemistä immuunivastetta PstS1-immunoterapiassa tutkittiin anti-PstS1-spesifisellä ELISA-testillä, pernasolujen proliferaatiomäärityksellä ja immunohistokemiallisella määrityksellä.", "In vitro -kokeemme osoittivat, että PstS1 kykenee stimuloimaan sytotoksisuutta, IFN-gamma-viruksen vapautumista ja PBMC:n proliferaatiota. Lisätutkimukset osoittivat PstS1:n potentiaalin aktivoida monosyyttiperäisiä ihmisen dendriittisiä soluja (DC). In vivo -tutkimukset ortotooppisessa hiiren virtsarakon syöpämallissa osoittivat intravesikaalisesti annostellun PstS1:n terapeuttisen potentiaalin. Immunohistokemiallinen analyysi ja pernasolujen uudelleen stimulaatiomääritys osoittivat, että intravesikaalinen PstS1-immunoterapia laukaisi paikallisia ja systeemisiä immuunivasteet.

**Tulos**

Onko mycobacterium tuberculosis -bakteerin immunodominantti PstS1-antigeeni voimakas biologisen vasteen muuntaja virtsarakon syövän hoidossa?

**Esimerkki 9.6116**

Fluoresenssi in situ -hybridisaatioanalyysi (FISH) on osoittanut, että ihmisalkioissa on runsaasti kromosomimosaiikkia kaikissa preimplantaatiovaiheissa. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia asiaan liittyviä mekanismeja käyttämällä kahta koetinta kutakin kolmea autosomia varten eri lokuksissa ja määrittää aneuploidisen mosaiikisuuden todellinen taso sulkemalla pois FISH-artefaktat.", "Alkioita kasvatettiin kahdessa erityyppisessä elatusaineessa: ryhmää I kasvatettiin tavanomaisessa pilkkomiskasvualustassa 5. päivään asti ja ryhmää II kasvatettiin 3.-5. päivästä alkaen blastokysta-alustassa. FISH-tutkimuksia tehtiin kolme kertaa. Kierroksella 1 käytettiin koettimia 1pTel, 11qTel ja 18CEP; kierroksella 2 käytettiin koettimia 1satII/III, 11CEP ja 18qTel; kierroksella 3 käytettiin koettimia 18CEP, XCEP ja YCEP.", "Kummassakin ryhmässä analysoitiin yhteensä 21 alkiota. FISH-tulokset osoittivat, että ryhmässä I oli yksi tasaisesti diploidi ja 20 mosaiikkista alkiota ja ryhmässä II kaksi tasaisesti diploidia ja 19 mosaiikkista alkiota. Vallitseva mosaiikkityyppi oli diploidi/aneuploidi. Käyttämällä kahta erilaista koetinta autosomia kohti voitiin erottaa FISH-artefaktat, jotka koskivat 5:tä prosenttia ytimistä, todellisista yksittäisten solujen poikkeavuuksista.

**Tulos**

Paljastaako yksityiskohtainen FISH-analyysi 5. päivän ihmisalkioista mekanismit, jotka johtavat mosaiikkimaiseen aneuploidiaan?

**Esimerkki 9.6117**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin mahdollista yhteyttä endoteelin mikropartikkelien (EMP), joiden tiedetään olevan herkkä endoteelin häiriöiden indikaattori, ja postprandiaalisten lipidipitoisuuksien muutosten välillä terveillä vapaaehtoisilla henkilöillä vähärasvaisen tai runsasrasvaisen aterian jälkeen.", "Arvioinnissa oli mukana 18 tervettä koehenkilöä, joilla ei ollut tunnettuja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Lipidi- ja EMP-tasot mitattiin ennen sekä 1 ja 3 tuntia yhden vähärasvaisen tai runsasrasvaisen isokalorisen aterian jälkeen. Vähärasvaisella aterialla ei ollut merkittävää postprandiaalista vaikutusta EMP:hen tai lipideihin verrattuna paastotasoihin. Sitä vastoin yksittäinen runsasrasvainen ateria nosti merkittävästi EMP-tasoja 1 ja 3 tunnin kuluttua 389+/-54:stä (tuhannesta millilitraa kohti) paastotilanteessa 541+/-139:ään (P=0,0002) ja 677+/-159:ään (P<0,0001), ja se korreloi seerumin triglyseridien postprandiaalisen nousun kanssa.

**Tulos**

Lisääkö postprandiaalinen hypertriglyseridemia endoteelisolujen mikropartikkelien määrää verenkierrossa?

**Esimerkki 9.6118**

Paraoksonaasi-1 (PON1) on entsyymi, joka estää matalan tiheyden lipoproteiinin (LDL) hapettumista. PON1:n polymorfismien merkitys ateroskleroottisten muutosten varhaisvaiheen määrittäjänä on tällä hetkellä epäselvä.", "Cross sectional cohort study.", "Seulottiin yhdeksänsataayhdeksänkymmentäyhdeksän koehenkilöä väestöpohjaisesta kohortista. Intima-median paksuus (IMT) mitattiin ultraäänitutkimuksella. Leu-Met55- ja Gln-Arg192-polymorfismi määritettiin.", "PON1-genotyyppien ja IMT:n välillä ei havaittu yhteyttä. Tämä havainto säilyi sekoittavien tekijöiden korjaamisen jälkeen.

**Tulos**

Ovatko paraoksonaasi-1-geenin Leu-Met55- ja Gln-Arg192-polymorfismit yhteydessä kaulavaltimon ateroskleroosiin väestöpohjaisessa kohortissa?

**Esimerkki 9.6119**

Potilailla, joilla on krooninen korkea-asteinen tulehdussairaus, on todettu lisääntynyttä valtimoiden jäykkyyttä. Vielä ei ole tutkittu, voisiko matala-asteisen systeemisen tulehduksen lieventämisellä vähäkolesterolisella/vähän tyydyttyneiden rasvojen ruokavaliolla olla merkitystä valtimoiden jäykkyyden parantamisessa.", "Tutkimme, ovatko vähäkolesterolisen/vähän tyydyttyneiden rasvojen ruokavalion aiheuttamat veren lipidien ja plasman C-reaktiivisen proteiinin vaihtelut yhteydessä suurten valtimoiden jäykkyyden vaihteluihin hyperkolesterolemian yhteydessä.", "Tutkimukseen rekrytoitiin 35 potilasta, joilla oli primaarinen hyperkolesterolemia, ja 15 normaalia kontrollihenkilöä. Hyperkolesterolemiapotilaat noudattivat 8 viikkoa kestävää vähäkolesterolista/vähän tyydyttyneitä rasvoja sisältävää ruokavaliota (30 % kokonaisrasvaa, 5 % tyydyttyneitä rasvoja, kolesteroli < 200 mg/päivä). Antropometriset ominaisuudet, veren rasva-arvot, plasman C-reaktiivinen proteiini ja valtimoiden jäykkyys mitattiin lähtötilanteessa ja ruokavalion jälkeen.", "Valtimoiden jäykkyys ja C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet olivat korkeammat hyperkolesteroleemisilla potilailla kuin kontrolleilla. Merkittävät vähennykset kehon painossa (2 kg, 3 %), plasman kokonaiskolesterolissa (13,4 mg/dl, 5,3 %), matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolissa (11,2 mg/dl, 6,4 %), C-reaktiivisessa proteiinissa (0.7 mg/l, 39 %) ja valtimoiden jäykkyys (8,9+/-2,0:sta 8,1+/-1,9 m/s:iin, 11 %) saavutettiin hyperkolesterolemiapotilailla 8 viikon ruokavalion jälkeen (P<0,05 kaikkien osalta). Bivariaattiset korrelaatiot ja monimuuttuja-analyysi osoittivat, että valtimoiden jäykkyyden väheneminen lyhytaikaisen ruokavalion jälkeen oli yhteydessä plasman C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuksien vähenemiseen (r=0,59, beta=0,38, P<0,05 molemmilla).

**Tulos**

Liittyykö tulehduksen vähentäminen lyhytaikaisella ruokavaliolla valtimoiden jäykkyyden vähenemiseen hyperkolesterolemiaa sairastavilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.6120**

Viimeaikaiset muutokset NHS:ssä ovat lisänneet huomattavasti histopatologien työmäärää, minkä vuoksi Royal College of Pathologists on julkaissut näytteiden analysointia koskevat ohjeet. Useimmissa sairaaloissa kolekystektomianäytteet lähetetään rutiininomaisesti histologiseen tutkimukseen riippumatta siitä, onko näytteessä näkyvissä pahanlaatuisuuteen viittaavia makroskooppisia poikkeavuuksia. Tavoitteenamme oli arvioida, olisiko turvallista ottaa käyttöön käytäntö, jonka mukaan vain epäilyttävät sappirakonäytteet käsiteltäisiin vaarantamatta potilaan hoitoa ja hoitotuloksia.", "Vuosina 1995-1999 tehdyistä kolekystektomioista tehtiin retrospektiivinen analyysi, jossa käytettiin tietokonepohjaisia histopatologisia asiakirjoja ja potilasasiakirjoja. Histopatologian osastolla on standardoitu menettely kolekystektomianäytteiden arvioimiseksi, ja kaikki sappirakkulat oli käsitelty tällä tavalla.", "1308 potilaalle oli tehty kolekystektomia (keskimäärin 262/vuosi). Kaikki näytteet oli lähetetty histologiseen tutkimukseen: 1249 näytteistä osoitti kroonista kolekystiittiä, 38 akuuttia kolekystiittiä tai empyeemaa ja 16 oli poistettu osana muuta toimenpidettä. Viidessä sappirakossa oli viitteitä primaarisesta karsinoomasta. Kaikissa tapauksissa sappirakko avattiin leikkauksen yhteydessä (kuten leikkausmuistiinpanoissa mainittiin), ja kaikissa tapauksissa todettiin makroskooppisia merkkejä, jotka viittasivat karsinoomaan. Ennen leikkausta tehdyssä ultraäänitutkimuksessa todettiin todennäköinen karsinooma kolmessa tapauksessa viidestä.

**Tulos**

Onko valikoiva lähestymistapa sappirakon histopatologiaan perusteltu?

**Esimerkki 9.6121**

Peplomysiinin (PEP) aiheuttaman apoptoosin mekanismin tutkiminen maksasyöpäsolulinjassa (Bel-7402).", "PEP:n aiheuttama kasvun esto analysoitiin käyttämällä 3- 4,5-dimetyylitiatsol-2-yyli-2,5-difenyylitetratsolibromidimääritystä (MTT). Apoptoottiset solut havaittiin Hoechest 33258 -värjäyksellä ja vahvistettiin virtaussytometrisellä analyysillä ja DNA-fragmentaatioanalyysillä. Sykliini A:n ja B1:n ilmentyminen määritettiin virtaussytometrialla ja Western blotilla. Annexin V -määritys mitattiin virtaussytometrisellä analyysillä.", "PEP indusoi apoptoosia ja esti sitten solujen lisääntymistä maksasyöpäsolulinjassa Bel-7402. Solut, joita oli käsitelty PEP:llä 50 mumol/l 15 tunnin ajan, pysähtyivät G2-vaiheeseen ja sykliini A:n ilmentyminen oli dramaattista ja sykliini B1:n ilmentyminen muuttui vain vähän. Lähes kaikki apoptoosi tapahtui G1-vaiheessa olevissa soluissa 24 tunnin käsittelyn jälkeen.

**Tulos**

Aiheuttaako peplomysiini G1-vaiheen spesifisen apoptoosin maksasyöpäsolulinjassa Bel-7402, johon liittyy G2-vaiheen pysäytys?

**Esimerkki 9.6122**

G1896A-esimutaation kliininen merkitys kroonisessa B-hepatiitissa tunnetaan edelleen huonosti.", "Arvioida G1896A-esimutaation esiintyvyyttä brasilialaisilla kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla sekä sen suhdetta viruksen genotyyppiin, seerumin HBV-DNA-tasoihin ja maksavaurioihin.", "Tutkittiin 50 kroonista B-hepatiittipotilasta (29 HBeAg-negatiivista potilasta ja 21 HBeAg-positiivista potilasta). HBV-DNA määriteltiin Amplicor HBV Monitor -testillä, ja precore-alue ja S-geeni monistettiin ja sekvensoitiin automaattisesti. Histologinen aktiivisuusindeksi (HAI), maksan fibroosiasteet ja ydinantigeenin (HBcAg) jakautuminen hepatosyyteihin määritettiin.", "Precore-mutaatiota esiintyi 1/21:llä (4,8 %) HBeAg-positiivisella potilaalla ja 17/29:llä (58,6 %) HBeAg-negatiivisella (p < 0,0001). Genotyyppi D tunnistettiin 56,5 prosentilla, genotyyppi A 41,3 prosentilla ja genotyyppi F 2,2 prosentilla. Genotyyppien D ja A esiintymistiheys sekä seerumin ALT- ja HBV-DNA-pitoisuudet olivat samankaltaisia villityyppi- ja precore-mutaatiolla infektoituneilla potilailla. Precore-mutanttiin infektoituneilla potilailla esiintyi useammin keskivaikeaa/vaikeaa HAI:tä (p: 0,03) ja keskivaikeaa/vaikeaa fibroosia ja kirroosia (p: 0,03) kuin villityyppiin infektoituneilla potilailla. G1896A-mutaation ja HBcAg:n sytoplasmisen ilmentymisen välillä ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

Onko precore-mutaatio yhteydessä maksavaurion vakavuuteen brasilialaisilla kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla?

**Esimerkki 9.6123**

Määritämme paine-immobilisaation vaikutuksen kuolleisuuteen ja intrakompartimentaaliseen paineeseen keinotekoisen lihaksensisäisen Crotalus atrox -myrkytyksen jälkeen sian mallissa.", "Tutkimme prospektiivisesti 20 sikaa satunnaistetulla, kontrolloidulla suunnitelmalla.", "Tutkimme 20 sikaa satunnaistetulla, kontrolloidulla suunnitelmalla. Anestesian jälkeen C atroxin myrkkyä (20 mg/kg) ruiskutettiin 22-gauge-neulalla 10 mm syvälle takajalan säärilihakseen. Siat satunnaistettiin saamaan joko paine-immobilisaatio (joka annettiin 1 minuutti myrkytyksen jälkeen ja säilytettiin koko kokeen ajan) tai ei paine-immobilisaatiota. Mitattiin aika kuolemaan, intrakompartmentaalinen paine ennen myrkkyinjektiota ja 2 tuntia injektion jälkeen sekä säären ympärysmitta standardoidusta paikasta ennen injektiota ja välittömästi kuoleman jälkeen. Eloonjäämisen kestoa verrattiin Kaplan-Meierin eloonjäämisanalyysin avulla.", "Myrkkyannos johti 100 prosentin kuolleisuuteen. Eloonjäämisen mediaani oli pidempi paineimobilisaatioryhmässä (191 minuuttia, vaihteluväli 140-240 minuuttia) kuin kontrolliryhmässä (mediaani 155 minuuttia, vaihteluväli 119-187 minuuttia). Ryhmien välinen ero oli 36 minuuttia (95 prosentin luottamusväli [CI] 2-64 minuuttia; P =.0122). Keskimääräiset intrakompartmentaaliset paineet olivat 67+/-13 mm Hg+/-SD paineimobilisaatiossa ja 24+/-5 mm Hg ilman paineimobilisaatiota. Ryhmien välinen ero oli 43 mm Hg (95 % CI 32-53 mm Hg). Keskimääräiset ympärysmitat olivat 14,3 cm paineimobilisaatioryhmässä ja 19,1 cm kontrolliryhmässä. Ryhmien välinen ero oli -4,8 cm (95 % CI -5,7-3,9 cm).

**Tulos**

Viivästyttääkö paineen immobilisointi kuolleisuutta ja lisääkö intrakompartmentaalista painetta keinotekoisen lihaksensisäisen kalkkarokäärmeen myrkytyksen jälkeen sian mallissa?

**Esimerkki 9.6124**

Kehittää malli, jolla voidaan ennustaa, mitkä hengitysvaikeuksia sairastavat >/=34 raskausviikon ikäiset vastasyntyneet kuolevat tai tarvitsevat pitkittynyttä (>3 päivää) avustettua hengityskonehoitoa.", "Retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa käytettiin Pohjois-Kaliforniassa syntyneiden >/=34 raskausviikon ikäisten vastasyntyneiden tietoja, joilla oli hengitysvaikeuksia. Jaoimme kohortin johdanto- ja validointitietokokonaisuuksiin. Bivariate- ja monimuuttuja-analyysit tehtiin johdannaisaineistolle. Kun olimme kehittäneet yksinkertaisen pisteytyksen johdannaistietokokonaisuudelle, sovelsimme sitä alkuperäiseen sekä toiseen validointitietokokonaisuuteen Massachusettsista.", "2276:sta vauvasta, jotka täyttivät alkuperäiset kelpoisuuskriteerit, 203:lla (9,3 %) oli ensisijainen tutkimustulos (avustettu hengityskoneisto > 3 päivää tai kuolema). Raskausikään, alimpaan PaO 2 /FIO 2 -arvoon, alimmasta pH:sta ja korkeimmasta PaCO 2 -arvosta koostuvaan muuttujaan sekä alimpaan valtimoverenpaineen keskiarvoon perustuva yksinkertainen pistemäärä toimi erinomaisesti, ja sen c-statistiikka oli 0,85 johdannaistietokannassa, 0,80 validointitietokannassa ja 0,80 toisessa validointitietokannassa.

**Tulos**

Ennustaako Richardsonin pistemäärä lyhytaikaisia haitallisia hengitystieoireita vastasyntyneillä, joiden raskausviikko on > /=34?

**Esimerkki 9.6125**

Määrittää kasvuhormonin (GH) vaikutus kehon koostumukseen ja motoriseen kehitykseen imeväisillä ja pikkulapsilla, joilla on Prader-Willin oireyhtymä (PWS).", "Kaksikymmentäyhdeksän PWS-oireyhtymää sairastavaa (4-37 kuukauden ikäistä) henkilöä satunnaistettiin GH-hoitoon (1 mg/m 2 /vrk) tai tarkkailuun 12 kuukauden ajan. Kehon rasvaprosentti, vähärasvainen paino ja luun mineraalitiheys mitattiin kaksoisröntgenabsorptiometrialla, energiankulutus mitattiin deuteriumlaimennuksella ja liikkuvuuden (M) ja vakauden (S) motoriset rakenteet arvioitiin Toddler Infant Motor Evaluation (TIME) -menetelmällä.', 'GH-hoitoa saaneilla koehenkilöillä oli kontrolliryhmiin verrattuna pienentynyt kehon rasvaprosentti (keskiarvo 22,6 % +/- 8,9 % vs. 28,5 % +/- 7,9 %; P < .001), lisääntynyt vähärasvainen paino (keskiarvo 9,82 +/- 1,9 kg vs. 6,3 +/- 1,9 kg; P < .001) ja lisääntynyt pituusnopeuden Z-pisteytys (keskiarvo 5,0 +/- 1,8 % vs. 1,4 +/- 1,0 %; P < .001). Potilaat, jotka aloittivat GH:n ennen 18 kuukauden ikää, saavuttivat enemmän liikkumistaitoja verrattuna saman ikäisiin kontrolleihin (keskimääräinen lisäys raakapisteissä 284 +/- 105 vs. 206 +/- 63; P < .05).

**Tulos**

Parantaako kasvuhormoni liikkuvuutta ja kehon koostumusta imeväisillä ja pikkulapsilla, joilla on Prader-Willin oireyhtymä?

**Esimerkki 9.6126**

Reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAS) ja pitkälle edenneen glykaation lopputuotteiden (AGE) kertymisen on todettu olevan osallisena diabeettisen nefropatian patogeneesissä. Ei tiedetä, onko RAS:n ja AGE:iden välillä toiminnallista vuorovaikutusta diabeettisessa nefropatiassa. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voivatko AGE:t aktivoida autokriinistä angiotensiini II (Ang II) -signalointia ja sen jälkeen indusoida transformoivan kasvutekijä-beeta (TGF-beeta)-Smad-signalointia viljellyissä rotan mesangiaalisoluissa.", "Solunsisäinen reaktiivisten happilaatujen (ROS) muodostuminen havaittiin fluoresoivalla koettimella CM-H2DCFDA. Ang II mitattiin radioimmunomäärityksellä. Väliaineeseen vapautuva TGF-beeta analysoitiin kvantitatiivisesti entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä (ELISA). Smad2:n, p27(Kip1) (p27), fibronektiinin ja AGE-reseptorin (RAGE) proteiinien ilmentyminen määritettiin Western blot -analyysillä. TGF-beta-indusoituva promoottoriaktiivisuus analysoitiin luciferaasimäärityksellä. DNA-synteesiä arvioitiin 5-bomo-2'-deoksiuridiinin (BrdU) inkorporaatiolla ja de novo -proteiinisynteesiä määritettiin [3H]leusiinin inkorporaatiolla.", "AGE:t lisäsivät solunsisäistä ROS:n muodostumista mesangiaalisoluissa, ja tätä vaikutusta esti merkittävästi RAGE:n vasta-aine. AGE:iden havaittiin myös stimuloivan Ang II -tuotantoa aika- ja annosriippuvaisesti, mikä estettiin kokonaan antioksidanttia N-asetyylikysteiinillä (NAC). AGE:n aiheuttama TGF-beetan ylituotanto estettiin kokonaan kandesartaanilla, Ang II:n tyypin 1 reseptorin (AT1R) antagonistilla. Sekä kandesartaani että TGF-beetaa vastaan neutraloiva vasta-aine estivät täysin AGE:iden aiheuttaman Smad2-fosforylaation ja TGF-beetan indusoiman promoottoriaktiivisuuden. Lisäksi AGE:iden havaittiin estävän DNA-synteesiä ja stimuloivan de novo -proteiinisynteesiä ja fibronektiinin tuotantoa yhdessä p27:n ylössäätelyn kanssa. Kaikki nämä ilmiöt estettiin kokonaan kandesartaanilla tai TGF-beetaa vastaan tarkoitetulla polyklonaalisella vasta-aineella.

**Tulos**

Aktivoivatko aGE:t mesangiaalista TGF-beeta-Smad-signalointia angiotensiini II:n tyypin I reseptorin vuorovaikutuksen kautta?

**Esimerkki 9.6127**

Apolipoproteiini B:n (apoB)/apoA-I:n suhde edustaa proaterogeenisten ja antiaterogeenisten lipoproteiinien tasapainoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, oliko apoB/apoA-I-suhde parempi kuin jokin kolesterolisuhteista - kokonaiskolesteroli/korkeatiheyksinen lipoproteiinikolesteroli (TC/HDL-C), matalatiheyksinen lipoproteiinikolesteroli (LDL-C)/HDL-C ja muu kuin HDL-C/HDL-C - sepelvaltimotaudin riskin ennustamisessa. Lisäksi tutkittiin, lisäävätkö jotkin lipidit, lipoproteiinit tai kolesterolisuhteet merkittävää ennustetietoa sen lisäksi, mitä apoB/apoA-I-suhde antaa.", "Plasman lipidit, lipoproteiinit, apoB ja apoA-I mitattiin 69 030:ltä yli 40-vuotiaalta mieheltä ja 57 168:lta naiselta. Keskimääräisen 98 kuukauden seurannan jälkeen 1183 miestä ja 560 naista oli kuollut sydäninfarktiin tässä prospektiivisessa apolipoproteiiniin liittyvässä kuolleisuusriskitutkimuksessa (AMORIS).", "Korkea apoB-arvo ja korkea apoB/apoA-I-suhde olivat vahvasti yhteydessä suurentuneeseen sepelvaltimotautiriskiin, kun taas korkea apoA-I-arvo oli käänteisesti yhteydessä riskiin. ApoB/apoA-I-suhde oli riskin ennustamisessa parempi kuin mikään kolesterolisuhde. Tämä etu oli selvin henkilöillä, joiden LDL-C-pitoisuus oli <3,6 mmol/l. Lipidien, lipoproteiinien tai minkä tahansa kolesterolisuhteen lisääminen apoB/apoA-I:n rinnalle riskimalleissa ei parantanut entisestään apoB/apoA-I:n vahvaa ennustearvoa.

**Tulos**

Onko apoB/apoA-I-suhde parempi kuin kolesterolisuhteet, kun arvioidaan plasman proaterogeenisten ja antiaterogeenisten lipoproteiinien välistä tasapainoa ja ennustetaan sepelvaltimoriskiä?

**Esimerkki 9.6128**

Kemotaksis on tärkeä vaihe syöpäsolujen invaasiossa. Integriinit ovat tärkeimpiä reseptoreita, jotka välittävät solujen ja solunulkoisen matriisin (ECM) välistä vuorovaikutusta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia integriini beeta1:n välittämää kemotaksista hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) solujen kemotaksista laminiineihin (LN).", "Mikropipettitekniikalla tutkittiin integriini beeta1:n salpauksen vaikutusta HCC-solujen pseudopodin ulostuloon vasteena LN:n stimulaatiolle. HCC-solun kemotaktista pseudopodin työntymistä arvioitiin käyttämällä kaksoispipettijärjestelyä, jossa kaksi LN-liuoksella täytettyä pipettiä asetettiin läheiseen kosketukseen saman solun kanssa, ja pseudopodin työntymistä kumpaankin pipettiin katsottiin dynaamisesti ja tallennettiin nauhurilla. Pseudopodien pituudet mitattiin ja piirrettiin ajan suhteen pseudopodien kasvukäyrän saamiseksi. HCC-solujen pinnoilla oleva integriini-beta1-alayksikkö analysoitiin virtaussytometrialla.", "Kun kaksi pipettiä täytettiin LN:llä (50 mikrog/ml, 200 mikrog/ml), pseudopodit ulottuivat HCC-solusta kumpaankin pipettiin lähes symmetrisesti, eli pseudopodien maksimipituus oli lähes identtinen ja pseudopodien kasvukäyrät olivat samankaltaiset. Kun toiseen pipettiin lisättiin anti-CD29:ää (20 mikrog/ml), pseudopodien työntyminen estyi lähes kokonaan, kun taas työntyminen vastakkaiseen pipettiin tapahtui selvemmin ja maksimipituus oli suurempi. Integriini beeta1:n ilmentyminen oli jopa 95,78 % kokeeseen valituissa soluissa.

**Tulos**

Välittääkö integriini beeta1 hepatosellulaarisen karsinooman solujen kemotaksia laminaattiin?

**Esimerkki 9.6129**

Työtilanne on pätevä indikaattori palovamman jälkeisestä terveydestä. Tästä asiasta on vain vähän tietoa työperäisen palovamman jälkeen.", "Tutkia pitkän aikavälin terveydentilaa ja työoloja työperäisten palovammojen jälkeen.", "Kahdeksankymmentäkuusi entistä potilasta, joita oli hoidettu vakavien työperäisten palovammojen vuoksi keskimäärin 9,0 vuotta ennen seurantakäyntiä, haastateltiin heidän nykyisestä työolostaan. Heitä arvioitiin myös Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B) -mittarilla ja lyhennetystä Burn Specific Health Scale -mittarista omaksutulla kipuasteikolla.", "Seurantahetkellä 71 (83 %) entisistä potilaista oli työssä, yhdeksän (10 %) oli sairauslomalla tai työkyvyttömyyseläkkeellä ja kuusi (7 %) oli työttömiä. Ne, jotka eivät olleet työssä, raportoivat huonommista tuloksista kolmella BSHS-B:n psykososiaalisella osa-alueella (kehonkuva, vaikutukset ja ihmissuhteet) ja kahdella BSHS-B:n fyysisellä osa-alueella (hoito-ohjelmat ja työ). He raportoivat myös huomattavasti enemmän kipua.

**Tulos**

Onko työstatus ja palovammakohtainen terveys työperäisen palovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.6130**

Tutkimus painepulssiaallon spektrisen sisällön mahdollisista muutoksista sen jälkeen, kun sian laskevaan rinta-aorttaan on luotu kokeellisesti aiheutettu ahtauma.", "Kahdeksalle terveelle, normotensiiviselle Landrace-rodun sialle tehtiin thorakotomia steriileissä olosuhteissa. Laskevan rinta-aortan ylempään segmenttiin asetettiin ja vakautettiin 5 mm:n pituinen symmetrinen, kehän suuntainen ahtauma, jolloin saatiin aikaan 15-20 mmHg:n painegradientti. Painegradientin seuraamiseksi käytettiin painekärkikatetreja. Verenvirtaushäiriöt rekisteröitiin kaksisuuntaisella Doppler-virtausmittarilla ennen ja jälkeen stenoosin (A ja B). Mittaukset suoritettiin ennen ahtauman luomista, 10 minuuttia sen jälkeen ja 90 päivää sen jälkeen. Tallennetut aaltomuodot analysoitiin matemaattisesti Fourier-muunnoksen avulla niiden spektrikomponentin määrittämiseksi. Kontrolleina käytettiin kahdeksaa sham-operoitua sikaa.", "Fourier-muunnosanalyysi osoitti spektrisen sisällön merkittävää kasvua (P < 0,05) A- ja B-alueilla. Myös "suhteelliset" harmoniset amplitudit eivät-stenoottisilla koehenkilöillä olivat suuremmat kuin stenoottisilla eläimillä (P < 0,05).

**Tulos**

Vaikuttaako pieni kokeellinen ahtauma sian laskevassa rinta-aortassa painepulssiaallon spektriseen sisältöön?

**Esimerkki 9.6131**

Ribaviriiniin liittyy hemolyyttinen anemia. Antioksidanttien on raportoitu vähentävän tämän anemian vaikeusastetta.", "E-vitamiinilisän vaikutuksen määrittäminen ribaviriiniin liittyvään hemolyysiin kroonisessa C-hepatiitissa, jota hoidetaan tavanomaisella alfa-interferonilla ja ribaviriinilla.", "51 naiivia kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta satunnaistettiin saamaan joko alfa-interferoni- ja ribaviriinihoitoa (kontrollihoito) tai hoitoa, johon lisättiin E-vitamiinia (800 IU b.d.), ja seurantaa seurattiin 24 viikon ajan. Alaniiniaminotransferaasi ALT:tä, hemoglobiinia ja retikulosyyttiprosenttia seurattiin. Oireita ja terveyteen liittyvää elämänlaatua seurattiin myös jokaisella käyntikerralla.", "Hoitoa sai 47 henkilöä (27 E-vitamiinia /20 kontrollia). Kolmetoista peruutti tutkimuksen haittavaikutusten tai vaatimusten noudattamatta jättämisen vuoksi. Ryhmät olivat samankaltaisia demografisten tietojen, genotyypin ja laboratorioindeksien suhteen. Vertailu lähtötilanteen, hoidon ja seurannan arvoihin osoitti, että hemoglobiini ja ALT-arvo pienenivät merkittävästi molemmissa ryhmissä. Hemoglobiini- ja retikulosyyttiprosentissa ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä. Pysyvä virusvaste ei eronnut merkittävästi E-vitamiini- (11/18) ja kontrolliryhmien (6/16) välillä. Kolme potilasta tarvitsi ribaviriiniannoksen pienentämistä E-vitamiiniryhmässä verrattuna kahteen kontrolliryhmään. Terveyteen liittyvä elämänlaatu hoidon aikana ja hoidon lopussa ei eronnut ryhmien välillä.

**Tulos**

Vähentääkö suuriannoksinen E-vitamiinilisäys ribaviriiniin liittyvää hemolyysiä C-hepatiitin hoidossa, jossa käytetään yhdistelmähoitona vakioalfa-interferonia ja ribaviriinia?

**Esimerkki 9.6132**

Kokemusten, tunteiden ja muistin vuorovaikutuksen katsotaan olevan keskeisessä asemassa hankittujen tunne- ja käyttäytymishäiriöiden (esim. fobioiden) ontogeneesissä ja ylläpidossa. Tässä käsittelemme kysymystä siitä, voiko ahdistuneisuuden kaltainen tila liittyä makuun tuottamaan ehdollistettua makua vastenmielisyyttä (CTA).", "Olemme käyttäneet anksiogeenistä ainetta, 5-HT2C-reseptoriagonistia metakloorifenyylipiperatsiinia (mCPP), aiheuttamaan ahdistuneisuuden kaltaisen tunnetilan rotilla tuntemattoman makuaineen nauttimisen jälkeen.", "Anksiogeeninen aine aiheutti CTA:n.". mCPP:n aiheuttama CTA voitiin estää antamalla samanaikaisesti etanolia, jonka tiedetään kumoavan mCPP:n aiheuttaman ahdistuneisuuden kaltaisen käyttäytymisen, pitoisuudessa, jolla ei ollut vaikutusta CTA-muistiin. Sitä vastoin etanoli ei estänyt LiCl:n aiheuttamaa CTA:ta. mCPP:n antamisella ennen makuaineen nauttimista ei ollut vaikutusta kyseisen makuaineen mieltymykseen.

**Tulos**

Liittyykö ahdistuneisuuden kaltainen tila makuun tuottamaan ehdollistettua makuaistimusta?

**Esimerkki 9.6133**

Testata hypoteesimme, jonka mukaan aiemmin tunnistettujen sydäntä suojaavien ravintoaineiden vähäisempi saanti olisi yhteydessä sepelvaltimotautiepidemiaan Keski- ja Itä-Euroopassa.", "Teimme tutkimuksen sepelvaltimokuolleisuudesta 16 maassa ja ruokavaliosta 19 maassa.", "Maat jaettiin neljään ryhmään, joilla oli erilaiset kulttuuriset mallit (Keski- ja Itä-Eurooppa, mukaan lukien Venäjä; Länsi-Eurooppa ja Yhdysvallat; Välimeren alue; ja Aasia).', 'Sepelvaltimokuolleisuuden riippumattomat ennustetekijät.', 'Laskettiin keskiarvot ja keskihajonnat ja tehtiin varianssianalyysi Bonferronin post hoc -testeillä ja taaksepäin eliminoiva regressioanalyysi.', 'Sepelvaltimokuolleisuus oli korkein Keski- ja Itä-Euroopassa, seuraavina Länsi-Eurooppa ja Yhdysvallat, Välimeren maat ja Aasia (Japani). Folaatin, kuidun ja n-6/n-3-rasvahappojen malli selitti suurimman osan sepelvaltimokuolleisuuden vaihtelusta (miehet 86 %, naiset 90 %). Suurin osa vaihtelusta selittyi folaatilla (miehet 61 %, naiset 62 %). Kuvaa mutkistaa se, että folaatti, luteiini/zeaksantiini ja beetakaroteeni korreloivat voimakkaasti keskenään ( r = 0,87-0,99).

**Tulos**

Onko foolihappoa ja karotenoideja vähäisempi ruokavalio yhteydessä sepelvaltimotautiepidemiaan Keski- ja Itä-Euroopassa?

**Esimerkki 9.6134**

Glykeeminen kuormitus edustaa ruokavalion glykeemistä kokonaisvaikutusta, ja se voi vähentää kroonisten sairauksien riskiä vaikuttamalla lihavuuden riskiin ja muuttamalla metabolisia päätetapahtumia. Pienemmän glykeemisen kuormituksen ruokavalioon liittyviä elintarvikevalintoja on tutkittu vähän. Siksi tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia alemman glykeemisen kuormituksen ruokavalioon liittyviä ruokamalleja, jotta voidaan laatia kohdennettuja interventioviestejä.", "Satunnaisotos (n=179; 81 mies- ja 98 naishenkilöä) iäkkäistä aikuisista, jotka olivat > tai =65-vuotiaita ja jotka osallistuivat Geisinger Rural Aging -tutkimukseen, joka on ravitsemuksellisen riskin seulontatutkimus.", "Glykeeminen kuormitus laskettiin standardoitujen menetelmien avulla viidestä vuorokauden mittaisesta muistutuksesta saaduista tiedoista. Tilastollisen analyysin t-testeillä verrattiin mies- ja naishenkilöiden ruokailutottumuksia kahdesta ruokailutottumusten klusterista, jotka oli tunnistettu aiemmassa klusterianalyysissä elintarvikeryhmien saannin perusteella.", "Koko näytteen keskimääräinen (+/-keskihajonta) glykeeminen kuorma oli 115,6 (+/-39,9). Kaksi klusteria tunnistettiin, ja yhden klusterin mies- ja naishenkilöillä oli pienempi glykeeminen kuorma (113,7+/-44,2 ja 94,0+/-27,5) kuin toisen klusterin mies- ja naishenkilöillä (139,9+/-38,8 ja 110,7+/-35,9) ( P <.01). Matalamman glykeemisen kuormituksen klusteriin osallistujat käyttivät enemmän hiilihydraatteja viljoista, hedelmistä, vihanneksista ja maidosta, kun taas korkeamman glykeemisen kuormituksen klusteriin osallistujat käyttivät enemmän leipää ja jälkiruokia.

**Tulos**

Liittyvätkö suotuisammat ruokavaliomallit pienempään glykeemiseen kuormitukseen iäkkäillä aikuisilla?

**Esimerkki 9.6135**

To determine whether self-reports of delayed care predict increased mortality and functional decline in community-dwelling elderly.", "Longitudinal cohort study.", "Five counties in North Carolina.", "A total of 4 162 randomly sampled individuals aged 65 and older.", "Ensisijainen lopputulos oli suhteellinen kuoleman vaarasuhde (HR) kohorteissa, jotka oli kerrostettu itse raportoimiensa viivästyneiden tai laiminlyötyjen hoitotoimenpiteiden mukaan. Toissijainen lopputulos, toimintakyvyn heikkeneminen, mittasi kohorttien kertoimia lisääntyneestä riippuvuudesta päivittäisissä elintoiminnoissa (ADL). Kontrollimuuttujiin kuuluivat altistavat, mahdollistavat ja tarvitsevia tekijöitä.", "3 964:stä osallistujasta 61 % ei koskaan, 27 % silloin tällöin ja 12 % melko usein viivyttänyt hoitoa. Kolmen vuoden aikana 13 % osallistujista kuoli ja 17 %:lle kehittyi lisääntynyt ADL-riippuvuus. Siitä huolimatta oikaisemattomissa ja oikaistuissa malleissa ei 3 vuoden kuolleisuuden HR-arvot eikä toimintakyvyn heikkenemisen kertoimet eronneet toisistaan eriasteista hoidon viivästymistä raportoivien kohorttien välillä. Hoitoa usein viivästyttäneiden selviytymistodennäköisyydet pysyivät korkeampina 15 vuoden ajan.

**Tulos**

Onko itse ilmoitetulla hoitoon hakeutumisen viivästymisellä huono validiteetti haitallisten tulosten ennustamisessa?

**Esimerkki 9.6136**

Määritellä, onko laparoskooppinen mahalaukun ohitusleikkaus vai laparoskooppinen Roux-en-Y-mahalaukun ohitusleikkaus parempi tapa hoitaa potilaita, joilla on sairaalloinen liikalihavuus.", "Kahta tekniikkaa, laparoskooppista mahalaukun ohitusleikkausta tai mahalaukun ohitusleikkausta, käytetään nykyisin laajalti sairaalloista liikalihavuutta hoidettaessa. Koska molemmilla menetelmillä on tiettyjä etuja, on olemassa voimakas kiista siitä, kumpaa toimenpidettä näille potilaille olisi ehdotettava. Koska satunnaistetut tutkimukset eivät todennäköisesti ole toteutettavissa näiden toimenpiteiden hyvin erilaisen invasiivisuuden ja palautumattomuuden vuoksi, parhaana menetelmänä näyttää olevan suuren prospektiivisesti kerätyn tietokannan paritettu paritutkimus. Siksi käytimme prospektiivista tietokantaamme, joka sisälsi 678 laitoksessamme vuodesta 1995 lähtien suoritettua bariatrista toimenpidettä. Kaikkiaan 103 peräkkäistä laparoskooppisen mahalaukun ohitusleikkauksen saanutta potilasta sovitettiin satunnaisesti 103 laparoskooppisen mahalaukun sidontaleikkauksen saaneeseen potilaaseen iän, painoindeksin ja sukupuolen mukaan.", "Molemmat ryhmät olivat vertailukelpoisia iän, sukupuolen, painoindeksin, ylipainon, rasvamassan ja liitännäissairauksien, kuten diabeteksen, sydänsairauksien ja verenpainetaudin, suhteen. Toteutettavuus ja turvallisuus: Kaikki mahalaukun sidontatoimenpiteet tehtiin laparoskooppisesti, ja yksi mahalaukun ohitusleikkaus jouduttiin muuttamaan avoimeksi toimenpiteeksi. Keskimääräinen leikkausaika oli 145 minuuttia mahalaukun sidontaan ja 190 minuuttia mahalaukun ohitusleikkaukseen (P < 0,001). Sairaalassaoloaika oli 3,3 päivää mahalaukun sidontaan ja 8,4 päivää mahalaukun ohitusleikkaukseen. Varhaisvaiheen postoperatiivisten komplikaatioiden esiintyvyys ei eronnut merkittävästi toisistaan, mutta myöhäiskomplikaatioita esiintyi huomattavasti enemmän mahalaukun sidontaryhmässä (pussin laajentuma). Molemmissa ryhmissä ei ollut kuolleisuutta. Tehokkuus: Ruumiinpainoindeksi laski 48,0 kg/m:stä 36,8 kg/m:iin mahalaukun sidontaryhmässä ja 47,8 kg/m:stä 31,9 kg/m:iin mahalaukun ohitusleikkausryhmässä kahden vuoden kuluessa leikkauksesta. Nämä erot tulivat merkittäviksi ensimmäisestä leikkauksen jälkeisestä kuukaudesta seurannan loppuun (24 kuukautta). Mahalaukun ohitusleikkauksella saavutettiin merkittävästi parempi liitännäissairauksien väheneminen.

**Tulos**

Onko laparoskooppinen mahalaukun ohitusleikkaus parempi kuin laparoskooppinen mahalaukun sidonta sairaalloisen lihavuuden hoidossa?

**Esimerkki 9.6137**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, muuttaako kovakalvon altistaminen prostaglandiini (PG)F(2alfa)lle tai PGF(2alfa)-analogi latanoprostihapolle matriksin metalloproteinaasien mRNA:ta.", "Tutkimuksessa tutkittiin 15 ihmisen silmäpankkisilmää. Pyöreät skleran palat joko säilöttiin välittömästi stabilointireagenssissa tai kasvatettiin vähäserumaisessa DMEM/F-12-mediassa. Viljelmiä käsiteltiin 24 tunnin ajan väliaineella, jota oli täydennetty PGF(2a):lla, latanoprostihapolla tai kantaja-aineella. Tämän jälkeen RNA:n kokonaismäärä eristettiin, ja matriksin metalloproteinaasi (MMP)-1, -2, -3, -8, -9, -10 ja -12:n mRNA:n ilmentyminen määritettiin reaaliaikaisella PCR:llä. Kaikki tulokset normalisoitiin kunkin näytteen GAPDH-mRNA:n mukaan. PG-käsittelyjen jälkeistä muuttunutta mRNA-ekspressiota arvioitiin myös mikrokaistalevyillä, jotka sisälsivät 19 MMP-geeniä ja 4 kudosinhibiittori matriksin metalloproteinaasi (TIMP) -geeniä.", "Reaaliaikaisen PCR:n tulokset osoittivat, että 24 tunnin altistus 100 nM PGF(2alfa)-valmisteelle lisäsi merkitsevästi MMP-1:n ja -9:n mRNA:ta (P < 0,06 Wilcoxonin testi) ja että altistus 100 nM:n latanoprosti-hapolle lisäsi merkitsevästi MMP-9:n mRNA:ta (P < 0,06 Wilcoxonin testi). Array-analyysi osoitti MMP-3 ja -10 mRNA:n lisääntymistä 100 nM latanoprostille altistumisen jälkeen ja edelleen lisääntymistä 200 nM latanoprostille altistumisen jälkeen. Array-tulokset osoittivat myös, että latanoprost indusoi annosriippuvaisia lisäyksiä TIMP-1, -2 ja -3 mRNA:n ilmentymisessä skleraaliviljelmissä.

**Tulos**

Muuttuvatko prostaglandiini FP -agonistit metalloproteinaasigeenien ilmentymistä sklerassa?

**Esimerkki 9.6138**

Sisplatiini on yleisesti käytetty kemoterapeuttinen aine, joka aiheuttaa munuaisten tubulaaristen epiteelisolujen apoptoosia tai nekroosia in vitro. Kaspaasit ovat kysteiiniproteaasiperhe, joka välittää apoptoosia (kaspaasi-3) ja tulehdusta (kaspaasi-1). Vaikka kaspaaseja on tutkittu hyvin in vitro, niitä ei ole aiemmin tutkittu sisplatiinin aiheuttamassa akuutissa munuaisten vajaatoiminnassa (ARF) in vivo.", "Sisplatiinia (30 mg/kg) annettiin villiintyneille ja kaspaasi-1-puutteisille (-/-) C57BL/6-hiirille vatsansisäisesti. Seerumin kreatiniini ja veren ureatyppi (BUN) sekä munuaisten kaspaasi-1-, -3-, -8- ja -9-aktiivisuus mitattiin päivinä 1, 2 ja 3 sisplatiini-injektion jälkeen. Munuaisista tutkittiin akuutti tubulaarinen nekroosi (ATN), neutrofiilit ja apoptoosi päivinä 1, 2 ja 3.", "Sisplatiini-injektion jälkeen seerumin kreatiniini ja BUN olivat normaalit päivänä 1, ne alkoivat nousta päivänä 2 ja saavuttivat huippunsa päivänä 3.", "Sisplatiini-injektion jälkeen seerumin kreatiniini ja BUN olivat normaalit päivänä 1, ne alkoivat nousta päivänä 2 ja saavuttivat huippunsa päivänä 3. Samoin ATN-pisteet ja neutrofiilien määrä olivat korkeimmillaan päivänä 3. Sen sijaan munuaisten apoptoosi lisääntyi merkittävästi päivänä 2. Munuaisten toimintahäiriöt, apoptoosi, ATN-arvot ja neutrofiilien infiltraatio vähenivät kaspaasi-1(-/-)-hiirillä. Villihiirillä kaspaasi-1- ja -3-aktiivisuus lisääntyi päivinä 2 ja 3. Kaspaasi-3-aktiivisuus väheni noin 50 % kaspaasi-1(-/-)-hiirissä; immunoblotilla havaittu aktiivinen kaspaasi-3 väheni myös kaspaasi-1(-/-)-hiirissä. In vitro, lisäämällä rekombinantteja kaspaaseja munuaisten sytosoliuutteisiin todettiin, että kaspaasi-1 aktivoi kaspaasi-3:n munuaiskudoksessa.

**Tulos**

Suojaavatko kaspaasi-1-puutteiset hiiret sisplatiinin aiheuttamalta apoptoosilta ja akuutilta tubulusnekroosilta?

**Esimerkki 9.6139**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin insuliinin kaltaisen kasvutekijä-II:n (IGF-II) ja fibroblastien perustekijän (bFGF) vaikutuksia parodontologisten ligamenttisolujen (PDLC-solut) osteoprotegerinin (OPG) eritykseen.", "12-14-vuotiailta luovuttajilta saatiin terveitä ihmisen premolaareja, jotka poistettiin ortodonttisista syistä, ja parodontologiset kudokset otettiin talteen ja viljeltiin PDL-solujen saamiseksi. PDLC-solut kloonattiin rajoitettujen laimennosten avulla. Osteoblastisen fenotyypin omaavat PDLC:t luonnehdittiin seuraavasti: alkalinen fosfataasiaktiivisuus, kollageeni III:n tuotanto ja luun kaltaisten kyhmyjen muodostuminen. IGF-II:tä ja bFGF:ää lisättiin kasvatusmediaan, ja niiden vaikutuksia PDLC:iden proliferaatioon ja OPG:n eritykseen tarkkailtiin. OPG:n pitoisuudet soluviljelmien supernatantissa määritettiin sandwich-ELISA:lla. Elävien solujen määrä osoitettiin MTT-testillä. Yksittäisen solun OPG-erityksen keskimääräiset tasot laskettiin jakamalla OPG-konsentraatio MTT-testin tuloksella.", "Sekä IGF-II että bFGF kohottivat mtt-arvoja (P < 0,05), mutta ICF-II alensi opg/mtt-arvoja (P < 0,05), kun taas bFGF:llä ei ollut merkittävää vaikutusta opg/mtt-arvoihin (P > 0,05).

**Tulos**

Vaikuttavatko [ Insuliinin kaltainen kasvutekijä-II ja perusfibroblastikasvutekijä osteoprotegerinia ilmentäviin parodontaaliligamenttisoluihin in vitro ]?

**Esimerkki 9.6140**

Granuliini-epiteliinin esiaste (GEP) on uusi kasvutekijä. Aikaisempi cDNA-mikrosirututkimuksemme osoitti, että GEP yliekspressoituu hepatosellulaarisessa karsinoomassa (HCC). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia GEP:n ilmentymisen kliinistä merkitystä ja sen potentiaalia terapeuttisena kohteena HCC:ssä.", "Tutkittiin yhteensä 110 paria HCC:tä ja viereisiä ei-kasvaimellisia maksakudoksia sekä 22 normaalia maksakudosta. GEP:n RNA-taso tutkittiin kvantitatiivisella käänteisellä transkriptio-PCR:llä ja proteiinin lokalisaatio immunohistokemiallisesti. GEP:n toimintaa tutkittiin transfektiokokeilla.", "HCC:n RNA-tasot olivat merkittävästi korkeammat kuin kasvaimettomien maksakudosten ja normaalien maksojen RNA-tasot (P <0,001). GEP-proteiinin värjäytymistä havaittiin kasvaimen sytoplasmassa, ja HCC:n GEP-proteiinitasot olivat myös merkittävästi korkeammat kuin kasvaimettomien maksakudosten ja normaalien maksojen tasot (P <0,001). Suurimmassa osassa HCC:tä havaittiin GEP-proteiinin ylöspäin säätelyä verrattuna viereisiin maksakudoksiin [79 (71,8 %) 110:stä]. HCC:ssä havaittiin GEP RNA:n ja proteiinitasojen positiivinen korrelaatio (P <0,01). Voimakas GEP-ekspressio liittyi suuriin HCC:iin, laskimoinfiltraatioon ja varhaiseen maksansisäiseen uusiutumiseen (P <0,05). HCC-solulinjalla Hep3B tehdyt toiminnalliset tutkimukset osoittivat, että GEP-proteiinitasojen vähentäminen johti solujen lisääntymisnopeuden, kasvaimen invaasiokyvyn, ankkurointi-riippumattoman kasvun pehmeässä agarissa ja kasvainherkkyyden vähenemiseen alastomilla hiirillä (P <0,05).

**Tulos**

Edistääkö granuliini-epiteliinin esiasteen yliekspressio hepatosellulaarisen karsinooman kasvua ja invasiota?

**Esimerkki 9.6141**

Metyleenitetrahydrofolaattireduktaasi (MTHFR) ohjaa solunsisäisen folaatin homokysteiinimetaboliaan ja pois nukleotidisynteesistä. Kaksi yleistä MTHFR-polymorfismia, C677T ja A1298C, liittyvät entsyymin heikentyneeseen aktiivisuuteen. Arvioimme näiden polymorfismien yhteyttä uusiutumisriskiin ja bcr-abl-mRNA-transkriptin havaitsemiseen 336 kaukasialaisella potilaalla, joille oli tehty allogeeninen hematopoieettinen solusiirto kroonisen myelogeenisen leukemian vuoksi.", "Tiedot siirron kulusta ja folaattiin liittyvästä altistumisesta poimittiin sairauskertomuksista. MTHFR C677T- ja A1298C-genotyypit määritettiin polymeraasiketjureaktio-/restriktiofragmenttipituuspolymorfismilla ja TaqMan-määrityksillä. Kvalitatiivinen bcr-abl-mRNA-testi tehtiin kaksivaiheisella käänteistranskriptio-polymeraasiketjureaktiomäärityksellä. Cox-regressioanalyysia käytettiin MTHFR-genotyyppien ja uusiutumiseen kuluvan ajan sekä bcr-abl mRNA:n havaitsemisen välisen yhteyden arvioimiseksi.", "Potilailla, joilla oli variantti A1298C-genotyyppi, havaittiin tilastollisesti merkitsevästi pienentynyt uusiutumisriski [1298AC, riskisuhde (HR) = 0,48 ja 95 %:n luottamusväli (CI) = 0,26-0,88; 1298CC, HR = 0,28 ja 95 %:n CI = 0,09-0,84; P-trendi <0,01). Yhteisen C677T/A1298C-genotyypin osalta varianttigenotyypit liittyivät pienempään uusiutumisriskiin verrattuna villityyppiseen 677CC/1298AA-genotyyppiin. Tämä riski oli pienin 677CC/1298CC-genotyypillä (HR, 0,23; 95 % CI, 0,08-0,72). MTHFR-genotyypit eivät olleet yhteydessä bcr-abl-transkriptien havaitsemiseen.

**Tulos**

Vaikuttaako metyleenitetrahydrofolaattireduktaasin genotyyppi uusiutumisriskiin kroonisen myelooisen leukemian vuoksi tehdyn hematopoieettisen solusiirron jälkeen?

**Esimerkki 9.6142**

Eläimistä saadut tiedot osoittavat, että alhainen proteiinin saanti raskauden aikana nostaa jälkeläisten verenpainetta, mutta ihmisistä on vain vähän vastaavia tietoja. Tutkimme äidin ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen proteiininsaannin yhteyttä jälkeläisten verenpaineeseen kuuden kuukauden iässä.", "Project Viva -nimisessä prospektiivisessa yhdysvaltalaisessa kohorttitutkimuksessa raskaana olevat naiset täyttivät validoidut puolikvantitatiiviset ruokailutiheyskyselylomakkeet (FFQ) raskaudenaikaisen proteiininsaannin mittaamiseksi. Niistä 947 äiti-lapsi-parista, joilla oli ensimmäisen raskauskolmanneksen ravintotiedot, ja 910 parista, joilla oli toisen raskauskolmanneksen tiedot, mittasimme jälkeläisten systolisen verenpaineen (SBP) jopa viisi kertaa automaattisella laitteella kuuden kuukauden iässä. Verenpaineen mittausolosuhteet sekä äidin ja lapsen ominaisuudet huomioon ottaen tarkastelimme äidin proteiinin saannin vaikutusta lapsen SBP:hen monimuuttujamallien sekavaikutusmallien avulla.", "Äidin proteiinin keskimääräinen päivittäinen saanti toisella raskauskolmanneksella oli 17,6 % energiasta (keskimäärin 2111 kcal/vrk). Ensimmäisen raskauskolmanneksen ravintoaineiden saanti oli samanlaista. Keskimääräinen SBP 6 kuukauden iässä oli 90,0 mmHg (SD 12,9). Aiempien raporttien mukaisesti mukautettu SBP oli 1,94 mmHg alhaisempi [95 %:n luottamusväli (CI) -3,45-0,42] jokaista syntymäpainokiloa kohti. Äidin proteiinin saannin ja lapsen SBP:n välillä ei kuitenkaan havaittu yhteyttä. Kovarianttien säätämisen jälkeen vaikutusestimaatit olivat 0,14 mm Hg (95 % CI 20,12-20,40), jos proteiinista saatavan energian määrä kasvoi 1 % toisella raskauskolmanneksella, ja 20,01 mm Hg (95 % CI 20,24-0,23), jos proteiinista saatavan energian määrä kasvoi 1 % ensimmäisellä raskauskolmanneksella.

**Tulos**

Onko äidin proteiinin saanti yhteydessä lapsen verenpaineeseen?

**Esimerkki 9.6143**

Määritellä palovammapotilaiden eloonjäämisprosentin parantamiseen tähtäävien toimenpiteiden merkitys palovammojen jälkeisten vaurioiden ehkäisemiseksi varhaisessa vaiheessa.", "12568 laitoksellemme otettua palovammatapausta jaettiin kronologisesti kolmeen ryhmään (vaiheisiin). Palovamman kokonaispinta-ala (TBSA), eloonjäämisaste, palovammasokin, systeemi-infektion ja elinvaurioiden esiintyvyys sekä viime vuosikymmenen aikana käytetyt tärkeimmät hoitomuodot analysoitiin takautuvasti.", "Palovammasokin, systeemi-infektion ja elinvaurioiden esiintyvyys oli huomattavasti pienempi, ja kokonaiseloonjäämisaste ja eloonjäämisaste potilailla, joiden TBSA oli erilainen, olivat selvästi korkeammat tutkimuksen kolmannessa vaiheessa kuin ensimmäisessä ja toisessa vaiheessa. Elinvaurioiden esiintyvyys potilailla, joille annettiin viivästetty nopea nesteinfuusio, varhainen laaja eskarektomia, varhainen enteraalinen ruokinta, varhainen interventio inhalaatiovaurion vuoksi ja interventio suolistobakteerien siirtymisen estämiseksi, oli myös merkittävästi pienempi kuin potilailla, joilla ei ollut näitä interventiovälineitä.

**Tulos**

Parantavatko varhaisen palovamman jälkeisen vaurion ehkäisytoimenpiteet palovammapotilaiden selviytymisastetta?

**Esimerkki 9.6144**

Charles Baxterin suosituksista lähtien palovammasokin elvytyksen vakiohoitona on edelleen kristalloidi-infuusio 4 ml/kg/% palovammasta ensimmäisen 24 tunnin aikana lämpövamman jälkeen. Yhä useammat tutkimukset palovammasokin invasiivisesta seurannasta ovat kuitenkin herättäneet keskustelua tämän järjestelmän riittävyydestä. Tämän prospektiivisen, satunnaistetun tutkimuksen tarkoituksena oli verrata invasiivisen seurannan ohjaamaa tavoitteellista hoitoa ja standardihoitoa (Baxterin kaava) palovammasokkipotilailla.", "Viisikymmentä peräkkäistä potilasta, joilla oli yli 20 % kehon pinta-alasta käsittävä palovamma, jaettiin satunnaisesti jompaankumpaan kahdesta hoitoryhmästä. Kontrolliryhmää elvytettiin Baxterin kaavan mukaisesti (4 ml/kg painokiloa/% BSA-palovammasta), termodiluutioryhmää (TDD) hoidettiin invasiivisen hemodynaamisen seurannan avulla saadun volumetrisen esikuormituksen päätepisteen (rintakehänsisäinen veritilavuus) mukaisesti.", "Kahden hoitoryhmän perusominaisuudet olivat samankaltaiset.", "Kahden hoitoryhmän perusominaisuudet olivat samanlaiset. Nesteen anto palovamman jälkeisten ensimmäisten 24 tunnin aikana oli merkittävästi suurempi TDD-hoitoryhmässä kuin kontrolliryhmässä (P = 0,0001). Hemodynaamisen seurannan tulokset eivät osoittaneet merkittävää eroa esikuormitus- tai sydämen ulostuloparametreissa. Molemmissa hoitoryhmissä esiintyi merkkejä merkittävästä intravasaalisesta hypovolemiasta, joka ilmeni rintakehän sisäisen ja kokonaisveritilavuuden epänormaaleina arvoina. Kuolleisuus ja sairastuvuus olivat satunnaistamisesta riippumattomia.

**Tulos**

Tehdäänkö kliininen satunnaistettu tutkimus invasiivisen seurannan vaikutuksista palovammasokin elvytykseen?

**Esimerkki 9.6145**

Tutkitaan ihmisen telomeraasin käänteistranskriptaasigeenin (hTERT) ilmentymistä ja sen suhdetta proliferoivan solun ydinantigeeniin ja P53:een.", "Immunohistokemiallisella värjäyksellä havaittiin hTERT:n, PCNA:n ja P53:n ilmentyminen 42:ssa hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) kudoksessa. Analysoitiin hTERT:n ilmentymisen, HCC:n patologisten piirteiden sekä PCNA:n ja P53:n ilmentymisen välistä suhdetta.", "HCC-kudoksissa hTERT:n, PCNA:n ja P53:n ilmentymisasteet olivat 71,4 % (30/42), 76,2 % (32/42) ja 73,8 % (31/42). hTERT:tä ei ilmentynyt normaaleissa maksakudoksissa. HTERT-geenin ilmentymisasteet eri patologisten asteiden (I, II ja III) HCC-kudoksissa olivat 40,0 % (4/10), 70,0 % (14/20) ja 100 % (12/12). HTERT:n ilmentyminen korreloi HCC:n uusiutumisen kanssa.

**Tulos**

Riippuuko [ Ihmisen telomeraasin käänteistranskriptaasigeenin ilmentyminen HCC:ssä proliferoivan solun ydinantigeenistä ja P53:sta ]?

**Esimerkki 9.6146**

Angiotensiini II (Ang II) on osallisena sellaisten sydämen iskeemisten häiriöiden kehittymisessä, joissa esiintyy huomattavaa neutrofiilien kertymistä. Ang II:ta voi tuottaa verisuonensisäisesti reniini-angiotensiinijärjestelmä tai verisuonensisäisesti syöttösolujen kymaasi. Tässä tutkimuksessa luonnehdimme Ang II:n kykyä indusoida neutrofiilien kertymistä.", "Ang II:n (1 nmol/l) antaminen vatsansisäisesti indusoi merkittävän neutrofiilien rekrytoitumisen 4 tunnin kuluessa (13,3+/-2,3x10(6) neutrofiilia rottaa kohti verrattuna 0,7+/-0,5x10(6) neutrofiiliin kontrollieläimillä), joka hävisi 24 tuntiin mennessä. CXC-kemokiinien enimmäispitoisuudet havaittiin 1 tunti Ang II -injektion jälkeen (577+/-224 pmol/l sytokiini-indusoituva neutrofiilien kemoattraktantti [CINC]/keratinosyyttiperäinen kemokiini [KC] vs. 5+/-3 ja 281+/-120 pmol/l makrofagien tulehdusproteiini [MIP-2] vs. 14+/-6). Intravitaalimikroskopia rotan suoliliepeen mikroverenkierrossa osoitti, että Ang II:n aiheuttamat lyhytaikaiset (30-60 minuuttia) leukosyyttien ja endoteelisolujen väliset vuorovaikutussuhteet vaimenivat rotan CINC/KC-vasta-aineella ja lähes hävisivät CXCR2-antagonistilla SB-517785-M. Ihmisen napavaltimon endoteelisoluissa (HUVEC) tai ihmisen keuhkovaltimoväliaineessa viljelyssä Ang II indusoi interleukiini (IL)-8 mRNA:n ilmentymistä 1, 4 ja 24 tunnin kuluttua ja IL-8:n vapautumista 4 tunnin kuluttua vuorovaikutuksen kautta Ang II:n tyypin 1 reseptorien kanssa. Kun HUVEC:ejä esikäsiteltiin 24 tuntia IL-1:llä IL-8:n varastoitumisen edistämiseksi Weibel-Palade-rakenteisiin, Ang II:n aiheuttama IL-8:n vapautuminen oli nopeampaa ja suurempaa.

**Tulos**

Aiheuttaako angiotensiini II neutrofiilien kertymistä in vivo CXC-kemokiinien muodostumisen ja vapautumisen kautta?

**Esimerkki 9.6147**

Staphylococcus aureus -sepsikseen liittyy merkittävä sydänlihaksen toimintahäiriö. Tollin kaltainen reseptori 2 (TLR2) välittää S aureuksen aiheuttamaa tulehdusreaktiota ja saattaa laukaista synnynnäisen immuunivasteen sydämessä. Oletimme, että TLR2:n puutos heikentäisi S aureuksen aiheuttamaa sydämen proinflammatoristen välittäjäaineiden tuotantoa ja sydämen toimintahäiriön kehittymistä.", "Tutkittiin villityyppisiä ja TLR2-puutteellisia (TLR2D) hiiriä. S aureus -haaste lisäsi merkittävästi tuumorinekroositekijän, interleukiini-1beta:n ja typpioksidin ilmentymistä villityypin hiirten sydämissä. Tämä vaste oli merkittävästi heikentynyt TLR2D-hiirillä. TLR2D-hiirten sydämissä interleukiini-1-reseptoriin liittyvän kinaasin, c-Jun NH2-terminaalisen kinaasin, ydintekijä-kappaB:n ja aktivaattoriproteiini-1:n S aureuksen aiheuttama aktivaatio oli heikentynyt. Lisäksi TLR2D-hiirten sydämet olivat suojattuja S aureuksen aiheuttamalta supistumishäiriöltä.

**Tulos**

Välittääkö tollin kaltainen reseptori 2 Staphylococcus aureus -bakteerin aiheuttamaa sydänlihaksen toimintahäiriötä ja sytokiinituotantoa sydämessä?

**Esimerkki 9.6148**

Itakonaatti on fosfoenolipyruvaatin analogi, joka on fruktoosi-6-fosfaatti-2-kinaasin (F6P2Kinaasi) inhibiittori, joka on entsyymi, joka syntetisoi fruktoosi-2,6-bisfosfaattia (F26BP). Nautitut hiilihydraatit käytetään ensisijaisesti glykogeenisynteesiin maksassa ja lihaksissa, ja ylimääräiset hiilihydraatit metaboloituvat maksassa glykolyysin avulla ja käytetään rasvahapposynteesiin. Oletimme, että itakonaatti kulkeutuu maksasoluihin ja estää rasvasynteesiä estämällä maksan glykolyysiä fosfofruktokinaasin vaiheessa, joka aktivoituu F26BP:n avulla.", "Rottien annettiin syödä ad libitum 3 wk ajan tai erillisissä kokeissa rajoittaa ruoan saantia parisyötöllä. Yhdelle ryhmälle annettiin juomavettä (kontrolliryhmä) ja toiselle ryhmälle 10 g/l itakonaattiliuosta (itakonaattiryhmä). Mittasimme ruumiinpainonnousua, viskeraalisen rasvan kertymistä ja F6P2Kinaasiaktiivisuutta.", "Ruumiinpainonnousu itakonaattiryhmässä oli pienempi kuin kontrolliryhmässä (P < 0,05). Ruokavaliokontrolloiduilla rotilla ei ollut eroa ryhmien välisessä ruumiinpainonnousussa, mutta viskeraalisen rasvan määrä (P < 0,01), plasman vapaiden rasvahappojen ja triasyyliglyserolipitoisuudet (P < 0,05) olivat pienemmät itakonaattiryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Lisäksi itakonaatti vähensi F26BP-tasoa (P < 0,05) in vivo ja esti osittain rotan maksan tyyppistä F6P2Kinaasia in vitro.

**Tulos**

Vähentääkö itakonaatti viskeraalista rasvaa estämällä fruktoosi-2,6-bisfosfaattisynteesiä rotan maksassa?

**Esimerkki 9.6149**

Korkean verenpaineen työkalujen etsimiseen typpioksidi (NO)-defektiivisen verenpainetaudin mallissa, ja tutkimuksessa keskityttiin imidatsoliinireseptorien agonistina toimivan rilmenidiinin vaikutukseen, jonka ehdotettiin moduloivan keskussympaattista ulosvirtausta.", "Käytettiin kolmea koeryhmää, joissa kussakin oli 7 rottaa: (I) rotat, joilla NO-syntaasin (NOS) esto oli estetty N(G)-nitro-L-arginiinimetyyliesterillä (L-NAME) 40 mg.kg(-1).d(-1).d(-1) 4 viikon ajan juomavedessä, (II) rotat, joilla oli estetty NOS kuten ryhmässä I , ja lisäksi imidatsoliinireseptoreiden agonisti rilmenidiini 3 mg.kg(-1).d(-1).d(-1) 4 viikon ajan nauttimalla, ja (III) kontrollirotat. Systolinen verenpaine mitattiin viikoittain noninvasiivisesti. Kokeen lopussa seurattiin aorttarenkaan isometristä jännitystä, määritettiin NOS-ekspressio (aortta, vasen kammio) ja NOS-aktiivisuus (vasen kammio ja aivot).", "Ryhmässä I systolinen verenpaine nousi merkitsevästi, aorttarenkaan relaksaatio asetyylikoliiniin heikentyi merkittävästi. Rilmenidiini, jota annettiin samanaikaisesti L-NAME:n kanssa (ryhmä II), esti verenpaineen nousun, joka ei eronnut merkitsevästi kontrolliarvoista; aorttalehden renkaan relaksaatio asetyylikoliiniin ei eronnut kontrolliarvoista. NOS-ekspressiossa (aortta ja vasen kammio) ei havaittu muutoksia ryhmissä I ja II. NOS-aktiivisuuden (vasen kammio ja aivot) havaittiin vähentyneen merkittävästi ryhmissä I ja II.

**Tulos**

Estääkö rilmenidiini verenpaineen nousua rotilla, joilla on heikentynyt typpioksidin tuotanto?

**Esimerkki 9.6150**

Tutkitaan sentrofenoksiinin (CPH, meklofenoksaatti) vaikutuksia kroonisen aivojen hypoperfuusion aiheuttamiin vajaatoimintoihin rotilla.", "Krooninen hypoperfuusio rotilla suoritettiin pysyvällä molemminpuolisella yhteisten kaulavaltimoiden ligoimisella. Morrisin vesilabyrinttiä käytettiin mittaamaan avaruusmuistin suorituskykyä. Spektrofotometrisiä tekniikoita käytettiin SOD- ja GPx-aktiivisuuden, MDA-pitoisuuden, TXB2:n ja 6-keto-PGF1alfa-tasojen määrittämiseen. Morfologisia muutoksia tutkittiin HE-värjäyksellä. Bax- ja p53-proteiinien ilmentymistä tutkittiin immunohistokemiallisella analyysillä.", "Krooninen hypoperfuusio rotilla johti avaruudellisen muistin heikkenemiseen, joka ilmeni pidempänä pakenemisen latenssina ja lyhyempänä kohdekvadrantissa vietettynä aikana. Näihin käyttäytymishäiriöihin liittyi SOD- ja GPx-aktiivisuuden, MDA-pitoisuuden, pro-inflammatoristen välittäjäaineiden (TXB2, 6-keto-PGF1alfa) tasojen, Bax- ja P53-proteiinien yli-ilmentymisen ja aivokuoren ja hippokampuksen neuronien viivästyneen rappeutumisen lisääntyminen. CPH:n oraalinen anto (100 mg/kg, kerran päivässä 37 päivän ajan) paransi huomattavasti muistin heikkenemistä, vähensi antioksidanttisten entsyymiaktiivisuuksien, MDA-pitoisuuden ja pro-inflammatoristen välittäjäaineiden pitoisuuksien nousua normaalille tasolle ja vaimensi neuronivaurioita.

**Tulos**

Parantaako sentrofenoksiini kroonisen aivoinfarktin aiheuttamaa kognitiivista vajetta ja hermosolujen rappeutumista rotilla?

**Esimerkki 9.6151**

Lastensuojelun piirissä olevilla lapsilla on suuri riski tunne-elämän ja käyttäytymisen ongelmiin. Monet lapset, joilla on todettuja mielenterveysongelmia, eivät saa hoitoa, erityisesti etnisten ryhmien/vähemmistöjen lapset.", "Tutkia, miten lastensuojelun piirissä olevien lasten mielenterveyspalveluiden käytön mallit vaihtelevat paikallisten lastensuojelu- ja mielenterveysvirastojen välisen koordinoinnin asteen mukaan.", "Mielenterveyspalveluiden käyttöä yhden vuoden ajan lastensuojelukontaktien jälkeen tutkittiin kansallisesti edustavassa kohortissa 2-14-vuotiaita lapsia. Palvelujen käyttöä ennustavat tekijät mallinnettiin lapsen/perheen ja viraston/maakunnan tasolla. Lapsi- ja virastotason tiedot kerättiin 15. lokakuuta 1999 ja 30. huhtikuuta 2001 välisenä aikana.", "97 yhdysvaltalaista piirikuntaa.", "Kaikkiaan 2823 lastensuojelutapausta (useat informantit) osallistuneista piirikunnista, jotka olivat peräisin lasten ja nuorten hyvinvointia koskevasta kansallisesta tutkimuksesta ja virastotason avaininformantit.", "Mielenterveydenhuollon erityispalveluiden käyttö vuoden aikana sen jälkeen, kun lapsi oli ollut yhteydessä lastensuojelujärjestelmään.", "Ainoastaan 28,3 % lapsista sai mielenterveydenhuollon erityispalveluita vuoden aikana, vaikka 42,4 %:lla oli kliinisen tason Child Behavior Checklist -listan pisteet. Kodin ulkopuolinen sijoitus, ikä ja rotu/etnisyys ennustivat vahvasti palvelujen käyttöastetta, vaikka Child Behavior Checklist -pisteet oli kontrolloitu. Paikallisten lastensuojelu- ja mielenterveysvirastojen välisen koordinoinnin lisääminen oli yhteydessä vahvempaan suhteeseen Child Behavior Checklist -listan pisteytyksen ja palvelujen käytön välillä ja pienempiin eroihin valkoihoisten ja afroamerikkalaisten lasten palvelujen käyttömäärissä.

**Tulos**

Ennustavatko kontekstisidonnaiset tekijät lastensuojelun piirissä olevien lasten mielenterveyspalvelujen käyttöä?

**Esimerkki 9.6152**

Geneettinen melanooma-rokote, joka koostui cDNA:sta, joka koodaa tyrosinaasiin liittyvää proteiinia 2 (TRP2), joka on fuusioitu in-frame immunogeeniseen tehostettuun vihreään fluoresoivaan proteiiniin (EGFP), pystyi rikkomaan immuunisietokyvyn ja stimuloimaan CD8+ T-soluja in vivo. Tässä tutkimuksessa selvitimme, vaikuttaako solunsisäisen antigeenin lokalisoitumisen muuttuminen, joka johtuu kytkeytymisestä immuniteettia vahvistaviin auttajaproteiineihin, tuloksena olevaan immuunivasteeseen.", "Valmistettiin ekspressioplasmideja ja rekombinantteja adenoviruksia, jotka koodasivat erilaisia fuusioproteiineja, joilla on erilaiset solunsisäiset lajittumissignaalit, jotka ohjaavat antigeenin sytosoliin, endoplasmaattiseen retikulumiin tai endosomaalisiin lokeroihin. C57BL/6-hiirten geneettinen immunisointi suoritettiin kaikilla konstruktioilla käyttäen ihon hiukkaspommitusta ja rekombinanttien adenovirusten injektiota. Tuloksena syntynyt immuunivaste analysoitiin ELISPOT- ja kasvaimen hylkimismäärityksillä.", "TRP2-spesifisten CD8+ T-solujen induktio in vivo ja autoimmuunivälitteinen melanosyyttien tuhoutuminen ihon pommitetulla alueella havaittiin kaikilla TRP2:n ja EGFP:n fuusioproteiineja ilmentävillä konstruktioilla. Tärkeää on, että eri rekombinanttisten adenovirusten injektiot välittivät kaikki suojaavaa immuniteettia siirrettyjä B16-melanoomasoluja vastaan.

**Tulos**

Vaikuttavatko muuttuneet solunsisäiset lajittelusignaalit sellaisten geneettisten melanooma-rokotteiden tehokkuuteen, jotka sisältävät auttaja-määritteitä hiirissä?

**Esimerkki 9.6153**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin muutoksia koiran cauda equinan verenkierrossa lannerangan sympatektomian jälkeen käyttäen kokeellista kroonista caudan kompressiomallia.", "Kaikilla eläimillä (n = 12) cauda equinaa puristettiin 10 mm Hg:n paineella muovipallolla. Viikkoa myöhemmin LSX-ryhmässä (n = 7) tehtiin molemminpuolinen lannerangan sympatektomia, minkä jälkeen cauda equinan verisuonia tarkkailtiin 90 minuutin ajan videokameralla varustetulla erikoismikroskoopilla. Viidelle eläimelle ei tehty sympatektomiaa, ja niitä käytettiin kontrolleina. Verenkierron määrä laskettiin kahdesta parametrista: nopeus (mm/s) ja jokaisessa eläimessä havaitun verisuonen halkaisija (mikrom).", "Verisuonen halkaisijan kasvu LSX-ryhmässä oli voimakasta 30 ja 45 minuuttia sympatektomian jälkeen verrattuna kontrolliryhmään (P < 0,05). Verenkierto LSX-ryhmässä lisääntyi 30 minuutin kohdalla verisuonen halkaisijan laajentumisesta riippuen kontrolliryhmään verrattuna (P < 0,05). Nopeus havaituissa verisuonissa pysyi muuttumattomana koko mittausten ajan.

**Tulos**

Lisääkö lannerangan sympatektomia verenkiertoa kroonisen cauda equina -kompression koiramallissa?

**Esimerkki 9.6154**

Yhä useammat todisteet viittaavat siihen, että traumaperäinen stressihäiriö (PTSD) liittyy pieneen hippokampuksen kokoon. Kirjoittajat vertasivat traumalle altistuneita henkilöitä, joilla oli PTSD, ja traumalle altistuneita henkilöitä, joilla ei ollut PTSD:tä, selvittääkseen, liittyykö pieni hippokampuksen koko PTSD:hen vai pelkkään trauma-altistukseen.", "Kolmiulotteista rakenteellista magneettikuvausta käytettiin hippokampuksen tilavuuden arvioimiseen 30:llä miehellä, jotka olivat hiljattain altistuneet vakavalle palovammatraumalle, ja 15:llä vastaavalla terveellä vertailuhenkilöllä.', 'Vertailuhenkilöihin verrattuna traumalle altistuneilla henkilöillä, joilla oli PTSD (N=15), sekä traumalle altistuneilla henkilöillä, joilla ei ollut PTSD:tä (N=15), oli merkittävästi pienempi oikean hippokampuksen tilavuus (henkilöillä, joilla oli PTSD: -12 %; henkilöillä, joilla ei ollut PTSD: -13 %). Suuremmat palaneen ruumiinpinnan kokonaispinta-alat olivat merkitsevästi yhteydessä pienempiin vasemman hippokampuksen tilavuuksiin. N-metyyli-d-asparagiinihapon (NMDA) antagonistin ketamiinin käyttö kipulääkkeenä/sedatiivisena hoitona liittyi merkitsevästi suurempaan oikean hippokampuksen tilavuuteen ja voimakkaampiin PTSD-oireisiin.

**Tulos**

Onko hippokampuksen tilavuus aikuisilla palovammapotilailla, joilla on ja joilla ei ole posttraumaattista stressihäiriötä?

**Esimerkki 9.6155**

Virtsan konsentraatiohäiriöt ja polyuria ovat hyperkalsemian ja siitä johtuvan hyperkalsiurian tärkeimmät munuaisesiintymät. Tässä tutkimuksessa testasimme hypoteesia, jonka mukaan hyperkalsiuriaan liittyvä polyuria munuaisten keräyskanavassa johtuu vasopressiinista riippuvaisen vesikanava akvaporin 2:n (AQP2) apikaaliseen kalvoon suuntautuvan vesikanavan heikkenemisestä, johon mahdollisesti liittyy kalsiumantuntevan reseptorin (CaR) signalointi.", "Kokeellisena mallina käytettiin AQP2:n transfektoimia keräyskanavan CD8-soluja. Solupinnan AQP2-immunoreaktiivisuuden kvantitointi suoritettiin käyttämällä solunulkoisen AQP2:n C-silmukan tunnistavaa vasta-ainetta. Solunsisäinen syklisen adenosiinimonofosfaatin (cAMP) kertyminen mitattiin CD8-soluissa käyttämällä cAMP-entsyymi-immunomäärityssarjaa. Proteiinikinaasi C:n (PKC) translokaation tutkimiseksi CD8-solujen kalvo- tai sytosolifraktioille tehtiin Western blotting -menetelmä käyttäen anti-PKC-isoentsyymien vasta-aineita. F-aktiinin määrä määritettiin spektrofluorometrisin menetelmin. Solunsisäiset kalsiummittaukset suoritettiin spektrofluorometrisellä analyysillä Fura-2/AM:lla.", "Osoitimme, että solunulkoinen kalsium (Ca2+ o) (5 mmol/l) esti voimakkaasti forskoliinin stimuloimaa AQP2-ekspression lisääntymistä apikaalisella plasmakalvolla. Ainakin kolmen solunsisäisen kalsiumin aktivoiman solunulkoisen reitin havaittiin vaikuttavan tähän vaikutukseen. Ensinnäkin cAMP-tasojen nousu vasteena forskoliinistimulaatioon väheni huomattavasti Ca2+ o:lla esikäsitellyissä soluissa verrattuna käsittelemättömiin soluihin. Toiseksi Ca2+ o aktivoi PKC:tä, jonka tiedetään torjuvan vasopressiinivasteen. Kolmanneksi F-aktiinin kvantitatiivinen määritys osoitti, että Ca2+ o aiheutti lähes kaksinkertaisen kasvun F-aktiinipitoisuudessa verrattuna perusolosuhteisiin. Kaikkia näitä vaikutuksia jäljitteli solunulkoisen CaR:n solunulkoisen CaR:n kalvoa läpäisemätön agonisti, Gd3+.

**Tulos**

Estääkö solunulkoinen kalsium forskoliinin indusoiman akvaporin 2:n kulkeutumisen keräyskanavan soluissa?

**Esimerkki 9.6156**

CC-kemokiinit välittävät leukosyyttien soluttautumista tulehtuneeseen kudokseen. Olemme hiljattain osoittaneet, että CC-kemokiinireseptorin CCR1:n salpaaminen vähentää interstitiaalista tulehdusta ja fibroosia hiiren obstruktiivisessa nefropatiassa. Ei kuitenkaan tiedetä, suojaako CCR 1:n esto vaikeaan proteinuriaan liittyvässä etenevässä munuaisvauriossa. Siksi tutkimme pienimolekyylisen CCR1-antagonistin BX471:n vaikutusta hiirimallissa, jossa adriamysiinin aiheuttama fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), johon liittyy nefroottinen oireyhtymä ja etenevä interstitiaalinen tulehdus ja fibroosi, on todettu.", "Adriamysiinin aiheuttama nefropatia, johon liittyy pysyvää proteinuriaa, indusoitiin urospuolisille BALB/c-hiirille kahdella suonensisäisellä adriamysiinin (13 mg/kg) injektiolla 0. ja 14. päivänä. BX471-hoito aloitettiin päivänä 14, kun proteinuria ja interstitiaalinen tulehdus olivat kehittyneet. Kuuden viikon kohdalla munuaisten histologiaa tutkittiin morfometrialla ja immunohistokemiallisesti.", "Viikolla 6 adriamysiinillä käsitellyillä hiirillä todettiin FSGS, johon liittyi tubulointerstitiaalinen vaurio, joka koostui tubulusten laajentumisesta ja atrofiasta, interstitiaalisesta leukosyytti-infiltraatiosta ja fibroosista. CCR1:n ja CC-kemokiinien, mukaan lukien CCR1-ligandit CCL3 (MIP-1alfa) ja CCL5 (RANTES), mRNA-ekspressio lisääntyi sairaissa munuaisissa, ja CCL5:n interstitiaalinen ilmentyminen oli huomattavaa. Vehikkelillä käsiteltyihin kontrolleihin verrattuna BX471 vähensi merkittävästi makrofagien ja T-lymfosyyttien määrää interstitiaalisissa leesioissa 51 % ja 22 %. Munuaisten fibroosin merkkiaineet, kuten interstitiaaliset fibroblastit (48 %) ja interstitiaalinen tilavuus (23 %), vähenivät merkittävästi BX471-hoidon vaikutuksesta. Sitä vastoin BX471-hoito ei vaikuttanut proteinurian ja glomeruluskleroosin laajuuteen.

**Tulos**

Vähentääkö cCR1:n salpaaminen interstitiaalista tulehdusta ja fibroosia hiirillä, joilla on glomeruloskleroosi ja nefroottinen oireyhtymä?

**Esimerkki 9.6157**

Näiden kokeiden tarkoituksena oli tutkia HKalpha2:n karboksiterminaalin merkitystä sekä toiminnalle että kokoonpanon eheydelle beta1-Na+,K+-ATPaasin kanssa.", "Tätä varten HKalpha2:n karboksiterminaalin eri kohtiin luotiin polymeraasiketjureaktiolla (PCR) stop-koodoneja. Tämän jälkeen HKalpha2:n ja alfa1-Na+,K+-ATPaasin karboksiterminaalin tai mahalaukun H+,K+-ATPaasin karboksiterminaalin välille luotiin kimeerejä. Ihmisen alkiomunuaisen HEK-293-soluja käytettiin ekspressiojärjestelminä toiminnallisissa tutkimuksissa, joissa käytettiin 86Rb+:n ottoa ja alfa/beeta-kokoonpanoa spesifisten vasta-aineiden avulla.", "Tulokset osoittavat, että HKalpha2:n koko karboksiterminaalia tarvitaan alfa/beeta-kompleksin optimaaliseen suojaamiseen hajoamiselta ja toiminnallisuuteen 86Rb+:n oton osoittamalla tavalla. Tulokset osoittavat myös, että karboksiterminaalin sekvenssi oli joustava. HKalpha2:n kaksi viimeistä tyrosiinia (Y1035Y1036) voitiin mutaatioiden avulla muuttaa alaniiniksi ja HKalpha2:n karboksiterminaali voitiin korvata alfa1-Na+,K+-ATPaasin karboksiterminaalilla kuljetusaktiivisuuden säilyttäen.

**Tulos**

Onko HKalpha2:n karboksiterminaalin motiivi välttämätön kokoonpanon ja toiminnan kannalta?

**Esimerkki 9.6158**

Hyperfosfatemia, kohonnut kalsium x fosfori -tuote (Ca x P) ja kalsiumkuormitus, jotka ovat verisuonten kalkkeutumisen pääasiallisia syitä, korreloivat lisääntyneen sydän- ja verisuonitautien sairastuvuuden ja kuolleisuuden kanssa dialyysipotilailla.", "Selvittääksemme näiden löydösten taustalla olevia mekanismeja olemme käyttäneet ihmisen sileän lihassolujen (HSMC) verisuonten kalkkeutumismallia in vitro. Aiemmat tutkimukset, joissa tätä järjestelmää käytettiin, osoittivat, että HSMC-viljelmien kalkkeutuminen on lisääntynyt, kun niitä on käsitelty fosforipitoisuuksilla, jotka ovat hyperfosfatemia-alueella, ja että tähän vaikutukseen liittyy natriumista riippuvainen fosfaatin yhteiskuljetuksesta riippuvainen mekanismi. Tässä tutkimuksessa tarkastelemme kalsiumpitoisuuksien lisäämisen vaikutusta HSMC-kalsifikaatioon in vitro.", "Kalsiumin lisääminen hyperkalsemiaa sairastavilla henkilöillä havaituille tasoille lisäsi HSMC-viljelmien mineralisaatiota normaaleissa fosforiolosuhteissa. Tärkeää on, että näillä kokonaiskalsiumpitoisuuksilla ionisoidun kalsiumin pitoisuudet kasvoivat 1,2 mmol/l:stä 1,7 mmol/l:iin, mikä vastaa fysiologisesti havaittuja tasoja vastaavasti normokalsemia- ja hyperkalsemiapotilailla. Lisäksi sekä kalsium- että fosforipitoisuuksien lisääminen johti viljelmien mineralisaation kiihtymiseen ja lisääntymiseen. Kalsiumin aiheuttama mineralisaatio oli riippuvainen natriumista riippuvaisen fosfaattikotransporterin toiminnasta, koska fosfonoformiinihappo (PFA) esti sen. Vaikka kohonnut kalsium ei vaikuttanut lyhytaikaiseen fosforin kuljetuskinetiikkaan, pitkäaikainen kohonneen kalsiumin käsittely HSMC:ssä indusoi natriumrieriippuvaisen fosfaattikotransporterin, Pit-1:n, ilmentymistä.

**Tulos**

Aiheuttavatko kohonneet solunulkoiset kalsiumpitoisuudet sileän lihassolun matriksin mineralisaatiota in vitro?

**Esimerkki 9.6159**

Peritoneaalidialyysi vaikeutuu mesoteelisolujen vaurioitumisen vuoksi, mikä johtuu peritoneaalidialyysinesteen heikosta biologisesta yhteensopivuudesta (PDF). Olemme aiemmin osoittaneet, että lämpösokkiproteiini (HSP)-72 säätelee voimakkaasti mesoteelisolujen PDF-altistumista in vitro- ja in vivo -malleissa peritoneaalidialyysin yhteydessä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida HSP-72:n yliekspression mahdollisia sytoprotektiivisia vaikutuksia.", "Sytoprotektio arvioitiin vertaamalla solujen elinkykyä esikäsiteltyjen ja esikäsittelemättömien ihmisen mesoteelisolujen (Met 5a; ATCC, Manassas, VA, USA, ja primaarisoluviljelmät) välillä, jotka altistettiin pitkille, yleensä tappaville PDF-altistusajoille (120 minuuttia, CAPD2; Fresenius, Bad Homburg, Saksa). Esikäsittely suoritettiin altistamalla PDF:lle (60 min, CAPD2; Fresenius) tai lämmölle (15 min, 41,5 astetta C) ja transfektoimalla HSP-72:lla ohimenevästi.", "Kun mesoteelisoluja esikäsiteltiin ei-tappavalla PDF-altistuksella tai lämmöllä, HSP-72:n säätely lisääntyi selvästi (>5-kertaisesti, P < 0,01). Esikäsitellyt ihmisen mesoteelisolut olivat merkittävästi suojattuja myöhemmiltä "tappavilta" altistuksilta PDF:lle, kuten arvioitiin väriaineen poissulkemisella (>50 % vähennys, P < 0,05) ja laktaattidehydrogenaasin (LDH) vapautumisella (>30 % vähennys, P < 0,05). Vertailukelpoinen sytoproteksio (50 %:n vähennys väriaineen poissulkemisella) osoitettiin HSP-72:n yliekspressiolla kulteroituneissa ihmisen mesoteelisoluissa (>5-kertainen) sen jälkeen, kun HSP-72:lla oli tehty ohimenevä transfektio. Tämä sytosuojan vaikutus vahvistettiin solutasolla kaksoisvärjäystekniikalla HSP-72:lla ja ApopTagilla (apoptoosin havaitsemissarja).

**Tulos**

Antaako HSP-72:n yliekspressio sytosuojan kokeellisessa peritoneaalidialyysissä?

**Esimerkki 9.6160**

Selvittää, onko tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla lisääntynyt valtimoiden jäykkyys arvioimalla augmentaatioindeksiä yksinkertaisella ei-invasiivisella tekniikalla, säteittäisvaltimon tonometrialla.", "Tutkimme 98 tyypin 1 diabetesta sairastavaa lasta ja 57 tervettä vertailuhenkilöä, jotka olivat iältään 10-18-vuotiaita ja jotka oli sovitettu yhteen iän, sukupuolen, rodun ja BMI:n suhteen, jolloin saatiin aikaan yhteensä 43 sovitettua paria. Kaikille lapsille tehtiin radiaalivaltimon tonometria, ja heiltä kerättiin verta paastonesteen lipidien, HbA1c:n, glukoosin ja sytokiinien analysoimiseksi.", "Diabetesta sairastavilla lapsilla oli merkittävästi korkeampi 75:n sykkeeseen korjattu augmentaatioindeksi (AI75) kuin vertailuhenkilöillä. Tyypin 1 diabeetikkojen keskimääräinen AI75 oli 1,11 +/- 10,15 verrattuna -3,32 +/- 10,36:een kontrollihenkilöillä. Tapaus-kontrolli ero oli 5,20 +/- 11,02 (P=0,0031).

**Tulos**

Osoittaako säteittäisvaltimon tonometria valtimoiden jäykkyyttä tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla?

**Esimerkki 9.6161**

Olemme aiemmin paikallistaneet proteaasiaktivoidun reseptorin 2 (PAR-2) ihmisen siittiöissä ja osoittaneet, että PAR-2:n aktivoituminen syöttösolujen (MC) tuotteella trytaasilla estää siittiöiden liikkuvuutta. Tärkeää on, että tryptaasia erittäviä MC-soluja esiintyy sekä miehen että naisen sukupuolielimissä, mikä viittaa siihen, että MC-solujen ja siemennesteen vuorovaikutukset voivat olla toistaiseksi tuntemattomia tekijöitä, jotka vaikuttavat siittiöiden hedelmöityskykyyn. Selvittääksemme, miten tryptaasi vaikuttaa PAR-2:n aktivaation kautta ihmisen siittiöissä, tutkimme solunsisäisiä signaalinsiirtotapahtumia.", "Tryptaasin aiheuttama siittiöiden liikkuvuuden heikkeneminen ei riippunut solunulkoisen Ca2+:n läsnäolosta eikä tryptaasi muuttanut solunsisäisiä Ca2+-tasoja. Esi-inkubointi hinkuyskätoksiinilla (PTX) ei estänyt tryptaasin vaikutuksia siittiöiden liikkuvuuteen. Western blot -analyysit osoittivat, että trytaasi lisäsi mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien (MAPK) ERK1/2:n fosforylaatiota, minkä vaikutuksen MAPK-reitin estäjä PD98059 esti. Siittiöiden esikäsittely tällä inhibiittorilla esti myös tryptaasin aiheuttaman siittiöiden liikkuvuuden hidastumisen.

**Tulos**

Estääkö tryptaasi ihmisen siittiöiden liikkuvuutta pääasiassa aktivoimalla mitogeeni-aktivoitua proteiinikinaasireittiä?

**Esimerkki 9.6162**

Ateroskleroosia pidetään tulehdussairautena. Proinflammatoristen merkkiaineiden tuotanto voi viitata aktiivisuuteen tässä tulehdustilassa.", "Arvioimme prospektiivisesti erilaisia proinflammatorisia seerumiparametreja 136 sydänpotilaalla, joille oli aiemmin tehty perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI).", "Sydänlihaksen skintigrafian avulla eroteltiin iskeemiaryhmä (A; n=49) ja ryhmä, jolla oli vakaa sydän- ja verisuonitauti ilman rasituksen aiheuttamaa iskemiaa (B; n=87). Molempien ryhmien riskitekijät ja lipoproteiiniprofiili olivat vertailukelpoisia. Seerumin C-reaktiivisen proteiinin (CRP), IL-6:n, sTNF-RI:n, IGF-I:n, neopteriinin, serotoniinin ja prolaktiinin seerumipitoisuudet eivät eronneet merkittävästi näiden kahden ryhmän välillä.

**Tulos**

Erottelevatko CRP:n ja IL-6:n kaltaiset proinflammatoriset parametrit sydänpotilaita, joilla on ja joilla ei ole rasituksen aiheuttamaa iskemiaa Tl-201-myokardiaalisen skintigrafian perusteella?

**Esimerkki 9.6163**

Motoneuronien ohjelmoitua solukuolemaa kehittyvässä selkäytimessä ajatellaan säädeltävän kohde-elinperäisten neurotrofisten tekijöiden saatavuuden avulla. Kun alkioperäiset selkärangan motoneuronit in vitro menettävät trofisen tuen, ne yliekspressoivat FasL:ää, joka on Fas-välitteisen kuoleman reitin aktivoiva ligandi. Tällä hetkellä on epäselvää, miten trofiset tekijät säätelevät FasL:n ilmentymistä, mutta kahdella FasL:n säätelijällä, FOXO3a:lla (FKHRL1) ja JNK:lla, on kuvattu olevan merkitystä muissa solutyypeissä. Näin ollen tässä tutkimuksessa tutkittiin niiden mahdollista toimintaa motoneuroneissa.", "Tässä tutkimuksessa osoitamme, että neurotrofisten tekijöiden poistamisen ja siitä johtuvan PI3K/Akt-reitin kautta tapahtuvan signaloinnin vähenemisen seurauksena Foxo3a translokoituu sytoplasmasta ytimeen, jossa se käynnistää solukuoleman. Kuolema vähenee Fas- ja FasL-mutanttien motoneuroneissa ja JNK:n estäjien läsnä ollessa, mikä osoittaa, että merkittävä osa kuolemasta edellyttää Fas/FasL-reitin aktivoitumista JNK:n kautta.

**Tulos**

Aiheuttaako foxo3a motoneuronien kuoleman Fas-reitin kautta yhteistyössä JNK:n kanssa?

**Esimerkki 9.6164**

Tunnistetaan kliiniset tekijät, jotka edistävät mesiotemporaalisten muistitoimintojen lateralisoitumista epilepsiassa käyttämällä muistin aktivoimaa fMRI:tä.", "Tutkittiin kuusikymmentä 16-63-vuotiasta potilasta, joilla oli mesiaalinen ohimolohkoepilepsia (MTLE), ja 20 potilasta, jotka olivat 16-60-vuotiaita ja joilla oli rajattujen epileptogeenisten leesioiden aiheuttama ekstratemporaalinen epilepsia (ETE) ja joille tehtiin peräkkäin leikkausta edeltävä arviointi, johon sisältyi jatkuva video-egg-verkkoseuranta ja rakenteellinen magneettikuvaus. Muistin fMRI:n aikana aktivointiolosuhteena oli pitkäaikaismuistista tapahtuva haku, jonka aiheutti potilaan kotikaupungin läpi kulkevan mielikuvituksellisen kävelyn suorittaminen omassa tahdissa. Aikaisemman tutkimuksen perusteella muistin lateralisaatio määriteltiin tyypilliseksi, jos suurempi fMRI-aktivaatio oli mesiotemporaalisissa rakenteissa kontralateraalisesti epileptiseen fokukseen nähden.", "45:llä MTLE-potilaalla oli tyypillinen muistin lateralisaatio (75 %), kun taas vain 9:llä potilaalla (45 %), joilla oli ETE, esiintyi tyypillistä muistin lateralisaatiota (p = 0,013). MTLE-potilailla kahdenvälisiä itsenäisiä epileptiformisia purkauksia esiintyi useammin epätyypillisessä ryhmässä kuin potilailla, joilla oli tyypillinen muistin lateralisaatio (p = 0,015).

**Tulos**

Vaikuttaako epileptinen aktiivisuus mesiotemporaalisen fMRI-aktiivisuuden lateralisaatioon?

**Esimerkki 9.6165**

Lupaavista alustavista tuloksista huolimatta viimeaikaiset faasin III tutkimukset, jotka on tehty pitkälle edenneessä pään ja kaulan levyepiteelisolusyövässä (HNSCC) selektiivisellä epidermisen kasvutekijäreseptorin (EGFR) tyrosiinikinaasin estäjällä gefitinibillä ("Iressa"; AstraZeneca, Wilmington, Delaware), ovat olleet ristiriitaisia. EGFR:n kohdegeeniin kuuluva sykliini D1 yli-ilmentyy usein HNSCC:ssä, sen on todettu osallistuvan sen patogeneesiin, ja se liittyy vahvasti tämän taudin huonoon ennusteeseen. Siksi tarkastelimme dereguloituneen sykliini D1:n ilmentymisen ja gefitinibi-herkkyyden välistä suhdetta selvittääksemme, vaikuttaako tämä usein esiintyvä onkogeeninen muutos solujen vasteeseen gefitinibille.", "CCND1-geenin kopioluvun, sykliini D1:n ilmentymisen ja vasteen gefitinibille korreloimiseksi käytettiin kuutta EGFR:ää yliekspressoivaa HNSCC-solulinjaa. Sykliini D1:n konstitutiivisen yliekspression vaikutusta arvioitiin luomalla stabiilisti transfektoituja klonaalisia SCC-9-solulinjoja.", "Kolmessa kuudesta solulinjasta esiintyi sykliini D1:n monistumista ja/tai yliekspressiota, ja nämä solulinjat olivat resistenttejä gefitinibille. Sykliini D1:tä yliekspressoivat SCC-9-kloonit jatkoivat proliferaatiota ja säilyttivät S-vaiheen fraktionsa, kun niitä käsiteltiin gefitinibillä, kun taas tyhjän vektorin kontrollikloonit ja SCC-9:n vanhempien solut inhiboituivat syvästi ja niiden S-vaihe väheni selvästi. Sykliini D1:tä yliekspressoivien kloonien ja sykliini D1:tä monistavien solulinjojen resistenssi liittyi sykliini D1:n ilmentymisen säilymiseen gefitinibikäsittelyn jälkeen.

**Tulos**

Liittyykö sykliini D1:n dereguloitunut ilmentyminen selektiivisen epidermaalisen kasvutekijäreseptorin tyrosiinikinaasi-inhibiittorin gefitinibin heikentyneeseen tehoon pään ja kaulan levyepiteelisolusyövän solulinjoissa?

**Esimerkki 9.6166**

Mikrokimerismi voi vaikuttaa verensiirtokomplikaatioihin. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, liittyykö verensiirron jälkeisen mikrokimerismin syntyminen leukosyyttipitoisuuteen.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 20 ei-raskaana olevaa naispotilasta, joilla ei ollut tunnettuja pahanlaatuisia tai immunologisia sairauksia ja joiden keski-ikä oli 68 vuotta ja jotka saivat 2-4 yksikköä punasolutiivistettä elektiivisen leikkauksen yhteydessä. Yksi tai kaksi yksikköä oli peräisin miespuolisilta luovuttajilta. Kymmenen potilasta sai punasolutiivisteitä, joiden leukosyyttimäärä oli 108-109 yksikköä kohti, ja 10 potilasta sai punasoluja, jotka oli leukosyyttivähennetty varastointia edeltävällä leukosyyttisuodatuksella ja joiden leukosyyttimäärä oli <106 yksikköä kohti. EDTA-näytteet kerättiin tyhjiöputkiin ennen verensiirtoa sekä 1 viikon ja 6 kuukauden kuluttua verensiirrosta. Putket pakastettiin ja säilytettiin -400 C:ssa. Genominen DNA eristettiin ja PCR suoritettiin käyttäen neljää alukesarjaa, jotka monistivat Y-kromosomin merkkiaineita.", "Mikrokimerismiä havaittiin yhteensä kahdeksalla potilaalla 20:stä. Kolmella potilaalla mikrokimerismi havaittiin vasta ennen verensiirtoa. Nämä potilaat olivat synnyttäneet kukin yhden tai kaksi poikaa, eikä heillä ollut aiempia verensiirtoja. Kahdella potilaalla, jotka saivat buffy-coat depleted -punasolutiivisteitä, ja kahdella potilaalla, jotka saivat leukoredusoituja punasolutiivisteitä, oli havaittavissa mikrokimeerismiä 1 viikko verensiirron jälkeen. Siirrettyjen punasolutiivisteiden ikä oli 6, 24, 8 ja 7 päivää. Yhdellä leukorredusoituja punasolukonsentraatteja saaneella potilaalla oli havaittavissa mikrokimerismiä 6 kuukauden kuluttua. Tämän konsentraatin ikä oli 22 päivää.

**Tulos**

Liittyykö mikrokimeerismi immuunikykyisillä potilailla verensiirron kohteena olevan punasolutiivisteen leukosyyttipitoisuuteen?

**Esimerkki 9.6167**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää telomeraasin katalyyttisen alayksikön (hTERT) eksogeenisen ilmentymisen vaikutuksia ihmisen normaalien munasarjojen pintaepiteelisolujen (OSE) elinikään, kasvuominaisuuksiin ja kasvainherkkyyteen.", "Ihmisen normaalien OSE-solujen matalan läpimitan primaariviljelmät transfektoitiin hTERT:llä ja tuloksena syntyneet solulinjat karakterisoitiin.", "HTERT:n ektooppinen ilmentyminen vakautti OSE-viljelmien telomeerit yli 8 kb:n. HTERT-transfektoidut OSE-solulinjat kasvoivat yli OSE-soluille tyypillisen normaalin eliniän ja lisääntyivät viljelyssä yli 40 läpikäyntiä ennen vanhenemista. Lisäksi hTERT-transfektoidut solut osoittivat laajaa proliferatiivista kapasiteettia, mistä osoituksena oli niiden kyky kasvaa jatkuvasti myös silloin, kun ne kylvettiin pienillä laimennuksilla. Normaaleissa OSE-soluissa havaitut morfologiset ominaisuudet ja normaalit erilaistumismallit säilyivät myös hTERT-transfektoiduissa soluissa. Lisäksi viljelmät reagoivat edelleen fysiologisiin epidermisen kasvutekijän ja transformoivan kasvutekijä-beetan pitoisuuksiin. Neoplastiseen transformaatioon liittyviä muutoksia, kuten ankkuroitumisesta riippumatonta kasvua, kasvainten muodostumista ja karyotyyppistä epävakautta, ei havaittu.

**Tulos**

Pidentääkö telomeraasi ihmisen normaalien munasarjojen pintaepiteelisolujen elinikää indusoimatta neoplastista fenotyyppiä?

**Esimerkki 9.6168**

Tutkimme PARS:n eston vaikutuksia suolistovaurioihin koiran kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen (CPB) mallissa.", "Kahdelletoista koiralle tehtiin 90 minuuttia kestävä hypoterminen CPB. Kuusi koiraa sai 5 mg/kg PJ34:ää, selektiivistä PARP:n estäjää CPB:n aikana, ja 6 lääkkeellä hoidettua eläintä toimi kontrollina. Mesenteriaalinen verenkierto (MBF) ja mesenteriaalinen verisuoniresistanssi (MVR) mitattiin ennen CPB:stä vieroittamista ja 60 minuuttia sen jälkeen. Endoteelista riippuvainen vasorelaksaatio asetyylikoliiniin (ACH) ja endoteelista riippumaton vasorelaksaatio natrium-nitroprussidiin (SNP) ilmaistiin MVR:n prosentuaalisena muutoksena. Lisäksi määritettiin mesenteriaalinen kreatiinikinaasi (CK) ja laktaatin vapautuminen.", "Perusverenkierron hemodynamiikka, MBF, vaste ACH:lle (- 41 +/- 3 vs. - 55 +/- 6 %) ja SNP:lle (- 60 +/- 2 vs. - 56 +/- 4 %) eivät eronneet merkittävästi ryhmien välillä. Vaste ACH:lle väheni merkittävästi kontrolliryhmässä, kun taas PJ34-ryhmässä se pysyi ennallaan (- 29 +/- 5 vs. - 46 +/- 9 %, p < 0,05). Vaste SNP:lle ei muuttunut. Mesenteriaalinen CK:n vapautuminen (325 +/- 99 vs. 16 +/- 10 U/l, p < 0,05) ja laktaatin tuotanto (0,96 +/- 0,17 vs. 0,4 +/- 0,2 mmol/l, p < 0,05) olivat merkitsevästi pienempiä PJ34-ryhmässä.

**Tulos**

Vähentääkö poly-ADP-riboosipolymeraasin esto suoliliepeen vammoja kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6169**

Sirolimuusia sisältävän stentin (SES) istutuksen jälkeisen intimahyperplasian (IH) syistä tiedetään vain vähän.", "Intravaskulaarinen ultraäänitutkimus suoritettiin 24 leesiolle, joissa oli SES:n sisäinen restenoosi, ja vertailuryhmänä oli 25 ei-restenoottista SES:ää. Stentin jakauman arvioimiseksi mitattiin suurin jänteiden välinen kulma stentin keskelle asetetulla kulmamittarilla, ja näkyvät jänteet laskettiin ja normalisoitiin stentin solujen lukumäärän suhteen. SES-restenoosipotilaiden kohdalla verrattiin pienintä luumenin paikkaa 2,5, 5,0, 7,5 ja 10,0 mm proksimaalisesti ja distaalisesti tästä kohdasta. Minimilumen-kohdassa oli seurannassa pienempi IVUS-lumenin pinta-ala (2,7+/-0,9 vs. 6,2+/-1,9 mm2; P<0,01), suurempi maksimi-interstrut-kulma (135+/-39 astetta vs. 72+/-23 astetta; P<0,01), suurempi IH-pinta-ala (3,4+/-1,5 vs. 0,6+/-1,1 mm2; P<0.01) ja paksuus (0,7+/-0,3 vs. 0,1+/-0,2 mm; P<0,01) suurimmassa interstrut-kulmassa ja vähemmän stenttijatkoksia (4,9+/-1,0 vs. 6,0+/-0,5; P<0,01), vaikka ne normalisoitiin stenttisolujen lukumäärän mukaan (0,78+/-0,15 vs. 0,97+/-0,07; P<0,01). Verrattuna ei-restenoottisiin SES-vaurioihin restenoosivaurioilla oli myös pienempi minimaalinen luumenin pinta-ala, suurempi IH-pinta-ala, paksumpi IH suurimmassa pilarien välisessä kulmassa, vähemmän stenttijatkoksia ja suurempi suurin pilarien välinen kulma. Monimuuttuja-analyysissä todettiin, että näkyviin tulleiden stenttijatkosten määrä normalisoituna stenttikennojen lukumäärään ja maksimaaliseen interstrut-kulmaan oli ainoa riippumaton IVUS-ennustaja IH:n poikkipinta-alalle (P<0,01 ja P<0,01), minimilumenin pinta-alalle (P<0,01 ja P<0,01) ja IH:n paksuudelle (P<0,01 ja P<0,01).

**Tulos**

Korreloiko epätasainen struttijakauma useampaan neointimaaliseen hyperplasiaan sirolimuusia vapauttavien stenttien implantoinnin jälkeen?

**Esimerkki 9.6170**

Allerginen astma on tulehduksellinen keuhkosairaus, jonka aiheuttaa T(H)2-välitteinen immuunivaste. Intranasaalinen altistuminen liukoiselle antigeenille johtaa kuitenkin limakalvon sietokykyyn, ja T(H)2-vasteen syntymismekanismia inertille inhaloitavalle allergeenille ei tunneta.', 'Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, voivatko CD1d-rajoitteiset luonnolliset tappaja-T-solut (NKT-solut) vaikuttaa T(H)2-riippuvaisen allergisen astman induktioon hiirimallissa.', 'NKT-solujen vaikutuksen tutkimiseksi astman kehittymiseen käytettiin antigeenien kanssa NKT-solujen ligandia, alfa-galaktosyyliselleriamidia (alfaGC). Herkistimme Balb/c-hiiriä intranasaalisesti erilaisilla antigeenin ja alfaGC:n yhdistelmillä kolmena peräkkäisenä päivänä ja haastoimme ne 2 viikkoa myöhemmin ovalbumiinin aerosolilla. NKT-solupuutteiset tai T(H)-solupuutteiset hiiret immunisoitiin antamalla ovalbumiinia ja alfaGC:tä yhdessä ja ovalbumiinia inhalaationa.", "Vain silloin, kun ne immunisoitiin ovalbumiinilla ja alfaGC:llä, Balb/c-hiirillä havaittiin hengitysteiden hyperreaktiivisuutta, hengitysteiden eosinofiilejä, kohonnutta IgE-tasoa ja T(H)2-sytokiinien tuotantoa. Pelkkä ovalbumiini, pelkkä alfaGC tai BSA:lla ja alfaGC:llä immunisoidut hiiret eivät aiheuttaneet astmaa. Tutkimukset NKT-solupuutteisilla tai CD4(+) T-solupuutteisilla hiirillä, jotka altistettiin intranasaalisesti ovalbumiinille ja alfaGC:lle, eivät osoittaneet astman kehittymistä. Patologisissa tiloissa havaittiin NKT-solujen lisääntymistä bronkoalveolaarisessa huuhtelussa.

**Tulos**

Aiheuttaako allergeenin ja luonnollisten tappaja-T-solujen ligandin samanaikainen anto hiirimallissa astman?

**Esimerkki 9.6171**

Kuvata pitkittyneen väsymyksen, kroonisen väsymysoireyhtymän (CFS) kaltaisen sairauden ja siihen liittyvien oireiden esiintyvyyttä perusterveydenhuollossa käyvillä nuorilla.", "Tutkimusasetelma oli poikkileikkaus. Kirjoittajien suunnittelema kyselylomake, jossa arvioitiin väsymystä ja siihen liittyviä oireita, annettiin 901 nuorelle (11-18-vuotiaalle), jotka kävivät 12 perusterveydenhuollon klinikalla Chicagon alueella. Pitkittyneen väsymyksen ja CFS:n kaltaisten sairauksien esiintyvyys laskettiin. Pitkittyneestä väsymyksestä kärsivien ja sitä vailla olevien nuorten välillä tehtiin sosiodemografisia tietoja ja väsymyksen vakavuutta koskevia univariaattisia vertailuja, ja pitkittyneen väsymyksen sosiodemografiset ja oireisiin liittyvät ennustetekijät tunnistettiin logistisen regressioanalyysin avulla.", "Pitkittynyt väsymys (> tai = 1 kuukausi) oli 8,0 %:lla ja CFS:n kaltainen sairaus 4,4 %:lla. Nuoret, joilla oli pitkittynyt väsymys, olivat huomattavasti vanhempia ja raportoivat myös suurempaa väsymyksen vakavuutta kuin ne, joilla ei ollut väsymystä. Logistisen regression tulokset osoittivat, että iän lisääntymisen lisäksi päänsärky, lihaskivut, kuume ja liikunnan pahentama väsymys olivat merkittävästi yhteydessä pitkittyneeseen väsymykseen.

**Tulos**

Onko väsymyksen sosiodemografinen ja oireiden korrelaatio nuorten perusterveydenhuollon näytteessä?

**Esimerkki 9.6172**

Progestiineilla voi olla syvällisiä vaikutuksia kohtausprosesseihin. Progestiinien vaikutuksia ja mekanismeja kouristuskohtausten säätelyssä ei ole kuitenkaan tutkittu järjestelmällisesti. Näiden tutkimusten tarkoituksena oli luonnehtia progestiinien vaikutuksia pentylenetetratsoli (PTZ) -indusoimien kohtausten modulointiin naarasrotilla.", "Kokeessa 1 verrattiin proestrousrottien ictal-aktiivisuutta sekä plasman ja hippokampuksen progesteroni- (P) ja 5alfa-pregnan-3alfa-ol-20-oni (3alfa,5alfa-THP) pitoisuuksia diestrousrottien ja ovariektomisoitujen (ovx) rottien vastaaviin. Kokeissa 2 ja 3 tutkittiin ovx:n ja sen korvaamisen vaikutuksista ajoneuvolla, P:llä tai 3alfa,5alfa-THP:llä systeemisesti (koe 2) tai hippokampukseen (koe 3) kohtauksiin sekä plasman ja hippokampuksen P- ja 3alfa,5alfa-THP-pitoisuuksiin.', 'Proestrousrotilla oli vähentynyt ictal-aktiivisuus ja lisääntyneet P- ja 3alfa,5alfa-THP-pitoisuudet plasmassa ja hippokampuksessa verrattuna diestrous- tai ovx-rottiin (koe 1). Systeemisesti P:tä tai 3alfa,5alfa-THP:tä saaneilla rotilla ictal-aktiivisuus väheni merkittävästi ja plasman ja hippokampuksen P- ja 3alfa,5alfa-THP-pitoisuudet kasvoivat verrattuna rottoihin, joille oli annettu lääkettä (koe 2). P:n tai 3alfa,5alfa-THP:n antaminen ovx-rottien hippokampukseen vähensi merkittävästi kohtausaktiivisuutta ja lisäsi hippokampuksen, mutta ei plasman, P- ja 3alfa,5alfa-THP-pitoisuuksia verrattuna ajoneuvon antamiseen (koe 3).

**Tulos**

Onko progestiineilla naarasrottien hippokampuksessa kouristuksia ehkäiseviä vaikutuksia pentyleenitetratsolin kouristusmallissa?

**Esimerkki 9.6173**

Ei-neoplastisten ja neoplastisten leesioiden erotusdiagnostiikka on erittäin tärkeää kolonoskopiassa, koska ei-neoplastisten polyyppien poisto tai biopsia tuhlaa aikaa ja resursseja. Tämän vuoksi teimme prospektiivisen tutkimuksen selvittääksemme, onko indigokarmiinivärin ruiskutus suurennuksen kanssa ja ilman suurennusta luotettavampi kuin perinteinen menetelmä erotusdiagnostiikassa.", "Tähän tutkimukseen otettiin 122 potilasta, joilla oli 206 enintään 10 mm:n suuruista leesiota. Kaikki kolonoskopiassa havaitut leesiot diagnosoitiin ensin tavanomaisella menetelmällä, sitten kromoendoskopiassa 0,2-prosenttista indigokarmiinia käyttäen ja lopuksi kromoendoskopiassa suurennuksella. Kussakin vaiheessa tehdyt diagnoosit kirjattiin peräkkäin. Kaikki vauriot luokiteltiin lopulta neoplastisiksi tai ei-neoplastisiksi kuoppakuvion mukaan; ei-neoplastiset vauriot otettiin biopsiaksi histologista arviointia varten, ja kaikki neoplastiset vauriot poistettiin endoskooppisesti. Kunkin endoskooppisen diagnoosin tarkkuus arvioitiin käyttäen histologisia löydöksiä vertailukohtana.", "Histologisesti 46 leesiota (22 %) oli ei-neoplastisia ja 160 (78 %) oli neoplastisia. Kokonaisdiagnoositarkkuus tavanomaisen näkymän, kromoendoskopian ja suurennetun kromoendoskopian avulla oli 84,0 % (173/206), 89,3 % (184/206) ja 95,6 % (197/206).

**Tulos**

Onko kromoendoskopia, jossa käytetään indigokarmiinivärin ruiskutusta suurentavalla havainnolla, luotettavin menetelmä ei-neoplastisten ja neoplastisten kolorektaalisten leesioiden erotusdiagnostiikassa : prospektiivinen tutkimus?

**Esimerkki 9.6174**

Blastisidiini S -resistenssigeeni (bsr) on geeninsiirtokokeissa käytettävä valikoiva merkkiaine. bsr-geeni koodaa blastisidiini S:n (BS) deaminaasia, jolla on spesifinen aktiivisuus BS:n suhteen. Siksi sen ilmentymisen oletetaan olevan vaaratonta soluissa. Tässä raportoitu työ koostui kokeista, joilla pyrittiin todentamaan bsr:n mahdollinen myrkyllisyys nisäkässoluille, joihin kuuluu useita solulinjoja ja primaariviljelmiä.", "Hiirten keratinosyyttisolut BALB/MK ja ihmisen primaariset keratinosyyttisolut, jotka oli transdusoitu retrovirusvektorilla LBmSN, jossa on bsr:n parannettu ilmentymisjärjestelmä, nimittäin bsrm, kuolivat viidessä vuorokaudessa transduktion jälkeen. Kontrollivektori LBSN, joka ilmentää bsr:ää, ei aiheuttanut solukuolemaa. Tässä testatuista solutyypeistä bsrm:n tappava vaikutus havaittiin vain ihmisen keratinosyyteissä ja BALB/MK-soluissa. Kuoleman näyttää välittävän tekijä, jota BALB/MK:n transduktoituneet solut erittävät.

**Tulos**

Onko selektiivisen markkerin blastisidiini S -deaminaasigeenin yliekspressio myrkyllistä ihmisen keratinosyyteille ja hiiren BALB/MK-soluille?

**Esimerkki 9.6175**

Oksidatiivinen stressi ja tulehdusprosessit kiihdyttävät pitkälle edenneen glykaation lopputuotteiden (AGE), kuten pentosidiinin, muodostumista. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia seerumin ja nivelnesteen pentosidiinipitoisuuksien, proinflammatoristen sytokiinien, muiden tulehdusaktiivisuuden merkkiaineiden ja radiologisesti näkyvän luun tuhoutumisen tilan välisiä yhteyksiä nivelreumapotilailla.", "Mukaan otettiin sata kolmekymmentäkolme ei-diabeettista nivelreumapotilasta ja 56 iältään vastaavaa tervettä henkilöä. Seerumin ja nivelnesteen pentosidiini, erytrosyyttien laskeutumisnopeus (ESR), C-reaktiivinen proteiini (CRP) ja reumatekijäpitoisuudet määritettiin. 30 potilaalta mitattiin myös proinflammatoriset sytokiinit interleukiini (IL)-1beta, IL-6 ja TNF-alfa sekä liukoiset reseptorit sIL-2R, sIL-6R, sTNF-alfa ja RI/RII.", "Seerumin pentosidiinipitoisuudet olivat keskimäärin merkittävästi korkeammat RA-potilailla kuin terveillä henkilöillä, ja ne korreloivat merkitsevästi ESR:n, CRP:n ja seerumin IL-6-tasojen kanssa. Seerumin ja nivelnesteen pentosidiinissä ei ollut eroja. Reumatekijäpositiivisilla RA-potilailla oli korkeammat pentosidiinipitoisuudet nivelnesteessä kuin reumatekijänegatiivisilla potilailla. Pentosidiinin ja muiden mitattujen sytokiinien tai sytokiinireseptorien välillä ei havaittu korrelaatioita.

**Tulos**

Korreloiko pitkälle edenneen glykaation lopputuote pentosidiini IL-6:n ja muiden merkityksellisten tulehdusmerkkien kanssa nivelreumassa?

**Esimerkki 9.6176**

Unihäiriöiden on ajateltu lisäävän kipua. Univajeen on osoitettu aiheuttavan hyperalgeettisia vaikutuksia. Vielä on epäselvää, ovatko nämä muutokset todella kipukohtaisia eivätkä liity somatosensoristen toimintojen yleisiin muutoksiin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida täydellisen univajeen vaikutusta lämpökipukynnyksiin (kuumuus, kylmyys) ja kipuvaivoihin. Lämpötunnistuskynnykset (lämpö, kylmä) otettiin mukaan kovariaatteina, jotta voitiin määrittää somatosensoristen toimintojen osuus kivun prosessoinnin muutoksiin.", "Kahdenkymmenen terveen vapaaehtoisen kanssa tehtiin satunnaisotanta, jossa heille annettiin joko kaksi yötä täydellistä univajetta tai kaksi yötä häiriötöntä yöunta. Univajeyöt erotettiin toisistaan kahdella päivällä, jolloin nukuttiin normaalit yöunet. Lämpö- ja kylmäkipukynnykset sekä lämpö- ja kylmätunnistuskynnykset mitattiin peltier-lämpömittarin avulla kunkin univaje- tai kontrolliyön edeltävänä iltana ja jälkeisenä aamuna. Kipuvaivoja tutkittiin samanaikaisesti kyselylomakkeen avulla.", "Hoitoyönä univaje johti siihen, että lämpökipukynnykset laskivat merkittävästi yön aikana. Kylmäkipukynnyksillä oli taipumus laskea myös univajeen aikana, kun taas lämpö- ja kylmätuntokynnyksiin ei ollut vaikutusta. Näin ollen regressioanalyyseillä ei voitu todeta, että lämmönhavaintokynnysten muutoksilla olisi ollut merkittävää vaikutusta lämpökipukynnysten muutoksiin. Univaje ei aiheuttanut kipuvaivoja.

**Tulos**

Vaikuttaako univaje lämpökipukynnyksiin mutta ei somatosensorisiin kynnyksiin terveillä vapaaehtoisilla?

**Esimerkki 9.6177**

Aksonikasvun merkkiaineena toimivan kasvuun liittyvän proteiini 43:n (GAP-43) ilmentymistä lannerangan välilevyä hermottavissa DRG-neuroneissa arvioitiin retrogradisella jäljitysmenetelmällä ja immunohistokemiallisesti.', 'Tutkittiin, vaikuttaako välilevyn tulehdus GAP-43:n ilmentymiseen välilevyä hermottavissa DRG-neuroneissa rotilla.', 'Jatkuva tulehdus ja hermojen sisäänkasvaminen rappeutuneen välilevyn sisäkerrokseen voi olla diskogeenisen kivun syynä. Vaikka GAP-43:aa ilmentävien hermosäikeiden esiintymisestä kivuliaissa välilevyissä on raportoitu, GAP-43:n ilmentymistä välilevyä hermottavissa DRG-neuroneissa ei ole tutkittu.", "Seitsemän päivää sen jälkeen, kun Fluoro-Goldia oli levitetty L5-L6-levyyn, rottien välilevylle levitettiin 50 mikrolitraa suolaliuosta (n = 10, kontrolliryhmä) tai täydellistä Freundin adjuvanttiainetta (n = 10, tulehdusryhmä). Kymmenen päivää Fluorokullan levittämisen jälkeen T13-L5 DRG:t värjättiin kahdesti GAP-43:lla ja joko kalsitoniinigeeniin liittyvällä peptidillä tai isolektiini B4:llä (IB4).", "Fluorokullalla merkittyjen GAP-43-positiivisten hermosolujen prosenttiosuus oli merkittävästi suurempi tulehdusryhmässä (44 %) kuin kontrolliryhmässä (24 %, P < 0,001).". Molemmissa ryhmissä suurin osa GAP-43-positiivisista neuroneista oli pieniä ja positiivisia kalsitoniinigeeniin liittyvälle peptidille mutta ei IB4:lle.

**Tulos**

Edistääkö levytulehdus mahdollisesti lannerangan välilevyä hermottavien takajuuren ganglioneuronien aksoniregeneraatiota rotilla?

**Esimerkki 9.6178**

In vivo -kissan malli, jossa tehdään vaihteleva määrä toistoja lyhyttä staattista lannerangan fleksiota, jota seuraa yhtä pitkä lepoaika.", "Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää toistojen määrän vaikutus riskitekijänä kumulatiivisen alaselkäsairauden kehittymisessä kissamallissa.", "Epidemiologiset tiedot osoittavat, että staattisen lannerangan kuormituksen lisääntynyt toistojen määrä on merkittävä riskitekijä kumulatiivisen alaselkäsairauden kehittymisessä.", "Epidemiologiset tiedot osoittavat, että staattisen lannerangan kuormituksen lisääntynyt toistojen määrä on merkittävä riskitekijä kumulatiivisen alaselkäsairauden kehittymisessä. Epidemiologian biomekaaninen ja fysiologinen vahvistus puuttuu. Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että toistuva staattinen kuormitus johtaa viruman kertymiseen lannerangan viskoelastisiin kudoksiin, mikä johtaa neuromuskulaariseen häiriöön, joka koostuu kouristuksista kuormituksen aikana ja lannerangan lihasten yliherkkyydestä seuraavan levon aikana. Lisäksi osoitettiin, että kuormituksen suuruus on merkittävä riskitekijä. On oletettu, että staattisten kuormitusjaksojen toistojen määrän lisääntyminen johtaa siitä johtuvan neuromuskulaarisen häiriön vakavuuden lisääntymiseen.", "10 minuuttia kestävä staattinen lannerangan fleksio, jota seurasi 10 minuutin lepo, toistettiin yhdessä koeryhmässä kolme kertaa, toisessa kuusi kertaa ja kolmannessa ryhmässä yhdeksän kertaa. Kaikissa ryhmissä seurattiin lannerangan viskoelastisiin kudoksiin kehittyvää virumista sekä multifiduksen refleksiivistä EMG:tä fleksio-/lepojaksojen aikana ja toistojen jälkeisen 7 tunnin palautumisjakson aikana.", "Virumista kehittyi ja kertyi jokaisen fleksio-/lepojakson aikana kolmessa koeprotokollassa, ja jäännösviruminen oli suurempaa yhdeksän toiston lopussa. Jäännösviruma oli edelleen läsnä jokaisessa kolmessa ryhmässä sallitun 7 tunnin palautumisjakson lopussa. Fleksio-/lepoistuntojen aikana EMG-kouristuksia esiintyi, ja 7 tunnin palautumisajan aikana havaittiin kaikissa valmisteissa alkuvaiheen yliherkkyyttä. Viivästynyt yliherkistyvyys ilmeni vain ryhmässä, jolle oli tehty yhdeksän taivutus- ja lepojaksoa, kun taas sitä ei havaittu ryhmissä, joille oli tehty kolme ja kuusi taivutus- ja lepojaksoa. Tilastollinen analyysi (post hoc Fisherin testi), joka tehtiin normalisoiduista integroiduista EMG- ja siirtymätiedoista palautumisvaiheen aikana, osoitti merkittävän eron yhdeksän toiston ryhmän ja kahden muun ryhmän välillä (P < 0,0001). Kaksisuuntainen ANOVA-analyysi osoitti ajan (P < 0,005) ja toistojen lukumäärän (P < 0,0001) merkitsevän vaikutuksen kaikkiin tarkasteltuihin parametreihin.

**Tulos**

Onko staattisen kuormituksen toistaminen riskitekijä lannerangan kumulatiivisen tuki- ja liikuntaelinsairauden kehittymisessä?

**Esimerkki 9.6179**

Istumasta seisomaan -tehtäviä helpotetaan yleisesti muuttamalla massakeskipisteen alkuasentoa suhteessa jalkoihin. Hypoteesina oli, että massakeskipisteen liikeradan muutokset istumasta seisomaan -tehtävien aikana muuttavat kehon kokonaismomenttia istuimelta lähdettäessä ja jakavat alaraajojen nivelten nettomomentteja uudelleen.", "Tehtävien välinen vertailu käytettiin käyttäen robuste tilastollista menetelmää pienen otoskoon huomioon ottamiseksi.", "Kuusi henkilöä suoritti neljä istumasta seisomaan -tehtävää, joissa massakeskipisteen alkuasentoa muutettiin systemaattisesti muuttamalla alaraajojen segmenttien suuntausta. Massakeskipisteen momentti ja alaraajojen nivelten nettomomentit kvantifioitiin ja niitä verrattiin keskenään.", "Massakeskipisteen vaakasuuntaisen siirtymän pienentäminen vähensi merkittävästi istuimelta lähdettäessä vaadittavaa vaakasuuntaista kehon kokonaismomenttia. Istumasta seisomaan -tehtävät, jotka aloitettiin enemmän vaakasuorassa varren ja reiden asennossa, vaativat huomattavasti suurempia polven ja lonkan ojentajien nivelnastojen nettomomentteja kuin ne, joissa varren ja reiden asento oli enemmän pystysuorassa. Pystysuuntaisilla säären asennoilla aloitetut istumaan-seisomaan nousutehtävät vaativat myös huomattavasti suurempia lonkan ojentajien nivelnastojen nettomomentteja kuin vaakasuuntaisemmilla säären asennoilla aloitetut tehtävät.

**Tulos**

Jakaako massakeskipisteen liikeradan muuttaminen istumasta seisomaan -tehtävien aikana mekaanisen kuormituksen uudelleen alaraajojen nivelten välillä?

**Esimerkki 9.6180**

Endoteelin esisolujen (EPC) määrä, joka voi korjata verisuonivaurioita, on vähentynyt sepelvaltimotautipotilailla. Arvelimme, että EPC:iden määrää ja toimintaa voi lisätä granulosyyttikolonioita stimuloiva tekijä (G-CSF), jota käytetään terveiden luovuttajien hematopoieettisten esisolujen mobilisoimiseksi.", "Kuudellatoista CAD-potilaalla oli vähentynyt CD34(+)/CD133(+) (0.0224+/-0,0063% vs. 0,121+/-0,038% mononukleaarisia soluja [MNCs], P<0,01) ja CD133(+)/VEGFR-2(+) soluja, mikä vastaa EPC-fenotyyppiä (0,00033+/-0,00015% vs. 0,0017+/-0,0006% MNCs, P<0,01), verrattuna seitsemään terveeseen kontrolliin. Potilailla oli myös vähemmän soluryhmiä viljelyssä, joiden ulospäin kasvaminen oli yhdenmukaista kypsän endoteelin fenotyypin kanssa (2+/-1/kuoppa) verrattuna 16 terveeseen koehenkilöön, joilla oli korkea riski (13+/-4/kuoppa, P<0,05) tai 14:ään, joilla oli matala riski (22+/-3/kuoppa, P<0,001) sairastua CAD:hen. G-CSF 10 mikrog/kg päivässä 5 päivän ajan lisäsi CD34(+)/CD133(+)-soluja 0,5+/-0,2/mikrolitrasta 59,5+/-10,6/mikrolitraan ja CD133(+)/VEGFR-2(+)-soluja 0,007+/-0,004/mikrolitrasta 1,9+/-0,6/mikrolitraan (molemmat P<0,001). Myös CD133(+)-solut, jotka yhdessä ilmentävät kotoutumisreseptoria CXCR4:ää, lisääntyivät (30,4+/-8,3/mikrolitraa, P<0,05). Endoteelisoluja muodostavien klustereiden määrä lisääntyi 10 potilaalla 27+/-9/kuoppa -arvoon hoidon jälkeen (P<0,05) ja laski 9+/-4/kuoppa -arvoon 2 viikon kuluttua (P=0,06).

**Tulos**

Mobilisoidaanko granulosyyttikolonioita stimuloivalla tekijällä toiminnallisia endoteelin esisoluja potilailla, joilla on sepelvaltimotauti?

**Esimerkki 9.6181**

Rotilla tehdyssä ruokintatutkimuksessa selvitettiin soijaproteiini-isolaatin (SPI) hypokolesterolemisen vaikutuksen pääasiallinen aktiivinen komponentti vertaamalla vaikutusta ennen etanolipesua ja sen jälkeen.", "Viiden viikon ikäisille urospuolisille Sprague-Dawley-rotille annettiin kolesterolilla rikastettua AIN-93G-ruokavaliota, joka sisälsi 20 % kaseiinia (CAS), 20 % SPI:tä, 20 % etanolilla pestyä SPI:tä (EWS), 18.4 % EWS plus 1,6 % etanoliuutetta (EE) tai 20 % CAS plus 1,6 % EE 2 wk:n ajan.", "EWS:ää ja SPI:tä saaneiden rottien plasman kolesterolipitoisuudet olivat vertailukelpoisia ja merkittävästi pienempiä kuin CAS:ää saaneiden rottien. EE:n lisääminen EWS:ään ja CAS:iin ei vaikuttanut plasman kolesterolitasoon. Kolmen SPI-ryhmän steroidien erittyminen ulosteeseen oli suurempaa kuin kahden CAS-ryhmän. EE:n lisääminen EWS:ään ja CAS:ään lisäsi yleensä happamia steroideja ja vähensi neutraaleja steroideja.

**Tulos**

Vaimentaako etanolihuuhtelu soijaproteiinin hypokolesterolemista potentiaalia?

**Esimerkki 9.6182**

Histamiini, histidiinin johdannainen, vähentää ruoan saantia ja kehon rasvaa aktivoimalla histamiinineuroneja. Tavoitteenamme oli selvittää erityisesti ruokavaliosta saatavan histidiinin vaikutus rottien ravinnonsaantiin ja/tai kehon rasvan kertymiseen.", "Urospuoliset Wistar-rotat jaettiin akklimaation jälkeen johonkin neljästä ryhmästä, ja niille annettiin 8 päivän ajan vapaata ruokavaliota, joka sisälsi 20 % kaseiinia (0 % histidiinia), 20 % kaseiinia ja 1,0 % histidiinia, 20 % kaseiinia ja 2,5 % histidiinia tai 20 % kaseiinia ja 5 % histidiinia.", "Ruoan saanti ja kehon paino kirjattiin päivittäin, ja niitä verrattiin ryhmien välillä. Kokeellisen jakson aikana ruoan saanti väheni ruokavaliosta saadun histidiinin lisääntymisen mukaisesti. Ruokavalion histidiinipitoisuuden (grammaa 8 d kohti) ja retroperitoneaalisen rasvapatjan (grammaa 100 g:aa ruumiinpainoa kohti) välillä oli negatiivinen ja merkitsevä (P < 0,01) korrelaatio. Kytkeytymätön proteiini-1 mRNA ruskeassa rasvakudoksessa kasvoi ruokavaliohistidiinin lisääntyessä.

**Tulos**

Estääkö histidiinilisäys ruoan saantia ja rasvan kertymistä rotilla?

**Esimerkki 9.6183**

Arvioimme, onko tiamiinin puutteeseen liittyvä postgastrektomian jälkeinen polyneuropatia kliinispatologisesti identtinen beriberi-neuropatian kanssa, mukaan lukien biokemiallinen tiamiinistatuksen määritys.', '17 potilaan, joilla oli tiamiinin puutteeseen liittyvä postgastrektomian jälkeinen polyneuropatia, kliinispatologisia piirteitä verrattiin 11 potilaan, joilla oli ruokavalion epätasapainosta johtuva tiamiinin puutosneuropatia.', 'Tyypillinen esiintymistapa näille kahdelle etiologialle oli symmetrinen sensomotorinen polyneuropatia, joka koski pääasiassa alaraajoja. Erilaisia kliinisiä piirteitä, mukaan lukien neuropaattiset oireet, eteneminen ja sydämen vajaatoiminnan tai Wernicken enkefalopatian samanaikainen esiintyminen, esiintyi samalla tavalla molemmissa tiloissa. Molemmissa ryhmissä tärkeimmät elektrofysiologiset löydökset olivat aksonaalisen neuropatian löydöksiä, eniten alaraajoissa. Myös ääreishermon biopsianäytteet osoittivat aksonidegeneraatiota molemmissa ryhmissä. Subperineuriaalista turvotusta havaittiin yleisesti.

**Tulos**

Onko tiamiinin puutokseen liittyvä postgastrektomian jälkeinen polyneuropatia identtinen beriberi-neuropatian kanssa?

**Esimerkki 9.6184**

Metyleenitetrahydrofolaattireduktaasia (MTHFR) koodaavan geenin polymorfismilla ja foolihapon ravitsemustilalla on tärkeä rooli ateroskleroosissa. Tässä tutkimuksessa tutkittiin foolihapon kokonaishomokysteiiniä alentavaa vaikutusta MTHFR-genotyypin mukaan potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauti.", "Kaksikymmentäkolmea sydän- ja verisuonitautia sairastavaa potilasta (iältään 44-88 vuotta) täydennettiin 5 mg:lla foolihappoa päivässä 8 viikon ajan. Verinäytteet otettiin ennen ja jälkeen lisäravinteen antamisen foolihapon mittausta varten. Mutaation 677C-->T esiintyminen arvioitiin polymeraasiketjureaktiolla, jota seurasi restriktioentsyymianalyysi.", "8 wk:n foolihappolisän jälkeen plasman kokonaishomokysteiini väheni 40 % potilailla, joilla oli TT-genotyyppi, 23 % potilailla, joilla oli CT-genotyyppi, 10 % potilailla, joilla oli CC-genotyyppi, ja 27 % T-alleelin kantajilla. Foolihapon plasman kokonaishomokysteiinipitoisuutta alentava vaikutus oli merkittävä vain potilailla, joilla oli CT-genotyyppi, ja T-alleelin kantajilla.

**Tulos**

Määrittääkö metyleenitetrahydrofolaattireduktaasin polymorfismi suurannoksisen foolihappolisän plasman homokysteiinipitoisuutta alentavan vaikutuksen potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauti?

**Esimerkki 9.6185**

Vihamielisyys voi vaikuttaa rotueroihin sydän- ja verisuonitautien suhteen, koska se liittyy eri tavoin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Tässä tutkimuksessa tutkittiin rotuvaihteluita vihamielisyyden ja valittujen sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden välisissä suhteissa.", "Cook-Medley Hostility (Ho) -pisteitä ja 11 riskitekijää tutkittiin 66 terveellä valkoihoisella ja afroamerikkalaisella nuorella aikuisella.', 'Iän, sukupuolen ja painoindeksin kontrolloinnin jälkeen vihamielisyyden ja rodun vuorovaikutus tuotti merkitseviä (tai marginaalisia) yhteyksiä lepoverenpaineen systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen (SBP, DBP), sydänindeksiin (CI; eli kehon koon mukaan korjattu sydämen teho), perifeeriseen kokonaisresistenssiin (TPR), insuliiniin (INS), triglyserideihin (TG) ja kehon rasvaprosenttiin (PBF). Afrikkalaisamerikkalaisilla vihamielisyys oli merkittävässä määrin yhteydessä SBP:hen, DBP:hen, TPR:hen, TG:hen ja INS:ään ja negatiivisesti CI:hen. Sitä vastoin vihamielisyys oli negatiivisesti yhteydessä TPR:ään ja PBF:ään valkoihoisilla.

**Tulos**

Ennustaako vihamielisyys eri tavoin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä afroamerikkalaisilla ja valkoisilla nuorilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.6186**

Epidermisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) tyrosiinikinaasin estäjät (TKI) ovat aktiivisia syövän hoidossa. Näiden kliinisten vasteiden syntymekanismit on määritettävä. Olemme aiemmin raportoineet, että epidermisen kasvutekijän stimulaatio lisäsi huomattavasti sykliini D1-proteiinin ilmentymistä ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa (HBE), ja tätä vastustettiin kemopreventiolla all-trans-retinohapolla. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, tukahduttaako EGFR TKI erlotinibi sykliini D1 -proteiinin ilmentymistä immortalisoiduissa HBE-soluissa, keuhkosyöpäsolulinjoissa ja kliinisissä aerodigestiivisen järjestelmän syövissä.", "Immortalisoitu BEAS-2B HBE-solulinja altistettiin erlotinibin eri pitoisuuksille ja mitattiin vaikutukset proliferaatioon, solusyklin jakaantumiseen, G1-sykliinin ilmentymiseen ja sykliini D1:n reportteriaktiivisuuteen. Myös ei-pienisoluisen keuhkosyövän solulinjoissa arvioitiin muutoksia proliferaatiossa ja sykliiniproteiinin ilmentymisessä erlotinibikäsittelyjen jälkeen. Kliininen periaatetutkimus suoritettiin. Tutkimuksen aikana potilaille annettiin 9 päivän erlotinibihoito. Ennen hoitoa ja hoidon jälkeen otettiin kasvainbiopsiat, ja muutokset ehdolla olevissa biomarkkereissa määritettiin immunovärjäyksellä. Plasman farmakokinetiikka ja kasvainkudoksen erlotinibipitoisuudet mitattiin.", "Kliinisesti saavutettavissa olevilla annoksilla erlotinibi tukahdutti BEAS-2B-solujen kasvua, aiheutti G1-pysähdyksen ja vähensi ensisijaisesti sykliini D1-proteiinin ilmentymistä ja transkriptionaalista aktivaatiota. Erlotinibi tukahdutti myös ensisijaisesti proliferaatiota ja sykliini D1 -proteiinin ilmentymistä herkissä, mutta ei resistenteissä, ei-pienisoluisissa keuhkosyöpäsolulinjoissa. Näin tapahtui, kun EGFR:n eksonien 18, 19 ja 21 eksonit olivat villityyppisiä. Viisi potilasta otettiin mukaan erlotinibia koskevaan kliiniseen periaatteelliseen tutkimukseen, ja neljä tapausta oli arvioitavissa. Farmakokineettisissä tutkimuksissa todettiin terapeuttiset erlotinibin plasmapitoisuudet kaikilla potilailla, mutta kudospitoisuuksia, jotka ylittivät 2 mikromol/l, havaittiin vain kahdessa tapauksessa. Näissä tapauksissa oli patologisia todisteita vasteesta (nekroosi) hoidon jälkeisissä koepaloissa verrattuna hoitoa edeltäviin koepaloihin. Näissä tapauksissa immunohistokemiallisilla määrityksillä havaittiin sykliini D1:n ja proliferaatiomarkkerin Ki-67:n merkittävää suppressiota. Tapauksissa, joissa ei ollut patologista vastetta erlotinibille, ei havaittu muutoksia sykliini D1:n tai Ki-67:n immunohistokemiallisessa ilmentymisessä, ja erlotinibin kudospitoisuudet olivat paljon alhaisemmat kuin vasteen saaneissa tapauksissa.

**Tulos**

Hillitseekö epidermisen kasvutekijän reseptorin tyrosiinikinaasin esto sykliini D1:n toimintaa aerodigestiivisen traktin syövissä?

**Esimerkki 9.6187**

Lyhyen suolen oireyhtymä (SBS) on yleensä seurausta suuren ohutsuolen osan kirurgisesta poistosta. Potilaan lopputulos riippuu suolen resektion laajuudesta ja jäljellä olevan suolen sopeutumisesta. Arvioimme ternimaitoproteiinikonsentraatin (CPC) vaikutusta suolen sopeutumiseen massiivisen ohutsuolen resektion jälkeen sian SBS-mallissa.", "Neljän viikon ikäisille porsaille tehtiin noin 75-prosenttinen ohutsuolen resektio (R, n = 23) tai kontrollileikkaus (C, n = 14). Leikkauksen jälkeen molempien ryhmien eläimet saivat joko sianruokaa (R = 6, C = 5), polymeeristä äidinmaidonkorviketta (R = 6, C = 3) tai polymeeristä äidinmaidonkorviketta, jota täydennettiin CPC:llä (R = 11, C = 6), 8 viikon ajan, kunnes ne teurastettiin. Kliinisiä tulosmittareita olivat painonnousu ja ulosteen koostumus. Morfologisia mittareita olivat suoliston kyynärpään korkeus ja kryptojen syvyys. Toiminnallinen tulosmittari oli limakalvon disakkaridaasiaktiivisuus.", "Pelkkää polymeeristä äidinmaidonkorviketta saaneiden eläinten painonnousu oli pienempi kuin samaa ruokavaliota saaneiden kontrollien (P < 0,005). Huolimatta massiivisesta ohutsuolen resektiosta sianruokaa tai CPC:llä täydennettyä polymeeristä äidinmaidonkorviketta saaneet eläimet kasvoivat yhtä nopeasti kuin pelkkää polymeeristä äidinmaidonkorviketta saaneet kontrollieläimet. CPC:llä täydennettyjen resektoitujen eläinten villusten pituus ja kryptojen syvyys lisääntyivät jejunumissa (P < 0,001) ja ileumissa (P < 0,001) verrattuna resektoituihin eläimiin, joita ruokittiin joko sianrehulla tai pelkällä polymeerisellä äidinmaidonkorvikkeella.

**Tulos**

Parantaako ternimaitoproteiinikonsentraatti suoliston sopeutumista nuorilla sioilla massiivisen ohutsuolen resektion jälkeen?

**Esimerkki 9.6188**

Leptiini on rintamaidossa esiintyvä hormoni, joka säätelee ruoan saantia ja energia-aineenvaihduntaa.", "Tutkia, eroavatko leptiiniarvot rintaruokituilla ja äidinmaidonkorvikkeella ruokituilla imeväisillä ensimmäisinä elinkuukausina.', 'Arvioimme seerumin leptiiniä radioimmunomäärityksellä ja antropometrisiä parametreja 51 imeväisikäisellä lapsella, joiden keski-ikä oli 62,8+/-30 vuorokautta, 25 yksinomaan BF- ja 26 yksinomaan FF-imetetyillä lapsilla.', 'Seerumin leptiiniarvot olivat korkeammat BF-imetetyillä lapsilla (7,1+/-10,4 ng/ml) kuin FF-imetetyillä lapsilla (3,7+/-3,87 ng/ml) (p <0,05). Leptiiniarvot olivat korkeammat naisilla (6,9+/-9,87 ng/ml) kuin miehillä (3,5+/-3,88 ng/ml) (p <0,05). Antropometrisissä mittauksissa ja painoindeksissä ei havaittu eroja.

**Tulos**

Onko rintaruokituilla lapsilla korkeammat leptiiniarvot kuin äidinmaidonkorvikkeella ruokituilla lapsilla neljän ensimmäisen elinkuukauden aikana?

**Esimerkki 9.6189**

Sydän- ja keuhkoverenkierron ohitusleikkaus aiheuttaa systeemisen tulehduksen ja hemostaattisen aktivaation, joka voi osaltaan aiheuttaa postoperatiivisia komplikaatioita. Tavoitteenamme oli verrata tulehdusreaktiota, hyytymistä ja fibrinolyyttistä aktivaatiota kahden erilaisen perfuusiojärjestelmän välillä: yhden teoriassa bioyhteensopivamman järjestelmän, jossa on suljettu piiri, täydellinen hepariinipinnoite ja keskipakopumppu, ja yhden perinteisen järjestelmän, jossa on pinnoittamaton piiri, rullapumppu ja kovakuorinen laskimosäiliö.', 'Prospektiiviseen, satunnaistettuun tutkimukseen otettiin mukaan 41 iäkästä potilasta (keski-ikä 73 +/- 1 vuotta, 66 % miehiä), joille tehtiin sepelvaltimon ohitusleikkaus tai aorttaläpän vaihto. Plasman komplementtitekijöiden (C3a, C4d, Bb ja sC5b-9), proinflammatoristen sytokiinien (tuumorinekroositekijä-alfa, interleukiini-6 ja interleukiini-8), granulosyyttien hajoamistuotteiden (polymorfonukleaarinen elastaasi) sekä hyytymisen (trombiini-antitrombiini) ja fibrinolyysin (D-dimeeri, kudosplasminogeeniaktivaattoriantigeeni ja kudosplasminogeeniaktivaattori-plasminogeeniaktivaattori-inhibiittori-1-kompleksi) mitattiin preoperatiivisesti, ohitusleikkauksen aikana uudelleenlämmittämisen aikana (35 °C), 60 minuuttia ohituksen jälkeen ja ensimmäisenä päivänä leikkauksen jälkeen.', 'The mean concentrations of C3a (-39%; p = 0.008), Bb (-38%; p < 0.001), sC5b-9 (-70%; p < 0.001), interleukin-8 (-60%; p = 0.009), polymorphonuclear-elastase (-55%; p < 0.003) ja kudosplasminogeeniaktivaattoriantigeeni (-51 %; p = 0,012) olivat kaikki merkitsevästi pienempiä bioyhteensopivassa ryhmässä uudelleenlämmityksen aikana. Kuusikymmentä minuuttia ohituksen jälkeen sC5b-9:n (-39 %; p = 0,006) ja polymorfonukleaarisen elastaasin (-55 %; p < 0,001) keskimääräiset pitoisuudet olivat alhaisemmat bioyhteensopivassa ryhmässä.

**Tulos**

Parantaako suljettu perfuusiojärjestelmä, jossa on hepariinipinnoite ja keskipakopumppu, iäkkäiden potilaiden kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen bioyhteensopivuutta?

**Esimerkki 9.6190**

Verihiutaleiden glykoproteiini IIIa:n (GPIIIa) PlA1/A2-polymorfismi on yhdistetty tyypin 2 diabeteksen patogeneesiin. Tutkimme tätä polymorfismia homogeenisessa, laajasti fenotyypillisessä kohortissa käyttäen kandidaattigeenilähestymistapaa.", "PlA1/A2-polymorfismi määritettiin 1051 potilaasta, joilla oli tyypin 2 diabetes, ja 2247 henkilöstä, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta.", "Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla genotyyppien esiintymistiheydet olivat seuraavat: PlA1/A1 71,4 %, PlA1/A2 26,0 % ja PlA2/A2 2,7 %. Henkilöillä, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta, genotyyppifrekvenssit olivat 71,6 %, 25,7 % ja 2,8 %. PlA2-alleeli ei ollut yhteydessä paasto- ja postprandiaaliseen glukoosiin, glykoituneeseen hemoglobiiniin, insuliiniin, proinsuliiniin, C-peptidiin eikä laskettuihin insuliiniresistenssi-indekseihin tai haiman beetasolujen toimintaan. PlA2-alleeli ei myöskään ollut merkittävästi yhteydessä angiografiseen CHD:hen (korjattu odds ratio [OR] 1,13; 95 % CI, 0,93-1,39) tai aiempaan sydäninfarktiin (korjattu OR 1,09; 95 % CI, 0,87-1,37).

**Tulos**

Liittyykö verihiutaleiden glykoproteiini IIIa:n PlA1/A2-polymorfismi tyypin 2 diabeteksen riskiin . Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health -tutkimus?

**Esimerkki 9.6191**

Matriisimetalloproteinaasi-9:llä (MMP-9, gelatinaasi B) on keskeinen rooli syövän invaasiossa ja metastaasissa hajottamalla solunulkoista matriisia (ECM) ja tyvikalvon esteitä. Sytosiini-(C)- tymidiini-(T)-yksinukleotidipolymorfismin (SNP) MMP-9:n promoottorin kohdassa -1562 on raportoitu vaikuttavan tämän geenin ilmentymiseen. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia -1562 C/T-polymorfismin ja mahasyövän kehittymisen ja etenemisen välistä yhteyttä.", "Tutkimusjoukkoon kuului 177 mahasyöpäpotilasta ja 224 tervettä kontrollihenkilöä. MMP-9:n promoottorissa oleva SNP analysoitiin polymeraasiketjureaktio-restriktiofragmenttipituuspolymorfismilla (PCR-RFLP) ja sekvensoinnilla. Genotyyppien frekvenssejä verrattiin potilaiden ja kontrollihenkilöiden välillä ja tutkittiin genotyyppien yhteyttä kliinispatologisiin ominaisuuksiin.", "Genotyyppien frekvenssit mahasyöpäpotilailla olivat samanlaisia kuin kontrollihenkilöillä (P = 0,223). Mahasyöpäpotilailla havaittiin kuitenkin merkittävä yhteys kasvaimen invaasioasteen, kliinisen vaiheen ja lymfaattisen invaasion sekä MMP-9-polymorfismin välillä (P<0,05 kunkin osalta).

**Tulos**

Vaikuttaako yhden nukleotidin polymorfismi MMP-9-promoottorissa mahasyövän kasvaimen etenemiseen ja invasiiviseen fenotyyppiin?

**Esimerkki 9.6192**

Tässä tutkimuksessa arvioitiin akuutin systeemisen tulehduksen vaikutuksia peritoneaaliseen liuosten kuljetusnopeuteen (PSTR) kroonisilla peritoneaalidialyysipotilailla.", "Jokaiselle potilaalle suoritettiin peritoneaalinen vakiotasapainotesti (PET) 6 kuukauden välein, ja korkean herkkyyden C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) pitoisuus veressä määritettiin 2 kuukauden välein peritoneaalidialyysin klinikallamme. Akuutti systeeminen tulehdus määriteltiin hs-CRP:n pitoisuuden yli 10-kertaiseksi nousuksi lähtötilanteeseen verrattuna ilman vatsakalvotulehdusta, ja se palautui lähtötasolle 2 kuukauden kuluessa. Potilaille, joilla oli akuutti systeeminen tulehdus, tehtiin PET- ja hs-CRP-pitoisuusmääritykset tulehduksen aikana ja toipumisen jälkeen. Kymmenen potilasta, joilla oli akuutti systeeminen tulehdus, osallistui tulehdusryhmään ja 42 muuta potilasta toimi kontrolleina.", "Kontrolliryhmässä ei tapahtunut merkittäviä muutoksia hs-CRP:ssä ja dialysaatin ja plasman kreatiniinisuhteessa (D/Pcreat) tutkimusjakson aikana. Tulehdusryhmässä hs-CRP:n mediaanitasot lähtötilanteessa, akuutin tulehduksen aikana ja toipumisvaiheessa olivat vastaavasti 2,3 mg/l (vaihteluväli 0,3 - 4,5 mg/l), 39,2 mg/l (vaihteluväli 15,1 - 117,4 mg/l) ja 3,7 mg/l (vaihteluväli 0,9 - 8,9 mg/l). Mediaani D/Pcreat kasvoi merkittävästi lähtötilanteesta (0,64; vaihteluväli 0,55 - 0,98) akuutin tulehduksen aikaan (0,72; vaihteluväli 0,60 - 0,96) (p < 0,05). D/Pcreat oli toipumishetkellä 0,67 (vaihteluväli 0,52 - 0,94), joka laski merkittävästi akuutin tulehduksen ajankohdasta (p < 0,05). Log (hs-CRP) -arvon ja D/Pcreatin muutosten välillä ei ollut korrelaatiota.

**Tulos**

Liittyykö akuutti systeeminen tulehdus peritoneaalisen liuoksen kuljetusnopeuden lisääntymiseen kroonisilla peritoneaalidialyysipotilailla?

**Esimerkki 9.6193**

Korkea pulssiaaltonopeus (PWV) on yhteydessä kardiovaskulaariseen riskiin essentiaalisessa hypertensiossa (EHT). On raportoitu, että lyhytaikainen hoito angiotensiini II -reseptorin salpaajalla (ARB) pienentää PWV:tä sekä verenpainetta (BP) ja lisää seerumin adiponektiinia, joka tunnetaan adiposytokiinina ja jolla on ateroskleroottista vaikutusta. Ei kuitenkaan tiedetä, estääkö pitkäaikainen ARB-hoito PWV:n nousun verenpaineen alenemisesta riippumatta ja liittyykö adiponektiini ARB:n krooniseen vaikutukseen PWV:hen.", "ARB:n lyhytaikaisen vaikutuksen tutkimiseksi PWV:hen mitattiin PWV yhdeksältä EHT:tä sairastavalta henkilöltä ennen ARB-hoitoa ja sen jälkeen yhden kuukauden ajan. Hoito vähensi merkittävästi PWV:tä ja verenpainetta. ARB-hoidon pitkäaikaisvaikutuksen arvioimiseksi mitattiin 56:n peräkkäisen EHT:tä sairastavan henkilön PWV, jotka jo käyttivät muita verenpainelääkkeitä kuin angiotensiinikonvertaasin estäjää. Jaoimme EHT-henkilöt kahteen ryhmään: (1) ARB-ryhmään (EHT, jota hoidettiin ARB:llä vähintään 6 kuukauden ajan) ja (2) kontrolliryhmään (EHT, jota hoidettiin muilla verenpainelääkkeillä kuin ARB:llä). Vaikka kahden ryhmän välillä ei ollut merkittävää eroa verenpaineen, iän tai painoindeksin suhteen, PWV-arvo oli ARB-ryhmässä merkittävästi pienempi kuin kontrolliryhmässä. Lisäksi seerumin adiponektiinipitoisuus oli ARB-ryhmässä merkittävästi korkeampi kuin kontrolliryhmässä.

**Tulos**

Estääkö angiotensiini II -reseptorin salpaaja valtimoiden jäykkyyden lisääntymistä potilailla, joilla on essentiaalinen hypertensio?

**Esimerkki 9.6194**

Endometrioosia sairastavilla naisilla on kohonneita syklo-oksygenaasi-2:n (COX-2) pitoisuuksia vatsakalvon makrofageissa ja endometrioottisessa kudoksessa. COX-2:n eston on osoitettu vähentävän tulehdusta, angiogeneesiä ja solujen proliferaatiota. Se voi myös alentaa aromataasiaktiivisuutta ektooppisissa endometriumin leesioissa. Ektooppisen kohdun limakalvon muodostuminen ja kasvu todennäköisesti estyvät COX-2:n estäjien läsnäollessa. Oletimme, että COX-2:n esto vähentäisi ihmisen kohdun limakalvon ektooppisten leesioiden kokoa ja lukumäärää endometrioosin nude-hiirimallissa.", "Selektiivistä COX-2:n estäjää, nimesulidia, annettiin estrogeenillä täydennetyille nude-hiirille, joille oli istutettu ihmisen endometrioosikudosta. Kymmenen päivää istutuksen jälkeen arvioitiin ektooppisten endometriumin leesioiden määrä ja koko ja verrattiin niitä kontrolliryhmän leesioihin. Verisuonten kehittymistä sekä makrofagien ja myofibroblastien infiltraatiota kontrolli- ja käsitellyissä leesioissa arvioitiin immunohistokemiallisesti.", "Kontrolli- ja nimesulidilla käsiteltyjen alastomien hiirten kohdun limakalvon ektooppisten leesioiden lukumäärässä tai koossa ei ollut eroa. Nimesulidi ei aiheuttanut silmämääräisesti havaittavaa eroa verisuonten kehityksessä tai makrofagien tai myofibroblastien infiltraatiossa alastulohiiren näytteissä.

**Tulos**

Vähentääkö nimesulidi , COX-2:n estäjä , leesioiden kokoa tai lukumäärää endometrioosin alastomassa hiirimallissa?

**Esimerkki 9.6195**

Pyrimme arvioimaan, onko mekaanisella kuormituksen purkamisella suotuisia vaikutuksia rottien doksorubisiinin aiheuttaman kardiomyopatian kardiomyosyytteihin.", "Mekaaninen kuormituksen purkaminen vasemman kammion apulaitteella (LVAD) parantaa sydämen toimintaa terminaalisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä ihmisillä. Aiemmissa eläinkokeissa ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan mekaanisen kuormituksen suotuisia vaikutuksia sydänlihaksessa.", "Heterotopisella vatsan sydämensiirrolla toteutetun mekaanisen kuormituksen vaikutuksia arvioitiin doksorubisiinilla hoidettujen rottien sydänlihaksessa analysoimalla solunsisäisen vapaan kalsiumin tasoa ([Ca(2+)](i)) ja solunsisäisten Ca(2+)-säätelijäproteiinien tasoja.', 'Doksorubisiinilla hoidetuilla rotilla kardiomyosyyttien solujen lyhenemisen ja [Ca(2+)](i)-transienttien kesto pidentyi (432 +/- 28,2 % kontrollista 50 %:n relaksaatioajassa; 184 +/- 10,5 % kontrollista 50 %:n [Ca(2+)](i)-hajoamisajassa). Tällaiset pidentyneet aikakäyrät palautuivat merkittävästi mekaanisen kuormituksen poistamisen jälkeen (114 +/- 10,4 % kontrollista 50 %:n relaksaatioajassa; 114 +/- 5,8 % kontrollista 50 %:n hajoamisajassa). Näihin vaikutuksiin liittyi sarkoplasmisen verkkokalvon Ca(2+)ATPaasi (SERCA2a) -proteiinitasojen nousu (0,97 +/- 0,05 kuormittamattomassa sydämessä vs. 0,41 +/- 0,09 kuormittamattomassa sydämessä). Muiden solunsisäisten Ca(2+)-säätelyproteiinien (fosfoliamban ja ryanodiinireseptori) tasot eivät muuttuneet mekaanisen kuormituksen jälkeen doksorubisiinilla käsitellyissä sydämissä. Nämä parametrit kuormittamattomissa sydämissä ilman doksorubisiinihoitoa olivat samanlaisia kuin normaaleissa sydämissä.

**Tulos**

Parantaako mekaaninen kuormituksen poisto solunsisäistä Ca2+-säätelyä rotilla, joilla on doksorubisiinin aiheuttama kardiomyopatia?

**Esimerkki 9.6196**

5-fluorourasiilia (5-FU) on aiemmin yhdistetty muiden lääkkeiden kanssa rinta-, munasarja- ja paksusuolisyövän yhdistelmäkemoterapiaan. Näitä lääkehoitoja rajoitti se, että 5-FU ei pysty tappamaan jakautumattomia syöpäsoluja annoksilla, jotka ovat turvallisia antaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on testata, voidaanko 5-FU korvata vakiintuneessa 5-FU-yhdistelmäkemoterapiassa Ad-LpCDIRESE1A/5-fluorosytosiini- (5-FC) järjestelmällä toksisuuden vähentämiseksi ja tehon lisäämiseksi.', 'Olemme korvanneet 5-FU:n viikoittaisessa CPT-11-, foliinihappo- (FA) ja 5-FU-sytostaattihoidon yhdistelmässä 5-FC:llä ja adenovirusvektorilla, joka kantaa L-plastiinille (Lp) tyypillistä kasvainspesifistä promoottorilla ohjattua transkriptioyksikköä, joka koodaa sytosiinideaminaasigeeniä ja joka on yhdistetty E1A-geeniin sisäisen ribosomaalisen sisäänmenokohdan elementin avulla. Tätä yhdistelmää kutsutaan "geneettiseksi yhdistelmähoidoksi". Vektorin käytön tavoitteena oli vähentää myrkyllisyyttä normaalille kudokselle ja lisätä hoidon tehoa syöpäsoluihin nostamalla 5-FU:n pitoisuutta niin suureksi, että 5-FU tappaisi myös jakautumattomat syöpäsolut sen mRNA:han rakentumisen ja siitä seuraavan funktionaalisten proteiinien synteesin estämisen kautta. Vertailimme geneettisen yhdistelmähoidon in vivo -tehokkuutta tavanomaiseen yhdistelmäkemoterapiaan hiiren paksusuolisyövän mallissa.", "Sekä replikaatiokompetentit että epäkompetentit adenovirusvektorit, jotka kantavat L-plastiinilla ohjattua sytosiinideaminaasin transkriptioyksikköä, kun ne yhdistettiin 5-FC:hen, CPT-11:een ja FA:han, osoittivat lisääntynyttä terapeuttista aktiivisuutta in vitro, joka oli merkittävästi suurempi kuin tavanomaisen kemoterapiayhdistelmän.". Geneettisellä yhdistelmähoidolla hoidetuilla kasvainta kantavilla hiirillä oli tilastollisesti merkitsevä etu lisääntyneen vasteosuuden, vasteen keston, eloonjäämisajan ja vähentyneen toksisuuden suhteen verrattuna tavanomaisella yhdistelmäsytostaattihoidolla hoidettuihin kasvainta kantaviin hiiriin.

**Tulos**

Tekeekö vektorikohdistus 5-fluorourasiilikemoterapian vähemmän toksiseksi ja tehokkaammaksi epiteelin kasvainten eläinmalleissa?

**Esimerkki 9.6197**

Jotta voitaisiin testata hypoteesia, jonka mukaan farmakologinen plasminogeeniaktivaattorin (PAI)-1:n esto suojaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aiheuttamilta sydän- ja verisuonivaurioilta, tutkittiin uuden suun kautta vaikuttavan pienimolekyylisen PAI-1:n estäjän, PAI-039:n, vaikutusta hiirimallissa, jossa angiotensiini (Ang) II:n aiheuttama verisuonten uudelleenmuodostuminen ja sydämen fibroosi ovat seurausta.', 'Epinefrektomoitumattomille urospuolisille C57BL/6J-hiirille annettiin satunnaistettuna subkutaanisesti Vehikkeli, Ang II (1 mug/h) subkutaanisesti, Vehikkeli+PAI-039 (1 mg/g ruokaa) tai Ang II+PAI-039 korkean suolan saannin aikana 8 viikon ajan. Ang II aiheutti merkittävää mediaalista, adventiaalista ja aortan seinämän paksuuntumista verrattuna ajoneuvoon. PAI-039 vaimensi Ang II:n aiheuttamaa aortan uudelleenmuodostusta muuttamatta painetta aiheuttavaa vastetta Ang II:lle. Ang II lisäsi sydämen ja kehon painon suhdetta ja sydämen fibroosia. PAI-039 ei heikentänyt Ang II:n vaikutusta sydämen hypertrofiaan ja lisääntyneeseen fibroosiin. PAI-039:n vaikutus Ang II:n/suolan aiheuttamaan aortan remodelingiin ja sydämen fibroosiin oli verrattavissa geneettisen PAI-1-puutoksen vaikutukseen. Ang II lisäsi PAI-1:n, kollageeni I:n, kollageeni III:n, fibronektiinin, osteopontinin, monosyyttien kemoattraktanttiproteiini-1:n ja F4/80:n mRNA-ekspressiota aortassa; PAI-039 vähensi merkittävästi Ang II:n aiheuttamaa lisääntynyttä aortan osteopontinin ilmentymistä 8 viikossa.

**Tulos**

Vaimentaako plasminogeenin aktivaattorin estäjä-1:n farmakologinen esto ja geneettinen puutos angiotensiini II:n/suolan aiheuttamaa aortan remodelingia?

**Esimerkki 9.6198**

Hyperoksia lisää oksidatiivista stressiä reaktiivisten happilajien muodostumisen kautta ja voi siten lisätä tulehdusta keuhkoissa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, lisääkö lyhytaikainen lisähappi (28 %) oksidatiivista stressiä ja tulehdusta hengitysteissä mittaamalla 8-isoprostaanin ja interleukiini 6:n (IL-6) pitoisuuksia uloshengityksen hengityskondensaatista.", "Tutkimuksessa tutkittiin 23 tervettä koehenkilöä (12 miestä, keski-ikä (SD) 48 (7) vuotta) ja 23 potilasta, joilla oli krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus (COPD; 15 miestä, keski-ikä (SD) 56 (5) vuotta). 8-isoprostaanin ja IL-6:n pitoisuudet mitattiin immunomäärityksellä.", "Kaikilla koehenkilöillä havaittiin kohonneita 8-isoprostaanin ja IL-6:n pitoisuuksia sen jälkeen, kun he olivat hengittäneet 28-prosenttista happea 1 tunnin ajan. Terveillä koehenkilöillä 8-isoprostaanin pitoisuus oli 10,9 (2,9) pg/ml ja IL-6:n pitoisuus 4,9 (0,8) pg/ml verrattuna lähtötilanteen pitoisuuksiin 6,1 (1,3) pg/ml ja 2,9 (0,8) pg/ml.6) pg/ml, ja COPD-potilailla pitoisuudet olivat vastaavasti 27,9 (3,1) pg/ml ja 8,3 (1,2) pg/ml) verrattuna lähtötason pitoisuuksiin 18,9 (3,6) pg/ml ja 6,3 (0,6) pg/ml. Sitä vastoin ilman hengittäminen saman kasvonaamarin läpi yhden tunnin ajan ei vaikuttanut merkittävästi 8-isoprostaanin tai IL-6:n pitoisuuksiin normaaleilla tai keuhkoahtaumatautia sairastavilla henkilöillä.

**Tulos**

Lisääkö lisähappi terveillä ja keuhkoahtaumatautia sairastavilla henkilöillä oksidatiivista stressiä ja hengitysteiden tulehdusta?

**Esimerkki 9.6199**

Ihmisen mesangiaalisolujen kiinnittyminen ympäröivään matriisiin edistää glomerulaarista homeostaasia ja on tärkeää glomerulaarisen arkkitehtuurin ja toiminnan ylläpitämisessä normaalissa aikuisen ihmisen munuaisessa. Kemokiinien ja vastaavien kemokiinireseptoreiden ilmentyminen vierekkäisissä munuaisten sisäisissä soluissa osoittaa, että glomerulaarisen homeostaasin kannalta tärkeiden ei-immuunisolujen kemokiini-/kemokiinireseptoritoiminta on uutta. Kemokiini SLC/CCL21:n konstitutiivinen ilmentyminen ihmisen podosyyteissä ja sitä vastaavan reseptorin CCR7:n ilmentyminen mesangiaalisoluissa on osoitettu aiemmin. SLC/CCL21 vaikuttaa myönteisesti mesangiaalisolujen proliferaatioon ja migraatioon ja johtaa solujen eloonjäämisen lisääntymiseen Fas-indusoidussa apoptoosissa. Leukosyyteissä kemokiinit välittävät integriiniriippuvaista kiinteää adheesiota. Siksi tutkimme, miten SLC/CCL21:n aktivoima kemokiinireseptori CCR7 vaikuttaa ihmisen mesangiaalisolujen adheesiominaisuuksiin matriisimolekyyleihin.", "Suoritettiin adheesiomäärityksiä, mekaanisia irtoamismäärityksiä ja arvioitiin integriinien aktivoitumista integriiniin sidotun kinaasiaktiivisuuden avulla.", "Adheesiomääritykset, mekaaniset irtoamismääritykset ja integriinien aktivoitumisen arviointi integriiniin sidotun kinaasiaktiivisuuden avulla. Muutokset sytoskeletin F-aktiinissa havainnollistettiin falloidiini-immunofluoresenssivärjäyksellä.", "SLC/CCL21-stimulaatio lisäsi adheesiokykyä fibronektiiniin aika- ja konsentraatio-riippuvaisesti.", "SLC/CCL21-stimulaatio lisäsi adheesiokykyä fibronektiiniin aika- ja konsentraatio-riippuvaisesti. SLC/CCL21 lisäsi myös mesangiaalisolujen adheesion lujuutta irtoamismäärityksillä arvioituna. Lisäksi SLC/CCL21:n lisääminen mesangiaalisoluihin aktivoi integriiniin sidottua kinaasia, mikä johti glykogeenisyntaasikinaasi-3:n (GSK-3) ja proteiinikinaasi B:n (PKB/Akt) fosforylaation lisääntymiseen. Mesangiaalisolujen altistaminen SLC/CCL21:lle johti myös F-aktiini-uudelleenjärjestelyihin, joihin liittyi kalvojen röyhistymistä ja laajennuksia, jotka johtivat mesangiaalisolujen väliseen siltaantumiseen.

**Tulos**

Lisääkö kemokiini SLC/CCL21:n sitoutuminen sen reseptoriin CCR7:ään ihmisen mesangiaalisolujen adheesiota?

**Esimerkki 9.6200**

Oksidatiivinen stressi vaikuttaa verisuonivaurioihin ja ateroskleroosiin. Oletimme, että munasarjojen poistettujen rottien estrogeenihoito vähentää O(2)(-):a vähentämällä NAD(P)H-oksidaasin aktiivisuutta, ja tällä O(2)(-):n vähenemisellä voi olla verisuonia suojaava vaikutus.", "Munasarjojen poistettuja rottia hoidettiin 17-beeta-estradioli E2:lla (0,25 mg) tai öljyplasebolla 21 päivän ajan. Aortat poistettiin supistuvuustutkimuksia varten, ja O(2)(-) -tuotanto mitattiin lucigeniinilla tehostetulla kemiluminesenssillä (230 ja 5 mikrometriä). E2-hoito vähensi O(2)(-):n perustuotantoa, mutta ei muuttanut NADH:n tai NADPH:n stimuloimaa O(2)(-) -tuotantoa. Sydänkudoksen kalvofraktioiden kokonais-p47foksin ja p47foksin määrä väheni, mikä viittaa siihen, että NAD(P)H-oksidaasi aktivoitui vähemmän E2-hoitoa saaneilla rotilla. E2 ei muuttanut muiden NAD(P)H-oksidaasin komponenttien ilmentymistä sydämessä, keuhkoissa, pernassa ja palleassa. Myös eNOS:n ilmentyminen oli vähäisempää E2:ta saaneilla rotilla. E2 ei vaikuttanut supistumisvasteeseen fenyylieferiinille, asetyylikoliinilla tapahtuvaan laajentumiseen, superoksididismutaasilla tapahtuvaan laajentumiseen tai l-NAME:lla tapahtuvaan supistumiseen. Tämä puhuu biosaatavan NO:n muutoksia vastaan.

**Tulos**

Vähentääkö 17-beta-estradiolihoito superoksidin tuotantoa ovariektomoitujen rottien aortassa?

**Esimerkki 9.6201**

Määrittää lihavuuden vaikutus adiposyyttisolujen kokoon ja pitkäketjuisten rasvahappojen (LCFA) ottokinetiikkaan ihmisillä, joille tehdään laparoskooppinen vatsaonteloleikkaus.", "Kaikkiaan 10 lihavaa potilasta (BMI 49,8+/-11,9 (s.d.) kg/m(2)), joille tehtiin laparoskooppinen bariatrinen leikkaus, ja 10 ei-lihavaa potilasta (BMI 24.2+/-2.3 kg/m(2)), joille tehtiin muita kliinisesti indikoituja laparoskooppisia vatsaontelon kirurgisia toimenpiteitä.", "Solujen kokojakaumaa ja [(3)H]öljyhapon ottokinetiikkaa tutkittiin leikkauksen aikana saaduista omentaalisista rasvanäytteistä eristetyissä adiposyyteissä. Adiposyyttien pinta-ala (SA) laskettiin mitatuista solujen läpimitoista. Plasman leptiini- ja insuliinipitoisuudet mitattiin RIA:lla leikkauspäivän aamuna otetuista paastoverinäytteistä.", "Lihavien adiposyyttien keskimääräinen SA (41 508+/-5381 mu(2)/solu) oli 2,4-kertainen verrattuna ei-lihavien adiposyyttien SA:han (16 928+/-6529 mu(2)/solu; P<0,01). LCFA:n saanti kussakin ryhmässä oli tyydyttyvien ja ei-kyllästyvien komponenttien summa. Sekä kyllästyvän komponentin V(max) (21,3+/-6,3 vs. 5,1+/-1,9 pmol/s/50 000 solua) että kyllästymättömän komponentin nopeusvakio k (0,015+/-0,002 vs. 0,0066+/-0,0023 ml/s/50 000 solua) olivat suurentuneet (P<0,001) lihavilla rasvasoluilla verrattuna ei-lihaviin kontrolleihin. Kun se ilmaistiin suhteessa solukokoihin, V(max)/mu(2) SA oli suurempi lihavilla kuin ei-lihavilla adiposyyteillä (P<0,05), kun taas k/mu(2) SA ei eronnut ryhmien välillä.

**Tulos**

Onko pitkäketjuisten rasvahappojen hyväksikäyttö säännelty omentaalisissa adiposyyteissä, jotka ovat peräisin potilaista, joille on tehty bariatrinen leikkaus liikalihavuuden vuoksi?

**Esimerkki 9.6202**

Veressä olevien bakteerien aiheuttamien bakteeri-infektioiden riski on yksi verensiirtolääketieteen suurimmista huolenaiheista. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, voidaanko punasolutiivisteisiin inokuloidut bakteerit inaktivoida INACTINE PEN110 -patogeenin vähentämisprosessilla. Tutkimukseen valittiin neljä bakteerilajia: anaerobiset grampositiiviset Clostridium perfringens ja Propionibacterium acnes, joiden tiedetään siirtyvän verensiirron kautta, sekä kaksi gramnegatiivista lajia, Acinetobacter johnsonii ja Acinetobacter lwoffii, joiden on hiljattain raportoitu olevan yleinen verensiirtoon liittyvien infektioiden aiheuttaja Euroopassa.', 'Identtiset yksiköt leukoredusoituja punasolukonsentraatteja inokuloitiin A. johnsonii:lla, A. lwoffii:lla, C. perfringensillä tai P. acnesilla. 4 asteen C:n kontrolliyksiköt laitettiin varastoon välittömästi piikin saamisen jälkeen. Koeyksiköt käsiteltiin PEN110-käsittelyllä ja varastoitiin sen jälkeen. Kaikkien yksiköiden bakteerititteriä seurattiin 6 viikon varastointijakson aikana.", "Kaikkien testattujen bakteerikantojen PEN110:n inaktivointi oli ajasta ja bakteerititteristä riippuvainen. A. johnsonii:n ja A. lwoffii:n osalta ei havaittu elinkykyisiä bakteereja yksiköissä, joihin oli lisätty enintään 10(4) pesäkkeitä muodostavaa yksikköä (CFU)/ml ja jotka oli käsitelty PEN110:llä. Punasoluyksiköissä, joihin oli lisätty 10(4)-10(5) CFU/ml C. perfringens- ja P. acnes -bakteereita, ei havaittu elinkykyisiä bakteereja PEN110:llä käsitellyissä yksiköissä. Kontrolliyksiköissä A. johnsonii-, A. lwoffii- ja C. perfringens -tiitterit pienenivät asteittain kylmäsäilytyksen aikana, kun taas P. acnes -tiitterit pysyivät vakaina.

**Tulos**

Inaktivoidaanko gramnegatiiviset ja grampositiiviset bakteerit punasolutiivisteessä INACTINE PEN110 -kemian avulla?

**Esimerkki 9.6203**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, onko DNA:n ploidia hyödyllinen ennustemuuttuja ennustettaessa I-vaiheen endometriumsyövän uusiutumista. Endometriumsyövän uusiutumisen jälkeinen eloonjääminen voi riippua useista tekijöistä, kuten uusiutumisen tyypistä ja vasteesta toisen linjan hoitoon. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että potilaiden, joilla on DNA-aneuploidinen kasvain, eloonjäämismahdollisuudet ovat huonommat. On kuitenkin epäselvää, johtuuko tämä välttämättä suuremmasta uusiutumisriskistä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin DNA-ploidiaa ja uusiutumisriskiä I-vaiheen endometriumsyöpää sairastavilla potilailla.", "Tämä on retrospektiivinen tutkimus, joka koski vuosina 1992-2000 hoidettuja kirurgisesti hoidettuja potilaita, joilla oli IB- ja IC-vaiheen endometriumsyöpä. Kaikille potilaille tehtiin lopullinen leikkaus, mukaan lukien lymfadenektomia. Kukaan potilaista ei saanut postoperatiivista hoitoa. DNA-ploidia määritettiin virtaussytometrialla ja kuva-analyysillä. Aste, lymfa- ja verisuonitilan invaasio, vaihe (IB- ja IC-vaihe) ja DNA-ploidia analysoitiin uusiutumisen ja eloonjäämisen suhteen.", "Tässä analyysissä oli 100 potilasta, joilla oli IB- ja IC-vaiheessa oleva endometriumsyöpä. Uusiutumisia oli 17 (17 %) ja syöpään kuolleita potilaita 10 (10 %). Aste 3 ja imusolmuke- ja verisuonitilainvaasion esiintyminen liittyivät lisääntyneeseen uusiutumisriskiin; DNA:n aneuploidia ja vaihe eivät liittyneet siihen. Aste, lymfa- ja verisuonitilan invaasio ja DNA:n ploidia olivat yhteydessä eloonjäämiseen. Nämä tulokset osoittavat, että DNA:n aneuploidia ei lisää taudin uusiutumisriskiä, mutta on yhteydessä kokonaiseloonjäämiseen.

**Tulos**

Liittyykö dNA-aneuploidia lisääntyneeseen kuolleisuuteen I-vaiheen endometriumsyövässä?

**Esimerkki 9.6204**

Pahanlaatuisten epiteelisolujen konstitutiivinen ilmentyminen ja FasL:n ylössäätely vastustavat soluttautuvia luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja sytotoksisia T-lymfosyyttejä (CTL-soluja) ja indusoivat kasvaimen sisällä olevien normaalien solujen apoptoosia, mikä voi aiheuttaa etäpesäkkeitä. Koska tiedetään vain vähän mekanismeista, jotka säätelevät Fas-ligandin ilmentymistä ja sitä seuraavaa FasL:n vapautumista epiteelisissä munasarjasyöpäsoluissa (EOC), tutkimme lysofosfatidihapon (LPA) vaikutuksia FasL:n ilmentymiseen ja siihen liittyviin signaalireitteihin.", "Käytimme vakiintuneita EOC-solulinjoja, joita inkuboitiin LPA:n kanssa tai ilman LPA:ta, ja FasL:n ilmentyminen havaittiin virtaussytometrialla. Solut lisäksi lysoitiin ja havaittiin proteiinien kokonaisekspressio. Aktivoidut CD4+ T-solut kerättiin EOC:n kanssa tai ilman EOC:tä tehdyn kokoviljelyn jälkeen apoptoosin värjäystä ja analysointia varten virtaussytometrialla.", "Virtaussytometria osoitti, että LPA sääteli voimakkaasti FasL-ekspressiota OVCAR3-solujen pinnalla (P < 0,01), mutta Dov13-soluissa LPA sääteli FasL-ekspressiota merkittävästi vain yleisten matriksin metalliproteinaasin (MMP) inhibiittorien, GM6001:n ja MMP-estäjä II:n, läsnä ollessa (P < 0,01). MEK/ERK1/2-kinaasikaskadi on välttämätön FasL:n ylössäätelyyn, sillä MEK-inhibiittori PD98059 esti merkittävästi LPA:n indusoimaa FasL:n ylössäätelyä (P < 0,01). Tyypin II sekretorinen fosfolipaasi A2 (sPLA2-II), joka edistää proteiinien eksosytoosia sekretorisista vesikkeleistä ja gelatinaasirakeista, vaikuttaa FasL:n translokaatioon solunsisäisestä solun pinnalle. Dov13-solujen esikäsittely LPA:lla lisäsi aktivoituneiden T-solujen apoptoosia kokultuureissa.

**Tulos**

Johtaako LPA:n aiheuttama FasL:n säätely munasarjasyövän solujen pinnalla aktivoituneiden lymfosyyttien apoptoosiin?

**Esimerkki 9.6205**

Tutkitaan transformoivan kasvutekijä beeta1:n (TGF-beta1) vaikutuksia dendriittisiin soluihin (DC).", "Hiiren luuydinsoluja kasvatettiin erilaisilla sytokiiniyhdistelmillä, jotta saatiin kehitettyä epäkypsiä DC:tä (imDC, pelkkä GM-CSF) ja TGFbeta-DC:tä (GM-CSF + TGF-beta1), ja tarkkailtiin niiden reaktioita lipopolysakkaridi- (LPS) stimulaatioon. Solujen ultrastruktuuri havainnoitiin läpäisyelektronimikroskopialla ja niiden fenotyypit arvioitiin virtaussytometrialla (FCM). DC:n allogeeninen stimulointikyky määritettiin sekalymfosyyttireaktiolla (MLR), jossa oli BrdU:n sisällyttäminen. IL-12p70-proteiini havaittiin ELISA:lla ja Tollin kaltaisen reseptorin 4 (TLR4) ilmentymät DC:ssä analysoitiin puolikvantitatiivisella käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR).", "Verrattuna imDC:hen TGFbeta-DC:llä ei ollut merkittäviä muutoksia ultrastruktuurissa LPS-stimulaation jälkeen. CD80:n ja CD86:n ilmentymät olivat pienemmät TGFbeta-DC:ssä kuin imDC:ssä [(4,14 +/- 0,95)% vs. (13,90 +/- 7,22)%; (8,60 +/- 0,75)% vs. (20,63 +/- 5,03)%, P < 0,05, molemmat]. TGFbeta-DC:t säilyttivät kypsymättömän morfologiansa LPS-stimulaation jälkeen, mutta I-Ab:n ja CD80:n ilmentymät olivat hieman lisääntyneet. 96 h MLR:n jälkeen TGFbeta-DC:llä oli heikompi stimulointikyky kuin imDC:llä, erityisesti kun DC/T-solujen suhteet olivat 1:4 ja 1:1 (P < 0,05, molemmat). TGFbeta-DC osoitti heikentynyttä IL-12p70-tuotantoa ja TLR4:n ilmentymisen alaregulaatiota.

**Tulos**

Onko [ Transformoivan kasvutekijä beeta1:n vaikutukset dendriittisten solujen toimintaan ]?

**Esimerkki 9.6206**

Useissa tapaus-verrokkitutkimuksissa tutkittiin skitsofrenian ja dopamiinin kuljettajageenin (SLC6A3) 3'-UTR:n 40-bp:n vaihtuvan tandemtoiston (VTNR) polymorfismin välistä yhteyttä. Näiden tutkimusten tulokset ovat olleet epäselviä pienen otoskoon ja heikon tehon vuoksi. Tämän meta-analyysin tarkoituksena on arvioida kollektiivista näyttöä VTNR-polymorfismin ja skitsofrenian välisestä yhteydestä.", "Erilaisia meta-analyysejä tehtiin tarkastelemalla peräkkäin 9- ja 10-toistuvuusalleeleja ja eri genotyyppejä (genotyypit 9/9, 9/10, 10/10) skitsofrenian riskitekijöinä. Alleelien analyyseihin sisältyi 659 tapausta ja 563 kontrollia kuudesta tapaus-kontrollitutkimuksesta.", "Kunkin analyysin yhdistetty OR oli noin 1,0, eikä yksikään niistä ollut merkitsevä. Merkitsevyyden puute, joka johtui yksittäisten suurten tutkimusten negatiivisista vaikutuksista tai tutkimusten välisestä heterogeenisyydestä, suljettiin pois.

**Tulos**

Osoittaako meta-analyysi, että skitsofrenia ei liity dopamiinin kuljettajageenin 40-emäsparin toistopolymorfismiin?

**Esimerkki 9.6207**

Määrittää yhteys näön ja kuulon heikkenemisen ja myöhemmän kognitiivisen ja toiminnallisen heikkenemisen välillä yhteisössä asuvilla iäkkäillä naisilla.", "Prospektiivinen kohorttitutkimus.", "Neljä suurkaupunkialuetta Yhdysvalloissa.", "Yhteensä 6 112 69-vuotiasta ja sitä vanhempaa naista, jotka osallistuivat vuosina 1992-1994 Osteoporoottisten murtumien tutkimukseen (Study of Osteoporotic Fractures, SOF).", "Viideltätuhannelta kolmesataa neljäkymmentäviideltä osanottajalta mitattiin kuulo, 1 668:lta mitattiin näöntarkkuus ja 1 636:lta mitattiin molemmat. Näkövammaisuus määriteltiin korjatuksi näöksi, joka oli huonompi kuin 20/40. Kuulovamma määriteltiin kyvyttömyydeksi kuulla vähintään 40 dB:n ääni 2 000 hertsin taajuudella. Osallistujat suorittivat modifioidun Mini-Mental State Examination -tutkimuksen ja/tai toimintakyvyn arvioinnin lähtötilanteessa ja seurannassa. Kognitiivinen ja toiminnallinen heikkeneminen määriteltiin lähtötilanteesta seurantaan tapahtuneeksi heikkenemiseksi, joka ylitti pisteiden havaitun keskimääräisen muutoksen vähintään yhdellä keskihajonnalla.", "Noin kuudesosalla (15,7 %) otoksesta oli kognitiivinen heikkeneminen; 10,1 prosentilla oli toiminnallinen heikkeneminen. Monimuuttujamalleissa, jotka oli mukautettu sosiodemografisten ominaisuuksien ja kroonisten sairauksien mukaan, näön heikkeneminen lähtötilanteessa oli yhteydessä kognitiiviseen (odds ratio (OR)=1,78, 95 prosentin luottamusväli (CI)=1,21-2,61) ja toiminnalliseen (OR=1,79, 95 prosentin CI=1,15-2,79) heikkenemiseen. Kuulon heikkeneminen ei ollut yhteydessä kognitiiviseen tai toiminnalliseen heikkenemiseen. Yhdistelmähäiriö oli yhteydessä suurimpaan todennäköisyyteen kognitiivisen (OR=2,19, 95 % CI=1,26-3,81) ja toiminnallisen (OR=1,87, 95 % CI=1,01-3,47) heikkenemisen suhteen.

**Tulos**

Ennustavatko näön heikkeneminen ja yhdistetty näön ja kuulon heikkeneminen kognitiivista ja toiminnallista heikkenemistä iäkkäillä naisilla?

**Esimerkki 9.6208**

Tutkittiin, miten liikunnan ja lämpimään veteen upottamisen aiheuttama aiempi lämmittäminen vaikutti ytimen jäähtymisnopeuteen henkilöillä, jotka kylmään veteen upottamalla saatiin lievästi hypotermisiksi.", "Seitsemän miespuolista koehenkilöä, jotka jaettiin satunnaisesti johonkin seuraavista kolmesta ryhmästä: 1) istumaannousu 15 minuutin ajan (kontrolli); 2) pyöräilyergometria 15 minuutin ajan 70 prosentin Vo2-piikkiteholla (aktiivinen lämmittäminen); tai 3) upottaminen kiertävään kylpyyn, jonka lämpötila oli 40 celsiusastetta ja jonka ruokatorven lämpötila (Tes) oli samanlainen kuin liikunnan lopussa (passiivinen lämmittäminen). Tämän jälkeen koehenkilöt upotettiin 7-asteiseen veteen, kunnes Tes oli 34,5 astetta C.", "Alkuperäiset Tes-jäähdytysnopeudet (aluksi noin 6 minuutin jäähdytys) erosivat merkitsevästi hoito-olosuhteiden välillä (0,074 +/- 0,045, 0,129 +/- 0,076 ja 0,348 +/- 0,045).117 astetta C x min(-1) kontrolli-, aktiivisessa ja passiivisessa lämmittelyolosuhteissa); sekundaariset jäähdytysnopeudet (nopeudet alkuperäisen noin 6 minuutin jäähdytyksen jälkeen upotuksen loppuun) eivät kuitenkaan eronneet käsittelyjen välillä (keskimäärin 0,102 +/- 0,085 astetta C x min(-1)). Tesin kokonaisjäähtymisnopeudet koko upotusjakson aikana erosivat merkittävästi ja olivat 0,067 +/- 0,047, 0,085 +/- 0,045 ja 0,209 +/- 0,131 astetta C x min(-1) kontrolli-, aktiivisessa ja passiivisessa lämmityksessä.

**Tulos**

Vaikuttaako lämmittäminen upottamalla tai harjoittelemalla alkujäähdytysnopeuteen myöhemmän kylmään veteen upottamisen aikana?

**Esimerkki 9.6209**

On edelleen epäselvää, minkä geenin induktio tuottaa tehokkaasti fotoreseptorispesifisiä fenotyyppejä muista kuin verkkokalvokudoksista. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voivatko Crx ja Otx2 - fotoreseptorien kehitykseen liittyvät homeobox-geenit - indusoida näiden fenotyyppien syntymistä aikuisten sädekehä- ja iiriskudoksesta peräisin olevissa soluissa ja mesenkehosta peräisin olevissa hermostollisissa kantasoluissa.", "Crx ja Otx2 siirrettiin aikuisten rottien sädekehästä ja alkion mesenkehosta peräisin oleviin hermosfääreihin ja aikuisten rottien iiriksestä peräisin oleviin soluihin rekombinanttisen retroviruksen avulla. Fotoreseptorispesifisten fenotyyppien esiintyminen vahvistettiin immunosytokemiallisella ja Western blot -analyysillä.", "Yli 90 prosentissa Crx- ja Otx2-transfektoituneista ciliary- ja iiris-peräisistä soluista esiintyi sauvojen opsinin immunoreaktiivisuutta, kun taas vain harvat vastaavalla tavalla transfektoituneista mesencephalon-peräisistä hermorunkosoluista ekspressoivat sauvojen opsiinia. Crx- ja Otx2-transfektoidut iiris-peräiset solut ekspressoivat ainakin kahta muuta fototransduktiokaskadin keskeistä komponenttia, recoverinia ja Gdeltat1:tä.

**Tulos**

Aiheuttaako otx2 homeobox-geeni fotoreseptorispesifisiä fenotyyppejä aikuisten iiris- ja sädekehäkudoksesta peräisin olevissa soluissa?

**Esimerkki 9.6210**

Sisäkorvaistutteiden kiinnitys proteettista verkkoa käyttäen on parannus perinteisiin kiinnitysmenetelmiin verrattuna.", "Retrospektiivinen karttatarkastelu tehtiin kaikista aikuis- ja lapsipotilaista vuosina 1998-2003, joille tehtiin sisäkorvaistute käyttäen polypropyleeniverkkoa ja titaaniruuveja sisäkorvaistutteen sisäisen vastaanottimen kiinnittämiseen. Arvioitiin potilaan ikä istutettaessa, leikkauksen jälkeiset infektiot, laiteviat, laitteen siirtyminen tai irtoaminen, aivo-selkäydinnestevuodot, läppäkomplikaatiot, epiduraalihematoomat ja seurantatiedot.", "Tunnistettiin 2 800 potilasta, joille oli istutettu sisäkorvaistute polypropeeniverkon kiinnitystekniikkaa käyttäen. Viisi postoperatiivista infektiota, kaksi laitevikaa, nolla läppäkomplikaatiota, nolla laitteen siirtymistä tai irtoamista, nolla aivo-selkäydinnestevuotoa ja nolla epiduraalista hematoomaa. Kaksi viivästynyttä laitevikaa tässä sarjassa ei liittynyt kiinnitystekniikkaan.

**Tulos**

Onko sisäkorvaistutteen kiinnitys polypropeeniverkon ja titaaniruuvien avulla?

**Esimerkki 9.6211**

Krooninen lyijyaltistus aiheuttaa verenpainetautia ja sydän- ja verisuonitauteja, jotka liittyvät ja osittain johtuvat hapetusstressistä. Vaikka oksidatiivisen stressin esiintyminen lyijylle altistuneissa eläimissä ja viljellyissä endoteelisoluissa on osoitettu hyvin, suoraa ja spesifistä näyttöä lyijylle altistuneiden verisuonisolujen tuottamien reaktiivisten happilajien (ROS) tyypistä ei ole, ja sitä tutkittiin.", "Ihmisen sepelvaltimoiden endoteelisoluja (EC) ja sileitä verisuonilihassoluja (VSMC) inkuboitiin sopivissa kasvatusympäristöissä, joissa oli läsnä joko 1 tai 10 ppm lyijyasetaattia tai natriumasetaattia (kontrolli) 1 - 30 minuutin tai 60 tunnin ajan. Superoksidin ja vetyperoksidin tuotanto solupopulaatioissa määritettiin virtaussytometrialla käyttäen hydroetidiiniä ja dihydrorhodamiinia. Tiedot kerättiin vähintään 10 000 solusta ja analysoitiin Cell Quest -ohjelmistolla. Lisäksi mitattiin Cu Zn -superoksididismutaasi (SOD), katalaasi, glutationiperoksidaasi (GPX) ja NAD(P)H-oksidaasi (gp91phox).", "Lyhytaikainen lyijyaltistus johti sekä EY:n että VSMC:n superoksidi- ja vetyperoksidituotannon merkittävään kasvuun. Pitkäaikaisen altistuksen jälkeen havaittavat superoksiditasot laskivat lähes normaalille tasolle, kun taas vetyperoksidituotanto pysyi korkeana. Tämä liittyi gp91phoxin nousuun, superoksididismutaasin kohoamiseen, VSMC-katalaasin vähenemiseen eikä GPX-tasojen muutokseen. Yhdessä nämä tapahtumat voivat selittää havaitun superoksidin vähenemisen ja vetyperoksidin nousun pitkäaikaisen lyijyaltistuksen jälkeen.

**Tulos**

Lisääkö lyijyaltistus superoksidia ja vetyperoksidia ihmisen endoteelin ja verisuonten sileiden lihasten soluissa?

**Esimerkki 9.6212**

Escherichia coli -bakteerin (anti-OmpC) ja Pseudomonas fluorescens -bakteerin (anti-I2) poriiniproteiini C:tä vastaan suunnattuja vasta-aineita on hiljattain kuvattu Crohnin taudissa (CD). Saccharomyces cerevisiae -bakteeria (ASCA) ja neutrofiilien perinukleaarista komponenttia (pANCA) vastaan suunnattuja vasta-aineita on tutkittu laajemmin, ja niillä voi olla diagnostista merkitystä. Tavoitteenamme oli arvioida anti-OmpC:n, anti-I2:n, ASCA:n ja pANCA:n esiintyvyyttä riippumattomassa skotlantilaisessa CD-kohortissa, määrittää fenotyyppisiä yhteyksiä ja verrata niitä yhdysvaltalaiseen kohorttiin.", "Tutkittavana oli sata neljäkymmentäkaksi hyvin karakterisoitua CD-potilasta (76 naista, mediaani-ikä 39 vuotta (17-88)). CD luokiteltiin Wienin luokituksen mukaan. Seerumista määritettiin anti-OmpC, anti-I2, ASCA ja pANCA. NOD2/CARD15-genotyypin määrityksessä käytettiin alleelispesifisiä alukkeita.", "Anti-OmpC:tä, anti-I2:ta, ASCA:ta ja pANCA:ta esiintyi 37 %:n, 52 %:n, 39 %:n ja 14 %:n CD-potilaiden seerumeissa. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että anti-OmpC:n riippumattomat assosiaatiot olivat tautityypin eteneminen (p= 0,005) ja taudin pitkä kesto (p= 0,002) ja anti-I2:n assosiaatiot olivat taudin pitkä kesto (p= 0,002) ja leikkauksen tarve (p= 0,033). ASCA oli yhteydessä taudin etenemiseen (p < 0,001). Kun kaikkien vasta-ainevasteiden esiintyminen ja suuruus otettiin huomioon, reaktiivisuus mikrobikomponentteihin liittyi taudin pitkään kestoon (p < 0,001), tautityypin etenemiseen (p < 0,001), läpäisevään tautiin (p = 0,008), ohutsuolen tautiin (p < 0,02) ja leikkauksen tarpeeseen (p < 0,001). Vasta-ainetilanteella ei ollut yhteyttä NOD2/CARD15-genotyyppiin.

**Tulos**

Liittyykö Crohnin taudin seroreaktiivisuus mikrobikomponenteille taudin vakavuuteen ja etenemiseen, mutta ei NOD2/CARD15-genotyyppiin?

**Esimerkki 9.6213**

Tutkia kuparin vaikutuksia Caco-2-solujen monolayereiden läpäisevyyteen ja P-glykoproteiiniin (P-gp).", "Tässä tutkimuksessa käytettiin erilaistunutta Caco-2-solumallia.", "Tässä tutkimuksessa käytettiin Caco-2-solumallia. Solumonolayerien läpäisevyyttä mitattiin seuraamalla transepiteliaalista sähköistä resistanssia (TEER), tiiviin liitosproteiinin ZO-1:n jakautumista mitattiin immunofluoresenssivärjäyksellä, F-aktiiniä mitattiin fluoresenssivärjäyksellä ja P-gp:n aktiivisuus näkyi solunulkoisen kuljetuksen muutoksina ja Rho-123:n kertymisenä Caco-2-soluissa.', "Apikaalinen käsittely kuparilla (30 - 100 mikromol/l, Hanksin puskuroitu suolaliuos, enintään 3 tuntia) aiheutti aika- ja konsentraatiosta riippuvan läpäisevyyden lisääntymisen, joka heijastui Caco-2-solujen monolayerien TEER:n asteittaisena vähenemisenä, johon liittyi F-aktiinin deorganisoituminen, mutta ilman merkittäviä vaikutuksia tiukkoja liittymäkohtia muodostavaan proteiiniin ZO-1; annoksella, jolla ei ollut haitallisia vaikutuksia Caco-2-monokerrosten elinkelpoisuuteen ja läpäisevyyteen, kuparikäsittely (300 mikromoolia/l, täydellinen väliaine, 24 tuntia) laski Papp(BL-->AP) -arvoa 7.37 +/- 0,20 x 10(-6) cm/s (kontrollit) arvoon (6,43 +/- 0,27) x 10(-6) cm/s, ja lisäsi Papp(AP-->BL) arvoa arvosta (1,23 +/- 0,05) x 10(-7) cm/s (kontrollit) arvoon (3.).41 +/- 0,08) x 10(-7) cm/s ja lisäsi solunsisäistä Rho-123:a (0,31 +/- 0,01) nmol/suodatin (kontrollit) - (0,50 +/- 0,03) nmol/suodatin.

**Tulos**

Muuttaako [ Kuparihoito ihmisen suoliston Caco-2-solujen estefunktioita ]?

**Esimerkki 9.6214**

Koagulaatio FXII aktivoituu joutuessaan kosketuksiin lipoproteiinihiukkasten kanssa. On ehdotettu, että kontakti subendoteelikudokseen tarjoaa vaihtoehtoisen biologisen pinnan FXII:n aktivoitumiselle. Tavoitteenamme oli tutkia, onko aktivoitunut FXII (FXIIa) suurentunut sepelvaltimoiden ateroskleroosia sairastavilla potilailla ja vaikuttaako taudin tila (akuutin vaiheen vai vakaan tilan tila) verenkierrossa oleviin FXIIa-pitoisuuksiin.', 'FXIIa:n pitoisuudet mitattiin 122 sepelvaltimoiden ateroskleroosipotilaan (32, vakaa angina pectoris; 54, epästabiili angina pectoris; 36, nQ sydäninfarkti) ja 45 iältään samanikäisen koehenkilön (Contr) perifeerisestä verestä.', 'FXIIa:n pitoisuudet (mediaani, ensimmäinen ja kolmas kvartiili; ng/ml) olivat korkeammat potilailla kuin Contr:lla: 1,61 (1,26-2,02) vs. 1,34 (1,13-1,81) (p<0,01). FXIIa-pitoisuudet olivat samankaltaisia potilailla, joilla oli vakaa angina pectoris [1,66 (1,23-1,91)], epävakaa angina pectoris [1,53 (1,21-2,04)] ja nQ sydäninfarkti [1,75 (1,34-2,03)]. Näissä kolmessa potilasryhmässä oli samanlainen esiintyvyys useimpien aterotromboottisten riskitekijöiden osalta; stabiilia angiinaa sairastavilla potilailla sepelvaltimotaudin vaikeusaste oli suurempi, mikä ei selittänyt FXIIa:n erilaisia tasoja. Triglyseridien paastoarvo oli paras FXIIa-tasojen ennustaja potilailla.

**Tulos**

Edistävätkö akuutit sepelvaltimo-oireyhtymät pitkittyvää in vivo FXII-riippuvaista protromboottista aktiivisuutta?

**Esimerkki 9.6215**

Mahdollisuus antaa pienimolekyylisiä hepariineja (LMWH) ihon alle ilman laboratorioseurantaa on osaltaan vaikuttanut niiden suosioon tromboottisten sairauksien hoidossa. Vaikka ihonalainen fraktioimaton hepariini on edullisempi, sen katsotaan vaativan rutiininomaista laboratorioseurantaa, koska lääkkeen vaikutus vaihtelee LMWH:hon verrattuna enemmän. Pienimolekyylisten hepariinien ennustettavampi farmakokineettinen profiili perustuu kuitenkin suurelta osin anti-Xa-aktiivisuuteen, kun taas antitrombiiniaktiivisuus saattaa olla vähintään yhtä tärkeä niiden vaikutusmekanismien kannalta.", "Suoritimme kliinisen farmakokineettisen tutkimuksen vertaillaksemme antitrombiinihuippuvaikutuksen vaihtelua ihonalaisen fraktioimattoman hepariinin ja eri LMWH-lääkkeiden välillä, jotka kaikki annettiin suositelluilla painoon suhteutetuilla hoitoannoksilla. Kuusikymmentäyksi varfariinipoliklinikalle ilmoittautunutta potilasta satunnaistettiin saamaan yksi neljästä erilaisesta painosäädetystä ihonalaisesta hepariiniannoksesta: fraktioimaton hepariini, 250 yksikköä/kg (n=15); tintsapariini, 175 yksikköä/kg (n=15); daltepariini, 200 yksikköä/kg (n=15); tai enoksapariini, 1 mg/kg (n=16). Antitrombiinipitoisuuksien käyrän alapuoliset pinta-alat kolmen ensimmäisen tunnin aikana antamisen jälkeen määritettiin jokaiselle potilaalle, ja AUC:n variaatiokertoimia (CV) ja 95 prosentin luottamusvälejä verrattiin hoitoryhmien välillä.', 'Antitrombiinivaikutuksen variaatiokertoimissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa fraktioimattoman hepariinin (52,8, 95 %:n CI: 32,6-72,9) ja enoksapariinin (56,5, 95 %:n CI: 35,7-77,4) tai daltepariinin (43,5, 95 %:n CI 25,4-61,6) välillä. Tintsapariinin variaatiokertoimet pienenivät tilastollisesti merkitsevästi (21,6, 95 % CI: 12,2-30,9) suhteessa fraktioimattomaan hepariiniin, daltepariiniin ja enoksapariiniin.

**Tulos**

Onko UH:n ja LMWH:n farmakokinetiikka samanlainen antitrombiiniaktiivisuuden suhteen?

**Esimerkki 9.6216**

Sytokromi P450 (CYP) -epoksygenaasit metaboloivat arakidonihappoa epoksieikosatrieenihapoiksi (EET). CYP2C9:stä peräisin olevat EET:t aiheuttavat endoteelisolujen proliferaatiota ja angiogeneesiä, mutta niihin liittyvät signaalireitit tunnetaan puutteellisesti. Koska syklo-oksygenaasi-2 (COX-2) osallistuu angiogeneesiin, selvitimme, onko CYP2C9:n ja COX-2:n ilmentymisen välillä yhteys.", "Ihmisen napanuoran laskimoiden endoteelisoluja infektoitiin CYP2C9:n sense- tai antisense-adenoviruskonstruktioilla. CYP2C9:n yliekspressio lisäsi COX-2:n promoottoriaktiivisuutta, mihin vaikutukseen liittyi COX-2-proteiinin ilmentymisen merkittävä lisääntyminen ja kohonnut prostasykliinin tuotanto. CYP2C9:n aiheuttamaa COX-2:n ilmentymistä esti CYP2C9:n estäjä sulfafenatsoli, kun taas 11,12-EET lisäsi COX-2:n ilmentymistä. CYP2C9:n yliekspressio ja stimulaatio 11,12-EET:llä lisäsivät solunsisäisiä cAMP-tasoja ja stimuloivat cAMP-vaste-elementtiä sitovan proteiinin DNA-sitoutumista. Proteiinikinaasi A:n estäjä KT5720 vaimensi CYP2C9:n aiheuttamaa COX-2:n promoottoriaktiivisuuden ja proteiinin ilmentymisen lisääntymistä. CYP2C9:n yliekspressio stimuloi endoteeliputkien muodostumista, mitä vaikutusta COX-2-estäjä celecoxib vaimensi. Samanlaisia vasteita havaittiin soluissa, jotka oli esikäsitelty syklisellä rasituksella CYP2C:n ilmentymisen lisäämiseksi.

**Tulos**

Indusoivatko sytokromi P4502C9:stä peräisin olevat epoksieikosatrieenihapot syklooksigenaasi-2:n ilmentymistä endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.6217**

On näyttöä siitä, että leikkauksen lykkääminen kriittisesti sairailla potilailla, joilla on vakava akuutti haimatulehdus (SAP), parantaa eloonjäämismahdollisuuksia, mutta aiemmissa raporteissa oli mukana potilaita, joilla oli sekä steriili että infektoitunut haimanekroosi ja jotka leikattiin eri indikaatioiden vuoksi ja joilla oli eriasteinen elinten toimintahäiriö leikkaushetkellä, mikä saattaa aiheuttaa merkittävää harhaa. Tämän tutkimuksen tavoitteena on analysoida leikkausajankohdan ja perioperatiivisten tekijöiden (elinten toimintahäiriön vaikeusaste ja nekroosin mikrobiologinen status) vaikutusta SAP:n vuoksi leikattujen teho-osastopotilaiden kuolleisuuteen.", "Analysoimme takautuvasti (tammikuu 1994 - maaliskuu 2003) teho-osastolle SAP:n vuoksi otettuja potilaita. 124 potilaasta 56 hoidettiin kirurgisesti; nämä potilaat ovat tämän analyysin kohteena. Kirjasimme demografiset ominaisuudet ja kuolleisuutta ennustavat tekijät sairaalaan tullessa, leikkauksen ajankohdan ja leikkausindikaatiot sekä lopputuloksen. Tutkimme myös nekroosin mikrobiologista tilaa ja elinten toimintahäiriöitä leikkaushetkellä.", "Potilaiden ominaisuudet olivat vertailukelpoisia varhain ja myöhään leikatuilla potilailla, ja varhain leikatuilla potilailla kuolleisuus oli yleensä korkeampi (55 % vs. 29 %, P = 0,06). Yksimuuttuja-analyysissä kuolleet potilaat olivat iäkkäämpiä, heillä oli korkeammat elinten toimintahäiriöarvot leikkauspäivänä ja heillä oli useammin steriili nekroosi; näillä potilailla oli suuntaus varhaisempaan leikkaukseen. Logistinen regressioanalyysi osoitti, että vain ikä, elinten toimintahäiriö leikkaushetkellä ja steriili nekroosi olivat riippumattomia kuolleisuuden ennustajia.

**Tulos**

Määrittävätkö perioperatiiviset tekijät vaikean akuutin haimatulehduksen leikkauksen lopputuloksen?

**Esimerkki 9.6218**

Tässä tutkimuksessa tarkasteltiin kuukautiskierron vaikutusta kipuun ja tunteisiin fibromyalgiaa (FM) sairastavilla naisilla verrattuna nivelreumaa (RA) sairastaviin naisiin ja terveisiin kontrolleihin.", "Tutkimukseen osallistui sata kaksikymmentäviisi premenopausaalista naista (21-45 vuotta) (57 FM:ää sairastavaa naista, 20 RA:ta sairastavaa naista ja 48 kontrollia). Kipua ja tunteita arvioitiin kuukautiskierron follikulaarisen ja luteaalisen vaiheen aikana.", "FM:ää sairastavat naiset kokivat enemmän kipua, kuukautisoireita ja negatiivisia vaikutuksia kuin RA:ta sairastavat naiset ja kontrolliryhmät. Kaikki naiset raportoivat vähemmän positiivisia vaikutuksia luteaalivaiheen aikana, vaikka tämä malli oli voimakkaampi FM- ja RA-tautia sairastavilla naisilla kuin kontrolleilla.

**Tulos**

Vaikuttaako kuukautiskierto fibromyalgiaa sairastavien naisten kipuun ja tunteisiin?

**Esimerkki 9.6219**

Mykoplasmat ovat soluseinättömiä bakteereja, jotka koodaavat minimaalisen määrän proteiineja. Mycoplasma hominis -bakteerissa geenit, jotka koodaavat pinnalle lokalisoitunutta kalvokompleksia P60/P80, ovat operonissa geenin kanssa, joka koodaa sytoplasmista nukleotideja sitovaa proteiinia, jolla on tyypillinen histidiinikolmio-motiivi (HinT). HinT:tä esiintyy sekä prokaryooteissa että eukaryooteissa, ja sen tiedetään hydrolysoivan adenosiininukleotideja eukaryooteissa. Immunosakkaus ja BIACore-analyysi paljastivat HinT:n ja kalvokompleksin P80-domeenin välisen vuorovaikutuksen. Koska kalvoankkuroituneella P80:llä on N-terminaalinen pilkkomaton signaalipeptidi, olemme ehdottaneet, että N-terminaali ulottuu sytoplasmaan ja on vuorovaikutuksessa sytosolisen HinT:n kanssa.", "P80:n tarkempi karakterisointi osoitti, että 4,7 kDa:n signaalipeptidi on suojattu pilkkoutumiselta vain kalvoon sitoutuneessa muodossa. Havaitsimme, että useita proteiineja vapautui logaritmisessa vaiheessa olevan mykoplasmaviljelyn supernatanttiin, mukaan lukien P80, jonka koko oli pienentynyt 10 kDa:lla. Western blot -analyysi E. coli -bakteerissa ekspressoiduista rekombinanttisista P80-mutanteista, jotka erosivat toisistaan N-terminaalisen alueen osalta, osoitti, että signaalipeptidaasi I:n tunnistamisen kannalta tärkeän kypsän proteiinin +1-aseman (Asn:stä Pro:ksi) mutaatio johti P80:n erittymisen vähenemiseen. Kaikki muut P80-variantit vapautuivat supernatanttiin yleensä 74 kDa:n proteiinina, joka käsittää P80:n kierteisen osan. M. hominis -solujen inkubointi fosfaattipuskuroidussa suolaliuoksessa, jota on täydennetty kaksiarvoisilla kationeilla, osoitti, että korkeat kalsiumionipitoisuudet estivät mykoplasman proteiinien vapautumisen supernatanttiin.

**Tulos**

Onko p80 , HinT:n kanssa vuorovaikutuksessa oleva kalvoproteiini, Mycoplasma hominisin erittämä antigeeni?

**Esimerkki 9.6220**

p38 mitogeeni-aktivoitu proteiinikinaasi liittyy moniin kliinisiin kokonaisuuksiin, joille on ominaista tulehdus. Oletimme, että p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin estäminen FR167653:lla heikentää tulehdusta ja keuhkoverenpainetaudin kehittymistä monokrotaliinilla hoidetuilla rotilla.", "Rotat jaettiin neljään ryhmään: (1) kontrolliryhmä (päivittäin 0.9-prosenttinen suolaliuos), (2) FR-ryhmä (päivittäin FR167653, 2 mg . kg(-1) . d(-1)), (3) MCT-ryhmä (päivittäin 0,9-prosenttinen suolaliuos päivää yksittäisen monokrotaliiniannoksen jälkeen, 60 mg/kg) ja (4) MCT+FR-ryhmä (päivittäin FR167653, 2 mg . kg(-1) . d(-1), päivää yksittäisen MCT-annoksen jälkeen). Ruumiinpainoa, keuhkovaltimon painetta ja keuhkovaltimon morfometrisiä muutoksia histopatologisella menetelmällä tarkkailtiin viikoittain 4 viikon ajan. Lisäksi mitattiin p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin aktiivisuus ja tulehdussytokiinien ilmentyminen keuhkoissa.", "Neljä viikkoa monokrotaliinin antamisen jälkeen keskimääräinen keuhkovaltimopaine oli MCT+FR-ryhmässä alhaisempi kuin MCT-ryhmässä (MCT+FR vs. MCT: 24,7 +/- 1,9 vs. 36,5 +/- 2,1 mmHg; P < .05). Morfometrisessä analyysissä mediaalisen seinämän paksuuden prosenttiosuus ja muskularisaation prosenttiosuus MCT+FR-ryhmässä pienenivät verrattuna MCT-ryhmään 4 viikon jälkeen (P < .05); makrofagien määrä ei kuitenkaan eronnut merkitsevästi toisistaan. p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin aktiivisuus väheni merkitsevästi MCT+FR-ryhmässä verrattuna MCT-ryhmään (7,2 +/- 0,52 vs. 2,1 +/- 0,23-kertainen lisäys, P < .05, 1 viikossa). Vaikka tuumorinekroositekijä alfan ja interleukiini 1beta:n mRNA-tasot pienenivät MCT+FR-ryhmässä verrattuna MCT-ryhmään (tuumorinekroositekijä alfa: 1,18 +/- 0,36 vs. 3,05 +/- 1,12-kertainen lisäys, P < ,05, 2 viikossa; interleukiini 1beta: 2,2 +/- 0,34 vs. 4,4 +/- 1,09-kertainen lisäys, P < .05, 1 viikossa), FR167653 ei tukahduttanut monokrotaliinin indusoimaa lisääntynyttä monosyyttien kemotaktisen proteiini 1:n mRNA:n ilmentymistä (3,2 +/- 0,62 vs. 3,1 +/- 0,42-kertainen lisäys, 1 viikossa).

**Tulos**

Vaimentaako p38 mitogeeni-aktivoidun proteiinikinaasin spesifinen esto FR167653:lla verisuonten proliferaatiota monokrotaliinin aiheuttamassa keuhkoverenpainetaudissa rotilla?

**Esimerkki 9.6221**

Neurologisen kehityksen heikkeneminen on merkittävä sairaus synnynnäisten sydänvikojen vuoksi tehdyistä sydänleikkauksista selvinneiden lasten kohdalla. Aiemmissa tutkimuksissa näillä vastasyntyneillä on raportoitu leikkausta edeltävästä mikrokefaliasta, periventrikulaarisesta leukomalasiasta ja muista löydöksistä. Tämän tutkimuksen hypoteesina on, että preoperatiivinen aivoverenkierto on huomattavasti heikentynyt ja saattaa liittyä preoperatiivisiin neurologisiin olosuhteisiin.", "Preoperatiivinen aivojen magneettikuvaus suoritettiin. Aivoverenkierron mittaukset imeväisillä, joilla oli synnynnäinen sydänvika, saatiin käyttämällä uutta ei-invasiivista magneettikuvaustekniikkaa, pulssitettua valtimoiden spin label -perfuusiomagneettikuvausta. Aivoverenkierto mitattiin ennen leikkausta tavanomaisessa ventilaatiossa ja toistettiin hiilidioksidin lisäämisen jälkeen.", "Tutkimuksessa oli yhteensä 25 termistä imeväistä. Keski-ikä leikkaushetkellä oli 4,4 +/- 4,6 päivää. Synnynnäiset sydänviat vaihtelivat suuresti. Mikrokefaliaa esiintyi 24 prosentilla (6/25). Aivoverenkierto oli lähtötilanteessa 19,7 +/- 9,2 ml . 100 g -1 . min -1 (8,0-42,2 ml . 100 g -1 . min -1 ). Viidellä potilaalla aivoverenkierron mittaus oli alle 10 ml . 100 g -1 . min -1 . Keskimääräinen hyperkarbonaalinen aivoverenkierto kasvoi 40,1 +/- 20,3 ml:aan . 100 g -1 . min -1 (11,4-94,0 ml . 100 g -1 . min -1 , P < .001). Pareittaisissa analyyseissä havaittiin, että alhaiset hemoglobiinipitoisuudet liittyivät korkeampiin aivoverenkierron perusarvoihin ( P = .04). Periventrikulaarista leukomalasiaa esiintyi 28 %:lla (7/25), ja se liittyi pienempiin aivoverenkierron perusarvoihin ( P = .05) ja pienempään aivoverenkierron muutokseen hyperkarbian yhteydessä ( P = .003).

**Tulos**

Väheneekö aivoverenkierto ennen leikkausta vastasyntyneillä, joilla on vakavia synnynnäisiä sydänvikoja?

**Esimerkki 9.6222**

Tarkoituksenamme oli arvioida keuhkostenoosin esiintyvyyttä ja luonnetta sen jälkeen, kun oikean kammion ulosvirtauskanavaan oli istutettu naudan kaulalaskimotransplantti (Contegra; Medtronic, Inc, Minneapolis, Minn).", "Toukokuun 2000 ja syyskuun 2002 välisenä aikana 58 Contegra-kondyyttiä (8-22 mm) implantoitiin primaarileikkauksen (n = 27) tai uusintaleikkauksen (n = 31) aikana 57 potilaalle, joiden ikä vaihteli 2 päivästä 48 vuoteen (keskiarvo 9 vuotta). Indikaatioita olivat truncus arteriosus (n = 16), Fallot'n tetralogia (n = 28), keuhkojen korvaaminen Rossin operaatiossa (n = 10) ja Rastelli-tyyppinen korjaus oikean kammion kaksoisulosoton vuoksi (n = 4). Kiinteä tutkijaryhmä suoritti prospektiivisesti kaikukardiografian seurannan aikana (keskimäärin 22,7 +/- 10 kuukautta). Yli 50 mmHg:n huippugradienttia pidettiin vakavana ahtaumana.", "Kaksi potilasta kuoli Staphylococcus aureus -bakteerin aiheuttamaan verenmyrkytykseen ja enterokokkiendokardiittiin 12 päivän ja 12 viikon kuluttua. Yksi potilas kuoli endokardiaalisen fibroelastoosin aiheuttamaan sydämen vajaatoimintaan 1 vuoden kuluttua. Vaikean ahtauman puuttuminen distaalisen anastomoosin kohdalla oli 91 % +/- 3 % 3 kuukauden kuluttua, 68 % +/- 6 % 12 kuukauden kuluttua ja 49 % +/- 8 % 24 kuukauden kuluttua. Stenoosin kehittymisen riski ei muutu ajan myötä. Nuorempi ikä ja sen johdannaiset (siirteen koko ja indikaatio) ovat merkitsevästi yhteydessä vakavan ahtauman esiintymiseen ( P < .0001). Seitsemäntoista (29 %) johtimessa tarvittiin endovaskulaarinen toimenpide (pallolaajennus tai stentti). Seitsemän (12 %) johtimesta poistettiin (endokardiitti, 2; stenoosi, 5). Poistettujen johtimien histologinen analyysi osoitti, että neointima kasvoi liikaa distaalisen anastomoosin tasolla. Venttiilin regurgitaatiota havaittiin 9:ssä (16 %) johtimessa, ja se oli aina sekundaarinen laajentuma, kun distaalinen stenoosi oli vakava.

**Tulos**

Aiheuttaako Contegra-kanava oikean kammion ulosvirtauskanavassa supravalvulaarisen ahtauman?

**Esimerkki 9.6223**

Havaita resistiinin ilmentyminen valkoisessa rasvakudoksessa ruokavalion aiheuttamassa liikalihavuudessa (DIO) verrattuna ruokavalionkestäviin (DR) rottiin ja tutkia mutaation aiheuttaman resistiinin ja 3T3-L1-preadiposyyttien erilaistumisen suhdetta.", "RT-PCR- ja Western Blot -menetelmiä käytettiin geenin / proteiinin ilmentymisen havaitsemiseen.", "RT-PCR- ja Western Blot -menetelmiä käytettiin geenien / proteiinien ilmentymisen havaitsemiseen. 3T3-L1-soluja kasvatettiin, transfektoitiin ja indusoitiin erilaistumiseen käyttämällä 0,5 mmol / L 3-isobutyyli-1-metyyliksantiinia (MIX), 1 mg / L insuliinia ja 1 mikromol / L deksametasonia. Öljypuna-O-värjäystä käytettiin preadiposyyttien erilaistumisasteen havaitsemiseksi.", "Resistiinin mRNA:n ilmentyminen oli säädelty DIO-rotilla ja säädelty DR-rotilla. Ekspressiotasot vaihtelivat kuitenkin suuresti ryhmien sisällä. DIO- ja DR-rottien resistiinigeenien sekvensointi paljasti yhdessä DR-rotassa Leu9Val (C25G) -mutaation signaalipeptidin sisällä. Mutantti resistiini esti preadiposyyttien erilaistumista. Paikallisissa kokeissa ja Western blotting -menetelmällä merkityillä resistiinifuusioproteiineilla tunnistettiin sekä mutantti- että villityypin proteiineja sytoplasmassa ja erittyneenä elatusaineeseen. Proscan- ja Subloc-ohjelmilla tehdyt tietokoneennusteet paljastivat rotan resistiiniproteiinista neljä oletettua fosforylaatiokohtaa ja mahdollisen leusiinivetoketju-motiivin.

**Tulos**

Estääkö rotan resistiinigeenin signaalipeptidin mutaatio 3T3-L1-preadiposyyttien erilaistumista?

**Esimerkki 9.6224**

Raportit autoregulaatiosta oikean sepelvaltimon verisuonistossa ovat vaihdelleet olemattomasta lähes täydelliseen. Ainakin osa tästä ristiriidasta voi johtua siitä, että perfuusiopaineen vaihtelussa käytetystä menetelmästä johtuvia sydänlihaksen aineenvaihdunnan muutoksia ei ole otettu huomioon. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, johtuiko voimakas autoregulaatio, joka raportoitiin, kun oikean sepelvaltimon perfuusiopainetta alennettiin avaamalla suuri arteriovenoosinen shuntti, lisääntyneestä oikean kammion sydänlihaksen hapenkulutuksesta (MVO2), joka aiheutui lisääntyneestä esi- ja jälkikuormituksesta.", "Oikean sepelvaltimon perfuusiopaineita 100, 80 ja 60 mmHg tuotettiin kahdella protokollalla nukutetuilla koirilla. Molemmissa protokollissa oikea sepelvaltimo kanyloitiin ja siihen syötettiin verta paineistetusta kammiosta. Protokolla 1:ssä oikean sepelvaltimon perfuusiopainetta alennettiin aortan paineesta riippumatta, ja protokollassa 2 aortan painetta alennettiin samanaikaisesti oikean sepelvaltimon perfuusiopaineen kanssa avaamalla suuri arteriovenoosinen shuntti. Oikean sepelvaltimon verenkierto, keskuslaskimopaine ja keuhkovaltimopaine mitattiin sekä oikean kammion hapenotto ja MVO2. Keskuslaskimopaine (oikean kammion esikuormitus) ja keuhkovaltimopaine (oikean kammion jälkikuormitus) eivät muuttuneet. Protokollassa 2 arteriovenoosisen shuntin avaaminen lisäsi laskimopaluuta, mikä näkyi kohonneina keskuslaskimopaineena ja keuhkovaltimopaineena. Tämä lisäsi oikean kammion MVO2:ta alemmilla oikean sepelvaltimon perfuusiopaineilla ja säilytti oikean sepelvaltimon verenkierron tasolla, joka kirjattiin, kun oikean sepelvaltimon perfuusiopaine oli 100 mmHg.

**Tulos**

Aiheuttaako arteriovenoosisen shuntin aiheuttama laskimopaluun lisääntyminen ilmeisen oikean sepelvaltimon autoregulaation?

**Esimerkki 9.6225**

Arvioida magneettikuvauksessa havaittujen valkean aineen muutosten (leukoaraioosi [LA]) ja kognitiivisten toimintojen välistä yhteyttä.", "Survey of cohorts of neurologically healthy elderly subjects derived consecutively from a population-based random sample.", "General community, the Helsinki (Finland) Aging Brain Study.', 'Kohortit neurologisesti terveistä 55-, 60-, 65-, 70-, 75-, 80- ja 85-vuotiaista koehenkilöistä (n = 20, 18, 19, 18, 17, 17 ja 11 koehenkilöä; yhteensä N = 120).', 'Leukoaraioosia arvioitiin periventrikulaarisilla alueilla (0-24) ja centrum semiovalessa (0-24); lisäksi saatiin LA:n kokonaispistemäärä (0-48). Neuropsykologinen testipatteristo kattoi muistin, verbaaliset älylliset ja konstruktiiviset toiminnot, kielen, nopeuden ja tarkkaavaisuuden, henkisen prosessoinnin nopeuden sekä yksinkertaisen psykomotorisen nopeuden.", "Normaaleilla koehenkilöillä saatiin alhaiset ikään liittyvät LA-pisteet ja kognitiivisten toimintojen heikkeneminen. Kun ikä kontrolloitiin, havaitsimme, että nopeus ja tarkkaavaisuus sekä henkisen prosessoinnin nopeus, jota mitattiin Trail Making A -testillä ja Stroopin testillä, korreloivat LA:n kokonaispistemäärän kanssa. Koehenkilöiden välillä oli kuitenkin suurta vaihtelua. Ryhmien vertailu LA:n kanssa ja ilman LA:ta osoitti LA:n yhteyden Trail Making A -ajan, Stroopin testituloksen (sanat/aika ja ero/aika) sekä nopeuden ja tarkkaavaisuuden yhdistetyn pistemäärän kanssa. Periventrikulaarisen LA:n esiintyminen oli erityisesti yhteydessä henkisen prosessoinnin nopeuteen.

**Tulos**

Korreloivatko valkoisen aineen muutokset terveillä vanhuksilla tarkkaavaisuuden ja henkisen prosessoinnin nopeuden kanssa?

**Esimerkki 9.6226**

Jotta voitaisiin erottaa, johtuuko bentsodiatsepiinireseptoriantagonistien aiheuttama maksan enkefalopatian paraneminen niiden antagonistisista vai käänteisagonistisista ominaisuuksista, testattiin erilaisten bentsodiatsepiinireseptoriligandien neurologisia vaikutuksia rotilla, joilla oli tioasetamidin aiheuttama akuutti maksan vajaatoiminta.', 'Bentsodiatsepiiniagonistin flunitratsepaamin hermostollista estovaikutusta ja sen palautuvuutta "puhtaalla" antagonistilla Ro 14-7437 tutkittiin tiosetamidi-käsitellyillä rotilla ja kontrolleilla. Ro 14-7437:n, osittaisen käänteisagonistin Ro 15-4513:n ja käänteisagonistin DMCM:n vaikutuksia testattiin rotilla, joilla oli maksan enkefalopatia II/III-aste. Enkefalopatiaa sairastavia rottia esihoidettiin Ro 14-7437:llä tai kantaja-aineella ja sitten ruiskutettiin Ro 15-4513:a.", "Tioasetamidi-käsitellyt rotat olivat herkempiä flunitratsepaamille kuin kontrollit. Molemmissa ryhmissä sen vaikutus estettiin täysin Ro 14-7437:llä. Enkefalopatia parani merkittävästi Ro 15-4513:lla, vaikka Ro 14-7437:llä ja lääkkeellä ei ollut vaikutusta. DMCM pahensi enkefalopatiaa sairastavien rottien tilaa, mutta sillä ei ollut vaikutusta kontrolleihin. Ro 14-7437:n esikäsittely kumosi Ro 15-4513:n suotuisat vaikutukset.

**Tulos**

Välittävätkö endogeeniset bentsodiatsepiinit maksan enkefalopatiaa rotilla, joilla on tioasetamidin aiheuttama akuutti maksan vajaatoiminta?

**Esimerkki 9.6227**

Keuhkojen endoteelillä on tärkeä rooli typpioksidin (NO) yksinomaisen esiasteen molekyylin, arginiinin, aineenvaihdunnassa. Vaikka verenkierron arginiinipitoisuudet ovat pienentyneet, endoteelin NO-tuotanto lisääntyy endotoksemian aikana. Keuhkovaltimon endoteelin arginiinin kuljetuksen säätelyä ei kuitenkaan ole tutkittu. Oletimme, että endotoksiini stimuloi keuhkoendoteelin kuljettajavälitteistä arginiinin kuljetusta.", "Eri kuljetusjärjestelmien suhteellinen osuus sian keuhkovaltimon endoteelisolujen (PAEC) arginiinin kokonaiskuljetuksesta määritettiin mittaamalla 3H-L-arginiinin ottoa Na+:n läsnäollessa tai poissa ollessa. Tämän jälkeen PAEC-soluja inkuboitiin eri pitoisuuksilla Escherichia coli -endotoksiinia, ja y(+)-välitteinen arginiinin kuljetus mitattiin sen jälkeen eri ajankohtina. Kineettisiä tutkimuksia tehtiin eri arginiinipitoisuuksien välillä, jotta voitiin määrittää muutokset kuljetusaffiniteetissa ja metabolian maksiminopeudessa. RNA- ja proteiinisynteesin roolin selvittämiseksi lisääntyneessä kuljetuksessa mitattiin ottoa sen jälkeen, kun solut oli altistettu transkription inhibiittorille aktinomysiini D:lle ja proteiinisynteesin inhibiittorille sykloheksimidille.", "Suurin osa (75 %) PAEC:ien arginiinin kuljetuksesta tapahtui korkea-affiniteetin omaavan Na(+)-riippumattoman kuljetusjärjestelmän y+ välityksellä. Endotoksiini stimuloi PAEC:ien y(+)-välitteistä arginiinin kuljetusta kaksin- tai viisinkertaisesti, ja tämä vaste oli ajasta ja annoksesta riippuvainen. Nopeutunut kuljetus oli havaittavissa 2 tunnin kuluessa ja maksimissaan 12 tunnin kuluttua. Kineettiset tutkimukset osoittivat, että kiihtynyt arginiinin kuljetus oli seurausta maksimaalisen kuljetusnopeuden 68 %:n kasvusta (1519 +/- 65 pmol/mg proteiinia/30 sekuntia endotoksiinilla käsitellyissä soluissa vs. 903 +/- 96 kontrollisoluissa; p < 0,01) ilman, että kuljetusaffiniteetti olisi muuttunut. Endotoksiinin välittämä arginiininoton lisääntyminen kumoutui aktinomysiini D:llä ja sykloheksimidillä.

**Tulos**

Stimuloiko endotoksiini arginiinin kuljetusta keuhkovaltimon endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.6228**

Kokeellisesti arginiini parantaa immuunijärjestelmän toimintaa ja edistää haavojen paranemista. Tässä satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa tutkittiin suun kautta annettavan arginiinilisän vaikutusta haavan paranemiseen ja T-solujen toimintaan iäkkäillä ihmisillä (yli 65-vuotiailla).", "Kolmekymmentä iäkästä, tervettä, vapaaehtoista ihmistä (15 miestä ja 15 naista) sai päivittäin 30 g arginiiniaspartaattia (17 g vapaata arginiinia). Viisitoista vapaaehtoista (yhdeksän miestä ja kuusi naista) sai plasebosiirappia. Fibroplastiset haavavasteet arvioitiin asettamalla polytetrafluorieteenikatetri ihon alle oikealle deltoideuksen alueelle. Epitelisaatiota tutkittiin luomalla 2 x 2 cm:n jaetun paksuinen haava reiden yläosan lateraalipuolelle. Perifeerisen veren lymfosyyttien mitogeeninen vaste konkanavaliini A:lle, fytohemagglutiniinille, pokeweed-mitogeenille ja allogeenisille ärsykkeille määritettiin lisäannoksen alussa ja lopussa. Polytetrafluorieteenikatetreista analysoitiin alfa-aminotyppi (kokonaisproteiinikertymän arviointi), hydroksiproliini (reparatiivisen kollageenisynteesin indeksi) ja DNA-kertymä (solujen infiltraation indeksi).', 'Arginiinilisäys 2 viikon ajan lisäsi merkittävästi haavakatetrin hydroksiproliinin kertymistä (26,49 +/- 2,39 nmol/cm vs. 17,41 +/- 2,04 nmol/cm) ja kokonaisproteiinipitoisuutta (43,47 +/- 3,85 mikrogrammaa/cm vs. 21,95 +/- 2,5 mikrogrammaa/cm). Arginiini ei vaikuttanut katetrien DNA-pitoisuuteen eikä ihovian epitelisaation nopeuteen. Perifeerisen veren lymfosyyttivasteet mitogeeniseen ja allogeeniseen stimulaatioon olivat suurempia arginiinilisällä varustetussa ryhmässä. Seerumin insuliinin kaltaisen kasvutekijä-1:n pitoisuudet olivat merkittävästi koholla arginiiniryhmässä.

**Tulos**

Edistääkö arginiini haavan paranemista ja immuunijärjestelmän toimintaa iäkkäillä ihmisillä?

**Esimerkki 9.6229**

Vaikka prokollageenigeenin lisääntyneen ilmentymisen ja synteesin on todettu olevan osallisena vatsa-aortan aneurysman (AAA) etenemisessä, tätä muutosta moduloivia tekijöitä ei ole tunnistettu. Lisäksi ei tiedetä, onko AAA:n prokollageenin lisääntynyt ilmentyminen spesifistä tälle taudille vai esiintyykö sitä myös ateroskleroottisen okkluusiotaudin (AOD) aiheuttamassa kudoksessa. Jos parakriiniset eivätkä autokriiniset tekijät ovat vastuussa lisääntyneestä geeniekspressiosta AAA:ssa, tämän vaikutuksen pitäisi olla siirrettävissä kohderyhmän sileisiin lihassoluihin ehdollistetun väliaineen kautta. Tavoitteenamme oli määrittää 1 alfa (I) prokollageenin lähetti- RNA-tasot AOD-kudoksessa verrattuna normaaliin ja AAA:n kudokseen ja määrittää, voidaanko kudoksen prokollageenin geeniekspressiossa havaitut erot siirtää normaaleista, AOD- ja AAA-kudoksista peräisin olevan ilmastoidun väliaineen kautta primaariviljelyssä oleviin kohdesolujen sileisiin lihassoluihin.", "Normaalia, AOD- ja AAA-kudosta käytettiin kudoksen RNA:n uuttamiseen tai se hienonnettiin ja pestiin seerumittomalla väliaineella (4 astetta C:n lämpötilalla) x 30 minuuttia, ja väliaine annosteltiin primaariviljelyssä oleville ihmisen aortan sileille lihassoluille (SMC) 36 tunniksi. Kudoksen ja SMC:n RNA:n kokonaismäärä, joka oli altistettu konditionoidulle medialle, analysoitiin Northern- ja dot blot -analyysillä 1 alfa(I)-prokollageenin osalta.", "Kudoksen suhteelliset 1 alfa(I)-prokollageenipitoisuudet eivät lisääntyneet AOD:ssa (0,23 +/- 0,05) verrattuna normaaliin (0,17 +/- 0,03); molemmat olivat pienentyneet AAA:han verrattuna (0,53 +/- 0,07; p < 0,01). AAA:n (1,73 +/- 0,15) ehdollistetulle väliaineelle altistuneen SMC:n 1 alfa (I) -prokollageenipitoisuudet kasvoivat (p < 0,05) verrattuna AOD:hen (1,10 +/- 0,12) ja normaaliin (1,16 +/- 0,16).

**Tulos**

Muokkaavatko liukoiset tekijät kollageenin geeniekspression muutoksia vatsa-aortan aneurysmoissa?

**Esimerkki 9.6230**

Tutkimme yksilöiden välisiä eroja aivolisäke-kilpirauhasakselin (PTA) muodossa, kaltevuudessa ja asetusarvossa normaaleilla henkilöillä. Näiden fysiologisten tietojen perusteella ehdotamme kilpirauhasen toimintakokeiden tulkintaa varten uutta kaksimuuttujaista käsitettä, jota PTA:n yksilöiden väliset erot vääristävät vähemmän kuin nykyisin käytettyä yksimuuttujaista lähestymistapaa.", "Kahdessa erillisessä tutkimuksessa (A ja B) terveille vapaaehtoisille annettiin pieniä, nousevia annoksia T3:a (7,5-45 mikrogrammaa/vrk suun kautta) viiden päivän ajan. Yksittäisten PTA:iden säätelyominaisuudet sekä iän ja sukupuolen vaikutukset arvioitiin yleisten lineaaristen regressiomallien avulla. Lisäksi normaaleilta henkilöiltä kerättiin seeruminäytteitä, jotta voitiin vakiinnuttaa ehdotettu kaksimuuttujainen lähestymistapa kilpirauhasen toimintakokeiden tulkintaa varten.", "PTA:n säätelyominaisuudet määritettiin yhteensä 21:llä normaalilla vapaaehtoisella (kahdeksan naista, 13 miestä; ikä 24-49 vuotta). Yksittäiset verinäytteet kerättiin 257 normaalilta vapaaehtoiselta. Osallistujilla ei ollut aivolisäke- tai kilpirauhassairauksia.", "Vapaan ja kilpirauhashormonin ja TSH:n kokonaispitoisuudet määritettiin seerumista. Kaikki yhden henkilön näytteet analysoitiin samalla määrityksellä kahtena kappaleena.", "T3:n ja TSH:n välisen log-lineaarisen suhteen havaittiin kuvaavan parhaiten yksilöllistä PTA:ta (moninkertainen r = 0,96). PTA:n asetuspisteessä (P < 0,001) ja vähäisemmässä määrin sen kaltevuudessa (P < tai = 0,05) havaittiin kuitenkin merkittäviä eroja; tämä vaihtelu ei riippunut iästä tai sukupuolesta. Koska nämä havainnot kumoavat oletukset, joihin kilpirauhasen toimintakokeiden nykyinen yksipuolinen tulkinta perustuu, ehdotamme uutta mallia kilpirauhasen toimintakokeiden arvioimiseksi, joka perustuu kokeellisesti määritettyyn PTA:n muotoon ja keskimääräiseen kaltevuuteen.

**Tulos**

Vaikuttavatko aivolisäke-kilpirauhasakselin yksilölliset erot kilpirauhasen toimintakokeiden tulkintaan?

**Esimerkki 9.6231**

Tutkimuksen tavoitteena oli tutkia valittujen aivoalueiden tilavuutta lievästi heikentyneiden Alzheimerin tautia sairastavien potilaiden ryhmässä. Analyysiin valittiin viisi aluetta, joiden kaikkien on raportoitu muuttuvan merkittävästi suurimmalla osalla Alzheimerin tautia sairastavista potilaista jossain vaiheessa taudin kulkua.", 'Case-control study with the experimenter "blinded.", 'Hospital-based magnetic resonance imaging center.", 'Hospital-based magnetic resonance imaging center.', "Viisitoista koehenkilöä, kahdeksan potilasta, joilla oli National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association -kriteerien mukaisesti tehty diagnoosi todennäköisestä Alzheimer-tyyppisestä dementiasta, ja seitsemän iältään vastaavaa tervettä kontrollihenkilöä.", "Kolme volumetristä mittausta erosi merkittävästi AD-potilaiden ja kontrollihenkilöiden välillä: hippokampus, sivukammioiden ohimosarvi ja ohimolohko. Kaksi mittauksista ei eronnut merkitsevästi AD-potilaiden ja kontrolliryhmien välillä: amygdala ja tyvitumakkeet. Diskriminoiva funktioanalyysi osoitti, että hippokampuksen ja sivukammioiden ohimosarven tilavuuksien lineaarinen yhdistelmä erotti 100 prosenttia potilaista ja kontrolleista toisistaan.

**Tulos**

Tunnistavatko ohimolohkon alueet magneettikuvauksessa potilaat, joilla on varhainen Alzheimerin tauti?

**Esimerkki 9.6232**

Hyperglykemia aivohalvauksen akuuttivaiheessa on yhteydessä huonoon lopputulokseen. On kiistanalaista, johtuuko hyperglykemia ei-diabeettisilla aivohalvauspotilailla stressistä.", "Tutkimme glukoosipitoisuuksia ja glykosyloidun hemoglobiinin määrää 91 peräkkäisellä potilaalla, joilla oli akuutti aivohalvaus ja jotka otettiin hoitoon 24 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta. Mittaamme myös 27:ltä valitsemattomalta potilaalta katekoliamiineja 1. ja 3. päivänä aivohalvauksen alkamisen jälkeen.", "Hyperglykemiaa todettiin 39:llä (43 %) potilaalla, joista 55 %:lla oli joko diabetes mellitus tai piilevä diabetes; muilla oli idiopaattinen hyperglykemia. Noradrenaliinipitoisuudet olivat yhteydessä aivohalvauksen vakavuuteen (P = .005) ja verenpaineeseen (P = .03) mutta eivät glukoosipitoisuuksiin riippumatta siitä, oliko potilailla diabetes vai ei.

**Tulos**

Johtuuko hyperglykemia aivohalvauksen akuutissa vaiheessa stressistä?

**Esimerkki 9.6233**

Viimeaikaiset todisteet viittaavat siihen, että insuliiniresistenssi ja hyperinsulinemia voivat olla syynä moniin lihavuuden lääketieteellisiin komplikaatioihin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, liittyykö vatsan alueen rasvan hallitsevuus insuliiniresistenssiin ja hyperinsulinemiaan.", "Kaksi yhdeksän lihavan naisen ryhmää vastasivat toisiaan iän ja kokonaispainon suhteen, mutta erosivat merkittävästi toisistaan vyötärön ja lantion ympärysmitan suhteen (WHR) määrittelemän rasvan jakautumisen suhteen. Korkean WHR:n ryhmän WHR oli 0,87 (+/- 0,01) ja matalan WHR:n ryhmän WHR oli 0,77 (+/- 0,02) (P < 0,05).", "Glukoosin, vapaiden rasvahappojen ja insuliinin pitoisuudet plasmassa, jotka mitattiin tuntikohtaisesti kahdeksan tunnin ajan, kun koehenkilöt söivät tavallista ruokaa, olivat korkeammat korkean WHR:n ryhmässä.

**Tulos**

Liittyykö vatsan lihavuus insuliiniresistenssiin?

**Esimerkki 9.6234**

Endoteliini-1 (ET-1) on voimakkain tekijä, jonka tiedetään vapauttavan eteisnatriureettista peptidiä (ANP) in vivo ja viljellyissä sydänlihassoluissa tai eteisvalmisteissa. Testasimme endogeenisen ET-1:n roolia ANP:n vapautumisen säätelyssä passiivisella immunisoinnilla nukutetuilla rotilla.", "ET-1:n vasta-aineen laskimonsisäisen injektion osoitettiin vähentävän ANP:n plasman perus- ja tilavuusstimuloituja pitoisuuksia, kun taas kontrolliseerumilla ei ollut vaikutusta. Kaneilla tuotettu antiseerumi reagoi 100-prosenttisesti ristiin endoteliini-2:n ja -3:n kanssa. ET-1-antiseerumilla hoidetuilla pentobarbitaalilla nukutetuilla Wistar-rotilla plasman ANP-pitoisuus pieneni radioimmunomäärityksellä mitattuna 37 prosenttia lähtötasosta 10 minuutin kuluttua ja 30 prosenttia 60 minuutin kuluttua. Kontrollirottien seerumilla ei ollut vaikutusta plasman ANP:hen. Nopea 8 ml:n 0,9-prosenttisen NaCl:n laskimonsisäinen infuusio aiheutti plasman ANP-pitoisuuden kuusinkertaistumisen kontrollirotilla, mutta vain kaksinkertaistumisen ET-1-antiseerumilla esikäsitellyillä rotilla (P < .01). Tämä ET-1-antiseerumin vaikutus oli annosriippuvainen. ET-1-antiseerumi ei muuttanut merkittävästi verenpainetta eikä sykettä nukutetuilla rotilla. ET-1-antiseerumin esikäsittely ei vaikuttanut alkuperäiseen verenpainetta alentavaan vasteeseen laskimonsisäiselle ET-1:lle 0,5 nmol/kg, mutta heikensi merkittävästi myöhempää hypertensiivistä vastetta endoteliinille.

**Tulos**

Vähentääkö endoteliiniantiseerumi eteisnatriureettisen peptidin tilavuusstimuloitua ja basaalista plasmapitoisuutta?

**Esimerkki 9.6235**

Tässä tutkimuksessa tutkittiin verapamiilin ja aspiriinin, jotka vähentävät tromboksaani A2:n ja serotoniinin vapautumista, vaikutuksia verihiutaleiden aikaansaamaan verisuonten tonuksen säätelyyn.", "Aggregoituvat verihiutaleet aiheuttavat tromboksaani A2:n ja serotoniinin vapautumisen kautta supistumista de-endotelisoituneissa valtimosegmenteissä". Nämä solut aiheuttavat ehjän endoteelin omaavien valtimosegmenttien relaksaatiota endoteelista peräisin olevan relaksoivan tekijän vapautumisen kautta.", "Terveille koehenkilöille annettiin joko ei lääkettä, verapamiilia tai aspiriinia > tai = 5 päivän ajan ennen verihiutaleiden ottoa. Koehenkilöiltä ennen aspiriini- tai verapamiilihoitoa ja sen jälkeen saatujen verihiutaleiden vaikutukset rotan aorttalehtien tonukseen määritettiin.", "Odotetusti kontrolliverihiutaleet (ennen verapamiili- tai aspiriinihoitoa) aiheuttivat pitoisuusriippuvaisen relaksaation rotan aorttalehtien renkaissa, joissa oli ehjä endoteeli, ja pitoisuusriippuvaisen supistumisen renkaissa, joissa oli poistettu endoteeli. Verapamiilihoito tehosti (p < 0,02) verihiutaleiden välittämää relaksaatiota renkaissa, joissa oli ehjä endoteeli, ja poisti verihiutaleiden välittämän supistumisen (p < 0,01) de-endotelisoiduissa renkaissa. Aspiriinihoito poisti (p < 0,05) myös verihiutaleiden välittämän supistumisen endoteelistä poistetuissa renkaissa. Endoteelittömät renkaat supistuivat normaalisti vasteena synteettiselle tromboksaani A2 -analogille U46,619 sekä serotoniinille, mikä osoittaa, että verisuonten sileän lihaksen vaste tromboksaani A2:lle ja serotoniinille oli ehjä.

**Tulos**

Muuntavatko verapamiili ja aspiriini verihiutaleiden välittämää verisuonten liikettä valtimosegmenteissä, joissa endoteeli on ehjä tai vahingoittunut?

**Esimerkki 9.6236**

Tässä tutkimuksessa määritettiin mekanismi, jota neutrofiilit (PMN) käyttävät hepatosellulaarisen vaurion aikaansaamiseksi.", "Neutrofiilien on osoitettu olevan voimakkaita solu- ja kudosvaurion välittäjiä, ja niiden on oletettu vaikuttavan trauman ja infektion jälkeiseen maksavaurioon.", "Neutrofiilien on osoitettu olevan voimakkaita solu- ja kudosvaurion välittäjiä. Happiradikaalien poistajat suojaavat maksaa in vivo tulehdusvaurioilta, ja on ehdotettu, että PMN:t ovat näiden toksisten happiradikaalien lähde. PMN:ien käyttämää erityistä mekanismia maksasoluvaurion aikaansaamiseksi ei kuitenkaan ole määritetty.", "Neutrofiilejä viljeltiin in vitro hepatosyyttien (HC) kanssa ja stimuloitiin forboli 12-myristaatti 13-asetaatilla (PMA) HC-vaurion aikaansaamiseksi happiradikaalien poistaja-aineiden ja proteaasi-inhibiittoreiden läsnä ollessa.", "PMA aiheutti PMN:ien välittämän HC-vaurion, joka riippui PMN:ien määrästä ja PMA:n konsentraatiosta. Proteaasin estäjät vähensivät HC-vaurion laajuutta, kun taas happiradikaalien poistajilla ei ollut vaikutusta. Suoraan käytetty vetyperoksidi pystyi vahingoittamaan HC:tä, mutta vain pitoisuuksilla, jotka olivat suurempia kuin PMA-stimuloitujen PMN:ien tuottamat pitoisuudet.

**Tulos**

Onko aktivoituneiden neutrofiilien in vitro aiheuttama hepatosyyttivaurio proteaasien välittämää?

**Esimerkki 9.6237**

Selvittää, onko luotettavaa tehdä tyreoglobuliinimittauksia pelkästään kilpirauhashormonikorvauksen aikana (Tg ON) vai onko tarpeen tehdä myös 131I-kokovartalokuvaus (TBS) ja Tg-mittaukset kilpirauhashormonikorvauksen lopettamisen jälkeen (Tg OFF) seurannassa potilailla, joilla on erilaistunut kilpirauhaskarsinooma.', 'Retrospektiivinen.', 'Nijmegenin yliopistollinen sairaala.', '202 potilasta (151 naista ja 51 miestä, keski-ikä 50,6 vuotta), joilla oli erilaistunut kilpirauhassyöpä, tutkittiin vuosina 1970-90. Kaikille potilaille oli tehty täydellinen tyreoidektomia ja tarvittaessa 131I-ablaatio. Tutkimuksesta jätettiin pois 27 potilasta, joilla oli Tg-vasta-aineita (13,4 %). 175 potilaan Tg OFF -tasoja verrattiin TBS:ään sekä kliinisiin ja radiologisiin tietoihin. Heistä 81:llä verrattiin myös Tg ON -tasoja.", "Tg OFF- ja Tg ON -mittauksen spesifisyys oli 83 ja 88 %. Tg OFF- ja Tg ON -mittauksen herkkyys oli 100 ja 92 %. Paikallisen jäljellä olevan kilpirauhaskudoksen havaitsemisessa Tg OFF oli parempi kuin Tg ON. Metastaasien havaitsemisessa Tg OFF ja Tg ON olivat molemmat parempia kuin TBS.

**Tulos**

Onko [ Koko kehon skannaukseen verrattuna tyreoglobuliinimääritys luotettava kilpirauhaskarsinoomaa sairastavien tyreoidektomoitujen potilaiden seurannassa ]?

**Esimerkki 9.6238**

Siklosporiini aiheuttaa munuaissisäistä vasokonstriktiota, mikä voi selittää sen nefrotoksiset haittavaikutukset. Vasokonstriktorisen peptidin endoteliini-1:n pitoisuudet plasmassa nousevat siklosporiinin annon jälkeen, ja endoteliini-1:n on osoitettu aiheuttavan munuaisten verisuonten supistumista. Tässä tutkimuksessa käytimme in vivo -mikroskopiaa tutkiaksemme endoteliini-1:n roolia siklosporiinin aiheuttamassa verisuonten supistumisessa.", "Kymmenraajaisten rottien hydronefroottiset munuaiset suspendoitiin ympäristökontrolloidussa kudoskylvyssä, jossa neurovaskulaarinen verenkierto oli ehjä. Interlobulaaristen, afferenttien ja efferenttien valtimoiden halkaisijat ja virtaus mitattiin videomikroskoopialla ja Doppler-virtausnopeusmittauksella. Kudoskylpyyn lisättiin syklosporiinia, ja mittaukset toistettiin 60 minuutin ajan. Tutkimusryhmissä endogeeninen endoteliini-1 estettiin infuusiolla joko spesifistä endoteliiniantiseerumia tai endoteliini-1-reseptorin antagonistia.", "Syklosporiini aiheutti interlobulaarisen valtimon supistumisen 20 % +/- 2 % ja vastaavan verenvirtauksen vähenemisen 66 % +/- 4 %. Afferentit ja efferentit valtimot supistuivat samassa määrin. Tämä vasokonstriktio estettiin kokonaan joko endoteliiniantiseerumin tai reseptoriantagonistin infuusiolla. Pelkillä antagonistireagensseilla ei ollut vaikutusta hemodynaamisiin parametreihin tai munuaisten mikroverisuonten halkaisijoihin.

**Tulos**

Välittääkö endoteliini-1 akuutin siklosporiinin aiheuttaman munuaisten vasokonstriktion?

**Esimerkki 9.6239**

Aiemmin havaitsimme tiedostamatonta (implisiittistä) oppimista koehenkilöillä, joille annettiin isofluraania subanesteettisesti, mutta ei anestesiassa. Muut tutkijat ovat eri oppimistehtäviä käyttäen raportoineet implisiittisestä oppimisesta anestesiapitoisuuksilla. Tutkimme, voisiko jokin näistä tehtävistä tarjota herkemmän testin implisiittiselle oppimiselle. Lisäksi sen selvittämiseksi, onko eksplisiittisen tai implisiittisen oppimisen tukahduttaminen annosriippuvaista, tutkimme yhtä tehtävistä kolmella subanesteettisellä pitoisuudella.", "Sovelsimme luokka-esimerkkitehtävää isofluraanin minimi alveolaaripitoisuuksilla (MAC) 0,15, 0,28 ja 0,4 sekä käyttäytymistehtävää vain 0,4 MAC:lla. Anestesian jälkeen määritimme, luettelivatko vapaaehtoiset useammin esimerkin kategoriasta (esim. huilu esimerkkinä soittimesta), joka esitettiin anestesian aikana, ja/tai osoittivatko he käyttäytymistä (korvan, leuan tai polven koskettaminen), jota heille ehdotettiin 0,4 MAC:n yhteydessä.", "Kategoriatehtävän tulokset osoittivat implisiittistä oppimista vain 0,15 MAC:n kohdalla, pitoisuus, joka mahdollisti myös merkittävän eksplisiittisen oppimisen.". Eksplisiittistä oppimista osoitettiin 0,28 mutta ei 0,4 MAC:ssa (ED50 0,20 MAC ja ED95 0,4 MAC). Käyttäytymistehtävän tulokset eivät paljastaneet implisiittistä eivätkä eksplisiittistä oppimista.

**Tulos**

Estävätkö isofluraanin subanesteettiset pitoisuudet kategoria-esimerkkitehtävässä määritellyn oppimisen?

**Esimerkki 9.6240**

Tutkia soluvälitteisiä immuunivasteet streptokokkiantigeeneille nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla. Tutkitaan erityisesti gamma delta + T-solujen alaryhmän vasteita.", "Streptokokkiantigeenillä viljeltyjen PsA:n synoviaalinesteen lymfosyyttien (SFL) ja perifeerisen veren lymfosyyttien (PBL) lisääntymistä mitattiin 3H tymidiinin (3HTdr) ottoa mittaavalla määritysjärjestelmällä. PsA:n PBL:stä ja SFL:stä peräisin olevien gamma delta + T-solujen fenotyyppi määritettiin virtaussytometrialla. Streptokokkiantigeenillä viljeltyjen gamma delta + -rikastettujen SFL-solujen lajittelu tehtiin automaattisella virtaussytometrialla ja 3HTdr:n otto mitattiin.", "PsA-potilaiden ja kontrolliryhmän PBL-vasteet kahdelle streptokokkikannalle eivät eronneet merkitsevästi toisistaan, joista toinen oli eristetty psoriaasipotilaalta, jolla oli psoriaasi (streptokokki 1), ja toinen potilailta, joilla oli reumaattinen kuume (streptokokki 2). Heidän vasteissaan ei myöskään ollut eroa ensin mainitusta kannasta peräisin olevaan soluseinämävalmisteeseen. PsA:ta sairastavista 9 potilaasta 8:n SFL reagoi molempiin streptokokkikantoihin, samoin kuin 3 nivelreumapotilaan SFL reagoi molempiin streptokokkikantoihin. 7:n PsA:ta sairastavan potilaan gamma delta + SFL 3:n RA:ta sairastavan potilaan SFL reagoi vain psoriaasiin liittyvään kantaan.

**Tulos**

Reagoivatko psoriaasi- ja nivelreumapotilaiden gamma delta + T-solut streptokokkiantigeeniin?

**Esimerkki 9.6241**

Testata hypoteesia, jonka mukaan geneettinen alttius ei-insuliiniriippuvaiseen diabetes mellitukseen on sama kuin insuliiniriippuvaiseen tautiin, ja selvittää, liittyykö glukoosi-intoleranssi tiettyihin HLA-haplotyyppeihin.", "Väestöpohjainen tutkimus, jossa vuonna 1989 tutkittiin miehiä, joiden glukoosinsieto testattiin ensimmäisen kerran vuonna 1984. HLA-haplotyypit, mukaan lukien HLA-A, C, B, DR ja DQ, määritettiin serologisesti. Väestöpohjaisesta suomalaisesta lapsuusiän diabetestutkimuksesta saatuja HLA-haplotyyppitietoja käytettiin ei-insuliiniriippuvaisen diabeteksen ja heikentyneen glukoosinsietokyvyn ennustamiseen.", "Kaksi yhteisöä Suomessa.", "Edustava kohortti 70-89-vuotiaita suomalaisia miehiä, johon kuului 98 ei-insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta sairastavaa miestä ja 74:n satunnaisesti valitun miehen ryhmä, jotka toimivat kontrolleina ja joiden glukoosinsietokyky testattiin kahdesti viiden vuoden kuluessa.', 'Ei-insuliiniriippuvainen diabetes, heikentynyt glukoosinsieto, veren glukoosipitoisuus.', 'Diabetekseen liittyviä HLA-haplotyyppejä oli 94 prosentilla (85/90) diabeetikoista, 79 prosentilla (27/34) heikentyneestä glukoosinsietokyvystä kärsivistä henkilöistä ja vain 13 prosentilla (3/23) ei-diabeetikoista. Tässä iäkkäiden miesten ryhmässä diabetekseen liittyvien HLA-haplotyyppien herkkyys ei-insuliiniriippuvaisen diabeteksen ja heikentyneen glukoosinsietokyvyn suhteen oli 90 %, spesifisyys 87 % ja ennustusvoima 97 %. Keskimääräinen paastoverenglukoosipitoisuus oli vain hieman merkitsevästi korkeampi miehillä, joilla oli diabetekseen liittyviä haplotyyppejä, kuin miehillä, joilla ei ollut kyseisiä haplotyyppejä, mutta verensokeriarvoissa oli huomattava ero kaksi tuntia glukoosin lisäämisen jälkeen (10,4 mmol/l miehillä, joilla oli diabetekseen liittyviä HLA-haplotyyppejä, ja 6,4 mmol/l miehillä, joilla ei ollut kyseisiä haplotyyppejä (p < 0,0001)).

**Tulos**

Sijaitseeko geneettinen alttius ei-insuliiniriippuvaiselle diabetes mellitukselle ja glukoosi-intoleranssille HLA-alueella?

**Esimerkki 9.6242**

Neutrofiilien osuus sydänlihasvaurioon tainnutuksen aikana on edelleen kiistanalainen, koska neutropeenisilla eläimillä saadut tulokset ovat ristiriitaisia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata tainnutetun sydänlihaksen toiminnan palautumista kahdella eri menetelmällä, joilla neutropenia saadaan aikaan sioilla.", "Tutkimuksessa tutkittiin kolmea sikaryhmää: kontrolliryhmä (n = 6) ja neutropenia joko Leukopak-verisuodattimilla (n = 7) tai syklofosfamidilla (n = 7, 50 mg/kg-1 laskimonsisäisesti 4 päivää ennen tutkimusta). Nukutetuilla avorintaisilla sioilla, joiden sydäntä tahdistettiin 110 lyöntiä minuutissa, vasen etummainen laskeva sepelvaltimo perfusoitiin kehon ulkopuolisella piirillä kontrolloidulla sepelvaltimopaineella (CP) ja alueellinen sepelvaltimoiden verenvirtaus mitattiin. Systolinen seinämän paksuuntuminen määritettiin sonomikrometrisesti vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon ja sepelvaltimon ympärileikkauksen alueilla. Protokollaan kuului 15 minuuttia matalan virtauksen iskemiaa (CP = 40 mm Hg), jota seurasi vaiheittainen reperfuusio 10 minuutin ajan takaisin lähtötasolle (CP = 90 mm Hg), ja sitä jatkettiin 2 tuntia. Veren suodatus aloitettiin ennen iskemiaa ja lopetettiin 90 minuutin reperfuusion jälkeen.", "Molemmissa hoidetuissa ryhmissä neutrofiilien määrä väheni voimakkaasti iskemian ja reperfuusion ensimmäisten 60 minuutin aikana niin, että se oli < 5 % kontrolliryhmään verrattuna. Aortan paine, sepelvaltimoiden verenvirtaus iskemian aikana, riskialue ja systolinen seinämän paksuuntuminen circumflexin alueella olivat samanlaisia ryhmien välillä. Systolisen seinämän paksuuntumisen palautuminen vasemman etuosan laskevan verisuonten alueella reperfuusion jälkeen oli samanlaista kaikissa kolmessa ryhmässä. Suodatinryhmässä rytmihäiriöt olivat merkittävästi vähäisempiä iskemian ja reperfuusion aikana.

**Tulos**

Parantaako vaikea neutrofiilien vähentäminen leukosyyttisuodattimilla tai sytotoksisella lääkkeellä supistumiskyvyn palautumista tainnutetussa sian sydänlihaksessa?

**Esimerkki 9.6243**

Sileiden lihassolujen (SMC) lisääntymisellä on tärkeä rooli verisuonten patobiologiassa, sillä se on mukana sepelvaltimoiden restenoosin ja ateroskleroosin kehittymisessä. Ydinten proto-onkogeenien aktivoituminen näyttää olevan viimeinen yhteinen reitti, johon erilaiset mitogeeniset signaalit kattavat. Näin ollen pyrimme selvittämään, onko c-myc-ydinproto-onkogeenin aktivoituminen välttämätöntä ihmisen SMC:n proliferaatiolle, ja tutkimme mahdollisuutta estää niiden kasvua käyttämällä antisense-oligonukleotideja, jotka on suunnattu c-myc:n messenger RNA:ta (mRNA:ta) vastaan.", "Ihmisen SMC:iden proliferaatio liittyi c-myc:n mRNA:n ilmentymisen lisääntymiseen kasvustimulaation jälkeen.". Käyttämällä 15-mer fosforitioaattioligonukleotideja (oligomeereja) testasimme niiden kasvua estävää vaikutusta SMC:ssä in vitro. Ihmisen c-myc-geenin translaation käynnistysaluetta vastaan suunnatuilla antisense-oligomeereilla oli merkittävä antiproliferatiivinen vaikutus, kun taas sense- ja mismatched-oligomeerit eivät estäneet kasvua. c-myc-antisense-oligomeerien kasvua estävä vaikutus oli annosriippuvainen ja estettävissä sense-oligomeerien yliannostuksella. Lisäksi c-myc-antisense-oligomeereillä käsiteltyjen SMC:iden kasvun estoon liittyi c-myc-mRNA-tason huomattava lasku. Fosforotiolaattioligomeerit pysyivät stabiileina 20 % seerumia sisältävässä väliaineessa ja olivat havaittavissa SMC:ssä jo 1 tunnin kuluttua solujen altistuksesta. Ehjät oligomeerit kerääntyivät nopeasti solunsisäisesti ja säilyivät ihmisen SMC:ssä vähintään 16 tuntia.

**Tulos**

Estääkö c-myc-ekspression alas säätely antisense-oligonukleotideilla ihmisen sileiden lihassolujen proliferaatiota?

**Esimerkki 9.6244**

Testataksemme hypoteesia, jonka mukaan lämpösokkivaste liittyy sydänlihaksen pelastumiseen, sydänkudoksen lämpöstressiproteiinipitoisuutta (HSP) lisättiin joko iskeemisen tai lämpöstressin vaikutuksesta.", "Kaniinit jaettiin neljään ryhmään. Iskeeminen esikäsittely (n = 15) käsitti neljä 5 minuutin sepelvaltimoiden ligatointia, joiden välissä oli 10 minuutin reperfuusio. Vastaavalle kontrolliryhmälle (n = 21) tehtiin kirurginen valmistelu ilman sepelvaltimoiden ligointia. Terminen esikäsittely (n = 16) sisälsi koko kehon lämpötilan nostamisen 42 asteeseen C 15 minuutin ajaksi; vastaaville kontrolliryhmille (n = 15) annettiin pelkkä anestesia. Sydämet poistettiin 24 tuntia myöhemmin HSP:n arvioimiseksi tai infarktin koon arvioimiseksi 30 minuutin sepelvaltimoiden ligaation jälkeen. Sydänlihaksen HSP72-pitoisuus, joka arvioitiin Western blotting -menetelmällä, oli kohonnut sekä iskeemisen että termisen esikäsittelyn vaikutuksesta (2,5 +/- 0,2 yksikköä, n = 4, ja 2,8 +/- 0,3 yksikköä, n = 4, keskiarvo +/- SEM; P = NS) verrattuna vastaaviin kontrolliryhmiin (1,0 +/- 0,3, n = 4, P < tai = 0,01, ja 0,3 +/- 0,1, n = 4, P < tai = 0,01, vastaavasti). HSP60 kohosi ensisijaisesti iskeemisen esikäsittelyn vaikutuksesta. 30 minuutin sepelvaltimotukoksen ja 120 minuutin reperfuusion jälkeen iskeeminen ja terminen esikäsittely rajoittivat infarktin kokoa prosentteina vaarassa olevasta tilavuudesta 28,8 +/- 5,2 % vs. 52,0 +/- 5,2 %, P < tai = 0,01 ja 32,8 +/- 3,8 % vs. 56,9 +/- 6,5 %, P < tai = 0,01.

**Tulos**

Liittyykö sydämen stressiproteiinien kohoaminen 24 tuntia lyhytaikaisen iskemian tai lämpöstressin jälkeen sydäninfarktin vastustuskykyyn?

**Esimerkki 9.6245**

Tutkia premenopausaalisen liikalihavuuden vaikutusta estradiolin, estronin, vapaan testosteronin, androstenedionin, DHEAS:n sekä immuno- ja bioaktiivisen FSH:n ja LH:n pitoisuuksiin verenkierrossa.", "Yliopistoklinikka.", "Premenopausaaliset hirsute-ihoiset naiset, neljä lihavaa ja neljä ei-hygieenistä naista, saivat leuprolidiasetaattidepotteja [LD kuukausittaisina injektioina (7,5 mg i.m.).)], kunnes estradiolipitoisuudet laskivat vaihdevuosien arvoihin; 15 ja sitten 22,5 mg:n LD:n yksittäisiä kuukausipistoksia annettiin, jos estradiolipitoisuus pysyi kolmen kuukauden jälkeen vaihdevuosien arvoja korkeampana.", "Lihavoimattomien naisten estradiolipitoisuudet saavuttivat vaihdevuosien arvot 7,5 mg:n annoksella, eikä lihavien naisten estradiolipitoisuudet laskeneet merkitsevästi millään LD-annoksella. Estroni laski vaihdevuositasolle 7,5 mg:n LD:llä, kun taas vapaa testosteroni ja androstenedioni vähenivät 7,5 mg:lla, mutta eivät enää 15 tai 22,5 mg:lla. Bioaktiivinen LH ja bioaktiivisen/immunoaktiivisen LH:n suhde tukahdutettiin maksimaalisesti 7,5 mg:n LD-annoksella; LD ei kuitenkaan muuttanut bioaktiivisen FSH:n tasoja tai bioaktiivisen/immunoaktiivisen FSH:n suhdetta. Nämä havainnot eivät liittyneet lihavuuteen.

**Tulos**

Vaikuttaako liikalihavuus leuprolidiasetaattidepotia saavien premenopausaalisten karvattomien naisten kiertäviin estradiolipitoisuuksiin?

**Esimerkki 9.6246**

Suunnitella ja testata ohjelma, jolla arvioidaan kliinistä pätevyyttä vertaisarviointiprosessin toisena vaiheena, ja määrittää ohjelman luotettavuus.", "Kolmen kohortin tutkimus Ontarion perusterveydenhuollon lääkäreistä.", "Vertailulääkärit (n = 26), jotka valittiin sattumanvaraisesti Hamiltonin, Ontarion alueelta; vapaaehtoiset, itsestään ilmoittautuneet lääkärit (n = 20); ja lääkärit, jotka lupaviranomainen lähetti kurinpitokäsittelyn tai vertaisarvioinnin seurauksena (n = 37).".', 'Standardoidut potilaat, strukturoidut suulliset tutkimukset, karttatietoja stimuloiva muistelu, objektiivinen strukturoitu kliininen tutkimus ja monivalintakoe.', 'Testin luotettavuus oli korkea, vaihteluväli 0,73-0,91, ja kaikki testit erottelivat alaryhmiä. Lopulliseen ryhmään liittyviä demografisia muuttujia olivat ikä, kanadalainen tai ulkomainen tutkinto ja se, oliko osallistujilla perhelääkärin pätevyys.

**Tulos**

Arvioidaanko perusterveydenhuollon lääkäreiden pätevyyttä osana vertaisarviointiohjelmaa?

**Esimerkki 9.6247**

GM-CSF:llä on laaja kliininen käyttömahdollisuus voimakkaana myelopoieettisena stimulaattorina. Sen toiminta ei kuitenkaan rajoitu myelopoieettiseen järjestelmään, ja useat havainnot viittaavat siihen, että GM-CSF voi vaikuttaa hemostaattiseen tasapainoon. Arvioidaksemme, onko GM-CSF:llä vaikutusta hemostaasiin, arvioimme joitakin hyytymis- ja fibrinolyyttisiä parametreja GM-CSF:llä hoidetuilla potilailla kemoterapian jälkeen.", "Fibrinolyyttistä aktiivisuutta (FA), fibrinogeenia ja D-dimeeriä arvioitiin ennen ja jälkeen suuren annoksen syklofosfamidia kuudella potilaalla, joita hoidettiin lisäksi GM-CSF:llä, ja viidellä vertailupotilaalla; lisäksi kudosplasminogeenin aktivaattorin (tPA) pitoisuutta määritettiin GM-CSF:llä hoidetuilla potilailla. Vertaileva in vitro -analyysi tehtiin viljellyille endoteelisoluille ennen ja jälkeen GM-CSF:lle altistumisen.", "Kontrollipotilailla plasman FA:n määrä väheni merkitsevästi solunsalpaajahoidon jälkeen verrattuna perusarvoihin (FA/mm2: 15,6 +/- 2,1 päivällä + 2 ja 20,8 +/- 19 päivällä + 4 vs. 103,8 +/- 64,2 päivällä + 0; p < 0,005); GM-CSF:llä hoidetuilla potilailla FA:n määrä ei sen sijaan vähentynyt. Jälkimmäisessä ryhmässä havaittiin tPA-antigeenin merkittävää lisääntymistä, mikä on yhdenmukaista lisääntyneen FA:n kanssa. Plasman D-dimeeri- ja fibrinogeeniarvoissa ei havaittu merkittäviä muutoksia näissä kahdessa ryhmässä. tPA:n, urokinaasityyppisen plasminogeeniaktivaattorin, PAI-1:n ja prokoagulanttitoiminnan aktiivisuutta arvioitiin in vitro viljellyissä ihmisen endoteelisoluissa, ja niiden todettiin pysyneen muuttumattomina GM-CSF:n lisäämisen jälkeen.

**Tulos**

Neutraloidaanko plasman fibrinolyyttisen aktiivisuuden väheneminen suuren annoksen syklofosfamidin jälkeen in vivo GM-CSF:n antamisella?

**Esimerkki 9.6248**

38:lta myelodysplastista oireyhtymää (MDS) sairastavalta potilaalta mitattiin seerumin erytropoietiiniarvot diagnoosin toteamisen yhteydessä ja niitä verrattiin hemoglobiinitasoon. Näiden kahden muuttujan välillä havaittiin erittäin merkitsevä käänteinen suhde, mikä viittaa siihen, että erytroidi-alkueläinsolujen rekrytoinnin fysiologinen mekanismi säilyy MDS:ssä. Neljäätoista verensiirroista riippuvaista potilasta hoidettiin rekombinantti-ihmisen erytropoietiinilla annoksella 150 U/Kg kolme kertaa viikossa vähintään kahden kuukauden ajan.

**Tulos**

Ennustavatko seerumin erytropoietiinitaso ja luuytimen erytroidi-infiltraatio vastetta rekombinantti-ihmisen erytropoietiinille myelodysplastisissa oireyhtymissä?

**Esimerkki 9.6249**

On väitetty, että kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana 27 celsiusasteen lämpötilassa pH-statuksen hallinta vähentää aivojen hapen aineenvaihduntaa (CMRO2) enemmän kuin alfa-statuksen hallinta. Sen sijaan muissa tutkimuksissa ei ole havaittu, että CMRO2:n määrä eroaisi eri tekniikoiden välillä. Kirjoittajat käyttivät kutakin eläintä omana kontrollinaan ja arvioivat alfa-statuksen ja pH-statuksen hallinnan vaikutusta CMRO2:een, aivoverenkiertoon (CBF) ja aivojen hapenottoon kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana 27 celsiusasteen lämpötilassa.", "Neljälletoista uusiseelantilaista valkoista kania, jotka oli nukutettu fentanyylillä ja diatsepaamilla, ohitettiin 27 celsiusasteen lämpötilassa kardiopulmonaalisella ohitusleikkausleikkauksella (kalvohapettimella, keskipakopumpun avulla ja bifemoraalisella valtimoperfuusiolla). Ryhmän 1 eläimillä (n = 7) oli alfa-stat-hallinta ohituksen ensimmäisten 65-70 minuutin ajan, minkä jälkeen ne vaihdettiin pH-stat-hallintaan ohituksen jäljellä olevien 30 minuutin ajaksi. Ryhmän 2 eläimillä (n = 7) pH-stat-hallintaa käytettiin 65-70 minuutin ohituksen alkuvaiheessa, minkä jälkeen pH-stat-hallinta vaihdettiin alfa-stat-hallintaan jäljellä olevien 30 minuutin ajaksi. Jokaisesta eläimestä mitattiin CBF (radiomerkityt mikropallot), CMRO2 (CBF x aivojen valtimoiden ja laskimoiden välisen happipitoisuuden ero), aivojen lämpötila, systeeminen hemodynamiikka ja valtimoveren kaasut sekä alfa- että pH-stat-olosuhteissa.", "CMRO2 ei eronnut toisistaan alfa- ja pH-stat-olosuhteiden välillä (1,4 +/- 0,3 ml.100 g-1.min-1; mediaani +/- kvartiilipoikkeama), ja se oli määritysjärjestyksestä riippumaton. CBF:n muutoksiin alfa- ja pH-stat-olosuhteiden välillä liittyi suhteessa vastakkaisia muutoksia aivojen hapenottokyvyssä. Aivoverenkierto oli merkitsevästi suurempi pH-statuksen hallinnassa kuin alfa-statuksen hallinnassa (37 +/- 5 vs. 30 +/- 3 ml.100 g-1.min-1). CBF-vaste PaCO2:n muutokseen oli merkittävästi suurempi siirryttäessä alfa-statuksesta pH-statukseen (ryhmä 1) kuin päinvastaisessa järjestyksessä (ryhmä 2).

**Tulos**

Vaikuttaako hypoterminen happi-emäs-hoito aivojen hapen aineenvaihduntanopeuteen 27 asteen lämpötilassa. Tutkimus kaniineilla kardiopulmonaalisen ohitusleikkauksen aikana?

**Esimerkki 9.6250**

Sydänleikkauksessa, jossa käytetään kardiopulmonaalista ohitusleikkausta, potilaat tarvitsevat usein homologisten verituotteiden siirtoa ja ovat näin ollen alttiita verensiirtojen riskille. Autologisen verihiutaleilla rikastuneen plasman antaminen voi vähentää homologisia verensiirtoja ja niihin liittyviä riskejä.", "Sokkoutetussa, satunnaistetussa tutkimuksessa potilaat, joille tehtiin toistuva sternotomia ja läppäleikkaus, saivat sydän- ja keuhkoputken ohitusleikkauksen päätteeksi joko näennäisvalmistetta (n = 28) tai autologista verihiutaleilla rikastunutta plasmaa (n = 28). Perioperatiivista verenhukkaa, hyytymisprofiilia ja verensiirtotarvetta verrattiin näiden kahden ryhmän välillä.", "Ensimmäisten 24 tunnin aikana postoperatiivisesti sekä verihiutaleilla rikastetun plasman että näennäisryhmän potilaat saivat keskimäärin 10,5 yksikköä homologisia verituotteita. Kokonaismediaani perioperatiivisesta homologisten verensiirtojen tarpeesta oli 13 yksikköä verihiutaleilla rikastetun plasman ja 11,5 yksikköä verihiutaleilla rikastetun plasman ryhmissä ja 11,5 yksikköä näennäisryhmissä. Ryhmien välillä ei ollut merkittävää eroa intraoperatiivisessa tai postoperatiivisessa verenvuodossa.

**Tulos**

Vähentääkö autologinen verihiutaleilla rikastunut plasma homologisten verivalmisteiden verensiirtoa potilailla, joille tehdään toistuva läppäleikkaus?

**Esimerkki 9.6251**

Beetasalpaajia ja kalsiumantagonisteja käytetään laajalti angina pectoriksen hoidossa siinä uskossa, että yhdistelmä on tehokkaampi kuin kumpikaan lääke yksinään.", "Tässä kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa ristiintaulukoidussa tutkimuksessa verrataan nikardipiinin, atenololin ja niiden yhdistelmän vaikutuksia 30 potilaalla, joilla on krooninen vakaa angina pectoris. Kukin hoitojakso kesti 6 viikkoa, ja annos titrattiin 3 viikon kuluttua. Kunkin hoitojakson lopussa suoritettiin oireiden rajoittama juoksumatolla suoritettava rasituskokeilu ja radionuklidiventrikulografia levossa.", "Kokonaisrasituksen kesto ja aika 1 mm:n ST-segmentin lamaan pidentyivät merkittävästi nikardipiinin ja atenololin vaikutuksesta lumelääkkeeseen verrattuna, mutta yhdistelmästä ei ollut lisähyötyä. Nikardipiini ja yhdistelmä pidentivät merkittävästi aikaa angina pectoriksen puhkeamiseen, mutta atenololi ei pidentänyt sitä. Mikään hoito ei vaikuttanut merkittävästi vasemman kammion toiminnan indekseihin, lukuun ottamatta vasemman kammion diastolisen lopputilavuuden lisääntymistä atenololin ja yhdistelmän vaikutuksesta.

**Tulos**

Onko atenololi tai nikardipiini yksinään yhtä tehokas vakaan angina pectoriksen hoidossa kuin niiden yhdistelmä : satunnaistettu kaksoissokkotutkimus?

**Esimerkki 9.6252**

Solujen proliferaation, joka on arvioitu sytometrisenä S-vaiheen fraktiona (SPF), ennustetekijää tutkittiin solmuke-negatiivisilla rintasyöpäpotilailla, joilla oli pieni kasvain (T1, NO). 219 I-vaiheen potilasta oli peräisin kahdesta sarjasta, ja diagnoosi oli tehty joko vuosina 1978-1981 tai 1981-1985. Kasvaimista analysoitiin estrogeenireseptorit (ER) isoelektrisellä fokusoinnilla ja solujen DNA-pitoisuus staattisella sytofluorometrialla tai virtaussytometrialla.", "Korkea SPF korreloi ER:n puuttumisen ja epänormaalin DNA-pitoisuuden kanssa, ja sitä esiintyi harvemmin alle 11 mm:n kokoisissa kasvaimissa verrattuna kasvaimiin, joiden läpimitta oli 11-20 mm.". Muuttujista ikä, kasvaimen koko, DNA:n ploidia, ER-status ja SPF vain SPF:llä oli merkittävä yhteys etäpesäkkeeseen ja rintasyövän eloonjäämiseen systeemisesti hoitamattomilla potilailla. Sellaisten potilaiden suhteellinen uusiutumisaste, joiden SPF oli 10 % tai suurempi, oli kolminkertainen verrattuna potilaisiin, joiden SPF oli pienempi. Rintasyövän arvioidut 8 vuoden elossaololuvut olivat näissä ryhmissä 72 % ja 91 %.

**Tulos**

Onko s-vaiheen fraktio ennustetekijä I-vaiheen rintasyövässä?

**Esimerkki 9.6253**

p53 Tiedetään olevan kasvainsuppressorigeeni, ja sillä on ehdotettu olevan tärkeä rooli ihon levyepiteelikarsinooman (SCC) monivaiheisessa karsinogeneesissä. Ultraviolettivalon (UV) roolin arvioimiseksi p53-mutaatiossa levyepiteelikarsinogeneesissä SCC:n parafiiniin sulautetut leikkeet värjättiin immunohistokemiallisesti CM-1-vasta-aineella p53-proteiinia varten. Positiivinen värjäytyminen viittaa p53-geenin mutaatioon, koska mutantti p53-proteiinin puoliintumisaika pitenee niin paljon, että se on havaittavissa tällä menetelmällä. Näytteisiin sisältyi UV-säteilyn (SCC:t auringolle altistuneilla alueilla, SCC:t potilailla, joilla on xeroderma pigmentosum), röntgensäteilyn, arpien ja erilaisten syiden aiheuttamia SCC:itä. Lisäksi analysoitiin aurinkokeratoosit, jotka ovat UV-altistuneiden SCC:iden esiasteita.", "UV-altistuneista 26 SCC:stä 14 (54 %) oli positiivisia, kun taas UV-altistuneista 26:sta UV-altistuneesta SCC:stä viisi (19 %) oli positiivisia. UV-säteilyyn liittyvistä SCC:istä viisi (45 %) 11:stä hyvin erilaistuneesta SCC:stä ja yhdeksän (60 %) 15:stä kohtalaisesti tai huonosti erilaistuneesta SCC:stä oli positiivisia. Yksitoista (48 %) 23 aurinkokeratoosista oli p53-positiivisia.

**Tulos**

Onko p53-proteiinin ilmentyminen varhainen tapahtuma ultraviolettivalon aiheuttamassa ihon levyepiteelisolujen karsinogeneesissä?

**Esimerkki 9.6254**

Ihon T-solulymfooma (CTCL) käsittää monenlaisia oireita, kuten erytrodermiaa, kutinaa, lymfadenopatiaa ja epätyypillisiä lymfosyyttejä. Fotofereesi on kehonulkoinen hoito, jossa valkosolukonsentraatteja altistetaan UV-säteilytykselle, kun seerumin metoksipsoraalipitoisuus on yli 50 ng/ml. CTCL:ää sairastavista potilaista erytrodermia sairastavat potilaat ovat reagoineet parhaiten tähän hoitoon. Joissakin tiloissa, kuten tietyissä pahanlaatuisissa hematologisissa kasvaimissa, seerumin liukoisen interleukiini 2 -reseptorin (SIL2R) pitoisuudet korreloivat taudin aktiivisuuden kanssa. Pyrimme selvittämään, korreloivatko seerumin SIL2R-pitoisuudet taudin aktiivisuuden kanssa kuudella erytrodermiapotilaalla, joilla oli CTCL ja joita hoidettiin ensisijaisesti fotofereesillä. Mittasimme SIL2R-pitoisuudet viideltä potilaalta, joilla oli vähintään vaiheen III erytroderminen CTCL ja yhdeltä potilaalta, jolla oli vaiheen IIa CTCL. Vertailimme SIL2R-arvoja kliiniseen kulkuun, ihopistemääriin, CD4/CD8-suhteisiin, perifeeristen valkosolujen määrään ja Sézaryn solujen määrään Pearsonin korrelaatiokertoimia käyttäen.", "SIL2R-tasot korreloivat kliinisen kulun ja ihopistemäärien kanssa, vaikka muut edellä mainitut tekijät kontrolloitiinkin.

**Tulos**

Korreloivatko seerumin liukoisen interleukiini 2 -reseptorin pitoisuudet erytrodermisessä kutaanisessa T-solulymfoomassa vasteen kanssa fotofereesiin perustuvaan hoitoon?

**Esimerkki 9.6255**

Tutkia käsien poikkeavuuksien esiintyvyyttä diabeetikoilla ja arvioida käsien poikkeavuuksien ja diabeettisten muuttujien, ergonomiatekijöiden ja tupakointitottumusten välisiä yhteyksiä.", "Poikkileikkaustutkimus, johon osallistui 100 satunnaisotannalla valittua potilasta". Asetelma: Tutkimus suoritettiin 2,5 tunnin välein, kun potilaat olivat sairastuneet. Sisätautien osaston poliklinikka, Orebro Medical Centre Hospital, Ruotsi.", "Karpaalitunnelioireyhtymän (CTS), Dupuytrenin kontraktuuran (DC), fleksiotentosynoviitin (FTS) ja nivelten rajoitetun liikkuvuuden (LJM) esiintyminen ja laajuus. Diabeteksen kesto, aineenvaihdunnan hallinta, krooniset diabeettiset komplikaatiot, verenpaine, ergonomiset tekijät ja tupakointitottumukset.", "Karpaalitunneli-oireyhtymää, DC:tä, FTS:ää ja LJM:ää esiintyi noin 20 prosentilla potilaista. Käden poikkeavuuksia havaittiin 50 potilaalla, ja 26:lla potilaalla havaittiin useampi kuin yksi poikkeavuus. Käden poikkeavuudet olivat yhteydessä diabeteksen kestoon mutta eivät aineenvaihdunnan hallintaan tai muihin diabeteksen komplikaatioihin. Diabeettiset komplikaatiot olivat kuitenkin yhteydessä huonoon metaboliseen säätelyyn ja diabeteksen kestoon. Käsien poikkeavuudet korreloivat raskaan ruumiillisen työn kanssa mutta eivät tupakointitottumusten kanssa. Käsioireyhtymiä sairastavista 50 potilaasta 25 oli siinä määrin vammautunut, että leikkausta suositeltiin.

**Tulos**

Ovatko käsien poikkeavuudet vahvasti yhteydessä diabetes mellituksen kestoon?

**Esimerkki 9.6256**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, tapahtuuko suolen sileässä lihaksessa morfologisia ja toiminnallisia muutoksia ohutsuolensiirron (SBTx) jälkeen ja kroonisen hyljinnän aikana.", "Ortotooppinen SBTx suoritettiin syngeenisillä (ACI-ACI, n = 6) ja allogeenisilla (ACI-Lewis, n = 6) rottayhdistelmillä. Jälkimmäiset saivat tilapäistä immunosuppressiota (siklosporiini 15 mg/kg ruumiinpainoa kohti postoperatiivisina päivinä 0-6 kerran päivässä, postoperatiivisina päivinä 7-28 joka toinen päivä), mikä johti siirteen kliinisesti hiljaiseen krooniseen hylkimiseen 90 päivään mennessä SBTx:n jälkeen. Tuolloin arvioitiin jejunumin muscularis externan rakennetta ja toimintaa histokemian, mekaanisen elinkylvyn ja solunsisäisen sähköisen rekisteröintitekniikan avulla.", "Histokemia osoitti syngeenisten siirteiden suolen muscularis externan 1,5-kertaisen paksuuntumisen, vaikka supistumisominaisuudet ja solunsisäinen sähköinen aktiivisuus eivät eronneet merkittävästi kontrolleista.". Allogeenisten, kroonisesti hyljeksittyjen siirteiden kohdalla muscularis externan paksuus kasvoi kolminkertaiseksi sekä sileän lihaksen hyperplasian että hypertrofian seurauksena. Kroonisesti hyljeksivistä siirteistä saadut lihasliuskat tuottivat vain 23 prosenttia kontrollien tuottamasta maksimaalisesta supistumisvoimasta (beetaanikoli 300 mumol/l). Tehollisen pitoisuuden ja kynnysarvojen mediaanit eivät eronneet merkittävästi toisistaan. Pyöreiden sileiden lihassolujen solunsisäinen sähköinen aktiivisuus osoitti merkittävästi depolarisoituneemman lepokalvopotentiaalin ja hitaiden aaltojen amplitudin pienenemisen kontrolleihin verrattuna.

**Tulos**

Muuttuvatko ohutsuolen elinsiirto ja krooninen hylkiminen rotan suolen sileän lihaksen rakennetta ja toimintaa?

**Esimerkki 9.6257**

Viljeltyjen keratinosyyttien (CK) allotransplantaatioiden käyttö palovammahaavoissa tarjoaa potentiaalisesti rajattoman määrän ihoa. Ei kuitenkaan tiedetä, aiheuttavatko CK-allograftit hyljintää in vivo. Tässä tutkimuksessa tutkittiin immuunivasteen indusoitumista CK-allografeille sekalymfosyyttivasteella ja seerumin sytotoksisilla vasta-aineilla mitattuna.", "Naaraspuoliset CBA-hiiret (n = 160) satunnaistettiin neljään yhtä suureen ryhmään, joista kukin sai 3 cm2 :n kokoisen kylkisiirteen autologisesta CBA CK:sta (Auto CK), allogeenisesta C57BL/6 CK:sta (Allo CK), C57BL/6:n koko paksuuden ihosta (Allo FT), tai Sham. Siirteen kesto arvioitiin brutto- ja histologisilla tutkimuksilla. Yksisuuntainen sekalymfosyyttivaste mitattiin siirteen vastaanottajan ja luovuttajan pernasoluilla käyttämällä tritioidun tymidiinin ottoa. Stimulaatioindeksit laskettiin. Seerumin sytotoksiset vasta-aineet mitattiin viljelemällä siirteen vastaanottajan seerumia luovuttajan pernosyyttien ja kanin komplementin kanssa ja arvioimalla näin aikaansaatu solujen tappaminen.", "Siirteen kokonaiskantavuus oli 50 % Allo CK:lla ja 74 % Auto CK:lla, Allo FT:llä, mutta ei Allo CK:lla, oli merkitsevästi korkeammat stimulaatioindeksit kuin Auto CK:lla ja Shamilla (p < 0,01). Allo FT, mutta ei Allo CK, johti kohonneisiin allovasta-ainetittereihin, jotka saavuttivat merkittävät tasot 10 päivän kuluttua siirrosta (p < 0,05).

**Tulos**

Eivätkö viljellyt keratinosyyttiallokonsiirrot aiheuta herkistymistä in vivo?

**Esimerkki 9.6258**

Testata vaikutusta, joka on muunnetun rasvapitoisen juustotuotteen korvaamisella hyperkolesterolemiaa sairastavien aikuisten ruokavaliossa.", "Neljän kuukauden satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, ristiintaulukoitu korvauskokeilu.", "Yleinen avohoitotutkimus yhteisössä.', 'Kaksikymmentäkuusi tervettä vapaaehtoista aikuista (17 miestä, 9 naista), joilla oli keskivaikea hyperkolesterolemia (kokonaiskolesteroli > 5,69 mmol/l, mutta < 7,24 mmol/l).', 'Päivittäin 100 g juustoa, joko osittain rasvatonta mozzarellajuustoa tai modifioidun rasvan (kasviöljyn) sisältävää mozzarella-juustotuotetta, korvattiin osallistujien tavanomaisella ruokavaliolla. Osallistujat käyttivät osoitettua juustoa 2 kuukauden ajan, minkä jälkeen he siirtyivät käyttämään toista tutkimusjuustoa.", "Plasman rasva- ja apolipoproteiinipitoisuudet mitattiin lähtötilanteessa sekä 2 ja 4 kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta.", "Plasman rasva- ja apolipoproteiinipitoisuudet mitattiin lähtötilanteessa sekä 2 ja 4 kuukauden kuluttua tutkimuksen aloittamisesta. Säännösten noudattamista arvioitiin kehon painon perusteella sekä kahden viikon välein pidettävien ruokavaliokirjanpitojen ja haastattelujen avulla.", "Tutkimuksen aikana ei havaittu eroja painossa tai kulutettujen kalorien määrässä tai tyypissä.", "Tutkimuksen aikana ei havaittu eroja painossa tai kulutettujen kalorien määrässä tai tyypissä. Mozzarella-juuston nauttiminen ei aiheuttanut tilastollisesti merkitseviä muutoksia rasva-arvoissa. Muuntorasvaisen juuston korvaaminen johti matalan tiheyden lipoproteiinikolesterolipitoisuuden alenemiseen verrattuna sekä lähtötilanteen tasoihin (-0,28 mmol/l; 95 % Cl, -0,14-0,42 mmol/l) että rasvattoman mozzarellajuuston kulutuksen aikana (-0,38 mmol/l; 95 % Cl, -0,2-0,70 mmol/l). Kokonaiskolesterolia koskevat tulokset olivat samankaltaisia. Suuritiheyksisen lipoproteiinikolesterolin, plasman triglyseridien sekä apolipoproteiini A-l:n ja B-100:n pitoisuudet eivät muuttuneet. Molemmat sukupuolet reagoivat samankaltaisesti.

**Tulos**

Vähentääkö linoleaattirikastettu juustotuote matalan tiheyden lipoproteiinipitoisuutta kohtalaisesti hyperkolesteroleemisilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.6259**

Selvittää, ehkäisikö hirvieläinpunkin pureman varhainen antibioottihoito Lymen tautia.", "Prospektiivinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu antibioottihoito.", "Yksityispraktiikka borrelioosin endeemisellä alueella.", "3-19-vuotiaat potilaat, jotka saivat antibioottihoitoa kolmen päivän kuluessa hirvieläinpunkin puremasta.", "Potilaat saivat antibioottia tai lumelääkettä, ja heitä seurattiin I- ja II-asteisen taudin varalta". Kaikilta potilailta otettiin verinäyte taudin ilmaantuessa ja 6 viikkoa myöhemmin immunofluoresenssivasta-aineiden (IFA) määrittämiseksi.", "Yhdelle lumelääkeryhmän potilaalle kehittyi kliininen borrelioosi, johon liittyi IFA-titteri 1:32, jota pidettiin heikosti positiivisena. Kolmella muulla plaseboryhmän potilaalla IFA-titteri oli 1:32; yhdellä oli influenssan kaltainen sairaus ja kahdella ei ollut oireita. Yhdellekään tutkimuspotilaista ei kehittynyt neurologisia, sydän- tai niveloireita 1-3 vuoden seurannassa.

**Tulos**

Onko hirvieläinpunkin pureman varhaisen hoidon arvo Lymen taudin ehkäisyssä?

**Esimerkki 9.6260**

Klonidiini pidentää bupivakaiinin aiheuttaman sensorisen ja motorisen blokin kestoa, ja tätä yhdistelmää käytetään epiduraalisen infuusion kautta jatkuvana infuusiona postoperatiiviseen analgesiaan. Koirilla lähes kuolemaan johtaneen bupivakaiinin laskimonsisäisen bolusannoksen jälkeen klonidiini parantaa kammion elektrofysiologisia parametreja, mutta todennäköisesti pahentaa bupivakaiinin aiheuttamaa bradykardiaa ja sydänlihaksen supistumiskyvyn heikkenemistä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin jyrsijäeläinmallia käyttäen klonidiinin esikäsittelyn vaikutusta bupivakaiinin yliannostuksen aiheuttamiin systeemisiin toksisiin vaikutuksiin, jotka aiheutettiin jatkuvalla laskimonsisäisellä infuusiolla.", "Kaksikymmentä Wistar-urosrottaa nukutettiin tiopentaalilla, ja kontrolloitu ventilaatio aloitettiin yhtä suurella O2:n ja N2O:n seoksella. Elektrokardiogrammi (EKG), elektroenkefalogrammi (EEG) ja invasiivinen valtimoverenpaine rekisteröitiin jatkuvasti. Klonidiinia (5 mikrogrammaa/kg) tai suolaliuosta annettiin suonensisäisesti satunnaistetusti. 15 minuutin kuluttua aloitettiin bupivakaiinin laskimonsisäinen infuusio 2 mg.kg-1 x min-1. Bupivakaiinin aiheuttamien toksisten tapahtumien ilmenemisaika kirjattiin ja annokset laskettiin. Kymmenen (viisi kussakin ryhmässä) muuta rottaa, joita oli esikäsitelty saman protokollan mukaisesti, lopetettiin ensimmäisen rytmihäiriön ilmaantuessa verinäytteenottoa ja plasman bupivakaiinipitoisuuden mittausta varten.", "Klonidiini vähensi sykettä ja valtimoverenpainetta ennen bupivakaiini-infuusiota (P < 0,05). Kynnysannokset ensimmäisellä QRS-muutoksella (11,3 +/- 5,6 vs. 2,1 +/- 0,9 mg/kg) ja ensimmäisellä rytmihäiriöllä (40,6 +/- 15,3 vs. 8,48 +/- 3,7 mg/kg), EEG:n kokonaisspektrivoiman kasvu (33,3 +/- 21,9 vs. 8,2 +/- 5.1 mg/kg), valtimoverenpaineen ja sydämen sykkeen keskimääräisen lähtötason 25 ja 50 prosentin lasku, isoelektrinen EEG (58,6 +/- 14 vs. 22 +/- 6,6 mg/kg) ja lopullinen systoli (99 +/- 16 vs. 51,8 +/- 14,5 mg/kg) olivat merkitsevästi suurempia klonidiiniryhmässä kuin suolaliuosryhmässä (P < 0,01). Ensimmäisen rytmihäiriön ja lähtötason keskimääräisen valtimoverenpaineen 50 %:n alenemisen välinen aika ei eronnut ryhmien välillä. Lisäsarjoissa ensimmäinen rytmihäiriö ilmeni myöhemmin (10,9 +/- 4,5 vs. 3,2 +/- 1,0 min, P < 0,01) ja plasman bupivakaiinipitoisuudet olivat suuremmat (18,7 +/- 8,0 vs. 7,8 +/- 3,2 mikrogrammaa/ml, P < 0,01) klonidiiniryhmässä kuin suolaliuosryhmässä.

**Tulos**

Vähentääkö klonidiinin esikäsittely suonensisäisen bupivakaiinin systeemistä toksisuutta rotilla?

**Esimerkki 9.6261**

Polyvinyylikloridista (PVC) valmistettujen henkitorven letkujen syttymisen mahdollisuus CO2-laserissa on huolestuttavaa potilailla, joille tehdään CO2-laserleikkaus hengitysteihin. Kirjoittajat analysoivat PVC-trakeaaliputkien syttymistä CO2-lasersäteen vaikutuksesta selvittääkseen, mitkä muuttujat olivat osallisina, ja suunnittelivat sen jälkeen tutkimuksen, jossa selvitettiin, miten ne vaikuttavat tällaisten palojen esiintyvyyteen.", "Analyysia varten PVC-trakeaaliputket suljettiin läpinäkyvään pleksilasikoteloon, ja lasersäde suunnattiin putkiin. Kotelo sisälsi yhden kolmesta eri kaasuyhdistelmästä. Suurnopeuskamera kuvasi putkia analyysin aikana ja osoitti, että henkitorven putken puhkeaminen edelsi aina syttymistä kaikissa kolmessa kaasuyhdistelmässä. Nämä tulokset johtivat hypoteesiin, että intraluminaalinen mittarinpaine (IGP) voi olla tärkeä muuttuja, koska se vaikuttaisi O2:n virtaukseen perforaation läpi. Tätä hypoteesia testattiin kohdistamalla CO2-lasersäde PVC:stä valmistettuihin henkitorven putkiin ja muuttamalla IGP:tä 0,25 cm H2O:n askelin 0,25-28 cm H2O:n välillä, kun typpi tai helium, joka sisälsi O2:ta 40, 50 tai 60 %:n pitoisuuksina, virtasi putkien läpi. Simuloidaksemme IGP:n kliinistä vaikutusta PVC-trakeaaliputken syttymiseen käytimme mekaanista keuhkomallia, joka oli kytketty anestesiahengityspiiriin seisovalla puhallusventilaattorilla, jossa 60 % He ja 40 % O2 virtasi PVC-trakeaaliputken läpi. Lasersädealtistus aloitettiin kolmella eri hetkellä hengityssyklin aikana: sisäänhengityksen alussa, sisäänhengityksen lopussa tai uloshengityksen lopussa. Kussakin tilassa kokeet tehtiin myös piirin peruspaineessa (2,5 cm H2O) ja 5,0 cm H2O:n paineessa lisäämällä piiriin 2,5 cm H2O:n positiivinen uloshengityspaine (PEEP).", "Hengitysputken syttymisen esiintyvyys väheni IGP:n kasvaessa.", "Hengitysputken syttyminen väheni IGP:n kasvaessa. IGP, jossa syttymistä ei tapahtunut (joka kasvoi O2-pitoisuuden kasvaessa), ei eronnut N2:n ja He:n välillä 40 %:n O2-pitoisuudessa, mutta oli kaksi kertaa suurempi N2:lla kuin He:llä 50 %:n ja 60 %:n O2-pitoisuuksissa. Syttymisiä ei koskaan tapahtunut, kun järjestelmään lisättiin PEEP:tä, ja kun PEEP:tä ei lisätty, syttymiset alkoivat aina uloshengityksen loppuvaiheen viimeisten 2 sekunnin aikana (jolloin hengitystiepaine on alhaisin) riippumatta siitä, milloin lasersäde aktivoitiin.

**Tulos**

Pienentääkö positiivinen uloshengityksen loppupaine laserin aiheuttamien polyvinyylikloriditrakeaaliputken tulipalojen riskiä?

**Esimerkki 9.6262**

Tutkitaan hypoteesia, jonka mukaan aspiriinin henkeä säästävän vaikutuksen suuruus toisessa kansainvälisessä infarktin selviytymistutkimuksessa (ISIS-2) ei selity pelkästään infarktiin liittyvän valtimon myöhäisen uudelleen sulkeutumisen estämisellä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, oliko aspiriinilla yhdessä streptokinaasin kanssa trombolyyttistä vaikutusta.", "Aspiriinia (150 mg) tai lumelääkettä annettiin streptokinaasi-infuusion alkaessa 200 potilaalle, jotka otettiin vastaan kuuden tunnin kuluessa pitkittyneen sepelvaltimotaudin ja ST-arvojen kohoamisen alkamisesta. Kaikki potilaat saivat aktiivista aspiriinia kolmen tunnin kuluttua. Infarktiin liittyvän valtimon läpäisevyyttä arvioitiin noninvasiivisesti kreatiinikinaasiaktiivisuuden normalisoidulla nousulla kolmen tunnin kuluttua streptokinaasin aloituksesta näillä 200 potilaalla ja 52 potilaalla, jotka olivat jo ottaneet aspiriinia viikon kuluessa infarktin alkamisesta.", "Kreatiinikinaasiaktiivisuuden nousu lähtötilanteesta > tai = 20 % tai < 20 % aktiivisuuden huipun noususta veressä, joka otettiin kolme tuntia streptokinaasin infuusion aloittamisen jälkeen. Tämä korreloi infarktiin liittyvän sepelvaltimon läpäisevyyden tai tukkeutumisen kanssa noin 2,5 tuntia streptokinaasin aloittamisen jälkeen.", "Tällä tavoin arvioituna infarktiin liittyvän valtimon läpäisevyys oli 60 % aspiriinia saaneilla potilailla, 63 % lumelääkettä saaneilla potilailla ja 62 % potilailla, jotka olivat jo ottaneet aspiriinia viikon kuluessa infarktista.

**Tulos**

Parantaako aspiriini valtimoiden varhaista läpäisykykyä streptokinaasihoidon jälkeen akuutin sydäninfarktin hoidossa?

**Esimerkki 9.6263**

Testata perifeeristen valtimoiden verisuonten laajentumishypoteesia kirroosin natriuminpidätyksestä. Siinä todetaan, että natriumin retentio käynnistyy valtimoiden vajaatäytteisyydestä, ja ennustetaan, että natriumin retentio liittyy valtimoiden täyttöindeksien merkittävään ja siihen liittyvään heikkenemiseen, joka kääntyy päinvastaiseksi, kun natriumin retentio häviää.", "Alkoholimaksasairautta sairastavien potilaiden kohortin pitkittäisarviointi.", "Kahdeksantoista miestä, joista kahdeksan tutkittiin kahdesti, kolme kolmesti, kaksi neljästi ja viisi viidesti (40 tutkimusten välistä vertailua). Tutkimusten välillä 23 potilasta oli askiteksiton (ryhmä NN). Askites hävisi spontaanisti seitsemän tutkimuksen välillä (ryhmä YN), ilmestyi kuuden tutkimuksen välillä (ryhmä NY) ja pysyi läsnä neljän tutkimuksen välillä (ryhmä YY). Tutkimusten väliset muutokset veritilavuudessa, valtimoverenpaineessa, sydämen minuuttitilavuudessa, systeemisessä verisuoniresistanssissa, vasemman eteisen tilavuudessa, vasemman kammion diastolisessa läpimitassa, aortan juuren läpimitassa, aortan verenkierron nopeudessa, plasman noradrenaliinin ja eteisnatriureettisen tekijän pitoisuuksissa, plasman reniiniaktiivisuudessa ja virtsan kautta tapahtuvassa natriumin erittymisessä arvioitiin parittaisilla t-mittauksilla. Näitä muutoksia verrattiin myös ryhmien välillä varianssianalyysillä. Lisäksi etsittiin muutosten välisiä korrelaatioita.", "Systolinen, diastolinen ja keskimääräinen valtimopaine, vasemman kammion diastolinen läpimitta, aortan juuren läpimitta, aivohalvaustilavuus, sydämen minuuttitilavuus, plasman noradrenaliinipitoisuus ja systeeminen verisuoniresistenssi eivät muuttuneet tutkimusten välillä. Vasemman eteisen tilavuus kasvoi tutkimusten välillä ryhmässä NY. Pulssipaine laski enemmän ryhmässä NY kuin ryhmissä NN ja YN, mikä johtui pääasiassa systolisen verenpaineen laskusta. Plasman noradrenaliinipitoisuus, plasman reniiniaktiivisuus ja veren tilavuus kasvoivat enemmän ryhmässä NY kuin ryhmissä NN, YN ja YY. Sekä systolisen paineen että pulssipaineen muutokset korreloivat suoraan natriumin erittymisen muutokseen, mutta eivät olleet yhteydessä plasman noradrenaliinipitoisuuden muutokseen. Plasman noradrenaliinipitoisuuden ja plasman reniiniaktiivisuuden muutokset eivät liittyneet verenpaineen, systeemisen verisuoniresistanssin ja virtsan natriumin erittymisen muutoksiin.

**Tulos**

Aiheuttaako valtimoiden vajaatäyttö natriumretentio kirroosissa?

**Esimerkki 9.6264**

Termiset pallolaajennusmenetelmät lämmittävät valtimon seinämää. Liitimme verihiutaleiden adheesion lämpötilaan, jolle subendoteeli ja puhdistetut adheesioproteiinit oli altistettu.", "Viljeltyä subendoteelia, puhdistettua von Willebrand -tekijää, kollageenityyppien I ja III kollageenia tai fibronektiinia levitettiin lasipeitelevyille. Peitelevyt kiinnitettiin lämmityslaitteeseen, jossa lämpötilagradientti vaihteli 30 asteesta 100 asteeseen C. Endoteelisoituja napavaltimoita lämmitettiin upottamalla ne fosfaattipuskuroituun suolaliuokseen. Kun pinnat oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, ne perfusoitiin verellä 37 celsiusasteen lämpötilassa (leikkausnopeus 1600 sek-1). Verrattuna 37 asteen lämpötilaan verihiutaleiden adheesio endoteelisolujen matriisiin väheni merkitsevästi 25 %, 50 % tai 75 % sen jälkeen, kun verihiutaleet oli kuumennettu 69 +/- 1 asteen lämpötilaan (keskiarvo +/- SEM, P < .05), 72 +/- 1 asteen lämpötilaan tai 75 +/- 1 asteen lämpötilaan. Verihiutaleiden peittävyys napavaltimon subendoteeliin väheni samalla tavalla merkittävästi kuumentamisen jälkeen 71 +/- 1 asteeseen C tai 77 +/- 1 asteeseen C. Vastaavasti verihiutaleiden peittävyys napavaltimon subendoteeliin väheni merkittävästi kuumentamisen jälkeen. Toisin kuin endoteelisolujen matriksissa, kuumentaminen noin 55 asteeseen C lisäsi kuitenkin verihiutaleiden peittävyyttä 30 +/- 5 prosentista 54 +/- 6 prosenttiin (P < .05). Sekä verihiutaleiden adheesio von Willebrandin tekijään että monoklonaalisen vasta-aineen sitoutuminen von Willebrandin tekijän GpIb-sitoutumiskohtaa vastaan osoittivat samanlaista riippuvuutta lämpötilasta kuin verihiutaleiden adheesio subendoteeliin, edellyttäen, että käytettiin oikeaa von Willebrandin tekijän pitoisuutta. Verihiutaleiden adheesio lämmitettyihin kollageenityyppeihin I ja III lisääntyi ja oli suurimmillaan 57 +/- 2 °C:ssa ja 62 +/- 2 °C:ssa. Kollageeni III:n esi-inkubointi proteiineilla johti verihiutaleiden adheesion vähenemiseen lämpötilan noustessa. Kuumennus ei vaikuttanut fibronektiinin reaktiivisuuteen.

**Tulos**

Johtuuko sekä verihiutaleiden lisääntynyt että vähentynyt adheesio lämpövaurioituneeseen subendoteeliin von Willebrand-tekijän denaturoitumisesta?

**Esimerkki 9.6265**

Ateroskleroottinen verisuonten tukkeutumissairaus on diabetes mellituksen yleisin komplikaatio, ja se aiheuttaa 75 prosenttia diabeetikkojen kuolemantapauksista. Diabeetikkojen ateroskleroottisten leesioiden muodostumiseen liittyvien solutapahtumien käynnistäjän ja jatkuvan ärsykkeen määrittäminen voisi johtaa tämän yleisen ja tappavan komplikaation ehkäisyyn. Diabeteksen aiheuttamaa valtimoseinämän hypoksiaa ehdotetaan ateroskleroottisen verisuonten tukkeutumissairauden käynnistäjäksi ja jatkuvaksi ärsykkeeksi.", "Transarteriaaliset seinämän happigradienttimittaukset suoritettiin infaraarenaalisesta aortasta happimikroskoopilla 14-16 viikkoa alloksaanidiabeteksen indusoimisen jälkeen kaneilla.", "Sekä insuliinilla hoidetuilla että hoitamattomilla alloksaanidiabetesta sairastavilla kaneilla havaittiin merkitsevästi alentuneita happipitoisuuksia koko valtimoseinämässä verrattuna kontrollikaneihin. Valtimoiden seinämän happigradientissa ei ollut merkittävää eroa näiden kahden diabeettisten kaniiniryhmän välillä. Tämä vaikutus havaittiin, vaikka valtimoveren hapen osapaineessa tai ateroskleroottisten vaurioiden muodostumisen visuaalisissa todisteissa ei ollut eroa näissä kolmessa ryhmässä.

**Tulos**

Muuttaako alloksaanidiabetes kanin transarteriaalisen seinämän happigradienttia?

**Esimerkki 9.6266**

5-hydroksitryptamiini-3 (5-HT3) -reseptoriantagonistit estävät mahalaukun vaiheen 3 motorista toimintaa koiralla. Tässä tutkimuksessa tutkittiin 5-HT3-reseptorien roolia migraatiomotorisen kompleksin mahalaukun vaiheen 3 synnyssä ihmisillä.", "Interdigestiivinen motorinen aktiivisuus rekisteröitiin manometrisesti 16 koehenkilöllä ennen ja jälkeen ondansetronin, selektiivisen 5-HT3-reseptoriantagonistin, antamisen. Plasman motiliiniarvot määritettiin myös 7 henkilöltä. Mahalaukun aktiivisuusrintamien esiintymistä ennen ja jälkeen ondansetronin verrattiin kontrolliryhmään, joka ei ollut saanut ondansetronia. Myös erytromysiinin kykyä aiheuttaa mahalaukun aktiivisuusrintamaa ondansetronin läsnä ollessa arvioitiin 7 henkilöllä.", "Mahalaukun aktiivisuusrintamien esiintyvyys oli 69 % ennen ondansetronia ja 19 % ondansetronin jälkeen. Sitä vastoin kontrolliryhmässä mahalaukun aktiivisuusrintamien esiintyvyydessä ei ollut merkittävää muutosta ajan myötä. Ondansetronia edeltäviin aktiivisuusrintamiin liittyi motiliinipiikkejä, kun taas ondansetronin jälkeisiin aktiivisuusrintamiin ei liittynyt. Vaikka ondansetronia oli aiemmin annettu, erytromysiini aiheutti mahalaukun aktiivisuusrintamia 89 prosentissa tapauksista.

**Tulos**

Ovatko 5-hydroksitryptamiini-3-reseptorit osallisena mahalaukun vaiheen 3 motorisen toiminnan käynnistymisessä ihmisillä?

**Esimerkki 9.6267**

Suoliston disakkaridaasiaktiivisuuden ja glukoosin imeytymisen säätelymekanismin tutkimiseksi rotilla tutkittiin suoliston glukoosinsiirron voimakkaan ja spesifisen inhibiittorin, floritsiinin, vaikutusta suoliston disakkaridaasiaktiivisuuteen ja Na(+)-riippuvaiseen glukoosinsiirtimeen.', 'Suolen disakkaridaasiaktiivisuus ja Na(+)-riippuvaisten glukoosinsiirtäjien määrä määritettiin rotilla, joita pidettiin vähätärkkelysruokavaliolla, runsaasti tärkkelystä sisältävällä ruokavaliolla tai vähätärkkelysruokavaliolla, joka sisälsi erilaisia määriä klori-siinia (0,1-0,9 % painosta).', 'Suolen disakkaridaasiaktiivisuus lisääntyi annoksesta ja ajasta riippuvaisella tavalla. Jejunal-disakkaridaasiaktiivisuutta stimuloitiin vain silloin, kun floritsiiniä lisättiin tärkkelystä sisältävään ruokavalioon, mutta ei silloin, kun sitä lisättiin hiilihydraatittomaan ruokavalioon. Saman määrän floretiinia ja glukoosia (floritsiinin ainesosia) lisääminen ruokavalioon ei lisännyt disakkaridaasiaktiivisuutta. Kloritsiinin maksimaalinen sitoutuminen harjan reunan kalvon vesikkeliin lisääntyi rotilla, jotka saivat kloritsiiniä, kun taas dissosiaatio-vakio pysyi muuttumattomana, mikä viittaa glukoosin kuljettajan ilmentymisen lisääntymiseen.

**Tulos**

Vaikuttaako glukoosin imeytymisen estäminen floritsiinilla rottien suoliston toimintaan?

**Esimerkki 9.6268**

Arvioidaan kiinteän, pienen varfariiniannoksen tehoa hyytymistekijä VII:n hyytymisaktiivisuuden (FVII:C) alentamisessa ja tutkitaan vaikutuksia plasman hyytymiskaskadiin.", "Avoin pilottitutkimus, jossa käytettiin kahta varfariiniannostasoa: 1,25 ja 2,5 mg vuorokaudessa 1 kahtena peräkkäisenä 4 viikon jaksona. Kaikki koehenkilöt saivat aspiriinia 75 mg vuorokaudessa. Protrombiinifragmentti 1 + 2 (F(1 + 2)), proteiini C, proteiini S, FVII:C, tekijä X ja P-protrombiinikompleksin aktiivisuus (P-PT) mitattiin lähtötilanteessa, 2 viikon välein ja 4 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Trombiinin muodostumisen merkkiaineena käytettiin hyytymisaktivaatiopeptidiä F(1 + 2).", "Kaksitoista miespotilasta, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti. Mukaan otettiin kirjallisen kyselylomakkeen avulla.", "Varfariini 1,25 mg vuorokaudessa alensi FVII:C:tä 113 U dl-1:stä 107 U dl-1:een (P = 0,025) ja F(1 + 2):tä 1,60 nmol l-1:stä 1,27 nmol l-1:een (P = 0,013), mutta ei vaikuttanut proteiini C:hen tai P-PT:hen. Annos 2,5 mg vuorokaudessa-1 laski edelleen FVII:C:n (91 U dl-1, P = 0,0042) ja myös proteiini C:n 116 prosentista 99 prosenttiin (P = 0,034) ja P-PT:n 107 prosentista 81 prosenttiin (P = 0,0096) keskiarvoja.

**Tulos**

Vähentääkö matala-annoksinen varfariini hyytyvyyttä vaikuttamatta protrombiinikompleksin aktiivisuuteen?

**Esimerkki 9.6269**

Sufentaniili on suonensisäinen opioidi, jota käytetään usein anestesian osana neurokirurgisissa toimenpiteissä. Sufentaniilin vaikutuksia kallonsisäiseen paineeseen potilailla, joiden kallonsisäinen komplianssi on heikentynyt, ei ole kuitenkaan selvitetty hyvin, ja ne ovat edelleen kiistanalaisia.", "Kymmenen päävammapotilasta, joilla kullakin oli intuboitu henkitorvi, tutkittiin sufentaniilin vaikutuksia kallonsisäiseen paineeseen (ICP) ja aivojen perfuusiopaineeseen (CPP). Kaikilla potilailla ICP:tä seurattiin ennen tutkimusta. Rauhoitus saatiin aikaan propofoli-infuusiolla, ja halvaus saavutettiin vecuroniumilla. Kun ICP (15-25 mmHg), hemodynaamiset arvot ja verikaasujännitykset (PaCO2 30-35 mmHg) oli saatu hallintaan, sedaatiotasoa syvennettiin laskimonsisäisellä sufentaniili-injektiolla (1 mikrogramma/kg 6 minuutin aikana), jota seurasi 0,005 mikrogramman infuusio.kg-1min-1. Keskimääräinen valtimopaine (MAP), ICP (kuituoptinen kallonsisäinen painemittari) ja end-tidal CO2 mitattiin ja rekisteröitiin jatkuvasti 1 minuutin välein koko 30 minuutin tutkimusjakson ajan.", "Sufentaniilin injektioon liittyi tilastollisesti merkitsevä ICP:n nousu 9 +/- 7 mmHg (+ 53 %), joka oli suurimmillaan 5 minuutin kuluttua. Sen jälkeen ICP vähitellen laski ja palasi lähtötasolle 15 minuutin kuluttua. Tähän liittyi MAP:n merkittävä lasku (24 %:n lasku) ja siten myös CPP:n lasku (38 %:n lasku). 5 minuutin kuluttua MAP ja CPP nousivat vähitellen, mutta pysyivät merkittävästi alentuneina koko tutkimuksen ajan.

**Tulos**

Lisääkö sufentaniili kallonsisäistä painetta potilailla, joilla on päävamma?

**Esimerkki 9.6270**

Ennen kuin desfluraania suositellaan potilaille, joille tehdään neurokirurgisia toimenpiteitä, on tarpeen määrittää desfluraanin vaikutus aivoverenkiertoon (CBF). Tässä tutkimuksessa verrataan CBF-arvoja desfluraanin ja isofluraanin välillä kahdella annoksella. Lisäksi verrattiin CBF:n reaktiivisuutta CO2:lle ja pitkäaikaisen altistuksen vaikutusta näiden kahden aineen välillä.", "Aivoverenkierron mittaukset laskimonsisäisellä 133Xe:llä tehtiin 24 potilaalle, joille tehtiin kraniotomia massavaurioiden vuoksi ja jotka satunnaistettiin saamaan joko isofluraania tai desfluraania hapessa ja ilmassa. Aivoverenkierto määritettiin 1 ja 1,5 MAC-pitoisuuksilla PaCO2:n ollessa 25 mmHg ilman kirurgista stimulaatiota. Intraoperatiivisesti 1,25 MAC:n anestesiassa CBF määritettiin PaCO2:n tavoitearvoilla 25 ja 35 mmHg. 15 potilaalle tehtiin lisämittaus 1,25 MAC:n lämpötilassa ennen sulkemista.", "1,0 MAC:n lämpötilassa desfluraani- ja isofluraaniryhmien CBF-arvojen keskiarvot +/- SD olivat 18 +/- 2 ja 20 +/- 3 ml x 100 g-1 x min-1 . 1,5 MAC:n kohdalla CBF-arvot olivat samat molemmilla anestesia-aineilla; 17 +/- 3 ml x 100 g-1 x min-1 isofluraanilla ja 19 +/- 4 ml.100 g-1 x min-1 desfluraanilla. Ryhmien välillä ei ollut eroja 1,25 MAC-anestesian aikana, ja CO2-reaktiivisuus oli 1,3 +/- 1,2 ml x 100 g-1 x min-1 x mmHg-1 desfluraanilla ja 1,6 +/- 0,6 ml.100 g-1 x min-1 x mmHg-1 isofluraanilla. CBF ei vähentynyt todistettavasti, kun altistuminen kummallekaan aineelle pitkittyi.

**Tulos**

Onko desfluraanilla ja isofluraanilla samanlaiset vaikutukset aivoverenkiertoon potilailla, joilla on kallonsisäisiä massavaurioita?

**Esimerkki 9.6271**

Lämmönsäätelyn vasokonstriktio minimoi ydinhypotermian jatkumisen anestesian aikana. Iäkkäät potilaat hypotermisoituvat leikkauksen aikana enemmän kuin nuoremmat potilaat, ja heidän lämpenemisensä kestää leikkauksen jälkeen kauemmin. Nämä tiedot viittaavat siihen, että lämpöä säätelevät reaktiot voivat olla erityisen heikentyneet iäkkäillä henkilöillä. Näin ollen kirjoittajat testasivat hypoteesia, jonka mukaan typpioksiduuli/isofluraanianestesian aikana tapahtuvan vasokonstriktion lämpösäätelykynnys on alentunut enemmän iäkkäillä kuin nuorilla potilailla.", "Kirjoittajat tutkivat 12 nuorta potilasta, jotka olivat 30-50-vuotiaita, ja 12 iäkästä potilasta, jotka olivat 60-80-vuotiaita. Kaikille tehtiin suuri ortopedinen tai avoin vatsaleikkaus. Anestesia käynnistettiin tiopentaalilla ja fentanyylillä, ja sitä ylläpidettiin ainoastaan ilokaasulla (70 %) ja isofluraanilla (0,6-0,8 %). Ydinlämpö mitattiin distaalisesta ruokatorvesta. Sormenpään vasokonstriktio arvioitiin käyttämällä kyynärvarren miinus sormenpään ihon lämpötilagradienttia. Neljän asteen C:n gradientti tunnisti merkittävän vasokonstriktion, ja vasokonstriktion laukaiseva sisälämpötila tunnisti lämmönsäätelykynnyksen.", "Vasokonstriktion kynnys oli iäkkäillä potilailla (33,9 +/- 0,6 astetta C) merkitsevästi alhaisempi kuin nuoremmilla potilailla (35,1 +/- 0,3 astetta C) (P < 0,01). Iäkkäiden ja nuorten potilaiden sukupuolijakauma, paino ja pituus eivät eronneet merkittävästi toisistaan. Hengityksen loppupään isofluraanipitoisuus verisuonten supistumisen aikaan ei eronnut merkitsevästi näissä kahdessa ryhmässä.

**Tulos**

Onko lämpöä säätelevän verisuonten supistumisen kynnys typpioksiduuli/isofluraanianestesian aikana alhaisempi iäkkäillä potilailla kuin nuorilla potilailla?

**Esimerkki 9.6272**

Vaikka meperidiini on tehokas anestesian jälkeisen vapinan hoito, sen vaikutusmekanismi on edelleen tuntematon. Muiden lääkkeiden tutkiminen saattaa auttaa selvittämään mekanismeja, joilla vapinaa voidaan hallita. Näin ollen tutkimme klonidiinin, alfa-2-adrenergisen agonistin, ja ketanseriinin, 5-hydroksitryptamiiniantagonistin, tehoa anestesian jälkeisen vapinan hoidossa.", "Ensin 54:lle yleisanestesian jälkeen vapisevalle potilaalle jaettiin satunnaisesti suonensisäinen bolus suolaliuosta, 150 mikrogramman klonidiinia tai 10 mg ketanseriinia. Toisessa tutkimuksessa tutkittiin klonidiinin annosriippuvuutta. Neljällekymmenelle vapisevalle potilaalle annettiin suolaliuosta tai klonidiinia 37,5, 75 tai 150 mikrogrammaa.", "Vapinan kesto oli merkittävästi lyhyempi klonidiinia saaneilla (2,1 +/- 0,9 minuuttia) kuin kahdessa muussa ryhmässä ja lyhyempi ketanseriiniryhmässä (4,3 +/- 0,9 minuuttia) kuin suolaliuosryhmässä (12,0 +/- 1,6 minuuttia). Klonidiini ja ketanseriini alensivat merkittävästi systolista valtimoverenpainetta suolaliuokseen verrattuna. Ytimen uudelleenlämpeneminen oli merkittävästi hitaampaa klonidiiniryhmässä. Toisessa tutkimuksessa 37,5 mikrogramman klonidiini ei ollut tehokkaampi kuin suolaliuos. Kaksi minuuttia hoidon jälkeen 150 mikrogramman klonidiini poisti vapinan kaikilta potilailta. Viisi minuuttia hoidon jälkeen kaikki potilaat, joille oli annettu 75 mikrogrammaa klonidoniaa, olivat lopettaneet vapinan. Systolinen valtimopaine ja syke laskivat merkittävästi 75 ja 150 mikrogramman klonidiinia saaneilla potilailla.

**Tulos**

Ovatko klonidiini ja ketanseriini molemmat tehokkaita anestesian jälkeisen vapinan hoidossa?

**Esimerkki 9.6273**

Glukoosin hajoamistuotteiden kemiallinen tunnistaminen ja kvantifiointi lämpösteriloidussa peritoneaalidialyysinesteessä.", "Kolmea eri merkkistä kaupallista peritoneaalidialyysinestettä ja yhtä laboratoriossa valmistettua nestettä, jotka oli steriloitu joko lämpösteriloimalla tai suodattamalla, tutkittiin aldehydien esiintymisen varalta.', 'Aldehydejä tunnistettiin ja kvantifioitiin korkean suorituskyvyn nestekromatografialla ja kaasukromatografialla.', 'Tutkittujen tuotemerkkien lämpösteriloitujen PD-nesteiden todettiin sisältävän useita eri aldehydejä, kun taas steriilissä suodatetussa PD-nesteessä ei ollut yhtään. Kaupallisissa PD-nesteissä näiden aldehydien korkeimmat pitoisuudet olivat: asetaldehydi (420 mikronia), glyoksaali (14 mikronia), metyyliglyoksaali (12 mikronia) ja formaldehydi (11 mikronia). Myös valeraldehydi tunnistettiin, mutta sitä ei määritetty määrällisesti. 5-HMF:n (15 mikronia) ja 2-furaldehydin (2 mikronia) esiintyminen, jonka muut ovat tunnistaneet, vahvistettiin.

**Tulos**

Syntyykö peritoneaalidialyysissä käytettävien nesteiden lämpösteriloinnista aldehydejä?

**Esimerkki 9.6274**

Fokaalisen aivokuoren kryogeenisen aivovamman on raportoitu vähentävän aivojen pentobarbitaalipitoisuuksia, joita tarvitaan estämään liikkeiden liikkuminen kivun seurauksena rotilla. Tämä tapahtui siitä huolimatta, että hereillä olevissa eläimissä ei ollut havaittavissa käyttäytymismuutoksia. Määrittääkseen, pitääkö tämä paikkansa muiden anestesia-aineiden kohdalla, kirjoittajat määrittivät halotaanin alveolaarisen minimipitoisuuden (MAC) normotermisillä, normokarboksilla ventiloiduilla Sprague-Dawley-rotilla, joille oli aiemmin aiheutettu parietaalisen aivokuoren jäädytysvamma.', 'Vamma aiheutettiin halotaanilla nukutetuille rotille asettamalla kylmä (-70 °C), halkaisijaltaan 4 mm:n mittainen messinkitanko altistuneeseen kovakalvoon 5 tai 15 sekunnin ajaksi. Eläimiä tutkittiin 3 päivää vamman jälkeen, jolloin aivojen aineenvaihdunta ipsilateraalisessa aivopuoliskossa on minimissään. Alveolaarinen vähimmäispitoisuus määritettiin käyttämällä hännänpuristusärsykettä, johon yhdistettiin anestesia-näytteenotto hengitysteiden loppupuolelta. Lisäksi tutkimusaktiivisuutta mitattiin avoimen kentän testillä juuri ennen MAC:n määrittämistä, ja spontaania yöliikkuvuutta seurattiin elektronisella liiketunnistimella testiä edeltävänä yönä.", "Normaaleilla eläimillä, joille tehtiin vain valmistava leikkaus, MAC oli 1,10 +/- 0,07 % (keskiarvo +/- SD). Lähes identtiset arvot havaittiin rotilla, joille tehtiin 5- ja 15-sekunnin kryovammat (1,11 +/- 0,07 % ja 1,08 +/- 0,06 %). Avoimen kentän testituloksissa tai spontaanissa yöllisessä aktiivisuudessa ei ollut ryhmien välisiä eroja.

**Tulos**

Pienentääkö fokaalinen kryogeeninen aivovaurio halotaanin alveolaarista minimipitoisuutta rotilla?

**Esimerkki 9.6275**

Tutkia sukralfaatin ja veden sekä sukralfaatin ja suolahapon seoksen aspiraation vaikutuksia keuhkoihin aspiraatiopneumonian eläinmallissa.", "Prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa on toistuvia mittauksia.", "Yliopiston tutkimuslaboratorio.", "Kolmekymmentäkaksi in situ eristettyä, verellä perfusoitua sian keuhkoperäistä valmistetta.", "Viisi vertailupreparaattia ei saanut aspiraatiota.". Kaksikymmentäseitsemän preparaattia sai vakioaspiraation 1,5 ml/kg elimistöä a) tislattua vettä (n = 5), b) sukralfaattia tislatussa vedessä (n = 8), c) 1/10 normaalia suolahappoa (n = 6) ja d) sukralfaatin sekoitusta tislatussa vedessä ja suolahapossa (n = 8).", "Kaikista aspiraateista tehtiin pH-mittaukset. Keuhkojen painoa, hengitystiepaineita ja keuhkovaltimopaineita seurattiin jatkuvasti ennen aspiraatiota ja 4 tunnin ajan sen jälkeen. Keuhkojen märkä- ja kuivapainon suhde mitattiin tutkimuksen päätyttyä.", "Tislattuun veteen sekoitetun sukralfaatin pH oli 4,9, 1/10 normaalin suolahapon pH oli 1,0 ja suolahappoon sekoitetun yhtä suuren määrän sukralfaatti-vesisuspensiota pH oli 1,5. Hengitystiepaineet ja keuhkojen valtimopaineet kasvoivat kaikissa imuriryhmissä ajan myötä verrattuna kontrollikeuhkojen arvoihin. Kontrollikkeuhkot kasvoivat 18 +/- 3 (SEM) grammaa 4 tunnin aikana, ja märkä/kuiva-suhde oli 4,951 +/- 0,310. Tislattua vettä imeneet keuhkot saivat 147 +/- 49 g ja märkä/kuiva-suhde oli 5,198 +/- 0,120. Sukralfaattia ja tislattua vettä imeneet keuhkot lisäsivät painoaan 109 +/- 30 g, ja märkä/kuiva-suhde oli 5,380 +/- 0,076. Keuhkot, jotka imivät sukralfaatti- ja vesi- ja suolahapposuspensiota, olivat samankaltaisia kuin pelkkää suolahappoa imevät keuhkot: painonlisäys oli 265 +/- 30 g ja 346 +/- 81 g ja märkä/kuiva-suhde 7,011 +/- 0,273 ja 7,230 +/- 0,390.

**Tulos**

Vähentääkö sukralfaatti happoaspiraatiopneumoniitin riskiä?

**Esimerkki 9.6276**

Hiljaisten infarktien mahdollisia erityisiä riskitekijöitä ei vielä tunneta. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia, eroavatko hiljaisten infarktien riskitekijät aivohalvauspotilaiden oireisten infarktien riskitekijöistä.", "Hiljaiset infarktit määriteltiin oireettomiksi infarkteiksi, jotka havaittiin tietokonetomografiakuvauksessa potilailla, joilla ei ollut aivohalvaushistoriaa ja jotka eivät liittyneet indeksihermohalvauksen oireisiin ja merkkeihin. 595 peräkkäisestä potilaasta, joilla oli aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus, 116:lla (19 %) oli vähintään yksi hiljainen infarkti ensimmäisessä tietokonetomografiakuvauksessa, joka tehtiin 24 tunnin kuluessa aivohalvauksen alkamisesta. Heitä verrattiin 479 muuhun potilaaseen aivoverenkierron riskitekijöiden ja aivohalvauksen oletetun mekanismin osalta odds ratio -menetelmällä. Tämän jälkeen tehtiin erottelevaa analyysiä 216 iskeemisen aivohalvauksen saaneen potilaan alaryhmälle, joille tehtiin kattava sydän- ja verisuonitutkimus.", "Sata neljäkymmentäyksi hiljaista infarktia (99 prosentin luottamusväli [CI], 29-41 prosenttia) ja 265 oireista infarktia (99 prosentin CI, 59-71 prosenttia) olivat alle 15 millimetrin kokoisia subkortikaalisia infarkteja. Univariaattianalyysi osoitti, että potilaat, joilla oli hiljainen infarkti, olivat todennäköisemmin vanhempia kuin 65-vuotiaita (odds ratio [99 % CI], 1,11-3,49) ja että heillä oli vasemman eteisen laajentuma kaikukardiografiassa (odds ratio [99 % CI], 1,02-26,70) ja leukoaraioosi (odds ratio [99 % CI], 1,39-4,21). Diskriminoivassa analyysissä löydettiin vain kaksi riippumatonta riskitekijää hiljaisille infarkteille: vasemman eteisen laajentuminen (P = .007) ja yli 65 vuoden ikä (P = .03); leukoaraioosin ei todettu olevan riippumaton riskitekijä (P = .86).

**Tulos**

Liittyvätkö iskeemisen aivohalvauksen saaneiden potilaiden hiljaiset infarktit ikään ja vasemman eteisen kokoon?

**Esimerkki 9.6277**

On näyttöä siitä, että melatoniinilla on merkitystä GH:n erityksen säätelyssä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia neuroendokriinisiä mekanismeja, joilla melatoniini moduloi GH:n eritystä. Näin ollen arvioimme suun kautta annettavan melatoniinin vaikutusta GH-vasteisiin GHRH:n antoon ja vertasimme melatoniinin vaikutuksia pyridostigmiinin vaikutuksiin, joka on kolinerginen agonistilääke, joka todennäköisesti estää hypotalamuksen somatostatiinin vapautumista.", "Tutkimus koostui neljästä pöytäkirjasta, jotka suoritettiin iltapäivän aikana. Tutkimus 1: oraalinen melatoniini (10 mg) tai lumelääke annettiin 60 minuuttia ennen GHRH:ta (100 mikrogrammaa i.v. boluksena). Tutkimus 2: GHRH (100 mikrogramman i.v. bolus) tai lumelääke annettiin 0 minuutin kuluttua; oraalinen melatoniini tai lumelääke annettiin 60 minuutin kuluttua, ja sitä seurasi toinen GHRH-ärsyke (100 mikrogramman i.v. bolus) 120 minuutin kuluttua. Tutkimus 3: plasebo; suun kautta annettu melatoniini (10 mg); suun kautta annettu pyridostigmiini (120 mg); melatoniini (10 mg) ja pyridostigmiini (120 mg) annettiin erillisinä ajankohtina. Tutkimus 4: plasebo; suun kautta otettava melatoniini (10 mg); suun kautta otettava pyridostigmiini (120 mg); melatoniini (10 mg) plus pyridostigmiini (120 mg) annettiin erillisinä kertoina 60 minuuttia ennen submaksimaalista GHRH-annosta (3 mikrogrammaa i.v. boluksena).', 'Kumpaankin protokollaan osallistui satunnaisesti neljä kahdeksan normaalin mieshenkilön ryhmää, jotka olivat iältään 22-35-vuotiaita.', 'Kasvuhormoni mitattiin RIA:lla 15 minuutin välein.', 'Suun kautta annetulla melatoniinilla oli heikko stimuloiva vaikutus GH:n perustasoon. Melatoniinin edeltävä anto suunnilleen kaksinkertaisti GHRH:n supramaximaalisten (100 mikrogrammaa) tai submaksimaalisten (3 mikrogrammaa) annosten aiheuttaman GH-erityksen. Melatoniinin antaminen palautti GH-vasteen toiseen GHRH-haasteeseen, joka annettiin 120 minuuttia ensimmäisen GHRH:n i.v.-boluksen jälkeen. Pyridostigmiinin GH:ta vapauttava vaikutus joko yksinään tai GHRH:n jälkeen oli suurempi kuin melatoniinin vaikutus. Melatoniinin ja pyridostigmiinin samanaikaista antoa ei kuitenkaan seurannut GH:n vapautumisen lisääntyminen entisestään ilman eksogeenista GHRH:ta tai sen läsnä ollessa.

**Tulos**

Stimuloiko melatoniini kasvuhormonin eritystä muita reittejä kuin kasvuhormonia vapauttavan hormonin kautta?

**Esimerkki 9.6278**

Intravenous magnesiumsulfaatti parantaa uloshengitysvirtauksen objektiivisia mittareita potilailla, joilla on akuutti vaikea astman pahenemisvaihe.", "Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus.", "Kaupunkien päivystyspoliklinikka.", "Neljäkymmentäkahdeksan astmapotilasta, jotka olivat iältään 18-60-vuotiaita ja joiden uloshengityksen huippuvirtaus (PEFR) oli aluksi < 200 L/min ja jotka eivät pystyneet kaksinkertaistamaan alkuperäistä PEFR:ää kahden standardoidun albuterolihoidon jälkeen.', 'Tutkittavat satunnaistettiin kolmeen ryhmään: magnesiumsulfaatin latausannos, 2 g infuusiona 20 minuutin aikana, jota seurasi 2 g/h 4 tunnin ajan (infuusio), magnesiumsulfaatti, 2 g 20 minuutin aikana, jota seurasi lumelääkeinfuusio (bolus), tai lumelääkkeen latausannos ja infuusio (lumelääke). Kaikki koehenkilöt saivat standardoitua aminofylliini- ja steroidihoitoa.", "PEFR ja FEV1 mitattiin latausannoksen alkaessa ja 20, 50, 80, 140, 200 ja 260 minuuttia myöhemmin käyttäen veden syrjäytysspirometriä. Muutoksia lähtötilanteesta verrattiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä toistettujen mittausten osalta.", "Magnesiumsulfaatin antaminen ei missään vaiheessa parantanut merkitsevästi FEV1:tä (F = 0,036, p = 0,96) tai PEFR:ää (F = 0,51, p = 0,61). Tämän tutkimuksen teho riitti havaitsemaan 26 L/min PEFR-eron ja 0,19 L:n FEV1-eron ryhmien välillä (beta = 0,20, alfa = 0,05 kaksoissidonnainen merkitsevyys).

**Tulos**

Eikö magnesiumin bolus tai infuusio paranna uloshengitysvirtausta akuuteissa astman pahenemisvaiheissa?

**Esimerkki 9.6279**

Kansainvälisesti kerättyjen HIV-1-isolaattien geneettisen vaihtelun laajuuden määrittäminen, fylogeneettisten suhteiden analysointi ja eri varianttien maantieteellinen jakautuminen.", "Fylogeneettinen vertailu 70:stä HIV-1-isolaatista, jotka on kerätty 15 maassa neljässä maanosassa.", "HIV-1-isolaattien koko gag-genomin sekvensoiminen, useiden sekvenssikohdistusten rakentaminen ja fylogeneettisten puiden rakentaminen etäisyysmatriisimenetelmiä ja maksimiparsimonia-algoritmeja käyttäen.", "Fylogeneettisen puun analyysissä tunnistettiin seitsemän erillistä genotyyppiä. Seitsemän genotyyppiä olivat ilmeisiä sekä etäisyysmatriisimenetelmillä että maksimaalisen parsimonian analyysillä, ja ne saivat vahvan tuen tietojen bootstrap-uusintaotannalla. Genotyyppien sisäiset gag-etäisyydet olivat keskimäärin 7 %, kun taas genotyyppien väliset etäisyydet olivat keskimäärin 14 %. Varianttien maantieteellinen jakautuminen oli monimutkainen. Jotkin genotyypit ovat ilmeisesti siirtyneet useisiin maanosiin, ja monilla alueilla esiintyy genotyyppien sekoituksia. Samankaltaiset variantit voivat ryhmittyä tietyille alueille, erityisesti yksittäisestä kaupungista lyhyessä ajassa kerätyt isolaatit.

**Tulos**

Antaako 70 kansainvälisen HIV-1-isolaatin gag-geenien fylogeneettinen analyysi todisteita useista genotyypeistä?

**Esimerkki 9.6280**

Tutkitaan solunulkoisen immuunivasteen roolia rhesusmakakoiden suojaamisessa SIVmac-immunopuutosviruksen aiheuttamalta infektiolta. Määrittää biologiset erot SIV-haastekantojen välillä, jotka on kasvatettu joko ihmisen T-solulinjoilla tai apinoiden perifeerisen veren mononukleaarisilla soluilla (MPBMC).", "Rhesusmakakeille annettiin suojaava SIVmac-jakorokote ja seurattiin niiden anti-, B- ja T-soluvastetta. Rokotetut ja kontrollit altistettiin SIVmac:lle, jota kasvatettiin joko ihmisen tai apinan soluilla. Verrattiin näiden kahden viruksen in vivo replikaationopeutta ja immuunivastetta.", "Viisi rhesusmakakkia immunisoitiin yhteensä 2 mg:lla puhdistettua SIVmac251/32H:ta, joka oli kasvatettu ihmisen C8166 T-solulinjalla. Vasta-aine- ja proliferatiiviset T-soluvasteet arvioitiin entsyymisidonnaisella immunosorbenttimäärityksellä ja T-solujen proliferaatiomäärityksellä. Neljä suojattua eläintä ja neljä kontrollieläintä elvytettiin ja haastettiin MPBMC:llä kasvatetulla SIVmac251:llä (SIVmac251/MPBMC). Soluvapaa viruskuorma määritettiin titraamalla plasman SIV-infektiivisyys C8166-soluihin ja antigeeniin ydinantigeenin talteenottotestillä.", "Suojaus virushaasteelta C8166-kasvatetulla SIVmac251/32H:lla tai SIVmac251/MPBMC:llä kasvatetulla SIVmac251/32H:lla tai SIVmac251/MPBMC:llä ei korreloinut soluvasta-aineiden tai proliferatiivisten T-solureaktioiden kanssa. SIVmac251/MPBMC:llä infektoiduilla vertailueläimillä todettiin korkea persistentti antigenemia ja korkeat plasman virustitterit. Molemmat puuttuivat komplementti C8166:lla kasvatetulla SIVmac251/32H:lla infektoiduista kontrolleista. Viimeksi mainitut serokonvertoituivat aina kaikkia viruksen polypeptidejä vastaan, kun taas SIVmac251/MPBMC:llä infektoitujen eläinten vasta-ainevaste väheni huomattavasti.

**Tulos**

Riippuuko apinoiden suojaus jaetulla rokotteella SIVmac-virusta vastaan haasteviruksen biologisista ominaisuuksista?

**Esimerkki 9.6281**

Ph1+-kromosomin sytogeneettinen löytyminen ja sen molekyylibiologinen merkkiaine bcr/abl-geenin uudelleenjärjestäytyminen kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden soluissa liittyvät Ph1+-kloonin proliferatiiviseen etuun in vivo. Vaikka akuuttiin loppuvaiheeseen tai blastiseen kriisiin siirtymiseen liittyy usein muita sytogeneettisiä poikkeavuuksia, molekulaariset tapahtumat, jotka korreloivat alkuperäisen sytogeneettisen vaurion ja loppuvaiheen välillä, tunnetaan huonosti. Solujen puutteellinen DNA:n korjauskapasiteetti liittyy usein kromosomien epävakauteen, lisääntyneeseen mutaatiotiheyteen ja biologisiin muutoksiin.", "Tämän vuoksi testasimme, voisiko bcr/abl-translokaation proteiinituote (p210) muuttaa DNA:n korjausta bcr/abl-cDNA:ta ilmentävien hiirisolulinjojen gammasäteilytyksen jälkeen.', '32D cl 3:n vanhemmalla solulla, 32D cl 3:n pYN:llä (joka sisältää kontrollivektoriplasmidia) ja kullakin kahdesta 32D cl 3:n solulähteestä, jotka ekspressoivat p210 bcr/abl cDNA:ta (32D-PC1-solulinja ja 32D-LG7-alaklooni), D0 oli vastaavasti 1,62, 1,57, 1,16 ja 1,27 Gy. Näin ollen p210 bcr/abl-tuotteen ilmentyminen lisäsi merkittävästi (p < 0,05) säteilyherkkyyttä kliinisesti merkityksellisellä sädehoidon annosnopeudella (1,16 Gy/min). P210 bcr/abl -tuotetta ilmentävien solujen lisääntynyt säteilyherkkyys säilyi, jos soluja pidettiin ennen levittämistä tiheysinhiboituna 8 tunnin ajan gammasäteilytyksen jälkeen, mikä osoittaa, että sillä on vain vähäinen vaikutus gammasäteilyn potentiaalisesti tappavien vaurioiden korjaamiseen. IL-3-riippuvaiset kantasolut 32D cl 3 osoittivat ohjelmoitua solukuolemaa ilman kasvutekijää tai 200 cGy:n gammasäteilytyksen jälkeen. bcr/abl-cDNA:n ilmentäminen 32D-PC1- ja 32D-LG7-alaklooneissa kumosi näiden solulinjojen IL-3-vaatimuksen ja esti gammasäteilyn aiheuttaman ohjelmoidun solukuoleman.

**Tulos**

Lisääkö p210 bcr/abl:n ilmentyminen hematopoieettisten esisolujen säteilyherkkyyttä?

**Esimerkki 9.6282**

Virtsarakon siirtymäsolusyöpään (TCC) liittyy muutoksia isännän immuunijärjestelmässä. Kirjoittajat osoittivat, että virtsarakon karsinoomaa sairastavilla potilailla on negatiivinen korrelaatio luonnollisten tappajien (NK) aktiivisuustasojen ja taudin kliinisen kehityksen ja patologisten vaiheiden välillä.', 'Kirjoittajat tutkivat eri annosten rekombinanttisen interferoni-alfa-2b:n (IFN-alfa-2b) vaikutusta vaihtelevien viljelyjaksojen ajan perifeerisen veren mononukleaaristen solujen (PBMNC) ei-päähistokompatibiliteetti-rajoitettuun sytotoksiseen aktiivisuuteen, kun soluissa on tai ei ole CD16- ja CD3-jotka on saatu potilailta, joilla on pinnallinen (limakalvoon tai lamina propriaan rajoittuva) ja infiltroiva (lamina propriaa pidemmälle tunkeutuva) virtsarakon TCC, käyttäen 4 tunnin 51-natriumkromaatti (51Cr) -release-sytotoksisuustestejä sekä NK-herkkiä (K562) että NK-resistenttejä (JY) kasvaimen kohdesoluja vastaan.', 'Virtsarakon pinnallista TCC:tä sairastavien potilaiden PBMNC:ssä havaittua normaalia NK-aktiivisuutta voidaan merkittävästi lisätä lyhytaikaisella (18 tunnin) inkuboinnilla rekombinantti-IFN-alfa:n kanssa (P < 0,05). Infiltroivaa TCC:tä sairastavien potilaiden PBMNC:ssä havaittua heikentynyttä NK-sytotoksista aktiivisuutta voidaan myös merkittävästi lisätä, mutta ei normalisoida, lyhytaikaisella (18 tunnin) inkuboinnilla rekombinantilla IFN-alfa:lla (P < 0,05). Lyhytaikaisessa rekombinantti-IFN-alfa-inkuboinnissa PBMNC:llä, joka oli peräisin potilailta, joilla oli pinnallinen mutta ei infiltroiva virtsarakon TCC, oli myös merkittävää sytotoksista aktiivisuutta NK-resistenttejä kohdesoluja vastaan. CD16- tai CD3-monoklonaalisilla vasta-aineilla ja komplementilla selektoimalla havaittiin myös, että tämän rekombinanttisen IFN-alfa:n edistämän sytotoksisuuden esi- ja efektori-lymfosyytit kuuluvat NK-linjaan. Kineettisissä tutkimuksissa havaittiin, että TCC-potilaiden PBMNC:ssä rekombinanttisen IFN-alfa:n edistämän sytotoksisen aktiivisuuden maksimitasot NK-herkkiä ja NK-resistenttejä kohdesoluja vastaan saavutettiin 18 tunnin viljelyn jälkeen.

**Tulos**

Parantaako interferoni-alfa-2b virtsarakon siirtymäsolusyöpää sairastavien potilaiden luonnollisten tappajien aktiivisuutta?

**Esimerkki 9.6283**

Jatkuvasta tutkimuksesta huolimatta astman molekyylimekanismit ovat edelleen vaikeasti selvitettävissä. CD48 on glykosyylifosfatidyylinositoliin ankkuroitunut proteiini, joka osallistuu lymfosyyttien adheesioon, aktivaatioon ja kustannusimulaatioon. Vaikka CD48 ilmentyy laajalti hematopoieettisissa soluissa ja sitä on yleisesti tutkittu luonnollisten tappajien ja sytotoksisten T-solujen toimintojen yhteydessä, sen roolia auttaja-T-solujen tyypin 2 asetuksissa ei ole tutkittu.", "Arvioida CD48:n, CD2:n ja 2B4:n ilmentymistä ja toimintaa allergisen eosinofiilisen hengitystieinflammaation hiirimallissa.', 'Allerginen eosinofiilinen hengitystieinflammaatio indusoitiin ovalbumiini (OVA)-alum-herkistyksellä ja OVA:n intranasaalisella inokulaatiolla tai vaihtoehtoisesti Aspergillus fumigatus -antigeenin toistuvalla intranasaalisella inokulaatiolla villityyppisissä, STAT (signal transducer and activator of transcription)-6-puutteisissa ja IL-4/IL-13-puutteisissa BALB/c-hiirissä. Koko keuhkojen geeniprofiilit analysoitiin, minkä jälkeen tehtiin Northern blot ja virtaussytometrinen analyysi. Anti-CD48-, -CD2- ja -2B4-vasta-aineita annettiin ennen OVA-haastetta, ja sytokiinien ilmentyminen ja histologia arvioitiin.", "Mikroarray-analyysi osoitti CD48:n säätelyn lisääntyvän OVA-haastetta saaneiden hiirten keuhkoissa. Allergeenin aiheuttama CD48-ekspressio oli riippumaton STAT-6:sta, IL-13:sta ja IL-4:stä. CD48:n neutralisointi allergeenin aiheuttamissa hiirissä kumosi bronkoalveolaarisen huuhtelunesteen ja keuhkotulehduksen. CD2:n neutralointi esti tulehdusreaktion vähäisemmässä määrin, eikä 2B4:n neutraloinnilla ollut vaikutusta.

**Tulos**

Onko cD48 kriittisesti mukana allergisessa eosinofiilisessä hengitystieinflammaatiossa?

**Esimerkki 9.6284**

Tutkimme toiminnallisen magneettikuvauksen (fMRI) aktivaatiomallia motorisessa tehtävässä potilailla, joilla oli akuutti subkortikaalinen vaurio, jotta voisimme tutkia aktivaatiomallin ja motorisen heikkenemisen toipumisen välistä suhdetta.", "Viittä potilasta (yhdellä potilaalla oli subkortikaalinen infarkti ja neljällä talamuksen verenvuoto) tutkittiin fMRI:llä kuukauden kuluttua loukkauksesta. Vamma arvioitiin Medical Research Councilin (MRC) motorisen voiman luokittelun avulla. Yhtä potilasta, jolla oli vakavia motorisia puutteita, tutkittiin myös 4 kuukauden kuluttua, jolloin hänen motoriset puutteensa paranivat MRC-luokkaan 4.", "Kolme potilasta, joilla oli alkuvaiheessa suhteellisen lieviä puutteita (MRC-luokka 3 tai 4), paranivat täysin luokkaan 5 kuukauden kuluessa. FMRI-kuvaus 1 kuukauden kuluttua osoitti aktivaatiota kontralateraalisella primaarimotorisella aivokuorella ja täydentävällä motorisella alueella (SMA), mutta merkittävää aktivaatiota ei havaittu ipsilateraalisella sairastumattomalla puolella. Kaksi potilasta, joilla oli vakava motorinen heikkeneminen (MRC-luokka 1), paranivat MRC-luokkiin 3 ja 4 kuukauden kuluttua tai myöhemmin. Heillä havaittiin ipsilateraalisen premotorisen alueen sekä kontralateraalisen primaarisen motorisen aivokuoren ja SMA:n aktivoitumista. Yhdellä heistä, jonka vakava motorinen vaje parani 4 kuukauden kuluttua, havaittiin myös ipsilateraalisen postcentral gyrus -alueen aktivoituminen, ja aktivoitunut alue laajeni pitkittäissuunnassa, mikä vastasi hänen toiminnallista toipumistaan.

**Tulos**

Vaikuttaako motorisen palautumisen aktivoitumismalliin motorisen alkuvaiheen heikkeneminen?

**Esimerkki 9.6285**

Tietojen mukaan eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu, ei syöpä, on tärkein syy kohonneisiin eturauhaspesifisen antigeenin (PSA) arvoihin, jotka ovat välillä 2,0-9,0 ng/ml. Jos tämä hypoteesi pitäisi paikkansa, näillä vaihteluväleillä pienempi eturauhasen tilavuus olisi vahvempi syövän ennustaja kuin itse PSA-taso (syövän suhteellinen osuus on suurempi pienemmissä rauhasissa).", "Tarkastelimme laitoksemme aineistoa, joka koski transrektaalista ultraäänitutkimusta vuosina 2000-2003. Tutkimme potilaita, jotka tulivat ensimmäiseen eturauhasen biopsiaan PSA-tason ollessa 2,0-9,0 ng/ml. Biopsian indikaatiot olivat kohonnut ikäkohtainen PSA-taso tai poikkeavat digitaalisen peräsuolen tutkimustulokset. Muita kovariaatteja olivat potilaan ikä, epänormaalit transrektaaliset ultraäänilöydökset, transrektaalisen ultraäänen määrä ja biopsianäytteenottojärjestelmä. Kunkin muuttujan ja syöpädiagnoosin välisen yhteyden arvioimiseksi käytettiin univariaattianalyysejä. Tämän jälkeen käytettiin monimuuttujaista logistista regressiomallinnusta, jolla määritettiin biopsian yhteydessä todetut syövän mukautetut riskitekijät.", "Yksimuuttuja-analyyseissä kaikki mitatut muuttujat ennustivat syöpää. Monimuuttujamallinnuksessa merkittävät riskitekijät (vahvuusjärjestyksessä) positiivisen biopsialöydöksen kannalta olivat pienempi eturauhasen tilavuus (odds ratio [OR] 0,26, P <0,001), iän nousu (OR 1,72, P <0,001), PSA:n nousu (OR 1,64, P <0,001) ja hypoekoottisten leesioiden esiintyminen (OR 2,42, P <0,001).

**Tulos**

Onko eturauhasen tilavuus vahvin syöpädiagnoosin ennustaja transrektaalisessa ultraääniohjatussa eturauhasen biopsiassa, kun eturauhaspesifisen antigeenin arvot ovat välillä 2,0-9,0 ng/ml?

**Esimerkki 9.6286**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, liittyykö kalorimäärän rajoittamisella ja liikunnalla saavutettu krooninen energiavaje muutoksiin greliinin 24 tunnin profiilissa lihavilla, ennen vaihdevuosia olevilla naisilla.", "Kaksitoista lihavaa (BMI = 18-25 kg/m(2)), liikuntaa harrastamatonta naista (ikä 18-24 vuotta) jaettiin satunnaisesti liikuntaa harrastamattomaan kontrolliryhmään tai ruokavalio- ja liikuntaryhmään. Kolmen kuukauden ruokavalio- ja liikuntaintervention tuloksena päivittäinen energiavaje oli -45,7 +/- 12,4 %. Kehon koostumusta, energiatasapainoa ja kylläisyyden tunnetta mitattiin säännöllisesti. Toistuva verinäytteenotto 24 tunnin aikana greliinin mittaamiseksi tapahtui ennen ja jälkeen tutkimuksen.", "Merkittäviä vähennyksiä kehon painossa, kehon rasvassa ja kylläisyyden tunteessa havaittiin vain energiavajeen ryhmässä (p < 0.05); merkitseviä muutoksia seuraavissa greliinin ominaisuuksissa havaittiin vain alijäämäryhmässä (p < 0,05): lähtötason nousu (+353 +/- 118 pg/ml), lounashuippu (+370 +/- 102 pg/ml), päivällishuippu (+438 +/- 149 pg/ml), yöllinen nousu (+269 +/- 77 pg/ml) ja yöllinen huippu (+510 +/- 143 pg/ml). Lisäksi havaitsimme suuremman päivällisen laskun (-197 +/- 52 pg/ml) ja negatiivisia korrelaatioita greliinin päivällisprofiilin muutosten ja kehon painon muutosten (R = 0,784), 24 tunnin saannin (R = 0,67), energiavajeen (R = 0,762) ja kylläisyyden tunteen (R = 0,648; p < 0,05) välillä.

**Tulos**

Onko kahdenkymmenenneljän tunnin greliini koholla kalorimäärän rajoittamisen ja liikuntaharjoittelun jälkeen ei-lihavilla naisilla?

**Esimerkki 9.6287**

Tutkitaan ruokavalion proteiinien ja lihavuusluokituksen vaikutuksia energiarajoituksen aiheuttamiin muutoksiin painossa, kehon koostumuksessa, ruokahalussa, mielialassa sekä sydän- ja verisuoniterveyden ja munuaisten terveydessä.', '46 naista, iältään 28-80-vuotiaita, BMI 26-37 kg/m(2), noudatti 12 viikkoa kestävää 750 kcal/d energiavajeista ruokavaliota, joka sisälsi korkeampaa proteiinia (HP, 30 % proteiinia) tai normaalia proteiinia (NP, 18 % proteiinia), ja heidät ryhmiteltiin takautuvasti lihavuusluokituksen mukaan [esipainoinen (POB), BMI = 26-29.9 kg/m(2); lihava (OB), BMI = 30-37 kg/m(2)).", "Kaikki koehenkilöt menettivät painoa, rasvamassaa ja vähärasvaista kehon massaa (LBM; p < 0,001). Vertailukelpoisella painonpudotuksella LBM:n menetykset olivat pienemmät HP:llä vs. NP:llä (-1,5 +/- 0,3 vs. -2,8 +/- 0,5 kg; p < 0,05) ja POB:llä vs. OB:llä (-1,2 +/- 0,3 vs. -2,9 +/- 0,4 kg; p < 0,005). Proteiinin ja lihavuuden päävaikutukset LBM-muutoksiin olivat riippumattomia ja additiivisia; POB-HP menetti vähemmän LBM:ää vs. OB-NP (p < 0,05). Energiarajoituksen aiheuttama kylläisyyden väheneminen oli vähemmän voimakas HP vs. NP (p < 0,005). Koettu mielihyvä lisääntyi HP:llä ja väheni NP:llä (p < 0,05). Lipidi-lipoproteiiniprofiili ja verenpaine paranivat ja munuaistoiminta muuttui minimaalisesti energiarajoituksella (p < 0,05) proteiinin saannista riippumatta.

**Tulos**

Säilyttääkö korkeampi proteiinin saanti vähärasvaisen massan ja kylläisyyden painonpudotuksen yhteydessä esipainoisilla ja lihavilla naisilla?

**Esimerkki 9.6288**

Resistiinin (RST) biologista toimintaa ei tunneta, vaikka sillä saattaa olla merkitystä liikalihavuudessa, diabeteksessa ja insuliiniresistenssissä. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia ihmisen RST-geenin yksittäisten nukleotidipolymorfismien (SNP) vaikutuksia lihaksen, luun ja rasvakudoksen fenotyyppeihin ja vasteeseen kestävyysharjoittelulle (RT).", "Koehenkilöt olivat valkoihoisia ja koostuivat voima- (n = 482) ja kokokohorteista (n = 409), jotka eivät olleet suorittaneet RT:tä edellisen vuoden aikana. Koehenkilöt suorittivat 12 viikkoa strukturoitua, yksipuolista yläkäsivarren voimaharjoittelua, jonka tarkoituksena oli kasvattaa ei-dominoivan käden kokoa ja voimaa käyttäen dominoivaa kättä harjoittelemattomana kontrollina. Voimamittaukset tehtiin ennen ja jälkeen 12 viikon RT:n, ja ne koostuivat kyynärpään fleksorin isometrisestä voimasta ja yhden toiston maksimista hauislihaksen käyristyksen aikana vapaita painoja käyttäen. Koko lihaksen, ihonalaisen rasvan ja kortikaalisen luun tilavuudet mitattiin magneettikuvauksella. Kuusi RST:n SNP:tä tunnistettiin. Kovarianssianalyysia käytettiin testaamaan SNP:iden vaikutuksia ennen ja jälkeen lihasvoiman sekä koko lihaksen, rasvan ja luun tilavuuteen sukupuolesta, iästä ja ruumiinpainosta riippumatta.", "Viisi RST:n SNP:tä (-537 A>C, -420 C>G, 398 C>T, 540 G>A, 980 C>G) liittyi mitattuihin fenotyyppeihin koehenkilöiden keskuudessa, kun ne kerrostettiin BMI:n (<25, >/ tai = 25 kg/m(2)) mukaan. RST:n SNP:iden ja fenotyyppien välillä havaittiin useita sukupuolisidonnaisia yhteyksiä henkilöillä, joiden BMI oli > tai = 25. Sitä vastoin vain kaksi yhteyttä havaittiin henkilöillä, joiden BMI oli < 25.

**Tulos**

Ovatko resistiinipolymorfismit yhteydessä lihasten , luun ja rasvan fenotyyppeihin valkoisilla miehillä ja naisilla?

**Esimerkki 9.6289**

Intima-media-paksuus (IMT) on pätevä merkkiaine yleistyneelle verisuonitaudille, jonka tärkeimmät riskitekijät liittyvät ruokatottumuksiin ja elintapoihin. Välimerellisellä ruokavaliolla voi olla sydän- ja verisuonikuolleisuutta suojaava vaikutus.", "Arvioida kaulavaltimon IMT:n ja oliiviöljyn kulutuksen välistä suhdetta.", "PREDIMED-hankkeen (PREvención con DIeta MEDiterránea) AP-UNAV-rekrytointikeskuksen 1055:stä oireettomasta suuren sydän- ja verisuonitautiriskin osallistujasta poimittiin satunnaisotannalla 999 potilasta. Demografiset ja kliiniset muuttujat kerättiin, ja validoitu puolikvantitatiivinen ruokailutiheyskyselylomake (137 kohtaa) annettiin sisäänottohaastattelun yhteydessä. B-mode-ultraäänikuvantamismenetelmää käytettiin keskimääräisen yhteisen kaulavaltimon IMT:n mittaamiseen.", "Keski-ikä oli 67,3 vuotta, ja 53,3 prosenttia oli naisia. Energiakorjattuja oliiviöljyn kulutuskvintiilejä arvioitiin pääasiallisena altistuksena sen jälkeen, kun mahdolliset ravitsemukselliset ja muut kuin ravitsemukselliset häiriötekijät oli korjattu. Kun ANCOVA-analyysin tuloksena käytettiin jatkuvaa kaulavaltimon IMT:tä, korjattujen IMT-keskiarvojen välillä oli käänteinen yhteys, jossa oli tasanko toisen kvintiilin jälkeen, ja tilastollisia eroja esiintyi, kun neljän ylemmän kvintiilin korjattuja IMT-keskiarvoja verrattiin alimpaan kvintiiliin (p<0,05). Yhteisen kaulavaltimon IMT:n keskiarvo (molemmilla puolilla) dikotomisoitiin, ja mediaania (0,804 mm) suurempia arvoja käytettiin kaulavaltimon ateroskleroottisen vaurion tunnistamiseen. Löysimme myös käänteisen yhteyden oliiviöljyn kulutuksen ja korkean IMT:n välillä koko toisen ja viidennen kvintiilin välillä verrattuna alimpaan kvintiiliin. Oikaistu OR oli 0,08 (95 %:n luottamusväli, CI, 0,02-0,37; p=0,001) neljän ylemmän kvintiilin yhdistämisen jälkeen.

**Tulos**

Onko kaulavaltimon intima-mediapaksuus käänteisesti yhteydessä oliiviöljyn kulutukseen?

**Esimerkki 9.6290**

Analysoida retinolimetaboliaan, -kuljetukseen, transkriptioaktivointiin ja transkriptiotuotteisiin osallistuvien retinohapposignalointireitin geenien ilmentymistä ihmisen spontaaneissa leiomyoomissa.", "Laboratoriotutkimus ihmisen leiomyoomasta ja potilaan vastaavasta myometriumkudoksesta.".', 'Kahdeksan naista, joille oli tehty hysterektomia oireisten leiomyoomien vuoksi.', 'Muuttuneen retinohapporeitin vahvistaminen analysoituna mikrosirulla, reaaliaikaisella käänteistranskriptio-polymeraasiketjureaktiolla, Western blotilla, immunohistokemialla ja korkean suorituskyvyn nestekromatografialla (HPLC).', 'Geenien ja proteiinien ilmentyminen.', 'Riippumatta potilaan demografisista tiedoista ja leiomyoman sijainnista ja koosta, havaitsimme retinohapporeittiin osallistuvien tärkeimpien geenien, mukaan lukien alkoholin dehydrogenaasi-1 (-3.97- +/- 0,03-kertainen), aldehydidihydrogenaasi-1 (-3,1- +/- 0,07-kertainen), solun retinolia sitova proteiini-1 (-2,62- +/- 0,04-kertainen) ja solun retinohappoa sitova proteiini-1 (-2,42- +/- 0,20-kertainen). Sytokromi P450 (CYP 26A1), joka vastaa retinohapon aineenvaihdunnasta, oli voimakkaasti ylössäätynyt leiomyoomissa (+5,4- +/- 0,53-kertainen). Ydinreseptorit osoittivat monimutkaista ali- (RARalfa, RARbeta, RXRalfa, RXRgamma) ja yli-ilmentymistä (RARgamma, RXRbeta) sekä mRNA- että proteiinitasolla. Proteiinimäärien erot vahvistettiin Western blot -menetelmällä. Lopuksi vahvistettiin HPLC:llä, että solujen ATRA:n ja 9-cis-retinoiinihapon määrä oli pienempi leiomyoomissa kuin myometriumkudoksissa.

**Tulos**

Ilmentävätkö kohdun leiomyoomat molekyylimallia, joka alentaa retinohappoaltistusta?

**Esimerkki 9.6291**

Määrittääksemme keskushermoston (CNS) hemangioblastoomien neoplastisen solun alkuperän von Hippel-Lindaun taudissa (VHL) ja sen roolin kasvaimen muodostumisessa ja levinneisyydessä, luonnehdimme ja erilaistimme neoplastisia soluja VHL-potilailta poistetuista hemangioblastoomista.", "Yhteensä 31 CNS-hemangioblastoomaa 25:ltä VHL-potilailta resekoitiin ja analysoitiin. Hemangioblastoomien kasvainsoluja karakterisoitiin, kasvatettiin ja erilaistettiin useisiin linjoihin. Resektoidut hemangioblastoomat sijaitsivat pikkuaivoissa (11 kasvainta), aivorungossa (viisi kasvainta) ja selkäytimessä (15 kasvainta). Koska neoplastiset solut olivat embryologisesti johdettuja hemangioblastoja, neoplastiset solut osoittivat mesodermimarkkereiden brachyuryn, Flk-1:n (verisuonten endoteelin kasvutekijä-2) ja kantasoluleukemian (Scl) yhteisekspressiota. Neoplastiset solut ilmaisivat myös hematopoieettisia kantasoluantigeenejä ja reseptoreita, kuten CD133, CD34, c-kit, Scl, erytropoietiini ja erytropoietiinireseptori. Spesifisissä mikroympäristöissä neoplastiset solut (hemangioblastit) laajenivat ja erilaistuivat erytrosyyttisiksi, granulosyyttisiksi ja endoteelisiksi esiasteiksi. Villityyppisen VHL-alleelin poistaminen hematopoieettisista ja endoteeliperäisistä jälkeläisistä vahvisti niiden neoplastisen alkuperän.

**Tulos**

Ovatko von Hippel-Lindaun tautiin liittyvät hemangioblastoomat peräisin embryologisista multipotenttisista soluista?

**Esimerkki 9.6292**

Tutkitaan, ovatko syklo-oksygenaasi-2 (COX-2) ja hemioksygenaasi-1 (HO-1) osallisina bradykiniinin aiheuttamassa viivästyneessä suojauksessa.", "Sydämen supistuvuus, laktaattidehydrogenaasi (LDH) ja infarktin pinta-ala analysoitiin eristetyissä rotan sydämissä, joille oli aiheutettu Langendorffin menetelmällä iskeemis-reperfuusiovamma.', 'Tajuttomat rotat saivat bradykiniiniä (40 mikrog/kg), ja eristetyille sydämille tehtiin 30 minuutin alueellinen iskemia ja 120 minuutin reperfuusio 24 tuntia myöhemmin. Bradykiniinin esikäsittely parantaisi postiskeemistä suorituskykyä ja vähensi LDH:n vapautumista ja infarktin kokoa. COX-2-estäjä celecoxib (3 mg/kg) poisti bradykiniinin aiheuttaman suojan, mikä johti sydänlihaksen huonompaan suorituskykyyn, LDH:n vapautumiseen ja suurempaan infarktikokoon. HO-1:n estäjän ZnPP IX (20 mikrog/kg) antaminen ennen bradykiniiniä kumosi osittain viivästyneen suojan. Esikäsittely mitokondrioiden ATP-herkällä kaliumkanavan (mitoK(ATP) -antagonistilla 5-HD ennen bradykiniinin antoa tai 24 tuntia sen jälkeen kumosi myös suojausvaikutuksen.

**Tulos**

Ovatko [ COX-2 ja HO-1 mukana bradykiniinin aiheuttamassa viivästyneessä esivalmistelussa rotan sydämessä ]?

**Esimerkki 9.6293**

Selvittää Gravesin taudin vuoksi tehdyn totaalisen tyreoidektomian indikaatiot ja tulokset pohjoisamerikkalaisessa kohortissa.", "Prospektiivinen tietokanta, joka sisälsi 297 potilasta, joille tehtiin totaalinen tyreoidektomia tertiäärisen hoidon keskuksessa, tunnisti 49 potilasta, joilla oli Gravesin tauti.", "Naisia oli 37 ja miehiä 12 (keski-ikä 37,9 vuotta).". Yleisiä leikkausindikaatioita olivat: radioaktiivisesta jodista kieltäytyminen (20 %), kilpirauhasmyrsky (18 %), kilpirauhaskyhmy (16 %), I131:n epäonnistuminen (14 %) ja oftalmopatia (14 %). Komplikaatioita olivat: oireinen hypokalsemia (14 %), pysyvä hypoparatyreoosi (0 %) ja oireet, jotka johtuvat kurkunpään hermon vaurioitumisesta (0 %). Graves-potilailla oli enemmän verenvuotoja (117 ml vs. 48 ml, P<0,05). Kliiniset kyhmyt olivat pahanlaatuisia 38 %:lla. Papillaarista kilpirauhaskarsinoomaa esiintyi 10 %:lla potilaista, 60 %:lla multifokaalisesti ja 60 %:lla imusolmukemetastaasit.

**Tulos**

Onko totaalinen tyreoidektomia suositeltavin hoitomuoto potilaille, joilla on Gravesin tauti ja kilpirauhasen kyhmy?

**Esimerkki 9.6294**

C-reaktiivinen proteiini (CRP), joka on koholla tulehduksen yhteydessä, liittyy ateroskleroottiseen sairauteen. Kuvaamme CRP:n jakautumista ja sen yhteyttä sepelvaltimotaudin (CHD) riskitekijöihin suuressa CHD-potilasryhmässä.", "Tämä analyysi käsittää 2723 mies- ja 256 naispuolista CHD-potilasta, jotka kuuluivat Bezafibraatti-infarktin ehkäisyyn (BIP). Korkean herkkyyden CRP-pitoisuudet määritettiin pakastetuista plasmanäytteistä.", 'CRP-jakauma, normalisoitiin log-muunnoksen jälkeen. Tasot olivat naisilla korkeammat kuin miehillä koko ryhmässä (4,4 vs. 3,5 mg/l) ja kussakin ikäryhmässä. Liitännäissairaudet, tupakointi, alempi koulutustaso ja sydän- ja verisuonilääkkeiden käyttö olivat yhteydessä kohonneisiin CRP-tasoihin molemmilla sukupuolilla. CRP:n ja painoindeksin (BMI), insuliinin ja glukoosin välinen korrelaatio oli voimakkaampi naisilla. CRP-tason selitetty vaihtelu oli suurempi naisilla (20 %) kuin miehillä (13 %). Naisilla BMI selitti 10 prosenttia CRP:n vaihtelusta, kun taas miehillä kunkin muuttujan osuus oli huomattavasti pienempi.

**Tulos**

Onko c-reaktiivisen proteiinin jakauma ja korrelaatio kroonista sepelvaltimotautia sairastavien miesten ja naisten keskuudessa?

**Esimerkki 9.6295**

Useissa in vitro- tai jyrsijämalleissa tehdyissä tutkimuksissa on ehdotettu mahdollista yhteyttä angiotensiinikonvertaasin (ACE) eston ja insuliinin kaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) akselin välillä. Tätä yhteyttä on kuitenkin tutkittu ihmisillä vain harvoin. Tämän poikkileikkaustutkimuksen tavoitteena oli arvioida ACE:n estäjien yhteyttä vapaaseen IGF-1:een ja IGFBP-3:een iäkkäiden hypertensiivisten aikuisten veressä.", "Tiedot ovat IlSIRENTE-tutkimuksen perusarviosta, johon osallistui 364 vähintään 80-vuotiasta henkilöä. Tähän tutkimukseen valittiin 264 hypertensiivisen osallistujan alaryhmä, jolla ei ollut sydämen vajaatoimintaa. Vapaa IGF-1 ja IGFBP-3 mitattiin verestä radioimmunomääritysmenetelmällä. Kovarianssianalyysit suoritettiin vapaan IGF-1:n ja IGFBP-3:n tasojen erojen arvioimiseksi ACE:n estäjien käytön mukaan.", "Osallistujien keski-ikä oli 85,7 vuotta (SD: 4,9), 170 (64 %) oli naisia ja 123 (47 %) käytti ACE:n estäjää. Mahdollisten sekoittavien tekijöiden huomioon ottamisen jälkeen vapaan IGF-1:n pitoisuus oli ACE:n estäjien käyttäjillä hieman, mutta ei merkitsevästi korkeampi kuin ei-käyttäjillä (0,74 vs. 0,65 ng/ml; p=0,20). Sitä vastoin ACE:n estäjien käyttäjien IGFBP-3-seerumipitoisuus oli merkittävästi korkeampi kuin ei-käyttäjien (4821 vs. 4330 ng/ml; p=0,005). Lisäksi IGFBP-3:n pitoisuus oli merkittävästi korkeampi ACE:n estäjien käyttäjillä kuin verenpainelääkkeitä käyttämättömillä (p=0,02) ja muiden verenpainelääkkeiden käyttäjillä (p=0,01).

**Tulos**

Liittyykö ACE:n estäjien käyttö kohonneisiin IGFBP-3-pitoisuuksiin hypertensiivisillä iäkkäillä aikuisilla : IlSIRENTE-tutkimuksen tuloksia?

**Esimerkki 9.6296**

Monien lääkkeiden vakaan tilan pitoisuus-aikaprofiileja ei useinkaan luonnehdita optimaalisesti eliminaation eliminaation terminaalisen puoliintumisajan avulla eri syistä, kuten moniaksponentiaalisesta dispositiosta, jossa terminaalivaiheen osuus vakaan tilan altistuksesta on minimaalinen, tai sellaisten valvotusti vapautuvien formulaatioiden käytöstä, joissa on pidennetty nolla- tai sekamuotoinen nolla- tai ensimmäisen järjestyksen imeytyminen. Tällaisissa tapauksissa "tehollista" tai "funktionaalista" puoliintumisaikaa (t((1/2)F)) on usein käytetty kuvaamaan vakaan tilan farmakokinetiikkaa. Neuropsykiatriassa yleisesti käytetyn valproiinihapon eliminaation puoliintumisaika on 4-16 tuntia eri väestöryhmissä (lapset vs. aikuiset, entsyymi-indusoitu vs. indusoimaton). Divalproex-ER, kerran päivässä annosteltava divalproeksiininatriumia pitkävaikutteisesti vapauttava valmiste, on suunniteltu vapauttamaan valproiinihappoa >18 tunnin ajan. Näin ollen divalproex-ER:n vakaan tilan pitoisuus-aikaprofiileissa on pieniä huippu- ja pohjakosketusvaihteluita, joita valproiinihapon eliminaation puoliintumisaika ei kuvaa optimaalisesti. Tässä tutkimuksessa laskettiin t((1/2)F)-arvo divalproex-ER:n vakaan tilan pitoisuus-aikaprofiilien kuvaamiseksi.", "t((1/2)F):n arvo, joka on määritelty ajaksi, joka kuluu pitoisuuden puolittamiseen annosteluvälin (tau) aikana vakaan tilan aikana, johdettiin käyttäen vakaan tilan maksimi- (C(max)) ja minimipitoisuutta (C(min)) plasmassa ja tau-arvoja, ja se laskettiin muodossa ln(2)/(ln [C(max)/C(min)]/tau). Valproiinihapon t((1/2)F)-arvot aikuisilla maksan entsyymiä indusoimattomilla terveillä koehenkilöillä ja entsyymiä indusoimattomilla epilepsiapotilailla laskettiin viidestä farmakokineettisestä tutkimuksesta, joissa divalproex-ER:ää annettiin kerran päivässä 6-14 päivän ajan.', 'Arvioitu geometrinen keskiarvo t((1/2)F) indusoimattomilla aikuisilla oli 40,0 tuntia, kun odotettu eliminaation puoliintumisaika oli 12-16 tuntia tässä populaatiossa (mukaan lukien valproiinihappomonoterapiaa saavat potilaat); indusoituneilla potilailla t((1/2)F) oli 26,9 tuntia, kun odotettu eliminaation puoliintumisaika oli 6-12 tuntia.

**Tulos**

Onko funktionaalinen puoliintumisaika mielekäs kuvaaja nopeasti vapautuvan lääkkeen pitkävaikutteisen formulaation vakaan tilan farmakokinetiikalle: kuten kerran päivässä annosteltava divalproex-ER osoittaa?

**Esimerkki 9.6297**

Leukosyyttien lukumäärän ja leukosyyttien erotusarvojen prosenttiosuuksien määrittäminen normaalissa komplisoitumattomassa raskaudessa.", "Tämä retrospektiivinen pitkittäistutkimus tehtiin avohoitolaitoksessa, jossa annetaan rutiininomaista synnytyksen aikaista hoitoa. Tutkimusjoukkoon kuului 726 tervettä naista 5.-41. raskausviikolla. Kaikkiaan tehtiin 1749 täydellisen verenkuvan arviointia, joista 481 oli 1. raskauskolmanneksella, 687 2. raskauskolmanneksella ja 581 3. raskauskolmanneksella. Leukosyyttien kokonais- ja erotusarvo määritettiin automaattisella solulaskurilla.", "Leukosyyttien ja neutrofiilien määrä lisääntyi asteittain ja merkitsevästi 1. raskauskolmanneksesta 3. raskauskolmannekseen. Monosyyttien määrän kasvu oli merkittävää vasta kolmannella raskauskolmanneksella. Eosinofiilien määrä ei muuttunut merkittävästi koko raskauden aikana. Basofiilien määrä väheni merkittävästi 2. raskauskolmanneksen aikana ja palasi 1. raskauskolmanneksen arvoihin 3. raskauskolmanneksen aikana.

**Tulos**

Onko kokonais- ja erotusleukosyyttien määrä prosenttilukuja normaalissa raskaudessa?

**Esimerkki 9.6298**

Allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (SCT) jälkeen koko T-solureseptorirepertuaari (TCR) on selvästi vinoutunut 2-3 vuoden ajan. Pieni osa CD4+ T-soluista on CD25+ säätelylymfosyyttejä (Treg), joilla on ratkaiseva rooli perifeerisen toleranssin moduloinnissa. Tutkiaksemme niiden kykyä reagoida allogeenisessa isännässä syntyvään massiiviseen antigeenistimulaatioon, joka voi vaikuttaa merkittävästi niiden rekonstituutiomalliin, analysoimme Treg:ien TCR-repertuaaria SCT:n jälkeen keskittyen samankaltaisuuden asteeseen CD4+CD25- konventionaalisten CD4+CD25- T-solujen (Tconv) kanssa.", "Arvioimme Treg:ien TCR Vbeta -repertuaaria kymmenellä allogeenisen SCT:n läpikäyneillä potilailla käyttämällä komplementaarisuutta määrittävää CDR3-aluetta 3:n (complementarity determining region 3, CDR3) spektrityypitystä. Kehitimme analyysiä varten uuden samankaltaisuuspisteytyksen. Tämä pistemäärä ilmaisee niiden Vbeta-solujen osuuden, joilla on samanlainen profiili Treg- ja Tconv-solujen välillä.", "Treg- ja Tconv-solujen repertuaareille oli luonteenomaista, että enintään 3 vuotta SCT:n jälkeen näillä kahdella solujoukolla oli useita Vbeta-soluja, joilla oli erilaiset profiilit, kun taas ne olivat erittäin samanlaisia potilailla, jotka olivat olleet yli 3 vuotta allograftin jälkeen (samankaltaisuuspistemäärä = 0,90 vs. 0,61). Varhaisessa vaiheessa SCT:n jälkeen havaitut erot johtuivat pääasiassa siitä, että Vbeta ilmaisi oligoklonaalista profiilia Tconv:ssä mutta ei Treg:ssä.

**Tulos**

Eroaako t-solureseptorirepertuaarin käyttö allograftingin jälkeen CD4+CD25+-säätelytason T-solujen ja niiden CD4+CD25-vastineiden välillä?

**Esimerkki 9.6299**

Reaktiiviset happilajit on yhdistetty signaalimolekyyleiksi, jotka moduloivat redox-herkkien transkriptiotekijöiden, kuten ydintekijä kappa B:n (NF-kappaB), toimintaa. Hiljattain on havaittu, että hypoksia-indusoituva tekijä 1 (HIF-1), jonka tiedetään välittävän geeniekspressiota hypoksian vaikutuksesta, aktivoituu myös muiden kuin hypoksiaa aiheuttavien tekijöiden vaikutuksesta redox-herkällä tavalla. Tämän vuoksi pyrimme selvittämään näiden kahden tärkeän redox-herkän transkriptiotekijän välistä yhteyttä.", "Keuhkovaltimon sileän lihaksen soluissa reaktiiviset happilajit, jotka syntyvät joko eksogeenisen H2O2:n tai trombiinin stimuloiman NOX4:ää sisältävän NADPH-oksidaasin avulla, aktivoivat tai indusoivat NF-kappaB:tä ja HIF-1alfa:ta. Reaktiivisten happilajien välittämä HIF-1alfa-induktio tapahtui transkriptiotasolla ja oli riippuvainen NF-kappaB:stä. Transfektiokokeet villityypin tai mutanttien HIF-1alfa-promoottorikonstruktioiden kanssa paljastivat vielä tunnistamattoman NF-kappaB:tä sitovan elementin läsnäolon. Geelisiirtoanalyysit ja kromatiinin immunoprecipitointi vahvistivat NF-kappaB:n sitoutumisen tähän kohtaan. Lisäksi reaktiiviset happilajit lisäsivät plasminogeenin aktivaattori-inhibiittori-1:n ilmentymistä, mikä estettiin dominoivalla negatiivisella IkappaB:llä tai plasminogeenin aktivaattori-inhibiittori-1:n promoottorissa olevan HIF-1:n sitoutumiskohdan mutaatiolla.

**Tulos**

Aktivoivatko reaktiiviset happilajit HIF-1alfa-promoottoria toimivan NFkappaB-kohdan kautta?

**Esimerkki 9.6300**

Alhainen syntymäpaino, joka on epäsuotuisan sikiöympäristön sijaismarkkeri, on yhteydessä lihasten insuliiniresistenssiin, heikentyneeseen insuliinin stimuloimaan glykolyysiin ja tulevaan tyypin 2 diabeteksen riskiin. Luurankolihaksen massa, kuitukoostumus ja kapillaaritiheys ovat tärkeitä lihastoiminnan ja aineenvaihdunnan määrittäjiä, ja muutosten on arveltu vaikuttavan insuliiniresistenssin patogeneesiin.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, aiheuttaako epäsuotuisa sikiöympäristö (LBW) pysyviä muutoksia luurankolihaksen morfologiassa, mikä voi osaltaan vaikuttaa LBW:hen liittyvään dysmetaboliseen fenotyyppiin.', 'Vastus lateralis -lihaksesta otettiin perkutaaninen biopsia 20 terveeltä 19-vuotiaalta mieheltä, joiden syntymäpaino oli 10. persentiilissä tai alempana raskausikään nähden (LBW), ja 20:ltä normaalipainoiselta kontrollihenkilöltä, jotka vastasivat toisiaan ruumiinrasvan, fyysisen kunnon ja koko kehon glukoosinsiirron suhteen. Myofibrillaari-ATPaasi-värjäystä käytettiin lihassyiden luokitteluun tyypin I, IIa ja IIx (aiemmin tyyppi IIb) mukaan, ja kaksoisimmunovärjäys suoritettiin kapillaarien värjäämiseksi (LBW, n=8; normaali syntymäpaino, n=12).", "LBW:hen liittyi lisääntynyt tyypin IIx-kuitujen osuus (+66 %; P=0,03) tyypin IIa kuitujen vähenemisen kustannuksella (-22 %; P=0,003). Tyypin I kuitujen osuudessa ei havaittu merkittävää muutosta (+16 %; P=0,11). Lisäksi tyypin IIa kuitujen keskimääräinen pinta-ala kasvoi (+29 %; P=0,01), ja myös tyypin I kuitujen pinta-ala oli yleensä suurempi (+17 %; P=0,08). Kapillaaritiheys ei eronnut merkittävästi ryhmien välillä.

**Tulos**

Edellyttääkö luustolihaksen kuitukoostumuksen ja -koon muutos koko kehon insuliiniresistenssiä nuorilla miehillä, joilla on alhainen syntymäpaino?

**Esimerkki 9.6301**

Serotoniinin ja noradrenaliinin kuljettajan estäjä sibutramiini on laajalti käytetty lihavuuden vastainen lääke. Akuuteissa tutkimuksissa sibutramiinin perifeerinen sympatomimeettinen vaikutus kumoutui sentraalisella sympatolyyttisellä vaikutuksella.", "Tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan pitkäaikaisen sibutramiinihoidon aiheuttamat verenpainereaktiot voivat liittyä sympaattiseen hermoliikenteeseen ennen hoitoa prospektiivisessa avoimessa tutkimuksessa akateemisessa kliinisessä tutkimuskeskuksessa.', 'Tähän tutkimukseen osallistui 20 lihavaa henkilöä (painoindeksi 30-40 kg/m2, ikä 30-57 vuotta), jotka saivat 5 d lumelääkehoitoa, jota seurasi avoin 15 mg/d sibutramiinia ja hypokalorinen ruokavalio 12 viikon ajan.', 'Mitattiin ruumiinpaino, verenpaine, syke, lihaksen sympaattinen hermoaktiivisuus (MSNA) (mikroneurografia), plasman katekoliamiinit ja rasvakudoksen geeniekspressio.', 'Avoin sibutramiinihoito vähensi kehonpainoa 4,1 kg (P<0,01) ja MSNA:ta 17 pursetta minuutissa (P=0,001) ja nosti diastolista verenpainetta 3 mm Hg (P<0,05) ja sykettä 8 bpm (P<0,01). Verenpaineen muutos sibutramiinihoidon yhteydessä korreloi käänteisesti alkuperäisen MSNA:n kanssa (r2=0,34; P<0,01). Krooninen sibutramiinihoito lisäsi adrenoreseptorigeenien ilmentymistä ja plasman katekoliamiineja.

**Tulos**

Määrittääkö sympaattinen vasomotorinen sävy verenpaineen vasteen pitkäaikaiselle sibutramiinihoidolle?

**Esimerkki 9.6302**

Coxsackie- ja adenovirusreseptori on korkean affiniteetin reseptori adenovirus tyyppi 5:lle. Tietojemme mukaan coxsackie- ja adenovirusreseptorin ilmentymisprofiilia munuaissyövässä ei ole kuvattu. Arvioimme coxsackie- ja adenovirusreseptorin ilmentymistä ihmisen munuaissyöpänäytteissä ja määrittelimme, lisääkö histonideasetylaasin estäjä FK-228 (Astelas Pharmaceutical, Osaka, Japani) adenovirusinfektioiden tehokkuutta munuaiskarsinoomasoluissa in vivo ja in vitro.", "Käytimme satunnaisesti valittuja munuaissyöpänäytteitä. Näytteistä analysoitiin coxsackie- ja adenovirusreseptorien ilmentyminen käyttämällä käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota ja immunohistokemiaa. Sytotoksisuutta koskevat in vitro -kokeet tehtiin munuaissyöpäsoluille myrkyttömän FK-228-annoksen määrittämiseksi. FK-228:lla käsitellyissä munuaissyöpäsoluissa määritettiin koksasakkien ja adenovirusreseptorien ilmentymistaso fluoresenssiaktivoidulla solunäytteellä ja/tai käänteisellä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiolla. Vaikutusta in vivo adenoviruksen geeniekspressioon tutkittiin atyymisillä hiirillä.", "Useissa ihmisen munuaissyöpänäytteissä havaittiin käänteiseen transkriptaasipolymeraasiketjureaktioon perustuvalla analyysillä ja immunohistokemiallisella tutkimuksella, että coxsackie- ja adenoviruksen reseptori-ekspressio oli hävinnyt tai vähentynyt. FK-228:n myrkytön annos munuaissyöpäsoluille oli 0,5 ng/ml. Syöpäsolujen käsittely 0,5 ng/ml FK-228:lla lisäsi coxsackie- ja adenovirusreseptori-RNA:n ja asetyloituneen histoni H3:n tasoja. Tämä lisääntyminen liittyi noin 10-kertaiseen adenovirustartunnan lisääntymiseen, mikä osoitti lisääntynyt transgeenin ilmentyminen beetagalaktosidaasia sisältävästä adenovirusvektorista. FK-228:n laskimonsisäinen anto lisäsi coxsackie- ja adenovirusreseptorien ilmentymistä athymic-hiirissä. Beetagalaktosidaasi-adenoviruksen ja FK-228:n yhdistelmä oli huomattavasti tehokkaampi kuin pelkkä adenovirus A498-soluissa 3 viikon kuluttua hoidosta in vivo. P21-adenoviruksen ja FK-228:n yhdistelmä johti merkittävään kasvainten estoon in vitro ja in vivo.

**Tulos**

Tehostaako histonideasetylaasin estäjä munuaissyöpäsolujen adenovirustartuntaa?

**Esimerkki 9.6303**

Viimeaikaiset havainnot viittaavat siihen, että suurempi lihasten välisen rasvakudoksen (IMAT) määrä on yhteydessä glukoosin säätelyhäiriöihin, heikompaan lihasvoimaan ja lisääntyneeseen vammautumisriskiin. Vaikka useissa tutkimuksissa on kuvattu lihaksen sopeutumista vähentyneen fyysisen aktiivisuuden jälkeen, IMAT:n muutosta terveillä nuorilla aikuisilla ei tunneta.", "Tavoitteena oli selvittää, muuttaako alaraajojen vähentynyt aktiivisuus IMAT:ta terveillä nuorilla aikuisilla ja arvioida, vaikuttaako tämä muutos lihasvoiman menetykseen.", "Koehenkilöt (6 miestä ja 12 naista, iältään 19-28 vuotta) kävivät 4 viikon kontrollijakson, jota seurasi 4 viikon yksipuolinen alaraajojen ripustaminen. Koko lihaksen, ihonalaisen rasvakudoksen ja IMAT:n tilavuudet arvioitiin reiden ja vasikan magneettikuvauksella. Lihasvoimaa arvioitiin maksimaalisten tahdonalaisten isometristen supistusten aikana.", "Kontrollijaksolla ei havaittu muutoksia. Vähentynyt fyysinen aktiivisuus vähensi reisilihaksen tilavuutta 7,4 % ja vasikan lihaksen tilavuutta 7,9 % (P < 0,001); ihonalaisessa rasvakudoksessa ei havaittu merkittävää muutosta. Lisäksi IMAT kasvoi molemmilla alueilla; kasvu oli suurempi vasikassa (20 %) kuin reidessä (14,5 %) (P < tai = 0,005) ja selittyi osittain lihaskadolla (R(2) = 26 %). Voiman menetys oli suurempi reidessä (20,4 %) kuin vasikassa (15 %). Voiman menetys oli yhteydessä IMAT:n kasvuun (P = 0,039) sen jälkeen, kun lihaskadon, alkuperäisen voiman, alkuperäisen IMAT:n ja alkuperäisen lihastilavuuden suhteen oli tehty säätö.

**Tulos**

Lisääkö vähentynyt fyysinen aktiivisuus lihasten välistä rasvakudosta terveillä nuorilla aikuisilla?

**Esimerkki 9.6304**

Ateroskleroosi on krooninen tulehdussairaus. Olemme aiemmin raportoineet, että runsaasti alfalinoleenihappoa (ALA) sisältävä ruokavalio vähentää lipidien ja tulehduksellisten sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä hyperkolesterolemiaa sairastavilla henkilöillä.", "Tavoitteena oli arvioida runsaasti ALA:ta sisältävän ruokavalion vaikutuksia seerumin proinflammatoristen sytokiinien pitoisuuksiin ja sytokiinien tuotantoon kokeellisia ruokavalioita saaneiden henkilöiden viljeltyjen perifeerisen veren mononukleaarisolujen (PBMC) avulla.", "Tutkimusasetelmana käytettiin satunnaistettua, kontrolloitua, kolmen ruokavalion, kolmen jakson ja kolmen jakson ristikkäistutkimusta. Hyperkolesterolemiapotilaille (n = 23) annettiin kolme kokeellista ruokavaliota: runsaasti ALA:ta sisältävä ruokavalio (ALA-dieetti; 6,5 % energiasta), runsaasti linolihappoa sisältävä ruokavalio (LA-dieetti; 12,6 % energiasta) ja keskimääräinen amerikkalainen ruokavalio (AAD) 6 viikon ajan. Mitattiin seerumin interleukiini (IL)-6-, IL-1beta- ja tuumorinekroositekijä-alfa (TNF-alfa)-pitoisuudet sekä PBMC:iden IL-6-, IL-1beta- ja TNF-alfa-tuotanto.", "PBMC:iden IL-6-, IL-1beta- ja TNF-alfa-tuotanto ja seerumin TNF-alfa-pitoisuudet olivat pienempiä (P < 0,05 ja P < 0,08) ALA-ruokavaliolla kuin LA-ruokavaliolla tai AAD:llä. PBMC:n TNF-alfa-tuotanto korreloi käänteisesti ALA:n (r = -0,402, P = 0,07) ja eikosapentaeenihapon (r = -0,476, P = 0,03) pitoisuuksien kanssa PBMC:n lipideissä ALA-ruokavaliolla. Seerumin ALA:n muutokset korreloivat käänteisesti PBMC:ien tuottaman TNF-alfa-pitoisuuden muutosten kanssa (r = -0,423, P < 0,05).

**Tulos**

Estääkö ruokavalion alfalinoleenihappo hyperkolesterolemiapotilaiden perifeerisen veren mononukleaaristen solujen proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa?

**Esimerkki 9.6305**

Visfatiini on insuliinia jäljittelevä adipokiini. Visfatiini on koholla lihavuudessa ja tyypin 2 diabeteksessa. Sen rooli glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunnassa terveillä ihmisillä on kuitenkin epäselvä.", "Tavoitteena oli tutkia viskatiinin korrelaatioita glukoosin, lipidien ja kehon koostumuksen fenotyyppien kanssa sekä viskatiinin vasteita lyhytaikaiseen ylensyöntiin terveillä nuorilla miehillä.", "Kuusikymmentäyksi tervettä nuorta miestä rekrytoitiin Newfoundlandin väestöstä. Seerumin visfatiini-, interleukiini 6, glukoosi-, insuliini-, kokonaiskolesteroli-, HDL-kolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triasyyliglyserolipitoisuudet mitattiin autoanalysaattorilla, ja kehon rasvaprosentti (%BF) ja vartalon rasvaprosentti (%TF) mitattiin kaksoisenergia-röntgenabsorptiometrialla. Insuliiniresistenssi ja beetasolujen toiminta arvioitiin homeostaasimallilla. Kaikki mittaukset suoritettiin lähtötilanteessa ja sen jälkeen, kun oli tehty 7 päivän yliruokintaprotokolla, joka ylitti lähtötilanteen vaatimuksen 70 prosentilla. Koehenkilöt luokiteltiin %BF:n perusteella laihoiksi (<21 %), ylipainoisiksi (21-25,9 %) tai lihaviksi (>tai= 26 %).", "Moninkertainen regressioanalyysi osoitti, että triasyyliglyserolit korreloivat paastonajan seerumin visfatiinin kanssa (P < 0,001). Lisäksi seerumin visfatiini laski 19 % kokonaisuutena - 23 % laihoilla, 9 % ylipainoisilla ja 18 % lihavilla koehenkilöillä (P < 0,0001) - yliruokintaprotokollan jälkeen. Mikään mitatuista muuttujista, mukaan lukien interleukiini 6, ei liittynyt viskostatiinin vähenemiseen. Toisin kuin hiirillä tehdyissä tutkimuksissa, visfatiinipitoisuudet ennen yliruokintaa ja sen jälkeen eivät korreloineet glukoosin, insuliinin, insuliiniresistenssin, beetasolujen toiminnan, %BF:n tai %TF:n kanssa.

**Tulos**

Ovatko seerumin visfatiinipitoisuudet positiivisesti korreloituneet seerumin triasyyliglyserolipitoisuuksien kanssa ja alentavatko liikaruokinta niitä terveillä nuorilla miehillä?

**Esimerkki 9.6306**

Halofuginoni on uusi antifibroottinen aine, joka voi kumota fibroottisen prosessin estämällä spesifisesti kollageeni tyyppi I:n synteesiä.", "Halon vaikutuksen arvioimiseksi glomeruloskleroosin ja interstitiaalisen fibroosin kehittymiseen 5/6 nefrektomia-rotan mallissa", "Urospuoliset Wistar-rotat määrättiin 5/6 NX-operaatioon tai sham-operaatioon, ja ne jaettiin sitten kolmeen ryhmään: 5/6 NX-rotat (NX-Halo-rotat ja NX-kontrolli) ja sham. Systolinen verenpaine, proteinuria ja ruumiinpaino määritettiin 2 viikon välein. Uhrauksen yhteydessä (10 viikkoa) arvioitiin kreatiniinipuhdistuma ja poistettiin jäännösmunuaiset histologista tutkimusta, siriuspunavärjäystä ja in situ -hybridisaatiota varten.", "Systolinen verenpaine nousi asteittain molemmissa 5/6 NX-ryhmissä. Halo hidasti proteinurian lisääntymistä 5/6 NX-rotilla. Odotetusti kreatiniinipuhdistuma oli alhaisempi 5/6 NX-ryhmissä verrattuna sham-rottiin. Kreatiniinipuhdistuma oli merkittävästi korkeampi NX-Halo-ryhmässä tutkimusjakson lopussa. Histologinen tutkimus valomikroskoopilla osoitti huomattavasti vähemmän vaikeaa interstitiaalista fibroosia ja glomeruloskleroosia Halo-käsitellyillä rotilla. Kollageeni alfa1 (I) -geenin ilmentymisen ja kollageenin värjäytymisen lisääntyminen nefrektomian jälkeen poistui lähes kokonaan Halon avulla.

**Tulos**

Vähentääkö halofuginoni munuaisfibroosia 5/6 nefrektomoitujen rottien keskuudessa?

**Esimerkki 9.6307**

On väitetty, että dopamiinin (DA) manipulointi häiritsee sekä skitsofreniapotilailla että eläinanalogeissa tehtäviä, jotka edellyttävät kontekstin käyttämistä tavoitteellisen käyttäytymisen palveluksessa, ja siihen liittyy prefrontaalinen aivokuori.', "Määritellään DA D(1)/D(2) -reseptoriantagonistin alfa-flupentiksolin suoran infuusion vaikutukset ehdolliseen erottelukykyyn mediaaliseen prefrontaaliseen aivokuoreen (mPFC) ja sen käänteispotentiaalin vaikutukset d-amfetamiinin aiheuttamaan tehtävän häiriöön.', "Ehdollinen erottelukyky, jossa rotat oppivat vastaamaan sopivaan vipuun, joka riippuu tietyistä ääniärsykkeistä, hankittiin ja testattiin myöhemmin edellä mainitulla lääkehoitoprotokollalla sukupuuttoon.", "Ehdolliseen erottelukykyyn ei vaikuttanut kahdenvälinen mPFC:n sisäinen alfa-flupentiksoli 12-, 24- tai 36- mikrog/mikrog/mikrolin annoksilla.". D-amfetamiiniannos (1,5 mg / kg), jonka on aiemmin osoitettu häiritsevän ehdollista erottelukykyä, heikentyi alfa-flupentiksolin suoralla PFC-infuusiolla 24- ja 36-annoksilla, mutta ei 12 mikrog/mikrolin annoksilla paikkaa kohti.

**Tulos**

Vaimentaako alfa-flupentiksolin mediaalisen prefrontaalisen aivokuoren infuusio systeemisen d-amfetamiinin aiheuttamaa ehdollisen erottelukyvyn häiriötä rotilla?

**Esimerkki 9.6308**

17p13-paikannuksen alleelikato (LOH) on yleinen (85 %) lisämunuaiskuoren syövissä. Kasvainsuppressorigeeni TP53 sijaitsee paikassa 17p13. Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää TP53:n somaattisten inaktivoivien mutaatioiden esiintyvyys lisämunuaiskuoren kasvaimissa, joissa on 17p13 LOH, sekä niiden kliinisbiologiset korrelaatiot.', 'TP53:n somaattisia mutaatioita, intragenistä LOH:ta (VNTR1-markkeria) ja p53:n yliekspressiota tutkittiin 36:ssa lisämunuaiskuoren kasvaimessa, joissa oli Southern blot -menetelmällä määritetty 17p13:n LOH.', 'TP53-mutaatioita havaittiin 33 %:ssa kasvaimista, ja VNTR1 LOH:ta esiintyi 44 %:ssa tapauksista, eikä se aina korreloinut TP53-mutaation esiintymisen kanssa. Ainoastaan TP53-mutanttien kasvaimissa on voimakas ydinimmunoreaktiivisuus. TP53-mutanttien kasvaimet olivat huomattavasti suurempia kuin villityyppiset TP53-kasvaimet (kasvaimen mediaanipaino: 640 vs. 185 g; P=0,02), niihin liittyi edistyneempi kasvaimen etenemisvaihe (MacFarlanen vaihe IV; P=0,01) ja niillä oli lyhyempi taudista vapaa elinaika (P=0,03).

**Tulos**

Ovatko somaattiset TP53-mutaatiot suhteellisen harvinaisia lisämunuaiskuoren syövissä, joissa on usein 17p13-heterotsygoottiuden menetys?

**Esimerkki 9.6309**

Selvittää silmäluomien myoklonia-oireyhtymän (EMA) esiintyvyys, kliiniset ominaisuudet ja rutiininomaiset EEG-piirteet käyttämällä retrospektiivistä tapauskontrollitutkimusasetelmaa.", "EEG:t vuosilta 1996-2005 etsittiin käyttämällä seuraavia hakusanoja: silmäluomien räpyttely, silmäluomien räpyttely, tics, idiopaattinen yleistynyt epilepsia, kliininen poissaolo, epätyypillinen poissaolo ja fotoparoksysmaalinen vaste.". Saman ajanjakson aikana tunnistettiin potilaat, joilla oli diagnosoitu idiopaattinen yleistynyt epilepsia. Potilaat, joiden kohtausten semiologiana oli pääasiassa silmäluomien räpyttely/silmien räpyttely, jaettiin EMA- ja ei-EMA-ryhmiin aiemmin julkaistujen kriteerien perusteella, ja niitä verrattiin tarvittaessa käyttämällä parametrisia (Studentin t-testi) ja ei-parametrisia testejä (Khiin neliö). P-arvoa <0,05 pidettiin merkitsevänä.", "Hakusanoilla tunnistettiin 997 potilasta, joista 288 potilaalla diagnosoitiin idiopaattinen yleistynyt epilepsia; 126:lla oli silmäluomien räpyttely/vilkutus pääasiallisena kohtauksen semiologiana. Kun 51 potilasta suljettiin pois puutteellisten tietojen vuoksi, jäljelle jääneistä 75 potilaasta 26:lla (9,03 %) oli EMA. Potilaat, joilla oli EMA, olivat (1) vanhempia ensimmäisen EEG:n aikaan (OR=2,86; 95 % CI=7,00-10,23; p=0,005) (2) todennäköisemmin saaneet tapahtuman rutiini-EEG:llä (OR=3,62; 95 % CI=1,28-10,19; p=0,01) (3) heillä oli >3 tapahtumaa päivässä (OR=9.73; 95 % CI=2,06-45,96; p=0,0012) (4) heillä oli suurempi kehitysviiveen esiintyvyys (OR=4,46; 95 % CI=1,36-14,67; p=0,01) ja (5) heillä oli normaali EEG-tausta verrattuna ryhmään, jossa ei ollut EEG:tä.

**Tulos**

Onko silmäluomien myoklonia, jossa on poissaoloja : riittääkö rutiini-EEG diagnoosin tekemiseen?

**Esimerkki 9.6310**

Stroomainvaasio on yksi tärkeimmistä piirteistä, joita käytetään erottamaan korkea-asteiset dysplastiset kyhmyt (DN) hyvin erilaistuneista hepatosellulaarisista karsinoomista (HCC). Kirjoittajat esittivät hypoteesin, että ei-invasiivisten hepatosellulaaristen kyhmyjen ympärillä tapahtuu ductulaarinen reaktio (DR), mutta ei invasiiviseen HCC:hen rajoittuvassa stroomassa.", "DR/sytokeratiini 7 (CK7)-positiivisia kuvioita arvioitiin 105 resektoidussa pienessä maksakyhmyissä invaasion tason mukaan. Kyhmyt luokiteltiin histologisesti ennen immunovärjäystä ei-invasiivisiksi (suuret regeneratiiviset kyhmyt, matala-asteiset DN:t ja korkea-asteiset DN:t), minimaalisesti invasiivisiksi (varhaiset HCC:t, joiden kyhmytyyppi on epämääräisesti kyhmytyyppinen) ja avoimen invasiivisiksi (tyypilliset HCC:t, joiden kyhmytyyppi on selvästi kyhmytyyppinen) asiantuntijapatologien suorittamassa arvioinnissa, joka on nykyisin kultainen standardi. Intranodulaarinen DR (sisäinen DR) ja DR kyhmyn periferiassa (ulkoinen DR) arvioitiin erikseen semiquantitatiivisella asteikolla 0-4+.", "DR oli 3 tai 4+ suurimmassa osassa ei-invasiivisia kyhmyjä (sisäinen DR, 81 %; ulkoinen DR, 91 %), kun taas DR oli 0 tai 1+ avoimesti invasiivisissa HCC:issä (sisäinen DR, 96 %; ulkoinen DR, 81 %). Minimaalisesti invasiivisissa HCC:issä DR oli keskitasoa (2 tai 3+ sisäinen DR, 75 %; 2+ ulkoinen DR, 67 %). DR puuttui tyypillisesti kasvainsolujen stroomainvassiivisesta, etureunasta sekä minimaalisesti invasiivisissa HCC:ssä (DR/CK7:n fokaalinen häviäminen) että avoimesti invasiivisissa HCC:ssä (DR/CK7:n diffuusi häviäminen). DR-kuviot 41 neulabiopsianäytteessä olivat samanlaisia kuin resektioiduissa kyhmyissä havaitut kuviot.

**Tulos**

Onko ductulaarisesta reaktiosta apua varhaisen stroomainvaasion , pienten hepatosellulaaristen karsinoomien ja dysplastisten kyhmyjen määrittelyssä?

**Esimerkki 9.6311**

Noin 30-40 prosentilla kaikista osteosarkoomapotilaista esiintyy lopulta uusiutumista. Tutkimuksessa tutkittiin hypoteesia, jonka mukaan osteosarkooman resistenssi kemoterapialle saattaa liittyä pregnaani-ksenobioottireseptorivariantin (PXR) proteiinin ilmentymiseen ja sen rooliin P450 3A4:n pääasiallisena induktorina näissä kasvaimissa.", "PXR:n mRNA- ja proteiini-ilmentymisen määrittämiseen käytettiin polymeraasiketjureaktiota (PCR) ja Western blot -analyysiä. Reaaliaikaista PCR:ää ja CYP3A:n katalyyttistä aktiivisuutta käyttäen 7-bentsyylitrifluorometyylikumariinia (BFC) koettimen substraattina käytettiin mittaamaan P450 3A4:n tai MDR1:n induktiota. siRNA-transfektiot tehtiin PXR:n osalta ja sytotoksisuus määritettiin kolorimetrisesti perustuvalla määrityksellä tai Annexin v-Fitc-värjäyksellä.', 'Sarkoomasolulinjoissa ilmentyvän PXR-proteiinin molekyylikoossa havaittiin eroja verrattuna normaalissa maksassa, munuaisissa tai ohutsuolessa ilmentyvään villityyppiseen PXR:ään. Villiintyneen PXR:n N-terminaalia vastaan kasvatettu polyklonaalinen PXR-vasta-aine ei osoittanut näissä sarkoomasolulinjoissa ilmentyvää PXR:ää. Osteosarkoomasolulinjoissa etoposidi ja doksorubisiini indusoivat P450 3A4:ää ja MDR1:ää paremmin kuin rifampisiini. PXR:ää vastaan suunnattu siRNA alensi P450 3A4:n ilmentymistä vain osteosarkoomasolulinjassa. Sytotoksisuusmääritykset osoittivat, että osteosarkoomasolulinjojen resistenssi etoposidille korreloi PXR-proteiinin ilmentymistasojen ja P450 3A4:n aktivaation kanssa ja että se voitiin estää ketokonatsolilla.

**Tulos**

Ovatko PXR-variantin ilmentymistasot ja aktivoituminen suoraan yhteydessä lääkeresistenssiin osteosarkoomasolulinjoissa?

**Esimerkki 9.6312**

Ihmisen genomissa havaittiin hiljattain laajalle levinnyttä transkriptiotoimintaa korkearesoluutioisissa tiling array -kokeissa, jotka paljastivat monia uusia transkripteja, jotka ovat tunnettujen proteiini- tai RNA-geenien rajojen ulkopuolella. Näitä uusia transkriptioituja alueita kutsutaan "TAR-alueiksi" (Transcriptionally Active Regions), ja ne edustavat genomin "pimeää ainetta", ja niiden alkuperä ja toiminta on selitettävä. Monien näistä transkriptioista uskotaan koodaavan uusia proteiineja tai muita kuin proteiineja koodaavia RNA:ita. Olemme soveltaneet integroitua bioinformatiikan lähestymistapaa tutkiaksemme näiden TAR-alueiden ominaisuuksia, mukaan lukien lajien välistä säilymistä ja kykyä muodostaa stabiileja sekundäärirakenteita. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tunnistaa luettelo mahdollisista ehdokasjaksoista, jotka todennäköisesti koodaavat toiminnallisia ei-proteiinia koodaavia RNA:ita. Olemme erityisen kiinnostuneita sellaisten funktionaalisten RNA-kandidaattien löytämisestä, jotka ovat alkueläinspesifisiä, toisin sanoen sellaisia, joilla ei ole homologeja hiiren tai koiran genomissa, vaan rhesuslajeissa.", "Käyttämällä sekvenssikonservaatiota ja todennäköisyyttä muodostaa stabiileja sekundäärirakenteita olemme tunnistaneet noin 300 mahdollista ehdokasta alkueläinspesifisiksi ei-koodaaviksi RNA:iksi. Olemme parhaillaan sekvensoimassa näiden ehdokasjaksojen ortologisia alueita useissa muissa kädellislajeissa. Sen jälkeen voimme soveltaa "fylogeneettistä varjostusta" näiden ncRNA-ehdokkaiden toiminnallisuuden analysoimiseksi.

**Tulos**

Paljastuuko genomin tiling array -datan vertaileva analyysi monista uusista kädellisille spesifisistä toiminnallisista RNA:ista ihmisessä?

**Esimerkki 9.6313**

MR-spektroskopian käyttäminen demyelinoivan sairauden diagnosoinnin apuna ja tumefaktiivisten demyelinoivien leesioiden erottamiseksi neoplastisista prosesseista.", "Aivojen MR-kuvantaminen tehtiin neljälle potilaalle, joilla oli kliinisesti fokaalisia neurologisia puutteita. MR-kuvantamisessa havaittiin aluksi parenkymaalisia massavaurioita. Tämän jälkeen tehtiin yhden ruudun magneettikuvaus, jossa käytettiin pistemäistä spektroskopiasekvenssiprotokollaa lyhyellä kaikuajalla (30 sekuntia).", "Magneettikuvaus paljasti yhden potilaan kohdalla fokaalisen rengasmaisesti voimistuvan massan, toisen potilaan kohdalla useita rengasmaisesti voimistuvia leesioita, kolmannen potilaan kohdalla laajan turvotuksen ja massan aiheuttaman vaikutuksen alueen, johon ei liittynyt voimistumista, ja neljännen potilaan kohdalla useita kiinteitä ja perifeerisesti voimistuvia leesioita. Kaikkien neljän potilaan MR-spektroskopiatulokset osoittivat glutamaatti- ja glutamiinipiikkien merkittävää kohoamista (2,1-2,5 ppm). Muita epäspesifisiä (ja tavallaan sekoittavia) löydöksiä olivat koliinipiikin kohoaminen (3,2 ppm), laktaattipiikin kohoaminen (1,3 ppm), lipidipiikin kohoaminen (0,5-1,5 ppm) ja N-asetyyliaspartaattipiikin väheneminen (2,0 ppm). Kaikille neljälle potilaalle diagnosoitiin lopulta multippeliskleroosi CSF-analyysin, aivobiopsian ja/tai kliinisen seurannan perusteella.

**Tulos**

Onko metabolialöydökset tumefaktiivisissa demyelinoivissa leesioissa hyödyntäen lyhyen kaikuajan protonimagneettiresonanssispektroskopiaa?

**Esimerkki 9.6314**

Tarkoituksena on tutkia, voidaanko alkoholiin liittyvää tarkkaavaisuusharhaa vähentää kouluttamalla alkoholin suurkuluttajia kiinnittämään huomiota virvoitusjuomiin alkoholin vaihtoehtona. AB:n vähentäminen on tärkeää, koska AB:n on esitetty olevan merkittävä tekijä riippuvuuskäyttäytymisen kehittymisessä, ylläpitämisessä ja uusiutumisessa. AB: tä koulutettiin kliinisesti merkityksellisessä mallissa, ja tutkimme tämän koulutuksen yleistymistä. SUUNNITTELU, OSALLISTUJAT JA VÄLINEET: Määritimme satunnaisesti 106 raskaasti juoville miespuolisille korkeakoulu- ja yliopisto-opiskelijoille tarkkaavaisuuden uudelleenkoulutuksen (AR; muokattu visuaalinen koetehtävä) tai kontrollitilanteen (tavallinen visuaalinen koetehtävä).", "Maastrichtin yliopiston laboratorio.", "Mittasimme AR: n vaikutuksia visuaaliseen koetehtävään AR: ssä esitetyillä ärsykkeillä ja uusilla ärsykkeillä sekä vaihtoehtoisella AB: n mittarilla, flicker-paradigmalla. Lisäksi mittasimme vaikutuksia himoon ja mieltymykseen joko alkoholijuomaa tai virvoitusjuomaa kohtaan.", "AR:n jälkeen osallistujat olivat oppineet välttämään alkoholistisia ärsykkeitä ja kehittäneet AB:n virvoitusjuomia kohtaan. Tämä vaikutus rajoittui AR: ssä käytettyihin ärsykkeisiin. AR ei vaikuttanut välkyntätehtävään, jossa sekä AR- että kontrolliryhmissä havaittiin AB:tä alkoholia kohtaan. Mitään vaikutusta ei havaittu himoon eikä mieltymystehtävään.

**Tulos**

Vähentääkö tarkkaavaisuuden uudelleenharjoittelu tarkkaavaisuusharhaa raskaiden juomien käyttäjillä ilman yleistystä?

**Esimerkki 9.6315**

Arvioidaan hopeanitraattivoiteen terapeuttista vaikutusta osittaisen paksuisiin palovammoihin ja tarkkaillaan sen sivuvaikutuksia.", "Toteutettiin monikeskuksinen, satunnaistettu, positiivisen lääkkeen kanssa rinnakkainen, itsekontrolloitu tutkimus. Kahdeksankymmentä potilasta, joilla oli pinnallisia osittaisen paksuisia palovammoja, ja 40 potilasta, joilla oli syviä osittaisen paksuisia palovammoja, satunnaistettiin AgNO3-ryhmään ja SD-Ag-ryhmään sen mukaan, minkälaista lääkettä haavat saivat paikallisesti. Näissä kahdessa ryhmässä tutkittiin haavan paranemisaikaa, haavan paranemisnopeutta ja haavan bakteeriviljelyä, lääkkeen vaikutusta ja turvallisuutta sekä lääkkeen aiheuttamaa ärsytystä haavoille.", "Pinnallisia osittaisen paksuisia palovammoja sairastavien potilaiden haavan paranemisaika hopeanitraattiryhmässä oli (9,5 +/- 2,7) päivää, mikä oli selvästi lyhyempi kuin SD-Ag-ryhmässä [(10,8 +/- 3,4) päivää, P <0,01]. Haavan paranemisaste hopeanitraattiryhmässä 7. palovamman jälkeisenä päivänä ( PBD) oli (77,9 +/- 20,5) %, mikä oli selvästi korkeampi kuin SD-Ag-ryhmässä [(67,3 +/- 22,6) %, P < 0,01]. Syviä, osittain paksuja palovammoja sairastaneiden haavan paranemisaika hopeanitraattiryhmässä oli (21,5 +/- 4,8) päivää, mikä oli selvästi lyhyempi kuin SD-Ag-ryhmässä [(23,3 +/- 6,4) päivää, P <0,01]. Haavan paranemisaste hopeanitraattiryhmässä 20 PBD:n kohdalla oli (86,6 +/- 15,9) %, mikä oli selvästi korkeampi kuin SD-Ag-ryhmässä [(78,5 +/- 17,7) %, P < 0,01]. Hopeanitraattivoiteella on sama antibakteerinen vaikutus kuin 1-prosenttisella SD-Ag-voiteella, mutta se oli vähemmän kivulias, kun sitä levitettiin avoimiin haavoihin.

**Tulos**

Onko [ Monikeskuksinen kliininen tutkimus hopeanitraattivoiteen vaikutuksesta osittaispaksuisiin palovammoihin ]?

**Esimerkki 9.6316**

Tollin kaltainen reseptori 4 (Tlr-4) välittää monia lipopolysakkaridin (LPS) biologisia vaikutuksia, ja sillä on kasvainvastainen vaikutus glioblastoomaan sekä in vivo että in vitro. Tlr-4:n tarkkaa roolia näissä antitumoraalisissa vaikutuksissa ei kuitenkaan tunneta.", "Tlr-4:n roolia LPS:n antitumoraalisessa vaikutuksessa glioblastoomiin arvioitiin villityyppisillä BALB/c-hiirillä ja Tlr-4:n knockout (KO) BALB/c-hiirillä. Hiirille istutettiin DBT-glioblastoomasoluja kallonsisäisesti tai ihonalaisesti, niitä hoidettiin intratumoraalisella LPS:llä ja arvioitiin histopatologisella tutkimuksella kasvaimen etenemis- ja tulehdusasteet. Näiden kahden reseptorin ilmentymistasojen kvantifioimiseksi glioblastoomasoluissa tehtiin virtaussytometria ja Western blotting Tlr-4-reseptorin vasta-aineilla ja virtaussytometria siihen liittyvälle CD14-osalle.", "Ihonalaisissa kasvaimissa LPS aiheutti lähes täydellisen kasvaimen häviämisen villityyppisillä hiirillä, mutta vain 50 %:n vähenemisen Tlr-4 KO -hiirillä. Kallonsisäisiä glioblastoomia implantoivien hiirten kohdalla LPS pidensi hieman elossaoloaikaa villityyppisillä hiirillä, mutta Tlr-4 KO-hiirillä siitä ei ollut mitään hyötyä. Villi- ja Tlr-4 KO -hiirten välillä ei ollut histologisia eroja kasvaimen kokoa lukuun ottamatta. Molemmissa malleissa havaittiin LPS:n antamisen jälkeen varhainen neutrofiilinen ja myöhemmin makrofagipitoinen tulehdusinfiltraatti. Kvantitatiivinen virtaussytometria ja Western blotting osoittivat, että hiiren ja ihmisen glioblastoomasoluissa in vitro ei ollut Tlr-4-reseptorin tai CD14:n ilmentymää, ja Western blotting osoitti, että Tlr-4:n vaikutukset välittyvät kasvaimen ulkopuolisten elementtien, kuten mikroglian ja tulehdussolujen, välityksellä.

**Tulos**

Välitetäänkö lipopolysakkaridin in vivo antitumoraalisia vaikutuksia glioblastoma multiformea vastaan osittain Tollin kaltaisen reseptorin 4 avulla?

**Esimerkki 9.6317**

Kohonneet verensokeriarvot ovat sydäninfarktipotilaiden ennusteellinen tekijä. Hyperglykemian ja lopputuloksen välinen epäsuotuisa yhteys tunnetaan sekä sisäänotto- että paastoglukoosin osalta. Nämä ennustetekijät ovat yksittäisiä mittauksia, eivätkä ne siten kerro yleisestä hyperglykemiasta. Lisääntynyt jatkuva hyperglykemia voi ennustaa paremmin sydäninfarktipotilaiden haittatapahtumia.", "Prospektiivisessa tutkimuksessa, johon osallistui primaarisen perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen (PCI) saaneita sydäninfarktipotilaita, mitattiin usein verensokeria, jotta voitiin tutkia glukoosin ja suurten sydäntapahtumien (MACE) välistä suhdetta 30 päivän seurannassa. MACE määriteltiin kuolemaksi, uusiutuneeksi infarktiksi, toistuvaksi primaariseksi sepelvaltimotoimenpiteeksi ja vasemman kammion ejektiofraktioksi, joka oli vähintään 30 %.", "MACE:ta esiintyi 89 potilaalla (21,3 %) 417 potilaasta.", "MACE:ta esiintyi 89 potilaalla (21,3 %) 417 potilaasta. 17 potilaalla (4,1 %) se oli kuolemaan johtanut tapahtuma. Potilasta kohti oli käytettävissä keskimäärin 7,4 glukoosimääritystä. Keskimääräinen +/- SD glukoosi oli 10,1 +/- 3,7 mmol/l potilailla, joilla oli MACE, verrattuna 9,1 +/- 2,7 mmol/l potilailla, joilla ei ollut MACEa (P = 0,0024). Keskimääräinen glukoosi kahden ensimmäisen vuorokauden aikana sisäänoton jälkeen oli 9,0 +/- 2,8 mmol/l potilailla, joilla oli MACE, verrattuna 8,1 +/- 2,0 mmol/l tapahtumasta vapailla potilailla (P < 0,0001). Vastaanottajan operaattorin ominaiskäyrän alapuolinen pinta-ala oli 0,64 pysyvän hyperglykemian osalta ja 0,59 sisäänpääsyn glukoosin osalta. Pysyvä hyperglykemia osoittautui merkittäväksi riippumattomaksi ennustetekijäksi (P < 0,001).

**Tulos**

Onko jatkuva hyperglykemia akuutin sydäninfarktin lopputuloksen itsenäinen ennustaja?

**Esimerkki 9.6318**

Tutkimme leikkausta edeltävän psykologisen tilan ja leikkauksen jälkeisen sekavuuden välistä suhdetta iäkkäillä juopottelijoilla.", "Tutkimme 81 miespuolista potilasta, iältään 65-80-vuotiaita, joille oli tarkoitus tehdä lonkan totaalinen tekonivelleikkaus ja polven totaalinen tekonivelleikkaus. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään; ei-juoviin ja potilaisiin, jotka joivat vähintään 25 grammaa alkoholia päivittäin. Kaikille potilaille tehtiin neuropsykologinen seulonta-arviointi, johon sisältyi Mini-Mental State -testi, State-Trait Anxiety Inventory -testin (STAI) japaninkielinen versio, masennusasteikkotesti sekä aggressiivisuuden ja postoperatiivisen sekavuuden arviointi.", "Postoperatiivista sekavuutta esiintyi ensimmäisten 72 tunnin aikana leikkauksen päättymisen jälkeen 7:llä 50:stä ei-juojasta (14 %) ja 11:llä 31:stä juojasta (35 %) (P = 0,01). STAI- (ahdistuneisuus ja ahdistuneisuus), Mini-Mental State- ja masennusasteikon pistemäärissä ei ollut merkittäviä eroja ei-juojien ja juojien välillä eikä potilaiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut postoperatiivista sekavuutta. Kaikki 8 potilasta, joilla oli ollut aggressiivisuutta, kehittivät postoperatiivisen sekavuuden. Leikkauksen jälkeisen sekavuuden esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa niiden juojien, joilla ei ollut aiemmin esiintynyt aggressiivisuutta, ja juomattomien välillä.

**Tulos**

Onko aggressiivisuushistoria riskitekijä postoperatiivisen sekavuuden syntymiselle iäkkäillä miesjuopoilla?

**Esimerkki 9.6319**

Virtsanjohtimen ja lantion välisen liitoksen tukoksesta johtuvan hydronefroosin esiintyvyys on noin 0,5 %. Viime vuosikymmenen aikana oireettoman hydronefroosin hoito on muuttunut paljon konservatiivisemmaksi, mutta tämän politiikan pitkän aikavälin fysiologiset seuraukset eivät ole selvillä. Olemme aiemmin osoittaneet, että eläimille, joilla on krooninen osittainen yksipuolinen virtsanjohtimen tukos, kehittyy suolaherkkä verenpainetauti. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ipsilateraalisen ja kontralateraalisen nefrektomian ja ureterovesikostomian vaikutuksia verenpaineeseen hydronefroottisilla eläimillä.", "Osittainen yksipuolinen virtsanjohtimen obstruktio luotiin 3 viikon ikäisille urospuolisille Sprague-Dawley-rotille, ja verenpaine mitattiin telemetrisesti 4 - 6 viikkoa myöhemmin normaalin ja runsaasti suolaa sisältävän ruokavalion aikana ennen ja jälkeen nefrektomian tai ureterovesikostomian. Plasmanäytteet reniinimääritystä varten kerättiin molempien ruokavalioiden aikana ennen ipsilateraalista nefrektomiaa ja sen jälkeen.", "Kaikille hydronefroottisille eläimille kehittyi eriasteinen suolaherkkä hypertensio. Ennen nefrektomiaa plasman reniinipitoisuus oli merkittävästi suurempi hydronefroottisilla eläimillä kuin kontrolleilla (160 +/- 15 mikroGU ml(-1) vs. 96 +/- 12 mikroGU ml(-1)), mutta ipsilateraalisen nefrektomian jälkeen ryhmien välillä ei havaittu eroja. Hydronefroottisilla eläimillä sekä ipsilateraalinen nefrektomia että ureterovesikostomia alensivat verenpainetta ja suolaherkkyyttä, mutta ensin mainitut erosivat edelleen merkittävästi kontrolleista. Kontralateraalisesti nefrektomoitujen hydronefroottisten eläinten suolaherkkä hypertensio korostui.

**Tulos**

Lieventääkö kroonisen osittaisen virtsanjohtimen tukkeutumisen lieventäminen suolaherkkää hypertensiota rotilla?

**Esimerkki 9.6320**

Seurantatutkimukset ja kliiniset tutkimukset viittaavat erilaisiin vasteisiin sukupuolihormonikorvaushoidossa sepelvaltimotaudissa. Vain harvoissa tutkimuksissa on kuitenkin tutkittu estrogeenireseptorista riippuvaisten mekanismien vaikutusta sydäninfarktin (MI) jälkeisen vaurion laajuuteen. Tämän vuoksi pyrimme arvioimaan estrogeenin (E2) korvaamisen vaikutusta infarktin kokoon ja uudelleenmuodostukseen sekä estrogeenireseptorien (ER)alfa ja -beeta roolia tässä prosessissa käyttämällä ERalfa- ja ERbeta-puutteisia hiiriä.', 'Villityyppiset (WT) (ERalfa(+/+) ja ERbeta(+/+)), ERalfa-puutteelliset (ERalfa(-/-)) ja ERbeta-puutteelliset (ERbeta(-/-)) hiiret poistettiin munasarjoista ja täydennettiin sen jälkeen E2:lla tai lumelääkkeellä ihonalaisilla 60 päivän vapautusvalmisteilla. MI indusoitiin vasemman sepelvaltimon ligaatiolla. Kaksi viikkoa MI:n jälkeen hemodynaaminen toiminta arvioitiin ja infarktin koko määritettiin.", "Infarktin koossa ei ollut merkittävää eroa E2:lla tai lumelääkkeellä käsiteltyjen WT-hiirten (ERalfa(+/+) ja ERbeta(+/+)) välillä. Yllättäen E2-hoito johti pienempiin infarktikokoihin ERalfa(-/-)-hiirillä, mutta lisäsi infarktikokoa ERbeta(-/-)-hiirillä. Vasemman kammion massan lisääntyminen infarktin jälkeen oli merkittävästi suurempaa E2-hoitoa saaneilla ERalfa(-/-) -eläimillä kuin lumelääkettä saaneilla eläimillä. E2-hoito lisäsi merkittävästi myös sydäninfarktin jälkeistä kuolleisuutta ERalfa(+/+)-, ERbeta(+/+)- ja ERalfa(-/-)-eläimillä, mutta ei ERbeta(-/-)-hiirillä.

**Tulos**

Muokkaako estrogeeni sydämen sepelvaltimoiden uudelleenmuodostusta estrogeenireseptorispesifisten mekanismien kautta?

**Esimerkki 9.6321**

Vastasyntyneillä ja pikkulapsilla ei ole koskaan tutkittu parasetamolin (parasetamolin) turvallisuutta ja arvoa jatkuvan morfiini-infuusion lisäksi. Tutkimme parasetamolin lisäystä arvioidaksemme, vähentääkö se morfiinin kulutusta tässä ikäryhmässä suurten rinta- (ei sydän-) tai vatsaelinkirurgisten leikkausten jälkeen.", "Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus tehtiin 71 potilaalla, joille annettiin joko parasetamolia 90-100 mg kg(-1) vrk(-1) tai lumelääkettä rektaalisesti 100 mikrog kg(-1):n morfiinin latausannoksen ja 5-10 mikrog kg(-1) h(-1):n jatkuvan infuusion lisäksi. Analgeettista tehoa arvioitiin käyttämällä VAS- ja COMFORT-pisteitä. Lisämorfiinia annettiin, jos VAS oli > tai = 4.", "Analysoimme 54 potilaan tiedot, joista 29 sai parasetamolia ja 25 lumelääkettä. Iän mediaani (25-75. persentiili) oli 0 (0-2) kuukautta. Morfiinin boluksen lisätarve ja jatkuvan morfiini-infuusion lisäykset olivat samanlaisia molemmissa ryhmissä (P = 0,366 ja P = 0,06). Morfiinin kokonaiskulutuksessa ei ollut merkittävää eroa, vastaavasti 7,91 (6,59-14,02) ja 7,19 (5,45-12,06) muk kg(-1) h(-1) parasetamoli- ja lumelääkeryhmässä (P = 0,60). COMFORT- [mediaani (25-75. persentiili) parasetamoli 10 (9-12) ja lumelääke 11 (9-13)] ja VAS- [mediaani (25-75. persentiili) parasetamoli 0,0 (0,0-0,2) ja lumelääke 0,0 (0,0-0,3)] pistemäärät eivät eronneet parasetamoli- ja lumelääkeryhmän välillä (P = 0,06 ja P = 0,73, vastaavasti).

**Tulos**

Vähentääkö rektaalinen parasetamoli morfiinin kulutusta suurten leikkausten jälkeen pienillä lapsilla?

**Esimerkki 9.6322**

Ruokatorven adenokarsinoomapotilailla, jotka saavat preoperatiivista kemosädehoitoa (CRT), American Joint Committee on Cancer (AJCC) -vaihe, patologinen täydellinen vaste (pCR) ja arvioitu hoitovaste ovat eri keinoja, joita käytetään potilaiden ennustekerroksen määrittämiseen leikkauksen jälkeen. Mitään näistä menetelmistä ei kuitenkaan ole arvioitu virallisesti. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää ennusteelliset patologiset muuttujat CRT:n jälkeen.", "Retrospektiivinen katsaus tehtiin potilaista, joilla oli ruokatorven adenokarsinooma ja jotka saivat CRT:n ennen ruokatorven poistoa. Kerättyihin tietoihin sisältyivät demografiset tiedot, CRT:n yksityiskohdat, patologiset löydökset ja eloonjääminen. Tilastollisiin menetelmiin kuuluivat rekursiivinen ositus ja Kaplan-Meier-analyysit.", "Tähän analyysiin soveltui kaksisataa seitsemänkymmentäkuusi potilasta. Kaplan-Meierin analyysi osoittaa, että nykyinen AJCC-järjestelmä erottaa huonosti toisistaan vaiheet 0-IIA (P = 0,52), IIB-III (P = 0,87) ja IVA-IVB (P = 0,30). PCR:n olemassaolo paransi eloonjäämisaikaa verrattuna jäännöstaudin esiintymiseen (P = .01). Rekursiivinen jakoanalyysi osoittaa, että mukana olevat imusolmukkeet ja metastaattinen tauti ennustavat parhaiten eloonjäämistä ja että invaasion syvyys ja hoitovasteen aste ennustavat vähemmän.

**Tulos**

Ennustaako American Joint Committee on Cancer -järjestelmä tarkasti ruokatorven adenokarsinooman multimodaalista hoitoa saavien potilaiden eloonjäämistä?

**Esimerkki 9.6323**

Jänniteohjattu KCNQ1-kaliumkanava säätelee keskeisiä fysiologisia toimintoja useissa kudoksissa. Sydämessä KCNQ1:n alfa-alayksiköt yhdistyvät KCNE1:n beeta-alayksiköiden kanssa muodostaen kanavakompleksin, joka muodostaa viivästetyn tasasuuntaajan virran I(Ks). Epiteeleissä KCNQ1-kanavat osallistuvat elimistön elektrolyyttihomeostaasin hallintaan. KCNQ1-kanavakompleksien useita säätelymekanismeja on raportoitu, mukaan lukien proteiinikinaasi A:n (PKA) fosforylaatio ja beeta-alayksiköiden vuorovaikutukset. KCNQ1-kanavien kalvotiheyttä sääteleviin mekanismeihin on kuitenkin kiinnitetty vähemmän huomiota.", "Tässä osoitamme, että HEK293-soluissa ilmentyvät KCNQ1-proteiinit ovat Nedd4/Nedd4:n kaltaisten ubikitiiniproteiiniligaasien alasäätämiä. KCNQ1- ja KCNQ1/KCNE1-virrat vähenivät, kun Nedd4-2:ta, joka on Nedd4/Nedd4-kaltaisen perheen yhdeksän jäsenen joukossa se isomuoto, jonka ekspressiotaso on korkein ihmissydämessä, ekspressoitiin samanaikaisesti. Nedd4-2:n katalyyttisesti inaktiivisen muodon in vivo -ekspressio, joka kykenee antagonisoimaan endogeenisen Nedd4-2:n marsun kardiomyosyyteissä, lisäsi I(Ks):tä merkittävästi, mutta ei muuttanut I(K1):tä. Samanaikaisesti Nedd4-2:n aiheuttaman virran vähenemisen kanssa HEK293-soluissa havaittiin lisääntynyttä ubikvitylaatiota sekä vähentynyttä KCNQ1-proteiinien kokonaistasoa. Pull-down- ja co-immunoprecipitaatiokokeet osoittivat, että Nedd4-2 on vuorovaikutuksessa KCNQ1:n C-terminaalisen osan kanssa. KCNQ1-kanavakompleksien Nedd4/Nedd4:n kaltainen säätely on tiukasti riippuvainen PY-motiivista, joka sijaitsee C-terminaalisen domeenin distaalisessa osassa. Kun tämä motiivi mutatoitiin, Nedd4-2 ei vaikuttanut virtaan eikä ubikvitylaatiotasoihin, eikä Nedd4-2-proteiineja vedetty alas eikä koimmunoprecipitoitu.

**Tulos**

Sääteleekö Nedd4/Nedd4-kaliiperheen ubikvityloivat entsyymit KCNQ1-kaliumkanavaa alaspäin?

**Esimerkki 9.6324**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli määrittää gammasäteilyä säteilevien radioaktiivisten stenttien eri annosten vaikutukset intiman hyperplasiaan sian sepelvaltimoiden stenttimallissa 28 vuorokauden kuluttua.", "32 sian sepelvaltimoihin istutettiin 64 paljaata stenttiä ja palladium-103:lla päällystettyjä stenttejä [aktiivisuus 0 (kontrolli), 0,5, 1,0, 2,0 ja 4,0 mCi]. Stentatut segmentit arvioitiin histomorfometrisesti 28 päivän kuluttua.", "0,5 ja 1 mCi:n stenteissä oli merkittävästi enemmän intimaa kuin kontrolleissa (4,27+/-0,52 ja 4,71+/-1,13 vs. 1,71+/-0,61 mm(2); P<.0001). Neointimaalimuodostus 2-mCi-stenteissä oli samanlaista kuin kontrolleissa, kun taas 4-mCi-stenteissä se väheni kontrolleihin verrattuna (2,34+/-1,61 ja 0,82+/-0,25 vs. 1,71+/-0,61 mm(2); P=NS ja P<,05). Stentin reunan neointimaalinen vaste oli edustava verrattuna stentin rungon sisäiseen vasteeseen, ja intimaalialueen pinta-ala kasvoi radioaktiivisissa stenttiryhmissä vain vähän viereisissä ei-stentatuissa segmenteissä. Tulehdusarvot kasvoivat annosriippuvaisesti. Radioaktiivisilla stenteillä oli vähemmän sileää lihasta ja enemmän fibriiniä. Adventiaalinen fibroosi lisääntyi 1- ja 2-mCi-stenteissä verrattuna kontrolliryhmiin (1,26+/-0,99 ja 2,25+/-1,27 vs. 0,21+/-0,31; P<,001).

**Tulos**

Estävätkö matalaenergiset gammasäteilyä säteilevät stentit intiman hyperplasiaa minimaalisilla "reunavaikutuksilla" sian sepelvaltimomallissa?

**Esimerkki 9.6325**

Vaikka restenoosi on yleisempi diabeetikoilla, sepelvaltimoiden perkutaanisen pallolaajennuksen (PCI) jälkeen on harvinaisempi niillä potilailla, joilla on hyvä glykeeminen kontrolli. Korkeat verenkierrossa olevat insuliinipitoisuudet saattavat myös olla yhteydessä useammin esiintyvään restenoosiin.", "Paastoverinäytteet otettiin 162 diabeetikkopotilaalta välittömästi ennen PCI:tä ja niistä analysoitiin glukoosi, hemoglobiini A1C ja insuliini. Yhdeksän kuukauden seurantatiedot saatiin 145 potilaalta (89,5 %). Kohdeastian revaskularisaatio (TVR) oli restenoosin korvike.", "Potilaat jaettiin kvartiileihin veriarvojensa suhteen. Insuliini, laskennallinen insuliiniresistenssi ja hemoglobiini A1C eivät olleet yhteydessä lisääntyneeseen TVR-asteeseen. Glukoositaso oli merkitsevästi yhteydessä (P=.02). Kahteen alempaan kvartiiliin (glukoosi < tai = 128 mg/dl) kuuluvien potilaiden 9 kuukauden TVR-aste oli 12,7 %, kun taas kahteen ylempään kvartiiliin (>128 mg/dl) kuuluvien potilaiden TVR-aste oli 33,8 % (P=.005). Glukoositaso oli riippumaton hemoglobiini A1C:stä. Potilailla, joiden A1C-taso oli < tai = 7 %, TVR-aste oli suurempi niillä, joiden glukoositaso oli >128 mg/dl (39,1 % vs. 10,6 %, P=,009). Vastaavasti potilailla, joiden hemoglobiini A1C -taso oli > 7 %, TVR-aste oli pienempi potilailla, joiden glukoosipitoisuus oli < tai = 128 mg/dl, mutta tämä ero ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä (16,6 % vs. 31,3 %, P=,3).

**Tulos**

Liittyykö toimenpidettä edeltävä hyperglykemia voimakkaammin restenoosiin diabeettisilla potilailla perkutaanisen sepelvaltimotoimenpiteen jälkeen kuin hemoglobiini A1C?

**Esimerkki 9.6326**

SAH-geenin lokuksen on äskettäin ehdotettu olevan osallisena lihavuuteen liittyvässä hypertensiossa japanilaisilla henkilöillä.", "Toistaaksemme itsenäisesti alkuperäiset havainnot toisesta etnisestä ryhmästä, skannasimme koko SAH-geenin 190 kaukasialaisen kromosomissa. Kaikkien tunnistettujen varianttien genotyypit määriteltiin 651 potilaan, joilla oli essentiaalinen hypertensio, ja 776 kontrollihenkilön (PEGASE-tutkimus) osalta alleelispesifisten oligonukleotidien avulla, ja yhden nukleotidin polymorfismi- ja haplotyyppianalyysit suoritettiin. Teimme myös transienttitransfektiokokeita, pohjoisia ja western blotteja, immunoprecipitaatioita ja asyyli-koentsyymi A-syntetaasiaktiivisuusmäärityksiä.", "Tunnistimme viisi polymorfismia promoottorin alueella (C-1808T, G-1606A, -962ins/del, G-451A, T-67C), kaksi intronien 5 ja 7 alueella (T+9/In5C, A+20/In7T) ja yhden missense-variantin (K359N). Alleelin -1606A kantajuus oli merkitsevästi yhteydessä verenpainetautiin [odds ratio (OR) 1,28, P = 0,049], samoin kuin 359N (OR 1,35, P = 0,048) verrattuna ei-kantajiin. Sitä vastoin -962del:n osalta hypertension OR oli 0,80 (P = 0,042). SAH-alleeleilla -1606A ja 359N, mutta ei -962ins/del, oli kohottava vaikutus painoindeksiin (BMI; P = 0,004 ja P = 0,030) sekä hypertensiivisillä että kontrollihenkilöillä. Kun BMI:tä oli korjattu hypertensiivisillä henkilöillä, vain -962ins/deliin liittyvä OR pysyi merkitsevänä (OR 0,77, P = 0,028). Toiminnalliset analyysit BHK:ssa eivät paljastaneet eroja SAH 359N:n tai 359K:ta sisältävien konstruktioiden osalta, mikä sulkee virallisesti pois K359N:n toiminnallisena varianttina.

**Tulos**

Ovatko sAH-geenin variantit yhteydessä lihavuuteen liittyvään verenpaineeseen valkoihoisilla : PEGASE-tutkimus?

**Esimerkki 9.6327**

Endoteelin toiminnan määrittäminen on noussut keskeiseksi tekijäksi yksilöllisen sydän- ja verisuoniriskin arvioinnissa. Virtausvälitteisen laajentuman (FMD) sonografinen mittaus on yleisin tekniikka endoteelin toiminnan arvioimiseksi, mutta analyysi on hyvin aikaa vievää ja edellyttää kokenutta tutkijaa. Hiljattain arveltiin, että pulssiaaltoanalyysillä mitattu pienten valtimoiden komplianssin (C2) väheneminen voisi olla indikaattori endoteelin toimintahäiriöstä. Tässä tutkimuksessa selvitimme pulssiaaltoanalyysin parametrien ja endoteelin toiminnan korrelaatiota ottaen erityisesti huomioon potilaat, joilla on kohonnut endoteelin toimintahäiriön riski.", "Tutkimukseen otettiin mukaan sata kolmekymmentäkuusi tutkittavaa (65 miestä, 71 naista). Sata kaksikymmentäkolme koehenkilöä oli hypertensiivisiä. Endoteelista riippuvainen vasodilataatio arvioitiin sonografisesti (virtausvälitteinen dilataatio) käyttäen standardiprotokollia ja heijastusindeksin muutoksena (deltaRI) salbutamolin annon jälkeen fotopletysmografialla. Pienten valtimoiden komplianssi, suurten valtimoiden komplianssi (C1) ja systeeminen verisuoniresistanssi (SVR) mitattiin säteittäisvaltimon tietokonepulssiaaltoanalyysillä (CR-2000; Hypertension Diagnostics, Eagan, Minnesota, USA), ja testattiin korrelaatiota FMD:n kanssa.", "Keskimääräinen FMD oli 6,29 +/- 2,86 %. Pulssiaaltoanalyysistä johdettujen verisuoniparametrien keskiarvot olivat 4,91 +/- 2,86 ml/mmHg x 100 (C2), 13,35 +/- 5,41 ml/mmHg x 10 (C1) ja 1611,6 +/- 348,5 dynes x s x cm(-5) (SVR). Regressioanalyysi sulki pois merkittävän korrelaation FMD:n, C2:n, C1:n ja SVR:n välillä (r2 < 0,05 kukin) sekä hypertensiivisillä että normotensiivisillä. C2:n ja deltaRI:n välillä ei ollut merkittävää korrelaatiota (r2 = 0,023).

**Tulos**

Eikö pulssiaaltoanalyysillä arvioitu pienten valtimoiden elastisuus ole endoteelin toimintahäiriön mittari?

**Esimerkki 9.6328**

Valtimoiden jäykistyminen ja endoteelin toimintahäiriöt ovat ikääntymisen tunnusmerkkejä, ja pitkälle edenneen glykoitumisen lopputuotteet (AGE) voivat vaikuttaa näihin muutoksiin. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan AGE:n ristisilloittumisen katkaisijat parantavat endoteelin virtausvälitteistä laajenemista (FMD) ihmisillä, ja tarkastelimme tämän vaikutuksen mahdollisia mekanismeja.", "Tutkittiin kolmetoista aikuista (yhdeksän miestä, iältään 65 +/- 2 vuotta), joilla oli eristetty systolinen verenpainetauti (systolinen verenpaine > 140 mmHg, diastolinen verenpaine < 90 mmHg tai pulssipaine > 60 mmHg), ja joilla oli vakaa verenpainelääkitys. Koehenkilöt saivat lumelääkettä (2 viikkoa) ja sen jälkeen suun kautta annettavaa alagebriumia (ALT-711; 210 mg kahdesti päivässä 8 viikon ajan). Koehenkilöt ja tietojen analysointi tehtiin sokkona hoidon suhteen. Valtimoiden jäykkyyttä arvioitiin kaulavaltimon augmentaatioindeksillä (AI) ja rannevaltimon distensibiliteettiä (ArtD) applanaatiotonometrialla ja Doppler-kaikukuvauksella sekä endoteelin toimintaa rannevaltimon FMD:llä. Seerumin kollageenimetabolian ja verisuonitulehduksen merkkiaineita arvioitiin.", "Alagebrium vähensi kaulavaltimon AI:tä 37 % (P = 0,007) ja augmentoitunutta painetta (16,4 +/- 10 - 9,6 +/- 9 mmHg; P < 0,001). Syke, valtimopaineet ja ArtD, pysyivät muuttumattomina. FMD kasvoi 4,6 +/- 1,1 prosentista 7,1 +/- 1,1 prosenttiin alagebriumin myötä (P < 0,05), eikä se liittynyt muuttuneeseen leikkausjännitykseen tai alueelliseen valtimoiden distensibiliteettiin. FMD-muutos oli kuitenkin käänteisesti yhteydessä kollageenisynteesin merkkiaineisiin, p-selektiiniin ja solunsisäiseen soluadheesiomolekyyliin (kaikki P < 0,05). Alagebriumiin liittyvät muutokset plasman nitriitissä ja nitraatissa korreloivat käänteisesti plasman matriisimetalloproteinaasi 9:n ja tyypin I kollageenin kanssa (P = 0,007).

**Tulos**

Parantaako kehittyneen glykaation lopputuotteen ristisidoksen katkaisija ( alagebrium ) endoteelin toimintaa potilailla, joilla on eristetty systolinen hypertensio?

**Esimerkki 9.6329**

Onnistuneeseen painonpudotukseen nuoruusiässä liittyvistä käyttäytymismalleista tiedetään vain vähän. Tämän tutkimuksen ensimmäisenä tavoitteena oli tunnistaa mielekäs painonpudotus, painon ylläpitäminen ja painonnousu mies- ja naispuolisilla nuorilla. Tämän tutkimuksen toisena tavoitteena oli soveltaa näitä menetelmiä yhdysvaltalaisiin nuoriin National Health and Nutrition Survey 1999-2002 -tutkimuksen aineistosta ja tunnistaa tekijöitä, jotka liittyvät näihin painonmuutostuloksiin.", "Nykyisiin analyyseihin sisältyy 1726 (nainen, 836; mies, 890) 16-18-vuotiasta nuorta, jotka täyttivät kyselylomakkeen osat ja haastattelun joko National Health and Nutrition Survey -tutkimuksen 1999-2000 tai 2001-2002 tutkimukseen. Ruokavalion saantia, fyysistä aktiivisuutta ja laihdutusasenteita verrattiin laihdutus- (L), ylläpito- (M) ja lihomisryhmissä (G) koko näytteessä ja ylipainoisten ja ylipainon riskiryhmään kuuluvien (> tai = 85. prosenttipiste) nuorten alaryhmässä.", "Testattu menetelmä L-, M- ja G-painoryhmien tunnistamiseksi on sekä teoreettisesti että tilastollisesti pätevä, ja kun sitä sovellettiin näytteeseen, se osoitti painon muutosten odotetun suuntaisuuden. Tulokset viittaavat siihen, että enemmän yleistä fyysistä aktiivisuutta, enemmän voimakasta liikuntaa ja vähemmän istumatyötä liittyy L-ryhmään kuulumiseen sekä koko otoksessa että ylipainoisessa ja ylipainon riskiryhmään kuuluvassa otoksessa. Lisäksi vähemmän L-ryhmään kuuluvia teini-ikäisiä ilmoitti pyrkivänsä laihduttamaan kuin M- ja G-ryhmään kuuluvia.

**Tulos**

Tunnistetaanko ja korreloidaanko painonpudotus nuorilla kansallisessa näytteessä?

**Esimerkki 9.6330**

Korkea viskeraalinen rasvakudos (VAT) ja korkea maksan rasvakudos (LF) liittyvät metaboliseen oireyhtymään ja diabetekseen. Tutkimme näiden kahden rasvavaraston muutoksia laihdutuksen aikana ja analysoimme, ennustavatko VAT ja LF lähtötilanteessa vastetta elämäntapainterventioon.", "Sata kaksitoista tutkittavaa (48 miestä ja 64 naista; ikä 46 +/- 11 vuotta; BMI 29,2 +/- 4,4 kg/m(2)) tutkittiin 264 +/- 60 (SD) vuorokauden seuranta-ajan jälkeen. Insuliiniherkkyys arvioitiin oraalisen glukoosin sietokokeen perusteella. Kehon rasvavarastot kvantifioitiin magneettikuvauksella ja spektroskopialla.", "Poikkileikkauksellisesti korkea ALV (r = -0,22, p = 0,02) ja korkea LF (r = -0,36, p < 0,0001) liittyivät itsenäisesti matalaan insuliiniherkkyyteen. Intervention myötä BMI (-3,0 %), VAT (-12,0 %) ja LF (-33,0 %) pienenivät (kaikki p < 0,001). Insuliiniherkkyys parani (+17 %, p < 0,01). BMI:n (r = -0,41), VAT:n (r = -0,28) ja LF:n (r = -0,39) muutokset liittyivät insuliiniherkkyyden lisääntymiseen (kaikki p < 0,01). Korkea VAT (r = -0,28, p = 0,01) ja korkea LF (r = -0,38, p < 0,01) lähtötilanteessa liittyivät vähäisempään insuliiniherkkyyden lisääntymiseen.

**Tulos**

Liittyvätkö suuri viskeraalinen rasvamäärä ja korkea maksarasvamäärä elämäntapainterventioiden vastustuskykyyn?

**Esimerkki 9.6331**

Tutkia bcl-2:n ilmentymistä duktulaarisissa proliferaatiokolangiosyyteissä ja maksan stellatesolujen aktivaatiota maksabiopsioissa potilailta, joilla on autoimmuunikolangiitti ja primaarinen sappikirroosi.", "Mukaan otettiin 24 primaarista sappikirroosia sairastavaa potilasta ja 11 potilasta, joilla on autoimmuunikolangiitti.". Kolmekymmentäneljä naista, keski-ikä 52,5+/-12,6 vuotta. Tutkimme duktulaarisen proliferaation, kolestaasin, floridisen duktaalisen leesion, granulomata, ductopenia ja histologisen vaiheen esiintymistä. Potilaat luokiteltiin primaariseen sappikirroosiin tai autoimmuunikolangiittiin antimitokondriaalisten vasta-aineiden, antinukleaaristen vasta-aineiden, sileän lihaksen vasta-aineiden, antiGP210- ja antiSP100-autovasta-aineiden perusteella. Tutkimme bcl-2:n esiintymistä monoklonaalisella antibcl-2-vasta-aineella (klooni 100, BioGenex). Aktivoituneiden (spesifiset antialfa-aktiini-vasta-aineet) ja itsenäisten lobulaaristen, periportaalisten ja portaalisten maksan tähtisolujen esiintyminen arvioitiin puolikvantitatiivisella asteikolla.", "Interlobulaaristen kanavien bcl-2:ta esiintyi 18 (51,4 %) potilaalla. Aktivoitu periportaalinen maksan tähtisolu korreloi Ludwigin vaiheen kanssa (r=0,43; n=35; p=0,01). Kymmenellä 15:stä (66,6 %) potilaasta, joilla oli ductulaarinen proliferaatio, oli positiivinen interlobulaaristen ductusten bcl-2, kun taas bcl-2 oli negatiivinen 8:lla 20:stä (40 %) potilaasta, joilla ei ollut ductulaarista proliferaatiota; p<0,05. Bcl-2 -positiivisilla potilailla, joilla oli ductulaarinen proliferaatio, oli edistyneempi Ludwigin vaihe (2,33+/-0,77 vs. 1,26+/-1,05; p<0,05) ja korkeampi periportaalinen maksan stellatesolujen aktivaatioindeksi (0,83+/-0,78 vs. 0,23+/-0,43; p=0,009). Periportaalisen maksan tähtisolujen aktivaation ja floridisen duktaalisen leesion, kolestaasin, granulomataasin tai sappitie-eroosionekroosin välillä ei havaittu yhteyttä. Maksan stellaattisolujen aktivaatio oli samanlainen potilailla, joilla oli joko autoimmuunikolangiitti tai primaarinen sappikirroosi.

**Tulos**

Liittyykö bcl-2:n ilmentyminen ductulaarisessa proliferaatiossa periportaaliseen maksan stellatesolujen aktivaatioon ja fibroosin etenemiseen potilailla, joilla on autoimmuunikolestaasi?

**Esimerkki 9.6332**

Ihmisen papilloomavirus (HPV) on tunnustettu kohdunkaulan karsinooman tärkeimmäksi aiheuttajaksi. HPV:n alatyypit on jaettu niiden onkogeenisen potentiaalin perusteella korkean ja matalan riskin alatyyppeihin. Pakistanissa naispotilaiden HPV-seulontaa ei yleisesti harjoiteta, minkä vuoksi HPV:n esiintyvyyttä ja sen yhteyttä kohdunkaulan syöpään ei tunneta.', "Tässä tutkimuksessa olemme yrittäneet arvioida HPV-infektion esiintyvyyttä ja myös HPV:n alatyyppiprofiilia pakistanilaisilla naisilla, joilla on kohdunkaulan syöpä ja jotka ovat Pakistanin eri maantieteellisistä, rodullisista ja sosiaalisista taustoista.", "Kahdessa Karachissa sijaitsevassa tertiäärisairaalassa käyneiltä naisilta, joilla oli diagnosoitu kohdunkaulan karsinooma viimeisten 15:n vuoden aikana, tutkittiin HPV:n alatyypit syöpänäytteistä. Takautuvasti 60:stä parafiiniin upotetusta kohdunkaulan syövän biopsiasta tutkittiin HPV-DNA:n esiintyminen. Näytteistä otetun DNA:n uuttamisen jälkeen polymeraasiketjureaktiota (PCR) käytettiin HPV L1 -geenin monistamiseen käyttäen konsensus (yleisiä) alukkeita ja alukkeita, jotka ovat spesifisiä alatyypeille 16 ja 18.", "60 analysoidusta näytteestä vain yksi näyte oli HPV-negatiivinen; loput näytteistä olivat positiivisia HPV:n esiintymisen osalta. HPV-positiivisista 59 näytteestä 56:ssa todettiin HPV16 ja yhdessä näytteessä HPV18; kahdesta näytteestä ei voitu määrittää HPV:n alatyyppiä.

**Tulos**

Onko ihmisen papilloomaviruksen alatyyppi 16 yleinen pakistanilaisilla naisilla, joilla on kohdunkaulan karsinooma?

**Esimerkki 9.6333**

Alfalinoleenihappo (ALA) on sydäntä suojaavien pitkäketjuisten n-3-rasvahappojen luonnollinen esiaste. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat ALA:n mahdollisiin suotuisiin vaikutuksiin sydän- ja verisuonitauteihin, mutta eri sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden vastetta ALA:n lisääntyneeseen saantiin ei ole hyvin tunnettu. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia lisääntyneen ALA:n saannin vaikutusta ihmisen verenpaineeseen. RAKENNE, ASETELMA, TUTKITTAVAT JA TOIMENPITEET: Käytimme prospektiivista, kahden ryhmän rinnakkaisjärjestelyä tutkiaksemme 12 viikkoa kestäneen, runsaasti ALA:ta sisältävän pellavansiemenöljyn (8 g/vrk) ravintolisän vaikutusta verenpaineeseen keski-ikäisillä dyslipidemiaa sairastavilla miehillä (n=59). Kontrolliryhmän ruokavaliota täydennettiin safloriöljyllä, joka sisälsi vastaavaa n-6-rasvahappoa (11 g/vrk linolihappoa (LA); n=28). Arteriaalinen verenpaine mitattiin ruokavalion interventiojakson alussa ja lopussa.", "ALA:n lisääminen johti merkittävästi alhaisempiin systolisiin ja diastolisiin verenpainetasoihin verrattuna LA:han (P=0,016 ja P=0,011 toistettujen mittausten varianssianalyysin (ANOVA) perusteella).

**Tulos**

Alentaako pellavansiemenöljyn ravintolisä dyslipidemiapotilaiden verenpainetta?

**Esimerkki 9.6334**

Arvioidaan 4 viikon silakkadieetin ja vertailudieetin vaikutusta sydän- ja verisuonitautien biomarkkereihin liikalihavilla henkilöillä.", "Satunnaistettu ristiintaulukoitu tutkimus.", "Sisätautien osasto, Sahlgrenskan yliopistollinen sairaala".', 'Mukaan otettiin 15 tervettä lihavaa miestä ja naista (ikä 24-70 vuotta), joista 13 osallistui.', 'Koehenkilöt satunnaistettiin neljän viikon silakkadieetille (150 g paistettuja silakkafileitä/päivä 5 päivää/viikko) tai vertailudieetille (sianliha- ja kanafileet) ja vaihtoivat ruokavaliota 2 viikon pesun jälkeen. P-kokonaiskolesteroli, p-TAG, p-HDL, p-HDL(2), p-HDL(3), p-LDL, p-apolipoproteiini A, p-apolipoproteiini B, p-lipoproteiini (a), p-fibrinogeeni, p-C-reaktiivinen proteiini ja p-antioksidatiivinen kapasiteetti analysoitiin 0,2,4,6,8 ja 10 viikon kohdalla.', 'P-HDL oli merkitsevästi korkeampi silliruokavalion jälkeen kuin vertailuruokavalion jälkeen; 1,22 vs. 1,13 mmol/l (P=0,036). TAG:n määrä väheni hieman, mutta ei tilastollisesti merkitsevästi, mutta muilla biomarkkereilla ei ollut vaikutusta. TEAC- ja FRAP-arvot, mutta eivät ORAC-arvot, osoittivat, että plasman antioksidantit ovat saattaneet vähentyä. CRP oli yleensä alhaisempi silakka-ruokavalion jälkeen kuin vertailuruokavalion jälkeen.

**Tulos**

Vaikuttaako silliä ( Clupea harengus ) täydentävä ruokavalio sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin ylipainoisilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.6335**

Thaimaassa mahasyövän esiintyvyys on maailman alhaisin. Helicobacter pylori -infektion, seerumin alhaisen pepsinogeeni I/II -suhteen ja interleukiini (IL)-1beta-511-polymorfismien epäillään olevan mahasyövän riskitekijöitä.", "Yhteensä 167 thaimaalaiselle, joista 56 oli syöpäpotilaita ja 111 vapaaehtoisia, joilla ei ollut syöpää, tehtiin esofagogastroduodenoskooppinen tutkimus ja kolme kiinteän pisteen koepalaa; myös syöpäkudosbiopsia otettiin ja verinäytteitä kerättiin. Koehenkilöt, joilla ei ollut syöpää, jaettiin normaaleihin koehenkilöihin ja kroonista gastriittia sairastaviin potilaisiin. IL-1beta-511-polymorfismit analysoitiin polymeraasiketjureaktio-restriktiofragmenttipituuspolymorfismilla, ja pepsinogeeni I:n ja II:n seerumipitoisuudet määritettiin radioimmunomäärityksellä. Helicobacter pylori IgG -vasta-aine ja kudospatologia testattiin kaikissa ryhmissä.", "Pepsinogeeni I/II -suhde oli merkitsevästi pienempi mahasyövän ryhmässä kuin normaalin ja kroonisen gastriitin ryhmissä [odds ratio (OR), 2,3; 95 %:n luottamusväli (CI), 1,10-4,80; P = 0,025]. Mahasyöpäpotilailla oli useammin positiivinen H. pylori IgG -vasta-aine kuin negatiivinen (OR, 2,946; 95 % CI, 1,4-6,39; P = 0,005). Kuitenkin vain 15:llä (27 %) syöpäpotilaalla oli sekä positiivinen H. pylori IgG -vasta-aine että alhainen seerumin pepsinogeeni I/II. C/C-genotyyppiä esiintyi useammin mahasyövän sairastaneiden ryhmässä kuin ryhmässä, jonka mahan limakalvo oli normaali (OR, 0,64; 95 % CI, 0,50-0,81; P = 0,014).

**Tulos**

Ovatko helicobacter pylori -infektio yhdessä seerumin pepsinogeeni I/II -suhteen ja interleukiini-1beta-511-polymorfismien kanssa riippumattomia mahasyövän riskitekijöitä thaimaalaisilla?

**Esimerkki 9.6336**

On osoitettu, että verenkierrossa oleva reniini-angiotensiinijärjestelmä (RAS) aktivoituu normaalin raskauden aikana, mutta RAS:stä tiedetään vain vähän raskausdiabeteksen (GDM) aiheuttamissa raskauksissa. GDM:ää ei pidetä pelkästään tilapäisenä tilana, vaan hypertension ja tyypin 2 diabeteksen ennakoijana. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida verenkierron RAS-profiilia normotensiivisillä naisilla, joilla oli GDM raskauden kolmannella kolmanneksella, ja verrata tuloksia terveisiin raskaana oleviin ja ei-raskaana oleviin ikätovereihin.", "GDM:n diagnostiset kriteerit noudattivat American Diabetes Associationin suosituksia.", "GDM:n diagnostiset kriteerit noudattivat American Diabetes Associationin suosituksia. Angiotensiini I (Ang I), angiotensiini II (Ang II) ja angiotensiini 1-7 [Ang-(1-7)] määritettiin radioimmunomäärityksellä 24:ltä raskaana olevalta potilaalta, joilla oli GDM; 12 terveeltä raskaana olevalta naiselta ja 12:lta ei-raskaana olevalta naiselta.', 'Ang I:n, Ang II:n ja Ang-(1-7:n) pitoisuudet olivat korkeammat raskaana olevilla naisilla (p<0,05), mutta osoittivat erilaista mallia GDM-ryhmässä, jossa todettiin alentuneita Ang-(1-7)-verenkierron pitoisuuksia (p<0,05). Tämän havainnon vahvisti merkittävästi alhaisempi Ang-(1-7)/Ang I -suhde (p<0,05).

**Tulos**

Onko raskauden aiheuttama plasman angiotensiinin ( 1-7 ) nousu tylsää raskausdiabeteksessa?

**Esimerkki 9.6337**

Etsimme uusia tautispesifisiä merkkiaineita mahamehusta tutkimalla proteiinipitoisuuksia ja komponentteja mahamehussa potilailta, joilla on erilaisia mahalaukun ja pohjukaissuolen sairauksia.", "Proteiinipitoisuuksia ja pH-arvoja paastonajan mahamehussa tutkittiin 120 terveellä henkilöllä ja 39 mahahaava-, 38 pohjukaissuolihaava- ja 31 mahasyöpäpotilaalla. Mahamehun proteiinikomponentit tutkittiin kaksiulotteisella PAGE- ja massaspektrometrisellä analyysillä.", "Mahahaava- ja mahasyöpäpotilaiden mahamehun proteiinipitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat kuin terveillä henkilöillä (1,06 ja 2,61 mg/ml vs. 0,48 mg/ml; P=0,001 ja P<0,001), ja pohjukaissuolihaavapotilaiden mahamehun proteiinipitoisuudet olivat alhaisemmat kuin terveillä henkilöillä (0,26 vs. 0,48 mg/ml; P<0,05). Mahalaukun hypoakiditeetti ja korkea ikä olivat riippumattomia tekijöitä, jotka vaikuttivat mahamehun proteiinipitoisuuksiin kertoimilla 32,9 (95 %:n luottamusväli, 11,8-90,9) ja 3,2 (95 %:n luottamusväli, 1,3-8,3). Jokainen mahamehun elektroforeesikuva voitiin luokitella johonkin kolmesta kuvasta: peruskaista, spesifinen kaista tai epäspesifinen kaista. Spesifisen kaistakuvion esiintyvyys terveillä henkilöillä, mahahaava-, pohjukaissuolihaava- ja mahasyöpäpotilailla oli 6 %, 42 %, 6 % ja 93 %. Proteomianalyysi osoitti, että alfa1-antitrypsiinin esiaste oli spesifisen kaistan tärkein peptidi.

**Tulos**

Onko alfa1-antitrypsiinin esiaste mahamehussa uusi biomarkkeri mahasyövälle ja mahahaavalle?

**Esimerkki 9.6338**

Verisuonten endoteelin kasvutekijä (VEGF), joka on tärkeä angiogeneesin ja verisuonten läpäisevyyden säätelijä, osallistuu munasarjojen karsinogeneesin eri vaiheisiin. VEGF:ää koodaavan geenin geenipolymorfismien on osoitettu olevan riippumattomasti yhteydessä eri pahanlaatuisten kasvainten epäedulliseen lopputulokseen. Munasarjasyövästä ei ole tietoja.", "Tässä monikeskustutkimuksessa tarkasteltiin kolmea yleistä VEGF-geenin polymorfismia (-634G/C, -1154G/A ja -2578C/A), joiden tiedetään liittyvän lisääntyneeseen VEGF-tuotantoon 563:lla Itävallasta ja Saksasta kotoisin olevalla valkoihoisella munasarjasyövän sairastaneella potilaalla pyrosekvensoinnin avulla. Tulokset korreloivat kliinisten tietojen kanssa.", "Kolme tutkittua polymorfismia ei korreloinut minkään tutkittavan kliinis-patologisen muuttujan kanssa. Yksilöllisissä ja monimuuttujamalleissa ei todettu merkittävää korrelaatiota minkään polymorfismin ja potilaiden kokonaiselossaolon välillä. Kolmen homotsygoottisen genotyypin (VEGF -634C/C, VEGF -1154G/G, VEGF -2578C/C), joiden tiedetään liittyvän lisääntyneeseen VEGF-ekspressioon yksittäisellä potilaalla, samanaikainen esiintyminen oli kuitenkin itsenäisesti yhteydessä lyhentyneeseen kokonaiselossaoloaikaan (riskisuhde 2,1; 95 prosentin luottamusväli 1,1-3,9; P=0,02).

**Tulos**

Liittyvätkö verisuonten endoteelin kasvutekijägeenin polymorfismit munasarjasyövän ennusteeseen?

**Esimerkki 9.6339**

Ihmisen SIM2-geeni sijaitsee Downin oireyhtymän kriittisellä alueella kromosomissa 21, ja se koodaa transkriptiotekijöitä, jotka osallistuvat aivojen kehitykseen ja hermosolujen erilaistumiseen. SIM2:lle on annettu mahdollinen rooli kiinteiden kasvainten patogeneesissä, ja SIM2:n lyhyttä isomuotoa (SIM2-s) ehdotettiin hiljattain syöpähoidon molekyylikohteeksi. Raportoimme aiemmin, että SIM2 on 29 eturauhassyövän voimakkaasti ylössäätyneiden geenien joukossa, ja tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia SIM2:n ilmentymistilaa transkriptio- ja proteiinitasolla eturauhassyövän lopputulokseen liittyen.", "Kvantitatiivisen PCR:n, mRNA in situ -hybridisaation ja immunohistokemian avulla arvioimme SIM2-isoformien ilmentymistä ja merkitystä 39:llä potilaalla, joilla oli kliinisesti paikallistettu eturauhassyöpä, ja validoimme SIM2-s-proteiinin ilmentymisen riippumattomassa kohortissa, joka koostui 103 radikaalista eturauhasen poistoleikkauksesta potilailta, joilla oli pitkäaikainen ja kattava seuranta.", "SIM2-isoformit (SIM2-s ja SIM2-l) ilmentyivät merkitsevästi yhdessä ja lisääntyivät eturauhassyövässä.". SIM2-s-proteiinin kasvainsolujen ilmentyminen oli yhteydessä epäsuotuisiin kliinispatologisiin tekijöihin, kuten lisääntyneeseen preoperatiiviseen seerumin prostataspesifiseen antigeeniin, korkeaan histologiseen asteeseen, invasiiviseen kasvaimen kasvuun, johon liittyi eturauhasen ulkopuolista laajenemista, ja lisääntyneeseen kasvainsolujen proliferaatioon Ki-67-ekspression perusteella. SIM2-s-proteiinin ilmentyminen liittyi monimuuttuja-analyyseissä merkitsevästi pienempään syöpäspesifiseen eloonjäämiseen.

**Tulos**

Onko SIM2-s-proteiinin lisääntynyt ilmentyminen aggressiivisen eturauhassyövän uusi merkkiaine?

**Esimerkki 9.6340**

Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, voiko rasitusnopeuden kuvantamisella erottaa toisistaan henkilöt, joilla on hypertensiivinen vasemman kammion hypertrofia (LVH), ja henkilöt, joilla on voimaharjoittelua harrastava urheilullinen LVH.", "Kaikkiaan 108 osallistujaa (30 hypertensiivistä LVH:ta, 30 voimaharjoittelua harrastavaa LVH:ta, 48 kontrolliryhmää) otettiin mukaan. Lähtötilanteen kaikukardiografian lisäksi verrattiin rasitusta, systolisen rasituksen huippunopeutta (SR(S)), varhaisdiastolisen rasituksen huippunopeutta (SR(E)) ja myöhäisdiastolisen rasituksen huippunopeuden arvoja apikaalisessa 4-kammion näkymässä.", "Urheilijoilla ei ollut merkittäviä eroja rasituksessa, SR(S):ssä, SR(E):ssä tai myöhäisdiastolisen rasituksen huippunopeudessa verrattuna kontrollihenkilöihin (P = .11, .99, .85 ja .09 vastaavasti). Henkilöillä, joilla oli hypertensiivinen LVH, rasitus, SR(S) ja SR(E) olivat merkittävästi pienentyneet (-16,8 +/- 3,2 %, -0,99 +/- 0,15 s(-1) ja 1,54 +/- 0,40 s(-1)) verrattuna kontrollihenkilöihin (-21,7 +/- 3,5 %, -1,31 +/- 0,27 s(-1) ja 2,35 +/- 0,57 s(-1)); kaikki P < .0001).

**Tulos**

Erotteleeko rasitusnopeuden kuvantaminen hypertensiivisen sydämen hypertrofian fysiologisesta sydämen hypertrofiasta (urheilijan sydän)?

**Esimerkki 9.6341**

Alkoholin väärinkäyttö, erityisesti jos se ilmenee useina kroonisen väärinkäytön ja vieroituksen jaksoina, johtaa keskushermoston yliherkistymisen herkistymiseen, joka voi huipentua kouristuskohtausten avoimiin ilmenemismuotoihin. Huolimatta viimeaikaisissa epidemiologisissa tutkimuksissa osoitetusta alkoholin väärinkäytön ja riippuvuuden kasvavasta esiintyvyydestä naisilla, näyttöä sukupuolisesta dimorfismista alkoholin vieroitusoireiden aiheuttamien kouristuskohtausten ilmentymisessä ja kouristuskohtausten herkistymisen kehittymisessä useiden etanolialtistus- ja vieroitussyklien jälkeen ei ole tutkittu eläinmalleissa eikä kliinisissä raporteissa.", "Näissä kokeissa koehenkilöinä olivat uros ja naaraspuoliset C3H/Hecr-hiiret. Naarashiiret olivat ehjiä tai ovariektomoituja, ja ovariektomoidut hiiret saivat 17-beta-estradiolia tai lumelääkettä. Kaikki hiiret altistettiin neljälle 16 tunnin EtOH-höyrylle altistumisjaksolle, joiden välissä oli 8 tunnin vieroitusjaksot. Jokaisen 8 tunnin vieroitusjakson aikana arvioitiin kouristusalttiutta tunneittain käsittelyn aiheuttamina kouristuksina. Lisäarviointeja tehtiin 72 tuntiin asti viimeisen EtOH-vetäytymisjakson jälkeen.", "Uros- ja naarashiirillä oli samanlainen kouristuskohtausalttius kroonisen EtOH:n ensimmäisen vetäytymisjakson aikana. Seuraavien vieroitusjaksojen aikana uroshiirillä kouristusten vakavuus kuitenkin lisääntyi voimakkaasti kolmannesta vieroitusjaksosta alkaen. Naarashiiret eivät sitä vastoin osoittaneet herkistymistä kohtausten vakavuudessa. Kohtausten herkistymisen puuttumista jopa 4 alkoholialtistus- ja vieroitussyklin jälkeen ei voitu selittää hormonaalisella tilalla (estrogeenin läsnäolo tai puuttuminen) tai veren alkoholipitoisuuksien sukupuolieroilla.

**Tulos**

Herkistyvätkö vain uroshiiret käsittelystä johtuville kouristuksille toistuvien etanolin vieroitusjaksojen aikana?

**Esimerkki 9.6342**

Nopea tupakointi (RS) on tupakoinnin lopettamistekniikka, jonka lupaavuudesta on riittävästi viitteitä, jotta sitä voidaan tutkia lisää. RS:n oletettu pääasiallinen vaikutus on tupakoinnin halun vähentäminen.", "Arvioidaan yhden RS-istunnon vaikutusta tupakoimisen lopettamista välittömästi edeltävään tupakointiin tupakoimisen haluun ensimmäisen viikon aikana.", "Satunnaistettu kontrolloitu tutkimus.", "Tupakoinnin lopettamiseen erikoistunut klinikka (SSCC).", "Kaikkiaan 100 tupakoitsijaa, jotka osallistuivat lopetuspäivän istuntoon.", "Nopean tupakoinnin ryhmään osallistuneille järjestettiin yksi RS-istunto välittömästi ennen tupakoinnin lopettamista.", "Nopean tupakoinnin ryhmään osallistuneet osallistuivat yhteen RS-istuntoon välittömästi ennen tupakoinnin lopettamista". Kontrolliryhmän osallistujat katsoivat tupakoinnin lopettamista käsittelevän terveyden edistämisen videon.", "Arvioinnit tupakanhimosta ensimmäisten 24 tunnin ja yhden viikon aikana tupakoimattomuudesta.", "RS-menetelmä oli hyvin siedetty.", "RS-menetelmä oli hyvin siedetty. Se johti siihen, että tupakointihalut vähenivät merkitsevästi kontrolliryhmään verrattuna ensimmäisten 24 tunnin aikana (keskiarvo 2,6 vs. 3,2, P < 0,001) ja ensimmäisen viikon aikana tupakoimattomuudesta (1,8 vs. 2,5, P < 0,01). Neljän viikon ajan pidättäytyneillä potilailla tupakanhimo oli vähäistä, eikä ero ollut enää merkittävä (1,4 vs. 1,8).

**Tulos**

Vaikuttaako nopea tupakointi tupakoinnin lopettamisen jälkeiseen tupakanhimoon?

**Esimerkki 9.6343**

Tässä tutkimuksessa testattiin hypoteesia, jonka mukaan potilaat, joilla on vakavampia päihdehäiriöitä sisäänoton yhteydessä, reagoivat paremmin, kun heitä hoidetaan strukturoidummissa ja intensiivisemmissä hoitoympäristöissä (eli laitoshoidossa tai asumisessa verrattuna avohoitoon), kun taas potilaat, joilla on vähemmän vakavia päihdeongelmia, saavat samanlaisia tuloksia hoitoympäristöstä riippumatta.', 'Kustakin 50:stä veteraaniasioiden ministeriön (VA) 50:stä SUD-hoito-ohjelmasta valittiin satunnaisesti enintään 50 uutta potilasta (yhteensä n = 1917 potilasta), ja heitä seurattiin keskimäärin 6,7 kuukautta myöhemmin (n = 1277).', 'Potilaat täyttivät riippuvuuden vakavuusindeksin (Addiction Severity Index, ASI) lyhyen itseraportointiversion lähtötilanteessa ja seurannassa.', 'Sekamalliregressioanalyyseissä lähtötilanteen päihteiden käytön vakavuus ennusti seurannan päihteiden käytön vakavuutta, eikä hoitoympäristöllä ollut päävaikutuksia. Vuorovaikutuksia havaittiin kuitenkin siten, että vakavammilla potilailla oli paremmat alkoholi- ja huumetulokset laitoshoidon jälkeen verrattuna avohoitoon; toisaalta potilailla, joilla oli alhaisempi ASI-indeksin mukainen huumausaineiden käytön vakavuusaste lähtötilanteessa, oli paremmat huumetulokset avohoidon jälkeen kuin laitoshoidon jälkeen. Hoitoympäristö ei liittynyt alkoholipitoisuuksiin potilailla, joiden ASI-alkoholipitoisuus oli lievempi.

**Tulos**

Ennustavatko hoitoympäristö ja päihteiden käytön vaikeusaste vuorovaikutuksessa potilaiden hoitotuloksia?

**Esimerkki 9.6344**

Tutkia suun kautta otetun glutamiinin vaikutusta yksinään tai yhdistettynä lyhytketjuisiin rasvahappoihin (SCFA) massiivisen enterektomian läpikäyneiden rottien suolistosopeutumiseen.", "70 %:n ohutsuolen resektion jälkeen 30 Wistar-rottaa satunnaistettiin saamaan joko tavallista rotanruokaa (kontrolliryhmä, n=10) tai samaa ruokavaliota, jota täydennettiin pelkällä glutamiinilla (glutamiiniryhmä, n=10) tai yhdistettynä SCFA:ta sisältävällä liuoksella (glutamiini-+SCFA- ryhmä, n=10). Eläimet lopetettiin 14. postoperatiivisena päivänä. Limakalvon paino, kryptojen syvyys, villuksen korkeus, seinämän leveys ja limakalvon DNA-pitoisuus arvioitiin perustilassa (resekoitu suolenäyte) ja niitä verrattiin 14. postoperatiivisena päivänä kerättyyn ohutsuolen näytteeseen sekä jejunumin että ileumin kohdalla.", "Kaikissa ryhmissä painon kehitys oli samankaltaista. Kaikissa ryhmissä sekä morfologiset löydökset että DNA-pitoisuus olivat kokeen lopussa merkittävästi korkeammat kuin perusolosuhteissa sekä jejunumin että ileumin kohdalla. Lukuun ottamatta jejunumin seinämän leveyttä, joka oli suurempi kontrolliryhmässä (808+/-95 mikroa) kuin kahdessa muussa ryhmässä (glutamiini = 649+/-88 mikroa ja glutamiini+SCFA = 656+/-92; p<0,01), niiden välillä ei ollut eroa kaikissa muuttujissa molemmissa suolistokohdissa 14 päivän jälkeen.

**Tulos**

Eikö glutamiini yksinään tai yhdistettynä lyhytketjuisiin rasvahappoihin paranna suoliston sopeutumista rottien massiivisen enterektomian jälkeen?

**Esimerkki 9.6345**

Von Willebrand -tekijän antigeeni (vWF-Ag) on keuhkojen ja systeemisen endoteelin aktivoitumisen ja vaurion merkkiaine. Aikuistutkimukset osoittavat, että potilailla, joiden plasman vWF-Ag-pitoisuus on > tai = 450 % kontrolliarvosta akuutin keuhkovaurion (ALI) alkuvaiheessa, on suurentunut kuoleman riski. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, onko vWF-Ag-arvo koholla ALI:n varhaisvaiheessa lapsilla ja ennustaako arvon nousun suuruus kahta tärkeää lopputulosta: kuolleisuutta tai mekaanisen ventilaation kestoa.", "Two-center, prospektiivinen havainnointitutkimus.", "Kaksi lasten tehohoitoyksikköä: toinen akateemisessa yliopistossa ja toinen suuressa kunnallisessa lastensairaalassa.", "Asianmukaisen suostumuksen jälkeen plasmaa kerättiin 48 pediatriselta potilaalta ALI:n ensimmäisenä päivänä, 45 potilaalta ALI:n toisena päivänä ja neljältä intuboidulta kontrollilääkäriltä.", "Ei ole.", "Keskimääräinen PaO2/FiO2 ALI:n alkaessa oli 140 +/- 70 ja kuolleisuus 17 %. vWF-Ag-pitoisuudet ALI:n ensimmäisenä päivänä olivat korkeammat potilailla kuin kontrolleilla (287 +/- 183 vs. 87 +/- 84 % kontrolleista [keskiarvo +/- SD], p < .05). Potilailla, joiden vWF-Ag-pitoisuus oli > tai = 450 % kontrolliarvosta ALI:n ensimmäisenä päivänä, oli selvästi suurempi kuoleman riski (odds ratio, 7,0; luottamusväli 1,31, 37,30; p < .05). Monimuuttuja-analyysi osoitti, että kohonnut vWF-Ag-taso ja joko usean elimen vajaatoiminta tai Pediatric Risk of Mortality III -pisteytys ennustavat itsenäisesti suurentunutta kuolemanriskiä. vWF-Ag-tasot ALI:n toisena päivänä olivat merkittävästi korkeammat potilailla, jotka tarvitsivat pitkittynyttä mekaanista hengityskonehoitoa (316 +/- 173 vs. 191 +/- 89 % kontrolliarvosta, p < .05).

**Tulos**

Liittyykö plasman von Willebrand-tekijän antigeenin varhainen kohoaminen lasten akuutissa keuhkovammassa lisääntyneeseen kuoleman ja pitkittyneen mekaanisen ventilaation riskiin?

**Esimerkki 9.6346**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, voisiko happihoito lieventää aivojen energia-aineenvaihdunnan muutoksia, joita aivoissa havaittiin hypoksia-iskeemian jälkeen.", "Seitsemän päivän ikäisille rotanpoikasille tehtiin yksipuolinen kaulavaltimon ligointi, jota seurasi 2 tunnin hypoksia (8 % happea 37 asteen lämpötilassa). Korkea-energisten fosfaattiyhdisteiden ja glykolyyttisten välituotteiden pitoisuudet sekä Na+/K+-adenosiinitrifosfataasin aktiivisuus mitattiin 4-72 tunnin kuluttua toipumisesta. Aivojen painoa käytettiin aivovamman vakavuuden määrittämiseksi 2 wks loukkauksen jälkeen.', 'Experimental setting.', 'Rat pups.', 'Pups were treated with 100 % oxygen 1 hr after the insult at 2.5 atmospheres absolute (hyperbaric oxygen) or at normobaric pressure for a duration of 2 hrs.', 'Hypoksia-iskeemiasta toipumisen alkuvaiheessa adenosiinitrifosfaatin ja fosfokreatiinin arvot pysyivät normaalia alhaisemmilla tasoilla, kun taas glukoosin ja muiden glykolyyttisten välituotteiden tasot olivat koholla. Sekä ylipainehappi että normobaarinen happi lievittivät aivovauriota, palauttivat adenosiinitrifosfaatin ja fosfokreatiinin tasot, laskivat glykolyyttisten välituotteiden tasoja ja lisäsivät energian hyödyntämistä.

**Tulos**

Palauttaako happihoito energiatilanteen vastasyntyneen hypoksia-iskemian jälkeen?

**Esimerkki 9.6347**

Invaasio ja etäpesäkkeet vaikuttavat hepatosellulaarisen karsinooman (HCC) potilaan ennusteeseen. Adherens-junktion proteiinin epiteelial-cadherinin (E-cad) heikentynyt ilmentyminen korreloi HCC:n pahanlaatuisemman potentiaalin kanssa. Tiiviiden liitosproteiinien klaudiini-perheen (CL) potentiaalia HCC:n ennusteessa ei kuitenkaan ole tunnustettu.", "Tutkimme immunohistokemiallisesti CL-1:n ja E-cadin ilmentymistä 55 HCC-tapauksen resektoiduissa näytteissä. CL-1- tai E-cad-positiivisten solujen prosenttiosuus laskettiin HCC-soluissa ja ympäröivissä hepatosyyteissä ja pisteytettiin 0 (0 %), 1 (1-33 %), 2 (34-66 %) ja 3 (67-100 %). CL-1:n tai E-cadin ilmentymistä pidettiin "säilyneenä", jos pisteet HCC:ssä olivat yhtä suuret tai suuremmat kuin ympäröivissä hepatosyyteissä, ja "heikentyneenä", jos näin ei ollut.", "Ei-kasvaimettomassa kudoksessa CL-1:tä ja E-cadia havaittiin hepatosyyttien ja sappiepiteelisolujen lateraalipinnalla. Hyvin erilaistuneissa HCC-soluissa CL-1:n ja E-cadin ilmentyminen säilyi 12 tapauksessa 14:stä. Huonosti erilaistuneissa HCC-tapauksissa E-cadin ilmentyminen säilyi yhdeksässä tapauksessa 18:sta, kun taas CL-1:n ilmentyminen säilyi vain neljässä tapauksessa (P<0,01 verrattuna hyvin erilaistuneisiin HCC-tapauksiin). HCC:t, joissa oli portti-invaasio, osoittivat merkittävästi heikentynyttä CL-1-ekspressiota kuin ne, joissa ei ollut portti-invaasiota (P<0,05). Hepatektomian jälkeinen eloonjäämisaste HCC:llä, jonka CL-1-ilmentymä oli heikentynyt, oli merkittävästi alhaisempi kuin HCC:llä, jonka CL-1-ilmentymä oli säilynyt.

**Tulos**

Korreloiko Claudin-1-ekspression häviäminen hepatosellulaarisen karsinooman pahanlaatuisuuden kanssa?

**Esimerkki 9.6348**

Perifeerinen valtimosairaus (PAD) on yleinen kroonista dialyysihoitoa saavilla potilailla. Vakavista kliinisistä oireista huolimatta ohitusleikkauksen käyttöaihe on kiistanalainen, koska näiden potilaiden sairastuvuus ja kuolleisuus ovat suuria. Vähemmän invasiivinen perkutaaninen transluminaalinen angioplastia (PTA) on mahdollinen vaihtoehto, mutta tietoja dialyysipotilaiden PTA:sta on niukasti.", "Seurasimme 107 dialyysipotilasta (keski-ikä 67+/-10, 75 miestä), joilla oli 132 sepelvaltimotautista raajaa (97 %:lla kriittinen raajaiskeemia ja sepelvaltimotautiset jalkavauriot tai lepokipu), jotka hoidettiin PTA:lla peräkkäin.", "PTA onnistui hyvin 97 %:ssa tapauksista. Seurannan mediaani oli 22 kuukautta. Kumulatiivinen raajan pelastumisaste 12, 24, 36 ja 48 kuukauden kuluttua oli 86, 84, 84 ja 62 prosenttia. Log-rank-testi osoitti, että suuren amputaation ja jalkaterän vaurioiden esiintymisen välillä oli yhteys (P=0,04). Tämä yhteys vahvistettiin Coxin monimuuttuja-analyysissä [riskisuhde (HR) = 7,03, 95 %:n luottamusväli (CI) = 1,1-43,0, P=0,035]. Raajojen pelastuminen ilman uutta toimenpidettä samaan jalkaan saavutettiin 70 prosentissa tapauksista, ja se liittyi diabeteksen puuttumiseen (P=0,01), hoidettujen vaurioiden vähäisempään määrään (P=0,04) ja PTA:n proksimaaliselle tasolle (suoliluun ja/tai reisiluun ja polvitaipeen välille) (P<0,001). Riippumattomia ennustetekijöitä olivat diabetes mellitus (HR=3,47, 95 % CI=1,31-9,17, P=0,01) ja proksimaalinen PTA (HR=0,28, 95 % CI=0,08-0,94, P=0,04). Viisikymmentäkolme (49 %) potilasta kuoli seurannan aikana. Yli 67-vuotiailla potilailla (otoksemme mediaaniarvo) kuolleisuusriski oli 2,4-kertainen (95 % CI=1,4-4,1, P<0,001).

**Tulos**

Onko perkutaaninen transluminaalinen pallolaajennus toteutettavissa ja tehokas kroonista dialyysihoitoa saavilla potilailla, joilla on vaikea perifeerinen valtimosairaus?

**Esimerkki 9.6349**

Tavoitteena on lisätä ymmärrystä hormonihoidon (HT) ja rintojen valtimoiden kalkkeutumisen (BAC) välisestä suhteesta.", "Rintasyövän seulontamammografiaan saapuneista naisista 1995 suostui täyttämään kyselyn ja analysoimaan mammografiansa BAC:n esiintymisen varalta. Kyselyssä arvioitiin HT:n käyttöä ja tärkeimpiä KHK:n riskitekijöitä.", "Niistä 1919 naisesta, joilla oli täydelliset tiedot, 268:lla oli BAC (14 %). Kolmeen ikäryhmään jaoteltuna BAC:ta esiintyi 40,7 prosentilla naisista, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita, 10,9 prosentilla naisista, jotka olivat 55-64-vuotiaita, ja 3,0 prosentilla naisista, jotka olivat alle 55-vuotiaita. > tai =65-vuotiaiden ryhmässä BAC:n esiintyvyys oli lähes 50 prosenttiyksikköä alhaisempi HT:n käyttäjien keskuudessa verrattuna naisiin, jotka eivät käyttäneet HT:tä (25,8 % verrattuna 74,2 %:iin, p=0,006). Kun ikä otettiin mukaan jatkuvana muuttujana, HT:n aiempi käyttö oli merkitsevästi yhteydessä pienempään BAC:n esiintyvyyteen (p<0,03), kun taas diabeteksen tai aivohalvauksen esiintyvyys oli merkitsevästi yhteydessä suurempaan BAC:n esiintyvyyteen (p<0,002).

**Tulos**

Onko hormonihoito yhteydessä rintojen valtimoiden kalkkeutumisen pienempään esiintyvyyteen mammografiassa?

**Esimerkki 9.6350**

Kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidon perusta on kivun välittämistä estävien lääkkeiden (antineuritics) käyttö ja perussairauden hyvä metabolinen hallinta.", "To describe the outcomes of 17 type-2 diabetesta sairastavan kivuliasta neuropatiaa sairastavan diabeetikon hoitotulokset, joita hoidettiin vuosina 1988-2005 oireenmukaisella hoidolla ja tehostetulla insuliinihoidolla.", "Review of medical records of 17 tyypin 2 diabeetikon potilasasiakirjojen tarkastelu, jotka olivat iältään 63 +/-11-vuotiaita ja joiden diabeteksen kestoaika oli 15 +/-8 vuotta.". Kaikki potilaat saivat tehostettua insuliinihoitoa 0,35 yksikköä/kg NPH-insuliinia (2/3 ennen aamiaista ja 1/3 ilta-ateriaa) sekä kapillaarisia glukoosimittauksia ja tavallista insuliinia (liukuvalla asteikolla keskitetty noin 0,1 yksikköä/kg) ennen kolmea pääateriaa. Kaikkia potilaita hoidettiin myös gabapentiinilla, nortriptyliinillä tai klomipramiinilla. Kipua arvioitiin 10 pisteen visuaalisella analogiapisteytyksellä.", "Yhden vuoden kuluttua glykosiloitu hemoglobiini laski 10,0+/-1,4 prosentista 7,7+/-1,2 prosenttiin (p noin =0,003). Kipu väheni 10:stä 5,1+/-3,3:een kuukauden kohdalla, 2,3+/-3,2:een kuuden kuukauden kohdalla ja 3,1+/-3,6:een vuoden kohdalla (p <0,01). HbA1C:n alenemisen ja kivun vähenemisen välillä oli suora tilastollinen korrelaatio (r =0,736; p =0,037). Kipupisteet olivat Pregabaliinin (n =76; p =0,05), lamotrigiinin (n =27; p <0,0005), topiramaatin (n =208; p <0,005) ja gabapentiinin (n =84; p <0,025) osalta alhaisemmat kuin muualla raportoidut. Erojen puuttuminen natriumvalproaattiin (n =21; p =0,07) oli merkitykseltään rajallinen.

**Tulos**

Onko [ Tehostettu insuliinihoito ja kipulääkitys tehokkaampi kuin pelkkä kipulääkitys kivuliaan diabeettisen neuropatian hoidossa ]?

**Esimerkki 9.6351**

Neuroendokriininen (NE) erilaistuminen eturauhassyövässä (PCa), jota NE-solujen erittämät tuotteet edistävät, näyttää liittyvän kasvaimen etenemiseen, huonoon ennusteeseen ja hormoniresistenttiin tautiin. Raportoimme hiljattain sekretagogiinista, joka on Ca(2+)ta sitova proteiini, joka on uusi NE-markkeri keuhkojen ja ruoansulatuskanavan karsinoidikasvaimissa. Tässä tutkimuksessa analysoidaan sekretagogiinin ilmentymistä normaalissa ja pahanlaatuisessa eturauhaskudoksessa.", "Analysoimme sekretagogiinin, kromograniini A:n (CgA), neuronispesifisen enolaasin (NSE) ja synaptofysiinin (SYN) immunoreaktiivisuutta 87:stä formaliiniin kiinnitetystä parafiiniin sulautetusta (FFPE) hyvänlaatuisesta hyperplastisesta (n = 10) ja eturauhasen adenokarsinoomasta (n = 77) otetusta näytteestä saaduista peräkkäisistä leikkeistä. Sekretagogiinin, CgA:n ja NSE:n solunsisäistä jakautumista tutkittiin konfokaalisella fluoresenssimikroskopialla, ja karakterisoimme sekretagogiinia kahdeksassa näytteessä Western blotting -menetelmällä.", "Sekretagogiini ilmentyy sytoplasmisesti ja nukleaarisesti NE:n ja NE:n erilaistuneissa soluissa ja vähäisemmässä määrin epiteelisoluissa eturauhasen hyvänlaatuisissa soluissa ja eturauhasen adenokarsinoomassa. Sekretagogiini värjäsi 82 % (46/56) benigneistä ja 71 % (48/68) eturauhasen adenokarsinoomista ja lokalisoitui yhdessä NE-markkereiden CgA ja NSE kanssa. Sekretagogiinin ilmentyminen korreloi merkitsevästi CgA:n (P < 0,001) ja NSE:n (P < 0,048) kanssa eturauhasen adenokarsinoomassa ja CgA:n kanssa normaalissa epiteelissä (P < 0,028).

**Tulos**

Onko sekretagogiini uusi neuroendokriininen merkkiaine ihmisen eturauhasessa?

**Esimerkki 9.6352**

Määritellä parametrin osallistumisen esiintyvyys valikoidussa ryhmässä potilaita, joilla on varhainen kohdunkaulan syöpä.", "Tarkastelimme takautuvasti sellaisten potilaiden tietoja, joilla oli kohdunkaulan syöpä ja joiden kasvaimen enimmäishalkaisija oli 2 cm, infiltraation syvyys < 10 mm ja lantion imusolmukkeet negatiiviset ja joille tehtiin radikaali kohdunpoisto kahdessa yliopistosairaalassa. Lisäksi tarkasteltiin kirjallisuutta.", "Tietokannoistamme löydettiin 103 potilasta, jotka täyttivät edellä mainitut kriteerit. Kahdella näistä potilaista (1,94 %) todettiin perätilan osallistuminen. Molemmilla potilailla oli LVSI. Kirjallisuuskatsauksessa löydettiin 696 potilasta, jotka oli kuvattu kolmessa tutkimuksessa, jotka täyttivät valintaperusteet. Näistä potilaista kolmella (0,43 %) oli parametrin osallistuminen. Potilailla, joilla on varhaisvaiheen kohdunkaulan karsinooma, kasvaimen koko < 2 cm, infiltraation syvyys < 10 mm, negatiiviset lantion imusolmukkeet ja LVSI:n puuttuminen, parametrin osallistumisen riski on 0,63 %.

**Tulos**

Onko kohdunkaulan varhaisvaiheen syöpää sairastavien valittujen potilaiden kohdunkaulan kasvainten esiintyvyys liian pieni, jotta parametrektomia olisi perusteltua?

**Esimerkki 9.6353**

Rasvakudos vapauttaa erilaisia adipokiineja, jotka on yhdistetty insuliiniresistenssiin. Näiden adipokiinien ja insuliiniresistenssin välisen suhteen ymmärtäminen voi edistää uusien diabeteksen hoitomuotojen kehittämistä.", "Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli selvittää, onko retinolia sitovan proteiini 4:n (RBP4) ja insuliiniresistenssin välillä yhteyttä ei-lihavilla henkilöillä, joilla ei ole suvussa esiintynyt diabetesta. Toissijaisena tavoitteena oli määrittää röntgenabsorptiometriatutkimuksella, mikä rasvakudosdepot on läheisimmin yhteydessä RBP4-tasoihin.", "Tutkimukseen osallistui 92 henkilöä, joiden ikä vaihteli 20 ja 83 vuoden välillä. Painoindeksin (BMI) vaihteluväli oli 18-30 kg/m(2). Poissulkukriteerit olivat BMI yli 30 kg/m(2), diabeteksen esiintyminen suvussa tai diabetesdiagnoosi. Insuliiniherkkyys määritettiin hyperinsulinemisen euglykeemisen puristimen avulla. Kehon rasva mitattiin röntgenabsorptiometriakuvauksella.", "RBP4-arvot olivat alhaisemmat naisilla (35,8 +/- 1,7 mikrog/ml) kuin miehillä (39,9 +/- 1,4 mikrog/ml; P = 0,06). RBP4-tasojen havaittiin korreloivan negatiivisesti insuliiniherkkyyden kanssa (r = -0,32; P = 0,002) ja positiivisesti iän kanssa (r = 0,38; P < 0,001). RBP4-tasot eivät korreloineet BMI: n (r = -0.13; P = 0.22), runkorasvan (r = 0.16; P = 0.22) tai kehon rasvaprosentin (r = 0.07; P = 0.65) kanssa. RBP4-tasot korreloivat kuitenkin runkorasvan prosenttiosuuden kanssa (r = 0.36; P = 0.001).

**Tulos**

Liittyykö retinolia sitova proteiini 4 insuliiniresistenssiin ja kehon rasvan jakautumiseen ei-lihavilla henkilöillä, joilla ei ole tyypin 2 diabetesta?

**Esimerkki 9.6354**

Triggerpisteistä johtuvat myofaskiaaliset kipuoireyhtymät ovat kliinisiä kokonaisuuksia, mutta TrP-palpaation arvioimiseksi tarvitaan lisää näyttöä. Krooninen jännitystyyppinen päänsärky on yleisin krooninen päänsärky, johon liittyy suuria sosioekonomisia kustannuksia. Ensisijaisena tavoitteena oli tutkia, voidaanko TrP-palpaatiolla erottaa päänsärkypotilaat terveistä kontrolleista.", "Kaksoissokkoutettu, kontrolloitu tutkimusasetelma.", "Kaksikymmentä potilasta, joilla oli diagnosoitu CTTH, ja 20 tervettä ikään ja sukupuoleen verrattavaa kontrollihenkilöä.", "TrP-palpaatiolla havaittiin potilaiden (N=17) kohdalla enemmän TrP-pisteitä kuin kontrolleissa (N=6) (P=0,0005). Viitattu kipu oli myös yleisempää potilailla (N=17) verrattuna kontrolleihin (N=9) (P=0,04). Lisäksi TrP:n tunnustelussa todettiin molemmissa ryhmissä suurempi kivun voimakkuus kuin kontrollipisteessä (CtP) (P=0,0001). Potilailla kivun voimakkuus TrP:ssä oli suurempi kuin kontrolleilla (P=0,0010), ja CtP:t olivat myös herkempiä potilailla kuin kontrolleilla (P=0,0167). Spontaanin elektromyografisen aktiivisuuden osalta ei voitu havaita eroa TrP:n ja CtP:n välillä ryhmien sisällä tai ryhmien välillä.

**Tulos**

Ovatko myofaskiaaliset triggerpisteet hyvin yleisiä kroonisesta jännitystyyppisestä päänsärystä kärsivillä potilailla : kaksoissokkoutettu kontrolloitu tutkimus?

**Esimerkki 9.6355**

Tavoitteena oli yhdistää aikuisiän verenpainetauti ja metabolinen oireyhtymä suoraan verenpainetautiin, joka mitattiin vuosikymmeniä aiemmin samoilta henkilöiltä lapsena, ja määrittää verenpaineen kriteeriarvot, jotka ennustavat verenpainetautia ja metabolista oireyhtymää myöhemmin elämässä.", "Analysoimme Felsin pitkittäistutkimuksen 240 miehen ja 253 naisen sarjatietoja. Johdimme ikä- ja sukupuolikohtaiset lapsuuden verenpaineet, jotka ennustavat verenpainetautia ja metabolista oireyhtymää aikuisuudessa, ja validoimme nämä kriteeriarvot suuremmassa otoksessa.", "Verenpaine erosi aikuisten välillä, joilla oli ja ei ollut metabolista oireyhtymää, pojilla 5-vuotiaana ja tytöillä 8-vuotiaana. Kertoimien suhde verenpainetaudin kehittymiselle > tai = 30 vuoden iässä vaihteli 14-18-vuotiailla pojilla 1,1:stä 5-7-vuotiaiden poikien 3,8:aan ja 8-13-vuotiailla tytöillä 2,7:stä 5-7-vuotiaiden tyttöjen 4,5:een, jos verenpaine ylitti kriteeriarvot lapsuudessa tehdyssä yksittäisessä tutkimuksessa. Metabolisen oireyhtymän vastaavat kertoimen suhdeluvut olivat 14-18-vuotiailla pojilla 1,2-2,6 8-13-vuotiailla pojilla ja 14-18-vuotiailla tytöillä 1,5-3,1 5-7-vuotiailla tytöillä. Aikuisiän verenpainetaudin suhteellinen riski oli pojilla 1,5-3,8 ja tytöillä 1,5-4,7, ja metabolisen oireyhtymän riski oli pojilla 1,1-1,8 ja tytöillä 1,2-5,6. Nämä suhteelliset riskit vaihtelivat suoraan sen mukaan, kuinka monessa tutkimuksessa systolinen verenpaine ylitti kriteeriarvot.

**Tulos**

Ennustaako systolinen verenpaine lapsuudessa verenpainetautia ja metabolista oireyhtymää myöhemmin elämässä?

**Esimerkki 9.6356**

Tavoitteena oli testata hypoteesia, jonka mukaan PaCO2:n ääriarvot neljän ensimmäisen päivän aikana syntymän jälkeen ovat yhteydessä vakavaan kammion sisäiseen verenvuotoon (asteet 3 ja 4).", "Yhden keskuksen retrospektiivinen katsaus kliinisiin ja verikaasuja koskeviin tietoihin neljältä ensimmäiseltä synnytyksen jälkeiseltä päivältä 849:ltä vauvalta, joiden syntymäpaino oli 401-1250 g.". Arvioitiin vakavan kammion sisäisen verenvuodon ja maksimi- ja minimi-PaCO2:n, PaCO2:n keskiarvon (aikapainotettu PaCO2) ja PaCO2:n vaihtelun mittareiden (PaCO2:n SD ja PaCO2:n ero [maksimi miinus minimi]) yksimuuttuja- ja monimuuttujasuhteet.", "Syntymäpaino (keskiarvo +/- SD) oli 848 +/- 212 g ja raskauden mediaani oli 26 viikkoa. Vaikeaa kammion sisäistä verenvuotoa sairastavilla lapsilla oli korkeammat maksimaaliset PaCO2-arvot (mediaani: 72 vs. 59 mm Hg) ja aikapainotetut PaCO2-arvot (keskiarvo: 49 vs. 47 mm Hg) mutta matalammat minimaaliset PaCO2-arvot (32 vs. 37 mm Hg). Korkea PaCO2, matala PaCO2, PaCO2:n SD ja PaCO2:n ero ennustivat vaikeaa kammion sisäistä verenvuotoa, mutta aikapainotettu keskimääräinen PaCO2 ei ollut yhtä ennustava.

**Tulos**

Liittyvätkö valtimoveren hiilidioksidiosapaineen ääriarvot ja valtimoveren hiilidioksidiosapaineen vaihtelun suuruus vakavaan kammion sisäiseen verenvuotoon ennenaikaisilla lapsilla?

**Esimerkki 9.6357**

Tutkia immunohistokemiallisella havainnoinnilla lapsivesikalvon (AM) paikkauksen vaikutuksia myofibroblastiseen erilaistumiseen ja matriksin metalloproteinaasin (MMP) ilmentymiseen sarveiskalvon stroomassa alkalipalovamman jälkeen in vivo.", "Sarveiskalvon alkalipalovamma tehtiin asettamalla kanin sarveiskalvon keskiosaan ympyränmuotoinen suodatinpaperi, joka sisälsi 1 N NaOH:ta. Poltto tehtiin yksipuolisesti jokaiselle kanille. Välittömästi haavan jälkeen AM-ryhmässä AM ommeltiin sarveiskalvoon ja poistettiin ensimmäisenä päivänä. Kaniinit, joilla ei ollut AM-korjausta, olivat kontrolleja. Päivänä 14 sarveiskalvot leikattiin pois, ja immunohistokemiallinen havainnointi tehtiin käyttämällä vasta-aineita alfa-sileää lihasaktiinia (alfa-SMA), vimentiiniä, MMP-1:tä, MMP-2:ta, MMP-9:ää ja membraanityyppi1:tä (MT1)-MMP:tä vastaan. Myös Masson-trikromivärjäyksen jälkeinen havainnointi suoritettiin.", "AM-ryhmässä alfa-SMA-positiivisia soluja oli huomattavasti vähemmän, ja MMP-2:n, MMP-9:n ja MT1-MMP:n ilmentyminen oli selvästi estynyt. Myös kollageenikuidut olivat säännöllisemmin järjestäytyneet kuin kontrollisilmissä. Mitä lähempänä solut olivat epiteelin puolta, sitä vähemmän alfa-SMA-positiivisia soluja havaittiin AM-ryhmässä.

**Tulos**

Immunohistokemiallinen havainnointi sarveiskalvon emäspalovammasta sarveiskalvon paikkaamisesta in vivo?

**Esimerkki 9.6358**

Solunsisäisen glutationin vähenemisen aiheuttaman solukuoleman on raportoitu olevan riippuvainen solunulkoisten kupari-ionien pienistä määristä. Koska glutationin ehtymisen ja kuparin homeostaasin välisestä suhteesta tiedetään vain vähän, olemme tässä tutkimuksessa selvittäneet tarkemmin pienten kupari-ionimäärien merkitystä glutationin ehtymisessä.", "Glutationin vaihtuvuutta tutkittiin HeLa- ja hepatoomasoluviljelmissä, joissa oli normaali ja matala kysteiinipitoisuus, kupari-ionien (1 ja 10 mikromol/l) ja kahden muun glutationia stimuloivan aineen (lipoiinihappo ja elohopeaionit) läsnä ollessa.', 'Kupari-ionit (10 mikromol/l) aiheuttivat suhteellisen pieniä lisäyksiä glutationin kokonaismäärään (solunsisäisen ja solunulkoisen glutationin määrän summa) HeLa- ja hepatoomasoluviljelmissä, joiden kysteiinipitoisuus oli normaali (420 nmol/l), verrattuna kontrollisoluviljelmiin, kun taas lipoiinihappo ja elohopeaionit lisäsivät voimakkaasti glutationin kokonaismäärää molemmissa soluviljelyissä. Pienempi kokonaisglutationin määrä havaittiin soluviljelmissä, joiden kysteiinipitoisuus oli alhaisempi (84 nmol/ml), mikä on samanlainen kuin ihmisen plasmassa. Kupari-ionien läsnä ollessa glutationin kokonaismäärä väheni voimakkaasti hepatoomasoluviljelmissä, joiden kysteiinipitoisuus oli alhaisempi, kun taas muilla aineilla oli samanlaisia vaikutuksia kuin soluviljelmissä, joiden kysteiinipitoisuus oli normaali.

**Tulos**

Kuluttavatko kupari-ionijäämät glutationia ihmisen hepatoomasoluviljelmissä, joissa on alhainen kysteiinipitoisuus?

**Esimerkki 9.6359**

Uusiutuminen ja sen jälkeen hankittu kemoresistenssi platinapohjaisille hoidoille ovat suuria esteitä munasarjakarsinooman hoidossa. Tavoitteenamme oli tutkia Bcl-xL:n anti-apoptoottisen proteiinin osuutta sisplatiiniresistenssiin.", "Kuvasimme sisplatiinin vaikutusta solusykliin ja apoptoosin induktioon herkissä (IGROV1 ja OAW42) ja resistenteissä (IGROV1-R10 ja SKOV3) munasarjakarsinooman solulinjoissa. Korreloimme sen Bcl-xL:n mRNA:n ja proteiinin ilmentymiseen sisplatiinialtistuksen jälkeen. Tämän jälkeen käytimme bcl-xS-geeninsiirtoa estämään Bcl-xL:n aktiivisuutta.", "Tutkimuksemme osoitti, että Bcl-xL:n perusekspressio oli korkea sekä herkissä että resistenteissä solulinjoissa sekä kaikissa tutkituissa munasarjakasvainnäytteissä. Näin ollen Bcl-xL:n basaalisen ilmentymisen perusteella ei voitu ennustaa herkkyyttä. Mietimme, voisiko Bcl-xL:n tason vaihtelu vasteena sisplatiinille olla parempi herkkyyden määrittäjä, ja tutkimme tämän proteiinin ilmentymistä solulinjoissa hoidon jälkeen. Sisplatiinin aiheuttama Bcl-xL:n alaregulaatio liittyi tiukasti apoptoosiin ja uusiutumattomuuteen in vitro. Sitä vastoin Bcl-xL:n ilmentymisen säilyminen vasteena sisplatiinille näytti olevan ehdoton edellytys hoidon välttämiselle. Yritimme herkistää SKOV3-soluja estämällä Bcl-xL:n anti-apoptoottisen aktiivisuuden, joten transfektoimme bcl-xS-geenin näihin soluihin. Eksogeeninen bcl-xS-ekspressio oli yksinään vain vähän sytotoksinen, mutta herkisti SKOV3-resistentit solut voimakkaasti sisplatiinin aiheuttamalle apoptoosille ja viivästytti uusiutumista.

**Tulos**

Liittyykö Bcl-xL:n alaregulaation puuttuminen vasteena sisplatiinille munasarjasyöpäsolujen kemoresistenssiin?

**Esimerkki 9.6360**

Tässä tutkimuksessa selvitettiin, ennustivatko ahdistuneisuus, kivun pelko tai kivun katastrofaalistaminen kipuun liittyviä tuloksia olkapään viivästyneen lihasarkuuden (DOMS) jälkeen.', 'Terveet osallistujat (19 miestä ja 23 naista) osallistuivat tutkimukseen, jos heillä ei ollut a) aiemmin esiintynyt niska- tai olkapääkipua, b) heillä ei ollut yläraajan sensorisia tai motorisia vammoja, c) he eivät osallistuneet säännöllisesti yläraajan voimaharjoitteluun, d) he eivät käyttäneet tällä hetkellä tai säännöllisesti kipulääkkeitä ja e) heillä ei ollut aiemmin ollut yläraajan leikkausta. Osallistujat täyttivät itseraportointimittarit kivun pelon, kipukatastrofisoinnin ja ahdistuksen osalta. Tämän jälkeen osallistujille tehtiin tavanomainen väsymysprotokolla DOMS:n aikaansaamiseksi olkapään ulkokiertäjälihaksissa. Osallistujia arvioitiin uudelleen 24 tuntia DOMS:n indusoinnin jälkeen kliinisten ja provosoitujen painekipuraporttien, lihasvoiman tuottamisen, yläraajojen työkyvyttömyyttä koskevan itsearvioinnin ja kinesiofobian osalta. Vaiheittaisissa regressiomalleissa tarkasteltiin sukupuolta, ahdistuneisuutta, kivun voimakkuutta, kivun pelkoa ja kivun katastrofisointia tulosennustajina.", "Pelkkä kivun pelko selitti 16 % (P=0,008) kliinisen kivun ja 10 % (P=0,047) painekivun voimakkuuden varianssista. Kliinisen kivun voimakkuus selitti yksin 11 % (P<0,031) lihasvoiman tuotannon varianssista. Kliinisen kivun voimakkuus ja kivun pelko selittivät 50 % (P<0,001) yläraajojen liikuntakyvyttömyyden varianssista, kun taas kivun pelko ja sukupuoli selittivät 26 % (P=0,005) kinesiofobian varianssista.

**Tulos**

Vaikuttaako kivun pelko tuloksiin hartian viivästyneen lihasarkuuden aiheuttaman harjoituksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6361**

Pyrimme arvioimaan rekanalisaation nopeuden vaikutusta diffuusiopainotteisen kuvantamisen (DWI) leesioiden kehitykseen ja lopputulokseen aivohalvauspotilailla, joita hoidettiin kudostyypin plasminogeeniaktivaattorilla (tPA).", "Arvioimme 113 peräkkäistä aivohalvauspotilasta, joilla oli keskimmäisen aivovaltimon tukos ja joita hoidettiin laskimonsisäisellä tPA:lla. Kaikille potilaille tehtiin moniparametriset magneettikuvaustutkimukset, mukaan lukien DWI- ja perfuusiopainotteiset kuvantamistutkimukset, ennen tPA-boluksen antamista ja 36-48 tuntia sen jälkeen. Potilaita seurattiin jatkuvasti kallonsisäisellä Doppler-mittarilla ensimmäiset 2 tuntia tPA:n antamisen jälkeen. Transkraniaalisen Doppler-kuvauksen rekanalisaatiomalli määriteltiin äkilliseksi (<1 minuutti), vaiheittaiseksi (1-29 minuuttia) tai hitaaksi (>30 minuuttia).", "Transkraniaalisen Doppler-seurannan aikana 13 (12,3 %) potilasta rekanalisoitui äkillisesti, 32 (30,2 %) potilasta rekanalisoitui vaiheittain ja 18 (17 %) potilasta rekanalisoitui hitaasti. Kliiniset ja kuvantamisparametrit olivat samankaltaisia rekanalisaation alaryhmissä. DWI-vaurion kasvu oli 36-48 tunnin kohdalla merkitsevästi (P=0,001) pienempi äkillisen (3,23+/-10,5 cm(3)) verrattuna asteittaiseen (24,9+/-37 cm(3)), hitaaseen (46,3+/-38 cm(3)) ja ei-rekanalisaatioon (51,7+/-34 cm(3)). Hidas malli liittyi suurempaan DWI-kasvuun (P=0,003), vähäisempään kliiniseen paranemiseen (P=0,021), huonompaan kolmen kuukauden tulokseen (P=0,032) ja suurempaan kuolleisuuteen (P=0,003).

**Tulos**

Ennustaako tPA:n aiheuttaman hyytymän lyysin nopeus DWI-vaurion kehittymistä akuutissa aivohalvauksessa?

**Esimerkki 9.6362**

Endoteelin ADP-reseptori P2Y(1) on vastuussa suuresta osasta sydämen iskemiaa seuraavasta reaktiivisesta hyperemiasta. Kudosplasminogeeniaktivaattori (t-PA) lisääntyy reaktiivisen hyperemian aikana. Oletimme, että t-PA:n vapautumista reaktiivisen hyperemian aikana voitaisiin lieventää estämällä sepelvaltimoiden endoteelin P2Y(1)-reseptoria.", "t-PA:ta mitattiin perifeerisestä valtimoverestä ja paikallisesti laskimoverestä sepelvaltimoiden sivuontelosta sian mallissa. Stabiili ADP-analogi 2-MeSADP (10(-5) M) annosteltiin paikallisesti vasempaan etummaiseen laskevaan valtimoon sepelvaltimoiden pallolaajennuksen pallon kärjen kautta joko yksinään tai yhdessä selektiivisen P2Y(1)-reseptorin salpaajan MRS2179 (10(-3) M) kanssa. Erillisissä sioissa sepelvaltimo tukittiin pallolla 10 minuutiksi. Ensimmäisen ja kymmenennen sepelvaltimo-iskemiaminuutin aikana 2,5 ml MRS2179:ää (10(-3) M) annosteltiin distaalisesti okkluusiosta 8 sialla, 10 sikaa käytettiin kontrolleina.", "2-MeSADP lisäsi t-PA:n pitoisuuksia sepelvaltimon sinuksessa, mikä voitiin merkittävästi estää samanaikaisella infuusiolla MRS2179:llä. Sydäniskemian ja reperfuusion aikana t-PA nousi merkittävästi, ja tämä vaikutus voitiin estää merkittävästi MRS2179:llä.

**Tulos**

Välittääkö ADP-reseptori P2Y ( 1 ) t-PA:n vapautumista sioilla sydämen iskemiassa?

**Esimerkki 9.6363**

CTLA-4-geenissä ja sen ympäristössä olevat polymorfismit on aiemmin yhdistetty T1D:hen ja AITD:hen useissa väestöissä. Yhden tällaisen yksittäisen nukleotidin polymorfismin (SNP), CT60:n, on raportoitu vaikuttavan liukoisen (sCTLA-4) ja täyspitkän CTLA-4:n (flCTLA-4) isomuotojen ilmentymistasojen suhteeseen. Tutkimuksemme tavoitteena oli toistaa Uedan ym. aiemmin julkaisema yhteys CTLA-4:n alueen polymorfismien ja T1D:n ja AITD:n välillä ja selvittää, vaikuttaako CT60-polymorfismi sCTLA-4:n/flCTLA-4:n ilmentymistasojen suhteeseen väestössämme.", "Kolme SNP:tä genotyypiteltiin 253:lla tapauksella (104:llä AITD:n ja 149:llä T1D:n tapauksella) ja 865:llä etnisesti yhteensopivalla kontrollilla. 23 terveen henkilön verta käytettiin CTLA-4-isoformien mRNA-ekspression kvantifiointiin CD4+-soluissa reaaliaikaisella PCR:llä. 102 tapauksen ja 59 terveen henkilön seerumia käytettiin sCTLA-4-proteiinin tason määrittämiseen.", "Tässä tutkimuksessa osoitetaan MH30-, CT60- ja JO31-polymorfismien yhteys T1D:hen ja AITD:hen Pohjois-Ruotsissa. Havaitsimme myös CT60-taudille alttiin alleelin suuremman frekvenssin kontrolleissamme verrattuna brittiläiseen, italialaiseen ja hollantilaiseen väestöön, mikä saattaa osaltaan vaikuttaa T1D:n korkeaan esiintyvyyteen Ruotsissa. Aiemmin julkaistuista tuloksista poiketen emme kuitenkaan löytäneet eroja CT60-genotyyppiin perustuvassa sCTLA-4/flCTLA-4-ekspressiosuhteessa 23 terveellä vapaaehtoisella, myös Pohjois-Ruotsista. Seerumin sCTLA-4-proteiinipitoisuuksien analyysi ei osoittanut korrelaatiota sCTLA-4-proteiinipitoisuuksien ja taudin tilan tai CT60-genotyypin välillä.

**Tulos**

Vaikuttaako cT60-genotyyppi CTLA-4-isoformin ilmentymiseen huolimatta yhteydestä T1D:hen ja AITD:hen Pohjois-Ruotsissa?

**Esimerkki 9.6364**

Iskemian ja reperfuusion (IR) aiheuttama verisuonensisäinen tilavuushäviö on merkittävä kliininen ongelma. Oletamme, että angiotensiini II vähentää IR-välitteistä mikrovaskulaarista nestevuotoa angiotensiini II:n tyypin 2 reseptorin kautta cAMP-riippuvaisella tavalla. Tämän vuoksi pyrimme määrittämään hydraulisen läpäisevyyden IR:n jälkeen laskimoissa, joita oli hoidettu 1) angiotensiini II:lla, 2) angiotensiini II:lla ja cAMP-synteesin estäjällä ja 3) angiotensiini II:lla ja angiotensiini II:n tyypin 2 reseptorin antagonistilla.", "Rottien mesenteriaaliset postkapillaariset laskimot mikrokanyloitiin hydraulisen läpäisevyyden (L(p)) mittaamiseksi. IR saavutettiin asettamalla eläimet 5 %:n happiympäristöön ja estämällä laskimovirtaus, minkä jälkeen verenvirtaus saatiin jatkumaan. L(p) mitattiin IR:n ja 1) angiotensiini II:n (20 nm), 2) angiotensiini II:n (20 nm) + cAMP-synteesin estäjän (DDA, 10uM) ja 3) angiotensiini II:n (20 nm) + tyypin 2 reseptoriantagonistin (PD-123319, 300 mum) käsittelyn jälkeen (n = 6 kussakin ryhmässä).', 'Verrattuna pelkän IR:n aiheuttamaan L(p):n seitsenkertaiseen lisääntymiseen: 1) angiotensiini II vaimensi seitsenkertaista lisääntymistä 50 %:lla (P<0,005), 2) cAMP:n esto ei muuttanut angiotensiini II:n vaikutusta vuotoon, ja tyypin 2 reseptoriantagonisti esti kokonaan angiotensiini II:n vaikutukset IR-välitteiseen vuotoon.

**Tulos**

Vähentääkö angiotensiini II tyypin 2 reseptori iskemian ja reperfuusion aiheuttamaa nestevuotoa?

**Esimerkki 9.6365**

Väestöpohjaisesta naisnäytteestä (45-, 50- tai 55-vuotiaat naiset) kerättiin samanaikaisesti käyttäytymistietoja ja veriseerumia, minkä ansiosta 1) voitiin tutkia kognitiivisia eroja premenopausaalisten, perimenopausaalisten ja postmenopausaalisten naisryhmien välillä ja 2) arvioida veren estrogeenipitoisuuksien ja kognitiivisen suoriutumisen välistä yhteyttä.', 'Premenopausaalisten (n = 129), perimenopausaalisten (n = 58) ja postmenopausaalisten (n = 55) naisten ryhmiä testattiin tehtävillä, joissa arvioitiin episodista ja semanttista muistia, verbaalista sujuvuutta, visuospatiaalista suorituskykyä ja kasvojen tunnistamista. Veriseerumi kerättiin samanaikaisesti estrogeenitasojen analysointia varten.", "Kun ikää ja koulutusta koskevat kontrollit otettiin mukaan, tulokset osoittivat, että kognitiivisessa suorituskyvyssä ei ollut eroja premenopausaalisten, perimenopausaalisten ja postmenopausaalisten naisryhmien välillä. Lisäksi veren estrogeenipitoisuuksien ja kognitiivisen suorituskyvyn välillä ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

Liittyykö endogeeninen estrogeeni kognitiiviseen suorituskykyyn ennen vaihdevuosia, vaihdevuosien aikana tai niiden jälkeen?

**Esimerkki 9.6366**

Epäillyn laryngofaryngeaalisen refluksin (LPR) pH:n seurannan julkaistut tulokset vaihtelevat suuresti. Hypofaryngeaaliset pH-artefaktat saattavat olla vastuussa näistä epäjohdonmukaisuuksista.", "Mahdollisten artefaktien vaikutuksen selvittäminen hypofarynxin ja ruokatorven pH:n seurantaan.", "Potilaita, joilla epäiltiin LPR:ää, tutkittiin prospektiivisesti. Yhden katetrin kolmoisanturin pH-seuranta suoritettiin ilman antirefluksihoitoa. Koehenkilöt kirjasivat ateria-ajat ja merkitsivät aterioiden ulkopuoliset nestemäiset nielaisut datatallentimeen. Tulokset analysoitiin sulkemalla pois kuusi mahdollista pH-artefaktia erikseen ja kaikki yhdessä. Positiivinen pH-testi määriteltiin kolmeksi tai useammaksi refluksijaksoksi hypofarynksissä, kokonaisprosenttiosuudeksi ajasta, jolloin pH oli alle 4, oli 1,0 % tai enemmän proksimaalisessa ruokatorvessa, ja kokonaisprosenttiosuudeksi ajasta, jolloin pH oli alle 4, oli 4,2 % tai enemmän distaalisessa ruokatorvessa. Tutkimuksessa käytettiin Wilcoxonin rank-summatestejä ja khiin neliö -testejä.", "Tutkimukseen osallistui 38 henkilöä (24 naista; keski-ikä 47 vuotta). Yhteensä 2 225 hypofaryngeaalista pH-pudotusta, jotka olivat alle 4, tunnistettiin; 48 % oli lyhyitä pH-pudotuksia alle 5 sekunnissa, 17 % ateria-aikoina, 16 % nestemäisiä nielaisuja aterioiden ulkopuolella, 16 % yksittäisiä proksimaalisia pH-pudotuksia, 12 % pH:n vaihteluvälin ulkopuolella ja 5 % pH-drift. Kahdeksankymmentä prosenttia hypofaryngeaalisista pH-pudotuksista oli vähintään yksi mahdollisista pH-artefakteista. Hypofaryngeaalisen anturin tuotto väheni 45 % (92 %:sta 47 %:iin), kun kaikki mahdolliset pH-artefaktit oli suljettu pois. Ruokatorven proksimaalisen pH-anturin tuotto väheni 19 % ja distaalisen pH-anturin tuotto 8 %, mikä on huomattavasti vähemmän kuin hypofaryngeaalisen anturin tuotto (P < .01).

**Tulos**

Onko pH-artefaktien poissulkeminen olennaista hypofaryngeaalisessa pH:n seurannassa?

**Esimerkki 9.6367**

Intraflagellarinen kuljetus (IFT) on liikkuvuusprosessi, joka toimii sädekehän/flagellarisen (vaihdettavat termit) kalvon ja liikkuvien ja aistivien sädekehien mikrotubulaarisen aksonemeen välillä. Monipolypeptidiset IFT-partikkelit, jotka koostuvat A- ja B-komplekseista, kuljettavat kinesiinin vetämänä lippusolujen esiasteita lippusolujen kärjessä olevaan kokoontumispaikkaan (anterograd) ja sytoplasmisen dyneiinin vetämänä liikevaihtotuotteita kärjestä takaisin sytoplasmaan (retrograd). IFT on välttämätön lähes kaikkien eukaryoottisten värekarvojen ja lippuloiden kokoamisessa ja ylläpidossa, ja mutaatiot, jotka vaikuttavat joko IFT-moottoreihin tai IFT-partikkelipolypeptideihin, johtavat kyvyttömyyteen koota normaaleja lippuloita tai puutteisiin värekarvojen aistitoiminnoissa.", "Löysimme, että IFT-kompleksin B-polypeptidi, IFT27, on Rabin kaltainen pieni G-proteiini. IFT27:n määrän vähentäminen RNA-interferenssillä vähentää muiden kompleksi A:n ja B:n proteiinien määrää, mikä viittaa siihen, että tämä proteiini on tärkeä molempien IFT-kompleksien vakauden ylläpitämisessä. Lisäksi IFT27 on ainutlaatuinen IFT-polypeptidien joukossa sen lisäksi, että sen osittainen tyrmäys aiheuttaa vikoja sytokineesissä ja solusyklin pidentymisessä, ja täydellisempi tyrmäys on tappava.

**Tulos**

Onko intraflagellaarinen kuljetusproteiini 27 pieni G-proteiini, joka osallistuu solusyklin hallintaan?

**Esimerkki 9.6368**

Primaarisen sappikirroosin (PBC) ja autoimmuunihepatiitin (AIH) muunnosmuotojen koodausta ei ole lopullisesti standardoitu. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli verrata 102 peräkkäisen potilaan keskuudessa kahta päällekkäisyysoireyhtymän (OS, N=21) alaryhmää, joissa oli ja ei ollut antimitokondriaalisia vasta-aineita (AMA), kahteen potilasryhmään, joilla oli tyypillinen PBC (N=43) tai AIH (N=38).", "OS määriteltiin siten, että samassa potilaassa esiintyi vähintään kaksi kolmesta hyväksytystä kriteeristä PBC:n ja AIH:n kriteereistä. Kahdellatoista OS-potilaasta 12 oli AMA-negatiivisia ja 9 AMA-positiivisia.", "OS-potilailla, joilla ei ollut AMA:ta, havaittiin alhaisempi alaniinitransaminaasitaso (139+/-48 vs. 269+/-154 IU/L, P<0,05) ja suuntaus kohti korkeampaa alkalisen fosfataasin tai gammaglutamyylitranspeptidaasin tasoa kuin OS-potilailla, joilla oli AMA (693+/-200 vs. 544+/-124 IU/L; 370+/-66 vs. 241+/-77 IU/L, vastaavasti). Kaikilla AMA-negatiivisilla OS-potilailla oli antinukleaarisia ja/tai sileän lihaksen vasta-aineita. OS, jolla ei ollut AMA:ta, erosi AMA:ta sairastavista siinä, että heillä oli vakavampi sappitievaurio, mukaan lukien destruktiivinen kolangiitti (P<0,05), ductopenia (P<0,05), ductulaarinen hyperplasia (P<0,05) ja korkeampi METAVIR-fibroosipistemäärä (2,5+/-0,3 vs. 1,3+/-0,3, P<0,05). Hoitovaste ei eronnut PBC:n, AIH:n ja OS:n välillä.

**Tulos**

Onko primaarisen sappikirroosin ja autoimmuunihepatiitin välisen päällekkäisyysoireyhtymän karakterisointi antimitokondriaalisten vasta-aineiden tilan mukaan?

**Esimerkki 9.6369**

Tutkimme melanosyyttisten leesioiden kliinistä arviointia koskevan päätöksenteon painoarvoa hyvänlaatuisten, epätyypillisten ja pahanlaatuisten leesioiden arvioinnissa, yleisiä virheitä ja kokonaispoistomääriä vertailemalla ihotautilääkäreitä ja muita kuin ihotautilääkäreitä.", "11 246 histopatologisesta näytteestä 3 768:lla oli kliininen arvio melanosyyttisistä leesioista. Histopatologinen diagnoosi oli kultainen standardi.", "Hyvänlaatuiset nevit arvioitiin tarkimmin (77 %). Ihotautilääkärit arvioivat hyvänlaatuiset nevit paremmin (p < .0001). Kliinisen arvioinnin tarkkuus epätyypillisissä nevoissa ja melanoomissa oli alhaisempi (23 % ja 42 %). Seborrooinen keratoosi oli yleisin virheellinen diagnoosi. Kliinisesti hyvänlaatuisten nevien, epätyypillisten nevien ja melanooman täydellinen poisto oli 84 %, 90 % ja 89 %. Päätöksentekoa haittasi melanosyyttisten leesioiden kliininen arviointi 5 % ihotautilääkäreillä ja 9 % muilla kuin ihotautilääkäreillä.

**Tulos**

Haittaako päätöksenteon painoarvo melanosyyttisten leesioiden kliinistä arviointia?

**Esimerkki 9.6370**

Mitraaliventtiilin prolapsin ja alhaisen painoindeksin välillä on ehdotettu olevan yhteys. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida tätä ehdotettua yhteyttä kahden riippumattoman ja laajan tietokannan avulla. Vertailun vuoksi arvioimme, onko aorttaläpän kaksoispesäkkeen ja alhaisen painoindeksin välillä yhteyttä, jos sellaista on.", "Analysoimme retrospektiivisesti uni- ja monimuuttuja-analyysin avulla 1742 kaikukardiografiaa, jotka tehtiin osana teini-ikäisten urheilijoiden sydänseulontaa, ja 24 265 kaikukardiografiaa, jotka tehtiin vuosina 1984-1998 eri kliinisten indikaatioiden vuoksi.", "Ensimmäiseen tietokantaan sisältyi kaikkiaan 12 926 (53 %) naispuolista ja 11 339 (47 %) miespuolista potilasta. Toisessa tietokannassa oli yhteensä 1172 miesurheilijaa (67 %) ja 570 naisurheilijaa (33 %). Mitraaliventtiilin prolapsi liittyi molemmissa tietokannoissa mitraaliregurgitaation lisäksi itsenäisesti matalaan painoindeksiin. Indeksi alle 30 esiintyi 78:lla 13 874:stä (0,6 %) verrattuna 7:ään 3236:sta (0,2 %) kaikukuvaustietokannassa, p 0,03, odds ratio: 2,4 luottamusväliä: 1,1-5,2, ja indeksi alle 20 esiintyi 7:llä 354:stä (2 %) verrattuna 6:een 944:stä (0,6 %) urheilijatietokannassa, p 0,03, odds ratio: 3,2 luottamusväliä: 1,05-9,5. Aorttaläpän kaksoiskuperäisellä läpällä ei ollut yhteyttä matalaan painoindeksiin.

**Tulos**

Liittyykö mitraaliventtiilin prolapsi mitraali- ja trikuspidaaliregurgitaation lisäksi merkittävästi matalaan painoindeksiin?

**Esimerkki 9.6371**

Arvioida seerumin interleukiini (IL)-6:n ja eturauhassyöpää sairastavien potilaiden kakeksian välistä suhdetta.", "Seerumin IL-6-, kokonaisproteiini-, albumiini-, kokonaiskolesteroli- ja hemoglobiinipitoisuudet määritettiin 164 eturauhassyöpää sairastavan potilaan verinäytteistä. Lisäksi määritettiin painoindeksi ja suorituskyvyn tila.", "Seerumin kokonaisproteiini-, albumiini- ja kolesterolipitoisuudet, hemoglobiinipitoisuudet ja painoindeksi niillä potilailla, joiden seerumin IL-6-pitoisuus oli vähintään 7 pg/ml, olivat merkitsevästi pienempiä (P <0,05) kuin vastaavat arvot potilailla, joiden seerumin IL-6-pitoisuus oli alle 7 pg/ml. Niiden potilaiden seerumin IL-6-taso, joiden seerumin albumiinitaso oli alle 3,5 g/dl, seerumin kokonaisproteiinitaso alle 7,0 g/dl, seerumin kokonaiskolesterolipitoisuus alle 180 mg/dl, hemoglobiinitaso alle 11,0 g/dl ja painoindeksi alle 21 kg/m2 , oli merkitsevästi korkeampi (P <0,05) kuin vastaavien potilaiden arvot. Seerumin IL-6:n nousun ja suorituskyvyn tilan välillä havaittiin merkitsevä korrelaatio (P <0,05). Niiden potilaiden kuolleisuus, joiden seerumin IL-6-pitoisuus oli suurempi, oli merkitsevästi suurempi kuin niiden potilaiden, joiden seerumin IL-6-pitoisuus oli pienempi, hoitamatonta tautia sairastavilla potilailla, remissiossa olevilla potilailla ja uusiutuneilla potilailla (kaikki P <0,05).

**Tulos**

Liittyykö interleukiini 6 eturauhassyöpäpotilaiden kakeksiaan?

**Esimerkki 9.6372**

Kotipölypunkkien on osoitettu olevan merkittäviä astmaan ja muihin allergisiin sairauksiin liittyvien sisäilman allergeenien lähteitä. Vaikka allergeenien eksogeenisilla proteaaseilla on suora proinflammatorinen rooli hengitysteissä, sytokiinien vapautumisen taustalla olevat tarkat mekanismit hengitysteiden epiteelistä ovat epäselviä.", "Tässä tutkimuksessa tutkitaan, että solunulkoisen signaalin säätelemällä kinaasilla (ERK), joka aktivoituu Ca(2+)-herkän tyrosiinikinaasin alavirtaan, on tärkeä rooli HDM:n aiheuttaman IL-8-signalointireitin tehokkaassa aktivoinnissa.', 'Tutkimme HDM:n vaikutusta ja Ca(2+)/kalmoduliinijärjestelmän ja mitogeeni-aktivoitujen proteiinikinaasien roolia IL-8:n ilmentymiseen ihmisen keuhkoepiteelisoluissa.', 'H292-soluissa HDM indusoi IL-8:n vapautumista aika- ja/tai annosriippuvaisesti. Tämä IL-8:n vapautuminen estyi hoidolla solunsisäisellä Ca(2+)-kelaattorilla (BAPTA-AM), mutta ei EGTA:lla tai nifedipiinillä. Kalmoduliinin estäjä (calmidazolium) ja tyrosiinikinaasin estäjä (genisteiini) estivät lähes kokonaan IL-8:n vapautumisen HDM:n vaikutuksesta. PD98,059, ERK-reitin estäjä, poisti täysin HDM:n aiheuttaman IL-8:n vapautumisen. Lisäksi PD98,059, BAPTA-AM, calmidatsolium ja genisteiini tukahduttivat HDM:n aiheuttaman ERK-fosforylaation.

**Tulos**

Välittääkö kalsium-kalmoduliini kotipölypunkkien aiheuttamaa ERK-aktivaatiota ja IL-8-tuotantoa ihmisen hengitysteiden epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.6373**

Jotta kaulavaltimon endarterektomiasta (CEA) saataisiin mahdollisimman suuri hyöty aivohalvauksen ehkäisyssä, sen komplikaatioiden määrä on minimoitava. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli raportoida suuren sarjan alueellisessa anestesiassa ja selektiivisellä shunttauksella tehtyjen CEA:iden tulokset ja painottaa erityisesti perioperatiivisen aivohalvauksen ja kuolleisuuden ennustetekijöiden tunnistamista.", "Vuosien 1987 ja 2003 välisenä aikana kerättiin prospektiivisesti tiedot 1665 peräkkäisestä alueellisessa anestesiassa tehdystä CEA:sta, jotka oli tehty 1495 potilaalle; valvetilassa suoritettu neurologinen testaus helpotti selektiivistä shunttausta. Preoperatiiviset tiedot, intraoperatiiviset tapahtumat ja postoperatiiviset sairaalakomplikaatiot kirjattiin ja analysoitiin.", "Ei-fataaleja aivohalvauksia oli 38 (2,3 %) ja kuolemantapauksia 10 (0,6 %), joten yhteenlaskettu aivohalvaus- ja kuolleisuusprosentti oli 2,9 %. Ainoastaan potilailla, jotka tarvitsivat shunttausta, todettiin merkittävästi korkeampi postoperatiivisen aivohalvauksen ja kuolleisuuden määrä (7,0 vs. 1,9 %, P < 0,001). Potilaan ominaisuuksien, liitännäissairauksien, leikkausindikaation (P = 0,34) ja kontralateraalisen kaulavaltimon ahtauman asteen (P = 0,65) ei havaittu ennustavan perioperatiivista aivohalvausta tai kuolleisuutta, vaikka kahden viimeksi mainitun havaittiin ennustavan shunttaustarvetta (P < 0,001 ja P = 0,002).

**Tulos**

Ennustavatko intraoperatiiviset neurologiset muutokset 1665 aluepuudutuksessa tehdyssä kaulavaltimon endarterektomiassa leikkauksen jälkeistä aivohalvausta?

**Esimerkki 9.6374**

Elektrodijohdon suunnittelu ja materiaalit vaikuttavat niiden suorituskykyyn, vakauteen ja manipulointiominaisuuksiin. Laboratoriossamme käytämme suoria sydämen sisäisiä, aktiivisesti kiinnitettäviä, steroidia sisältäviä johtimia. Nämä ominaisuudet ovat yhteisiä kolmelle tahdistimen jakelijamerkille.", "Vertailla laboratoriossamme käytettävien kolmen johtomerkin lyhyen aikavälin tuloksia potilailla, jotka tarvitsevat sydämentahdistimen tai kardioverterin.", "Sata neljää potilasta (keski-ikä 70 vuotta, 59 miestä), joille oli asennettu tahdistin tai kardioverteri, tutkittiin ja seurattiin kolmen ensimmäisen kuukauden ajan implantoinnin jälkeen. Näistä potilaista 49 Guidant Flextend 4087 tai 4088, 27 Saint Jude Tendril 1488T ja 10 Medtronic Capsurefix 5076 -johdinta istutettiin oikeaan eteiseen ja 60 Guidant Flextend 4087 tai 4088, 29 Saint Jude Tendril 1488T ja 19 Medtronic Capsurefix 5076 -johdinta istutettiin oikeaan kammioon.", "Implantointiparametrit olivat riittävät kaikkien johdinten osalta. Yhdessä Flextrend-johtimessa havaittiin kammion stimulaatiokynnyksen subakuutti nousu. Kolmessa eteisjohtimessa (kahdessa Flextend- ja yhdessä Capsurefix-johtimessa) ja yhdessä Capsurefix-kammiojohtimessa tapahtui akuutti siirtymä. Yhdellä potilaalla, jolla oli Flextend-lyijy, oli eteisperforaation aiheuttama sydämen tamponaatio.

**Tulos**

Onko [ Sydämen sisäisen sydämentahdistinjohdon kolmen tuotemerkin vertailu ]?

**Esimerkki 9.6375**

Uusintastenoosi perkutaanisen sepelvaltimoiden pallolaajennuksen (PTCA) jälkeen liittyy kliinisiin ja angiografisiin ominaisuuksiin.", "Kuvata PTCA:n läpikäyneiden sepelvaltimotautipotilaidemme kliiniset ja angiografiset ominaisuudet ja uusintastenoosia ennustavat tekijät.", "Keräsimme kliiniset ja angiografiset ominaisuudet kaikilta potilailta, joille tehtiin onnistunut natiivin sepelvaltimon läpivienti. Kaikille potilaille tehtiin kliininen arviointi vuoden kuluttua toimenpiteestä. Potilaat luokiteltiin ryhmään 1, jos heillä ei ollut angiinaa tai sepelvaltimotautitapahtumaa pallolaajennuksen jälkeen, tai ryhmään 2, jos heillä oli angiina tai sepelvaltimotautitapahtuma toimenpiteen jälkeen. Ainoastaan ryhmän 2 potilaille tehtiin sepelvaltimoiden varjoainekuvaus.", "Keräsimme 383 PTCA-toimenpidettä. Seurantatiedot saatiin 92,2 prosentilta. Kolmesataa neljäkymmentä kaksi potilasta (89,3 %) arvioitiin vuoden kuluttua toimenpiteestä. Yhdeksän potilasta (2,3 %) kuoli sydän- ja verisuonisairauksiin. Yhdeksänkymmentä potilasta (26,3 %) luokiteltiin ryhmään 2. 65 potilaalla (19 %) todettiin angiografinen uudelleenstenoosi. Uusintastenoosia esiintyi 36 %:lla potilaista, joilla oli ja 13 %:lla, joilla ei ollut diabetes mellitusta (p <0,01). Muita kliinisiä ennustemuuttujia olivat sydäninfarkti (p = 0,007), lihavuus (p = 0,041) ja hyperkolesterolemia (p = 0,050). Mikään angiografisista ominaisuuksista ei ennustanut restenoosia. Stentit olivat restenoosilta suojaavia tekijöitä (15,6 % stentatuissa leesioissa verrattuna 25,4 %:iin ei-stentatuissa; p = 0,01).

**Tulos**

Onko [ Onnistuneen sepelvaltimoiden pallolaajennuksen yhden vuoden seuranta valikoimattomilla potilailla ]?

**Esimerkki 9.6376**

Suurissa satunnaistetuissa tutkimuksissa, joissa DDD- ja VVI-tahdistusta on verrattu toisiinsa, ei ole havaittu eroja kuolleisuudessa, mutta sydämen vajaatoiminnan päätetapahtumista on ristiriitaista näyttöä. Tässä arvioimme tahdistustavan vaikutusta aivojen natriureettisen peptidin (BNP) ja aminoterminaalisen proBNP:n (NT-proBNP) seerumipitoisuuksiin. Menetelmät Neljäkymmentäyksi potilasta (ikä 73 +/- 10 vuotta), joilla oli kaksikammiotahdistin, otettiin mukaan prospektiiviseen, yksisokkoutettuun, satunnaistettuun ristikkäistutkimukseen, jossa arvioitiin DDD(R)/VDD- ja VVI(R)-tahdistusmoodin vaikutusta objektiivisiin ja toiminnallisiin parametreihin. Tiedot kerättiin 2 viikon totutteluvaiheen jälkeen ja 2 viikon kuluttua VVI(R)- ja DDD(R)/VDD-tahdistuksesta tai päinvastoin. Tulokset BNP- ja NT-proBNP-tasot eivät muuttuneet DDD(R)/VDD-stimulaation aikana (151 +/- 131 ja 547 +/- 598 pg/ml) verrattuna lähtötilanteeseen (154 +/- 130 ja 565 +/- 555 pg/ml), mutta VVI(R)-tilan aikana havaittiin merkitsevä 2,4-kertainen nousu [360 +/- 221 ja 1298 +/- 1032 pg/ml; P < 0,001 verrattuna DDD(R)/VDD:hen]. Toimintaluokan arvioinnissa, tahdistinoireyhtymän esiintymisessä [49 % VVI(R)-tilassa] ja potilaiden suosimassa tahdistustilassa ilmeni merkitseviä eroja DDD(R)/VDD-tahdistuksen hyväksi.

**Tulos**

Lisääkö yksikammioinen kammiotahdistus vasemman kammion toimintahäiriön merkkejä verrattuna kaksikammioiseen tahdistukseen?

**Esimerkki 9.6377**

Koodaamattomat RNA-lajeilla on eukaryoottisolussa monenlaisia tehtäviä. Vaikka viime aikoina on kiinnitetty paljon huomiota pienempiin RNA-lajeihin, myös suurempien ei-koodaavien transkriptien uskotaan olevan erittäin runsaita nisäkässoluissa. Etsiaksemme suuria ei-koodaavia RNA:ita, jotka saattavat kontrolloida geenien ilmentymistä tai mRNA:n metaboliaa, käytimme Affymetrixin ilmentymismatriiseja tunnistamaan polyadenyloituja RNA-transkriptejä, joilla on ytimen rikastuminen.', 'Tällä seulalla tunnistettiin enintään kolme transkriptiä; XIST ja kaksi ainutlaatuista ei-koodaavaa ydinkeskustaan rikastunutta runsasta transkriptiä (NEAT) RNA:ta, jotka sijaitsivat silmiinpistävästi alle 70 kb:n etäisyydellä toisistaan ihmisen kromosomissa 11: NEAT1, ei-koodaava RNA TncRNA:ta koodaavasta lokuksesta, ja NEAT2 (tunnetaan myös nimellä MALAT-1). Vaikka näillä kahdella NEAT-transkriptiolla ei ole merkittävää homologiaa keskenään, kumpikin on konservoitunut nisäkkäiden sukulinjassa, mikä viittaa näiden ei-koodaavien RNA:iden merkittävään toimintaan. NEAT2 on poikkeuksellisen hyvin konservoitunut ei-koodaavaksi RNA:ksi, jopa enemmän kuin XIST. Hiirten julkisesti saatavilla olevien transkriptomitietojen bioinformatiiviset analyysit tukevat ihmissoluista saamiamme havaintoja, sillä ne vahvistavat, että näiden ei-koodaavien RNA:iden hiiren homologit ovat myös ydinrikkaita. RNA FISH -analyysit viittaavat siihen, että nämä ei-koodaavat RNA:t toimivat mRNA:n aineenvaihdunnassa, sillä ne osoittavat näiden RNA-lajien läheisen yhteyden SC35-ydinpilkkujen kanssa sekä ihmis- että hiirisoluissa. Nämä tutkimukset osoittavat, että yksi näistä transkripteistä, NEAT1, lokalisoituu tällaisten domeenien periferiaan, kun taas viereinen transkripti, NEAT2, on osa ydintähystimien kauan etsittyä polyadenyloitua komponenttia.

**Tulos**

Tunnistetaanko ydintranskriptien seulonnassa kaksi toisiinsa sidoksissa olevaa ei-koodaavaa RNA:ta, jotka liittyvät SC35:n splikointialueisiin?

**Esimerkki 9.6378**

Kaksoisluumenista katetria (DLC) käytetään tilapäisenä verenkiertoyhteytenä kiireellisessä hemodialyysissä ja jatkuvassa hemodialyysissä. DLC- ja muiden katetrien käyttöön liittyvistä tromboositapauksista on useita raportteja. Tämän tutkimuksen tavoitteena on arvioida laskimotromboosin esiintyvyyttä käytettäessä DLC-katetria veripuhdistuksessa olevilla potilailla. Menetelmä. Neljäkymmentäkahdeksan japanilaista potilasta, jotka olivat olleet sairaalahoidossa Saitaman lääketieteellisen yliopiston sairaalassa joulukuun 2004 ja huhtikuun 2005 välisenä aikana ja joille oli asetettu DLC väliaikaiseen verenkiertoon verenpuhdistusta varten. Trombuksen olemassaolo määritettiin ultraäänitutkimuksella ennen katetrin asettamista ja 2 päivän välein asettamisen jälkeen aina 3 viikkoon asti. DLC:n asettamisen yhteydessä tehtiin yleiset verikokeet, mukaan lukien plasman D-dimeerit ja seerumin C-reaktiivinen proteiini (CRP). Kun DLC poistettiin, mitattiin plasman D-dimeerit ja seerumin CRP.", "30 potilaalla 48:sta (62,5 %), joille DLC oli asetettu tilapäiseksi verisuoniyhteydeksi hemodialyysiä varten, havaittiin laskimotrombeja, joiden läpimitta oli > 1,1 mm, laskimoiden ultraäänitutkimuksessa. Ennustavia tekijöitä ei havaittu lukuun ottamatta plasman D-dimeerin nousua, joka oli merkittävästi suurempi potilailla, joilla oli laskimotrombi. Plasman D-dimeerin muutokset olivat 3,54 (SE 0,8) mikrog/dl potilailla, joilla oli trombi, ja 0,29 (0,30) mikrog/dl potilailla, joilla ei ollut trombia (P=0,004).

**Tulos**

Liittyykö plasman D-dimeerin kohoaminen läheisesti kaksoiskanyylin katetrin aiheuttamaan laskimotromboosiin dialyysipotilailla?

**Esimerkki 9.6379**

Hiljattain on havaittu, että detrusorin sileät lihassolut ja myofibroblastit ovat kytkeytyneet toisiinsa rakoliitosten kautta. Aukkoliitokset eivät kuitenkaan voi selittää solujen välistä voimakasta fyysistä vuorovaikutusta, minkä vuoksi on etsitty solujen välisiä adheesiomolekyylejä. Kadheriini-11 on ehdokas tällaiseksi molekyyliksi, koska se välittää ihon myofibroblastien vuorovaikutusta supistuvassa haavan granulaatiokudoksessa. Siksi oletimme, että detrusorin sileiden lihassolujen ja myofibroblastien välistä fyysistä adheesiota välittää kadheriini-11. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli testata tätä hypoteesia.", "Kahdeksasta radikaalista kystektomiasta otetuista virtsarakon koepaloista otetut biopsiat pakastettiin, leikattiin ja värjättiin E-kadheriinille, kadheriini-11:lle, alfa-kateniinille, beeta-kateniinille, gammakateniinille ja sileän lihassolun/myofibroblastin merkkiaineille konneksiini-43:lle, vimentiinille, desmiinille, sileän lihaksen aktiinille ja smoothelinille. Näytteet analysoitiin käyttämällä binokulaarista epifluoresenssi- ja konfokaalista laserkeilausmikroskopiaa.", "Detrusorin suburoteelikudoksessa havaittiin kaikkien adheesiokompleksin molekyylien paitsi E-kadheriinin spesifinen positiivinen kalvoekspressio. Kaikissa koepaloissa havaittiin samanlainen pistemäinen ekspressiokuvio kadheriini-11:n ilmentymisessä sileän lihaksen solukimppujen ja suburoteelisolukerroksen sisällä. Kadheriini-11 sijaitsi nimenomaan solukalvolla erillisissä lineaarisissa alueissa.

**Tulos**

Ilmeneekö kadheriini-11 ihmisen normaalin virtsarakon detrusorin sileissä lihassoluissa ja myofibroblasteissa?

**Esimerkki 9.6380**

Krooninen tulehdus parodontiitissa liittyy lisääntyneeseen plasminogeenin aktivoitumiseen ja kohonneisiin kemokiinipitoisuuksiin. Ei tiedetä, voivatko kemokiinit säädellä plasminogeenin aktivaatiota plasminogeeniaktivaattoreiden (PA) ja vastaavien plasminogeeniaktivaattorin inhibiittoreiden (PAI) modulaation kautta parodontokudoksessa.', 'Kemokiinien ja plasminogeenin aktivaation välisen yhteyden selvittämiseksi ihmisen parodontaaliligamentin fibroblasteja (PDL) ja ientaskun fibroblasteja (GF) inkuboitiin IL-8:n, monosyyttien kemoattraktanttiproteiini-1:n, makrofagien tulehdusproteiini-1-alfan ja verihiutaletekijä-4:n kanssa joko yksinään tai tulehduksen välittäjäaineiden TGF-beta ja IL-1 läsnä ollessa. Solulysaattien kyky aktivoida plasminogeeniä perustui kaseiinisubstraatilla tehtyihin kineettisiin tutkimuksiin. PA:n molekyylikokojen määrittämiseksi tehtiin kaseiinisymografia. Soluilla käsitellyn väliaineen PAI-1:n kokonaismäärä kvantifioitiin immunomäärityksellä.", "Raportoimme, että kemokiinit eivät vaikuttaneet PDL:n ja GF:n aiheuttamaan plasminogeenin aktivoitumiseen. Kemokiineilla ei ollut suoraa vaikutusta, vaikka TGF-beta tukahdutti ja IL-1 stimuloi plasminogeenin aktivaatiota. PA:n ja plasmiinin mutta ei matriksin metalloproteinaasien ja kysteiiniproteinaasien estäminen esti kaseinolyysin. Solulysaattien plasminogeenin aktivointikykyä edusti yksi kaista, jolla oli uPA:n piirteitä. Immunomääritys osoitti, että kemokiinit eivät vaikuttaneet PAI-1:n vapautumiseen PDL:ssä ja GF:ssä myöskään TGF-beetalla stimuloitaessa.

**Tulos**

Vaikuttavatko kemokiinit suoraan plasminogeenin aktivoitumiseen parodontaaliligamentin ja ientaskun fibroblasteissa in vitro?

**Esimerkki 9.6381**

Lisääntynyt lipidien tarjonta aiheuttaa beetasolujen kuolemaa, mikä voi osaltaan vähentää beetasolujen massaa tyypin 2 diabeteksessa. Tutkimme, onko endoplasmisen retikulumin (ER) stressi välttämätön lipidien aiheuttamalle apoptoosille beetasoluissa, ja myös sitä, esiintyykö ER-stressiä diabetesta sairastavan eläinmallin ja tyypin 2 diabetesta sairastavien ihmisten saarekkeissa.", "ER-stressiin osallistuvien geenien ilmentymistä arvioitiin insuliinia erittävissä MIN6-soluissa, jotka altistettiin kohonneille lipideille, db/db-hiiristä eristetyissä saarekkeissa ja tyypin 2 diabetesta sairastavien ihmisten haimapoikkileikkauksissa. ER-kapersonin lämpöshokkiproteiini 70 kDa:n proteiini 5:n (HSPA5, aiemmin tunnettu immunoglobuliinin raskasta ketjua sitovana proteiinina [BIP]) ylituotanto suoritettiin sen arvioimiseksi, vaikuttaako ER-stressin heikentäminen lipidien aiheuttamaan apoptoosiin.", "Osoitimme, että proapoptoottinen rasvahappo palmitaatti laukaisee kattavan ER-stressivasteen MIN6-soluissa, joka käytännössä puuttui, kun käytettiin ei-apoptoottista rasvahappoa oleaattia. Aktivoivan transkriptiotekijä 4:n (Atf4), DNA-vaurion indusoiman transkriptin 3 (Ddit3, aiemmin tunnettu nimellä C/EBP-homologinen proteiini [Chop]) ja DnaJ-homologin (HSP40) C3:n (Dnajc3, aiemmin tunnettu nimellä p58) mRNA-tasojen ajasta riippuvainen nousu korreloi lisääntyneen apoptoosin kanssa palmitaatti- mutta ei oleaatti-käsitellyissä MIN6-soluissa. ER-stressin vaimentaminen HSPA5:n ylituotannolla MIN6-soluissa suojasi merkittävästi lipidien aiheuttamalta apoptoosilta. Myös db/db-hiirten saarekkeissa useat ER-stressin merkkigeenit olivat säänneltyjä. Myös X-box binding protein 1 (Xbp1) -mRNA:n (X-box binding protein 1, Xbp1) lisääntynyttä prosessointia (aktivaatiota) havaittiin, mikä vahvisti ER-stressin olemassaolon. Lopuksi havaitsimme HSPA5:n, DDIT3:n, DNAJC3:n ja BCL2-assosioituneen X-proteiinin lisääntynyttä saarekeproteiinien tuotantoa tyypin 2 diabetesta sairastavien henkilöiden haimanleikkeissä.

**Tulos**

Vaikuttaako endoplasmisen retikulumin stressi beetasolujen apoptoosiin tyypin 2 diabeteksessa?

**Esimerkki 9.6382**

Rajallinen seulonta viittaa siihen, että aryylihiilivetyreseptorin vuorovaikutusproteiinin (AIP) geenin kolme sukusolujen mutaatiota eivät liity sporadiseen aivolisäkekasvaimen syntyyn. Tämän geenin useita uusia mutaatioita on sittemmin tunnistettu familiaalisissa eristetyissä aivolisäkkeen adenoomakohorteissa.", "Tutkimuksen tavoitteena oli tehdä täydellinen AIP:n koodaussekvenssin seulonta, jotta voitaisiin arvioida sukusolujen ja somaattisten mutaatioiden esiintyminen Euroopan unionin henkilöillä, joilla on sporadisia aivolisäkekasvaimia.", "Tutkimusasetelmana oli analysoida DNA:ta ää perifeerisen veren lymfosyyteistä ja analysoida AIP:n eksonit 1-6 ja paraeksoniset intronisekvenssit. Erillisten sporadisten aivolisäkekasvainten kudosnäytteiden seulontaan AIP-geenin diskreettien ja laajojen deleetioiden tai mutaatioiden varalta käytettiin multiplex-ligaatio-riippuvaista koettimen amplifikaatiota.", "Tutkimus suoritettiin yliopistojen kliinisen genetiikan, molekyylibiologian ja endokrinologian osastoilla, jotka olivat tertiäärisiä.', '107 potilaalla [prolaktinoomat (n = 49), ei-toimivat kasvaimet (n = 29), somatotropinoomat (n = 26), ACTH:ta erittävät kasvaimet (n = 2), TSH:ta erittävät kasvaimet (n = 1)] ei osoitettu AIP:n sukusolumutaatioita. Muiden henkilöiden 41 kasvainnäytteen ryhmästä löytyi uusi AIP-mutaatio (R22X) yhdestä näytteestä, jossa vastaava alleeli oli poistettu; potilaan seurantaseulonnassa todettiin sukulinjan R22X AIP-mutaatio.

**Tulos**

Ovatko mutaatiot aryylihiilivetyreseptorin vuorovaikutusproteiinigeenissä erittäin yleisiä sporadisia aivolisäkkeen adenoomia sairastavien henkilöiden keskuudessa?

**Esimerkki 9.6383**

Opioidiagonistin haitallinen vaikutus tulehdussairauksien kliiniseen hoitoon on edelleen hämärän peitossa. Kun otetaan huomioon mu-opioidireseptoriagonistien (MOR) anti-inflammatoriset ominaisuudet suolistoesteessä, oletimme, että MOR-aktivointi saattaa myös vaimentaa akuuttia maksatulehdusta ja solukuolemaa, jotka ovat merkittäviä tekijöitä maksasairauksien patogeneesissä.', 'MOR:n ilmentyminen kroonista hepatiitti C -virusinfektiota sairastavien hoitamattomien potilaiden ja kontrolliryhmien, primaaristen hepatosyyttien ja solulinjojen maksabiopsianäytteissä ja perifeerisen veren mononukleaarisissa soluissa määritettiin kvantitatiivisella PCR:llä, immunoblottauksella ja/tai immunohistokemiallisesti. Perifeerisen MOR-agonistin (d-Ala2,NMe-Phe4,Gly5-ol (DAMGO)) ja/tai antagonistin (naloksoni-metiodidi) vaikutuksia tutkittiin kahdessa akuutin hepatiitin hiirimallissa. MOR-puutteellisia hiiriä käytettiin arvioimaan MOR:n olennaista säätelevää roolia hiilitetrakloridin (CCl(4)) aiheuttaman hepatiitin aikana. DAMGO:n roolia solukuolemassa tutkittiin käyttämällä terminaalista deoksinukleotidyylitransferaasivälitteistä dUTP-nick-end labeling (TUNEL) -analyysiä ja laktaattidehydrogenaasin vapautumisen kvantifiointia.", "Raportoidaan MOR:n keskeinen rooli akuutin maksatulehduksen ja solukuoleman ehkäisyssä in vivo ja in vitro. Vaikka MOR-geenin ilmentyminen lisääntyi ohimenevästi akuutin maksavaurion mallissa ja TNFalfa-käsitellyissä HepG2-soluissa, MOR-mRNA:n ilmentymisen havaittiin heikentyneen ihmisen kroonisen C-hepatiitin näytteissä. Lisäksi selektiivisen MOR-agonistin DAMGO:n ennaltaehkäisevä anto lisäsi hepatoprotektiivisia signaalireittejä in vivo, jotka estettiin käyttämällä naloksoni-metiodidia. Johdonmukaisesti MOR:n geneettinen ja farmakologinen esto lisäsi kokeelliseen hepatotoksiinin aiheuttamaan hepatiittiin liittyvää vakavuutta. Lopuksi osoitettiin, että DAMGO-hoito esti solukuoleman in vitro HepG2-soluissa MOR-riippuvaisella tavalla ja esti konkanavaliini A- ja CCl(4)-indusoidun solukuoleman in vivo, mikä tarjoaa mahdollisen selityksen MOR-aktivoinnin anti-inflammatoriselle roolille maksassa.

**Tulos**

Ehkäiseekö mikro-opioidireseptorin aktivointi akuuttia maksatulehdusta ja solukuolemaa?

**Esimerkki 9.6384**

Yksi tyypin 1 (MEN1) multippelin endokriinisen neoplasian muunnos on määritelty sekä lisäkilpirauhasten että aivolisäkkeen sporadisilla kasvaimilla. Tunnistettujen MEN1-mutaatioiden esiintyvyys tässä muunnoksessa on pienempi kuin familiaalisessa MEN1:ssä (7 % vs. 90 %), mikä viittaa erilaisiin syihin. Hiljattain yhdellä tämän muunnoksen tapauksella oli p27(Kip1)/CDKN1B:n sukusolujen mutaatio.", "Tavoitteena oli testata p27 sukusolujen DNA:ssa tapauksista, joilla oli sekä lisäkilpirauhasen että aivolisäkkeen kasvaimia.", "Tutkimuksessa käytiin läpi sairauskertomukset ja suoritettiin DNA:n sekvenssianalyysi.", "Tähän tutkimukseen osallistui sisä- ja ulkopolikliininen läheteohjelma, jossa tutkittiin hormonitoiminnan kasvaintapauksia.", "Kuudellatoista indeksitapauksella oli sporadisia kasvaimia kahdessa elimessä, sekä lisäkilpirauhasissa että aivolisäkkeessä. Lisäksi oli 18 muuta indeksitapausta, joilla oli suvullisia kasvaimia. Viisi koehenkilöä oli normaaleja kontrolleja. Yhdelläkään tapauksella ei ollut tunnistettua MEN1-mutaatiota.", "Endokriinisten kasvainten kliininen status taulukoitiin. Indeksitapausten ja kontrollitapausten sukusolujen DNA:n sekvensointi p27-geenin osalta suoritettiin PCR:llä.", "Endokriinisten kasvainten tyypit ja niiden ilmentymät mitattiin, samoin kuin p27-geenin sekvenssimuutokset.", "Kasvainten piirteet dokumentoitiin indeksitapauksissa ja perheissä. Tunnistettiin yksi p27-geenin yhden nukleotidin muutos. Tämä ennusti Thr142Thr:n hiljaista substituutiota. Lisäksi heterotsygotian esiintyvyys oli normaali yleisen p27-polymorfismin osalta, joten suuri p27-deletio on epätodennäköinen kaikissa tai useimmissa näistä tapauksista.

**Tulos**

Onko tyypin 1 multippelin endokriinisen neoplasian lisäkilpirauhasen/aivolisäkkeen variantilla yleensä muita syitä kuin p27Kip1-mutaatiot?

**Esimerkki 9.6385**

Vatsan aortan diastolisen juoksun ja sitä seuranneen verenkiertoelimistön vajaatoiminnan on oletettu aiheuttavan nekrotisoivan enterokoliitin synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla imeväisillä. Tässä tutkimuksessa pyrimme selvittämään, voivatko vatsa-aortan Doppler-virtausominaisuudet ennustaa, mitkä imeväiset ovat erityisessä riskissä, riippumatta raskausajasta ja synnynnäisen sydänsairauden tyypistä.", "Teimme tapaus-verrokkitutkimuksen synnynnäistä sydänsairautta sairastavista synnytysikäisistä imeväisikäisistä imeväisikäisistä, joilla oli todettu nekrotisoiva enterokoliitti (n = 18), ja vertasimme heitä raskausajalle ja diagnoosille vastaaviin kontrollihenkilöihin (n = 20). Analysoitiin vatsa-aortan Doppler-nopeuksia, aikavälejä ja käänteitä. Ryhmiä verrattiin keskenään, ja nekrotisoivan enterokoliitin riippumattomat riskitekijät määritettiin.", "Ryhmät olivat samanlaisia painon, pulssipaineen, prostaglandiinien tai inotrooppien käytön, avoimen ductus arteriosuksen ja systolisen toiminnan suhteen. Kuitenkin 47 %:lla nekrotisoivaa enterokolitista sairastavista oli vatsa-aortassa jatkuvaa retrogradista diastolista virtausta, kun taas 15 %:lla kontrollihenkilöistä. Kun useat riskitekijät otettiin huomioon, jatkuva diastolisen virtauksen kääntyminen oli ainoa tekijä, joka oli merkitsevästi yhteydessä nekrotisoivaan enterokoliittiin.

**Tulos**

Liittyykö vatsa-aortan Doppler-virtausprofiilien jatkuva diastolinen virtauksen kääntyminen lisääntyneeseen nekrotisoivan enterokoliitin riskiin synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla imeväisillä?

**Esimerkki 9.6386**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, ennustaisivatko lyhennetty nukkumaanmenoaika ja unihäiriöiden aste kognitiivisten toimintojen heikkenemisen riskiä lapsilla, joilla oli adenotonsillin hypertrofia ja joilla epäiltiin olevan unihäiriöitä.", "Tutkimme 56 6-12-vuotiasta lasta, joilla oli adenotonsillin hypertrofia ja jotka lähetettiin epäillyn unihäiriöiden vuoksi. Lapsille annettiin unipäiväkirja ja heille tehtiin ranneaktigrafia 6 peräkkäisenä päivänä ja yönä. Seitsemäntenä päivänä lapsille tehtiin yleisiä kognitiivisia testejä, muistitestejä ja jatkuvia suorituskykytestejä, minkä jälkeen he osallistuivat samana yönä polysomnografiaan. Vanhemmat täyttivät kuorsaus- ja käyttäytymiskyselylomakkeet.", "Lyhyempi keskimääräinen sängyssäoloaika kuuden yön ajan ja yöllinen kuorsaus ennustivat hyvin alhaisempia pistemääriä sanasto- ja samankaltaisuustesteissä. Lapsilla, joiden keskimääräinen sängyssäoloaika oli 557 minuuttia ja jotka eivät kuorsanneet öisin, ennustettiin sanasto- ja samankaltaisuustesteissä yli 1 standardipoikkeaman korkeampia tuloksia kuin lapsilla, joiden keskimääräinen sängyssäoloaika oli 521 minuuttia ja jotka kuorsasivat öisin. Lyhyempi keskimääräinen sängyssäoloaika ja apneahypopneaindeksin logaritmi ennustivat myös matalampia sanasto- ja samankaltaisuuspisteitä. Vuodepaikan suurempi vaihtelu yöstä toiseen ennusti merkitsevästi alhaisempia sanasto- ja samankaltaisuuspisteitä, mutta vaihtelu ei ennustanut yhtä hyvin kuin keskimääräinen vuodepaikka. Keskimääräinen nukkumaanmenoaika tai nukkumaanmenoajan vaihtelukerroin eivät ennustaneet muita kognitiivisia tai käyttäytymispisteitä.

**Tulos**

Liittyvätkö lyhennetty nukkumaanmenoaika ja unihäiriöinen hengitys lapsilla kognitiiviseen heikkenemiseen?

**Esimerkki 9.6387**

Kohtalaisen ennenaikaisesti syntyneiden lasten oikea-aikaisella kotiuttamisella on merkittäviä taloudellisia vaikutuksia. Kotiuttamispäätöksen tulisi olla riippumaton yksikön väkiluvusta. Arvioimme yksikön väkiluvun vaikutusta päätökseen kotiuttaa keskoset.", "Prospektiiviseen monikeskuksiseen kohorttitutkimukseen osallistui 850 lasta, jotka olivat syntyneet 30-34 raskausviikon välillä, 10 vastasyntyneiden teho-osastolla Massachusettsissa ja Kaliforniassa. Jaoimme kunkin sairaalan päivittäisen väestönlaskennan kvintiileihin ja testasimme, jakautuivatko kotiutukset tasaisesti kvintiilien kesken. Logistisen regression avulla analysoimme kotiuttamisen ennustetekijöitä laskentakvintiilien sisällä, jotka liittyivät odotettua suurempaan tai pienempään kotiuttamistodennäköisyyteen. Tämän jälkeen tarkastelimme vanhempien tyytyväisyyttä ja kotiutuksen jälkeistä resurssien kulutusta suhteessa kotiutukseen sellaisina laskentajaksoina, jotka liittyivät suuriin kotiutusosuuksiin.", "Yksikön laskentajakson ja kotiutuksen todennäköisyyden välillä oli merkittävä korrelaatio.", "Yksikön laskentajakson ja kotiutuksen todennäköisyyden välillä oli merkittävä korrelaatio. Kun yksikön väestönlaskenta oli alimmassa kvintiilissä, potilaat kotiutettiin 20 prosenttia epätodennäköisemmin verrattuna kaikkiin muihin yksikön väestönlaskennan kvintiileihin. Yksikön pienimmässä kvintiilissä potilaan ja hoitajan suhde oli ainoa muuttuja, joka oli yhteydessä kotiuttamiseen. Kun potilasmäärä oli korkeimmassa kvintiilissä, potilaat kotiutettiin 32 prosenttia todennäköisemmin kuin kaikissa muissa kvintiileissä. Tähän kvintiiliin kuuluvien potilaiden kohdalla korkeampi potilaan ja hoitajan suhde lisäsi kotiuttamisen todennäköisyyttä. Sitä vastoin vastasyntyneiden, joilla oli pitkittynyt sairaalassaoloaika, vastasyntyneiden akuutin fysiologian pistemäärän II nousu ja vähäisiä synnynnäisiä poikkeavuuksia, kotiutuminen oli epätodennäköisempää. Korkealla yksikkökohtaisella väestömäärällä kotiutetut vastasyntyneet eivät eronneet ikätovereistaan vanhempien tyytyväisyyden, ensiapupoliklinikkakäyntien, kotisairaanhoitajakäyntien tai uudelleen sairaalahoitoon joutumisen suhteen.

**Tulos**

Vaikuttaako vastasyntyneiden tehohoitoyksikön väkiluku keskosena syntyneiden lasten kotiuttamiseen?

**Esimerkki 9.6388**

Pregabaliinia käytetään neuropaattisten kiputilojen hoitoon. Tässä tutkimuksessa arvioitiin pregabaliinin vaikutuksia kahdessa rottien lihasperäisen hyperalgesian mallissa: tulehduksellisessa ja ei-tulehduksellisessa. Lihaksen hyperalgesia (vetäytymiskynnys lihaksen puristukseen) ja käpälän ihon hyperalgesia (vetäytymiskynnys von Freyn filamentteihin) mitattiin ennen hyperalgesian induktiota ja sen jälkeen sekä pregabaliinihoidon jälkeen (suolaliuos, 10-100 mg/kg i.p.). Tulehdusmallissa 3-prosenttinen karrageeni, joka ruiskutettiin 1 gastrocnemius-lihakseen, alensi käpälän mekaanista vetäytymiskynnystä molemmin puolin ja lihaksen puristuskynnystä ipsilateraalisesti 2 viikkoa myöhemmin. Pregabaliini (10-100 mg/kg) lisäsi tulehtuneen lihaksen puristusvetokynnystä verrattuna kontrolleihin, joissa käytettiin lääkettä. Pregabaliini lisäsi myös käpälän mekaanista vetäytymiskynnystä bilateraalisesti, mutta vain 100 mg/kg. Ei-tulehduksellisessa mallissa kaksi yksipuolista happaman suolaliuoksen injektiota gastrocnemius-lihakseen aiheutti molemminpuolista ihon ja lihaksen hyperalgesiaa 24 tuntia toisen injektion jälkeen. Pregabaliini (10-100 mg/kg i.p.) lisäsi merkittävästi lihaksen puristuskynnystä ja käpälän mekaanista vetokynnystä molemmin puolin verrattuna lääkkeeseen. Pregabaliinilla on kuitenkin merkittäviä motorisia vaikutuksia myös suuremmilla annoksilla (60-100 mg/kg). Näin ollen pregabaliini vähentää sekä lihaksen että ihon hyperalgesiaa, jota esiintyy lihasinsultin jälkeen kahdessa lihaskivun eläinmallissa annoksilla, jotka eivät aiheuta ataksiaa.

**Tulos**

Vähentääkö pregabaliini lihaksen ja ihon hyperalgesiaa kahdessa kroonisen lihaskivun mallissa rotilla?

**Esimerkki 9.6389**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko sporadista paksu- ja peräsuolisyöpää sairastavien potilaiden kasvainkudosnäytteistä, siirtymäkudoksen limakalvosta ja normaalista limakalvosta mitattu telomeraasiaktiivisuus ennusteellinen tekijä uusiutumisen ja kokonaiseloonjäämisen kannalta.", "Telomeraasiaktiivisuus määritettiin fluoresenssiin perustuvalla telomeerisen toiston amplifikaatiomenetelmällä 108 potilaan, joilla oli sporadinen paksu- ja peräsuolisyöpä, kudosnäytteistä.". Telomeraasi-indeksi määritettiin kaavalla log (syöpäkudoksen telomeraasiaktiivisuus - normaalin limakalvon telomeraasiaktiivisuus).", "Keskimääräinen telomeraasiaktiivisuus kasvainkudoksessa oli 11,49 (tuotettu kokonaistuote), siirtymävaiheen limakalvolla se oli 1,51 ja normaalilla limakalvolla se oli 1,09 (P < 0,001). Telomeraasiaktiivisuus ja telomeraasi-indeksi eivät korreloineet kliinispatologisten tekijöiden kanssa. Peräsuolisyöpäpotilaiden uusiutumattomaan eloonjäämiseen liittyi N-luokitus (P = 0,004) ja kasvain-solmuke-metastaasit -vaiheen luokitus (P = 0,023) ja telomeraasi-indeksi 0,85 (P = 0,023). Kokonaiseloonjääminen oli yhteydessä N-luokitukseen (positiivinen/negatiivinen) ja telomeraasi-indeksiin (</=0,85 tai >0,85; P = 0,018 ja P = 0,011).

**Tulos**

Onko telomeraasiaktiivisuus peräsuolen syövän uusiutumisen ja eloonjäämisen ennustetekijä?

**Esimerkki 9.6390**

Autonomista toimintahäiriötä on aiemmin kuvattu primaarista sappikirroosia sairastavilla potilailla. Muissa kuin maksasairauksissa väsymys liittyy autonomiseen toimintahäiriöön ja heikentyneeseen barorefleksiherkkyyteen. Tässä tutkimme autonomisen toimintahäiriön esiintyvyyttä käyttäen erittäin herkkiä havaitsemismenetelmiä ja sen yhteyttä väsymykseen sekä ei-kirroottisilla että kirroottisilla primaarista sappikirroosia sairastavilla potilailla.", "Autonomisia refleksitestejä suoritettiin jatkuvan verenpaineen ja elektrokardiografimittauksen avulla 47 primaarista sappikirroosia sairastavalla potilaalla sekä iän ja sukupuolen suhteen vertailukelpoisilla kontrolleilla. Väsymystä mitattiin käyttämällä primaarisen sappikirroosin 40-mittaria.", "Kaiken kaikkiaan 100 prosentilla esikirroottisista ja 81 prosentilla kirroottisista primaarista sappikirroosia sairastavista potilaista oli autonominen toimintahäiriö. Valsalva-suhde ja 30:15-suhde (parasympaattisen autonomisen toimintahäiriön mittarit) olivat primaarista sappikirroosia sairastavilla potilailla merkitsevästi alhaisemmat kuin kontrolleilla (valsalva-suhde: 1,42 vs. 1,57; P=0,01, 30:15: 1,1 vs. 1,2; P=0,01). Verenpaineen lasku seistessä (sympaattinen autonominen toimintahäiriö) oli suurempi primaarisen sappikirroosin ryhmässä (31+/-22 vs. 23+/-15 mmHg; P=0,03). Valsalva-vaiheen IV koko oli samanlainen primaarista sappikirroosia sairastavilla potilailla ja kontrolleilla, mutta vaiheeseen IV kulunut aika oli merkittävästi pidempi (P=0,01), mikä viittaa adrenergiseen vajaatoimintaan. Lisääntyvä väsymys liittyi heikentyneeseen barorefleksiherkkyyteen ja aikaisempaan, suurempaan vaiheeseen IV (sympaattinen yliaktiivisuus). Merkittäviä eroja ei havaittu kirroottisten ja ei-kirroottisten potilaiden välillä.

**Tulos**

Korreloiko primaarisen sappikirroosin autonominen toimintahäiriö väsymyksen vakavuuden kanssa?

**Esimerkki 9.6391**

Lääketieteellinen tietämys on olennaista asianmukaisen potilashoidon kannalta; sisätautien (IM) asukkaiden lääketieteellisen tietämyksensä arvioinnin tarkkuutta ei kuitenkaan tunneta.", "IM-asukkaat ennustivat yleisen prosenttisuorituksensa 1 viikko (keskimäärin) ennen ja jälkeen harjoittelutentin (ITE) suorittamisen, joka on objektiivinen ja hyvin hyväksytty menetelmä lääketieteellisen tietämyksen arvioimiseksi, jotta voidaan tutkia asukkaan arviointitarkkuutta.". Tavallista pienimmän neliösumman regressiota käytettiin tutkimaan heidän ITE-tutkinnon prosenttisuoritustaan koskevien ennusteidensa absoluuttisen tarkkuuden ja heidän todellisen prosenttisuorituksensa välistä yhteyttä.", "33 prosenttia 28 asukkaastamme osallistui.", "93 prosenttia 28 asukkaastamme osallistui. Residenssit olivat erittäin epätarkkoja ennustaessaan prosenttisuoritustaan. Vain 31 prosentilla heistä ITE-pisteet olivat 10 pisteen sisällä ennusteista. Keskimäärin useimmat asukkaat olivat pessimistisiä yleisen prosenttisuorituksensa suhteen, ja 18 (69 %) heistä aliarvioi suorituksensa. Vastikään suoritettu koe ja aiempi kokemus kokeesta eivät parantaneet prosenttilukuja koskevia ennusteita.

**Tulos**

Arvioivatko sisätautien erikoislääkärit tarkasti lääketieteellistä osaamistaan?

**Esimerkki 9.6392**

Hypoksiaan reagoidaan ensisijaisesti transkriptiotekijän hypoksia-indusoituvan tekijän 1 (HIF-1) välityksellä, joka johtaa erilaisten adaptiivisten geenituotteiden, kuten verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) ja endoteelin typpioksidisyntaasin (eNOS), induktioon. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli testata hypoteesia, jonka mukaan HIF-1 ja sen kohdegeenit olisivat säänneltyjä sellaisten lasten kammiolisäkkeessä, joilla on syanoottinen synnynnäinen sydänvika.", "Tutkittiin 14 lasta, joilla oli syanoottinen (n = 7) tai asyanoottinen sydänvika (n = 7). Oikean kammion sydänlihaksesta otetuista näytteistä, jotka otettiin välittömästi aortan puristuksen jälkeen, tutkittiin proteiinien ilmentymistä ja DNA:n sitoutumisaktiivisuutta.", "HIF-1alfa-proteiinipitoisuudet olivat merkitsevästi koholla potilailla, joilla oli syanoottinen synnynnäinen sydänvika verrattuna asyanoottiseen synnynnäiseen sydänvikaan, ja ne korreloivat käänteisesti hypoksemian asteen kanssa. Tähän vasteeseen liittyi merkittävästi lisääntynyt HIF-1:n DNA:n sitoutumisaktiivisuus. Lisäksi VEGF:n ja eNOS:n proteiinitasot olivat merkittävästi korkeammat syanoottisten kuin asyanoottisten lasten sydänlihaksessa. MAP-kinaasien aktivaatio määritettiin, jotta voitiin testata, ovatko ne mahdollisesti osallisina ylempänä olevissa säätelyreiteissä. Sydänlihaksen sisäiset fosforyloidun p38 MAP-kinaasin mutta ei ERK1/2:n tasot olivat merkittävästi korkeammat syanoottista synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla vauvoilla kuin syanoottista synnynnäistä sydänsairautta sairastavilla vauvoilla, ja ne korreloivat käänteisesti hypoksemian kanssa.

**Tulos**

Edistääkö hypoksiaan indusoituva tekijä HIF-1 VEGF:n intramyokardiaalista ilmentymistä lapsilla, joilla on synnynnäisiä sydänvikoja?

**Esimerkki 9.6393**

Hyperoksinen altistus in vivo (> 95 % happea) lievittää iskemian ja reperfuusion välityksellä syntyvää vahinkoa, mutta tämän kardioprotektion signaalimekanismeja ei ole täysin selvitetty. Tutkimme typpioksidin (NO) ja mitogeeniaktivoitujen proteiinikinaasien (MAPK) mahdollista roolia hyperoksisessa suojauksessa.", "Hiiriä (n = 7-9 kussakin ryhmässä) pidettiin normoksisessa tai hyperoksisessa ympäristössä 15 minuutin ajan ennen sydämen keräämistä ja Langendorffin perfuusiota, jossa suoritettiin globaali iskemia (45 min) ja reperfuusio (60 min). Päätepisteet olivat sydämen toiminta ja infarktin koko. Lisää sydämiä kerättiin MAPK-fosforylaation arvioimiseksi (immunoblot). Typpioksidisyntaasin estäjä L-NAME, ERK1/2:n estäjä PD98059 ja p38 MAPK:n estäjä FR167653 injektoitiin vatsansisäisesti ennen hyperoksiaa tai normoksiaa.", "Hyperoksia paransi postiskeemistä toiminnallista toipumista ja pienensi infarktin kokoa (p < 0,05).". Hyperoksinen altistuminen aiheutti MAPK-perheen jäsenten p38 ja ERK1/2, mutta ei JNK:n, sydämen fosforylaatiota. L-NAME, PD98059 ja FR167653 vähensivät kaikki hyperoksisen altistuksen antamaa suojaa, mutta eivät vaikuttaneet suorituskykyyn tai infarktiin normoksisten hiirten sydämissä. L-NAME ja molemmat MAPK:n estäjät vähensivät ERK1/2:n ja p38:n fosforylaatiota, jota hyperoksia aiheutti.

**Tulos**

Liittyykö hyperoksisen altistuksen aiheuttama sydänlihaksen suojaus typpioksidin ja mitogeeniaktivoitujen proteiinikinaasien välityksellä tapahtuvaan signalointiin?

**Esimerkki 9.6394**

Suoliston iskemia/reperfuusiovaurion (I/R) uskotaan olevan tärkein systeemisen tulehdusvasteoireyhtymän aiheuttaja. Suoliston I/R:n seurauksena suolistosta tulee merkittävä tulehdussytokiinien tuotannon lähde. Olemme aiemmin osoittaneet, että hepariiniin sitoutuva EGF:n kaltainen kasvutekijä (HB-EGF) on sytoprotektiivinen suoliston I/R:n jälkeen ja alentaa pro-inflammatorisen sytokiinin tuotantoa in vitro. Tutkimme nyt HB-EGF:n vaikutuksia pro-inflammatoristen sytokiinien ilmentymiseen in vivo.", "Rotat satunnaistettiin kolmeen ryhmään: sham-operaatio, ylemmän suoliliepeenvaltimon tukkeutuminen (SMAO) 90 minuutin ajan, jota seurasi 8 tunnin reperfuusio (I/R), ja I/R, jossa HB-EGF:ää annettiin intraluminaalisesti 25 minuuttia iskemian alkamisen jälkeen (I/R + HB-EGF). Seerumi otettiin 2, 4, 6 ja 8 tuntia reperfuusion jälkeen sytokiiniproteiinitasojen määrittämiseksi bioplex suspension array -järjestelmällä. Muille eläimille tehtiin sama iskeeminen protokolla, jota seurasi 30 ja 60 minuutin reperfuusio, jonka jälkeen ileumin limakalvo otettiin talteen. Ileumin pro-inflammatoristen sytokiinien geeniekspressio määritettiin käyttämällä käänteistä transkriptaasipolymeraasiketjureaktiota (RT-PCR), jossa käytettiin TNF-alfa-, IL-6- ja IL-1beta-spesifisiä alukkeita.", "HB-EGF vähensi TNF-alfa-, IL-6- ja IL-1beta-proteiinipitoisuuksia seerumissa 4, 6 ja 8 tuntia suoliston I/R-vauriosta. Lisäksi HB-EGF vähensi TNF-alfa-, IL-6- ja IL-1beta-arvojen paikallista suolen limakalvon mRNA-ekspressiota 30 ja 60 minuuttia suolistovamman jälkeen.

**Tulos**

Vähentääkö hepariinia sitova EGF:n kaltainen kasvutekijä tulehdussytokiinien ilmentymistä suoliston iskemia/reperfuusiovamman jälkeen?

**Esimerkki 9.6395**

Useat biologiset merkkiaineet on liitetty rintarauhasen duktaalisen karsinooman ennusteeseen. Tutkimuksen tavoitteena oli määrittää biologiset merkkiaineet, jotka voisivat ennustaa rinnan primaarisen leikkauskelpoisen duktaalisen karsinooman kaikkien vaiheiden hoidon jälkeistä paikallista uusiutumista.", "Tutkittiin peräkkäistä sarjaa potilaita, jotka oli hoidettu pelkän duktaalisen karsinooman in situ (DCIS, n = 110) ja invasiivisen duktaalisen karsinooman (IDC, n = 243) vuoksi. Kaksikymmentäkolme DCIS-potilasta jätettiin pois, koska heillä ei ollut alkuperäistä parafiiniin sulatettua kudosta. Kaikki potilaat oli hoidettu heinäkuun 1996 ja joulukuun 2001 välisenä aikana. Seurannan mediaani oli 49,8 kuukautta. Alkuperäisistä parafiiniin upotetuista kasvaimista rakennettiin kudosmikrosarjat (TMA). Näistä TMA:ista määritettiin immunohistokemiallisesti estrogeenireseptori (ER), progesteronireseptori (PR), Her2/neu, p53 ja sykliini D1. Tärkein tulos oli LR-tapahtuma. Kaikki analyysit stratifioitiin diagnoosin (DCIS tai IDC) ja patologisen asteen mukaan.", "Yksimuuttuja-analyyseissä Her2/neu:n yliekspressio (riskisuhde [HR] 3,1, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,1-8,7, P = 0,032) ja p53:n yliekspressio (HR 3,5, 95 %:n luottamusväli [CI] 1,3-9,3, P = 0,014) liittyivät LR:ään potilailla, joita hoidettiin DCIS:n ja IDC:n vuoksi. Monimuuttuja-analyysissä p53:n yliekspressio (HR 3,0, 95 % CI 1,1-8,2, P = 0,036 ja HR 4,4, 95 % CI 1,5-12,9, P = 0,008) ja adjuvanttinen sädehoito (HR 0,2, 95 % CI 0,1-0,8, P = 0,026) olivat riippumattomia yhteisiä LR:n ennusteita potilailla, jotka olivat saaneet hoitoa sekä DCIS:n että IDC:n vuoksi.

**Tulos**

Ennustaako p53:n yliekspressio paikallista uusiutumista hoidon jälkeen sekä in situ että invasiivisen duktaalisen rintasyövän hoidossa?

**Esimerkki 9.6396**

NOD2/CARD15-geenivariantit eivät ole yleisesti yhteydessä Crohnin taudin tiukkaan käyttäytymiseen. Muut käyttäytymistä muokkaavat geenit voivat selittää nämä tulokset.", "Tutkia NOD2/CARD15-geenivarianttien ja tyypin 1 plasminogeenin aktivaattorin estäjägeenin (PAI-1) 4G/4G-genotyypin yhdistettyä vaikutusta Crohnin taudin käyttäytymiseen.", "Sata seitsemänkymmentä Crohnin tautia sairastavaa potilasta tutkittiin prospektiivisesti, ja keskimääräinen seuranta-aika oli 7+/- 6 vuotta. Tautikäyttäytyminen rekisteröitiin käyttämällä kahta kriteeriä: Wienin luokittelua ja Wienin käyttäytymiskategorioihin perustuvaa ei-hierarkkista luokittelua.", "Wienin kategorioiden mukaan tiukentuvan käyttäytymisen monimuuttuja-analyysissä ainoastaan paksusuolen taudin puuttuminen (OR, 4,0; 95 % CI: 1,49-11,1; P = 0,006) oli itsenäinen ennustava tekijä. Monimuuttuja-analyysissä, jossa käytettiin muita kuin hierarkkisia kriteerejä, ileaalitauti (OR, 4,19; 95 % CI: 1,30-13,5; P = 0,01) ja sekä NOD2/CARD15-varianttien että 4G/4G PAI-1-genotyypin kantajuus (OR, 5,02; 95 % CI: 1,44-17,48; P = 0,01) olivat kuitenkin riippumattomia ennustavia tekijöitä. Läpäisevän käyttäytymisen monimuuttuja-analyysissä 4G/4G PAI-1 (OR, 3,10; 95 % CI: 1,54-6,23; P = 0,001) ja miehen sukupuoli (OR, 2,44; 95 % CI: 1,30-4,60; P = 0,005) olivat riippumattomia ennustavia tekijöitä riippumatta sovelletuista kriteereistä.

**Tulos**

Ennustaako yhdistetty tyypin 1 plasminogeenin aktivaattorin estäjän ja NOD2/CARD15-genotyypin määritys monimutkaista Crohnin taudin käyttäytymistä?

**Esimerkki 9.6397**

Kroonisessa akillesjänteen repeämässä jännekantojen välinen rako on tiettävästi täyttynyt arpikudoksella. Kirjoittajien kliinisen kokemuksen mukaan tämä väliin jäävä kudos on usein paksua ja vastustaa jännitystä, joten he katsoivat, että väliin jäävää kudosta on mahdollista käyttää akillesjänteen repeämän rekonstruktiossa.", "Jännekantojen väliin jäävällä arpikudoksella on kyky muodostaa jänteen kaltaista korjauskudosta potilailla, joilla on krooninen akillesjänteen repeämä.", "Tapaussarja; Näyttöaste 4.", "Kuudelle potilaalle, joilla oli krooninen akillesjänteen repeämä, tehtiin jänteen rekonstruktio käyttämällä kantojen väliin jäävää kudosta. Keskimääräinen aika primaarivammasta leikkaukseen oli 22 viikkoa (vaihteluväli 9-30 viikkoa). Leikkausta edeltävä magneettikuvaus (MRI), välikudoksen histologia ja kliiniset tulokset arvioitiin. Keskimääräinen postoperatiivinen seuranta-aika oli 31 kuukautta (vaihteluväli 24-43 kuukautta).", "Preoperatiivinen T2-painotteinen magneettikuvaus osoitti kaikissa tapauksissa, että kroonisesti revenneet akillesjänteet olivat paksuuntuneita ja fusiformisen muotoisia, ja niissä oli kauttaaltaan diffuusia intratendinoosisia korkean signaalin muutoksia. Pitkittäisiä korkean signaalin kaistaleita näkyi koko jänteessä lukuun ottamatta lihaksen ja jänteen liittymäkohtaa ja jänteen kiinnityskohtaa calcaneuksessa. Histologisesti jännekantojen välissä oleva arpikudos koostui tiheistä kollageenisäikeistä, eikä rappeutumismuutoksia havaittu. Leikkauksen jälkeen yhdelläkään potilaalla ei ollut vaikeuksia kävellä tai nousta portaita, ja kaikki pystyivät nostamaan varpaita yhdellä jalalla. American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) -järjestön nilkan ja takajalkaterän pisteiden keskiarvo ennen leikkausta oli 88,2 pistettä ja leikkauksen jälkeen 98,3 pistettä; ero oli tilastollisesti merkitsevä (P = .0277).

**Tulos**

Onko kroonisen akillesjänteen repeämän rekonstruktiossa käytetty tyngän välissä olevaa kudosta?

**Esimerkki 9.6398**

HCV NS5A:lla näyttää olevan tärkeä rooli HCV:n resistenssissä IFN-alfalle, mutta molekyylimekanismia ei ole täysin selvitetty. Useimmat tutkimukset, jotka koskevat signaalinmuuntimen ja transkription aktivaattorin 1 (STAT1) osallisuutta NS5A:n aiheuttamaan IFN-alfa-signaalin estoon, on tehty muissa kuin maksasolulinjoissa, ja niiden merkitys voi olla kyseenalainen.", "Analysoimme NS5A:n vaikutuksia IFN-alfa-signaalin välittämiseen STAT1:n fosforylaation kautta kolmessa hepatosyyttiperäisessä solulinjassa, Hep3B:ssä, J5:ssä ja Huh7:ssa. NS5A:n ja STAT1:n vuorovaikutusta tutkittiin myös koimmunoprecipitaatiolla ja konfokaalimikroskopialla.", "IFN-alfa indusoi STAT1-aktivaatiota Hep3B-soluissa annoksesta ja ajasta riippuvaisella tavalla. Ohimenevä tai vakaa NS5A:n ilmentyminen estää STAT1:n fosforylaatiota annosriippuvaisesti hepatosyyttiperäisissä solulinjoissa, kun taas STAT1:n fosforylaatiotasot pysyvät muuttumattomina muissa kuin hepatosyyttisissä HeLa- ja COS7-soluissa NS5A:n lisääntyvästä määrästä huolimatta. NS5A saattaa olla vuorovaikutuksessa STAT1:n kanssa, erityisesti STAT1:n N-terminaalisen 488 aminohapon kanssa. Lisäksi NS5A estää interferonin stimuloiman geenitekijä 3:n (ISGF3) ja interferonin stimuloiman vaste-elementin (ISRE) aiheuttaman geeniekspression aktivoitumista, kuten osoitettiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä ja vastaavasti luciferaasimäärityksellä.

**Tulos**

Estääkö hCV NS5A interferoni-alfa-signalointia tukahduttamalla STAT1-fosforylaatiota hepatosyyttiperäisissä solulinjoissa?

**Esimerkki 9.6399**

Tutkia follikkelia stimuloivan hormonin reseptorin (FSHR) merkitystä granuloosasoluissa munasarjojen vasteessa gonadotropiinistimulaatiolle.", "Prospektiivinen tutkimus.", "Naisten sairaala Kiinassa.", "Sata hedelmätöntä naista, joille tehtiin munasarjojen stimulaatio rekombinantti follikkelia stimuloivalla hormonilla (rFSH).", "Nämä naiset jaettiin kolmeen ryhmään: heikosti, kohtalaisesti ja hyvin reagoivat naiset niiden follikkelien lukumäärän mukaan, joiden läpimitta oli >/= 14 mm. FSHR:n ilmentyminen sekä mRNA- että proteiinitasolla määritettiin joko käänteisellä transkriptiopolymeraasiketjureaktiolla tai Western blotilla granuloosasoluissa. E(2)-pitoisuudet seerumissa ja FSH-pitoisuudet seerumissa ja follikulaarisessa nesteessä (FF) mitattiin sähkökemioluminesenssi-immunomäärityksellä.", "FSHR:n mRNA:n ja proteiinin suhteellinen ilmentyminen granuloosasoluissa, seerumin E(2)-pitoisuus, FSH-pitoisuus seerumissa ja FF:ssä sekä kypsien follikkelien lukumäärä.", "FSHR:n ilmentyminen sekä mRNA- että proteiinitasolla erosi merkitsevästi kolmessa ryhmässä, ja pienin ilmentyminen oli huonosti reagoivilla.". FSHR-proteiinin taso korreloi positiivisesti seerumin E(2)-huipputason ja kypsien munasolujen määrän kanssa. FSH-tasot FF:ssä ja käytetyn rFSH:n annos erosivat merkittävästi kolmen ryhmän välillä, ja korkeimmat arvot olivat huonosti reagoivilla ryhmillä.

**Tulos**

Liittyykö munasarjojen heikko vaste gonadotropiinistimulaatioon follikkelia stimuloivan hormonireseptorin vähäiseen ilmentymiseen granuloosasoluissa?

**Esimerkki 9.6400**

Selkäytimen plastisuutta voidaan arvioida selkäydinrotilla käyttämällä instrumentaalista oppimisparadigmaa, jossa koehenkilöt oppivat instrumentaalisen vasteen, takaraajojen taivutuksen, sokkialtistuksen minimoimiseksi. Etukäteen tapahtuva altistuminen hallitsemattomalle ajoittaiselle stimulaatiolle estää oppimisen selkäydinrotilla, mutta sillä ei ole vaikutusta, jos se annetaan ennen selkärangan leikkausta, mikä viittaa siihen, että supraspinaaliset järjestelmät muokkaavat selkäytimeen tulevaa nociceptivista tuloa, jolloin se on vähemmän altis hallitsemattoman stimulaation haitallisille seurauksille.', 'Tässä tutkimuksessa tutkitaan, estääkö aivotoiminnan häiritseminen pentobarbitaalilla laskevia inhibitorisia järjestelmiä, jotka normaalisti moduloivat nociceptive inputia, mikä tekee selkäytimestä herkemmän kontrolloimattoman ajoittaisen stimulaation haitallisille vaikutuksille.', 'Urospuoliset Sprague-Dawley-rotat saivat kontrolloimatonta ajoittaista stimulaatiota pentobarbitaalipuudutuksen aikana selkäytimen transsektion jälkeen (kokeilu 1) tai sitä ennen (kokeilu 2). Niiden instrumentaalista oppimista testattiin myöhemmin. Kokeessa 3 tutkittiin, vaikuttivatko nämä manipulaatiot nokiseptivisiin (lämpö)kynnyksiin.", "Koe 1 osoitti, että pentobarbitaalilla ei ollut vaikutusta oppimisvajeen induktioon selkäydinleikkauksen jälkeen. Koe 2 osoitti, että ehjät rotat, jotka nukutettiin hallitsemattoman jaksottaisen stimulaation aikana, eivät oppineet, kun ne myöhemmin leikattiin ja testattiin instrumentaalista oppimista. Kokeessa 3 havaittiin, että hallitsematon ajoittainen stimulaatio aiheutti ehjissä koehenkilöissä antinociception, jonka pentobarbitaali esti.

**Tulos**

Häiritseekö altistuminen ajoittaiselle nociceptiviselle stimulaatiolle pentobarbitaalipuudutuksessa selkäytimen toimintaa rotilla?

**Esimerkki 9.6401**

Kortikotropiinia vapauttava tekijä (CRF) on hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-lisämunuais-akselin (HPA-akselin) ensisijainen fysiologinen säätelijä, joka koordinoi nisäkkäiden stressivasteiden toimintaa maailmanlaajuisesti. Keskushermoston CRF-neurotransmission hyperaktiivisuus, joka vaikuttaa ensisijaisesti CRF(1)-reseptorin kautta, on vahvasti mukana masennuksen ja ahdistuksen patofysiologiassa. Lisäksi on näyttöä CRF:n lisääntyneestä transkription, vapautumisen ja neuronaalisen aktiivisuuden lisääntymisestä useiden väärinkäyttöhuumeiden, kuten kannabiksen, kokaiinin, etanolin ja morfiinin, antamisen ja vieroituksen jälkeen. Hoidon CRF-antagonisteilla on osoitettu vähentävän tiettyjen huumeiden vieroitusoireiden vakavuutta, mikä viittaa CRF-neuronien aktivoitumisen erityiseen rooliin lääkkeiden äkillisen lopettamisen jälkeen havaittujen anksiogeenisten ja stressin kaltaisten reaktioiden välittämisessä.", "Näiden löydösten laajentamiseksi tutkittiin, vähentääkö esikäsittely selektiivisellä CRF (1) -reseptoriantagonistilla R121919 käyttäytymisen ja neuroendokriinisen aktivaation, joka havaittiin bentsodiatsepiinien (BZ) vieroituksen saostamisen jälkeen BZ-riippuvaisilla rotilla.', 'Esikäsittely R121919:llä vaimensi myöhempää HPA-akselin aktivoitumista, ahdistuneisuuden käyttäytymismittoja ja CRF-geenin ilmentymistä hypotalamuksen paraventrikulaarisessa ytimessä, mitattuna CRF:n heteronukleaarisella RNA:lla, joka tapahtuu BZ:n, loratsepaamin, vieroituksen flumatseniilin saostamisen jälkeen.

**Tulos**

Vaimentaako CRF1-reseptoriantagonisti R121919 loratsepaamin vieroitusoireiden neuroendokriinisiä ja käyttäytymisvaikutuksia?

**Esimerkki 9.6402**

Hypoglykemiaa (HG) on todettu kroonisen hemodialyysin (HD) aikana. Nämä tapahtumat saattavat yleistyä, kun nykyisin käytetään glukoositonta bikarbonaattidialyysiliuosta, joka on ollut vakiokaava useimmissa dialyysilaitoksissa viime vuosikymmenen ajan. Toisaalta HG:hen liittyvät oireet ovat harvinaisia potilailla dialyysin aikana tai heti sen jälkeen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida HG:n esiintymistä diabeettisilla (DM) ja ei-diabeettisilla (NDM) loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintapotilailla HD:n aikana käyttäen dialyysiliuosta ilman glukoosia ja glukoosia sisältävää dialyysiliuosta.", "42 kroonista munuaisten vajaatoimintapotilasta - 21 DM- ja 21 NDM-potilasta - jotka valittiin satunnaisesti dialyysiyksikkömme 97:stä potilaasta, sai HD-istunnon, jossa käytettiin glukoosittomalla bikarbonaattiliuoksella tehtyä dialyysiliuosta (vaihe 1). Seerumin glukoosi mitattiin 30, 60, 150 ja 240 minuutin kuluttua. Kahdeksalta potilaalta (neljä DM- ja neljä NDM-potilasta) mitattiin glukoosi myös dialysaattorista poistuvasta nesteestä 30, 60 ja 150 minuutin kuluttua. Viikon kuluttua kaikki toimenpiteet toistettiin samoilla potilailla, tällä kertaa 90 mg/dl glukoosia sisältävällä bikarbonaattiliuoksella (vaihe 2). Vertailimme glukoosipitoisuuksia sekä oireisten ja oireettomien HG-tapahtumien määrää kussakin ryhmässä vaiheissa 1 ja 2 käyttäen bivariaattianalyysimenetelmiä, joiden luottamusraja oli 0,95 %.", "Tiedot ilmaistiin keskiarvona +/-SD.". Yhdelläkään potilaalla ei ollut kliinistä näyttöä HG:stä. Kaikkien potilaiden keskimääräinen plasman glukoosipitoisuus (mg/dl) oli merkitsevästi korkeampi vaiheessa 2 kuin vaiheessa 1 (138,2+/-96,3 vs. 120,7+/-75,9; P=0,0392). Näin tapahtui DM:ssä (171,1+/-104,5 vs. 132,5+/-71,0; P=0,0067), mutta ei NDM:ssä (101,3+/-19,4 vs. 95,2+/-21,2; P=0,06). Glukoosittomalla HD-liuoksella 10 potilaalla (viisi DM, viisi NDM) oli 18 glykemiamittausta alle 70 mg/dl, ja glukoosia sisältävällä liuoksella vain yhdellä (DM) oli kaksi alle 70 mg/dl:n mittausta - P=0,0045 (potilaiden lukumäärä); P=0,0003 (HG-mittausten lukumäärä). DM-potilailla HG-mittausten arvot vaiheessa 1 (49,1+/-16,2 mg/dl) olivat merkitsevästi alhaisemmat kuin vaiheessa 2 (65,0+/-1,4 mg/dl)-P=0,0139. Kaikilla potilailla glukoosia menetettiin dialysaattorista poistuvasta HD-nesteestä pienemmillä arvoilla vaiheessa 2 (5,2+/-2,9 g/h) kuin vaiheessa 1 (16,7+/-10,9 g/h)-P<0,0001.

**Tulos**

Ehkäiseekö glukoosilla lisätty dialyysineste oireetonta hypoglykemiaa säännöllisessä hemodialyysissä?

**Esimerkki 9.6403**

Lasten hedelmien ja vihannesten saanti on edelleen alle suositusten. Tässä tutkimuksessa sovellettiin koululaisille suunnattua Internetin kautta räätälöityä neuvontaa ja Internetin kautta tapahtuvaa lyhyttä ravitsemusneuvontaa (lapsen ja vanhemman kanssa) ennaltaehkäisevässä terveydenhuollossa hedelmien/vihannesten syönnin edistämiseksi.", "Tutkimukseen osallistui 30 seitsemäsluokkalaista luokkaa (16 interventioryhmässä ja 14 kontrolliryhmässä), joissa oli yhteensä 675 9-12-vuotiasta lasta, joista 495 sai osallistua.", "Tutkimuksessa käytettiin klusterisatunnaistettua perusselvitys-jälkikäteisarviointikokeen koejärjestelyä. Kouluaikana kaikki lapset täyttivät Internetissä annetut kyselylomakkeet hedelmien/vihannesten saannista ja siihen liittyvistä tekijöistä. Interventioryhmän lapset saivat välittömästi verkossa yksilöllisesti räätälöityä ravitsemuspalautetta. Jokaisen interventioryhmään kuuluvan lapsen osalta terveydenhoitaja sai Internetin kautta tietoa hedelmien/kasvien saannin arvioinnista tukeakseen 5 minuutin neuvontaprotokollaa hedelmien/kasvien saannin edistämiseksi. Lapset täyttivät samanlaisen jälkitarkastuskyselyn 3 kuukautta ensimmäisen arvioinnin jälkeen. Intention-to-treat-analyysit tehtiin monitasoisten regressioanalyysien avulla.", "Yhteensä 486 lasta (98 % 495:stä) osallistui (263 interventioryhmässä, 223 kontrolliryhmässä); 240 interventioryhmän lapsi-vanhempaparia osallistui neuvontaan. Tietoisuus riittämättömästä hedelmien saannista (odds ratio (OR) = 3,0; 95 %:n luottamusväli (CI) = 1,8-5,3) ja tietoisuus vihannesten suositellusta saantitasosta (OR = 2,7; 95 %:n CI = 1,8-4,1) oli merkittävästi todennäköisempää testin jälkeen interventioryhmässä kuin kontrolliryhmässä. Saannin tai muiden tekijöiden osalta ei havaittu merkittäviä vaikutuksia.

**Tulos**

Lisääkö kouluissa annettava Internetiin perustuva hedelmä- ja vihanneskasvatus yhdistettynä lyhyeen neuvontaan lasten tietoisuutta saantimääristä?

**Esimerkki 9.6404**

Porkkana-allergia johtuu ensisijaisesta herkistymisestä koivun siitepölylle. Jatkuva porkkana-altistuminen aiheuttaa lisää Dau c 1 -spesifisiä allergisia vasteita. Näin ollen koivun siitepölyllä annettava immunoterapia ei välttämättä paranna ruoka-allergiaa.", "Evaluation of mutation and oligomerization of the major carrot allergen, Dau c 1, in regard to alteration of antibody binding capacities, structure, and the ability to induce blocking IgG antibodies.', 'IgE-reaktiivisuuden mittaaminen monomeereille, villityypin ja mutanttien Dau c 1.0104 ja Dau c 1.0201 dimeereille sekä Dau c 1.0104 trimeerille, niiden kyky indusoida estäviä vasta-aineita hiirissä ja niiden allergeeninen teho histamiinin vapautumisen avulla.', 'Ihmisen IgE:n reaktiivisuus mutantti-dimeerille väheni keskimäärin 81 %. Immunisoitujen Balb/c-hiirten seerumit osoittivat samanlaista spesifistä IgG:tä kuin ihmisen IgE-vasta-ainevaste; Dau c 1.01 oli antigeenisempi kuin Dau c 1.02. Sekä villityypin että mutanttien Dau c 1 -muunnokset indusoivat ristireagoivaa IgG:tä, joka esti ihmisen IgE:n sitoutumisen. Mutaatiot olivat antigeenisempiä kuin villityyppiset muodot, ja dimeerit aiheuttivat hiirissä suurempia IgG-vasteita kuin monomeerit. Histamiinin vapautumiskokeiden tulokset vahvistivat vasta-aineiden sitoutumistutkimusten tulokset.

**Tulos**

Onko villityypin ja mutanttien , monomeerisen ja dimerisen porkkanan pääallergeenin Dau c 1 : konformaation tuhoutuminen , ei oligomerisaatio , allergeenirokotteiden pelastamisen tiekartta ja antigeenisyys?

**Esimerkki 9.6405**

Munasarjasyöpä on edelleen naisten johtava kuolinsyy, ja uusien hoitomuotojen kehittäminen on välttämätöntä. Toisen mitokondrioista peräisin olevan kaspaasiaktivaattorin (Smac) on kuvattu herkistävän apoptoosille. Olemme tutkineet Smac/DIABLO:n pienimolekyylisen jäljittelijän proapoptoottista vaikutusta munasarjasyövän solulinjoihin (A2780-solut ja sen kemoresistentit johdannaiset A2780/ADR ja A2780/DDP), syöpäsolulinjoihin ja primaarisiin munasarjasyövän soluihin.", "Smac/DIABLO:n pienimolekyylisen jäljittelijän vaikutukset munasarjasyövän solulinjoihin ja primaarisiin munasarjasyövän soluihin määritettiin solujen proliferaatiolla, apoptiolla ja biokemiallisilla määrityksillä.', 'Tämä yhdiste yksinään lisättynä aiheutti vain heikon proapoptoottisen vaikutuksen; se synergisoi kuitenkin voimakkaasti kasvainnaekroositekijään liittyvän apoptoosia indusoivan ligandin (TRAIL) tai agonistisen TRAILR2-vasta-aineen (leksatumumabi) kanssa indusoidessaan apoptoosia munasarjasyövän soluissa.

**Tulos**

Pieni molekyyli Smac-mimic tehostaa TRAIL-välitteistä solukuolemaa munasarjasyöpäsoluissa?

**Esimerkki 9.6406**

Aktivoitu tekijä VII katalysoi hyytymistekijöiden IX ja X aktivoitumista hyytymiskaskadissa, ja sitä on käytetty kliinisesti verenvuodon vähentämiseen hemofiliapotilailla ja muilla verenvuotohäiriöillä. Tutkimukset viittaavat siihen, että rekombinantti VIIa:n (rVIIa) käyttö voi vähentää verenvuotoa vamman jälkeen, jos kyseessä on hyytymishäiriö, mutta sen käytöstä ilman hyytymishäiriötä on ristiriitaista näyttöä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, vähentäisikö rVIIa:n kerta-annos verenhukkaa ei-koagulopatiaa sairastavilla sioilla tylpän vamman jälkeen.", "Nukutetuille sioille tehtiin useita tylpiä vammoja, jotka koostuivat reisiluun murtumasta, maksan repeämästä ja pehmytkudoksen murskavammasta. Viisitoista minuuttia trauman jälkeen siat satunnaistettiin saamaan 120 mikrog/kg rVIIa:ta tai lumelääkettä. Keskimääräinen valtimopaine, syke, lämpötila ja hematokriitti (Hct) mitattiin kahden tunnin standardoidun nesteelvytyksen aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli verenhukka.", "Trauman aste oli molemmissa ryhmissä samanlainen. Hoidetun ryhmän eläinten keskimääräinen verenhukka oli 19,6 ml/kg (13,5-25,7) verrattuna 30,0 ml/kg (24,8-35,3) kontrolliryhmässä (p = 0,037).

**Tulos**

Vähentääkö rekombinanttitekijä VIIa:n antaminen verenhukkaa tylpän vamman jälkeen ei-koagulopatisilla sioilla?

**Esimerkki 9.6407**

Huono päätöksenteko on tunnusomaista riippuvuudelle, olipa kyse sitten päihteistä tai toiminnoista. Suorituskyky laajalti käytetyssä päätöksentekotestissä, Iowa Gambling Taskissa (IGT), voi erottaa kontrollihenkilöt henkilöistä, joilla on ventraalisen mediaalisen otsalohkon vaurioita, päihderiippuvuus ja patologinen pelaaminen. Positroniemissiotomografiatutkimukset (PET) osoittavat, että päihderiippuvaisilla henkilöillä on muuttunutta prefrontaalista aktiivisuutta tehtävässä. Tässä sovitimme IGT:n fMRI-olosuhteisiin testataksemme hypoteesia, jonka mukaan ventraalisen mediaalisen ja prefrontaalisen prosessoinnin viat liittyvät heikentyneisiin päätöksiin, joihin liittyy riski, mutta voivat vaihdella sen mukaan, onko päihderiippuvuus ja rahapeliongelmat samanaikaisia.", "18 kontrolleille, 14 päihderiippuvaisille henkilöille (SD) ja 16 SD:lle, joilla on rahapeliongelmia (SDPG), tehtiin fMRI suorittaessaan muunnettua versiota IGT:stä.", "Ryhmäeroja havaittiin ventraalisen mediaalisen frontaalisen, oikean frontopolaarisen ja ylemmän frontaalisen aivokuoren ventralisessa mediaalisessa, oikeassa frontopolaarisessa ja superiorisessa aivokuoressa päätöksenteon aikana.". Kontrollit osoittivat suurinta aktiivisuutta, jota seurasi SDPG, jota seurasi SD.

**Tulos**

Väheneekö prefrontaalisen aivokuoren aktiivisuus päätöksenteon aikana rahapelejä pelaavilla ja pelaamattomilla päihteiden käyttäjillä?

**Esimerkki 9.6408**

Kaudaalityyppisellä homeodomain-transkriptiotekijällä CDX2, joka kuuluu kaudaaliseen homeobox-geeniperheeseen, on ratkaiseva rooli solujen lisääntymisen ja erilaistumisen säätelyssä suolistossa. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on raportoitu, että CDX2:n ilmentyminen oli riippumaton lopputuloksen merkkiaine potilailla, joilla oli leikattu Vaterin ampullan adenokarsinooma, mahasyöpä ja paksusuolen syöpä. CDX2:n ilmentymisen kliinispatologinen merkitys on toistaiseksi jäänyt epäselväksi sappiteiden karsinoomassa (BTC). Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, osoittaako CDX2:n ilmentyminen BTC:ssä kliinistä lopputulosta.", "CDX2:n ilmentymistä tutkittiin immunohistokemiallisesti 164:n BTC-potilaan kirurgisesti resektoiduista näytteistä, joihin kuului 74 maksansisäistä kolangiokarsinoomaa, 49 ekstrahepaattista kolangiokarsinoomaa ja 41 sappirakkosyöpää. CDX2:n ilmentymisen ja kliinispatologisten tekijöiden, kuten kokonaiselossaolon, kasvaimen sijainnin, kasvaimen vaiheen ja kasvaimen erilaistumisasteen, välistä korrelaatiota tutkittiin BTC-potilailla.", "Yhteensä 27 BTC-potilasta 164:stä (16,46 %) ilmentyi CDX2:ta. CDX2:n ilmentymistiheys oli paljon suurempi ekstrahepaattisissa kolangiokarsinoomissa (22,45 %) ja sappirakon karsinoomissa (29,27 %) kuin intrahepaattisissa kolangiokarsinoomissa (5,41 %), ja ero oli tilastollisesti merkitsevä (P = 0,002). Eloonjäämiseen vaikuttavia tekijöitä univariaattianalyysissä olivat kasvaimen vaihe (P < 0,00001), kasvaimen erilaistumisaste (P = 0,0002) ja CDX2-ekspressio (P = 0,01). Monimuuttuja-analyysissä, jossa käytettiin Coxin suhteellista vaaramallia, CDX2-ekspressio ja kasvaimen vaihe olivat riippumattomia ennustetekijöitä BTC-potilailla.

**Tulos**

Liittyykö kaudaalityyppisen homeodomain-transkriptiotekijän CDX2:n ilmentyminen sappiteiden karsinooman kliiniseen lopputulokseen?

**Esimerkki 9.6409**

Arvioida sädehoidon (RT) vaikutuksen mahdollista ennusteellista vaikutusta motoriikkaan ja RT:n jälkeisen ambulatorisen tilan vaikutusta eloonjäämiseen metastaattista selkäydinkompressiota sairastavilla potilailla.", "1 852:sta MSCC:n vuoksi sädetetystä potilaasta 778 potilasta (42 %) sai lyhytkestoista RT:tä ja 1 074 potilasta (58 %) pitkäkestoista RT:tä.". RT:n vaikutusta motoriseen toimintaan (paraneminen vs. ei muutosta vs. heikkeneminen) ja ambulatorista tilaa RT:n jälkeen (ambulatorinen vs. ei-ambulatorinen) arvioitiin eloonjäämisen kannalta.", "Koko kohortin aktuaarinen eloonjäämisaste oli 56 % 6 kuukauden kuluttua, 43 % 12 kuukauden kuluttua ja 32 % 24 kuukauden kuluttua. Potilaiden, joiden motorinen toimintakyky parani RT:n jälkeen, yhden vuoden eloonjäämisaste oli merkittävästi parempi kuin niiden, joiden motorinen toimintakyky ei muuttunut tai heikkeni (75 % vs. 40 % ja 3 %, p < 0,001). Niiden potilaiden 1 vuoden elossaoloprosentti, jotka olivat avohoidossa RT:n jälkeen, oli merkitsevästi parempi kuin niiden potilaiden, jotka eivät olleet avohoidossa (63 % vs. 4 %, p < 0,001). Tulokset vahvistettiin monimuuttuja-analyysissä.

**Tulos**

Liittyykö parempi hoidon jälkeinen toiminnallinen tulos parempaan eloonjäämiseen potilailla, jotka on säteilytetty metastaattisen selkäydinkompression vuoksi?

**Esimerkki 9.6410**

SPARC (secreted protein acidic, rich in cysteine) on matrisoluinen proteiini, jonka on todettu aktivoituvan useissa ihmisen syövissä. Viime aikoina on osoitettu, että se on säännelty korkealle ihmisen maha- ja paksusuolen syövässä. Siksi halusimme selvittää SPARC:n ylössäätelyn toiminnallista merkitystä suoliston kasvainten synnyssä in vivo.", "SPARC:n ylössäätely määritettiin kasvaimille alttiiden Apc(Min/+)-hiirten suoliston adenoomissa sekä RNA- että proteiinitasolla. Määrittääksemme SPARC:n toiminnallisen merkityksen suoliston kasvainten synnyssä risteytimme Sparc-kopioidut hiiret Apc(Min/+)-hiirten kanssa (n = 20). Suoliston enterosyyttien migraatiota tutkittiin bromodeoksiuridiinimerkintätutkimuksilla.", "Myrine Sparc ja useiden siihen liittyvien proteiinien tasot olivat säänneltyjä Apc(Min/+)-hiirten adenoomissa. Sparc-puutos tukahdutti voimakkaasti adenooman muodostumista Apc(Min/+)-hiirissä (p>tai=0,0001). Tärkeää on, että Sparc-puutos kiihdytti myös enterosyyttien migraatiota (p = 0,01), sillä epiteelin hidas migraatio voi olla adenooman muodostumisen taustalla suolistossa.

**Tulos**

Estääkö SPARC:n puute suoliston kasvainten syntyä APCMin/+-hiirillä?

**Esimerkki 9.6411**

Agonistinen Jo2 anti-Fas-vasta-aine tuottaa hiirissä ihmisen fulminantin hepatiitin. Testasimme hypoteesia, jonka mukaan maksan glutationivarastojen (GSH) kasvattaminen voi estää Jo2:n aiheuttaman apoptoosin.", "Ruokimme hiiriä normaalilla ruokavaliolla tai rikki-aminohapoilla rikastetulla (SAA(+)) ruokavaliolla, joka lisäsi maksan GSH:ta 63 %, ja haastoimme nämä hiiret Jo2:lla.', 'SAA(+)-ruokavalio vaimensi huomattavasti Jo2:n aiheuttamaa maksan GSH:n vähenemistä ja hapettuneen glutationin (GSSG)/GSH:n suhteen kasvua sytosolissa ja mitokondrioissa. SAA(+)-ruokavalio esti proteiinikinaasi Czetan (PKCzeta) ja p47(phox)-fosforylaatioita, Yes-aktivoitumista, Fas-tyrosiinifosforylaatiota, Bid-trunkkaatiota, Bax- ja sytokromi-c-translokaatioita, mitokondrioiden kalvopotentiaalin romahtamista, kaspaasiaktivoitumista, DNA:n fragmentoitumista, hepatosyyttien apoptoosia ja hiiren kuolleisuutta Jo2:n antamisen jälkeen. SAA(+)-ruokavalion suojavaikutus kumottiin pienellä foroniannoksella, joka laski maksan GSH:n takaisin normaalilla ruokavaliolla ruokittujen hiirten tasolle. Sitä vastoin GSH-monoetyyliesterin antaminen Jo2:n antamisen jälkeen esti maksan GSH:n ehtymisen ja lievitti toksisuutta hiirillä, joita ruokittiin normaalilla ruokavaliolla.

**Tulos**

Lieventävätkö suuret maksan glutationivarastot Fas-indusoitua apoptoosia hiirillä?

**Esimerkki 9.6412**

Tutkitaan angiotensiinikonvertaasin estäjän (ACEI) vaikutusta vetyperoksidin (H(2)O(2)) aiheuttamaan eristettyjen rataortan renkaiden supistumisen vähenemiseen ja tutkitaan sen mekanismeja.", "Urospuolisten Sprague-Dawley-rottien rinta-aortan renkaat, joissa oli endoteeli, kiinnitettiin kylpyjärjestelmään. Aorttarenkaiden isometriset supistukset mitattiin.", "(1) Kaptopriilillä (ACEI, jossa on sulfhydryyliryhmiä) tai perindoprilaatilla (ACEI, jossa ei ole sulfhydryyliryhmiä) inkuboinnin jälkeen PE:hen kohdistuvan supistumisvasteen väheneminen estettiin valtimoissa, joita oli esikäsitelty 300 mikromol/l H(2)O(2):lla. (2) Kaptopriili lisäsi rinta-aortan HO-1-aktiivisuutta. Kun HO-1-aktiivisuus oli estetty ZnPP IX:llä, kaptopriilin suojaava vaikutus kumoutui. Hemin (HO-1:n indusoija) ja bilirubiini (HO-1:n tuote) pystyivät jäljittelemään kaptopriilin antioksidatiivista vaikutusta. (3) Sekä L-NAME (NOS:n estäjä) että metyleenisininen (GC:n estäjä) pystyivät kumoamaan kaptopriilin suojavaikutuksen. (4) SNAP voisi suojata aortan renkaita H(2)O(2)-hyökkäykseltä, ja ZnPP IX voisi kumota SNAP:n vaikutuksen.

**Tulos**

Välittääkö [ Typpioksidi/hemihappygenaasi-1 ACEI:n antioksidanttivaikutusta rotan aortan renkaissa ]?

**Esimerkki 9.6413**

Näyttö siitä, estääkö Helicobacter pylori -bakteerin hävittäminen haavauman uusiutumisen perforoituneen pohjukaissuolihaavan yksinkertaisen sulkemisen jälkeen, on edelleen epäselvä. Tässä tutkimuksessa selvitettiin, miten H. pylori -bakteerin hävittäminen nelinkertaisella lääkehoidolla ja probiootilla vaikuttaa haavauman uusiutumiseen perforaation sulkemisen jälkeen.", "Tutkimusryhmään kuului yhteensä 93 potilasta, joilla oli ollut perforoitunut pohjukaissuolihaava ja joille oli tehty pohjukaissuolen perforaation yksinkertainen sulkeminen. Kolme kuukautta leikkauksen jälkeen potilaille, joilla todettiin H. pylori -infektio (n = 60), annettiin nelihoitoa, joka koostui omepratsolista, klaritromysiinistä, amoksisilliinista ja kolloidisesta vismuttisubsitraatista 10 päivän ajan sekä probiootista Lactobacillus sporogenes 14 päivän ajan. H. pylori -bakteeri diagnosoitiin ureaasitestin ja histologian avulla. Potilaita seurattiin 18 kuukauden ajan. Haavauman uusiutuminen analysoitiin korrelaation selvittämiseksi H. pylori -statuksen kanssa.", "60:stä H. pylori -eradikointihoitoa saaneesta potilaasta 53 oli käytettävissä myöhempää seurantaa varten. H. pylori -bakteerin hävittäminen onnistui 43/53 potilaalla (81,1 %). Haavauman uusiutuminen oli 18,6 % (8/43) eradikoitujen ryhmässä verrattuna 70 %:iin (7/10) ei-eradikoitujen ryhmässä (P = 0,003).

**Tulos**

Estääkö helicobacter pylori -bakteerin hävittäminen uusiutumisen perforoidun pohjukaissuolihaavan yksinkertaisen sulkemisen jälkeen?

**Esimerkki 9.6414**

Happamalla fibroblastikasvutekijällä (aFGF) on potentiaalisia terapeuttisia käyttötarkoituksia joissakin sairauksissa, mutta aFGF:n mitogeenisen aktiivisuuden on todettu vaikuttavan useisiin ihmisen patologioihin, joten villityyppisen aFGF:n laajamittaiset käyttömahdollisuudet ovat olleet rajalliset. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia villityyppisen (aFGF) ja ei-mitogeenisen aFGF:n vaikutuksia ja mekanismeja rottien suoliston iskemia-reperfuusiovaurioon.", "Rottien suoliston iskemia-reperfuusiovaurio (I/R) tuotettiin kiristämällä ylempi suoliliepeävaltimo (SMA) 45 minuutin ajaksi, minkä jälkeen tehtiin reperfuusiota. Sata neljätoista rottaa jaettiin satunnaisesti neljään ryhmään: näennäisoperaatio (ryhmä C, n = 6), suoliston I/R + 0,1 ml suolaliuosta (ryhmä S, n = 36), suoliston I/R + 4 mikrog/0,1 ml villiä aFGF:ää (ryhmä W, n = 36) ja suoliston I/R + 4 mikrog/0,1 ml modifioitua aFGF:ää (eli ei-mitogeenistä aFGF:ää; ryhmä M, n = 36). Ryhmät S, W ja M jaettiin edelleen reperfuusion jälkeisten eri ajanjaksojen mukaan 0,5-, 1-, 2-, 6-, 12- ja 24 tunnin alaryhmiin. D-laktaatti- ja nitriitti/nitraattipitoisuudet määritettiin, suoliston histologiset muutokset analysoitiin, kaspaasi-3:n, solunulkoisen signaalin säätelemän kinaasin (ERK)1/2:n ja p38:n proteiini-ilmaisut havaittiin western blot -menetelmällä ja apoptoottiset solut tutkittiin terminaalisen deoksinukleotidyylitransferaasin (TdT) välittämällä dUDP-biotiini nikkelinpäällysmerkintämäärityksellä (TUNEL) 0...5, 1, 2, 6, 12 ja 24 tuntia I/R:n jälkeen.", "Verrattuna ryhmän S rottiin, suoliston histologiset vauriot, apoptoottinen indeksi, d-laktaattipitoisuus ja nitriitti/nitraattipitoisuus vähenivät kaikki merkittävästi ryhmän W ja ryhmän M rotilla. Villiä aFGF:ää ja ei-mitogeenistä aFGF:ää saaneiden rottien välillä ei kuitenkaan ollut eroa. Kaspaasi-3:n, ERK1/2:n ja p38:n proteiiniekspressio oli suolaliuoksella hoidetuilla rotilla suurempi kuin aFGF:llä hoidetuilla rotilla.

**Tulos**

Vähentääkö ei-mitogeeninen hapan fibroblastikasvutekijä iskemian ja reperfuusiovamman aiheuttamaa suoliston toimintahäiriötä rotilla?

**Esimerkki 9.6415**

Vastasyntyneiden valtimoiden iskeeminen aivohalvaus esiintyy > tai =1:4000 syntymästä. Monilla lapsilla esiintyy motorisia puutteita, mutta akuutteja ennusteita ei ole. Diffuusiopainotteiset magneettikuvausmuutokset laskevissa kortikospinaaliradoissa, jotka ovat kaukana valtimoinfarktista, voivat edustaa Wallerin rappeutumista. Tarkistamme ja kvantifioimme tämän signaalin ja korreloimme sen motorisen lopputuloksen kanssa.", "Mukaan otettiin 14 vastasyntynyttä, joilla oli akuutti valtimoperäinen iskeeminen aivohalvaus ja joiden seuranta oli > tai =12 kuukautta Pediatric Stroke Outcome Measure -mittarilla. Laskevien kortikospinaaliratojen diffuusiopainotteisen magneettikuvaussignaalin kvantitatiiviset mittaukset kehitettiin Image J -ohjelmistolla.", "Ipsilesional descending corticospinal tract diffusion-weighted MRI signal was abnormal in 10 neonates with decreased apparent diffusion coefficients (P<0.001). Huono lopputulos korreloi seuraavien kanssa: (1) peduncle-prosenttiosuudella (P=0,002), (2) laskevien kortikospinaaliratojen pituudella P<0,001) ja (3) laskevien kortikospinaaliratojen tilavuudella (P=0,002). Mikään seuraavista tekijöistä: (1) mikään peduncle, (2) mikään sisäkapselin takaosa tai (3) infarktin tilavuus ei korreloinut lopputulokseen. Kaikilla lapsilla, joilla ei ollut laskevien kortikospinaalisten ratojen signaalia, oli normaali lopputulos. Kroonista Wallerin rappeutumista havaittiin kaikilla lapsilla, joilla oli hemipareesi. Ohjelmistoavusteinen analyysi oli visuaalista tarkastelua parempi ja sen luotettavuus oli erinomainen (luokan sisäinen korrelaatiokerroin > tai =0,9).

**Tulos**

Ennustaako kvantifioitu kortikospinaaliradan diffuusion rajoitus vastasyntyneiden aivohalvauksen lopputulosta?

**Esimerkki 9.6416**

Hypoksinen esivalmistelu (PC) antaa vahvan neuroprotektiosuojauksen vastasyntyneiden hypoksis-iskeemistä aivovammaa (H-I) vastaan, mutta sen taustalla oleva mekanismi tunnetaan huonosti. Aikuisten aivoissa hermosolujen eloonjääminen iskemiaa seuranneen iskemian jälkeen liittyy fosfatidyyliinositoli-3-kinaasi (PI3-K)/Akt-signalointireitin aktivoitumiseen. Tulehduksen tukahduttaminen on äskettäin tunnistettu PI3-K/Akt-signaloinnin suora seuraus. Siksi tutkimme, tukahduttaako PI3-K/Akt tulehdusta ja edistääkö se PC:n aiheuttamaa neuroprotektiota.", "Postnataalipäivän 7 rotat altistettiin 3 tunnin ajan joko ympäröivälle ilmalle tai 8 prosentin hapelle, mikä aiheuttaa hypoksisen PC:n. H-I tuotettiin 24 tuntia myöhemmin yksipuolisella kaulavaltimon ligatoinnilla, jota seurasi 2,5 tunnin hypoksia. Eläimet lopetettiin 0-24 tuntia myöhemmin Aktin ja glykogeenisyntetaasikinaasi-3beta-fosforylaation (p-Akt, p-GSK-3beta) havaitsemiseksi, 24 tuntia myöhemmin sytokiinien ilmentymisen ja tulehdusmerkkien arvioimiseksi ja 7 päivää myöhemmin aivokudoksen menetyksen mittaamiseksi. Lisäksi LY294002:ta ruiskutettiin intraserebroventrikulaarisesti PI3-K/Akt:n estämiseksi.", "Aivoissa, joissa oli H-I ilman PC:tä, p-Akt:n väheneminen oli viivästynyttä mutta jatkuvaa. PC palautti p-Aktin ja Aktin substraatin GSK-3beta-tasot, vähensi proinflammatorisia merkkiaineita (NF-kappaB, COX-2, CD68, myeloperoksidaasi ja mikroglia-aktivaatio) ja paransi selvästi H-I:n aiheuttamaa aivokudoksen menetystä. PI3-K/Akt:n estäminen LY294002:lla heikensi PC:n neuroprotektiota ja edisti NF-kappaB:n, COX-2:n ja CD68:n ilmentymistä. Proteominen mikrosarray-analyysi osoitti, että PC esti H-I:n tai lipopolysakkaridiannoksen, joka johti minimaaliseen kudosvaurioon, indusoimien proinflammatoristen sytokiinien ilmentymisen.

**Tulos**

Vaimentaako esivalmistelu tulehdusta vastasyntyneen hypoksisessa iskemiassa Aktin aktivaation kautta?

**Esimerkki 9.6417**

Eläinten altistaminen muutaman tunnin ajan kohtalaiselle hypoksialle antaa suhteellisen suojan myöhempää iskeemistä aivovauriota vastaan. Tämä hypoksiseksi esivalmisteluksi kutsuttu ilmiö riippuu uudesta RNA- ja proteiinisynteesistä, mutta sen molekyylimekanismit tunnetaan huonosti. IL-6:n lisääntynyt ilmentyminen on ilmeistä erityisesti hypoksiselle esivalmistelulle altistuneiden eläinten keuhkoissa. Stanniokalsiini-1 (STC-1) on 56 kDa:n homodimeerinen glykoproteiini, joka löydettiin alun perin luisevista kaloista, joissa se säätelee kalsium/fosfaatti homeostaasia ja suojaa toksiselta hyperkalsemialta. Alun perin raportoimme nisäkkäiden STC-1:n ilmentymisestä aivojen neuroneissa ja osoitimme, että STC-1 suojaa neuroneja hyperkalsemia- ja hypoksisia vaurioita vastaan.", "Käsittelimme neuraalisia Paju-soluja IL-6:lla ja mittasimme STC-1-mRNA:n induktiota. Lisäksi määrittelimme hypoksisen esivalmistelun vaikutuksen Stc-1 mRNA-tasoihin villityypin ja IL-6-puutteisten hiirten aivoissa. Lisäksi seurasimme Stc-1-vastetta villityypin ja transgeenisten hiirten aivoissa, jotka yliekspressoivat IL-6:ta astrogliassa, ennen ja jälkeen indusoidun aivovamman.", "Hypoksinen esivalmistelu indusoi Stc-1:n säännellyn ilmentymisen villityypin mutta ei IL-6-puutteisten hiirten aivoissa.", "Hypoksinen esivalmistelu indusoi Stc-1:n säännellyn ilmentymisen villityypin mutta ei IL-6-puutteisten hiirten aivoissa. Indusoitu aivovamma aiheutti voimakkaamman STC-1-vasteen siirtogeenisten hiirten aivoissa, joissa oli kohdennettu astroglian IL-6-ekspressio, kuin villityyppisten hiirten aivoissa. Lisäksi IL-6 indusoi STC-1:n ilmentymistä MAPK-signaalin välityksellä neuraalisissa Paju-soluissa.

**Tulos**

Aiheuttaako hypoksinen esivalmistelu neuroprotektiivista stanniokalsiini-1:tä aivoissa IL-6-signaalin välityksellä?

**Esimerkki 9.6418**

Korkean herkkyyden C-reaktiivinen proteiini (hsCRP), tulehduksen merkkiaine, liittyy ateroskleroosiin, hypertensiivisiin kohde-elinvaurioihin ja sydän- ja verisuonitapahtumiin. Japanilaisessa väestössä hsCRP:n on raportoitu olevan alhaisempi kuin länsimaissa, ja hsCRP:n, hiljaisten aivoinfarktien ja kliinisten aivohalvaustapahtumien väliset suhteet iäkkäillä japanilaisilla hypertensiivisillä ovat edelleen epäselviä.", "Teimme aivojen magneettikuvauksen ja mittasimme hsCRP:n lähtötilanteessa 514 iäkkäästä japanilaisesta hypertensiivisestä (kliininen verenpaine > tai =140/90 mmHg, ikä > tai =50 vuotta), jotka osallistuivat Jichi Medical School ABPM Study, wave 1 -tutkimukseen. Heitä seurattiin keskimäärin 41 kuukauden ajan (vaihteluväli: 1-68 kuukautta, 1751 henkilötyövuotta), ja myöhempien kliinisten aivohalvaustapahtumien esiintyvyyttä arvioitiin.", "Henkilöillä, joilla oli lähtötilanteessa aivohalvaustapahtuma (n=257), oli korkeampi hsCRP-taso kuin niillä, joilla ei ollut aivohalvaustapahtumaa (geometrinen keskiarvo hsCRP:stä [SD vaihteluväli]; 0.19 [0,18-0,21] vs. 0,14 [0,13-0,16] mg/l, P=0,007), kun sekoittavat tekijät oli korjattu, ja hsCRP-tasojen kvartiilin mukaan SCI:n esiintymisen OR kasvoi. Coxin regressioanalyysissä potilailla, joiden hsCRP-taso oli mediaanin yläpuolella (> tai = 0,21 mg/l) (riskisuhde [HR]: 2,50, 95 % CI: 1,24-5,00, P=0,01) ja joilla oli SCI (HR: 4,60, 95 % CI: 1,91-11,03, P=0,001) lähtötilanteessa, oli itsenäisesti suurempi riski kliinisten aivohalvaustapahtumien esiintymiseen iän, tupakointitilanteen, verenpainelääkkeiden käytön ja 24 tunnin systolisen verenpaineen tason korjaamisen jälkeen. Verrattuna potilaisiin, joiden hsCRP-taso oli alle mediaanin ilman SCI:tä, potilailla, joiden hsCRP-taso oli yli mediaanin ja SCI:t lähtötilanteessa, oli korkeampi kliinisen aivohalvaustapahtuman riski (HR: 7,32, 95 %:n CI: 2,17-24,76, P=0.001), vaikka niillä, joiden hsCRP-taso oli alle mediaanin ja joilla oli SCI (HR: 2,46, 95 % CI: 0,64-9,47, P=0,19), ja niillä, joiden hsCRP-taso oli yli mediaanin ilman SCI:tä (HR: 1,11, 95 % CI: 0,22-5,55, P=0,90), riski ei ollut merkittävä.

**Tulos**

Onko matala-asteinen tulehdus riskitekijä kliinisille aivohalvaustapahtumille hiljaisten aivoinfarktien lisäksi japanilaisilla iäkkäillä hypertensiivisillä henkilöillä : Jichi Medical School ABPM Study , aalto 1?

**Esimerkki 9.6419**

Interstitiaalinen kystiitti on kivulias virtsarakon sairaus, jolle on ominaista kiireellisyys, tiheä esiintymistiheys ja vaihteleva tulehdus, mutta parantavaa hoitoa ei ole olemassa. Suplatast tosilaatti (IPD-1151T) on immunoregulaattoriyhdiste, joka vähentää interstitiaalisen kystiitin oireita, mutta tietojemme mukaan sen vaikutusmekanismia ei tunneta. Tutkimme intravesikaalisen IPD-1151T:n vaikutusta välittäjäaineiden vapautumiseen virtsarakon läpivalaisulevyistä kokeellisessa kystiitissä.", "Naarashiirien virtsarakkoon asetettiin katetri. Virtsan tyhjentämisen jälkeen annettiin normaalia suolaliuosta, karbakolia (100 nM) tai lipopolysakkaridia (10 mg/ml), joko 10 minuutin IPD-1151T-esikäsittelyn kanssa tai ilman sitä. Virtsa poistettiin 45 minuutin kuluttua histamiini- ja tuumorinekroositekijä-alfa-määrityksiä varten. Virtsarakko poistettiin 4 tunnin kuluttua, se jauhettiin 1 mm2 :n paloiksi ja sitä viljeltiin yön yli välittäjäaineiden vapautumista varten laukaisimien kanssa tai ilman laukaisimia. IPD-1151T:n vaikutusta testattiin myös rotan ihon verisuonten läpäisevyyteen sekä puhdistettuihin rotan peritoneaalisiin syöttösoluihin ja ihmisen napanuoraverestä peräisin oleviin syöttösoluihin.", "Karbakoli lisäsi merkittävästi histamiinin vapautumista virtsassa (61,3 % kahdeksassa valmisteessa, p<0,05), mutta ei eksplantaatiovälineessä. IPD-1151T esti tämän vaikutuksen 77 prosentilla. Lipopolysakkaridi aiheutti 350 %:n histamiinin lisääntymisen virtsassa 9 valmisteessa (p<0,05) ja 300 %:n lisääntymisen tuumorinekroositekijä-alfa:ssa eksplanttiväliaineessa. IPD-1151T esti lipopolysakkaridin aiheuttaman tumorinekroositekijä-alfa-lisäyksen 95 %:lla 5 valmisteessa (p<0,05). IPD-1151T ei estänyt rotan ihon verisuonten läpäisevyyttä tai puhdistetun rotan vatsakalvon syöttösolujen aktivoitumista yhdisteellä 48/80 tai ihmisen napanuoraverestä peräisin olevia syöttösoluja anti-IgE:llä.

**Tulos**

Estääkö intravesikaalinen suplatasti tosilaatti ( IPD-1151T ) kokeellista virtsarakon tulehdusta?

**Esimerkki 9.6420**

Aiemmassa tutkimuksessamme osoitettiin, että pitkäaikainen kylmäsäilytys edisti rottien vatsa-aortan siirteiden uusintakudoksen muodostumista ja uudelleenmuodostumista mutta viivästytti myöhemmin tapahtuvaa valtimonkovettumatautia. Tämän ilmiön mekanismit ovat edelleen hämärän peitossa. Tässä tutkimuksessa selvitimme, voisiko stroomaalinen solutekijä-1 (SDF-1) vaikuttaa kantasolujen rekrytointiin vatsa-aortan siirteiden vaurioituneen sisäkudoksen korjaamiseksi ja uudelleenmuokkaamiseksi.", "Urospuolisille Spague-Dawley-rotille siirrettiin vatsa-aortan siirteitä urospuolisilta Wistar-rotilta. Hematoksyliini- ja eosiinivärjäyksellä arvioitiin siirtoortan rakennetta mittaamalla neointiman paksuus. Immunohistokemiallisella värjäyksellä havaittiin SDF-1-ekspressio. RT-PCR osoitti CXCR4:n ilmentymisen, joka on ainoa tunnettu luonnollinen reseptori SDF-1:n ilmentymiselle kantasoluissa.", "SDF-1-vasta-aineella käsitellyn ryhmän neointimaalipaksuus oli huomaamaton; SDF-1:n ilmentymisen ja siirteiden neointimaalipaksuuden välillä oli merkitsevä yhteys. Lisäksi CXCR4:ää ei havaittu normaalissa vatsa-aortassa, mutta sitä havaittiin siirteen saaneessa vatsa-aortassa.

**Tulos**

Onko sDF-1:llä keskeinen rooli rottien allo-ortotopisten vatsa-aortan siirteiden korjaus- ja uudelleenmuotoiluprosessissa?

**Esimerkki 9.6421**

Luonnonmukaisten elintarvikefolaattien biologinen hyötyosuus on pienempi kuin synteettisen foolihapon, mutta eron suuruudesta ei ole yksimielisyyttä.", "Neljän viikon mittaisessa ruokavaliointerventiotutkimuksessa määritettiin hedelmien, vihannesten ja maksan sisältämien elintarvikefolaattien yhteenlaskettu biologinen hyötyosuus suhteessa foolihapon biologiseen hyötyosuuteen.", "Seitsemänkymmentäkaksi tervettä aikuista jaettiin sattumanvaraisesti neljään hoitoryhmään. Ryhmä A (n = 29) sai runsaasti folaatteja sisältävää ruokavaliota, jossa oli 369 mikrog elintarvikefolaattia/d ja plasebokapselia; ryhmät B, C ja D (n = 14 tai 15) saivat vähän folaatteja sisältävää ruokavaliota, jossa oli 73 mikrog elintarvikefolaattia/d ja foolihappokapseleita. Nämä kapselit sisälsivät 92 mikrog foolihappoa/d ryhmässä B, 191 mikrog ryhmässä C ja 289 mikrog ryhmässä D. Lisäksi kaikki 72 koehenkilöä nauttivat päivittäin kapselin, jossa oli 58 mikrog [(13)C(11)]-merkittyä foolihappoa. Mittasimme [(13)C(11)]-merkityn folaatin prosenttiosuuden plasman folaatista intervention lopussa ja selvitimme muutokset seerumin folaattipitoisuuksissa neljän viikon intervention aikana.", "Elintarvikefolaatin biologinen hyötyosuus suhteessa foolihapon hyötyosuuteen oli 78 % (95 % CI: 48 %, 108 %) [(13)C(11)]-merkityn folaatin mukaan ja 85 % (52 %, 118 %) seerumin folaattipitoisuuksien muutosten mukaan.".

**Tulos**

Onko elintarvikkeiden folaattien biologinen hyötyosuus 80 prosenttia foolihapon hyötyosuudesta?

**Esimerkki 9.6422**

Energia-aineenvaihduntaan ja substraatin hapettumiseen vaikuttavat tekijät, kuten kilpirauhashormonit (TH:t), voivat olla tärkeitä kehon painon säätelijöitä.", "Tutkimme TH:iden yhteyksiä poikkileikkauksellisesti lihavuuteen, energiankulutukseen ja substraatin hapettumiseen sekä prospektiivisesti painon muutokseen.", "Tutkittavana oli kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavia, nudiabeetikkoja, terveitä aikuisia pima-intiaaneja (n = 89; 47 M, 42 F). Kehon rasvaprosentti (%BF) mitattiin kaksoisenergia-röntgenabsorptiometriaa käyttäen; uniaineenvaihduntanopeus (SMR), hengityskerroin ja substraatin hapettumisnopeus mitattiin hengityskammiossa. Kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH), vapaan tyroksiinin (T(4)), vapaan trijodityroniinin (T(3)) ja leptiinin pitoisuudet mitattiin paastoplasmanäytteistä.", "TSH, mutta ei vapaa T(3) eikä vapaa T(4), liittyi %BF:n ja leptiinin pitoisuuksiin (r = 0,27 ja 0,29, vastaavasti; molemmat: P <tai= 0,01). Iän, sukupuolen, rasvamassan ja rasvattoman massan suhteen mukautetuissa moninkertaisissa regressioanalyyseissä vapaa T(3) oli positiivinen SMR:n ennustaja (P = 0,02). Iän, sukupuolen, %BF:n ja energiatasapainon säätämisen jälkeen vapaa T(3) oli 24 tunnin hengityskertoimen negatiivinen ennustaja (P < 0,05) ja 24 tunnin lipidien hapettumisnopeuden positiivinen ennustaja (P = 0,006). Keskimääräisen 4 +/- 2 vuoden seurannan jälkeen keskimääräinen painonnousu oli 3 +/- 9 kg. Lähtötason T(3)-pitoisuudet olivat yhteydessä painon absoluuttisiin ja vuotuisiin prosentuaalisiin muutoksiin (r = -0,27, P = 0,02, ja r = -0,28, P = 0,009, ikä- ja sukupuolikorjattujen yhteyksien osalta).

**Tulos**

Ennustavatko vapaan trijodityroniinin pitoisuudet plasmassa painonmuutosta kilpirauhasen vajaatoiminnassa olevilla henkilöillä?

**Esimerkki 9.6423**

Istukan tai napanuoran riittävä visualisointi fetoskooppisten toimenpiteiden aikana monimutkaisissa monokorionisissa kaksosraskauksissa voi olla vaikeaa istukan sijainnin ja tilarajoitteiden sekä värjäytyneen lapsiveden vuoksi. Osittainen lapsiveden hiilidioksidi-insufflointi (PACI) on mahdollistanut näiden esteiden voittamisen muissa fetoskooppisissa toimenpiteissä, mutta sen arvoa ei ole vielä raportoitu monokorionisten kaksosten kohdalla.', 'Osittainen amnionihiilidioksidi-insufflointi tehtiin viidelle odottavalle naiselle, joilla oli komplisoitunut monokorioninen kaksosraskaus 19+6-29+4 raskausviikon välillä, kun patologisten istukan pintaverisuonten tai napanuoran riittävä fetoskooppinen visualisointi oli mahdotonta, koska lapsivesi oli värjäytynyttä tai sitä oli liian vähän. Neljässä tapauksessa tehtiin viisi fetoskooppista laserablaatiota patologisten istukan verisuonten poistamiseksi kaksosten välisessä transfuusio-oireyhtymässä (TTTS). Yhdessä TTTS-tautiin liittyvässä epäsuhtaisessa kaksosraskaudessa tehtiin PACI, jotta saatiin aikaan napanuoran ligaatio vastaanottajalla, jolla oli omphalocele ja sydänpoikkeavuus.", "Osittainen lapsivesi hiilidioksidi-insufflointi tarjosi paremman visualisoinnin eikä siitä aiheutunut akuutteja äidin tai sikiön komplikaatioita. Fetoskooppisen laserkoagulaation jälkeen kolme naista synnytti yhden sikiön 27 + 5 raskausviikolla, kaksi sikiötä 28 + 6 raskausviikolla ja kaksi sikiötä 35 + 4 raskausviikolla. Yksi TTTS-kaksosista menetettiin. Napanuoran katkaisun jälkeen eloonjäänyt kaksonen synnytettiin 37 + 2 raskausviikolla.

**Tulos**

Helpottaako osittainen lapsivesien hiilidioksidi-insufflointi ( PACI ) fetoskooppisia toimenpiteitä monimutkaisissa monokorionisissa kaksosraskauksissa?

**Esimerkki 9.6424**

Mitoottisia kinaaseja, Cdk1:tä, Aurora A/B:tä ja Polo-like kinaasi 1:tä (Plk1), on luonnehdittu laajalti, jotta mitoottisia mekanismeja voitaisiin ymmärtää paremmin ja jotta ne olisivat mahdollisia syöpähoidon kohteita. Cdk1- ja Aurora-kinaasitutkimuksia ovat helpottaneet pienimolekyyliset inhibiittorit, mutta Plk1:n voimakkaita inhibiittoreita on löydetty vain vähän tai ei lainkaan.", "Kuvaamme uuden yhdisteen, BI 2536:n, voimakkaan ja selektiivisen Plk1:n inhibiittorin, soluvaikutuksia. Se, että BI 2536 estää Plk1:n aktiivisuuden täysin ja välittömästi, mahdollisti sen, että voimme tutkia Plk1:n kiistanalaisia ja tuntemattomia toimintoja. BI 2536:lla käsitellyt solut viivästyvät profaasissa, mutta tuovat lopulta Cdk1-sykliini B:n tumaan, siirtyvät prometafaasiin ja hajottavat sykliini A:ta, vaikka BI 2536 estää APC/C-inhibiittori Emi1:n hajoamisen. BI 2536:lla käsitellyiltä soluilta puuttuvat profaasin mikrotubulusastereet, ja ne polymerisoituvat mitoottisiin mikrotubuluksiin vasta ydinkuoren hajoamisen jälkeen ja muodostavat monopolaarisia kierteitä, jotka eivät kiinnity vakaasti kinetokoreihin. Mad2 kerääntyy kinetokoreihin, ja solut pysähtyvät aktivoituneeseen karan kokoonpanon tarkistuspisteeseen. BI 2536 estää Plk1:n rikastumisen kinetokoreihin ja sentrosomeihin, ja kun sitä lisätään metafaasisoluihin, se saa aikaan mikrotubulusten irtoamisen kinetokoreista ja johtaa karan romahtamiseen.

**Tulos**

Paljastaako pienimolekyylinen inhibiittori BI 2536 uusia näkemyksiä polo-like kinaasi 1:n mitoottisista rooleista?

**Esimerkki 9.6425**

Splenektomian jälkeen potilaiden infektioriskistä ei ole riittävästi tietoa, ja erityisesti traumapotilaista on vain vähän tietoa. Tässä tutkimuksessa arvioitiin potilaiden tietoja ja käytäntöjä infektioriskistä traumaattisen splenektomian jälkeen. Hypoteesimme oli, että potilaat, joilla on huonot tiedot aspleniaalisesta tilastaan, hakeutuisivat harvemmin hoitoon sairauden sattuessa kuin potilaat, joilla on hyvät tiedot.", "Non-randomized, cohort study of all posttraumatic splenectomy patients < or =11 years after injury in 2 rural trauma centers. Potilaat saivat validoidun kyselylomakkeen; painotetuilla vastauksilla määritettiin tietämys infektioriskeistä ja asianmukaisista jatkotoimenpiteistä.", '54 prosenttia potilaista vastasi kyselyyn. Kaiken kaikkiaan 47 prosentilla vastaajista todettiin olevan riittävät tiedot infektioriskistä, ja vain 28 prosenttia vastaajista jatkoi asianmukaista lääketieteellistä hoitoa. Niistä potilaista, joilla oli riittävät tiedot, 42 prosenttia käytti todennäköisemmin asianmukaista hoitoa kuin 15 prosenttia potilaista, joilla oli riittämättömät tiedot (p = 0,06). Potilaat, joilla oli riittävät tiedot, ottivat todennäköisemmin vuotuisen influenssarokotteen (p = 0,03) ja ottivat yhteyttä lääkäriin harvemmin oireiden ilmetessä (p = 0,03). Logistinen regressio osoitti, että tietämyksen ja liitännäissairauksien välillä oli merkittävä vuorovaikutus (p = 0,04). Kun keskityttiin potilaisiin, joilla oli huonot tiedot ja joilla ei ollut liitännäissairauksia, yksikään heistä ei ryhtyisi asianmukaisiin toimiin sairauden sattuessa (p < 0,01). Pidempi aika vammasta, > 3 vuotta, liittyi pienempään todennäköisyyteen ryhtyä asianmukaisiin toimiin (p = 0,03). Tietojen ja toiminnan välinen suhde ei selittynyt muilla mahdollisilla sekoittavilla tekijöillä.

**Tulos**

Vaikuttavatko ajan kuluminen ja liitännäissairaudet potilaan tietämykseen ja hoitoon hakeutumiseen traumaattisen pernanpoiston jälkeen?

**Esimerkki 9.6426**

Määrittää, onko palatinaalinen mediaalireunan epiteeli (MEE) erikoistunut katoamiskykynsä suhteen verrattuna muuhun alkion epiteeliin, joka ei ole palatinaalinen.", "CD1-hiiriltä kerätyt alkion kudokset.", "Elinten viljelyyn käytettiin 2 ml DMEM/F12-valmistetta, jota täydennettiin 300 mikrog/ml L-glutamiinilla ja 1 %:lla penisilliiniä/streptomysiiniä. Eliniä kasvatettiin erilaisissa olosuhteissa, mukaan lukien muiden elinten ja inertin materiaalin vastakkain asettaminen 6 päivän ajan. Tämän jälkeen kudokset käsiteltiin histologista tutkimusta varten.", "MEE säilyi, kun taas MEE hävisi, kun taas MEE hävisi, kun hyllyt koskettivat toista hyllyä. Kun häntä asetettiin suulakihyllyä vasten, MEE hävisi, samoin kuin hännän epiteeli, mikä johti hyllyn ja hännän sulautumiseen. Lisäksi kun palatinaalihyllyt asetettiin inerttiä materiaalia vasten, MEE katosi, mikä viittaa siihen, että pelkkä paine on riittävä ärsyke MEE:n katoamisen käynnistämiseksi ja että kahden palatinaalihyllyn välinen vuorovaikutus ei ole edellytys MEE:n katoamiselle. Lisäksi kun kahta alkion häntää kasvatettiin lähekkäin, ne sulautuivat, samoin kuin parittaiset raajat. Myös muut kuin suulakihalkion epiteelit katosivat, kun ne olivat olleet kosketuksissa inerttien materiaalien kanssa. Epiteelien katoaminen alkoi 24 tunnin kuluessa kosketuksesta, mutta sillä oli ikäraja.

**Tulos**

Onko hännänhuippu odottamaton : palatinaalin mediaalireunan epiteeli ei ole erikoistuneempi kuin muu alkion epiteeli?

**Esimerkki 9.6427**

Arvioida lyhytaikaisen GH-hoidon vaikutusta vasemman kammion supistumiskykyyn ja uudelleenmuotoiluun kardiomyopaattisten hamsterien (CMH) sydämen vajaatoiminnan kehittymisen jälkeen.", "Kaksi 200 päivän ikäisten UM-X7.1 CMH:n ryhmää sai päivittäin ihon alle annettuja injektioita naudan rekombinanttia GH:ta (1 mg/kg/vrk) tai 0,9-prosenttista NaCl:ää 40 päivän ajan. Kultaisia syyrialaisia hamstereita (GSH) käytettiin kontrolleina. Hamstereille tehtiin 240 päivän iässä satunnaisesti i) vasemman kammion systolisen toiminnan arviointi Langendorff-perfuusiojärjestelmässä, minkä jälkeen määritettiin passiivisen diastolisen paineen ja tilavuuden välinen suhde ja tehtiin morfometriset mittaukset; (ii) arvioitiin vasemman kammion mRNA-ekspressio sikiön geeniprogrammiin kuuluvista geeneistä, mukaan lukien eteis (ANP) ja aivojen (BNP) natriureettiset peptidit ja sydämen myosiinin raskaan ketjun isoformit, sekä natriureettisten peptidien verenkierron tasot.', 'CMH:sta peräisin olevat sydämet olivat hypertrofioituneita ja laajentuneita (p<0,05) verrattuna GSH:sta peräisin oleviin sydämiin, minkä lisäksi verenkierrossa olevat ANP- ja BNP-tasot olivat noin 10-kertaiset. Vasemman kammion BNP:n ja ANP:n mRNA:t olivat vastaavasti 2- ja 3-kertaiset verrattuna GSH:hon. rbGH vähensi sekä ANP:n mRNA:ta että ANP:n kiertäviä tasoja 34 % (p<0,01), mutta ei merkittävästi muokannut BNP-tasoja. Tämä vaikutus liittyi säilyneeseen systoliseen toimintaan ja käänteiseen remodelingiin, jota arvioitiin passiivisen diastolisen paineen ja tilavuuden suhteen siirtymisenä vasemmalle, mikä osoitti vähentynyttä kammiolaajentumista.

**Tulos**

Liittyykö rekombinanttisen naudan kasvuhormonin aiheuttama eteisnatriureettisen peptidin väheneminen vasemman kammion supistumiskyvyn paranemiseen ja käänteiseen remodelingiin kardiomyopaattisilla UM-X7.1-hamstereilla, joilla on sydämen vajaatoiminta?

**Esimerkki 9.6428**

Primaarinen pigmentoitunut nodulaarinen lisämunuaiskuoren sairaus (PPNAD) voi esiintyä yksittäisenä piirteenä tai osana Carney-kompleksia, joka on familiaalinen lentiginoosi-monimuotoinen endokriininen neoplasiaoireyhtymä, joka johtuu usein mutaatioista PRKAR1A:ssa, joka koodaa proteiinikinaasi A:n (PKA) 1alfa-säätelevää alayksikköä. Koska insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF) akselin muutosten, erityisesti IGF-II:n ja IGF:ää sitovan proteiinin (IGFBP)-2 yliekspression, on todettu liittyvän sporadisiin lisämunuaiskuoren kasvaimiin, pyrimme tutkimaan IGF-akselia PPNAD:ssä.", "RNA-näytteet ja parafiiniin sulautetut leikkeet hankittiin lisämunuaiskuoren poistonäytteistä potilailta, joilla oli PPNAD. IGF-akselin komponenttien ilmentymisen muutoksia arvioitiin reaaliaikaisella kvantitatiivisella RT-PCR:llä ja immunohistokemiallisesti. NCI-H295R-soluja käytettiin tutkimaan PKA- ja IGF-akselin signalointia lisämunuaiskuoren soluissa in vitro.", "IGFBP-2:n mRNA-taso erotti toisistaan tämän taudin kaksi geneettistä alatyyppiä; lisääntynyt IGFBP-2:n ilmentyminen PRKAR1A-mutaatiopositiivisissa PPNAD-kudoksissa vahvistettiin myös immunohistokemiallisesti. Lisäksi PKA:n estäjät lisäsivät IGFBP-2:n ilmentymistä NCI-H295R:n lisämunuaiskuoren soluissa, ja anti-IGFBP-2-vasta-aine vähensi niiden proliferaatiota.

**Tulos**

Paljastuuko primaarinen pigmentoitunut nodulaarinen lisämunuaiskuoren sairaus insuliinin kaltaista kasvutekijää sitovan proteiini-2:n säätelystä proteiinikinaasi A:n avulla?

**Esimerkki 9.6429**

Valmistetaan perinteisen kiinalaisen lääketieteen kaavan Qiqi-pellettejä ekstruusiosferonisaatiolla ja tutkitaan optimaalista koostumusta ja prosessia.', 'Qiqi-pelletit valmistettiin uudentyyppisellä ekstruusiosferonisaatiolaitteistolla, optimaalinen formulaatio ja prosessi saatiin vaikutustekijöiden tutkimuksilla ja L9 (3(4)) ortogonaalisella suunnittelulla, määritettiin pellettien mikromeriittiset ominaisuudet ja tuotteen tuotto.', 'Ekstruusiosferonisaatiolla valmistetut Qiqi-pelletit olivat kaikki pallomaisia ja sileäpintaisia; tuotteen tuotto oli korkea.

**Tulos**

Onko [ Formulointi ja prosessin optimointi kaavan Qiqi pelletti valmistetaan puristamalla pallottamalla ]?

**Esimerkki 9.6430**

Subkliinisen hyperkortisolismin ja sairauksien, kuten tyypin 2 diabetes mellituksen, riskin välisiä yhteyksiä on ollut vaikea arvioida väestöpohjaisissa tutkimuksissa, koska glukokortikoidialtistuksen mittaaminen on ollut epätarkkaa. Vaihtoehtoisia mittareita (syljen kortisoli ja lisämunuaisen tilavuus) ei ole systemaattisesti verrattu 24 tunnin virtsan vapaaseen kortisoliin (UFC) terveessä väestössä.", "Tavoitteemme olivat: 1) määrittää, korreloivatko 24 tunnin UFC ja päivittäinen syljen kokonaiskortisoli keskenään, lisämunuaisen tilavuuden ja syljen kortisolin kanssa deksametasonisuppression jälkeen, ja 2) arvioida lisämunuaisen tilavuuden ja syljen kortisolin yhteyttä deksametasonisuppression jälkeen.', 'Tämä oli poikkileikkaustutkimus, johon osallistui 20 tervettä, premenopausaalista afroamerikkalaista naista, jotka olivat iältään 18-45-vuotiaita.', 'Sylkikortisolia arvioitiin kuudessa eri ajankohdassa päivän aikana samanaikaisesti 24 tunnin UFC-keräyksen kanssa. Lisämunuaisen tilavuus mitattiin tietokonetomografialla. Deksametasonilla vaimennettu sylkikortisoli mitattiin klo 08.00 sen jälkeen, kun 0,5 mg deksametasonia oli annettu edellisenä iltana klo 23.00.", "Deksametasonilla vaimennetut sylkikortisolitasot korreloivat vahvasti yksilöllisten, ajoitettujen sylkikortisolimittausten, vuorokauden kokonaissylkikortisolipitoisuuden (rs=0,75; P=0,0001; n=20) ja lisämunuaisen tilavuuden (rs=0,66; P=0,004; n=17) kanssa. Päivittäinen syljen kokonaiskortisoli ja lisämunuaisen tilavuus korreloivat myös keskenään (rs=0,46; P=0,04; n=19). Sitä vastoin 24 tunnin UFC-tasot eivät korreloineet minkään muun hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin toimenpiteen kanssa.

**Tulos**

Korreloivatko lisämunuaisen tilavuus ja deksametasonilla suppressoitu kortisoli päivittäisen syljen kokonaiskortisolin kanssa afroamerikkalaisilla naisilla?

**Esimerkki 9.6431**

Diffuusiopainotteisella kuvantamisella (DWI) havaittujen moninkertaisten iskeemisten leesioiden on osoitettu ennustavan suurta riskiä tuleviin iskeemisiin tapahtumiin. Vaurion iän merkitystä ei kuitenkaan ole otettu huomioon tässä riskissä. Tavoitteenamme oli arvioida, viittaako DWI:llä ja näennäisellä diffuusiokertoimella (ADC) havaittujen eri-ikäisten iskeemisten leesioiden esiintyminen korkeampaan riskiin saada tulevia iskeemisiä tapahtumia.", "Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli akuutti aivohalvaus tai TIA ja jotka olivat tulleet hoitoon 12 tunnin kuluessa oireiden alkamisesta ja joille oli tehty lähtötilanteen ja 1 kuukauden seurannan magneettikuvaus. Akuutit iskeemiset leesiot jaettiin DWI-positiivisiin leesioihin, joiden ADC oli alhainen, ja DWI-positiivisiin leesioihin, joiden ADC oli normalisoitu. Lähtötilanteen magneettikuvaus ja uusien leesioiden esiintyminen seurantamagneettikuvauksessa analysoitiin.", "Yhteensä 360 potilasta otettiin prospektiivisesti mukaan, ja kaikilla oli asianmukainen kuvantaminen. Kaksisataa kaksikymmentäkolme jätettiin pois, koska DWI-leesioita ei ollut, he saivat rekombinanttiplasminogeeniaktivaattoria tai heillä ei ollut 30 päivän seurantamRI:tä. Sata seitsemällätoista potilaalla oli yhden ikäisiä DWI-leesioita (DWI-positiivisia, joissa oli joko ADC-arvoltaan matalia leesioita tai pelkästään ADC-arvoltaan normalisoituneita leesioita) ja 20:llä eri ikäisiä leesioita (DWI-positiivisia leesioita, joissa ADC-arvo oli alentunut ja normalisoitunut) lähtötilanteen magneettikuvauksessa. Potilailla, joilla oli useita eri-ikäisiä DWI-leesioita, oli suurempi riski saada uusia leesioita 30 päivän magneettikuvauksessa verrattuna potilaisiin, joilla oli samanikäisiä leesioita (suhteellinen riski = 3,6; 95 % CI 1,9-6,8). Useat eri-ikäiset DWI-leesiot (odds ratio [OR] 6,6; 95 % CI 2,3-19,1) ja kardioembolisen aivohalvauksen alatyyppi (OR 3,2; 95 % CI 1,1-8,7) liittyivät itsenäisesti uusien leesioiden uusiutumiseen moninkertaisen logistisen regressioanalyysin avulla.

**Tulos**

Ennustavatko eri-ikäiset akuutit iskeemiset vauriot iskeemisten tapahtumien riskiä aivohalvaus-/TIA-potilailla?

**Esimerkki 9.6432**

Tutkittiin, lisääkö pinnallisen reisivaltimon (SFA) pallolaajennus seerumin C5a-pitoisuuksia ja ennustaako C5a-pitoisuus restenoosiriskiä.", "C5a-antigeeni mitattiin lähtötilanteessa ja kahdeksan tuntia toimenpiteen jälkeen 131 peräkkäiseltä potilaalta (76 naista, keski-ikä 72 vuotta), joilla oli ajoittainen klaudikaatio ja joille tehtiin onnistunut primaarinen SFA-pallolaajennus. Potilaita seurattiin keskimäärin 10 kuukauden ajan [interkvartiiliväli (IQR) 6-14] >50 %:n restenoosin esiintymisen varalta duplex-ultraäänitutkimuksella.", "Mediaani C5a-tasot nousivat merkittävästi 39,7 ng/ml:stä (IQR 27,8-55,0) lähtötilanteessa 53,8 ng/ml:iin (IQR 35,6-85,1, p<0,001) kahdeksan tuntia toimenpiteen jälkeen. Seurantajakson aikana 70 (53 %) potilaalle kehittyi restenoosi. Kasvavat C5a-pitoisuudet (kvartiilit) lähtötilanteessa olivat merkitsevästi yhteydessä lisääntyneeseen restenoosiriskiin (p=0,0092). Seerumin C5a-pitoisuuksien kvartiilien kasvaessa lähtötilanteessa restenoosin oikaistut vaarasuhteet (95 %:n luottamusvälit) olivat 1,24 (0,60-2,58), 1,93 (0,95-3,93) ja 2,08 (1,02-4,21) verrattuna alimpaan kvartiiliin. Tämä vaikutus oli riippumaton epäspesifisestä tulehduksesta, jota C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudet plasmassa kuvastavat.

**Tulos**

Ennustaako komplementtikomponentti C5a restenoosia pinnallisen reisivaltimon pallolaajennuksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6433**

Behçetin tauti on monisysteeminen sairaus, jonka etiologiaa ei tunneta. Kaspaasi-9 on vastuussa kaspaasiaktivaatiokaskadin käynnistämisestä apoptoosin aikana. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kaspaasi-9:n ilmentymistä aktiivista Behçetin tautia sairastavien potilaiden endoteeli- ja perivaskulaarisissa infiltraateissa.", "Tutkimukseen otettiin mukaan 15 aktiivista Behçetin tautia sairastavaa potilasta, jotka kävivät Ankara Numune Hospitalin ensimmäisellä ihotautiosastolla Ankarassa, Turkissa kesäkuun 2003 ja joulukuun 2005 välisenä aikana. Terveiden kontrolliryhmänä käytettiin yhdeksän terveen vapaaehtoisen suun biopsianäytteitä ja tulehduksellisena kontrolliryhmänä 18 psoriaasipotilaan ihobiopsioita. Näytteet tutkittiin kaspaasi-9:n primaarivasta-aineella. Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS 11.5 -ohjelmalla.", "Keskimääräiset kaspaasi-9-positiivisten endoteelisolujen lukumäärät olivat 7,17 +/- 2,45 aktiivisessa Behçetin taudissa, 4,81 +/- 0,76 terveissä kontrolleissa ja 4,35 +/- 1,34 tulehduksellisissa kontrolleissa. Ero Behçetin taudin ja terveiden kontrollien välillä oli tilastollisesti merkitsevä, ja endoteelivärjäytyminen oli lisääntynyt aktiivisessa Behçetin taudissa (P = 0,049). Behçetin taudin ja tulehduskontrollien välinen ero oli myös tilastollisesti merkitsevä; värjäytymisaste oli suurempi Behçetin taudissa (P = 0,006). Keskimääräinen kaspaasi-9-positiivisten ihon perivaskulaaristen solujen määrä oli 5,15 +/- 2,32 Behçetin taudissa, 3,32 +/- 0,82 terveissä kontrolleissa ja 5,54 +/- 4,95 tulehduskontrolleissa. Näissä arvoissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (P = 0,407).

**Tulos**

Onko kaspaasi-9:n ilmentyminen lisääntynyt aktiivisten Behçetin tautia sairastavien potilaiden endoteelisoluissa?

**Esimerkki 9.6434**

Tutkitaan ruoan kulutuskäyttäytymisen ja käsitysten merkitystä hedelmien ja vihannesten saannille esinuorten lasten ja heidän vanhempiensa keskuudessa.', 'Poikkileikkaustutkimus.', 'Suurkaupunki.', 'Viisisataa viisikymmentäviisi PARADE-tutkimukseen osallistunutta vanhemman ja lapsen paria. Yli 50 % osallistujista oli afroamerikkalaisia ja lähes 40 % kotitalouksista oli pienituloisia.', 'Body mass index calculated from child anthropometric data and parents' self-reported height and weight.', 'Kehon massaindeksi laskettu lapsen antropometrisistä tiedoista ja vanhempien itse ilmoittamasta pituudesta ja painosta. Aikuisten ja lasten hedelmien ja vihannesten saanti, kotitalouksien vuositulot sekä elintarvikkeiden ostokäyttäytyminen ja käsitykset, jotka saatiin vanhempien kyselylomakkeesta.", "Varianssianalyysia käytettiin keskiarvojen erojen tunnistamiseen P<.05-tasolla.", "Hedelmien ja vihannesten saannissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja tulotason mukaan. Lapset kotitalouksissa, jotka käyttivät viikossa vähiten rahaa ruokatarvikkeisiin, söivät vähemmän päivittäisiä hedelmiä ja vihanneksia. Käsitysten hedelmien ja vihannesten kustannuksista havaittiin myös olevan merkittävästi yhteydessä hedelmien ja vihannesten saantiin lapsilla ja vanhemmilla.

**Tulos**

Ovatko vanhempien ja heidän murrosikäisten lastensa ruoankäytön käyttäytyminen ja käsitykset yhteydessä hedelmien ja vihannesten saantiin?

**Esimerkki 9.6435**

Määrittää hedelmien ja vihannesten itsetehokkuutta ja sosiaalisia normeja koululounaalla mittaavan kyselylomakkeen luotettavuus ja pätevyys viidesluokkalaisten keskuudessa.", "Tässä poikkileikkaustutkimuksessa oppilaat täyttivät lounasruokapäiväkirjat ja psykososiaalisen kyselylomakkeen, jolla mitattiin koululounaan hedelmien ja vihannesten itsetehokkuutta ja sosiaalisia normeja kulutuksen suhteen syys- ja kevätlukukauden aikana. Testin luotettavuutta arvioitiin syys- ja kevätlukukauden välillä. Mittausmalli validoitiin ristiin kevään aineistolla.", "Yksi yläaste Houstonissa, Texasissa.", "275 viidesluokkalaista syyslukukaudella 1998 ja 262 näistä viidesluokkalaisista kevätlukukaudella 1999.", "FV:n kulutus ja psykososiaaliset muuttujat.", "Pääkomponenttianalyysit, konfirmatoriset faktorianalyysit ja bivariatiiviset korrelaatiot.", "Tunnistettiin kolme asteikkoa: Hedelmien itsetehokkuus, kasvisten itsetehokkuus ja hedelmien sosiaaliset normit. FV:n itsetehokkuus korreloi positiivisesti vähärasvaisten vihannesten ja hedelmien kulutuksen kanssa. Sosiaaliset normit korreloivat positiivisesti kasvisten, vähärasvaisten kasvisten, hedelmien ja hedelmien kokonaiskulutuksen kanssa.

**Tulos**

Ovatko lounaan hedelmien ja vihannesten kulutusta koskevat itsetehokkuus- ja normimittarit luotettavia ja päteviä viidennen luokan oppilaiden keskuudessa?

**Esimerkki 9.6436**

Arvioida, miten erilaiset imputointimenetelmät, joita käytetään puuttuvien varianssitietojen huomioon ottamiseksi ensisijaisissa tutkimuksissa, vaikuttavat heterogeenisuustestiin ja yhdistettyihin tuloksiin meta-analyysissä, jossa on jatkuvia tuloksia.", "Seerumin kreatiniinin, glomerulussuodatusnopeuden, systolisen verenpaineen ja diastolisen verenpaineen muutosten piste- ja varianssiestimaatit raportoitiin vaihtelevasti 48:ssa ensisijaisessa pitkittäistutkimuksessa, jotka koskivat eläviä munuaisenluovuttajia (71-78 % piste-estimaateista raportoitiin, 8-13 % varianssitiedoista raportoitiin). Vertailimme meta-analyysien tuloksia, jotka joko rajoitettiin saatavilla oleviin tietoihin tai joissa käytettiin neljää menetelmää puuttuvien varianssitietojen imputoimiseksi. Näissä menetelmissä käytettiin raportoituja P-arvoja, raportoituja ei-parametrisia yhteenvetoja, muiden samankaltaisten tutkimusten tuloksia, joissa käytettiin moninkertaista imputointia, tai arvioiduista korrelaatiokertoimista saatuja tuloksia.", "Kaikissa neljässä lopputuloksessa esiintyi merkittävää heterogeenisuutta riippumatta käytetyistä imputointimenetelmistä.". Satunnaisvaikutusten piste-estimaatit ja 95 prosentin luottamusvälit vaihtelivat vain vähän imputointimenetelmien välillä, eivätkä erot olleet kliinisesti merkittäviä.

**Tulos**

Muuttaako varianssiestimaattien imputointi jatkuvia tuloksia sisältävän meta-analyysin johtopäätöksiä: tapaustutkimus munuaisten toiminnan muutoksista elävän munuaisen luovutuksen jälkeen?

**Esimerkki 9.6437**

Vaikka aiemmat eläinkokeet osoittivat selvästi vagusstimulaation antiarytmiset vaikutukset akuutin sydänlihasiskemian aikana, vagusstimulaation erittäin invasiivinen luonne rajoitti sen kliinistä käyttöä. Viime aikoina verisuonensisäinen parasympaattinen sydänhermostimulaatio (IPS) on noussut esiin uutena lähestymistapana sydämen autonomiseen hermostoon. Oletimme, että IPS voisi ehkäistä kammioperäisiä rytmihäiriöitä akuutin sydänlihasiskemian aikana.", "IPS (36 V, 10 Hz) suoritettiin ylemmässä laskimokäytävässä käyttäen laajennettavaa elektrodikori-katetria. 18:lle avorintaiselle koiralle tehtiin vasemman etummaisen laskevan sepelvaltimon ligaatio ilman IPS:ää (kontrolliryhmä, n=6), IPS:n kanssa (IPS-ryhmä, n=6) ja IPS:n ja oikean eteisen tahdistuksen kanssa 180/min (IPS+P-ryhmä, n=6). EKG:tä seurattiin 60 minuutin ajan. Kammioperäisten rytmihäiriöiden esiintyvyys ja vakavuus analysoitiin.", "IPS vähensi merkittävästi ennenaikaisten kammiosupistusten esiintymistiheyttä (kontrolliryhmä: 9,1 &#177; 4,6/min, IPS-ryhmä: 0,2 &#177; 0,4 /min, IPS+P-ryhmä: 10,6 &#177; 4,2 /min; p&lt;0,05). Kammiotakykardian esiintymistiheys oli pienempi IPS-ryhmässä (0 &#177; 0 /min) kuin kontrolliryhmässä (0,15 &#177; 0,18 /min, p&lt;0,05) ja kuin IPS+P-ryhmässä (0,17 &#177; 0,12 /min, p<0,05). Kammiovärinän esiintyvyys oli pienempi IPS-ryhmässä (0 %) kuin kontrolliryhmässä (33,3 %) ja kuin IPS+P-ryhmässä (33,3 %).

**Tulos**

Estääkö verisuonensisäinen parasympaattinen sydänhermostimulaatio kammioperäisiä rytmihäiriöitä akuutin sydänlihasiskemian aikana?

**Esimerkki 9.6438**

Verihiutaleiden monosyyttiaggregaateilla (PMA) ja monosyyttien kemoattraktaattoriproteiini-1:llä (MCP-1) on merkittävä rooli ateroskleroottisessa taudissa, mutta aspiriinin vaikutus ja niiden rooli perifeerisessä valtimotaudissa (PAD) vaativat lisätutkimuksia. Olemme vertailleet p-selektiiniä, PMA:ta ja MCP-1:tä PAD-potilailla, joita hoidettiin aspiriinilla (75 mg päivässä), ja iän mukaisilla kontrolleilla, joita ei hoidettu aspiriinilla.', 'Virtaussytometriaa ja ELISA-menetelmää käyttäen verrattiin p-selektiiniä, PMA:ta ja MCP-1:tä kolmessa populaatiossa: terveissä kontrolleissa (n=12), ajoittaisessa klaudikaatiossa (n=19) ja kriittisessä raajojen iskemiassa (CLI) (n=10).', 'P-selektiinin määrä oli merkittävästi suurempi CLI-potilailla (3,48 % positiivinen) verrattuna klaudikaatiopotilaisiin (1,36 % positiivinen) ja kontrolleihin (1,76 % positiivinen). PMA-tasot olivat merkittävästi korkeammat CLI-populaatiossa (44,5 % positiivisia) verrattuna klaudikantteihin (20,48 % positiivisia) ja kontrolleihin (28,33 % positiivisia). MCP-1-tasojen ekspressio oli merkittävästi korkeampi CLI-potilailla (175,4 pg/ml) verrattuna claudicantteihin (76,1 pg/ml) ja kontrolleihin (117,0 pg/ml).

**Tulos**

Estääkö aspiriini verihiutaleiden monosyyttiaggregaatteja ja monosyyttien kemoattraktiivista proteiini-1:tä kriittisen raajan iskemiassa?

**Esimerkki 9.6439**

Määrittää botuliinitoksiini-B:n (BTX-B) teho ja turvallisuus kahdessa potilasryhmässä, joilla oli urodynaamisesti osoitettu idiopaattinen detrusorin yliaktiivisuus (IDO) tai neurogeeninen DO (NDO), joka ei kestänyt konservatiivista hoitoa.", "Tämä oli satunnaistamaton, prospektiivinen tutkimus. Laimennimme 5000 U BTX-B:tä 20 ml:aan normaalia suolaliuosta ja ruiskutimme sitä 20 kohtaan virtsarakon ympärille välttäen trigonia. Rekrytoinnin yhteydessä sekä 10 ja 26 viikkoa leikkauksen jälkeen kerätyt tiedot sisälsivät inkontinenssijaksojen, tiheyden ja nokturian määrän, King's Health Questionnaire -pisteet sekä urodynaamiset parametrit, jotka olivat tilavuus ensimmäisen yliaktiivisen supistuksen yhteydessä ja maksimaalinen kystometrinen kapasiteetti.", "Rekrytoitiin yhteensä 25 potilasta, joista 20:llä oli IDO ja 5:llä NDO.", "Rekrytoitiin yhteensä 25 potilasta, joista 20:llä oli IDO ja 5:llä NDO. Vain 7 potilasta, joilla kaikilla oli IDO, ilmoitti oireiden parantuneen 10 viikon arvioinnissa. Oireet olivat palanneet näillä seitsemällä potilaalla keskimäärin 136 päivän (vaihteluväli 106-151) kuluttua injektiosta. Jäljelle jääneistä 20 potilaasta 16 (13 IDO-potilasta ja 3 NDO-potilasta) oli sitä mieltä, että oireet olivat aluksi parantuneet, mutta ne olivat hävinneet tai häviämässä ensimmäiseen arviointiin mennessä. Kaksi potilasta (molemmilla NDO) ilmoitti, ettei parannusta tapahtunut.

**Tulos**

Onko botuliinitoksiini B tehokas hoito refraktorisen yliaktiivisen virtsarakon hoidossa?

**Esimerkki 9.6440**

Proteiinifosfataasi 2A:n (PP2A) katalyyttistä alayksikköä (c) koodaavia geenejä esiintyy kasveissa yleisesti useita kopioita. Joidenkin näistä geeneistä ilmentyminen lisääntyy vesistressin aikana. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia Triticum aestivumista peräisin olevan TaPP2Ac-1:n ilmentymistä ja karakterisointia sekä arvioida TaPP2Ac-1:n vaikutuksia Nicotiana benthamianaan vasteena vesistressiin.", "TaPP2Ac-1 cDNA eristettiin vehnästä in silico -tunnistuksella ja RT-PCR-monistamalla. TaPP2Ac-1:n transkriptiotasoja tutkittiin vehnässä, joka reagoi vesivajeeseen. TaPP2Ac-1:n kopiomäärät vehnän genomissa ja subcellulaarinen lokalisaatio sipulin epidermissoluissa tutkittiin. Määritettiin rekombinanttisen TaPP2Ac-1-proteiinin entsyymiominaisuudet. Lisäksi tehtiin tutkimuksia tupakkakasveilla pCAPE2-TaPP2Ac-1:llä veden puuteolosuhteissa.", "TaPP2Ac-1 cDNA kloonattiin vehnästä. TaPP2Ac-1:n transkriptiotasot vehnän taimissa säätyivät ylöspäin kuivuusolosuhteissa. Kussakin kolmessa vehnän genomissa oli yksi kopio TaPP2Ac-1:stä. GFP:hen fuusioitu TaPP2Ac-1 sijaitsi sipulin epidermisolujen ytimessä ja sytoplasmassa. Rekombinantti TaPP2Ac-1-geeni yliekspressoitiin Escherichia coli -bakteerissa, ja se koodasi toimivaa seriini/treoniinifosfataasia. TaPP2Ac-1:tä yli-ilmentävät siirtogeeniset tupakkakasvit osoittivat vahvempaa kuivuuden sietokykyä kuin ei-siirtogeeniset tupakkakasvit.

**Tulos**

Parantaako vehnän ( Triticum aestivum ) proteiinifosfataasi 2A:n katalyyttisen alayksikön geeni kuivuuden sietokykyä tupakassa?

**Esimerkki 9.6441**

Luuydinsolujen (BMC) transdifferentioituminen insuliinia tuottaviksi soluiksi saattaa tarjota uuden soluhoidon tyypin I diabetekseen, mutta sen olemassaolo on kiistanalainen. Tavoitteenamme oli selvittää, voisivatko nämä solut transdifferentioitua, jopa pienellä taajuudella, insuliinia tuottaviksi soluiksi, kun testataan optimoituja koeolosuhteita.", "Me istutimme hiirille täydellisiä BMC:itä, jotka oli geneettisesti leimattu joko ubikvitaarisesti tai merkkiaineella, joka ilmentyy ehdollisesti insuliinille spesifisen beetasolupromoottorin ohjaamana. Käsittelimme osaa vastaanottajista beetasoluille myrkyllisellä aineella (streptotsotosiini) ja sytokiineilla kantasolutekijä (SCF) ja granulosyyttikoloniaa stimuloiva tekijä (G-CSF).", "Siirrettyjen solujen osuutta ei voitu havaita sen enempää luonnollisessa vaihtuvuudessa (n=6) kuin beetasolujen regeneroitumisessa haiman vaurioitumisen jälkeen (n=7), 90 päivää siirron jälkeen. BMC:n sytokiinimobilisaatiota verenkierrossa, jonka on raportoitu edistävän niiden transdifferentioitumista sydän- ja hermosoluiksi, ei ole koskaan aikaisemmin testattu beetasolujen tuottamiseksi. Tässä osoitimme, että SCF:n ja G-CSF:n injektio ei johtanut havaittavaan transdifferentiaatioon (n=7).

**Tulos**

Parantavatko luuytimen solujen ja haiman vaurion sytokiinimobilisaatio streptotsotoksiinin aiheuttamaa diabetesta hiirillä luuytimen solujen transdifferentioimalla insuliinia tuottaviksi soluiksi?

**Esimerkki 9.6442**

Tupakansavu rikkoo hengitysteiden epiteelin muodostaman suojaavan esteen vaurioittamalla suoraan epiteelisoluja, mikä johtaa solukuolemaan. Koska tupakoitsijoiden hengitysteiden epiteelin morfologiassa ei tyypillisesti näy nekroosia, todennäköisin mekanismi, jolla epiteelisolut kuolevat vastauksena tupakansavuun, on apoptoosi. Oletimme, että tupakansavu säätelee suoraan apoptoottisten geenien ilmentymistä, mikä voi vaikuttaa hengitysteiden epiteelin apoptoosiin.", "13 fenotyyppisesti normaalin tupakoitsijan ja 9 tupakoimattoman tupakoitsijan yhteensopivien kohorttien bronkoskopiassa saadun hengitysteiden epiteelin mikrosarja-analyysia käytettiin tunnistamaan tupakoinnin muokkaamia erityisiä geenejä, jotka olivat yhteydessä apoptoosiin. Apoptoottisten geenien joukossa oli piriini (3,1-kertainen, p < 0,002), rautaa sitova ydinproteiini ja transkriptiokofaktori. In vitro -tutkimukset, joissa käytettiin ihmisen keuhkoputkisoluja, jotka altistettiin tupakansavuuutteelle (CSE) ja pirinin cDNA:ta koodaavalle adenovirusvektorille (AdPirin), suoritettiin tupakansavun suoran vaikutuksen testaamiseksi pirinin ilmentymiseen ja pirinin ilmentymisen vaikutuksen testaamiseksi apoptoosiin.", "Kvantitatiivinen TaqMan RT-PCR vahvisti pirinin ilmentymisen lisääntyneen tupakoitsijoiden hengitysteiden epiteelissä kaksinkertaiseksi tupakoimattomiin verrattuna (p < 0,02). Ihmisen primaarisiin keuhkoputkien epiteelisoluviljelmiin sovellettu CSE osoitti, että pirinin mRNA-tasot nousevat aika- ja pitoisuusriippuvaisesti (p < 0,03, kaikissa olosuhteissa verrattuna kontrolleihin). Pirinin yliekspressio ihmisen keuhkoputkien epiteelisoluissa AdPirin-vektorin avulla liittyi apoptoottisten solujen määrän lisääntymiseen, joka arvioitiin sekä TUNEL-määrityksellä (5-kertainen, p < 0,01) että sytoplasman nukleosomien ELISA-testillä (19,3-kertainen, p < 0,01) verrattuna kontrolli-adenovirusvektoriin.

**Tulos**

Liittyykö kroonisen tupakanpolton aiheuttama piriinin ilmentymisen säätely keuhkoputkien epiteelisolujen apoptoosiin?

**Esimerkki 9.6443**

Lagomorpha-suvun, Rodentia-suvun sekä kädellisten ja niiden liittolaisten (Euarchontoglires) välisestä fylogeneettisestä suhteesta on keskusteltu pitkään. Vaikka nykyään ollaan yleisesti yhtä mieltä siitä, että Rodentia muodostaa Lagomorpha-suvun monofyleettisen sisäryhmän ja että tämä klaadi (Glires) on kädellisten ja Dermoptera-suvun sisäryhmä, Rodentian sisäiset korkeamman tason suhteet ovat edelleen kiistanalaisia.", "Olemme sekvensoineet ja tehneet laajoja evoluutioanalyysejä mitokondriaalisesta genomista, joka on peräisin suomuhäntäisestä lentävästä oravasta (Anomalurus sp.), arvoituksellisesta jyrsijästä, jonka fylogeneettiset sukulaisuussuhteet ovat olleet epäselvät ja josta on käyty laajoja kiistoja. Saatavilla olevien Euarchontoglires-lajin täydellisten mitokondriogenomisekvenssien koodausalueiden fylogeneettiset analyysimme viittaavat siihen, että Anomalurus on Hystricognathien sisartaksoni ja että tämä kladi edustaa näytteeksi otettujen jyrsijöiden alinta eroavaisuutta. Bayesiläiset ajoitusmenetelmät, joihin sisältyy rento molekyylikello, antavat divergenciaika-arvioita, jotka ovat johdonmukaisesti sopusoinnussa fossiilisten tietojen kanssa ja jotka viittaavat nopeaan säteilyyn Gliresin sisällä noin 60 miljoonaa vuotta sitten.

**Tulos**

Viittaavatko täydellisten mitokondrioiden genomisekvenssien fylogeneettiset analyysit arvoituksellisen jyrsijän Anomaluruksen perusdivergenssiin?

**Esimerkki 9.6444**

Pudendaalinen neuropatia ja ulosteinkontinenssi esiintyvät usein samanaikaisesti, mutta neuropatian osuutta ei tunneta. Pudendaalihermo hermottaa peräaukon ulkoista sulkijalihasta, peräaukkokanavan ihoa ja koordinoi refleksireittejä. Sivuttaisella dominanssilla tai hallitsevasti hermoa hermottavalla hermolla ja sen myöhemmällä vaurioitumisella voi olla merkittäviä vaikutuksia ulosteinkontinenssin etiologiaan ja hoitoon. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää pudendaalineuropatian, erityisesti yksipuolisen, esiintyvyys ja tutkia sen vaikutusta anorektaliseen toimintaan.", "Yhteensä 923 potilasta (745 naista; keski-ikä 52 (vaihteluväli 17-92) vuotta), joilla oli ulosteinkontinenssia, tutkittiin endoanaalisella ultraäänitutkimuksella, anorektaalisella manometrialla, peräsuoleen kohdistuvalla tuntoaistimuksella ja häpyhermon päätepisteen motorisilla latensseilla.', 'Yhteensä 520 potilaalla (56 prosentilla) todettiin pudendaalineuropatia, joka oli yksipuolinen 38 prosentilla (351 potilasta; 169 oikeanpuoleista, 182 vasemmanpuoleista). Neuropatia, olipa se sitten bilateraalinen (bilateraalinen vs. normaali; 56 (vaihteluväli 7-154) cm H2O) vs. 67 (vaihteluväli 5-215) cm H2O; P < 0,01) tai unilateraalinen (unilateraalinen vs. normaali; 61 (vaihteluväli 0-271) cm H2O vs. 67 (vaihteluväli 5-215) cm H2O; P = 0,04), liittyi alentuneeseen peräaukon leposykkeeseen. Tämä oli havaittavissa myös puristuslisäysten osalta (kahdenvälinen vs. normaali; 34 (vaihteluväli, 0-207) cm H2O vs. 52 (vaihteluväli, 0-378) cm H2O; P < 0,001, yksipuolinen vs. normaali; 41 (vaihteluväli, 0-214) cm H2O vs. 52 (vaihteluväli, 0-378) cm H2O; P < 0,01). Niillä, joilla sulkijalihakset olivat ehjät, yksipuolinen neuropatia liittyi pienempiin puristuslisäyksiin (yksipuolinen vs. normaali; 60 (vaihteluväli 10-286) cm H2O vs. 69 (vaihteluväli 7-323) cm H2O; P = 0,01), mutta ei merkittävää lepopaineiden alenemista. Pudendaalineuropatian ja epänormaalin peräsuolen herkkyyden välillä ei ollut yhteyttä.

**Tulos**

Onko yksipuolinen pudendaalinen neuropatia yleistä potilailla, joilla on ulosteinkontinenssi?

**Esimerkki 9.6445**

An in vitro cadaveric study comparing cage-vertebra interface strengths for 3 different screw-cement configurations.", "To determine the effects of cement augmentation of pedicle screws on cage-vertebra interface failure properties for 2 interbody device shapes (elliptical or cloverleaf); and to compare between pedicle and anterior vertebral body screws with cement augmentation.", "Pedicle or anterior screw fixation is generally used with interbody device fixation. Sementin on äskettäin osoitettu lisäävän ruuvikiinnitystä osteoporoottisessa selkärangassa parantamalla ruuvin ja luun rajapinnan lujuutta. Aiemmin ei ole tutkittu tai vertailtu pedikkeli- tai anterioriruuvien sementin lisäämisen vaikutusta häkin ja nikaman rajapinnan ominaisuuksiin.", "Elliptinen tai apilanlehden muotoinen, 40 prosenttia päätylevystä peittävä sisennys puristettiin aksiaalisesti 48:n thoracolumbaalisen nikaman ylempää päätylevyä vasten. Jokaiseen nikamaan lisättiin polymetyylimetakrylaattisementillä 1) eturuuvit, 2) pedaaliruuvit tai 3) pedaaliruuvit ilman sementtiä. Puristuskuormitus annettiin mekanismilla, joka mahdollisti sisennysruuvien rajoittamattoman kiertymisen.", "Pedikkeliruuvien sementtilaajennus johti merkittävästi suurempiin murtokuormiin (54 %) ja murtolujuuteen (69 %) molempien muotoisten sisennysruuvien osalta verrattuna sementittömiin pedikkeliruuveihin. Murtokuormituksessa ja murtumislujuudessa ei ollut merkittävää eroa sementillä lisätyillä pedikkeliruuveilla ja anterioriruuveilla. Indentorin muoto ei vaikuttanut merkittävästi murtokuormitukseen tai murtolujuuteen.

**Tulos**

Parantaako nikamaruuvien sementti lisääminen nikamaruuvien välissä olevan laitteen ja nikamarungon välisen rajapinnan lujuutta?

**Esimerkki 9.6446**

Proinflammatoriset sytokiinit voivat aktivoida hypotalamo-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselia (HPA-akseli), ja HPA-akselin hyperaktiivisuutta esiintyy myös masennuksessa. Siksi interferoni-alfa (IFN-alfa) voi aiheuttaa masennusoireita sytokiiniverkoston ja HPA-akselin muutosten välityksellä.", "17:llä IFN-alfa-hoitoa saavalla C-hepatiittipotilaalla mitattiin masennusoireita Montgomery-Asbergin masennuksen arviointiasteikolla (MADRS). Lisäksi mitattiin seerumin sytokiinipitoisuudet. Sylki kerättiin viisi kertaa vuorokauden aikana päivittäisen keskimääräisen kortisolin (DAC) ja heräämisvasteen arvioimiseksi. Arvioinnit tehtiin lähtötilanteessa ja kuusi myöhempää ajankohtaa hoidon aloittamisen jälkeen.", "Hoidon aikana MADRS:n nousu korreloi merkitsevästi ja positiivisesti liukoisen interleukiini (IL)-2-reseptorin, tuumorinekroositekijä alfan (TNF-alfa) ja IL-6:n kanssa. DAC:n tai kortisolin heräämisvasteen ja MADRS-pisteiden välillä ei ollut merkittäviä yhteyksiä.

**Tulos**

Liittyvätkö interferoni-alfa-indusoidut masennusoireet sytokiiniverkoston muutoksiin mutta eivät kortisoliin?

**Esimerkki 9.6447**

Kehoon keskittyvää tarkkaavaisuutta pidetään tärkeänä somatoformisen sairauden ylläpitävänä tekijänä, vaikka tästä hypoteesista on vain vähän empiiristä näyttöä. Tässä tutkimuksessa arvioitiin, liittyivätkö yksilölliset erot somatoformisessa dissosiaatiossa ja somatosensorisessa vahvistumisessa väärässä huomiossa taktiilimodaliteettiin, erityisesti uhkaaville kehoon liittyville ärsykkeille altistumisen jälkeen.", "Neljäkymmentäkahdeksan ei-kliinistä osallistujaa täytti Somatoform Dissociation Questionnaire (SDQ-20; somatoformisen oireilun proxy-mittari), Somatosensorisen vahvistumisen asteikon (SSAS) ja modaliteettiharha-tehtävän. Tehtävä koostui sarjasta kehon kannalta merkityksellisiä tai kehon kannalta merkityksettömiä (kohtaus) kuvaärsykkeitä, joista puolet oli uhkaavia ja puolet neutraaleja, ja niitä seurasivat kohdeärsykkeet joko visuaalisessa tai taktiilisessa modaliteetissa. Osallistujat arvioivat kunkin kohdeärsykkeen sijainnin, ja suoritustietoja käytettiin laskemaan, missä määrin osallistujat olivat vinoutuneita kosketusmodaalisuuteen kunkin kuvatyypin jälkeen.", "Osallistujat korkean SDQ-20-ryhmän (määritelty mediaanijakauman mukaan) osoittivat merkittävää kasvua kosketusmodaalisessa vinoutumassa, kun he reagoivat kohteisiin, jotka esiintyivät 250 ms uhkaavien kehoon liittyvien ärsykkeiden esittämisen jälkeen vain. Tätä vaikutusta ei havaittu matalan SDQ-20-ryhmän kohdalla. SSAS:n pistemäärät korreloivat negatiivisesti taktiilivinouman kanssa sekä uhkaavien että neutraalien kehon kannalta merkityksellisten ärsykkeiden osalta 250 ms:n kohdalla.

**Tulos**

Liittyvätkö somatoforminen dissosiaatio ja somatosensorinen vahvistuminen eri tavoin huomion kiinnittämiseen taktiilimodaliteettiin kehoon liittyville ärsykkeille altistumisen jälkeen?

**Esimerkki 9.6448**

Selvittää, aiheuttaako pars plana vitrektomia pitkäaikaisia muutoksia etusegmentin anatomiassa ultraäänibiomikroskoopian avulla.", "Prospektiivinen tapaussarjatutkimus tehtiin peräkkäisistä potilaista, jotka ohjattiin tertiääriseen silmätautien hoitokeskukseen pars plana vitrektomiaa varten ainoana toimenpiteenä. Kaksikymmentä silmää 20 potilaasta, joille tehtiin pelkkä pars plana vitrektomia, tutkittiin ultraäänibiomikroskopialla. Silikoniöljyä tai skleraalisolkea ei käytetty yhdessäkään mukana olleessa tapauksessa. Seuraavia morfometrisiä parametreja verrattiin ennen leikkausta ja kolmen kuukauden kuluttua leikkauksesta: etukammion syvyys, kulman avautumisväli 500 mikrometrin etäisyydellä skleran kannasta, trabekulaarisen jaciliaarisen ulokkeen etäisyys, sädekehän paksuus 1, 2 ja 3 millimetrin etäisyydellä skleran kannasta ja supraciliaarisen tilan paksuuden mittaus, kun nestettä havaittiin.", "Tilastollisesti merkitseviä eroja preoperatiivisten ja postoperatiivisten morfometristen parametrien välillä ei havaittu.".

**Tulos**

Onko ultraääni biomikroskooppi etusegmentin morfometrian vertailussa ennen ja jälkeen pars plana vitrektomian?

**Esimerkki 9.6449**

Diabetesta sairastavat ja vakavasta mielenterveysongelmasta kärsivät kuolevat väestöä todennäköisemmin ennenaikaisesti. Tutkimuksessa tarkasteltiin diabeteksen vaikutusta kuolleisuuteen 197:llä henkilöllä, joilla oli samanaikaisia psykoottisia ja päihdehäiriöitä ja jotka osallistuivat satunnaistettuun, kontrolloituun tutkimukseen, joka koski integroitua mielenterveys- ja päihdehoitoa.", "Kirjoittajat tutkivat Medicaid-korvaushakemuksia diabeteksen varalta ja käyttivät eloonjäämisanalyysejä tutkiakseen, oliko tutkimukseen tulosta kuolemaan kulunut aika erilainen henkilöillä, joilla oli ja joilla ei ollut diabeteksen merkkejä.", "Henkilöistä, joilla oli psykoottisia ja päihdehäiriöitä, 21 prosentilla oli näyttöä diabeteksesta. Niistä, joilla oli näyttöä diabeteksesta, kuoli 12 vuoden aikana 41 prosenttia, kun taas niistä, joilla ei ollut näyttöä diabeteksesta, kuoli 10 prosenttia.

**Tulos**

Onko diabeteksen ja kuolleisuuden välinen suhde henkilöillä, joilla on samanaikaisia psykoottisia ja päihdehäiriöitä?

**Esimerkki 9.6450**

Aivojen autosomaalinen dominoiva arteriopatia, johon liittyy subkortikaalisia infarkteja ja leukoenkefalopatiaa, johtuu NOTCH3-geenin mutaatioista, ja sille on kliinisesti ominaista toistuvat aivohalvaukset ja kognitiivinen heikkeneminen. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet aivojen magneettikuvauksessa esiintyvien valkean aineen hyperintensiteettien ja kognitiivisten toimintahäiriöiden välisen yhteyden aivojen autosomaalisessa dominoivassa arteriopatiassa, johon liittyy subkortikaalisia infarkteja ja leukoenkefalopatiaa. Yleisväestössä lakunaaristen infarktien ja mikroverenvuotojen esiintyminen liittyy myös kognitiivisiin toimintahäiriöihin. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, missä määrin lakunaariset infarktit ja mikroverenvuodot magneettikuvauksessa vaikuttavat kognitiiviseen heikkenemiseen aivojen autosomaalista dominoivaa arteriopatiaa sairastavilla henkilöillä, joilla on subkortikaalisia infarkteja ja leukoenkefalopatiaa.", "NOTCH3-mutaatioanalyysi tehtiin 62:lle oireilevalle ja oireettomalle jäsenelle 15:stä autosomaalista dominoivaa aivojen autosomaalista arteriopatiaa sairastavasta perheestä, joilla on subkortikaalisia infarkteja ja leukoenkefalopatiaa. Neuropsykologiset testit tehtiin samana päivänä kuin magneettikuvaustutkimus. Magneettikuvaus pisteytettiin puolikvantitatiivisesti valkean aineen hyperintensiteettien, infarktin vaurioiden ja mikroverenvuotojen osalta. MRI-poikkeavuuksien ja neuropsykologisten testitulosten välisen yhteyden testaamiseksi tehtiin regressioanalyysi.", "Neljälläkymmenellä henkilöllä oli NOTCH3-mutaatio ja 22:lla ei ollut. Kognitiivisten toimintahäiriöiden vakavuus mutaation kantajilla oli itsenäisesti yhteydessä MRI-infarktivaurion kuormitukseen (P<0,05). Sen sijaan WMH-leesiokuorma ja mikroverenvuodot eivät liittyneet kognitiiviseen toimintahäiriöön iän korjaamisen jälkeen.

**Tulos**

Ovatko lakunaariset infarktit tärkein korrelaatio kognitiivisen toimintahäiriön kanssa CADASILissa?

**Esimerkki 9.6451**

Sialiinihappo, joka on keskeinen komponentti sekä ihmismaidon oligosakkarideissa että hermokudoksissa, saattaa olla ehdollinen ravintoaine aivojen nopean kasvun aikana.", "Testasimme hypoteesia, jonka mukaan sialiinihappopitoisuuden vaihtelut kaavan mukaisessa maidossa vaikuttaisivat porsaiden varhaiseen oppimiskäyttäytymiseen ja sialiinihappoaineenvaihduntaan osallistuvien entsyymien geeniekspressioon.".', 'Porsaat (n = 54) jaettiin yhteen neljästä ryhmästä, jotka saivat emakon maidonkorvikkeen, jota täydennettiin kasvavilla määrillä sialiinihappoa kaseiiniglykomakropeptidinä 35 d:n ajan. Oppimissuoritusta ja muistia arvioitiin käyttämällä helppoja ja vaikeita visuaalisia vihjeitä 8-haaraisessa radiaalisessa labyrintissä. Aivojen gangliosidi- ja sialoproteiinipitoisuudet sekä kahden oppimiseen liittyvän geenin (ST8SIA4 ja GNE) mRNA-ekspressio mitattiin.", "Molemmissa testeissä täydennetyt ryhmät oppivat huomattavasti vähemmän kokeita kuin kontrolliryhmä, ja annos-vastesuhde oli olemassa vaikeassa tehtävässä (P = 0,018), mutta ei helpossa tehtävässä. Hippokampuksessa havaittiin merkitseviä annos-vastesuhteita sialiinihappolisän määrän ja ST8SIA4:n (P = 0,002) ja GNE:n (P = 0,004) mRNA-tasojen välillä, mikä vastaa proteiiniin sitoutuneiden sialiinihappopitoisuuksien suhteellista kasvua otsalohkossa.

**Tulos**

Parantaako sialiinihappolisäys porsaiden oppimista ja muistia?

**Esimerkki 9.6452**

Jos laajamittainen organofosfaatti- (OP) tai hermomyrkkyaltistus tyhjentää sairaalan atropiinivarastot, vaihtoehtoisia vastalääkkeitä olisi harkittava.", "Testata silmälääkkeiden parenteraalisen antimuskariinien antamisen vaikutuksia eloonjäämiskykyyn akuutin, tappavan OP-myrkytyksen rotta-mallissa.", "Vertailun kannalta sopivan annostuksen määrittämisen jälkeen jyrsijät satunnaistettiin saamaan yksi neljästä vatsaontelonensisäisestä vastalääkkeestä (n = 10 ryhmää kohti): 1) normaalia suolaliuosta (0,3 ml), 2) atropiinisulfaattia (10 mg/kg), 3) silmämeettistä atropiinisulfaattia (1 %; 10 mg/kg) tai 4) silmämeettistä homatropiinia (5 %; 20 mg/kg). Viisi minuuttia esikäsittelyn jälkeen annettiin diklorvossia (10 mg/kg) ihon alle. Kuolleisuuslukuja ja kuolemaan kulunutta aikaa verrattiin Fisherin tarkalla testillä ja Kaplan-Meierin menetelmällä log-rank-testillä. Jos eläin oli elossa 120 minuutin kuluttua, eloonjäämisen oletettiin tapahtuneen.", "Normaalilla atropiinilla esikäsiteltyjen rottien eloonjääminen oli 100 %.", "Eloonjääminen oli 100 %. Selviytyminen rotilla, joita oli esikäsitelty oftalmisella homatropiinilla ja atropiinisulfaatilla, oli 100 % (p < 0,001; 95 % CI = 0,98-1,02) ja 90 % (p < 0,01; 95 % CI = 0,71-1,09) verrattuna kontrolleihin (20 % selviytyminen; 95 % CI = 0,04-0,45). Kuolinaika vaihteli 7 ja 19 minuutin välillä. Eloonjäämisaikojen vertailu osoitti tilastollisesti merkitsevää parannusta koeryhmissä verrattuna kontrolleihin (p < 0,0001).

**Tulos**

Vähentääkö rottien esihoito parenteraalisilla antimuskariinilääkkeillä kuolleisuutta tappavaan organofosfaattimyrkytykseen?

**Esimerkki 9.6453**

Kannabinoidireseptori 1 -geeni (CNR1) on osallisena rasvasolujen toiminnassa.", "Tutkimme ihmisen rasvakudoksen CNR1-mRNA:n yhteyttä lihavuuteen, kliinisiin ja metabolisiin muuttujiin, adiposyyttien toimintaan ja adiponektiinin (ADIPOQ) tasoihin.', 'Arvioimme 96 lihavalta ja ei-lihavalta henkilöltä otettuja sc-rasvabiopsioita ja 82 lihavalta ja ei-lihavalta henkilöltä otettuja omentaalisia rasvabiopsioita.', 'Sc- ja omentaalisen rasvakudoksen CNR1-geenien ilmentyminen oli samanlaista lihavilla ja ei-lihavilla henkilöillä. Sc- tai omentaalisen rasvan CNR1-mRNA-tasojen ja painoindeksin, vyötärönympäryksen, plasman glukoosi- ja insuliinipitoisuuksien, lipidien tai verenpaineen välillä ei havaittu yhteyttä. Sc:n ja omentaalin maksimaalinen adrenerginen lipolyysiaktivaatio sekä lipolyysiadrenoreseptoriherkkyys eivät olleet yhteydessä CNR1-geenin ilmentymiseen. Myöskään sc-rasvasolujen lipogeneesillä ei ollut yhteyttä CNR1:n mRNA-tasoihin. Lopuksi, rasvakudoksen CNR1-geenin ilmentymisen ja ADIPOQ mRNA:n, rasvakudoksen adiponektiinin erityksen tai verenkierron adiponektiinin välillä ei havaittu yhteyttä.

**Tulos**

Liittyykö ihmisen rasvakudoksen kannabinoidireseptori 1 -geenin ilmentyminen rasvasolujen toimintaan tai adiponektiinitasoon?

**Esimerkki 9.6454**

Testata, oliko selektiivisen syklo-oksigenaasi-2:n estäjän, celecoxibin, kroonisilla käyttäjillä vähemmän Helicobacter pylori -infektioon liittyvää suoliston metaplasiaa tai voisiko tällaisten käyttäjien suoliston metaplasia olla altis häviämään H. pylori -viruksen hävittämisen jälkeen.", "Tutkimukseen osallistui 150 kroonista celecoxibin käyttäjää ja 216 ei-käyttäjää, joille tehtiin pan-endoskopia H. pylori -infektion ja siihen liittyvän suoliston metaplasian toteamiseksi. Sata kolme H. pylori -infektoitunutta potilasta, joilla oli suoliston metaplasiaa (43 kroonista celecoxibin käyttäjää ja 60 ei-käyttäjää), sai H. pylori -vastaista hoitoa ja suoritti 12 kuukauden seurannan, jossa kartoitettiin suoliston metaplasian taantumista keskimääräisen suoliston metaplasiapistemäärän avulla.", "H. pylori -infektioon liittyvän suoliston metaplasian esiintyvyydessä ei ollut eroja kroonisten celecoxibin käyttäjien ja kontrolliryhmien välillä (P > 0,05). Kroonisten celecoxibin käyttäjien keskimääräinen suoliston metaplasiapistemäärä oli 12. seurantakuukauden aikana alhaisempi (1,2 vs. 1,8, P < 0,005) ja suoliston metaplasian regressioaste korkeampi (42 % vs. 20 %, P = 0,027) kuin ei-käyttäjien.

**Tulos**

Esiintyykö kroonisilla celecoxibin käyttäjillä useammin mahalaukun suoliston metaplasian regressiota Helicobacter pylori -bakteerin hävittämisen jälkeen?

**Esimerkki 9.6455**

Vertailla sykliini D1-positiivisten ja sykliini D1-negatiivisten manttelisolulymfoomien (MCL) geneettistä suhdetta ja selvittää, voivatko erityiset geneettiset muutokset lisätä ennustetietoa MCL:n proliferaatiomerkintään perustuvaan eloonjäämisennusteeseen.', 'Seitsemänkymmentäyksi sykliini D1-positiivista ja kuusi sykliini D1-negatiivista MCL:ää, jotka oli aiemmin luonnehdittu geeniekspressioprofiloinnilla, tutkittiin vertailevalla genomihybridisaatiolla (CGH).', 'Sykliini D1-negatiivisille MCL:ille olivat geneettisesti tyypillisiä 3q:n, 8q:n ja 15q:n lisäykset ja 1p:n, 8p23-pterin, 9p21-pterin, 11q21-q23:n ja 13q:n menetykset, jotka olivat yleisimpiä muutoksia myös tavanomaisissa MCL:issä. CGH-aberraatioiden ja paikannusspesifisten geeniekspressioprofiilien rinnakkaisanalyysi sykliini D1-positiivisilla potilailla osoitti, että kromosomipoikkeavuudet vaikuttivat merkittävästi muuttuneilla alueilla sijaitsevien geenien ekspressiotasoihin. Ennustetekijöiden analyysi osoitti, että proliferaatiosignifikaatio, kromosomipoikkeavuuksien määrä, 3q:n kasvu sekä 8p:n, 9p:n ja 9q:n menetykset ennustivat MCL-potilaiden eloonjäämistä. Monimuuttuja-analyysi osoitti, että geeniekspressioon perustuva proliferaatiosignatuuri oli vahvin lyhyemmän eloonjäämisen ennustaja. Kuitenkin 3q:n lisäykset ja 9q:n menetykset antoivat proliferatiivisesta aktiivisuudesta riippumatonta ennustetietoa.

**Tulos**

Antavatko spesifiset sekundaariset geneettiset muutokset manttelisolulymfoomassa ennustetietoa, joka on riippumaton geeniekspressioon perustuvasta proliferaatiosignatuurista?

**Esimerkki 9.6456**

Nefroottista oireyhtymää (NS) sairastavia lapsia hoidetaan yleensä pitkäaikaisesti pienellä annoksella vuorotellen prednisolonia ja glukokortikoidia säästävää hoitoa, kuten levamisolia tai siklosporiinia, tai ilman niitä remissiohoidon ylläpitämiseksi. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuoriakselin (HPA) suppression astetta tällaisilla hoitostrategioilla ei ole tutkittu systemaattisesti. HPA-suppressio voi aiheuttaa relapsin tai lisämunuaiskriisin.", "HPA-suppression riskien tutkimiseksi tehtiin muunnettu pienannoksinen synaktiinitesti (0,5 mukillista) 32 potilaalle (22 miestä, 10 naista), joiden keski-ikä oli 9,7 vuotta (vaihteluväli 3,8-17,6 vuotta) ja joilla oli NS ja jotka saivat pitkäaikaista vuorokausiprednisolonihoitoa vuorokauden välein yli 12 kuukauden ajan. Kaksitoista potilasta sai vuorokausiprednisolonia, 11 vuorokausiprednisolonia + levamisolia ja yhdeksän vuorokausiprednisolonia + siklosporiinia. Kaikkia potilaita seurattiin kolmen vuoden ajan, ja relapsien määrä todettiin.", "20/32 (62,5 %) potilaalla seerumin kortisolin huippupitoisuus oli < 500 nmol/l, mikä viittasi kortisolin suboptimaaliseen eritykseen ja mahdolliseen HPA-suppressioon. Prednisoloniryhmän 10/12 lapsella ja levamisoliryhmän 8/11 lapsella oli suboptimaalinen kortisolivaste verrattuna 2/9 lapseen sislosporiiniryhmässä. Seurannan aikana 20 lapsella, joiden kortisolivaste oli suboptimaalinen, oli huomattavasti enemmän relapseja (95 relapsia) verrattuna 12 lapseen, joiden kortisolivaste oli normaali ja joilla oli 24 relapsia (p = 0,01).

**Tulos**

Lisääkö lisämunuaiskuoren suppressio nefroottisen oireyhtymän uusiutumisriskiä?

**Esimerkki 9.6457**

Tutkitaan kappa-opioidireseptorien vaikutusta iskeemisen jälkikondition aiheuttamaan kardioprotektiin ja sen taustalla olevaan mekanismiin.", "Urospuolisten Sprague-Dawley-rottien eristetyille perfusoiduille sydämille tehtiin 30 minuutin globaali iskemia, jota seurasi 120 minuutin reperfuusio. sydänlihaksen formazaanipitoisuus mitattiin spektrofotometrisesti ja laktaattidehydrogenaasin (LDH:n) määrä sepelvaltimoiden ulosvirtauksessa mitattiin myös. Eristetyissä kammiomyosyyteissä hypoksian jälkikuntoutus saavutettiin kolmella syklillä 5 minuutin reoksigenisaatio/5 minuutin hypoksiaa alkaen reoksigenisaation alusta, ja solujen elinkelpoisuus mitattiin.', 'Langendorffin perfusoidussa rotan sydänmallissa iskeemisen jälkikonditionointi (6 sykliä 10 s reperfuusiota/10 s globaalia iskemiaa alkaen reperfuusion alusta) lisäsi formazaanipitoisuutta, vähensi LDH:n vapautumista ja paransi vasemman kammion kehittyneen paineen palautumista, vasemman kammion paineen maksimaalista nousu- ja laskunopeutta, vasemman kammion loppudiastolista painetta ja syketaajuuspaineen tuloa (vasemman kammion kehittynyt paine kerrottuna syketaajuudella), vaimensi sepelvaltimovirtauksen vähenemistä reperfuusion aikana ja lisäsi eristettyjen solujen elinkykyä. Esikäsittely nor-BNI:llä, kappa-opioidireseptorien antagonistilla ja mitoK(ATP)-salpaajalla 5-HD:llä heikensi iskeemisen/hypoksisen jälkikondition vaikutusta.

**Tulos**

Välittääkö [ Kappa-opioidireseptori iskeemisen jälkihoidon sydäntä suojaavaa vaikutusta ]?

**Esimerkki 9.6458**

Tärkeä tekijä sikiön kasvussa on istukan kasvu, joka on sikiön ainoa ravinteiden ja hapen lähde. Tässä tutkimuksessa käytämme istukan kasvun mittareita (suuremman ja pienemmän levyn halkaisijat, jotka heijastavat sivusuunnassa laajenevaa suonikalvoa, ja levyn paksuus) testataksemme hypoteesia, jonka mukaan istukan kasvumallit, vaikka ne ovatkin yhteydessä istukan painoon ja syntymäpainoon, mittaavat istukan toiminnallista tehokkuutta, ja niillä on itsenäinen vaikutus sikiön ja istukan painosuhteeseen (FPR).", "Istukan kasvun mittareita oli saatavissa 23 313:lta osallistujalta, jotka osallistuivat Collaborative Perinatal Project -hankkeeseen, joka synnytettiin 34:n ja 43:n täyden viikon välillä. Jatkuvat muuttujat analysoitiin regressioanalyysillä yhteyksien löytämiseksi istukan painon, syntymäpainon ja FPR:n kanssa, jotta voitaisiin tutkia tarkemmin istukan kasvumallien vaikutuksia FPR:ään (sivukuorion levyjen kasvu ja korionlevyn paksuus ryhmiteltiin alhaisiin, normaaleihin ja korkeisiin arvoihin). Yhdeksän tuloksena saadun istukan kasvuluokkien yhdistelmän ja FPR:n väliset suhteet analysoitiin käyttäen syntymäpainoa, joka oli mukautettu raskauden iän, lapsen sukupuolen, pariteetin ja afroamerikkalaisen rodun mukaan (ANOVA).", "Kun sikiölevyn pinta-ala ja paksuus kasvoivat, syntymäpaino ja istukan paino kasvoivat, ja FPR laski (kukin p < .0001) sen jälkeen, kun se oli mukautettu raskauden iän, pariteetin, rodun ja lapsen sukupuolen mukaan. Pienten, ohuiden istukkalevyjen korjattu FPR oli 8,46; suurimpien, paksuimpien istukoiden korjattu FPR oli 6,33. Yhdeksän FPR-luokkaa erosivat merkittävästi toisistaan, mikä on johdonmukaista sen kanssa, että suonikalvon levyjen pinta-ala ja levyjen paksuus yhdessä määrittävät FPR:n.

**Tulos**

Vaikuttavatko istukan kasvumallit syntymäpainoon tietyllä istukan painolla?

**Esimerkki 9.6459**

Tutkitaan, miten gamma-schisandriini estää amyloidi-beetaproteiini 42:n (Abeta42) tuotantoa M146L-soluissa.", "M146L-soluja, jotka voivat tuottaa huomattavan paljon Abeta42:ta in vitro, käsiteltiin gamma-schisandriinilla (1.67, 5,00 ja 15,00 mikrog x ml(-1)), beetasekretaasin estäjällä (S4562, 100,00 mikrog x ml(-1)) ja gammasekretaasin estäjällä (S2188, 13,68 mikrog x ml(-1)) erikseen. Solujen elinkelpoisuuden arvioimiseksi käytettiin Cell Counting Kit-8 (CCK-8) -mittaria. Abeta42:n määrän määrittämiseksi tehtiin entsyymisidonnainen immunosorbenttimääritys (ELISA). Western blotting -menetelmällä tutkittiin C99:ää, joka on beetasekretaasin pilkkoman APP:n välituote. beetasekretaasi- ja gammasekretaasiaktiivisuus määritettiin kaupallisilla testisarjoilla.", "CCK-8-testi osoitti, että gammasekretaasin eri pitoisuudet eivät olleet neurotoksisia viljellylle M146L:lle.", "CCK-8-testi osoitti, että eri pitoisuudet gammasekretaasia eivät olleet neurotoksisia viljellylle M146L:lle.". ELISA-testi osoitti, että gamma-schisandriinilla (5,00 ja 15,00 mikrog x ml(-1)) käsiteltyjen M146L-solujen erittämän Abeta42:n määrä väheni selvästi verrattuna liuotinkontrolliin. Western blotting -testin tulokset osoittivat, että C99-pitoisuudet ja beetasekretaasiaktiivisuus eivät muuttuneet gamma-schisandriinilla käsitellyissä soluissa, kun taas gammasekretaasiaktiivisuus väheni selvästi.

**Tulos**

Estääkö [ Gamma-sisandriini amyloidi-beta-proteiini 42:n tuotantoa M146L-soluissa ]?

**Esimerkki 9.6460**

Määrittää lääkkeiden alijakelun luonne ja laajuus sekä lääkkeiden ylitarjonnan taloudelliset seuraukset lääkkeiden määräämiseen sitoutumattomien potilaiden keskuudessa.", "Tässä tutkimuksessa käytettiin toistuvien lääkemääräysten (= moninkertaiset lääkkeenmääritykset) kopioita, jotka kerättiin yhden viikon aikana vuonna 2002 16 ruotsalaisessa apteekissa. Niiden potilaiden osalta, joiden lääkkeiden uusintakäyttöön sitoutuminen oli alle 80 prosenttia, hoitovajeiksi määriteltiin niiden päivien lukumäärä, joina heillä ei ollut lääkettä saatavilla. Lääkkeiden ylitarjonnan kustannukset (ts. lääkkeiden täydennyskäyttöaste > 120 %) laskettiin annosteltujen lääkepakkausten hinnoista.", "Kerättyjen uusintareseptien määrä oli 3636. Niiden potilaiden, joiden uusintalääkkeiden käyttöaste oli alle 80 %, hoitovajeiden mediaani oli 53 päivää 90-100 päivän hoitojaksoa kohti, ja vastaava ylitarjonnan mediaani oli 40 päivää. Ylitarjonnan kustannukset olivat verovapaille potilaille (eli potilaille, jotka ovat maksaneet lääkkeistä 1 800 kruunua (196 euroa; 243 Yhdysvaltain dollaria) vuodessa) 32 000 kruunua (3 500 euroa; 4 300 Yhdysvaltain dollaria) suuremmat kuin verovapaille potilaille. Ekstrapolointi koko Ruotsiin osoittaa, että maksuvapautus johtaa noin 142 miljoonan Ruotsin kruunun (15 miljoonan euron; 19 miljoonan Yhdysvaltain dollarin) vuotuiseen ylimääräiseen ylitarjontaan, joka ylittää maksuvapautuksen piiriin kuulumattomien potilaiden määrän.

**Tulos**

Johtaako uusintareseptien noudattamatta jättäminen hoitopuutteisiin tai suuriin lisäkustannuksiin?

**Esimerkki 9.6461**

Tutkimme luun geometrian ja tiheyden sekä ihmisen sääriluun mekaanisten ominaisuuksien välisiä suhteita. MRI:llä ja pQCT:llä arvioitu luun geometria ja DXA:lla arvioitu luuntiheys olivat merkittävästi yhteydessä luun mekaanisiin ominaisuuksiin. Kuitenkaan pQCT:llä arvioitu kortikaalinen tiheys ei ollut yhteydessä mekaanisiin ominaisuuksiin.", "Tämän tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli määrittää poikkileikkausgeometrian (MRI:llä ja pQCT:llä) ja tiheyden (pQCT:llä ja DXA:lla) vaikutus ihmisen kuolleen sääriluun mekaanisiin ominaisuuksiin.", "Arvioimme 20 ihmisen kuolleen sääriluun. Luun poikkileikkauksen geometriamuuttujat (kokonaispinta-ala, kortikaalinen pinta-ala ja poikkileikkausmoduuli) mitattiin MRI:llä ja pQCT:llä. Kortikaalinen tiheys ja alueellinen BMD mitattiin vastaavasti pQCT:llä ja DXA:lla. Näytteet testattiin murtumiseen asti nelipistetaivutuslaitteessa. Määritettiin määrityskertoimet kiinnostavien kuvantamismuuttujien ja mekaanisten ominaisuuksien välillä.", "MRI:llä ja pQCT:llä tehdyt poikkileikkausgeometriamittaukset korreloivat vahvasti luun mekaanisten ominaisuuksien kanssa (r(2) vaihteluväli 0,55-0,85). MRI:llä mitattu luun poikkileikkausgeometria selitti mekaanisten ominaisuuksien vaihtelusta samankaltaisen osuuden kuin pQCT:n luun poikkileikkausgeometriamittaukset ja DXA-mittaukset.

**Tulos**

Liittyykö sääriluun geometria vikakuormitukseen ex vivo: MRI-, pQCT- ja DXA-tutkimus?

**Esimerkki 9.6462**

Tutkitaan, mikä kliininen merkitys juuri ennen ablaatiota mitattujen seerumin tyreoglobuliinipitoisuuksien (Tg) ja ablaation jälkeisen 131I-kokovartalosintigrafian (WBS) yhdistetyllä käytöllä on ablaation onnistumisen ennustamisessa potilailla, joilla on erilaistunut kilpirauhaskarsinooma ja joille on tehty totaalinen tyreoidektomia ja 131I-ablaatiohoito.', 'Tutkimme takautuvasti 81:n eriytynyttä kilpirauhaskarsinoomaa sairastavan potilaan varhaisia kliinisiä tuloksia, jotka hoidettiin totaalisella tyreoidektomialla ja suurella 131I-ablaatiohoidolla kesäkuun 2001 ja heinäkuun 2004 välisenä aikana.', 'Ablaatio onnistui 42:lla (97.7 %) 43 potilaasta, joilla ablaatio oli onnistunut ainoastaan kilpirauhasessa ja ablaatio-Tg-pitoisuudet olivat alle 10 ng/ml, kun taas ablaatio onnistui 9 potilaalla (75,0 %) 12 potilaasta, joilla ablaatio oli onnistunut ainoastaan kilpirauhasessa ja ablaatio-Tg-pitoisuudet olivat yhtä suuret tai suuremmat kuin 10 ng/ml (P = 0,029). Niistä 15 potilaasta, joilla oli imusolmuke mukaan luettuna ja ablaatio-Tg-pitoisuus alle 10 ng/ml, ablaatio onnistui 14 potilaalla (93,3 %), kun taas 11 potilaasta, joilla oli imusolmuke mukaan luettuna ja ablaatio-Tg-pitoisuus vähintään 10 ng/ml, ablaatio onnistui vain kahdella (18,2 %) (P < 0,001).

**Tulos**

Onko preablaatiota edeltävän seerumin tyreoglobuliinitason ennustearvo tyreoidektomian jälkeen yhdistettynä postablaation 131I-kokovartalosintigrafiaan onnistuneen ablaation kannalta potilailla, joilla on erilaistunut kilpirauhaskarsinooma?

**Esimerkki 9.6463**

Määritettiin, voiko säteilyn aiheuttama typpioksidin (NO) tuotannon lisääntyminen vaikuttaa kasvaimen verenkiertoon ja parantaa Aktiin kohdistuvien terapeuttisten DNA-lipokompleksien kulkeutumista kasvaimeen.", "NO:n vaikutus endoteelin vasteeseen säteilylle selvitettiin NO-syntaasin (NOS) estäjillä ja endoteelin NOS:n (eNOS) puutoshiirillä. Kationisten lipidien kanssa kompleksoituja reportteria koodaavia plasmideja käytettiin dokumentoimaan kasvaimen verisuonispesifisyys ja in vivo lipofektion tehokkuus säteilytyksen jälkeen. Dominoivaa negatiivista Akt-geenikonstruktiota käytettiin arvioimaan sädehoidon helpottavia vaikutuksia terapeuttiseen siirtogeenin siirtoon.", "eNOS-proteiinin runsaus lisääntyi sekä säteilytetyissä kasvaimen mikroverisuonissa että endoteelisoluissa, mikä johti NO:n vapautumisen stimulointiin ja siihen liittyvään kasvaimen verenkierron lisääntymiseen. Transgeenin ilmentyminen parani myöhemmin säteilytetyssä vs. säteilyttämättömässä kasvaimen verisuonistossa. Tätä vaikutusta ei ilmennyt eNOS-puutteisilla hiirillä eikä sitä voitu toistaa säteilytetyissä viljellyissä endoteelisoluissa. Lopuksi yhdistimme matala-annoksisen sädehoidon dominoivan negatiivisen Akt-geenikonstruktion kanssa ja dokumentoimme synergistiset kasvainvastaiset vaikutukset.

**Tulos**

Edistääkö säteilytys Akt-kohdistetun terapeuttisen geenin kulkeutumista kasvaimen verisuonistoon?

**Esimerkki 9.6464**

Tutkia antitrombiinin (AT) aktiivisuus (AT: A) ja AT-antigeenin (AT: Ag) taso kiinalaisessa perheessä, jolla on tyypin I antitrombiinin (AT) puutos, ja tutkia AT-puutoksen molekyylimekanismia.", "AT-plasman AT-pitoisuuden havaitsemiseksi käytettiin immuno-nefelometriaa ja kromogeenistä määritystä: A:n ja AT: Ag:n määrittämiseksi. Perifeerisestä verestä eristettiin genomista DNA:ta, ja AT-geenin kaikki seitsemän eksonia ja eksoni-intronirajat monistettiin PCR:llä ja suoralla sekvensoinnilla.", "Plasman AT: A ja AT: Ag olivat 45 % ja 97 mg/l, mikä johti tyypin I AT-puutokseen. Heterotsygoottinen T-A-mutaatio löydettiin eksoni 5:n nukleotidista 9833, mikä johti Tyr363Stop nonsense-mutaatioon. Sukupuun sekvensointitulokset osoittivat, että myös neljällä muulla jäsenellä oli tämä mutaatio.

**Tulos**

Aiheuttaako [ Antitrombiinigeenin uusi mutaatio perinnöllisen antitrombiinipuutoksen ]?

**Esimerkki 9.6465**

Retinolia sitovan proteiinin (RBP4) pitoisuudet lisääntyvät insuliiniresistenttien ihmisten seerumissa jo ennen kuin avoin diabetes kehittyy. RBP4-tasot korreloivat insuliiniresistenssin, BMI:n, WHR:n, dyslipidemian ja hypertension kanssa. Insuliiniherkkyyden paraneminen liikuntaharjoittelun avulla on yhteydessä seerumin RBP4-tasojen alenemiseen. Näin ollen seerumin RBP4 voi olla hyödyllinen insuliiniresistenssin varhaisessa diagnosoinnissa ja insuliiniherkkyyden paranemisen seurannassa. Vertailimme kvantitatiivista western blotting -menetelmää ja kolmea kaupallisesti saatavilla olevaa monikuoppamittaria, joilla mitattiin rinnakkain RBP4:n pitoisuuksia insuliiniherkkien henkilöiden ja insuliiniresistenttien henkilöiden, joilla oli heikentynyt glukoosinsieto tai tyypin 2 diabetes, seerumin seerumissa.", "Määritykset tuottivat erilaisia absoluuttisia arvoja ja suuruusluokkia seerumin RBP4:n kohoamiselle.", "Määritykset tuottivat erilaisia absoluuttisia arvoja ja suuruusluokkia. Western blotting ja sandwich-ELISA ilmoittivat RBP4-pitoisuudet, jotka korreloivat erittäin käänteisesti euglykemiallis-hyperinsulinaemisella klemmilla mitatun insuliiniherkkyyden kanssa. Western blotting -menetelmällä saatiin kuitenkin pitoisuuksia, joiden dynaaminen vaihteluväli oli suurempi ja jotka olivat vähemmän päällekkäisiä kontrollihenkilöiden ja insuliiniresistenttien henkilöiden välillä. Kaksi kilpailevaa entsyymi-immunomääritystä aliarvioivat seerumin RBP4-pitoisuuksia insuliiniresistenteillä henkilöillä, mikä johtui mahdollisesti määrityksen kyllästymisestä. Laimennuksen huono lineaarisuus rajoitti myös määrityksen käyttökelpoisuutta. Kaikki testatut määritykset osoittivat suurempaa immunoreaktiivisuutta virtsan (C-terminaalisesti proteolysoidun) RBP4:n kanssa kuin täyspitkän RBP4:n kanssa, joka on vallitseva muoto seerumissa.

**Tulos**

Vaikeuttavatko menetelmien puutteet seerumin retinolia sitovan proteiinin ( RBP4 ) mittauksia insuliiniresistenteillä ihmisillä?

**Esimerkki 9.6466**

Tutkia angiotensiinikonvertaasientsyymin (ACE) estäjien/angiotensiinireseptorin salpaajien (ARB) ja muiden verenpainelääkkeiden vaikutuksia rekombinantti-ihmisen erytropoietiiniin (rHuEPO) kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.", "Tämä tutkimus suoritettiin Khan Research Laboratories Hospitalin ja Quaid-i-Azam Universityn nefrologian osastolla Islamabadissa, Pakistanissa maaliskuun 2004 ja helmikuun 2005 välisenä aikana. Sata potilasta, 55 miestä ja 45 naista (ikähaarukka 13-78 vuotta) jaettiin kahteen ryhmään. Ryhmän I potilaat saivat rHuEPO:ta ja ACE:n estäjiä/ARB-lääkkeitä, kun taas ryhmän II potilaat saivat rHuEPO:ta ja muita verenpainelääkkeitä, kuten kalsiumkanavan salpaajia tai beeta-adrenergisten reseptorien salpaajia. Hematokriitin (HCT%) kuukausittaista kasvua seurattiin molemmissa ryhmissä 4 kuukauden ajan. Dunnin yksisuuntainen ANOVA-analyysi, yksimuuttuja- ja monimuuttuja-analyysit suoritettiin, jotta voitiin määrittää erytropoieesin mahdollinen merkittävä paraneminen kahden hoitoryhmän välillä.", "HCT-%:n kuukausittainen lisäys oli merkitsevästi suurempi ryhmässä, jota hoidettiin rHuEPO:lla ja muilla verenpainelääkkeillä kuin ACE:n estäjillä/ARB-lääkkeillä, verrattuna ryhmään, jota hoidettiin ACE:n estäjillä/ARB-lääkkeillä, ja tämä vaikutus havaittiin jopa suuremmalla rHuEPO-annoksella, ja potilaat olivat rautapitoisia.

**Tulos**

Haittaavatko angiotensiinikonvertaasientsyymin estäjät rekombinantti-ihmisen erytropoietiinin indusoimaa erytropoieesia potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta?

**Esimerkki 9.6467**

Protokadheriini-15 (PCDH15) on yksi viidestä geenistä, joiden on tällä hetkellä todettu mutatoituneen Usher 1 -oireyhtymässä, ja se määrittelee Usherin oireyhtymän tyypin 1F (USH1F). Kun PCDH15:stä analysoitiin systemaattisesti mutaatioita USH1-potilaiden kohortissa, löytyi useita deletioita. Tässä kuvaamme näitä deletioita niiden laajuuden, sijainnin ja katkaisupisteiden osalta.", "Mikrosatelliitti- ja yhden nukleotidin polymorfismianalyysit (SNP-analyysit), joita käytettiin alustavassa tutkimuksessa 31 potilaan Usher-potilaskohortissa, paljastivat suuria deletioita kolmella potilaalla. Näitä deletioita karakterisoitiin edelleen semikvantitatiivisilla PCR-määrityksillä murtumakohtien rajaamiseksi.", "Kolmen suuren deletion analyysi osoitti, että kaikki kuusi murtumakohtaa ovat erilaisia.", "Kolmen suuren deletion analyysi osoitti, että kaikki kuusi murtumakohtaa ovat erilaisia. Murroskohdan risteyskohta tunnistettiin yhdellä potilaalla, ja neljä muuta murroskohtaa kartoitettiin 4 kb:n alueelle. Erillisissä murtumispisteissä ei ollut erityisiä erottavia piirteitä.

**Tulos**

Ovatko PCDH15-geenin suuret genomiset uudelleenjärjestelyt merkittävä syy USH1F-oireyhtymään?

**Esimerkki 9.6468**

Aikuisten lihavuuden, lasten ylipainon ja ruokaturvan puutteen välisten suhteiden tutkiminen.", "Retrospektiivinen poikkileikkaustutkimus.", "Community settings in Hartford, Connecticut.", "200 vanhemman ja heidän 212 lapsensa, iältään 2-12-vuotiaiden, mieluisan otoksen muodostama otos.".', 'Aikuisten liikalihavuus (painoindeksi [BMI] > 30), lasten ylipaino (ikäryhmän BMI > 95(th) prosenttipiste) ja kotitalouksien elintarviketurva (U.S. Department of Agriculture -moduuli).', 'Painotilanteen ja sosioekonomisten ominaisuuksien väliset khiin neliö -testit'. Multinomiaaliset regressioanalyysit aikuisiän lihavuuden ja lapsuusiän ylipainon riskitekijöiden määrittämiseksi.", "Yli puolet vanhemmista (51 %) oli lihavia ja lähes kolmannes lapsista (31,6 %) oli ylipainoisia.", "Yli puolet vanhemmista (51 %) oli lihavia ja lähes kolmannes lapsista (31,6 %) oli ylipainoisia.". Yli puolet kotitalouksista oli ruokaturvattomia. Ruokaturvattomien aikuisten todennäköisyys olla lihavia oli huomattavasti suurempi kuin ruokaturvattomien (Odds Ratio [OR] = 2,45, p = 0,02). Jos lapsi oli tyttö ja jos hänellä oli lihava vanhempi, lasten ylipainon todennäköisyys kaksinkertaistui (OR = 2,56, P = .01; OR = 2,32, P = .03). Lapset, joiden perheen tulot olivat alle 100 prosenttia köyhyysrajan, olivat puolet todennäköisemmin ylipainoisia kuin lapset, joiden tulot olivat korkeammat (OR=.47, P = .05). Ruokaturvattomuus ei lisännyt lasten ylipainon todennäköisyyttä.

**Tulos**

Ovatko ruokaturvattomuus ja sukupuoli lihavuuden riskitekijöitä?

**Esimerkki 9.6469**

Kehon painoindeksi (BMI) voi muuttaa seerumin eturauhasspesifistä antigeenia (PSA) ja prosentuaalisesti vapaata PSA:ta (%fPSA) ja saattaa peittää eturauhassyövän riskin. Tutkimme BMI:n ja PSA:n tai %fPSA:n välistä suhdetta.", "Pituus, paino, PSA ja %fPSA arvioitiin 616:lla peräkkäisellä seulotulla miehellä, joilla ei ollut eturauhassyöpää. Jatkuvasti koodattu ja luokiteltu BMI tutkittiin. Tilastolliset analyysit koostuivat ANOVA:sta, lineaarisesta regressiosta, bivariateista ja osittaisista korrelaatioista.", "Mediaani-ikä oli 57 vuotta. PSA:n mediaani oli 1,0 ja %fPSA:n mediaani oli 26. BMI:n mediaani oli 25,8 kg/m(2). Jatkuvasti koodattu tai luokiteltu BMI ei korreloinut PSA:n tai %fPSA:n kanssa oikaisemattomissa tai ikään mukautetuissa analyyseissä (kaikki p-arvot > tai = 0,3).

**Tulos**

Ennustaako painoindeksi eturauhassyöpäseulonnassa olevien miesten eturauhasspesifistä antigeenia tai prosentuaalisesti vapaata eturauhasspesifistä antigeenia?

**Esimerkki 9.6470**

Iskeeminen mitraaliregurgitaatio (MR) jatkuu usein restriktiivisen mitraaliläpän annuloplastian jälkeen, jolloin se liittyy huonompaan kliiniseen tulokseen. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, voidaanko MR:n pysyvyyttä ja/tai kliinistä lopputulosta ennustaa mitraaliläpän konfiguraation preoperatiivisen analyysin perusteella.", "51 peräkkäisellä potilaalla, joille tehtiin restriktiivinen annuloplastia iskeemisen MR:n vuoksi, mitattiin takaläpän (PL) kulma, etuläpän (anterior leaflet) kulma, koaptoitumisetäisyys ja telttaantumisten pinta-ala kaikukardiografialla ennen leikkausta (6 +/-3 päivää) ja MR:n vaikeusastetta arvioitiin ennen leikkausta ja varhaisessa vaiheessa leikkauksen jälkeen (9+/-4 päivää). Leikkauksen jälkeen 11 potilaalla (22 %) havaittiin lievää tai keskivaikeaa MR:ää (vena contracta > 3 mm). Paras postoperatiivisen MR:n jatkumisen ennustaja oli PL-kulma > tai = 45 astetta (herkkyys 100 %, spesifisyys 97 %, positiivinen ennustearvo 92 %, negatiivinen ennustearvo 100 %). Potilailla, joilla oli jatkuva MR, oli huomattavasti huonompi kolmen vuoden tapahtumavapaa elossaoloaika (26+/-20 %) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut jatkuvaa MR:ää (75+/-12 %, P=0,01). PL-kulma > tai = 45 astetta ennen leikkausta oli myös yhteydessä huomattavasti alhaisempaan 3 vuoden tapahtumavapaaseen eloonjäämiseen (22+/-17 % vs. 76+/-12 %; P<0,001).

**Tulos**

Ennustaako preoperatiivinen posteriorinen läppäkulma tarkasti lopputulosta iskeemisen mitraaliläpän regurgitaation restriktiivisen mitraaliläpän annuloplastian jälkeen?

**Esimerkki 9.6471**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata terveyteen liittyvää elämänlaatua (HR-QoL), työkyvyttömyyttä/työn tuottavuutta ja terveydenhuollon käyttöä erilaisissa lääketieteellisissä häiriöissä, joihin liittyy ja joihin ei liity masennushäiriötä, väestössä.", "Kahdentoista kuukauden MDD-diagnoosi (Composite International Diagnostic Interview) määritettiin 4181:stä yhteisön näytteeseen kuuluvasta osallistujasta. Lääketieteelliset diagnoosit (hengitystie-, sydän- ja verisuoni-, allergiset, hormonaaliset/metaboliset, ruoansulatuskanavan ja neurologiset sairaudet) tehtiin lääkärintarkastuksen jälkeen. HR-QoL arvioitiin MOS-SF-36-mittarilla. Avohoidon lääkärikäynnit ja työkyvyttömyys/työn tuottavuus arvioitiin itseraportoinnin avulla.", "Komorbidiin MDD:hen liittyi alhaisempi SF-36:n psyykkinen yhteenvetopistemäärä kaikissa lääketieteellisissä diagnooseissa ja alhaisempi fyysinen yhteenvetopistemäärä komorbidien allergisten ja neurologisten sairauksien osalta. Samanaikaisten lääketieteellisten häiriöiden määrä oli vahvasti yhteydessä alhaisempiin fyysisiin ja psyykkisiin yhteenvetopisteisiin tapauksissa, joissa ei ollut samanaikaista masennusta. Avohoidon lääkärikäyntien määrä lisääntyi 42 prosenttia, kun jokin lääketieteellisistä häiriöistä ilman samanaikaista MDD:tä esiintyi, ja samanaikainen MDD lisäsi käyntejä vielä 24-42 prosenttia lääketieteellisestä häiriöstä riippuen. MDD:n liitännäissairaus oli vahvasti yhteydessä alhaisempaan kokopäivätyöllisyyteen (37,1 % MDD:n kanssa verrattuna 51,0 %:iin ilman MDD:tä) ja työkyvyttömyyspäivien merkittävään lisääntymiseen (45 %), jos jokin sairaushäiriö esiintyi.

**Tulos**

Vaikuttavatko lääketieteelliset häiriöt terveydentilaan ja yleiseen toimintakykyyn sen mukaan, onko yleisväestössä samanaikaisesti masennusta?

**Esimerkki 9.6472**

Vaikka kliinistä kokemusta on paljon, lasten HIV/aidsin kirurgisista ilmenemismuodoista on julkaistu vain vähän raportteja ja vielä vähemmän ohjeita parhaasta tai sopivimmasta hoidosta. Ensisijaisena tavoitteenamme oli dokumentoida HIV-infektion esiintyvyys lapsilla, jotka tulivat kirurgisen hätätilanteen vuoksi suureen lastenkirurgiseen yksikköön Etelä-Afrikassa. Jos mahdollista, pyrimme antamaan kuvauksen taudin vaikutuksista kirurgisessa lapsiväestössä ja lisäämään tietoisuutta HIV:n esitystavasta lastenkirurgille kehitysmaassa nyt, kun erityisiä antiretroviraalisia hoitoja on saatavilla.", "Tämä oli prospektiivinen havainnointitutkimus, joka koski peräkkäisiä kirurgisia hätätapauksia, jotka otettiin vastaan Witwatersrandin yliopiston lastenkirurgian osastolla Johannesburgissa, Etelä-Afrikassa 1. päivän huhtikuuta ja 31. päivän toukokuuta 2005 välisenä aikana. Kaikissa tapauksissa pyydettiin suostumus tutkimukseen osallistumiseen. Tutkimusjakson aikana saapuneiden lasten kliininen profiili kirjattiin ylös. Tarvittaessa vanhemmilta/huoltajilta pyydettiin lupa HIV-statuksen testaamiseen, jos se ei ollut jo tiedossa.", "Tutkimusjakson aikana tutkimukseen otettiin hätätapauksina 3991 lasta. Kolmekymmentäseitsemän (9,5 %) 391:stä jätettiin pois, koska suostumusta ei saatu, joten jäljelle jäi 354 lasta. Iät vaihtelivat 1 päivän ja 17 vuoden välillä, ja mediaani-ikä oli 3 vuotta. Useimmissa tapauksissa diagnoosi oli trauma/palovamma (42 %) ja vatsan alueen hätätilanteet (27 %). Infektioita esiintyi 13 prosentilla näistä potilaista. Ihmisen immuunikatoviruksen status oli jo tiedossa 10:llä (3 %) 354 potilaasta, ja vain 18:lle (5 %) 344:stä lapsesta tehtiin testi; näistä 10 (55 %) oli positiivinen. Kuten odotettua, HIV-positiivisten lasten yleisin kirurginen oire oli sepsis. HIV:n/aidsin esiintyvyyttä niissä lapsissa, joita ei testattu, ei tiedetä.

**Tulos**

Eivätkö kirurgit tunnista lapsia, joilla on HIV-infektio?

**Esimerkki 9.6473**

Pysyvä verihiutaleiden toiminta verihiutaleiden estohoidon aikana vaikuttaa akuuttia sepelvaltimotautioireyhtymää (ACS) sairastavien potilaiden hoitotuloksiin.", "Arvioida, onko verihiutaleiden reaktiivisuus, joka on mitattu kollageeni-epinefriini- (CEPI) tai kollageeni-ADP- (CADP) sulkeutumisajoilla (CT) Platelet Function Analyzer 100 -laitteella (PFA-100), yhteydessä hyvin varhaisiin sairaalahoidon aikaisiin kardiovaskulaarisiin tapahtumiin potilailla, joilla on akuutti sepelvaltimotauti.', 'Tutkimukseen osallistui 91 ACS-potilasta, joille tehtiin perkutaaninen sepelvaltimotoimenpide (PCI) stenttiimplantaatiolla ja joita hoidettiin aspiriinilla ja klopidogreelillä. Potilaat ryhmiteltiin sekä CEPI-CT:n (<190 s tai >190 s), joka kuvastaa aspiriiniresistenssiä, että oman CADP-CT:n raja-arvomme mukaan, joka mitattiin keskimäärin 6 päivää sisäänoton jälkeen. Sairaalassa tapahtuneisiin tapahtumiin kuuluivat uusi infarkti, sydänpysähdys, toistuva angina pectoris, vakavat arytmiat, keuhkoödeema ja kardiogeeninen sokki.", "Potilaat jaettiin neljään tutkimusryhmään: ryhmä 1, jossa CADP-CT <104 s (n=10, 11.0 %), ryhmä 2, jossa CEPI-CT <190 s (n=10, 11,0 %), ryhmä 3, jossa CADP-CT <104 s ja CEPI-CT <190 s (n=9, 9,9 %) ja kontrolliryhmä, jossa molemmat CT-arvot olivat yli raja-arvojen (n=62, 68,1 %). Kunkin alaryhmän kliiniset perusominaisuudet ja saatu hoito olivat samanlaiset. Kontrolliryhmän, ryhmän 1 tai 2 ja ryhmän 3 välinen trenditesti osoitti tilastollista merkitsevyyttä (p <0,001). Erikseen analysoituna ainoastaan ryhmän 3 potilailla oli enemmän negatiivisia tuloksia kuin kontrolleilla (p <0,005; suhteellinen riski RR - 9,0; 95 % CI 2,4-33,9).

**Tulos**

Liittyykö verihiutaleiden jatkuva aktivoituminen hyvin varhaisiin sydän- ja verisuonitapahtumiin potilailla, joilla on akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä?

**Esimerkki 9.6474**

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli kaksi tavoitetta: 1) arvioida koulupohjaisen liikuntaintervention, Action Schools! BC (AS! BC), akateemisen suorituskyvyn ylläpitämisessä monietnisessä alakouluikäisten lasten ryhmässä, ja 2) selvittää, muuttuivatko poikien ja tyttöjen akateemiset suoritukset samalla tavalla AS! BC.", "Kyseessä oli 16 kuukauden pituinen satunnaistettu ja kontrolloitu klusterikokeilu. Kymmenen koulua satunnaistettiin interventioon (INT) tai tavanomaiseen käytäntöön (UP). Yksi INT-koulu antoi väärän loppukokeen, ja yksi UP-koulu arvosteli oman kokeensa, joten molemmat suljettiin pois. Näin ollen lopulliseen analyysiin otettiin mukaan kahdeksan koulua (kuusi INT ja kaksi UP). Tutkimukseen rekrytoitiin 4. ja 5. luokan oppilaita (143 poikaa ja 144 tyttöä). Käytimme Canadian Achievement Test -testiä (CAT-3) akateemisen suorituksen arviointiin (TotScore). Opettajien viikoittaisissa toimintakertomuksissa määritettiin opettajien oppilaille antaman liikunnan määrä. Fyysinen aktiivisuus määritettiin lasten fyysisen aktiivisuuden kyselylomakkeella (Physical Activity Questionnaire for Children, PAQ-C). Riippumattomilla t-testeillä verrattiin kuvailevia muuttujia ryhmien välillä sekä tyttöjen ja poikien välillä. Käytimme sekoitettua lineaarista mallia arvioidaksemme TotScore-pisteiden eroja seurannassa ryhmien välillä sekä tyttöjen ja poikien välillä.", "Opettajien INT-kouluissa lapsille antama fyysinen aktiivisuus lisääntyi 47 min x wk(-1) (139 +/- 62 vs. 92 +/- 45, P < 0,001). UP-kouluihin osallistuneilla oli huomattavasti korkeammat TotScoret lähtötilanteessa kuin INT-kouluihin osallistuneilla. Tästä huolimatta TotScore-arvoissa ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä seurannassa eikä poikien ja tyttöjen välillä lähtötilanteessa ja seurannassa.

**Tulos**

Vaikuttaako koululiikunta lasten akateemiseen suoriutumiseen?

**Esimerkki 9.6475**

Oletimme, että ateroskleroosi estää sepelvaltimoiden valtimoiden NO-välitteisen endoteelistä riippuvan laajentumisen oks-LDL:n ja sen reseptorin, LOX-1:n, vuorovaikutuksen kautta, joka tapahtuu O2ÿ-:n tuottamisen kautta endoteelisoluissa.", "Arvioimme oks-LDL:n roolia endoteelin toimintahäiriöissä hiirimäisessä ateroskleroosimallissa (ApoE KO -hiiret). WT-kontrolli- ja ApoE KO -hiirten sepelvaltimoiden valtimot eristettiin ja paineistettiin ilman virtausta. Vaikka verisuonten laajeneminen endoteelista riippumattomalla vasodilataattorilla SNP ei muuttunut ApoE KO- ja WT-hiirten välillä, laajeneminen endoteelista riippuvaisella agonistilla ACh:lla väheni ApoE KO- ja WT-hiirillä. ApoE KO -hiirten heikentynyt vasodilataatio ACh:lle palautuu osittain NAD(P)H-oksidaasin estäjällä, aposyniinillä tai DPI:llä. NAD(P)H-oksidaasien lähetti- RNA-ekspressio oli suurempi ApoE KO -hiirillä kuin WT-hiirillä ja anti-LOX-1-käsitellyillä ApoE KO -hiirillä. In vivo annettu anti-LOX-1 palautti NO-välitteisen sepelvaltimoiden valtimoiden laajentumisen ApoE KO -hiirissä, mutta ei vaikuttanut endoteelistä riippuvaiseen vasodilataatioon kontrolleissa.

**Tulos**

Pelastaako anti-LOX-1 endoteelin toiminnan sepelvaltimoiden valtimoissa ateroskleroottisissa ApoE knockout -hiirissä?

**Esimerkki 9.6476**

Plasmiini on keskeinen entsyymi fibrinolyysissä. Pyrimme selvittämään plasmiinin mahdollista roolia verisuonten tonuksen säätelyssä ja tutkimme samalla plasmiinin aiheuttaman vasorelaksaation mekanismia.", "Sian sepelvaltimossa plasmiini aiheutti endoteelistä riippuvan relaksaation.", "In porcine coronary artery, plasmin induced an endothelium-dependent relaxation. Proteinaasin estäjä, plasmiinin estäjä tai typpioksidin (NO) syntaasin estäjä enimmäkseen poistivat tämän rentouttavan vaikutuksen. Sitä edeltävä plasmiinistimulaatio esti merkittävästi trombiinin indusoimaa relaksaatiota, mutta ei proteinaasiaktivoituneen reseptori-1:n aktivoivan peptidin indusoimaa relaksaatiota. Trypsiinin ja substanssi P:n indusoimaan relaksaatioon ei vaikuttanut edeltävä plasmiinistimulaatio. Esikäsittely plasmiinilla, trombiinilla tai trypsiinillä heikensi merkittävästi plasmiinin aiheuttamaa relaksaatiota. Sian sepelvaltimoiden endoteelisoluissa (PCAEC) ja ihmisen napavaltimon endoteelisoluissa (HUVEC) plasmiini aiheutti ohimenevän nousun sytosolisten Ca2+-pitoisuuksien ([Ca2+]i). Sitä edeltävä stimulaatio plasmiinilla esti trombiinin indusoiman, mutta ei trypsiinin indusoiman [Ca2+]i:n nousun. PCAEC:ssä plasmiini indusoi pitoisuusriippuvaisesti NO-tuotantoa.

**Tulos**

Aiheuttaako plasmiini endoteelistä riippuvaista typpioksidivälitteistä rentoutumista sian sepelvaltimossa?

**Esimerkki 9.6477**

Triglyseridirikkaiden lipoproteiinien (TGRLP) lipolyysistä syntyy fosfolipidirikkaita pintajäännöksiä, jotka aiheuttavat sytotoksisia vaikutuksia viereisissä verisuonisoluissa. Oletimme, että fosfolipidin siirtoproteiini (PLTP) integroimalla pintajäännöksiä HDL:ään lievittää sytotoksisuutta.", "Testataksemme tämän hypoteesin ja saadaksemme käsityksen sytotoksisuudesta postprandiaalisen vaiheen aikana in vivo injektoimme normo-TG- ja hyper-TG-ihmisvapaaehtoisille vakioidun rasva-aterian (postprandiaalinen näyte) jälkeen hepariinia ja stimuloimme siten lipolyysiä (postprandiaalinen heparinoitu näyte). Ihmisen (primaaristen) makrofagien ja ihmisen primaaristen endoteelisolujen inkubointi postprandiaalisella heparinoituneella hyper-TG-plasmalla aiheutti voimakkaita sytotoksisia vaikutuksia, jotka olivat annosriippuvaisia näytteen TG-pitoisuudesta. Vastaavia vaikutuksia ei havaittu normo-TG- ja postprandiaalisella hyper-TG-plasmalla. VLDL:n ja kylomikronien in vitro -lipolyysi osoitti, että molemmat lipoproteiinifraktiot voivat aiheuttaa sytotoksisuutta. Mielenkiintoista on, että kokeissa, joissa käytettiin THP-1:stä peräisin olevia makrofageja, jotka olivat stabiilisti transfektoituja PLTP:llä, PLTP lisäsi huomattavasti sekä fosfolipidien netto-otosta että apoptoottista solukuolemaa, joka johtui postprandiaalisesta heparinoituneesta hyper-TG-plasmasta. Havaitsimme, että kaspaasi-3/7:n, poly-ADP-riboosipolymeraasin aktivoituminen ja happaman sfingomyelinaasin lisääntynyt bioaktiivisuus voivat kaikki vaikuttaa tähän lisääntyneeseen apoptoosiin.

**Tulos**

Lisääkö fosfolipidin siirtoproteiini apoptoosia THP-1-peräisissä makrofageissa, jonka on aiheuttanut lipolyysoitu hypertriglyseridinen plasma?

**Esimerkki 9.6478**

Tunnistaa CD44:n välittämät varhaiset muutokset verisuonten geeniekspressiossa, jotka edistävät ateroskleroottista tautia apolipoproteiini E:n (apoE:n) puutoshiirillä (apoE-/-).", "Osoitamme, että CD44 on säännelty ja toiminnallisesti aktivoitunut aortan kaaren aterogeenisessä ympäristössä apoE-/-hiirillä suhteessa villityyppisiin (C57BL/6) kontrolleihin.". Lisäksi CD44:n aktivoituminen jopa apoE-/-hiirissä on valikoivaa vaurioalttiille alueille, koska apoE-/-hiirten rinta-aortassa tai C57BL/6-hiirten aortan kaaressa ei havaittu CD44:n säätelyä verrattuna CD57BL/6-hiirten rinta-aorttaan. Näiden havaintojen mukaisesti geeniekspressioprofiilien profilointi cDNA-mikrosirujen ja kvantitatiivisen polymeraasiketjureaktion avulla osoitti, että noin 155 geeniä 19 200:sta analysoidusta geenistä oli eri tavoin säädelty aortan kaaressa, mutta ei rinta-aortassa, apoE-/- CD44-/- hiirillä verrattuna apoE-/- CD44+/+ hiiriin. CD44 ei kuitenkaan säätele näitä geenejä C57BL/6-taustan yhteydessä, mikä osoittaa CD44:n valikoivan vaikutuksen geeniekspressioon proaterogeenisessä ympäristössä. Erilaisen geeniekspression mallit viittaavat siihen, että CD44 osallistuu ateroskleroosin kannalta kriittisiin prosesseihin, kuten fokaalisten adheesioiden muodostumiseen, solunulkoisen matriksin laskeutumiseen ja angiogeneesiin.

**Tulos**

Sääteleekö cD44 verisuonten geeniekspressiota proaterogeenisessä ympäristössä?

**Esimerkki 9.6479**

Vaikka reseptilääkkeiden televisiomainonta on erittäin kiistanalaista, se on vakiintunut käytäntö Yhdysvaltain terveydenhuoltoalalla. Vaikka Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (Food and Drug Administration) tarkastelee parhaillaan uudelleen sääntelykantaansa, on olemassa vain vähän näyttöä DTC-mainonnan vaikutuksesta potilaiden terveyteen.", "Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia kolmen tärkeimmän hydroksimetyyliglutaryylikoentsyymi A:n reduktaasin estäjän ("statiineja") voimakkaan televisiomainonnan ja sen yhteyttä, kuinka usein potilaat pystyvät saavuttamaan alhaisen tiheyden lipoproteiinikolesterolipitoisuuden (LDL-C) veriarvotason tavoitteensa minkä tahansa statiinilääkityksen jälkeen.', 'Käytimme logistista regressiota määrittääksemme LDL-C-tavoitteiden saavuttamisen 6 kuukauden kuluttua statiinihoidosta käyttäen sähköisiä potilastietoja, jotka olivat peräisin maantieteellisesti hajallaan sijaitsevien yhdysvaltalaisten perusterveydenhuollon vastaanottien potilaista. Määritimme LDL-C-veriarvot tavoitetasolle tai alle tavoitteen, kuten National Heart, Lung and Blood Institute -laitoksen julkaisemissa riskikorjatuissa ohjeissa on määritelty Adult Treatment Panel III (ATP III) -tiedoista. Kaikkiaan 50 741 potilasta, jotka tunnistettiin 88:sta vastaanotosta ja joilla oli diagnosoitu hyperlipidemia ja jotka olivat aloittaneet hoidon millä tahansa statiinilääkkeellä ajanjaksolla 1998-2004. Lisäksi saatiin atorvastatiinin, pravastatiinin ja simvastatiinin televisiomainontaan kansallisella ja paikallisella tasolla kuukausittain käytetyt dollarit. DTC-mainontaa koskevat tiedot yhdistettiin paikallisten mediamarkkinoiden mukaan, joilla lääkärin vastaanotto sijaitsi, ja sen kuukauden mukaan, jolloin potilaalle määrättiin ensimmäisen kerran statiinia. Mallit ajettiin kaikille potilaille, jotka aloittivat hoidon, ja myös niille potilaille, jotka jatkoivat lääkemääräysten saamista vähintään kuuden kuukauden ajan. Logistisia regressioita käytettiin ennustamaan todennäköisyyttä, että kukin potilas saavutti ATP III:n LDL-C-veriarvotavoitteet DTC-mainonnan ja muiden tekijöiden funktiona.", "Suuren kansallisen DTC-mainonnan määrän hoidon aloittamishetkellä havaittiin lisäävän todennäköisyyttä, että potilaat saavuttivat LDL-C-veriarvotavoitteet kuuden kuukauden kuluttua 6 prosentilla (P < 0,001) - vaikkakin vaikutus painottui potilaisiin, joilla oli vähiten rajoittavat ATP III:n LDL-C-veriarvotavoitteet (< tai = 160 mg/dl). Tämä tulos havaittiin sekä koko potilasjoukossa että rajoitetussa otoksessa potilaista, jotka säilyttivät hoidon vähintään 6 kuukautta.

**Tulos**

Vaikuttaako hydroksimetyyliglutaryylikoentsyymi a -reduktaasin estäjien suoramainonta LDL-C-tavoitteiden saavuttamiseen?

**Esimerkki 9.6480**

Sytokiineja ja kemoterapeuttisia aineita yhdistävän immunokemiallisen hoidon odotetaan olevan tehokas pitkälle edenneen munuaissolusyövän hoidossa. Tutkimme interferoni-alfan (IFN-alfa) ja 5-fluorourasiilin (5-FU) synergian taustalla olevaa mekanismia ja p53-statuksen vaikutusta yhdistelmähoidon synergiaan RCC:n solulinjoissa.", "IFN-alfan ja 5-FU:n synergiaa analysoitiin isobolografisella analyysillä viidessä RCC:n solulinjassa. Yhdistelmähoidon vaikutus apoptoosin induktioon mitattiin virtaussytometrisellä analyysillä, Hoechst-värjäyksellä ja kaspaasiaktiivisuusmäärityksellä; PCNA:n ilmentymistä tutkittiin Western blotting -menetelmällä, jotta voitiin tutkia yhdistelmähoidon vaikutusta antiproliferatiiviseen vaikutukseen.", "Osoitimme IFN-alfan ja 5-FU:n synergian viidessä RCC-solulinjassa, joissa oli villin tyypin p53. IFN-alfa tukahdutti RCC-solujen proliferaatiota G1- tai G2/M-solusyklin pysäyttämisen kautta indusoimatta apoptoosia, kun taas 5-FU indusoi apoptoosia annoksesta riippuvaisella tavalla. IFN-alfa tehosti 5-FU:n indusoimaa RCC-solujen apoptoosia, kun taas 5-FU ei lisännyt IFN-alfan antiproliferatiivista vaikutusta. IFN-alfan ja 5-FU:n synergistinen esto kuitenkin hävisi, kun solulinjat transfektoitiin p53-dominantti-negatiivisella vektorilla.

**Tulos**

Edellyttääkö interferoni-alfan ja 5-fluorourasiilin synergia ihmisen munuaissolusyövässä p53-aktiivisuutta?

**Esimerkki 9.6481**

Episodisen muistin avulla voimme tietoisesti palauttaa mieleemme henkilökohtaisesti koettuja menneisyyden tapahtumia. Muistin suorituskyky on heikentynyt potilailla, joilla on lievä kognitiivinen heikentyminen (MCI), joka on Alzheimerin taudin (AD) riskitila.", "Käytimme toiminnallista magneettikuvausta (fMRI) vertaillaksemme aivojen toimintaa muistin koodauksen aikana 29 terveellä iäkkäällä koehenkilöllä (keski-ikä 67,7 (SD 5,4) vuotta) ja 21 potilaalla, joilla on MCI (keski-ikä 69,7 (SD 7,0) vuotta). Koehenkilöt muistivat sanaluettelon, kun fMRI-tietoja kerättiin. Myöhemmin heidän oli tunnistettava nämä sanat häiritsevien sanojen luettelosta. Tapahtumiin liittyvän paradigman käyttö mahdollisti onnistuneesti koodattujen kohtien valikoivan analysoinnin kullakin yksilöllä. Vertailimme onnistuneesti koodattujen sanojen aktivoitumista terveiden iäkkäiden koehenkilöiden ja MCI-potilaiden välillä.", "Tärkein ryhmien välinen ero havaittiin vasemmassa hippokampuksessa ja sitä ympäröivillä mediaalisen ohimolohkon (MTL) alueilla MCI-potilailla verrattuna terveisiin koehenkilöihin onnistuneen koodauksen aikana.

**Tulos**

Onko hippokampuksen aktivoituminen lievää kognitiivista heikkenemistä sairastavilla potilailla välttämätöntä muistin koodauksen onnistumiselle?

**Esimerkki 9.6482**

Sydänkirurgisten potilaiden, joilla oli kliinisesti diagnosoitu hepariinin aiheuttama trombosytopenia (HIT), hoitotuloksia tutkittiin.", "Retrospektiivinen, havainnointitutkimus.", "Yliopistosairaala.", "Kaikki sydänkirurgiset potilaat, joilla oli diagnosoitu HIT sydänleikkauksen jälkeen tammikuun 2002 ja joulukuun 2004 välisenä aikana, ja samanaikaisesti peräkkäiset potilaat, joilla ei ollut HIT:tä.", "Ei ole Mittaustulokset ja päätulokset.": 3465 potilasta hoidettiin postoperatiivisesti sydänkirurgisessa teho-osastossa tutkimusjakson aikana. Kliininen epäily HIT:stä heräsi, kun verihiutaleiden määrä laski selvästi useita päiviä leikkauksen jälkeen, ja HIT osoitettiin positiivisella entsyymi-immunomäärityksellä 20 potilaalla. Trombosytopenia (35,5 [22] x 10(9)/L, mediaani [interkvartiiliväli]) kehittyi 7 (6) päivän kuluessa. HIT-potilaat saivat merkittävästi enemmän verihiutalesiirtoja perioperatiivisesti kuin kontrolliryhmät (p < 0,001). Tromboembolisia komplikaatioita esiintyi 70 prosentilla HIT-potilaista, mutta ei yhdelläkään ei-HIT-potilaista (14/20 vs. 0/20, p = 0,001). HIT-potilaiden teho-osastollaoloaika oli pidempi kuin kontrollipotilaiden (16,5 [11,0] vs. 1,0 [3,0] päivää, p < 0,001). Yhdeksän HIT-potilasta kuoli (45 %), kun taas kaikki kontrollipotilaat jäivät henkiin. Kuolleisuus liittyi tromboottisiin komplikaatioihin seitsemällä HIT-potilaalla (35 %).

**Tulos**

Liittyykö hepariinin aiheuttama trombosytopenia sydänleikkauksen jälkeen huonoon lopputulokseen?

**Esimerkki 9.6483**

Emäksiset/vacuolaariset seriiniproteaasit muodostavat useiden yleisten ilmassa leviävien sienilajien tärkeimmän pansieni-allergeeniryhmän. On tärkeää karakterisoida antigeeninen determinantti (antigeeniset determinantit), jonka monoklonaaliset vasta-aineet tunnistavat näitä tärkeimpiä allergeeneja vastaan.", "Monoklonaalisen vasta-aineen FUM20 tunnistama sienien seriiniproteaasien antigeeninen determinantti analysoitiin pisteimmunomäärityksellä synteettisistä peptideistä, jotka on immobilisoitu selluloosakalvolle. Saadut tulokset vahvistettiin villityyppisellä rekombinanttiproteaasilla ja sen mutanteilla. Epitopit kartoitettiin seriiniproteaasien rakenteeseen molekyylimallinnuksen avulla.", "Lineaarinen epitooppi, joka käsittää 9 aminohappoa Pen ch 18:sta ((6)EKNAPWGLA(14)), sitoo FUM20:aa. Vastaava peptidi ((5)AKGAPWGLA(13)) Rho m 2:sta sitoo myös FUM20:a. K6:n, P9:n tai W10:n korvaaminen alaniinilla tässä peptidissä johti FUM20:n sitoutumisen jyrkkään vähenemiseen. Rho m 2 -mutantit, joissa on yksittäinen K6A-, P9A-, P9G-, W10A- tai W10F-korvaaja, osoittivat negatiivista immunoblot-reaktiivisuutta FUM20:ta vastaan. Rho m 2 K6R -mutantti voi kuitenkin sitoa FUM20:tä. FUM20:n antigeenisten determinanttien kolmiulotteiset rakennemallit seriiniproteaaseille rakennettiin. FUM20-vuorovaikutuksen kannalta kriittinen lysiinijäännös on proteaasien pinnalla ja liuottimen ulottuvilla. Kriittinen ydinjäännös proliini sijaitsee alfa-kierteen alussa.

**Tulos**

Ovatko lys , pro ja trp kriittisiä keskeisiä aminohappojäännöksiä, jotka FUM20 , monoklonaalinen vasta-aine seriiniproteaasi-pan-sieniallergeeneja vastaan, tunnistaa?

**Esimerkki 9.6484**

Raportit haimasyövän (PaCa) solujen hormonireseptorien ilmentymisestä ja hoitovasteista antihormonihoitoon ovat ristiriitaisia. Tutkimme estrogeenireseptorin (ER) ilmentymistä PaCa-soluissa ja selvitimme sen funktiota estrogeenivälitteisessä solujen lisääntymisessä.", "ERalfa- ja ERbeta-proteiinitasot kahdeksassa ihmisen PaCa-solulinjassa havaittiin Western blot -analyysillä. Solujen proliferaatio mitattiin sulforhodamiini B -analyysillä. ER-modulaattoreita olivat dietyylistilbestroli (DES), estradioli (E2), 4-hydroksitamoksifeeni (Tam), genisteiini (Gen) ja kumestroli (Coum).", "ERalfa-tasoja havaittiin kaikissa kahdeksassa ja ERbeta-tasoja seitsemässä solulinjassa. ERbeta/ERalfa-suhde vaihteli 0,4:stä 111:een (mediaani: 6,4, >5 seitsemässä linjassa). Kasvun maksimaalisen stimulaation mediaani (%, havaittu 20-200 nM:ssa) oli 19 (DES), 39 (E2), 20 (Tam), 22 (Gen) ja -9 (Coum); maksimaalisen eston mediaani (40-60 mikroM:ssa) oli 59 (DES), 36 (E2), 25 (Tam), 43 (Gen) ja 50 (Coum). E2:n ja Genin stimuloivien vaikutusten laajuus korreloi ERbeta/ERalfa-suhteen kanssa (Kendallin tau: 0,714, P = 0,024), mutta ei pelkästään ERalfa- tai ERbeta-tasojen kanssa. Ainoastaan Coumin aiheuttama esto korreloi ERbeta/ERalfa-suhteen (P = 0,006) ja ERalfa-ekspression (r = 0,753, P = 0,03) kanssa. E2, Gen ja Coum vähensivät merkittävästi gemsitabiinin aiheuttamaa PaCa-sytotoksisuutta (IC(40)).

**Tulos**

Ennustaako estrogeenireseptorin beeta/alfa-suhde haimasyöpäsolujen vastetta estrogeeneille ja fytoestrogeeneille?

**Esimerkki 9.6485**

Crohnin taudin (CD) striktuurien muodostuminen on seurausta jatkuvasta suoliston tulehduksellisesta aktivaatiosta, joka johtaa adheesiomolekyylien lisääntyneeseen adheesiomolekyylien ilmentymiseen seerumin fibroblasteissa (SF). Vasoaktiivisella suoliston peptidillä (VIP) on tulehdusta ehkäiseviä ja immunoregulatiivisia ominaisuuksia. Hoito VIP:llä ehkäisee kokeellista CD:tä eläinmalleissa kliinisellä ja patologisella tasolla. Tässä tutkimuksessa raportoidaan VIP:n vaikutuksesta solunsisäisen adheesiomolekyyli-1:n (ICAM-1) ilmentymiseen IL-1beta-stimuloiduissa ihmisen paksusuolen SF:ssä.", "Primäärisiä ihmisen paksusuolen SF:itä inkuboitiin IL-1beta:n (10 ng/mL) kanssa tai ilman IL-1beta:ta (10 ng/mL) VIP:n läsnäollessa tai puuttuessa eri pitoisuuksina (0,1-100 nM) määrätyn ajan. Solupinnan ja sytosolista ICAM-1-ekspressiota arvioitiin vastaavasti virtaussytometrialla ja Western blot -analyysillä. NF-kappaB:n DNA-sitomiskyky analysoitiin elektroforeettisella liikkuvuussiirtymämäärityksellä. IkappaB-alfa:n fosforylaatiota tutkittiin Western blot -analyysillä.", "VIP esti IL-1beta:n aiheuttaman ICAM-1:n ilmentymisen annosriippuvaisesti. IL-1beta-indusoitua ICAM-1:tä esti myös voimakas NF-kappaB:n estäjä MG132. VIP vähensi myös IL-1beta-indusoimaa NF-kappaB:n DNA-sitomiskykyä ja IkappaB-alfa:n fosforylaatiota.

**Tulos**

Estääkö vasoaktiivinen suolistopeptidi adheesiomolekyylien ilmentymistä aktivoituneissa ihmisen paksusuolen serosaalisissa fibroblasteissa estämällä NF-kappaB-aktivoitumista?

**Esimerkki 9.6486**

Tässä tutkimuksessa testattiin uuden syöpärokotteen tehokkuutta CC-36-hiirten paksusuolen adenokarsinoomamallissa.", "CC-36-kasvainsoluja ruiskutettiin ihon alle neljän tai kuuden viikon ikäisten urospuolisten BALB/c-hiirten vasempaan kylkeen. Hiiret jaettiin kolmeen ryhmään, joista kukin sai yhden seuraavista hoidoista: (1) DC:t pulssitettiin IL-2-geenillä koodatulla rokote-onkolysaatilla (DC-IL-2VCO), (2) DC:t pulssitettiin pelkällä kasvainonkolysaatilla (DC-CO) tai (3) ei hoitoa (kontrolli). Kasvainten ilmaantuvuus mitattiin, ja eloonjäämislukuja verrattiin parittaisella Studentin t-testillä. Sytolyyttinen T-soluaktiivisuus mitattiin perifeerisen veren lymfosyyteistä (PBL) ja pernan lymfosyyteistä (51)Cr-eritysmäärityksellä. Lopuksi hiiristä poistettiin joko CD4+- tai CD8+-lymfosyytit ennen rokotteen saamista, jotta voitiin testata kasvainimmuniteetin mekanismia näissä hiirissä.", "DC-IL-2VCO:lla hoidetuilla hiirillä todettiin pienentynyt kasvainrasitus, lisääntynyt eloonjääminen ja suurempi sytolyyttinen aktiivisuus verrattuna kontrollihiiriin ja DC-CO:ta saaneisiin hiiriin. Lisäksi CD8+ T-solujen köyhdyttäminen ennen IL-2VV + DC-IL-2VCO:lla tapahtuvaa immunisointia johti merkittävään kasvainten ilmaantuvuuden lisääntymiseen, joka oli samanlainen kuin käsittelemättömillä kontrollihiirillä.

**Tulos**

Tuottaako uusi dendriittisiin soluihin perustuva syöpärokote lupaavia tuloksia syngeenisessä CC-36-hiiren paksusuolen adenokarsinoomamallissa?

**Esimerkki 9.6487**

Kalaöljyn (FO) lisääminen ehkäisee lihavuuden ja insuliiniresistenssin kehittymistä ja säätelee UCP3:n ilmentymistä jyrsijöiden luustolihaksissa. Tämä saattaa olla epäsuoraa näyttöä siitä, että FO edistää rasvan hapettumista ja/tai muuttaa energiatehokkuutta. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, voidaanko tällaisia vaikutuksia havaita ihmisillä. FO:n metabolisia vaikutuksia arvioitiin liikunnan aikana, jotta energiatehokkuus saatiin suoraan mitattua.", "Kahdeksan tervettä miesvapaaehtoista tutkittiin 14 päivän ajan FO:n (mukaan lukien 1,1 g eikosopentaeenihappoa ja 0,7 g dekosaheksaeenihappoa) lisäannoksen (7,2 g/vrk) kanssa ja ilman sitä. Heidän VO(2 max)-arvonsa mitattiin pyöräergometrillä. Tämän jälkeen arvioitiin energia-aineenvaihdunta (substraatin hapettuminen, energiankulutus ja energiatehokkuus) 30 minuutin pyöräilyharjoituksen aikana 50 %:n VO(2 max):lla, joka suoritettiin 2 h 30 vakioidun, runsaasti hiilihydraatteja sisältävän aamiaisen jälkeen.", "VO(2 max) oli 38,6+/-2,2 FO:n jälkeen ja 38,4+/-2,0 (ml x kg(-1) x min(-1)) kontrolliolosuhteissa (NS). Plasman glukoosin, insuliinin ja NEFA:n peruspitoisuudet sekä energia-aineenvaihdunta olivat samanlaisia FO:n ja kontrollien yhteydessä. Liikunnan aikana FO:n nauttiminen ei muuttanut plasman NEFA-pitoisuuksien, energiankulutuksen, glukoosin ja lipidien hapettumisen lisääntymistä eikä glykemian ja insulinemian vähenemistä. Energiatehokkuus oli 22,4+/-0,6 % FO:n jälkeen verrattuna 21,8+/-0,7 %:iin kontrolleissa. Sen varmistamiseksi, että FO:n vaikutusten puuttuminen ei johtunut hiilihydraattiaterian nauttimisesta välittömästi ennen harjoitusta, 4 koehenkilöä 8:sta tutkittiin uudelleen paastoiduissa olosuhteissa, eikä FO myöskään muuttanut energiatehokkuutta tässä tutkimusten osajoukossa.

**Tulos**

Muuttaako kalaöljyn lisäys terveiden miesten energiatehokkuutta?

**Esimerkki 9.6488**

Vaikka seerumin tyreoglobuliini (Tg) on erinomainen merkkiaine uusiutuneen tai pysyvän erilaistuneen kilpirauhassyövän (DTC) havaitsemiseksi, se on epäluotettava potilailla, joilla on positiivisia Tg-vasta-aineita. Lisäksi yhä useammilla DTC-potilailla on kohonnut Tg-pitoisuus, mutta radiojodikuvauksessa tai muissa kuvantamistutkimuksissa ei ole havaittavissa tautia. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko Tg-proteiinipitoisuuksissa gradienttia DTC-potilailla.", "Viisitoista potilasta, joille tehtiin tyreoidektomia ja/tai imusolmukkeiden poisto primaarisen DTC:n (n = 10 potilasta) ja uusiutuneen tai pysyvän DTC:n (n = 5 potilasta) vuoksi. Laskimopunktio suoritettiin samanaikaisesti kasvaimen vieressä olevasta kaulalaskimosta ja ipsilateraalisesta antecubitaalisesta laskimosta. Laskimon Tg-proteiinipitoisuudet mitattiin käyttämällä kemiluminesenssimääritystä. TULOKSET: Keskimääräinen sisäisen kaulalaskimon ja antekubitaalilaskimon välinen Tg-proteiinisuhde oli 3,4:1,0 (Tg-suhteen mediaani 2,9:1; vaihteluväli 0,8-62,2). Neljällä potilaalla oli positiiviset anti-Tg-vasta-aineet, mutta heillä oli silti Tg-gradientti. Tg-pitoisuudet olivat merkitsevästi korkeammat viereisessä kaulalaskimossa kuin antecubitaalisessa laskimossa (P = .0019). Tg-suhde sisäisen kaulalaskimon ja antecubitaalilaskimon välillä oli merkitsevästi korkeampi potilailla, joilla oli uusiutuva tai pysyvä DTC, kuin potilailla, joilla oli primaarikasvain (P = .0196).

**Tulos**

Onko erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla laskimoperäinen gradientti tyreoglobuliinipitoisuuksissa?

**Esimerkki 9.6489**

Tutkia sydän- ja verenkiertoelimistön kunnon ja homokysteiinipitoisuuksien välistä yhteyttä nuorilla.", "Poikkileikkaustutkimus.", "Madrid, Murcia, Granada, Santander ja Zaragoza, Espanja.", "Sata viisikymmentäkuusi espanjalaista nuorta (76 poikaa ja 80 tyttöä), iältään (keskiarvo +/- SD) 14,8 +/- 1,4 vuotta.", "Sydän- ja verenkiertoelimistön kunto mitattiin 20 metrin sukkulajuoksutestillä. Puberteettivaihe, syntymäpaino, tupakointi ja sosioekonominen asema määritettiin, ja mitattiin kuuden ihopaksuusmittauksen summa sekä seerumin foolihappo- ja B(12)-vitamiinipitoisuudet. Metyleenitetrahydrofolaattireduktaasin (MTHFR; 677C>T genotyyppi) polymorfismi tehtiin DNA-sekvensoinnilla.", "Paastohomokysteiinitasot.', 'Homokysteiinin keskiarvot olivat merkitsevästi korkeampia MTHFR 677CT- ja TT-genotyypin alaryhmissä verrattuna CC-genotyypin alaryhmään murrosikäisillä pojilla, kun taas murrosikäisillä tytöillä homokysteiinin keskiarvot olivat merkitsevästi korkeampia MTHFR 677CT- ja TT-genotyypin alaryhmissä verrattuna CC- ja CT-genotyypin alaryhmiin. Moninkertaiset regressioanalyysit osoittivat, että kardiovaskulaarinen kunto oli merkitsevästi yhteydessä homokysteiinipitoisuuksiin murrosikäisillä naisilla sen jälkeen, kun mahdolliset sekoittavat tekijät, mukaan lukien MTHFR 677C>T-genotyyppi, oli kontrolloitu (beeta = -0,40; semipariaalinen korrelaatio = -0,35; P = .007). Kardiovaskulaarisen kunnon ja homokysteiinipitoisuuksien välillä ei havaittu yhteyttä miespuolisilla nuorilla (beeta = 0,12; puoliosittainen korrelaatio = 0,08; P = .51).

**Tulos**

Onko sydän- ja verenkiertoelimistön kunto negatiivisesti yhteydessä homokysteiinitasoihin naispuolisilla nuorilla?

**Esimerkki 9.6490**

Pyrimme määrittämään hiljattain kehitetyn yhdistetyn selinmakuulle alttiina olevan yhdistetyn määritysalgoritmin diagnostisen suorituskyvyn sydänlihasperfuusiokertojen yhden fotoniemissiotietokonetomografiassa (MPS) sepelvaltimotaudin havaitsemiseksi naisilla.", "Tarkasteltiin peräkkäisiä MPS-kuvauksia naisista, joilla ei ollut tunnettua sepelvaltimotaudin tautia ja joille ei ollut tehty sepelvaltimoiden varjoainekuvausta kolmen kuukauden kuluessa MPS:stä (n = 168) ja joilla oli pieni todennäköisyys sepelvaltimotaudin taudille (n = 291). Kokonaisperfuusiovaje (TPD) johdettiin automaattisesti selinmakuulla (S-TPD), makuuasennossa (P-TPD) ja makuuasennossa ja makuuasennossa yhdistetyistä (C-TPD) tietokokonaisuuksista. Vähäisen todennäköisyyden potilaat ryhmiteltiin rintaliivikuppikoon mukaan (A/B, n = 102; C, n = 101; ja D, n = 88). S-TPD:n, P-TPD:n ja C-TPD:n vastaanotto-operaattorin ominaiskäyrien alapuoliset pinta-alat olivat vastaavasti 0,84 +/- 0,03, 0,88 +/- 0,03 ja 0,90 +/- 0,03. C-TPD:llä oli suurempi spesifisyys kuin S-TPD:llä ja P-TPD:llä CAD:n (stenoosi > tai =70 %) tunnistamisessa ilman, että herkkyys heikkeni (61 %, 76 % ja 94 % S-, P- ja C-TPD:llä; P < 0,0005 verrattuna S-TPD:hen ja P < 0,05 verrattuna P-TPD:hen). C-TPD:ssä normaaliusaste oli korkeampi kuin S-TPD:ssä tai P-TPD:ssä.

**Tulos**

Parantaako yhdistetty kvantitatiivinen supine-prone-myocardial perfusion SPECT sepelvaltimotaudin havaitsemista ja normaalisuusastetta naisilla?

**Esimerkki 9.6491**

Huolimatta CDC:n suosituksista rokottaa pistoshuumeiden käyttäjät hepatiitti A -virusta (HAV) ja hepatiitti B -virusta (HBV) vastaan, rokotusten kattavuus on edelleen alhainen. IDU:ille sopivia rokotusohjelmia ei ole toteutettu tai arvioitu laajalti. Arvioimme, vaikuttivatko helppokäyttöisyys ja rahalliset kannustimet siihen, että 18-30-vuotiaat huumeidenkäyttäjät ottivat ilmaisen rokotteen käyttöön viidessä yhdysvaltalaisessa kaupungissa.", "Yhteisöympäristöistä rekrytoidut huumeidenkäyttäjät suorittivat riskikäyttäytymisen itsehaastattelun ja testasivat HAV:n vasta-aineet (anti-HAV) ja hepatiitti B:n ydinantigeenin (anti-HBc). Rokotetta tarjottiin oletettavasti esitestissä (paitsi Chicagossa); rokotteiden saatavuus ja kannustimet vaihtelivat paikkakunnittain, mikä loi kvasikokeellisen mallin.", "3181 osallistujasta anti-HAV:n ja anti-HBc:n seroprevalenssi oli 19 % ja 23 %. Vaikka 83 prosenttia osallistujista oli halukkaita ottamaan rokotteen, vain 36 prosenttia sai > tai = 1 annoksen, mikä vaihteli paikkakunnittain: Baltimore (83 %), Seattle (33 %), Los Angeles (18 %), New York (17 %) ja Chicago (2 %). Osallistuminen oli suurinta silloin, kun rokotetta oli saatavilla heti paikan päällä, ja vähäisintä silloin, kun sitä tarjottiin vasta tulosten saamisen jälkeen. Rahalliset kannustimet ovat saattaneet lisätä osallistumista, kun rokotusta ei ollut saatavilla paikan päällä.

**Tulos**

Onko mukavuus avain hepatiitti A- ja B-rokotusten ottamiseen nuorten aikuisten pistoshuumeiden käyttäjien keskuudessa?

**Esimerkki 9.6492**

GnRH:n toisen muodon (GnRH2) ja sitä vastaavan reseptorin (GnRHR2) esiintymisen tai puuttumisen määrittäminen ihmisen kohdun myometriumissa ja leiomyoomassa.", "Ihmisen leiomyooman ja potilaan myometriumin GnRH2:n ja GnRHR2:n erilaista mRNA- ja proteiiniekspressiota koskeva arviointi", "Yliopistosairaala.', 'Kahdeksan naista, joille oli tehty lääketieteellisesti indikoitu kohdunpoisto oireisten fibrooomien vuoksi.', 'Mikrosarja-analyysi, käänteistranskriptaasipolymeraasiketjureaktio (RT-PCR), reaaliaikainen RT-PCR ja immunohistokemia.', 'MRNA:n ja proteiinien ilmentyminen leiomyoomassa ja potilaan kanssa yhteensopivassa myometriumssa.', 'Mikrosarja-analyysi osoitti ilmentymisen, ja vahvistimme löydökset RT-PCR:llä. Reaaliaikainen RT-PCR osoitti, että geenien ilmentyminen leiomyoomassa oli vastaavaa kuin potilaan vastaavassa myometriumissa (0,99-kertainen GnRH2:n osalta ja 1,28-kertainen GnRHR2:n osalta). Immunohistokemia vahvisti GnRH2-proteiinin ilmentymisen sekä leiomyoomassa että myometriumissa.

**Tulos**

Ilmentävätkö ihmisen myometrium ja leiomyoomat gonadotropiinia vapauttavaa hormoni 2:ta ja gonadotropiinia vapauttavan hormoni 2:n reseptoria?

**Esimerkki 9.6493**

Haarautuvien putkien muodostuminen on olennainen vaihe rauhas-elinten kehityksessä. Epiteelin tubulogeneesiä ohjaavien solunulkoisten vihjeiden tunnistamiseksi käytimme in vitro -testiä, jossa EpH4-J3B1A -nisäkäsepiteelisolut muodostavat pallomaisia kystia, kun niitä kasvatetaan kollageenigeeleissä seerumittomissa olosuhteissa, mutta ne muodostavat haarautuvia tubuluksia, kun läsnä on sikiön vasikan seerumia (FCS).", "Ensimmäiset kokeet osoittivat, että FCS:n tubulogeneesiä indusoiva aktiivisuus lisääntyi huomattavasti kuumentamalla (70 °C) tai happamoittamalla ohimenevästi pH3:een. Tämän vuoksi oletimme, että tubulogeeninen aine oli transformoiva kasvutekijä-beeta (TGF-beeta), sytokiini, jota esiintyy seerumissa piilevässä muodossa ja joka voidaan aktivoida kuumennuksella tai happokäsittelyllä. Havaitsimme todellakin, että happamoitetun FCS:n tubulogeeninen aktiivisuus vähenee, kun siihen lisätään joko SB-431542:ta, joka on TGF-beeta-tyypin I reseptorin selektiivinen estäjä, tai TGF-beeta-1:n neutraloivaa vasta-ainetta. Toisaalta eksogeenisen TGF-beeta-1:n lisääminen pieninä pitoisuuksina (20-100 pg/ml) toisti happamoitetun FCS:n vaikutuksen onttojen putkien morfogeneesin indusoimiseen. Sitä vastoin korkeammat TGF-beeta-1-pitoisuudet aiheuttivat ohuiden solusäikeiden muodostumisen, joissa ei ollut havaittavissa olevaa luumenia. Saadaksemme käsityksen TGF-beeta-1:n aiheuttaman putkien muodostumisen taustalla olevista mekanismeista arvioimme matriksin metalloproteinaasien (MMP) mahdollista roolia. Western blot- ja gelatiinisyymografiamenetelmillä havaitsimme MMP-9:n annosriippuvaisen lisääntymisen TGF-beeta-1-hoidon yhteydessä. Putkien muodostumista estettiin synteettisellä laajakirjoisella metalloproteinaasi-inhibiittorilla, rekombinantti-metalloproteinaasien kudosinhibiittori-2:lla (TIMP-2) ja selektiivisellä MMP-9:n inhibiittorilla, mikä osoittaa, että tämä morfogeneettinen prosessi edellyttää MMP-9:n toimintaa.

**Tulos**

Indusoivatko matalat pitoisuudet transformoivaa kasvutekijä-beeta-1:tä tubulogeneesiä viljellyissä maitorauhasen epiteelisoluissa?

**Esimerkki 9.6494**

Topiramaatti on uusi kouristuslääke, jonka tiedetään moduloivan useiden ligandi- ja jänniteohjattujen ionikanavien aktiivisuutta hermosoluissa. Topiramaatin vaikutusmekanismi molekyylitasolla on vielä epäselvä, mutta kanavan/reseptorin fosforylaatiotila näyttää olevan tekijä, joka pystyy vaikuttamaan sen aktiivisuuteen. Tutkimme natriumkanavan fosforylaation seurauksia topiramaatin vaikutuksesta tetrodotoksiinille (TTX) herkkään ohimenevään Na(+)-virtaan (I(NaT)).", "I(NaT) rekisteröitiin rotan sensorimotorisen aivokuoren dissosioituneissa neuroneissa käyttäen kokosolupatch-clamp-konfiguraatiota.", "Havaitsimme, että topiramaatti (100 mikroM) siirsi merkittävästi I(NaT):n inaktivointikäyrän tasaista tilaa hyperpolarisoituneeseen suuntaan. Neuroneissa, joita oli esikäsitelty PKC-aktivaattorilla, 1-oleoyyli-2-acetyyli-sn-glyserolilla (OAG; 2 mikroM), topiramaatin nettovaikutus I(NaT)-inaktivaatioon tasaisessa tilassa väheni merkittävästi. Lisäksi OAG siirsi myös hieman I(NaT)-aktivaatiokäyrää hyperpolarisoituneeseen suuntaan, kun taas topiramaatin perfuusio ei vaikuttanut I(NaT)-aktivaation parametreihin.

**Tulos**

Muodostaako proteiinikinaasi-C:n välittämä natriumkanavien fosforylaatio tetrodotoksiiniherkän ohimenevän natriumvirran estoa topiramaatilla?

**Esimerkki 9.6495**

Yleinen näkemys lääkkeiden aiheuttaman idiosynkraattisen maksavaurion (DILI) patogeneesistä on, että lähtöyhdisteet muuttuvat maksatoksisiksi metabolian kautta, pääasiassa sytokromi (CYP) 450:n kautta, vaikka muutkin metaboliareitit voivat vaikuttaa. Yksittäiset raportit viittaavat CYP 450:n polymorfismien merkitykseen DILI:ssä. Tarkoituksenamme oli arvioida espanjalaisten DILI-potilaiden joukossa CYP2C9:n ja CYP2C19:n tärkeiden allelivarianttien esiintyvyyttä, sillä CYP2C9:n ja CYP2C19:n tiedetään osallistuvan useiden hepatotoksisten lääkkeiden metaboliaan.", "CYP2C9:n ((\*)2, (\*)3) ja CYP2C19:n ((\*)2 ja (\*)3) genotyypin määritys tehtiin yhteensä 28 ja 32 potilaalle, joilla oli vakiintunut diagnoosi DILI:sta. CYP2C9- ja CYP2C19-variantit analysoitiin genomisesta DNA:sta PCR-FRET-menetelmällä ja niitä verrattiin aiempiin löydöksiin muissa valkoihoisissa väestöissä.", "CYP2C9- ja CYP2C19-alleelien ja genotyyppien frekvenssit olivat Hardy-Weinbergin tasapainon mukaisia. Neljätoista potilasta (50 %) oli heterotsygoottisia ja 1 (4 %) todettiin yhdistelmäheterotsygoottiseksi CYP2C9-alleelin suhteen. Seitsemällä (22 %) todettiin olevan yksi ja yhdellä (3 %) kaksi CYP2C19-mutaatioalleelia. Yksikään potilas ei ollut homotsygoottinen (\*)3 -alleelin suhteen. Sekä CYP2C9- että CYP2C19-alleelivarianttien jakauma DILI-potilailla oli samanlainen kuin muissa valkoihoisissa väestöissä. Potilaat, joilla oli variantti ja potilaat, joilla oli villityyppinen alleeli, eivät eronneet toisistaan DILI:n kliinisen kuvan, vamman tyypin ja lopputuloksen suhteen.

**Tulos**

Liittyvätkö CYP2C9:n ja CYP2C19:n geneettiset polymorfismit lääkkeiden aiheuttamiin idiosynkraattisiin maksavaurioihin ( DILI )?

**Esimerkki 9.6496**

Koska laparoskooppista sappitiehyiden tutkimista (LBDE) varten ei ole tiloja ja asiantuntemusta, useimmille potilaille, joilla epäillään sappitiehyiden kalkkeutumista, tehdään preoperatiivinen endoskooppinen sappitiehyiden puhdistus. Intraoperatiivista kolangiografiaa (IOC) ei tehdä myöhemmässä laparoskooppisessa kolekystektomiassa. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, kuinka suuri osuus kanavan puhdistamisesta onnistuu yksinkertaisten transkystisten manipulaatioiden jälkeen.", "Tässä prospektiivisessa tutkimuksessa tutkittiin 1 408 potilasta 13 vuoden aikana yksikössä, jossa sappikivien hoitoa harjoitettiin yhden istunnon aikana. Suurimmalle osalle potilaista tehtiin IOC-yritys. Poikkeavuudet hoidettiin kanavan huuhtelulla, glukagonipistoksella, Dormia-korin troolauksella, koledokoskooppisella transkystisella tutkimuksella tai koledokotomialla.", "1 056:sta tehdystä kolangiogrammista (75 %) 287 oli epänormaaleja (27,2 %). Kirurgian harjoittelijat, jotka toimivat valvonnassa, suorittivat onnistuneesti 24 prosenttia kaikista kolangiografioista. 396:sta sappitiepotilaasta, jotka otettiin vastaan sappitiepotilaiden hätätilanteiden vuoksi, 94,1 prosentilla oli epänormaali sappitiekuvaus. Niistä 287 potilaasta, joilla oli epänormaali IOC, 9,4 % ei tarvinnut toimenpiteitä, 18 % oli selkeitä glukagonin ja huuhtelun jälkeen ja 13 % selvitettiin käyttämällä Dormia-korin troolausta läpivalaisun aikana. Yhteensä 95 potilasta tarvitsi virallisen LBDE:n, ja 2 potilasta tarvitsi postoperatiivisen endoskooppisen retrogradisen kolangiopankreatografian (ERCP). Yksinkertaisen transkystisen manipulaation jälkeen ei tarvittu postoperatiivista ERCP:tä jäljellä olevien kivien vuoksi. Kahdeksan konversiota tapahtui, joista yksi transkystisen tutkimisen aikana. Seuranta-arviointia jatkettiin joissakin tapauksissa jopa 6 vuoden ajan. Kahdella potilaalla kivet uusiutuivat LBDE:n ja selkeän postoperatiivisen putkikolangiogrammin jälkeen.

**Tulos**

Helpottaako intraoperatiivinen kolangiografia kanavan kivien yksinkertaista transkystista poistamista yksiköissä, joilla ei ole asiantuntemusta laparoskooppiseen sappitiehyiden leikkaukseen?

**Esimerkki 9.6497**

Seerumin natriumpoikkeavuudet ovat yleisiä subaraknoidaalivuodon (SAH) jälkeen, ja ne on yhdistetty huonoon lopputulokseen. Tässä tutkimuksessa analysoitiin, liittyykö seerumin natriumpitoisuuden poikkeavuus sydämen toimintaan ja kuolleisuuteen subaraknoidaalivuodon (SAH) jälkeen.", "SAH-potilaiden prospektiivisessa kohorttitutkimuksessa ensisijainen ennustemuuttuja oli koehenkilöiden natriumpitoisuus. Hypernatremia määriteltiin natriumiksi >143 mmol/l ja hyponatremia <133 mmol/l. Sydämen troponiini I (cTi) mitattiin ja kaikukardiografia tehtiin kolmena tutkimuspäivänä. Dikotomisia tulosmuuttujia olivat cTi > 1,0 mikrog/l, vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) < 50 %, LV:n alueellisten seinämän liikehäiriöiden (RWMA) esiintyminen (vs. puuttuminen), keuhkoödeema ja kuolema. Lisäanalyyseissä tutkittiin hypernatremian astetta ja natriumin lisäystä sekä hypernatremian ja sydämen lopputulosten välistä ajallista yhteyttä.", 'Tutkimukseen osallistui 214 henkilöä. Neljäkymmentäkahdeksan koehenkilöä (22 %) oli hypernatriemisessa tilassa vähintään yhtenä tutkimuspäivänä, ja 45 (21 %) oli hyponatriemisessa tilassa. Monimuuttujasopeutuksen jälkeen hypernatremia oli itsenäinen ennustaja LVEF < 50 % (OR 4,7, CI 1,3-16,2, p = 0,015), kohonneen cTi:n (OR 3,7, CI 1,2-11,9, p = 0,028) ja keuhkoödeeman (OR 4,1, CI 1,4-1,5, p = 0,008) suhteen. Se ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä kuolleisuuden ennustaja (p = 0,075).

**Tulos**

Ennustaako hypernatremia haitallisia kardiovaskulaarisia ja neurologisia tuloksia SAH:n jälkeen?

**Esimerkki 9.6498**

N-asetyltransferaasit (NAT) ja glutationi-S-transferaasit (GST) osallistuvat useiden kaikkialla esiintyvien kemiallisten aineiden aineenvaihduntaan, mikä johtaa syöpää aiheuttavien heterosyklisten ja aromaattisten amiinien aktivoitumiseen ja detoksifikaatioon. Koska näiden geenien polymorfismien on kuvattu vaikuttavan ubiikkisten kemikaalien metaboliaan, teimme tämän tutkimuksen selvittääksemme, eroavatko henkilöt, joilla on itse raportoitu kemikaaliyliherkkyys, kontrolleista, joilla ei ole itse raportoitua kemikaaliyliherkkyyttä, NAT2-, GSTM1-, GSTT1- ja GSTP1-polymorfismien genotyyppien frekvenssien jakauman suhteen.", "800:sta koehenkilöstä, jotka vastasivat kymmenen kysymyksen kyselylomakkeeseen kemikaaliyliherkkyytensä vakavuuden osalta, 521 toisiinsa liittymätöntä henkilöä suostui osallistumaan tutkimukseen. Tämän jälkeen analysoitiin NAT2-, GSTM1-, GSTT1- ja GSTP1-geenien geneettiset variantit.", "Tulokset osoittavat merkittäviä eroja niiden henkilöiden välillä, joilla oli ja joilla ei ollut itse raportoitua kemikaaliyliherkkyyttä, NAT2-, GSTM1- ja GSTT1-geenivarianttien jakauman osalta. Tapaukset, joilla oli itse raportoitu kemikaaleihin liittyvä herkkyys, olivat huomattavasti useammin NAT2:n hitaita asetyloijia (kontrolloitu OR = 1,81, 95 % CI = 1,27-2,59, P = 0,001). GSTM1- ja GSTT1-geenit olivat merkitsevästi useammin homotsygoottisesti deletoituja niillä henkilöillä, jotka ilmoittivat kemikaaliyliherkkyydestä, verrattuna kontrolleihin (GSTM1: kontrolloitu OR 2,08, 95 % CI = 1,46-2,96, P = 0,0001; GSTT1: kontrolloitu OR = 2,80, 95 % CI = 1,65-4,75, P = 0,0001). GSTP1-geenivarianttien vaikutukset havaittiin yhdessä GSTM1-, GSTT1- ja NAT2-geenien kanssa.

**Tulos**

Liittyykö itse raportoitu kemikaaleihin liittyvä herkkyys poikkileikkaustutkimus lääkkeitä metaboloivien entsyymien geenivariantteihin?